
シンポジウム

小児生体肝移植とEBウイルス (EBV) 感染症

岡 島 英 明¹⁾ 猪 股 裕 紀 洋¹⁾ 増 山 宏 明²⁾ 伊 川 廣 道²⁾
尾 池 文 隆³⁾ 江 川 裕 人³⁾ 瓜 生 原 健 嗣⁴⁾

1) 移植外科／小児外科 熊本大学医学部附属病院

2) 小児外科 金沢医科大学

3) 移植外科 京都大学

4) 臓器応答探索医学講座 京都府立医科大学

Epstein-Barr (EB) Virus Infection in Pediatric Living Donor Liver Transplantation

Hideaki OKAJIMA¹⁾, Yukihiro INOMATA¹⁾, Hiroaki MASUYAMA²⁾, Hiromichi IKAWA²⁾,
Fumitaka OIKE³⁾, Hiroto EGAWA³⁾, Kenji URYUHARA⁴⁾

1) Department of Transplantation / Pediatric Surgery, Kumamoto University Hospital

2) Department of Pediatric Surgery, Kanazawa University Hospital

3) Department of Transplantation Immunology, Kyoto University Hospital

4) Department of organ interaction research medicine, Kyoto Prefectural University Hospital

Between 1990 and 2004, a total of six hundred and fifty five pediatric living donor liver transplant recipients in Kyoto University Hospital, Kanazawa Medical University Hospital and Kumamoto University Hospital were studied. EB virus infections occurred 10.8% of patients. After recover from EB virus infection, 23% of the patients could completely discontinue immunosuppressants and more than 50% of the patients could reduce the dose of immunosuppressant. Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD) was diagnosed in 2% of all patients and 17% of the patients with EB virus infection. The mortality of the children with PTLN was 42%. Real-time PCR was useful for diagnosis and monitoring of EB virus infection and was able to quickly detect EB virus infection in order to start treatment earlier. Early diagnose and early start of treatment for the patients with EB virus infection are important to improve the outcome after pediatric living donor liver transplantation. EB virus infection should be considered in children with non-specific upper airway infections after liver transplantation.

はじめに

生体肝移植は1988年にブラジルで世界最初に行われ本邦では1989年に島根医科大学で胆道閉鎖症の子供に対して行われたのが最初である。その後京都大学、信州大学などで行われるようになりすでに15年以上が経過した。現在までに3000例以上行われ年間では500例前後の症例が生体肝移植を受けている。その中で小児症例はおよそ年間150例である (Fig 1)。生体肝移植症例の予後にもっとも関係しているのが感染症である。術後免疫抑制剤の投与は不可欠でありこれに伴い感染症の危険性も高くなる。特に小児生体肝移植術後の感染症としてときには生命をも危険にさらされることがあるのがEBV感染症である。本稿では小児生体移植症例におけるEBV感染症についてみてみた。

対 象

1990年から2004年までに京都大学、金沢医科大学、熊本大学で行われた小児生体肝移植症例655例である (Table 1)。現疾患は胆汁うっ滞性肝疾患が大部分でその他代謝性疾患、劇症肝不全などであった (Fig 2)。免疫抑制療法はカルシニューリン・インヒビターであるタクロリムスとステロイドの2剤併用療法で行った。

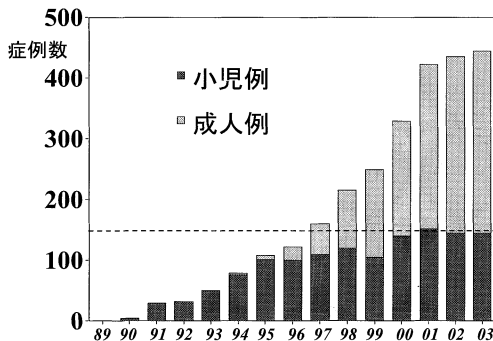


Fig. 1 Number of Living Donor Liver Transplantation in JAPAN

EBV感染症の診断

ウイルス感染症の臨床症状が認められその原因としてEBVが証明されたものとした。EBVの証明は時期によりその手段が変遷し、第一期1990年から1995年は血清中の可溶性CD23陽性のものとし¹⁾、第二期1996年から1998年までは末梢血in-situ hybridizationによって行い²⁾、第三期1999年以降は血中Real time PCR法による定量でウイルスが証明されるものとした³⁾。

Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD) の診断

全身リンパ節腫脹や体内 (腹腔内など) に腫瘤性病変を認め、先行ないしは同時期にEBV感染症が認められ、そのリンパ節もしくは腫瘤性病変がclonalityを有したリンパ増殖像を示したものとした。

結 果

EBV感染症は全体で71例の10.8%にみられ、京都大学では第一期13%、第二期12%、第三期9%

Table 1 症 例

小児生体肝移植症例	655 例
京都大学 (1990-2004)	: 605例
金沢医科大学(1999-2004)	: 13例
熊本大学 (1999-2004)	: 37例
平均年齢:	4.4 歳

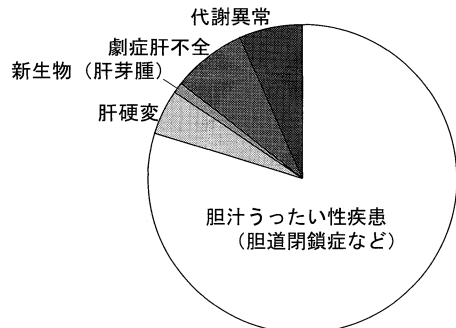


Fig. 2 Original disease for Liver Transplantation

であった。金沢医科大学と熊本大学では全例EBV-PCR法にて診断が行われており、金沢医科大学では13%、熊本大学では5%と熊本大学では少ない傾向がみられた (Table 2)。

治療では全例で免疫抑制剤の減量もしくは中止をし、抗ウイルス剤と γ -グロブリン製剤の投与を行った。治療後、感染症状消失してからも拒絶反応などによる肝機能の変化がみられなかった場合やウイルスが完全には消失しなかったために免疫抑制剤を完全に中止してしまう離脱症例が23% (16例) にみられ継続的に減量を行っている症例 (30%) とあわせると半数以上で免疫抑制剤の減量を継続的に行っている。

PTLDは全体の2% (12例)、EBV感染症の17%で認められ、京都大学においては第一期で2.6%、第二期で2.3%、第三期で1.2%にみられ、金沢医科大学、熊本大学ではみられなかった。EBV感染症のモニタリングをPCR法で行うようになった1999年以降は発症率が低下した。

PTLDに陥った症例について検討してみると移植時平均年齢は3ヵ月から14歳の平均3.3歳で移植後気管は術後2ヵ月から39ヵ月の平均11.4ヵ月であった。症状は2/3の8例に全身リンパ節腫脹がみられ2例に後腹膜リンパ節腫脹が2例に脾臓や小腸に腫瘤形成がみられた。また先行拒絶反応の有無については2/3の8例でOKT-3 (モノクローナル抗体) 療法やステロイドパルス療法など免疫抑制療法を強化した後に発症したものであった。

治療は全例でタクロリムス (免疫抑制剤) を中止し抗ウイルス剤を投与した。3例では観血的に腫瘤切除を行った。PTLDに陥った症例の予後は不良で42% (5例) を失った (Table 2)。

症 例 呈 示⁴⁾

4歳の胆道閉鎖症の女児で生体肝移植後早期に急性拒絶反応のためステロイドパルス療法を行った既往がある症例で軽快退院後、免疫抑制療法を強化した状態でフォローしていた。術後2ヵ月頃よりEBVが陽性となり発熱、上気道炎もみられ急速な扁桃の腫大により気道閉塞もみられ一時気管挿管を行い人工呼吸器管理も必要とした。咽頭所見は扁桃の腫大と白苔の付着を認め頸部リンパ節腫大が多数みられていた (Fig 3)。治療は抗ウイルス剤をアシクロビルから開始し発熱、炎症所見の改善がみられないためアラ- α 、ガンシクロビルを追加し、タクロリムス (免疫抑制剤) を中止し γ -グロブリン製剤の投与を行った。これらの治療により症状の改善はみられたが抗ウイルス剤

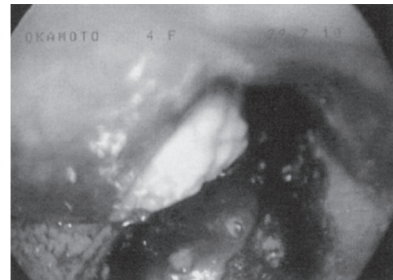


Fig. 3a Tonsillar swelling with white coats

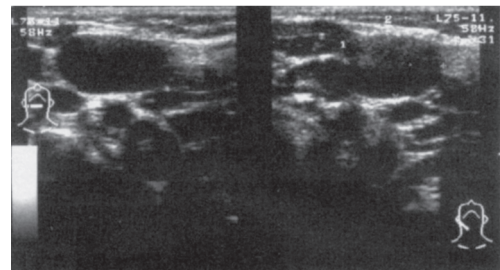


Fig. 3b Lymph nodes swelling of the neck by ultrasonography

Table 2 小児肝移植におけるEBV感染症

京都大学	症例数	
第1期: 1990-1995	N=190	24 (13%)
第2期: 1996-1998	N=170	20 (12%)
第3期: 1999-2004	N=245	23 (9%)
金沢医科大学	N=13	2 (15%)
熊本大学	N=37	2 (5%)
計	N=655	71 (10.8%)

の副作用と考えられる白血球減少症を認めたためG-CSF製剤の投与も必要とした。検査所見の推移では当初EBV-PCRが66134copies/mg（正常値〈20copies/mg〉）と著明な上昇がみられたが治療による症状の軽快とともにコピー数の下降がみられた。EBV関連抗体は経過を通じて陰性で異型リンパ球の出現も経過中にはみられたものの発症初期には陰性であった。ただLDHは1793IU/Lと上昇しておりこれも症状の改善とともに低下した。

考 察

臓器移植におけるEBV感染症は特に小児においてはPTLDの発症との関連などから術後注意を要する感染症の一つである⁵⁻⁷⁾。発症時期が術後急性期を過ぎ外来フォローされていることが多い術後3ヵ月以降にみられることが多く、その初期症状が上気道感染症様であることから初診が小児科もしくは耳鼻科の開業医の先生であることも少なくない。年々肝移植を受けた子供たちの数が増加してきており日常診療で肝移植を受けたことのある子供たちと遭遇することも特別ではないようになると考えられる。

発症予防としては術後免疫抑制療法の工夫や早期発見早期治療についてはモニタリングシステムの進歩などがあげられ、熊本大学では小児症例における術後免疫抑制療法をタクロリムスの血中トラフレベルにおいて成人（急性期において10-15ng/ml）に比べやや低め（8-10ng/ml）に管理している。このことがEBV感染症の発症頻度を5%の低くすることができている要因の一つではないかと考えている。幸い拒絶反応の発症頻度が増加するという事はなかった。モニタリング、診断についてはPCR法による定量検査を導入するようになって以来、臨床的には症状がみられない段階でEBVの出現をとらえることが可能となってきており結果的に非常に早期の段階で免疫抑制剤の減量や抗ウイルス剤の投与など早期発見早期治療が可能となり、特にPTLDに陥るといった重症化する症例の発症頻度は低下傾向にある。同様

のことが海外における脳死肝移植の小児症例でもみられている⁸⁾。しかしながら一旦PTLDにまで重症化すると致死率が高いことからEBV感染症を見逃さず早期にとらえることが肝要である。しかしながらEBV-PCR検査は現時点ではコマーシャルベースにはなっておらずもちろん保険診療で認められた検査法でもない。一部の大学病院における検査部（京都大学、熊本大学、名古屋大学、北海道大学など）で行うことができるといった状態でしかないため、やはり早期発見のためには上気道炎や咽頭炎など非特異的臨床症状を呈した時点で疑うといったことが大切である。

ま と め

小児生体肝移植におけるEBV感染症は約10%にみられた

初発症状は上気道炎や咽頭扁桃炎が多く、他に下痢、リンパ節腫脹がみられた

診断にはPCR法を用いた定量的検査が有用であった

PTLD (Lymphoma) が12例 (2.0%) にみられ、その中で死亡例が5例 (42%) にみられた

治療は免疫抑制剤の減量、アシクロビル投与や重症例にはγ-グロブリンやアラセナの投与が有効で、治療後も半数以上で免疫抑制剤の減量を必要とした

参 考 文 献

- 1) Kato H, Inamoto T, Nakamura H, Furuke K, Uemoto S, Tanaka K, Ozawa K, Hori T, Yodoi J. Soluble CD23 as a sensitive marker for Epstein-Barr virus-related disorders after liver transplantation. *Transplantation*. Nov; 56(5): 1109-13. 1993
- 2) Egawa H, Ohishi T, Arai T, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Kinchi T, Okajima H, Matsui A, Kawashima N, Martinez OM, Tanaka K. Application of in situ hybridization technique for quantitative assessment of ongoing sympto-

- matic Epstein-Barr virus infection after living related liver transplantation. Clin Transplant. Apr ; 12(2) : 116-22. 1998
- 3) Matsukura T, Yokoi A, Egawa H, Kudo T, Kawashima M, Hirata Y, Tanaka H, Kagajo K, Wada H, Tanaka K. Significance of serial real-time PCR monitoring of EBV genome load in living donor liver transplantation. Clin Transplant. Apr ; 16(2) : 107-12. 2002
- 4) 友田幸一, 中泉俊彦, 岡島英明, 増山宏明, 伊川廣道 小児生体肝移植後の扁桃EBウイルス感染症について 耳鼻免疫アレルギー (JJIAO) 18(4) 19-22. 2000
- 5) McDiarmid SV, Jordan S, Kim GS, Toyoda M, Goss JA, Vargas JH, Martin MG, Bahar R, Maxfield AL, Ament ME, Busuttil RW. Prevention and preemptive therapy of posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver recipients. Transplantation. Dec 27 ; 66(12) : 1604-11. 1998
- 6) Paya CV, Fung JJ, Nalesnik MA, Kieff E, Green M, Gores G, Habermann TM, Wiesner PH, Swinnen JL, Woodle ES, Bromberg JS. Epstein-Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disorders. ASTS/ASTP EBV-PTLD Task Force and The Mayo Clinic Organized International Consensus Development Meeting. Transplantation. Nov 27 ; 68(10) : 1517-25. 1999
- 7) 藤原成悦 EBウイルス感染症をめぐる新しい状況と研究の進展 日本小児科学会雑誌 109巻12号 1417-1424 2005
- 8) Lee TC, Savoldo B, Rooney CM, Heslop HE, Gee AP, Caldwell Y, Barshes NR, Scott JD, Bristow LJ, O'Mahony CA, Goss JA. Quantitative EBV viral loads and immunosuppression alterations can decrease PTLD incidence in pediatric liver transplant recipients. Am J Transplant. Sep ; 5 (9) : 2222-8. 2005

連絡先：岡島 英明

〒860-8556

熊本市本荘1-1-1

熊本大学医学薬学研究所

成育再建・移植医学講座

TEL 096-373-5615 FAX 096-373-5616

E-mail hokajima@fc.kuh.kumamoto-u.ac.jp