

移植医療における深在性真菌症

木 内 哲 也

名古屋大学附属病院移植外科 同大学院病態外科学講座

要 旨

臓器移植領域における深在性真菌症は、ほとんどが *Candida* と *Aspergillus* によるものであり、小腸・肝・膵・肺移植での頻度が高い。限られた情報ではあるが移植臓器別に危険因子が挙げられているが、これに基づいた抗真菌薬の予防投与や先制攻撃的使用についてはその効果について十分な証明のなされていないものも多い。術前状態や手術因子、免疫抑制因子も含めた移植領域の特性に基づいた症例の階層化を行い臨床的裏付けに基づいたテーラー・メードの指針に到達するためには、多くの試案と検証とを繰り返していく必要がある。

Key words: 臓器移植 (solid organ transplantation), 深在性真菌症 (invasive mycosis), 予防投与 (prevention), 先制攻撃的治療 (preemptive treatment), 階層化, (stratification)

はじめに

本邦の臓器移植医療は、腎臓移植が既に欧米に劣らぬ長い歴史をもつにも関わらず、近年の生体肝移植の普及といわゆる「脳死移植法」下の心臓移植や肺移植の開始に伴って、急速に一般医療の一部として認識されるようになってきた。深在性真菌症の発生頻度は、腎移植よりも肝移植や肺移植においてずっと高く、本邦においてもその診断と治療のガイドラインが求められ始めた。本稿では、第47回日本医真菌学会総会シンポジウムでの発表をもとに、第1版「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン」をふまえて、欧米の状況を紹介しながら今後の方向性を考える一助としたい。

真菌感染制御からみた臓器移植領域の特性

感染症制御からみた移植領域の特性としては、1) 臓器不全のために移植時には既に免疫不全状態が存在する、2) 移植前の感染治療歴のために菌交代をきたしている場合が少なくない、3) 手術侵襲と初期の不安定な移植臓器機能、さらに免疫抑制導入のために免疫不全が増強される、4) 感染の初期兆候が抑制されるため、診断が遅れる場合がある、5) 治療の際には免疫不全因子の改善が必要なが多い、6) 併用薬剤が多く、相互作用や毒性の増強に留意が必要である、などが挙げられる。一般に細菌・真菌感染の発生は術後の1～2か月間に集中するが、そのリスクは移植臓器、免疫抑制の程度、さらに外科的因子に左右され、状況によっては6か月程度までリスクがある。患者の“総合的免疫低下状態 (net state of immune suppression)”と治療的侵襲、さらに体

内・体外の環境因子を考慮して個々の症例のリスクを判定しなければならない。

臓器移植患者における真菌感染は、ほとんどが *Candida* と *Aspergillus* によるものであり、その全体の頻度は減少傾向にあるものの、重症化した場合の死亡率は依然高い¹⁾。また、侵襲性カンジダ症減少の一方で、アゾール系薬剤耐性菌の増加や、侵襲性アスペルギルス症の増加も認められている²⁾。

移植臓器別にみた真菌感染とその危険因子

深在性真菌症の頻度は、腹部臓器では小腸・肝・膵移植で、胸部臓器では肺移植で高いとされるが、報告によって大きな差がある^{3,4)}。危険因子としては、高用量ステロイド、繰り返す拒絶治療、耐糖能障害、移植臓器機能低下、白血球減少などが挙げられている。心移植、続いて肺・肝移植においては *Aspergillus* の頻度も高い。

肝移植患者では侵襲性カンジダ症の頻度が高く、上記の危険因子に加え、抗生剤の多用、緊急/再移植、経腸管の胆道再建、サイトメガロウイルス感染、腎不全など多様な危険因子が挙げられている^{3,4)}。*Candida* の colonization は、特異性は高くないが、侵襲性カンジダ症のリスクのよい指標となる。外科的技術や移植のタイミングの改善、さらにステロイド使用の減少により、一般に真菌感染の頻度は減少しているが、高度肝・腎不全症例や大量ステロイド使用症例で院内環境が絡むと *Aspergillus* 感染も無視できない頻度になる⁴⁾。侵襲性アスペルギルス症の発症時期は肝移植ではやや早く、播種化する頻度も高い。移植後に低下しない β -D-glucan 値は重症感染や予後のよい指標となる。

肺移植では気道の colonization が多く、特異性は高くないが気管気管支炎や侵襲性感染のリスクを反映する⁴⁾。侵襲性アスペルギルス症のほとんどが *A. Fumigatus* に

別刷請求先：木内 哲也

〒466-8560 名古屋市昭和区鶴舞町65

名古屋大学附属病院移植外科

よるものであり、CMV 感染や拒絶も危険因子とされる⁵⁾。膵移植では腹腔内カンジダ症が圧倒的に多く、ドナ一年齢、膵液の腸管排液、腹膜灌流歴などが危険因子とされる⁴⁾。小腸移植では深在性真菌症の頻度が特に高く、ほとんどはカンジダ症である。腎移植では尿路の *Candida* colonization が感染源として重要である。

臓器移植患者における抗真菌薬投与の現状

臓器移植領域においても、抗真菌薬の予防あるいは先制攻撃的 (preemptive) 投与は、その効果・コスト・毒性などを考慮した上で選択的に行われなければならない。高い発生頻度と予後への影響から、カンジダ症の予防は肝・膵移植のみ、アスペルギルス症予防は肝・肺移植のみが適応となるという意見があるが⁴⁾、これらの領域でも他の臓器でもハイリスク症例のみが対象とされるべきである。

肝移植のハイリスク症例におけるカンジダ症予防にはアゾール系薬剤が用いられる。選択的腸管内除菌の一部として用いられる非吸収性抗真菌薬と比べると colonization の減少はみられるが、侵襲性カンジダ症の予防効果については確証が得られていない^{6, 7)}。気道からの *Aspergillus* 検出は肝移植ではほぼ常に侵襲性病変の存在を意味し、この時点での抗真菌薬投与は“治療”とみなすべきである。Itraconazole (ITCZ) や低容量の amphotericin B (AMPH) のアスペルギルス感染予防効果は証明されておらず、欧米では脂質型 AMPH を予防的に用いる施設も多いが、コストと比較してその効果は十分に証明されていない。

肺移植でもアゾール系薬剤特に ITCZ が気管吻合に由来する気管支炎の治療や侵襲性感染の予防に用いられるが、AMPH 吸入では肺内濃度が上昇しやすく、高い効果が期待できるとされている⁸⁾。ハイリスク症例のアスペルギルス感染予防には、気管吻合が癒合するまでの AMPH 吸入の後に ITCZ を6か月程度投与することが推奨されている⁴⁾。他の臓器の移植における *Candida* 感染予防には fluconazole (FCZ) の使用が多いが、本邦では広いスペクトラムと低い MIC から miconazole (MCZ) も使用される。特殊な真菌として *Pneumocystis carinii* の予防には ST 合剤の効果が確立されている。

深在性真菌症治療の原則は、臓器移植患者においても他の免疫不全症例と変わらないが、可能な限り免疫抑制剤は減量すべきであり、異物や感染巣の外科的除去を平行して行うことが重要である。Micafungin (MCFG) の登場まで、高用量のアゾール系薬剤と AMPH が治療薬の中心であったが、腎を中心とした副作用が大きな障害であった。特にアゾール系薬剤では免疫抑制剤の代謝に与える影響にも留意すべきである。欧米では脂質型 AMPH も多用されているが、そのコストと比べ治療成績には限界がある。MCFG についてはその役割が期待されているが、移植領域での予防・先制攻撃的使用についてはまだ十分なデータがない。

今後のガイドラインに求められるもの

他の免疫低下症例と同様に、臓器移植患者では深在性真菌症の初期診断が遅れがちで、診断あるいは強く疑ってからは、免疫不全因子や薬物相互作用・毒性の存在から治療が難しいことが少なくない。そのため、臓器を問わずに一律の抗真菌薬予防投与が行われる場合が依然少なくない。重症化を未然に防ぐ必要のあることはいまでもないが、経験的に行われている予防あるいは先制攻撃的治療には明確なデータのないものも少なくなく、コストの面ばかりでなく耐性株の増加も着実に認められている。

各臓器別に、移植前因子、手術因子、異物留置因子、全身状態因子、移植臓器機能因子、免疫抑制因子からなる特異的な危険因子を定量化し、症例を階層化した上でハイリスク症例に対する予防あるいは先制攻撃的治療を行い、それぞれのリスク群におけるプロトコルの効果を判定すべきであるが、領域の性格上、施設間の症例の構成や数の差からも、十分な確証の得られている知見はきわめて限られている。ガイドラインには、本来確証に裏付けられた事項のみが記載されるべきであるが、欧米のものがそうであるように、少なくとも「多くの経験則と臨床的裏付けの恩恵が得られ、かつ具体的である」ことを目標に、情報を「信頼度」別に網羅し提供する役目を負っている。特に本邦で汎用されている血清学的診断法の位置づけについては、諸外国のデータの蓄積がなく、菌学的・画像的・臨床的診断指標との間の位置づけが示されていかなければならない。今回編まれたガイドラインは、これらの問題に“手を着けた”ところであり、多くの試案と検証を繰り返して、精力的に改訂されていくべきものであると考える。

おわりに

欧米の臓器移植領域においても、深在性真菌症を論じる際には、“常に疑い (high index of suspicion)”, “貪欲に培養検体を採る (aggressive acquisition of specimens for culture)” といった表現が用いられる⁹⁾。抗菌薬使用のガイドラインがそうであるように、深在性真菌症において、各臓器別の移植領域の特性と多様性に対応し、危険と無駄のない臨床的治療開始あるいは予防基準 (抗真菌薬によらないものも含まれる)、状況に合わせた抗真菌薬の使用基準が示され、完全なテーラー・メイド医療にたどり着くまでは、今後長い過程が必要になるものと思われる。今回の「ガイドライン」がその小さな第一歩となることを願って止まない。

文 献

- 1) Paya CV: Fungal infections in solid-organ transplantation. Clin Infect Dis 16: 677-688, 1993.
- 2) Alexander BD: Prophylaxis of invasive mycoses in solid organ transplantation. Curr Opin Infect Dis 15: 583-589, 2002.
- 3) Patel R, Paya CV: Infections in solid-organ transplant

- recipients. Clin Microbiol Rev **10**: 86-124, 1997.
- 4) Singh N: Antifungal prophylaxis for solid organ transplant recipients: seeking clarity amidst controversy. Clin Infect Dis **31**: 545-553, 2000.
 - 5) Cahill, BC, Hibbs JR, Savik K, *et al.*: *Aspergillus* airway colonization and invasive disease after lung transplantation. Chest **112**: 1160-1164, 1997.
 - 6) Collins LA, Samore MH, Roberts MS, *et al.*: Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. J Infect Dis **170**: 644-652, 1994.
 - 7) Lumberras C, Cuevas-Mons V, Jara P, *et al.*: Randomized trial of fluconazole versus nystatin for prophylaxis of candida infection after liver transplantation. J Infect Dis **174**: 583-588, 1996.
 - 8) Reichenspurner H, Gamberg P, Nitschke M, *et al.*: Significant reduction in the number of fungal infections after lung, heart-lung, and heart transplantation using aerosonized amphotericin B prophylaxis. Transplant Proc **29**: 627-628.
 - 9) Hadley S, Karchmer AW: Fungal infections in solid organ transplant recipients. Infect Dis Clin North Am **9**: 1045-1074, 1995.

Invasive Mycosis in Solid Organ Transplantation

Tetsuya Kiuchi

Department of Transplantation Surgery, Nagoya University Hospital,
Department of Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine,
65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8560, Japan

Invasive mycosis in solid organ transplantation is mainly caused by *Candida* and *Aspergillus*, and its risk is higher in small bowel, liver, pancreas, and lung transplantation. Although limited analyses propose not a few risk factors for invasive mycosis in respective transplanted organs, the efficacy of prophylactic use of antifungal agents or preemptive treatments based on the information is not fully supported by prospective randomized controlled clinical data. The final guideline should be helpful for tailor-made evidence-based management based on the stratification of patients by pretransplant, surgical, immunosuppressive and organ specific characteristics. The process of repeated proposals and verification in a large number of patients is necessary.

この論文は、第47回日本医真菌学会総会の“シンポジウム3：深在性真菌症におけるガイドラインをふまえた今日的臨床”において発表されたものです。