

総 説

肝 臓 移 植 と 結 核

^{1,2}木内 哲也¹京都大学移植免疫医学講座, ²京都大学附属病院移植外科

LIVER TRANSPLANTATION AND TUBERCULOSIS

^{1,2*}Tetsuya KIUCHI¹Department of Transplantation and Immunology, Kyoto University Faculty of Medicine,²*Department of Transplant Surgery, Kyoto University Hospital

Although liver transplantation in Japan has rapidly expanded its indication to adult patients, our experience and measures in posttransplant tuberculosis is still limited. Early posttransplant patients under immunosuppressants generally have a higher risk for tuberculosis and the risk in liver recipients follows that in lung recipients. Rejection treatment is one of the risk factors for infection, dissemination, and mortality of tuberculosis. Drug-induced liver injury by anti-tuberculous drugs and their interaction with immunosuppressants, combined infection, and increased susceptibility to rejection in posttransplant tuberculosis are major obstacles in the treatment. Evidence-based consensus in the diagnosis and treatment of posttransplant tuberculosis, as well as establishment of speedy and reliable screening method in potential organ donors, are in a pressing need.

Key words : Tuberculosis, Organ transplantation, Liver transplantation, Immunosuppressant, Rejection

キーワード : 結核, 臓器移植, 肝移植, 免疫抑制剤, 拒絶反応

はじめに—肝移植の歴史

1963年に米国において臨床第1例が行われた肝移植は¹⁾, 1980年代初頭には米国 NIH の承認を得て欧米諸国に急速に広まるに至った²⁾。現在では欧米を中心に年間8000例以上が行われ, 肝移植を受けた患者の総数は7万人を超えている³⁾。しかしながら, 80年代後半には小児症例を中心に移植臓器の不足が問題になり始め, 移植

肝を切離縮小して用いる技術⁴⁾や分割して別々の症例に用いる技術⁵⁾が開発された。健康人の肝臓の一部を用いる生体肝移植は1988年に初めて臨床応用され⁶⁾, 脳死肝移植の進まない本邦では, 1989年に導入されて以来独自の発達を遂げてきた⁷⁾。現在本邦の生体肝移植は1000例を超え, 近年では, 成人症例に対しても安全に適用できるようになっている⁸⁾。さらに脳死肝移植の開始によって, 本邦の肝移植の治療対象は急速に青壮

*〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 54

* 54, Kawara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto 606-8507 Japan.

(Received 10 Aug. 2000/Accepted 6 Sep. 2000)

年層に拡がってきており、高齢患者が対象となることも稀ではない。一方、欧米においても、脳死ドナーの不足から生体肝移植が急速に増加している。

臓器移植患者における結核というと、古くは中近東など特殊な地域の問題と考えられていたが、現在では欧米を含めて多くの報告があり、その予防と治療についての提案がなされている。一方、本邦における結核罹患率は欧米先進諸国と比べて依然高く、近年その診断の遅れと重症化、患者年齢の高齢化や集団発生の増加が指摘されているという。本稿では、海外の文献を紹介しながら、これから本邦でも増加することが予測される臓器移植後の結核について、肝移植を中心にその対策を考察してみたい。

肝移植における一般感染症

臓器移植患者の最大の特徴は、免疫抑制剤の投与を受けていることである。臓器移植後という、免疫抑制剤のために終生易感染の状態にあると思われがちであるが、移植後慢性期には免疫抑制剤を減量して健常者とほとんど変わらない生活を送れる症例が多く、特に肝移植においてはこの減量が容易で、一部ではあるが完全離脱に至る症例もある⁹⁾。その意味では、移植後安定期に、細菌・真菌・ウイルスなどによる日和見感染が重篤化することは、むしろ稀であると言ってよい。

しかしながら、肝移植後早期の細菌・真菌を中心とした感染症はいまだに大きな問題であり、移植後の生存率向上を阻んでいる最大の要因となっている。例えば、細菌感染症の発生率は、30～70%とされ、感染症による死亡の80%を占め、その8割が移植後2カ月以内に集中している¹⁰⁻¹²⁾。腹腔内・創感染と気道感染が大部分を占め、好気性グラム陽性菌と腸内細菌を中心とした好気性グラム陰性菌のどちらも起因菌となる。一方、細菌・真菌感染が移植後早期に集中しているのに対し、ウイルス感染のピークは遅れる傾向にある。肝移植の場合、移植された肝自体が腹腔を中心とした感染防御の要であり、重症感染が移植肝機能を容易に悪化させ、さらにそれが易感染状態を作り出すという悪循環が、感染症の診断と治療を大変複雑なものにしている。

感染症の経路としては、移植前の肝不全あるいは治療の影響で潜在感染や菌交代を起こしていたものが、移植手術と早期の免疫抑制を契機に内因性に増悪・再燃するものが圧倒的に多い¹¹⁾¹³⁾。これは、初感染発病と内因性再燃の関係が議論される結核の問題を考える際に参考になる点である。また、特殊な感染経路として移植臓器を介しての感染伝搬があり、種々の病原体の例が報告されている¹⁴⁾。

immunocompromised host と結核再燃

一般に、結核が dormant の状態から内因性再燃をきたす危険の増幅因子として、AIDS (170倍)・硅肺 (30倍)・悪性疾患 (10～15倍)・透析 (10～15倍、本邦では2倍程度)・血友病 (5～15倍)・胃切除・低栄養・糖尿病・喫煙などとならんで、免疫抑制剤の使用が10～15倍と報告されている¹⁵⁾。特にステロイド (prednisolone 1日10mg以上) でリスクが増すとの報告もある。肝移植において用いられる免疫抑制剤は、ステロイド (methylprednisolone または prednisolone) と IL-2 産生抑制を主効果とする calcineurin inhibitor (tacrolimus または cyclosporine) を基本としたもので、特に前者は近年減量・中止を早める傾向にあり、筆者らの施設でも移植後3カ月を目標に減量・中止を行っている。

また、筆者らの施設で採用している tacrolimus にしても、基本的には終生服用しなければならないが、移植後1カ月を過ぎると急速に減量できる症例が多く、移植後1年の時点での平均血中濃度は一般的な有効血中濃度の5ng/mlを下回っている。しかし、いったん拒絶と判断されれば、ステロイド・パルス療法や tacrolimus の増量、他の免疫抑制剤の併用などを行わなければならない。各国あるいは各施設の移植後結核を論じる場合には、一般健常者における発病率の違いばかりでなく、免疫抑制の種類と程度、さらには移植が行われた年代も十分考慮しなければならない。

臓器移植患者における結核

海外における腎臓・肝臓・心臓・肺などの実質臓器移植後の結核発症率は、0.35～15%と報告され、これは当該地域における健常者の6～60倍にあたる¹⁶⁾¹⁷⁾。地域としてはアジア・アフリカに多い傾向があり、米国では1%以下とする報告が多いが欧州も例外ではない¹⁶⁾。移植後1年以内の結核発病の危険は、腎移植以外でむしろ高く (腎臓<心臓≤肝臓<肺)、使用された免疫抑制剤に大きく依存し、特に半年以内に拒絶治療を行った症例が約4割を占めるという¹⁷⁾。発病時期は、肺>肝臓>心臓>腎臓の順に早い傾向があり、前三者では1年、腎移植でも2年以内に50%以上が発病しているが、10年以上を経たからの発病例もある。症状としては、やはり発熱が最も多く、咳嗽・呼吸不全・胸部痛と非免疫抑制患者と大きな違いを認めていない。

健常者における結核菌感染に対する免疫反応が、細胞性免疫 (特に CD4⁺T 細胞) による防御と遅延型過敏反応による組織破壊とから成り立っているとすれば、臓器移植における免疫抑制剤は基本的にこうした細胞性免疫

を標的としており、感染（あるいは再燃）時の免疫抑制が高い結核発症率に結びつくことは容易に想像できる。実際、OKT3あるいはATG（antithymocyte globulin）/ALG（antilymphocyte globulin）といったT細胞に直接作用する抗体を使用した場合に発病率が高いという¹⁶⁾¹⁷⁾。ツ反陽性（BCG接種既往なし）あるいはレ線上の陳旧性病変を認めた者における発病がやや早い傾向にあるが、そうでない症例の発病も認められており、初感染発病以外に、後に述べる臓器提供者からの伝搬と「再燃」も重要な経路と考えられている。

臓器移植後結核の予後

病型としては、80%の症例が肺病変をもつものの3割は播種性となり（約8割とする報告もある¹⁸⁾）、播種性結核はやはりOKT3/ATG/ALGの使用例に多いが、欧米諸国のほうがむしろそれ以外の地域よりも多い傾向にある¹⁶⁾¹⁷⁾。病型が播種性となる危険には、移植臓器の種類や発病時期、感染既往の有無や拒絶治療の先行は関係しないとされ、患者の細胞性免疫能により特異的に依存していることが推測される。

結核に罹患した臓器移植患者の総死亡率は約3割と高く、播種性結核（44%）、先行して拒絶治療を行った症例（39%）、OKT3/ATG/ALGの使用例（60%）で死亡率が高い¹⁶⁾¹⁷⁾。腎以外の臓器の移植で死亡率の高い傾向があるが、臓器移植後に結核を発病した場合の死亡原因は多因子に基づくものが多く、一般感染症を合併しているものが死亡例の約6割に及ぶ¹⁶⁾。結核発病後の死亡には、結核治療と平行して免疫抑制を持続しなければならないこと、抗結核剤による肝障害の頻度が高いこと、特に後述するようにrifampicinとcalcineurin inhibitorが拮抗することによって拒絶反応の危険が高くなることなど複雑な因子が関与している。いったん発病すると、死亡率は年齢・地域や発病時期、初感染/再燃の別に関係がなく¹⁷⁾、3剤以上の抗結核剤を最低9カ月間は投与すべきであると提唱されている¹⁶⁾。

臓器移植患者における結核予防

統計上では移植後結核の最も少ないとされる米国でも、現在年間4000人以上が肝移植を受け、その社会環境や人種環境に大きなばらつきがあるため、肝移植後の結核は特に大都市で大きな問題となっている^{19)~21)}。米国で最大の肝移植患者を抱えるピッツバーグ大学では、臓器移植後の予防的isoniazid（INH）投与基準を以下のように提唱している¹⁷⁾。

- 1) 移植前のツ反が発赤径5mm以上
- 2) 新たな感染者（最近のツ反陽転）
- 3) ツ反に無関係に以下に該当するもの

- a) レ線上陳旧活動性病変があり、予防投与歴のないもの
- b) 不十分な治療歴
- c) 感染者との濃厚接触
- d) 未治療結核歴あるいは十分な予防投与歴のないツ反陽性ドナーからの移植

これらの基準は、BCG接種を行っている本邦における移植医療にそのまま当てはめることは難しく、また、免疫抑制剤を投与されている患者ではanergyによるツ反偽陰性があるため、新鮮感染の判断も容易ではない。後述するように、特に肝移植では抗結核剤による肝障害の発生が有意に多く、安易な予防投薬は難しい。

抗結核剤と肝移植

移植医療のなかで結核治療を行う際に問題となるのが薬剤相互作用である。特にrifampicinは第一選択剤として欠かせない場合が多いが、cyclosporineやtacrolimusの主たる代謝酵素であるcytochrome P450-3A活性を強力に誘導する作用があり、これら免疫抑制剤の濃度を急激に低下させる。筆者らの施設でも、rifampicinの投与開始とともにtacrolimus血中濃度を維持するために10倍以上の投与量を必要とした例を経験している²²⁾。tacrolimusには、未変化体以外の中間代謝物が多数存在し、これらも免疫抑制活性と副作用をもつため、薬物治療の安全域の見極めが難しくなり、同時に拒絶反応の危険も高くなる。cyclosporineとrifampicinを併用して拒絶を合併した場合には、死亡率が3~7倍になるとの報告もある¹⁶⁾。

一方、抗結核剤による肝障害も大きな問題である。isoniazidによる肝障害は1%以下ながら肝酵素の軽度上昇から劇症型にまで及び、死亡例も報告されている²³⁾。1991年1月から1993年5月までの期間に、米国ニューヨーク州だけで10名の患者がINHの予防投与によると思われる重症肝炎のために肝移植の待機リストに載ったという²⁴⁾。若年層における死亡率の高いことや²⁵⁾、東洋人で頻度の高いことが報告されているが²⁶⁾、本邦ではあまり問題にされていない。臓器移植患者におけるINH肝障害の頻度は特に高く、腎、心肺、肝移植で各々2.5%、4.5%、41%と報告されているが¹⁷⁾、軽症を含めると臓器を問わず全例に発生したとする報告¹⁶⁾やrifampicinとの併用例のみに発生したとする報告もある²⁷⁾。最近の報告では、抗結核治療をethambutolとofloxacinに切り替えることで肝障害を防ぎ、結核死亡率を20%（9カ月の治療完遂群では0%）に低下せしめたと報告しており、興味深い¹⁸⁾。

肝移植患者およびドナーにおける結核の診断

移植後結核においても、発熱が最もよくみられる症候であるが（播種性結核の91%，限局性結核の64%¹⁷⁾），移植後早期に発熱をきたす背景はさまざまで多く，また前述のように免疫抑制下ではツ反が偽陰性となることが多いため，その診断は難しい。肝移植後に限っても，肺野に結節性病変をきたす背景には真菌感染，細菌感染，移植後リンパ増殖性疾患，転移性肝癌，原発性肺癌など結核以外に鑑別すべきものが多数ある²⁸⁾。また，移植肝内の肝細胞壊死の後に epithelioid granuloma や microgranuloma をきたしたり，拒絶や脂肪肝，原疾患（特に原発性胆汁性肝硬変）の再発に肝内肉芽腫を合併する場合も多く，組織学的な診断も容易ではない²⁹⁾。結局のところ，中高年齢層患者（環境によっては小児・若年層も）を中心に，常に結核を鑑別診断に入れながら，細菌学的診断やPCR診断をまめに行うことが唯一の確実な手段であろうと思われる。特に既往や陳旧性病変のある場合にはこれが重要であろう。

臓器移植の特殊な側面として，移植臓器を介した結核伝搬をいかに防ぐかがある。筆者らの経験した症例は，10カ月児で，移植3カ月後の拒絶治療後に肝膿瘍が診断され，肝生検で微小膿瘍を伴う多数の epithelioid granuloma，膿瘍内容の好酸菌染色でガフキー10号が検出された²²⁾。同時に臓器提供者であった21歳の母親の右肺上葉に浸潤影を伴う活動性病変を認めたが，排菌は陰性であった。臓器提供時の胸部レ線で同部に既に淡い陰影を認めたが，手術時には看過されていた。この症例を経験して以来，ドナー候補にはツ反を行うようにしているが，陽性あるいは強陽性時の判断は難しく，ドナー候補者の胸部レ線に陳旧性の病変を認めた場合の活動性の判定も容易ではない。まして，劇症肝炎などの緊急移植や脳死移植では，ドナーにツ反を行う時間的余裕はなく，限られた情報だけが活動性結核を除外する鍵となっているのが現状である。

結核免疫 vs. 移植免疫

同種移植免疫学と結核免疫学の進歩にもかかわらず，臓器移植後の結核における，同種免疫を抑えて拒絶を防ぐ治療と結核を沈静化させる治療とのバランスについては，いまだに得られる情報が限られている。結核菌に対する生体反応は，マクロファージによる貪食に始まり，結核菌の細胞内増殖とマクロファージ破壊，さらに単核球/リンパ球の動員とリンパ系への進展へと進む³⁰⁾。この過程で，マクロファージばかりでなく，T細胞（CD4⁺，CD8⁺， γ/δ ）・B細胞がともに活性化され，heat-shock protein (12kD, 28kD, 65kD, 71kD) が産生さ

れる。こうした状況は，生体の一般的な免疫応答性を高めると考えられる。さらに感染局所では，IFN γ ・TNFや活性酸素が産生され，組織適合性抗原の発現と抗体産生が亢進する。特に，結核菌感染が移植臓器に及んだ場合には，こうした変化ばかりでなく，局所における組織破壊そのものが移植臓器の抗原性（免疫原性）を高め，拒絶反応を惹起する危険が高くなると考えられる。

一般に，細菌・真菌などによる重症感染の場合，緊急避難的に免疫抑制を緩めても感染鎮静までは拒絶の起こりにくい傾向がある。筆者らも，前述の結核症例に際してこれを行った結果，rifampicin による tacrolimus 濃度低下と相まって患児は難治性の拒絶に至った²²⁾。同様の現象は他施設でも経験されている¹⁸⁾。結核菌感染の場合には，たとえ重症化しても免疫抑制を下げるのが安全にできないのではないかと推測していたところ，第75回日本結核病学会総会に來日していた Jerrold J. Ellner 博士からも同じ意見であるとお聞きしたのが印象的であった。近年，結核菌感染患者における免疫抑制状態が話題になっているが³¹⁾，同種免疫との関係についてはまだ不明な点が多い。ただし，移植後結核では複合一般感染の頻度も高く，その治療はさらに複雑になると考えられる。

おわりに—これからの課題

本邦における肝移植の歴史はまだ浅く，欧米で肝移植を受けて帰国した後に内因性再燃をきたした症例を含めても，移植後結核症例はまだ少ない。しかし，筆者らの施設における600例に及ぶ生体肝移植のなかで，実際に診断されたものが前述の1例のみというのは，健常人における疫学の欧米との差を考慮するとだいぶ少ないという印象を受ける。これは，免疫抑制を早期に減量していることに加え，生体肝移植の対象が早期には小児例（従ってドナーである親も若い）に限られていたことと無関係ではないと思われる。しかし，近年生体肝移植の対象は青年から中高年までに及び，筆者らの施設でも年間約100例のうち平成11年には成人が過半数を占めるようになった。提供者の年齢も徐々に高くなり，最高は現在66歳である。一方，脳死肝移植も，徐々にではあるが症例が増加してきている。

肝移植における結核菌感染の予防と治療に関する問題は，これから急速に表面化してくるものと思われ，移植後の診断や治療における確実な指針に加え，提供者における迅速かつ確実なスクリーニングの方法に関する新しい知見の集積が求められている。

謝 辞

本稿をまとめるにあたって，有益なご意見を賜った田

中絃一（京都大学移植免疫医学講座，京都大学附属病院移植外科）先生に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Starzl TE, Marchioro TL, von Kaulla KN, et al.: Homotransplantation of the liver in humans. Surg Gynecol Obstet. 1963; 117: 659-676.
- 2) National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Liver transplantation - June 20-23, 1983. Hepatology. 1983; 3: 107S-110S.
- 3) Terasaki PI, Cecka JM, eds.: Clinical Transplant 99. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, 2000.
- 4) Bismuth H, Houssin D: Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. Surgery. 1984; 95: 367-372.
- 5) Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, et al.: Transplantation einer Spenderleber auf zwei Empfänger (split liver transplantation)-eine neue Methode in der Weiterentwicklung der Lebersegment Transplantation. Langenbecks Arch Chir. 1988; 373: 127-130.
- 6) Raia S, Nery JR, Mies S: Liver transplantation from live donors. Lancet. 1989; ii: 497.
- 7) Tanaka K, Inomata Y: Present status and prospects of living-related liver transplantation. J Hep Bil Pancr Surg. 1997; 4: 51-70.
- 8) Kiuchi T, Inomata Y, Uemoto S, et al.: Evolution of living donor liver transplantation in adults: a single center experience. Transplant Int. 2000; 13: S134-S135.
- 9) Inomata Y, Tanaka K, Egawa H, et al.: The evolution of immunosuppression with FK506 in pediatric living related liver transplantation. Transplantation. 1996; 61: 247-252.
- 10) Paya CV, Hermans PE, Washington JA, et al.: Incidence, distribution, and outcome of episode of infection in 100 orthotopic liver transplantations. Mayo Clin Proc. 1989; 64: 555-564.
- 11) George DL, Arnow PM, Fox AS, et al.: Bacterial infection as a complication of liver transplantation: epidemiology and risk factors. Rev Infect Dis. 1991; 13: 387-396.
- 12) Saint Vil D, Luks FI, Lebel P, et al.: Infectious complications in liver transplantation. J Pediatr Surg. 1991; 26: 908-913.
- 13) Wade JJ, Rolando N, Hayllar K, et al.: Bacterial and fungal infections after liver transplantation: an analysis of 284 patients. Hepatology. 1995; 21: 1328-1336.
- 14) Gottesdiener KM: Transplanted infections: donor-to-host transmission with the allograft. Ann Int Med. 1995; 9: 849-862.
- 15) Weissler JC: Tuberculosis-immunopathogenesis and therapy. Am J Med Sci. 1993; 305: 52-65.
- 16) Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J, et al.: Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Transplantation. 1997; 63: 1278-1286.
- 17) Singh N, Paterson DL: *Mycobacterium tuberculosis* infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. Clin Infectious Dis. 1998; 27: 1266-1277.
- 18) Meyers BR, Papanicolaou GA, Sheiner P, et al.: Tuberculosis in orthotopic liver transplant patients: increased toxicity of recommended agents; cure of disseminated infection with nonconventional regimens. Transplantation. 2000; 69: 64-69.
- 19) Salizzoni JL, Tiruvilumala P, Reichman LB: Liver transplantation: an unheralded probable risk for tuberculosis. Tuberc Lung Dis. 1992; 73: 232-238.
- 20) Meyers BR, Halpern M, Sheiner P, et al.: Tuberculosis in liver transplant patients. Transplantation. 1994; 58: 301-306.
- 21) McDiarmid SV, Blumberg DA, Remotti H, et al.: Mycobacterial infections after pediatric liver transplantation: a report of three cases and review of the literature. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1995; 20: 425-431.
- 22) Kiuchi T, Inomata Y, Uemoto S, et al.: A hepatic graft tuberculosis transmitted from a living-related donor. Transplantation. 1997; 63: 905-907.
- 23) Vasudeva R, Woods B: Isoniazid-related hepatitis. Dig Dis. 1997; 15: 357-367.

- 24) Center for Disease Control and Prevention : Severe isoniazid-associated hepatitis - New York, 1991-1993. JAMA. 1993 ; 270 : 809.
- 25) Snider DE, Caras GJ : Isoniazid-associated hepatitis deaths : a review of available information. Am Rev Respir Dis. 1992 ; 145 : 494-497.
- 26) Kopanoff DE, Snider DE, Caras GJ : Isoniazid-related hepatitis : a US Public Health Service Cooperative Surveillance Study. Am Rev Respir Dis. 1978 ; 117 : 991-1001.
- 27) Schluger LK, Sheiner PA, Jonas M, et al. : Isoniazid hepatotoxicity after orthotopic liver transplantation. Mount Sinai J Med. 1996 ; 63 : 364-369.
- 28) Paterson DL, Singh N, Gayowski, et al. : Pulmonary nodules in liver transplant recipients. Med Baltimore. 1998 ; 77 : 50-58.
- 29) Ferrell LD, Lee R, Brixko C, et al. : Hepatic granulomas following liver transplantation. Transplantation. 1995 ; 60 : 926-933.
- 30) Lombardi G, Del Gallo F, Vismara D, et al. : Immunology of tuberculosis : new direction in research. Ric Clin Lab. 1987 ; 17 : 1-15.
- 31) Ellner JJ, Wallis RS : Immunologic aspects of mycobacterial infections. Rev Infect Dis. 1989 ; 11 (Suppl 2) : S455-459.