

特別発言

臓器移植と感染症

白倉 良太

大阪大学大学院医学系研究科分子治療学講座臓器移植学

Organ Transplantation and Infection

Ryota SHIRAKURA

Division of Organ Transplantation, E9

Department of Molecular Therapeutics

Osaka University Graduate School of Medicine

Since 1950's, over 600,000 cases of kidney allotransplantation have been performed. Heart, liver, pancreas and lung transplantation also have been established, and an excellent results are obtained by amazing progress of immunosuppressive therapy and technical innovation. The cause of death for organ transplant recipients is a little bit different depending on the organ, and different on post-transplant period. In the first 30 days, mortality is primarily related to technical complications and non-CMV infections. For the remainder of the first year, acute rejection and non-CMV infections are the leading causes of death. Beyond 5 years after transplantation, allograft vasculopathy accounts for 30% of death, followed by malignancies (23%) and opportunistic infections. Despite the pre-transplant severe disability, functional status of long surviving recipients continues to be excellent without activity limitations at 10 years after transplant. However, the long survivors should have a lifelong immunosuppressive therapy, and so have the risk of infectious diseases. They therefore have to take some kinds of anti-infectious drugs, and have to wear mask out of doors and wash hands every time when they come home.

はじめに

耳鼻咽喉科領域の感染症と臓器移植がどの程度関連するのか、免疫抑制剤をどの程度使用すると感染症のリスクが高まるのか等を論じる前に、臓器移植の現状を示し、移植患者が感染症とどのように闘っているかを紹介しなければならないだろう。世界の臓器移植の現況を心臓移植を中心に紹介するが、臓器移植法が施行されて6年以上たっ

た今も遅々として進まない日本の事情などは今回のシンポジウムの目的にはそぐわないと思ったので割愛した。

世界の現況

1) 移植実施数

1954年に臨床応用に成功した腎臓移植は、現在世界の60以上の国で行われており、通算で60万例

以上に達している。他の臓器の移植も1980年以降に急速な進歩をとげ、数も急増した。通算すると肝臓が14万例を超え、心臓が8万例に迫っており、肺および膵臓が2万例前後に達している。

欧州会議の移植委員会のもとに設置された調査機関 (Transplant Procurement Management recognized by Transplant Committee of the COUNCIL OF EUROPE) が毎年世界の国別移植例数を調査集計している。それによると、2004年の人口100万人あたり (以下「PMP」と略す) の脳死ドナー数は、スペインが34.6人でダントツに多く、アメリカ (24.4)、オーストリア (21.5)、イタリー (21.1)、フランス (21.0)、ベルギー (20.8) と続く。因みに日本は0.04PMPで世界20位に入らない。アメリカを例にとってみると (UNOS; United Network for Organ Sharingの統計による)、人口が多いので脳死下提供数は約6,500になり、提供された各臓器の数は2004年度、腎8,666、肝5,671、心2,057、肺1,075だった。この心臓移植の数2,057が世界のどのような位置にあるかをみると実数ではダントツに多く、COEの統計によると次はドイツの384例、イタリーの331例、フランスの317例、スペインの283例である。しかし、PMPでみるとノルウェーの7.4がトップで、オーストリアが7.3で2位、アメリカは6.9で3位になる。

2004年度に限ってみると上記のようになるが、年次別に数を見ると現在の移植医療の問題点が浮き彫りになる。Fig. 1は世界の心臓移植の年度別実施数を示す。1980年以降約15年間に指数関数的に増加して4,500近くに達したが、以後漸減して年間3,000例を切る状態になっている。アメリカとそれ以外の国に分けてみると、アメリカ以外が半減しているのがわかる。PMPでみるとこの10年でヨーロッパ各国の心臓移植数が半分になっている。各移植ネットワークが詳細に分析しているが、半減の理由はまだわかっていない。一方、腎臓、肝臓、肺の年次移植数 (この場合の統計は脳死移植と生体移植の合計) は漸増または横ばい状

態である。Fig. 2はアメリカUNOSの統計による腎移植のドナー数である。脳死移植が微増にとどまっているのに対して、生体腎移植のドナー数が15年で約7倍になっており、2000年に死体と生体が逆転している。脳死ドナーは腎臓を2人のレシピエントに提供するので、移植数は脳死腎移植がまだ多いが9,356 vs. 6,647で15年前の7,321 vs. 2,094と比べて大きく様変わりしている。脳死移植の待機者数が年度末の統計で47,000人を超えており、深刻なドナー不足のため生体からの移植に移行していると考えられる。

2) 成績

Fig. 3は移植後経時的にみた臓器別グラフト生着率である。移植後10年で、多くの臓器は生着率が50%を切る。膵臓、肺、小腸は5年以内に50%

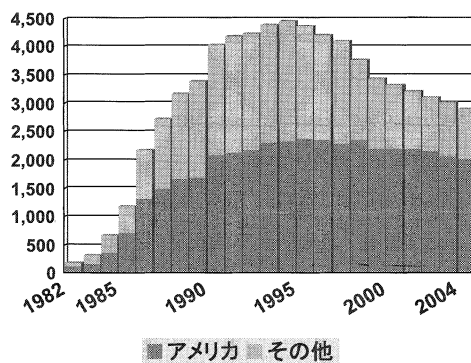


Fig. 1 世界の心臓移植実施数 (年次別)
(出典：国際心・肺移植学会の統計より)

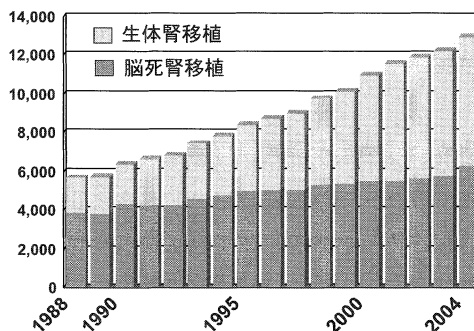


Fig. 2 アメリカの腎臓移植実施数
(出典：UNOSの年次統計)

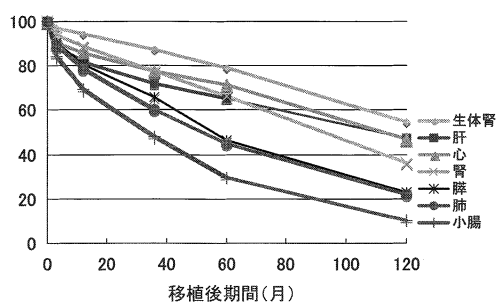


Fig. 3 アメリカの臓器別生着率
(出典：UNOSの年次統計)

を割り、他の臓器とは明らかに異なる。この数字をどう解釈するか。いいのか、悪いのか。

心臓移植患者を例にとると、移植前の患者さんの状態は93%の人が補助人工心臓をつけているか、ベッドからおりてトイレに行くこともできないほどの重症心不全状態にあり、待機中約半数の方が死亡する。そのような人が移植を受けると、生存者の98%の方が元気に社会復帰できるようになる。透析のある腎臓移植待機患者は別にして、移植を受けることのできない人は3年以内に全員死亡することを考えると上記グラフト生着率の数字以上の効果があると言える。

3) 免疫抑制療法

臓器別に若干の違いがあるが、移植後急性期(30日以内)をすぎるとステロイド、代謝拮抗薬、カルシヌリン阻害薬の3剤併用療法となる。ステロイドはできれば中止したいので各臓器とも減量・中止を試みるが、少なくとも80%の患者さんでは中止できていない。代謝拮抗薬は有史以来アザチオプリンが使用されてきたが、最近各臓器ともミコフェノール酸・モフェチルに取って代わられている。カルシヌリン阻害薬にはタクロリムスとシクロスポリンがあるが、心臓以外の臓器ではタクロリムスを使用する例が多い。

4) 死亡原因

移植後の死亡原因を見ると、臓器によって多少の特異性があるが、だいたい同じで、移植早期(約3ヶ月)と遠隔期で大きく異なる。早期は技術的

な原因による移植臓器の機能不全と細菌感染症の頻度が高く、急性拒絶反応がそれに次ぐが比較的少ない。術後3ヶ月を過ぎると細菌感染症と急性拒絶反応が相半ばして多くを占めるようになる。3年を過ぎると、慢性拒絶反応と悪性腫瘍が主たる死因(20%弱)を占めるようになり、感染症(10%)ではウイルスや真菌、薬剤耐性菌による日和見感染が多くなる。5年以上になると急性拒絶反応は1%以下となる。遠隔期、感染症と関連深いリンパ腫(post-transplant lymphoproliferative disease; PTLD)が増加(5%)する。エプシュタイン-Bウイルス感染症が原因と考えられており、早期に免疫抑制剤を減量すると治癒することがわかり、最近では発症が0.5%にまで減少している。

臓器移植後の感染症

1) 移植後の時期と感染症原因菌

移植後急性期(1ヶ月以内)は移植以外の術後と大差なく、細菌(黄色ブドウ球菌、緑膿菌、腸球菌)感染症が多い。その他では真菌、特にカンジダ感染症をみることがある。遠隔期(3ヶ月以降)は日和見感染が主となる。細菌ではレジオネラ、結核菌の感染がみられる。真菌感染で重症化するのはアスペルギルス、クリプトコッカスによる肺炎で、ニューモシスチス・カリニ、トキソプラズマによる肺炎も時に致命的となる。ウイルスではヘルペス属(CMV, HSV, VZV, EBV)の感染症に注意する必要がある。

2) 感染ルート

長期入院になると、病院感染による日和見感染症に注意する必要がある。長期にわたって免疫抑制療法を続ける関係で、術前から保有している病原微生物の再燃が問題になる。ヘルペス属ウイルスやニューモシスチス・カリニ、トキソプラズマといった原虫もさることながら、副鼻腔や咽頭に保菌される緑膿菌や常在菌による肺炎も考えておかなければならない。移植に特有な感染ルートとして、移植臓器を介したドナー由来の感染症があ

品 目	用 量	方 法	期 間
第一世代セフェム系	1-2 g	iv 6 時間毎	3 日間
アミノグルコシド系	1 mg/kg	iv 12 時間毎	1 日間
経口セフェム系 or ペニシリン系	1 g	po 6 時間毎	4-10 日間
ナスタチン懸濁液	15 ml	経口 毎食後	3-6 ヶ月間
ST 合剤 (バクタ)	1 錠	経口 毎朝 または 経口 朝 3回/週	3-6 ヶ月間 一生涯
アシクロビル	600 mg	経口 毎食後	3-6 ヶ月間

Table 1 予防的抗菌薬療法 (心移植の場合)

る。ドナーの肝炎ウイルスやHIV, HLTV-1は提供前に検査して陽性の場合は移植を断念することになっている。CMV抗体陽性のドナーの臓器は原則CMV抗体陽性のレシピエントに移植される。また、臓器 (肝, 腎) によってはHCV抗体陽性ドナーからHCV抗体陽性患者に移植することがある。最近、西ナイル熱, 狂犬病が移植臓器を介して感染した事例が報告された。

3) 移植後の予防的抗菌薬療法

心臓移植後の抗菌薬療法をTable 1に示す。術直後の抗生剤投与は移植以外の術後と大差ないが, 日和見感染の予防は長期にわたって行われる。

お わ り に

紙面の都合もあり, 肺移植患者の術前, 術後管理と慢性副鼻腔感染症 (保菌を含む) の関連については他の執筆者 (シンポジスト) が詳しく報告されると思い省略した。

参考文献 (ウェブサイトのアドレス)

- 1) The ISHLT (The International Society for Heart and Lung Transplantation) International Registry for Heart and Lung Transplantation : <http://www.isHLT.org/registries/heartLungRegistry.asp>
- 2) United Network for Organ Sharing (UNOS) : <http://www.unos.org/data/about/viewDataReports.asp>
- 3) International Registry by Transplant Procurement Management recognized by Transplant Committee of the COUNCIL OF EUROPE : <http://www.tpm.org/>

〈ウェブサイトのアドレスしかない理由〉

データはネットワークまたは国際学会の年次統計から引用したが, COE, UNOS, ISHLTのデータはウェブ上に公表されているが, まとまった文献にはなっていない。感染症も臓器毎の文献はあるが, いずれもデータは古いし, 世界のデータを集計したものは活字にはなっていない。

連絡先: 白倉 良太

〒565-0871

吹田市山田丘 2-2

大阪大学大学院医学系研究科 E9

病態制御医学専攻分子治療学講座臓器移植学

TEL 06-6879-3062 FAX 06-6879-3069