

総 説

臓器移植における深在性真菌症

光 武 耕太郎

国立循環器病センター（現 東北大学医学部附属病院感染管理室）

要 旨

臓器移植領域における深在性真菌症は、発生頻度は低くても治療は容易でなく、とくにアスペルギルス症は依然として死亡率が高い。移植領域では抗真菌薬の予防投与・先制攻撃的治療・経験的治療が重要視されるが、その基準は必ずしも明確ではない。新規抗真菌薬の登場もふまえて、今後、薬剤の位置づけと選択方法が示されていくであろう。

Key words: 臓器移植 (organ transplantation), 抗真菌薬 (antifungal agent), 予防投与 (prophylaxis), 経験的治療 (empiric therapy), 先制攻撃的治療 (preemptive therapy)

はじめに

臓器移植は、1999年に国内で初めての「臓器移植に関する法律」に基づく移植が行われた。以降、いわゆる脳死移植は提供数（ドナー数）の増加が見込めない一方で、生体肝移植など生体からの移植は、一部保険適応も認められ脳死移植を大きく上回る実施数となっており、一般の医療として実施されうる状況となっている。

摘出グラフトの保存方法や手術手技の進歩、また新たな免疫抑制薬の導入などにより、移植の成功率は許容されうるものとなっているが、臓器移植後における感染症は、拒絶反応とともに臨床医がまずクリアすべきハードルであることにはかわりはない。臓器移植に見られる深在性真菌症は、ウイルス感染や細菌感染と比べて発症頻度が低いにもかかわらず、一旦発症すると治療に難渋する。とくにアスペルギルスに代表される糸状菌が原因である場合、致死率はきわめて高い。このような状況で深在性真菌症の診断・治療に関して、国内でも、ガイドライン第1版¹⁾が2003年に作成されたが、すでに改訂が進められている。これはひとつに、昨今新規の抗真菌薬が上市され、真菌症治療における選択肢が増えた結果、治療薬の選択に変化がみられることによる。さらに新たに認可申請中の薬剤もある。本稿では、臓器移植領域における深在性真菌症について概説する。

臓器移植における深在性真菌症の問題点

臓器移植領域における感染症の原因菌として、真菌の占める割合は数%～10%程度であり、頻度の高いものではない。しかし、いったん深在性真菌症を発症すると治療は難しく、厄介な感染症の印象が強い。感染症医とし

て、実際臨床で困難に感じる点として、1) 比較的移植術後早期に発症することが多い（手術直後は、移植されたグラフトや患者の呼吸循環動態、腎機能が不安定である）、2) 予防方法が確立していない。実際行われている抗真菌薬の投与は randomized control trial に基づいたものではない、3) 診断は必ずしも容易ではない。したがって、確定診断がえられる前に、preemptive therapy や empiric therapy が行われるが、これには明確な基準があるわけではない、4) 治療薬の種類が多いとはいえない。これに関しては、新規抗真菌薬の登場で選択肢の幅がひろがった、5) 免疫抑制療法とのバランスをとらなくてはならない、6) 免疫抑制薬や他の薬剤との相互作用の問題、7) 依然としてアスペルギルスを含む糸状菌では、死亡率が高い、などがあげられる。

臓器移植領域における深在性真菌症

ひとくちに臓器移植といっても、深在性真菌症の発生頻度は臓器によって、また報告によっても差がある。Singh の報告²⁾では、心移植で5～21%、肺・心肺移植15～35%、肝移植5～42%、腎移植1.4～14%、膵移植で18～38%である。

主な原因真菌はカンジダとアスペルギルスが占める。カンジダ症は肝移植や膵移植など腹部臓器移植での頻度が高く、消化管への colonization から敗血症へいたることが多い。また移植に特徴的ということではなく、術後のカテーテル感染としてみられることもある。侵襲性アスペルギルス症は、肺移植患者での頻度が高いが、特に重篤な播種性アスペルギルス症は肝移植でもみられる。また心移植では、理由は明らかではないがカンジダよりアスペルギルスが優位との報告もある。

侵襲性アスペルギルス症は、血清学的補助診断の積極的活用や新規抗真菌薬の導入にもかかわらず、依然として死亡率が極めて高いことが問題である。移植後の患者

別刷請求先：光武耕太郎

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1
東北大学医学部附属病院感染管理室

の死亡原因として、侵襲性アスペルギルス症が、肺移植では全体の9.3%、肝移植で16.9%だったとする検討³⁾もある。アスペルギルス属以外の糸状菌による深在性真菌症は、まれだとされているが、糸状菌感染症の約30%は非アスペルギルス属真菌という報告がある⁴⁾。この場合、全身播種や中枢神経感染型で診断されることが多いので、死亡率はさらに高い。

リスクファクター

深在性真菌症発症のリスクファクターとされているものには、術前・手術時における全身状態不良、術前の長期ステロイド投与、再移植、片肺移植（肺移植）などがあり、術後では、グラフト機能不全、腎不全（透析）、拒絶反応治療（高用量ステロイド、OKT3）、サイトメガロウイルスやヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）感染、などがある⁵⁾。とくにサイトメガロウイルスは、移植臓器の慢性拒絶にも関係することがわかっており、immunomodulating virusとして非常に重要である。また、侵襲性肺アスペルギルス症では、環境因子として病院内や周囲での改築、建物の工事が知られている。

臓器移植における抗真菌薬投与

移植領域の特徴として、抗真菌薬の予防投与およびpreemptive therapy（先制攻撃的治療）がある。これは先述のように、確定診断が得られてからの投与では治療に難渋し、予後の点からは遅きに失するという考え方から積極的に採用されてきた。

予防投与に関して、これまでは移植患者ほぼ全例に行われていた（いわゆるユニバーサル予防）。しかし、最近では移植患者だからといって一律に予防投与を行うのではなく、移植臓器や個々の症例のリスクを判断して、また耐性菌出現を考慮して、ハイリスク患者にのみ（ターゲット予防）行うべきとする考えに変わってきている²⁾。リスクの低い患者に抗真菌薬を予防的に用いても、有用性は認められないからである。それぞれの患者を、リスク別に階層化しハイリスク患者を対象にするというものである。例えば、カンジダ症の予防は発症頻度の高い肝臓や膵臓移植を対象に、予防には主にアゾール系薬が用いられる。

国内では心移植においても主にフルコナゾールが用いられている。これは、国内では補助人工心臓装着下での移植が過半数であるため、カンジダ症のリスクを考慮した選択である。

アスペルギルスを念頭においた場合、イトラコナゾールの内服やアムホテリシンBの吸入が行われる（肺移植や肝移植）²⁾、国内でも間もなく使用可能となるリボソームアムホテリシンBは、肝移植で2.5～5 mg/kgの投与で予防効果が期待される。それより少ない投与量では、少なくとも予防効果を認めたとする報告はない^{6, 7)}。またイトラコナゾール内服によるアスペルギルス予防効果は明らかでない⁸⁾。さらにβ-グルカン合成阻害薬であるカンディン系抗真菌薬のミカファンギンは、シクロス

ポリンやタクロリムスといった免疫抑制薬との相互作用がみられないことから、移植領域での選択に際して利点となっている。しかし予防や経験的治療において十分な検討はなされていない。

ポリコナゾールはアスペルギルスを考慮しても、予防薬として用いるべきかどうかは議論のあるところである。しかし、発症し治療した後の再発予防に関しては、内服で投与可能なことから有用性は高いと思われる。

また深在性真菌症の予防とは、単なる抗真菌薬投与をさすのではない。前述のリスクファクターを可能な限り避けることはいうまでもないが、抗ウイルス薬やγグロブリンによるサイトメガロウイルス予防は、サイトメガロウイルス感染症だけでなく真菌感染発症率を低下させることが知られている⁹⁾。

治療において、ミカファンギンは、安全性も高くアスペルギルスやアゾール耐性カンジダに対しても良好な抗真菌活性を示すため使用頻度は高くなっている。また同様にアスペルギルスに対しては、ポリコナゾールが安全性と効果の点でもアムホテリシンBより優位とされ、使用頻度でもすでにアムホテリシンBを上回っている。また、症例数は少ないが、アムホテリシンBが無効であった移植後の難治性アスペルギルス症での有効例も報告されている¹⁰⁾。アムホテリシンBのリボソーム製剤がようやく国内でも使用可能となるが、むしろ位置づけをどのようにすべきか示されるべきであろう。いずれにしろ、移植領域でとくにやっかいなアスペルギルス症に対して、使用可能な薬剤の選択の幅がひろがったことにはちがいない。

問題点と今後の期待

1) 抗真菌薬予防投与を行うハイリスク患者の選定、2) 予防投与の方法に関して薬剤の選定と投与量および投与期間、3) 先制攻撃的治療開始の基準および薬剤の選択については、臓器移植といってもそれぞれ特性があるため、その領域における過不足のない方法にできるだけ近づけていくような検討を重ねていく必要がある。これには、先にも述べたような新規の抗真菌薬が入ってくる。

また、4) 抗真菌薬併用療法はすでに血液内科領域では行われている¹¹⁾。臓器移植でもキャスポファンギン（キャンディン系薬剤）とポリコナゾールのように作用機序の異なる薬剤を組み合わせることで侵襲性肺アスペルギルス症において有用性を認めたとする報告¹²⁾がある。抗真菌薬治療の効果を高め、治療の選択の幅を広げるものであり、臓器移植領域も含めた各領域でのデータの集積がまたれる。さらに、5) 病原因子および防御因子についても今後のアプローチを期待したい。

最後に、移植患者のように、術前・術中・術後の長期的管理を必要とし、複数の要因が関係して深在性真菌症発症にいたるような病態では、それぞれのリスクファクターを除くことはもちろん大事だが、その診断と治療においてチーム医療を基にした多角的なアプローチが不可

欠と考えられる。

文 献

- 1) 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン第1版（深在性真菌症のガイドライン作成委員会編）医師薬出版，2003.
- 2) Singh N: Antifungal prophylaxis for solid organ transplant recipients: seeking clarity amidst controversy. *Clin Infect Dis* **31**: 545-553, 2000.
- 3) Paterson D: Invasive aspergillosis in transplant recipients. *Medicine (Baltimore)* **78**: 123-138, 1999.
- 4) Husain S, Alexander BD, Munoz P, *et al.*: Opportunistic mycelial fungal infections in organ transplant recipients: emerging importance of non-*Aspergillus* mycelial fungi. *Clin Infect Dis* **37**: 221-229, 2003.
- 5) Fishman JA, Rubin RH: Infection in organ-transplant recipients. *New Engl J Med* **338**: 1741-1751, 1998.
- 6) Tollemar JG, Hockerstedt K, Ericzon BG, *et al.*: Liposomal amphotericin B prevents invasive fungal infections in liver transplant recipients. *Transplantation* **59**: 45-50, 1995.
- 7) Lorf T, Braun F, Ruchel R, *et al.*: Systemic mycoses during prophylactic use of liposomal amphotericin B (AmBisome) after liver transplantation. *Mycoses*. **42**: 47-53, 1999.
- 8) Colby Wd, Sharpe MD, Ghent CN, *et al.*: Efficacy of itraconazole prophylaxis against systemic fungal infection in liver transplant recipients. *In*: Program and abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1999.
- 9) Wagner JA, Ross H, Hunt S, *et al.*: Prophylactic ganciclovir treatment reduces fungal as well as cytomegalovirus infections after heart transplantation. *Transplantation* **60**: 1473-1477, 1995.
- 10) Fortun J, Martin-Davila P, Sanchez MA *et al.*: Voriconazole in the treatment of invasive mold infections in transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **22**: 408-413, 2003.
- 11) Marr KA, Boechel M, Carter RA, *et al.*: Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* **39**: 797-802, 2004.
- 12) Singh N, Limaye AP, Forrest G, *et al.*: Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study. *Transplantation* **81**: 320-326, 2006.

Prophylaxis and Treatment for Invasive Fungal Infections in Solid Organ Transplant Recipients

Kotaro Mitsutake

Infection Control Unit, Department of Clinical Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine,
1-1 Seiryomachi, Aobaku, Sendai 980-8574, Japan

Solid organ transplantation is becoming increasingly common in Japan. Despite invasive fungal infections being less common than bacterial and viral infections, fungal infections still result in a higher mortality rate. Empiric and pre-emptive therapy plays an important role in management of invasive fungal infections, because successful treatment is difficult after a definite diagnosis of an invasive disease, especially invasive aspergillosis. Given this situation, to improve outcome, high risk patients need to be identified and antifungal prophylaxis is mandatory in preventing the development of the disease. However, antifungal prophylaxis for solid organ transplant recipients remains controversial. New antifungal agents might change the choice of fungal prevention and treatment.

この論文は、第49回日本医真菌学会総会の“シンポジウム1：難治性の深在性真菌症に対する最近のアプローチ糸状菌感染を中心に”において発表されたものです。