

総 説

臓器移植領域における深在性真菌症： 予防と先制治療は如何にあるべきか？

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

我が国でも実質臓器移植における感染症が議論される機会が増えているが、腎臓移植以外の領域での臨床経験期間はまた短く、生体臓器移植の経験も肝臓を除くと極めて限られている。臓器移植患者における深在性真菌症のリスクは、移植される臓器の種類や免疫抑制の強さばかりでなく、移植時の臓器不全に伴う免疫不全状態や感染歴に大きく依存しており、手術因子や術後の侵襲因子と併せて総合的に、かつ経時的にリスクを評価する必要がある。こうしたリスク評価の上に立った予防処置に加え、さらに臨床症状・画像情報・監視培養・血清学的指標を定量化して先制治療が開始されることが望ましい。臓器毒性が低く治療効果の高い新しい抗真菌薬の出現に伴って治療の概念も変化していく可能性がある一方で、安易な印象的先制治療開始の傾向もみられている。欧米で得られた知見をそのまま我が国の臓器移植医療に適用できるかどうかはまだ疑問であり、我が国における診断・疫学・危険因子、さらに抗真菌薬の予防的・先制治療的使用の基準を求めるためには、広範な情報の集積が必要である。

Key words: 臓器移植 (solid organ transplantation), 深在性真菌症 (invasive fungal infection), 予防 (prophylaxis), 先制治療 (preemptive therapy)

はじめに

我が国で生体肝移植が始まった1990年代あたりから、造血幹細胞移植に代表される細胞移植、角膜・皮膚・骨移植に代表される組織移植と対をなすものとして、実質臓器（いわゆる血管付き臓器）移植が一般医療として話題になる機会が増え、感染症学の分野でも頻繁に取り上げられるようになった。実際には、臨床臓器移植は腎臓移植に始まり、その歴史は我が国でも既に半世紀におよんでいるが、移植の実現がいわゆる生命維持臓器に至るにおよんで、感染症の頻度も高くなり、我が国でもその対策を体系化する必要が生じてきたものと思われる。深在性真菌症の領域もその例外ではない。

しかしながら、腎臓移植を除くと、我が国の臨床臓器移植の歴史は欧米諸国に約20-30年遅れて始まっている。一方、欧米諸国においても、手術手技・免疫抑制剤・抗微生物薬の進歩に伴って、移植感染症の疫学とその予防・治療の考え方にはこの数十年の間に少なからぬ変化が見られている。我が国の臓器移植医療における感染症学が、短期間の内にこの変化を繰り返していくのか、それとも欧米の教訓を基に、これらを経由せずに新しい解決策をみつけていくのかは興味深いところである。

我が国の臓器移植医療の現状

1997年10月にいわゆる脳死臓器移植法が可決され、1999年に初めての脳死下臓器提供が行われて以来、2005年までの7年間に行われた脳死下臓器提供はわずか40例（腎移植54例、肝移植30例、心移植29例、肺移植24例、膵腎移植18例、膵移植3例、小腸移植1例）であり、年間平均5例という提供数は、人口が2倍強のアメリカのわずか1,300分の1に過ぎない。こうした一方で、増え続ける末期臓器不全の需要に応える形で、心臓以外のほぼすべての臓器において生体ドナーからの臓器移植が始まっている。

生体腎移植は我が国では1956年に始まり、2004年までに13,200人が移植を受け、その数は最近10年間でも80%の増加を示している。同時に1960年代には心臓死ドナーからの腎移植（いわゆる献腎移植）が始まり、2004年までに4,500例に達している。生体肝移植は1989年に導入され、1999年以降は成人症例が過半数となり、2004年までに3,200例が移植を受けている。最近10年間の症例数の増加は、約7倍にも及んでおり、健保適用の拡大によってその需要はますます増大している。生体肺移植は1998年に始まり、その数は2004年までにまだ45例である。生体小腸移植は1996年に始まり（総数8例）、最近では生体膵臓移植や膵島移植も始まっている。

このように、我が国における臓器移植の経験は、腎臓と肝臓を除くとまだ限られており、これらから果たして

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,
同大学院病態外科学講座

臓器移植領域の深在性真菌症についての‘経験則’を正しく導き出してゆけるのかは定かではない。

臓器移植領域における深在性真菌症の特性

臓器移植医療で誰もが思い浮かべるのは拒絶反応を抑える免疫抑制療法である。臓器移植で用いられる免疫抑制剤は、主としてリンパ球系（T細胞系）の抑制を目的としたものが多く、タクロリムス・シクロスポリン・アザチオプリン・ミコフェノレート（MMF）・OKT3・ラパマイシンなどがその代表である。一方、平行して用いられる副腎皮質ステロイドはリンパ球系のみならず好中球系の機能も強く抑制する。真菌に対する感染免疫を考慮する時、*Aspergillus*や*Candida*では好中球の機能が強く影響するが、*Cryptococcus*ではむしろT細胞系の機能が主体になるといわれ、こうした知識は深在性真菌症発症後あるいはハイリスク群における免疫抑制の調節に際して重要になる。

しかしながら、臓器移植患者における感染症を考える場合に考慮すべき最大のポイントは、多くの患者が既に移植時に末期臓器不全に伴う免疫不全状態にある点であり、特に免疫担当臓器の場合はこの影響が大きい¹⁾。さらに症例によっては、原疾患のために移植前に強い免疫抑制治療を受けていたり、細菌・真菌感染を繰り返すことによって菌交代が起きている場合も少なくない。移植治療のタイミングが遅れることによる予後不良の背景の多くが感染症であることが、この点を如実に表している。大きな手術侵襲や免疫抑制の導入、さらに早期の不安定な移植臓器機能などの因子も感染症のリスクを層別化する要因にはなるが、特に深在性真菌症のリスクについては、移植時の患者の状態の影響が大きい。

一方、臓器移植後には免疫抑制剤や臓器機能不全の影響で感染症が定型的初期兆候を欠く場合のあること、さらに、治療に際しては宿主の免疫抑制状態（net state of immune suppression）の是正が大きな因子となること²⁾、抗真菌薬と免疫抑制剤との薬物相互作用や、併用による臓器毒性の増強に特別な留意が必要な点などが上げられる。

移植臓器から見た深在性真菌症

臓器移植領域においても、他の領域と同様に深在性真菌症の起因为は主として*Candida*と*Aspergillus*である。*Cryptococcus*によるものも無視できないが、その頻度は

ずっと小さくなる。Table 1³⁾に示すように、腹腔臓器移植では肝・膵・小腸移植で、胸腔臓器移植では肺移植で頻度が高いとされるが、報告によって大きなばらつきがあり、同じ臓器の移植でも患者集団が均一でないことを示していると同時に、診断基準が必ずしも一定でないことも影響していると思われる。たとえば小腸移植などでは、世界全体の症例も限られており、個々の施設の少ない症例での分析が大きな誤差を与えている可能性もある。起因为としては、肝・肺移植で*Aspergillus*の頻度が比較的高いが、心移植では過半数が*Aspergillus*となっている。これらのデータは、それぞれの臓器の移植が、感染免疫のどの部分に影響を与えるかを示唆する点で興味深い。心移植のデータに関しては、報告の古いものが多く最近の状況を反映していない可能性があるとの指摘もある。

肝移植に例をとって言えば、1997年11月から99年6月までの京都大学での生体肝移植症例166例のうち、移植後1ヶ月以内に監視培養で真菌を検出した症例は46%（清潔部位が約半数）であり、*non-albicans Candida*は8%を占めた。13%の症例では既に術前から真菌が検出されていた。続く99年7月から2000年10月までの145例では、術後1ヶ月以内の検出が56%、*non-albicans Candida*は12%、*Aspergillus*が2%と、*C. albicans*以外の真菌の増加傾向を認めた（術前陽性症例23%）。一方、2003年10月から2005年9月までの名古屋大学での生体肝移植症例でも、移植後の真菌培養陽性率は60%と大きく変わってはず、肝移植患者で菌交代の頻度が高いことを示している。真菌のcolonizationは深在性真菌症に対して感受性も特異性も高いとはいえないが、検出部位数が増える（3-4部位以上）と重症感染による死亡のリスクは有意に高く、ひとつのリスクを表す指標となる。また、京都大学での同時期の移植後1ヶ月以内のβ-D-glucan陽性率は51%（G-test）と29%（Wako）、名古屋大学では29%（Wako）であった。β-D-glucanも深在性真菌症への感受性・特異性は必ずしも高くないものの、高値持続症例では重症感染の頻度と予後が不良となっている（ただし、β-D-glucanの代謝が肝臓内系であることを考慮すると、真菌症自体の指標でなく肝の免疫能の指標となっている可能性がある）。

深在性*Candida*感染（多くは播種性カンジダ症とカンジダ血症）については、肝移植領域を中心に発症のリスクを規定する因子が数多く報告されている¹⁾。一方で、

Table 1. Incidence and pathogen of invasive fungal infection in solid organ transplant recipients

Transplanted organ	Incidence of IFI	Causative fungi % [Mortality %]			
		<i>Aspergillus</i>	<i>Candida</i>	<i>Cryptococcus</i>	Others
Kidney	0-20%	0-26 [20-100]	76-95 [23-71]	0-39 [0-60]	0-39 [55]
Heart	5-21%	77-91 [78]	8-26 [27]	NA [NA]	NA [NA]
Liver	4-42%	1-53 [50-100]	35-91 [6-77]	3-7 [0-22]	3-7 [100]
Lung (+Heart)	10-36%	20-50 [21-100]	41-73 [27]	18-26 [NA]	18-26 [NA]
Small bowel	33-59%	0-4 [0-100]	80-100 [0-5]	NA [NA]	NA [33]
Pancreas (+Kidney)	6-38%	0-3 [100]	97-100 [20-27]	NA [NA]	NA [NA]

侵襲性 *Aspergillus* 感染に関しては、欧米でもその頻度がわずかず増加しており、我が国でも既にその傾向が現れている。最近のスペインからの報告では、やはり心・肺・肝移植においてその頻度が高く（2-3%）、心移植や腎移植では6-7割が移植後3ヶ月間に集中するのに対し、肝移植では6ヶ月付近までこのピークが延び、肺移植では過半数が6ヶ月以降に発症している⁴⁾。臓器を問わずに見ると、早期（3ヶ月以内）の発症危険因子は、腎不全、昇圧剤の使用、細菌感染症、ICU再入室、CMV感染症など *Candida* 感染と共通するものが多いが、慢性期発症の危険因子としてさらにPTLD、慢性拒絶などの強い免疫抑制や高齢などの因子が挙げられている。興味深い点は、胸部臓器移植では約3分の2が結節型や肺炎型をとるのに対し、肝移植では過半数が播種性（胸部臓器移植では3割程度）となっている点である。これは移植患者の感染免疫が、移植臓器あるいは移植時の不全臓器によって大きく異なる可能性を示唆するものと思われる。

予防・先制治療・標的治療の考え方

近年では、低毒性の新しい抗真菌薬が次々に市場に出ているため、今後、治療概念が変化していく可能性があるが、一般に、臓器移植患者の深在性真菌症は、確定診断が得られてからの治療では救命率が極めて低いと考えられてきた。真菌の colonization（特に清潔部位）が複数部位に認められる症例が、全身状態の不良や強い免疫抑制下に置かれる場合には、予防的抗真菌薬投与の対象となり、さらに画像的な疑いや臨床症状を伴う場合には、先制治療（preemptive treatment）の対象となるが、colonization・画像所見・臨床症状の組み合わせのどこで予防投与を開始し、どこで先制治療を開始するかの判断はしばしば容易ではない。深在性真菌症が‘proven’・‘probable’・‘possible’である基準としてしばしば用いられる EORTC/NIAID の診断基準は、担癌患者と造血幹細胞移植患者を念頭に考案されたものであるが、さらに“臨床的・疫学的研究での使用を意図したもので、（予防・治療）臨床的決定に使用することを意図したものである”と銘記されている⁵⁾。この基準が実質臓器移植患者にそのまま当てはめることができるのか、さらに、‘probable’あるいは‘possible’ infection の定義が確定診断前の必要かつ有効な先制治療の指標となり得るかの検証は行われていない。

一般に、肝移植における消化管、肺移植における気道の真菌 colonization は感染の危険因子とされる。ある報告では、肝移植と肺移植における *Aspergillus* 感染の頻度は2%対6%、そのうち播種性となる頻度は50-60%対15-20%であるのに対し、*Aspergillus* colonization の頻度は0.5%対23%であった⁶⁾。逆に、気道あるいは粘膜部位から *Aspergillus* が検出された後で侵襲性アスペルギルス症を発症する確率（PPV）は肝移植で41-72%と高いが、肺移植では16%と低い（造血幹細胞移植60-82%、腎移植30-45%）⁷⁾。これは、肝移植における筆者らの経験と

よく一致する。肺移植後の気道の *Aspergillus* colonization は感染のハイリスクとして抗真菌薬予防投与の対象とされるが、逆に、肝移植ではこの時点の抗真菌薬投与は先制治療に近いことを示している。

欧米でも、実質臓器移植における深在性真菌症予防のための抗真菌薬投与には施設間のばらつきが大きい。こうした中で、過度の予防投与を戒めるグループは、腹腔臓器では肝 (*Candida*・*Aspergillus*)・膵 (*Candida*) 移植、胸腔臓器では肺移植 (*Aspergillus*) で、それぞれ証左の得られたハイリスク群のみで予防投与が許容されるとしている⁸⁾。具体的には、肝・膵移植の *Candida* に対しては FLCZ 4週間、肝移植の *Aspergillus* に対しては liposomal-AMPH 4週間、肺移植では AMPH エアロゾル+ITCZ 4-6ヶ月、などである。この提言は、臨床研究として有意差のあった項目を中心にハイリスク群を定義しているが、たとえば肝移植を例にとっても、劇症肝炎で移植前にステロイド剤を多用した例に移植後の真菌感染が多いことは我が国でも経験されるが、再移植例・再手術例・長時間手術・大量輸血・腎不全例などで必ずしも深在性真菌症が多いという印象はなく、また、こうした症例に予防投与を行うことの有効性を評価した RCT は少ない。

本来、臓器移植患者における深在性真菌症のリスクは移植される臓器や移植手術後の時期だけに規定されるものではなく、症例ごとの個別化が必要である。症例ごとに移植術前の危険因子（病態・重症度、感染の既往、薬物治療歴など）を評価定量化し、移植手術因子（操作部位、手術の大きさ・出血量・時間など）を考慮し、さらに移植後は全身状態を含めた宿主因子と、免疫抑制剤ばかりでなく異物留置や外科的合併症なども含めた治療的侵襲によって‘net state of immune suppression’を経時的に評価してリスクを決定すべきである⁹⁾。こうしたリスク評価の上に立った予防処置に加え、さらに臨床症状・画像情報・監視培養（清潔部位か不潔部位か、単発か複数か）・血清学的指標を指標に先制治療（preemptive therapy）あるいは経験治療（empiric therapy）が開始されることが望ましい。

今後へ向けた展望

他の領域にも共通するが、一般に免疫能低下の強い臓器移植領域の急性期患者では、無菌部位・膿からの菌学的確定を待っての標的治療では救命できない（少なくとも新しい世代の抗真菌薬が出現する前は）という経験から、広範囲の予防と早めの先制治療を開始する傾向が少なくなかった。しかしながら、症例経験の増加と技術的な進歩、さらに移植を受ける患者側のタイミング（病態）が適正化される中で、一律の予防（universal prophylaxis）からハイリスク症例に絞った標的予防（targeted prophylaxis）へ、印象や経験に基づいた先制治療から証左に基づいた先制治療へと進化していく傾向が徐々にみられている。

しかしながら、我が国はもとより欧米でも施設ごと（あるいは個人の）経験あるいはデータ収集にはその量

にも質にも限りがあり、実際、臓器移植領域の深在性真菌症に関する evidence は依然少なく、十分な症例数で適性に行われた RCT あるいは meta-analysis はほとんどないと言ってよい⁷⁾。

臓器毒性が低く、効果の強い抗真菌薬が次々に使用可能になる中で、有効な治療開始の閾値が以前より上がっている可能性がある一方で、安易な経験的・印象的治療開始の危険も高まっている。後者の傾向は、臓器毒性はもとより将来の耐性株出現の危険や、決して無視できない医療費の増加に結びつく危険もはらんでいる。

欧米の論文解析の結果をそのまま我が国の臓器移植医療に当てはめることが妥当でない可能性は極めて高く、一方で個々の施設で経験する症例に限られている以上、診断・疫学・危険因子、さらに抗真菌薬の予防的・先制治療的使用に関する詳細な情報交換あるいは登録・解析制度 (registry) が必要になってくると思われる。

参考文献

- 1) 木内哲也, 光武耕太郎: 臓器移植領域. 深在性真菌症のガイドライン作成委員会 編, 各領域における深在性真菌症の診断・治療 - ガイドライン理解のために. 医歯薬出版, 東京 2004年, 53-62.
- 2) Rubin RH: Fungal and bacterial infections in the immunocompromised host. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* **12**: S42-48, 1993.
- 3) Fishman JA: Fungal infection (Guidelines for the prevention and management of infectious complications of solid organ transplantation). *Am J Transplant* **4**(Suppl 10): 110-134, 2004.
- 4) Gavalda J, Len O, San Juan R, *et al.*: Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-controlled study. *Clin Infect Dis* **41**: 52-59, 2005.
- 5) Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, *et al.*: Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* **34**: 7-14, 2002.
- 6) Singh N: Antifungal prophylaxis for solid organ transplant recipients: seeking clarity amidst controversy. *Clin Infect Dis* **31**: 545-553, 2000.
- 7) Peterson DL, Singh N: Invasive aspergillosis in transplant recipients. *Medicine* **78**: 123-138, 1999.
- 8) Singh N: Fungal infections in the recipients of solid organ transplantation. *Infect Dis Clin North Am* **17**: 113-134, 2003.

Invasive Fungal Infection in Solid Organ Transplantation: Toward Evidence-Based Prophylaxis and Preemptive Treatment

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

Although the opportunity to discuss infectious complications in solid organ transplantation is increasing in Japan as elsewhere, the length of clinical experience in extra-renal transplantation is still short and even experience in living donor organ transplant is very limited except for those involving the kidney or liver transplantation. Risk of invasive fungal infection in organ transplant recipients is highly dependent on the immunocompromised status accompanying end-stage organ failure before transplant operation and on the resultant history of infectious complications. These factors as well as surgical and postoperative should be incorporated in a systematic and dynamic manner to evaluate risk of invasive fungal infection. In addition to prophylactic management based on such risk evaluation, it is desirable that preemptive treatment be started on quantification of clinical symptoms, imaging diagnosis, screening culture, and serological indices. Emergence of newer and more potent antifungal agents with lower toxicity potentially changes the concept of antifungal treatment. On the other hand, early and impression-oriented preemptive treatment has tended to increase. It is still questionable whether the knowledge obtained from Western experience can be directly applied to solid organ transplant medicine in Japan. Extensive and detailed clinical experience is mandatory to pursue diagnosis, epidemiology, and risk factors in Japan and establish our criteria for prophylactic and preemptive use of antifungal agents.