

## 部分生体肝移植後に肺結核を合併した1例

神宮 浩之 豊田恵美子 小林 信之 工藤宏一郎

**要旨：**臓器移植における感染症の制御はその成否の鍵となる重要な問題である。免疫抑制剤内服中に発症する結核は、非典型的な臨床像を呈し、肝障害や薬剤相互作用の問題も合併して治療に難渋する例が多い。今回私たちは部分生体肝移植後でタクロリムス (tacrolimus) 内服中に肺結核を発症した1例を経験したので報告する。症例は60歳男性。38歳時より慢性B型肝炎を指摘され、肝不全にて平成16年1月28日部分生体肝移植を施行した。同年10月初めて胸部異常陰影を指摘され、胃液の抗酸菌塗抹および結核菌PCR陽性より肺結核が疑われ、入院となった。ツベルクリン反応(ツ反)は、発赤径10×10と陽性で、胸部CT上、右上葉に結節影と周囲に散布する小粒状影を認めた。治療は、PZA, RFP以外の4剤 (INH, EB, SM, LVFX) にて行い、経過中、AST 123 IU/l, ALT 103 IU/lと肝障害を認めたが、INHの休薬にて正常化し、減感作療法が奏功した。当初より無症状で経過し、排菌陰性化後、平成17年2月7日退院となった。経過中、tacrolimusの血中濃度は5～7 ng/mlで推移し、特に投与量の変更を必要としなかった。

**キーワード：**部分生体肝移植、肺結核、タクロリムス、肝障害、薬剤相互作用、減感作療法

### はじめに

臓器移植は結核の危険因子であり、免疫抑制状態で発症する結核は非典型的な臨床像を呈すると考えられている。また、肝障害や薬剤相互作用の問題もあわせて治療に難渋する例も多い。今回、われわれは、部分生体肝移植後で免疫抑制剤タクロリムス (tacrolimus) 内服中に肺結核を発症した1例を経験したので、その臨床像、治療経過について文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

**患 者：**60歳、男性。

**主 訴：**胸部異常陰影。

**既往歴：**30歳；内痔核。38歳；慢性B型肝炎。50歳；糖尿病。60歳；肝細胞癌、肝不全にて部分生体肝移植、術後癒着性イレウス。

**家族歴：**特記すべきことなし。

**嗜好：**喫煙(－)、飲酒(－)。

**現病歴：**38歳時より慢性B型肝炎を指摘され、多発

性に肝細胞癌を合併したため動脈塞栓術を繰り返し行われたが、徐々に肝不全が進行したため平成16年1月28日長男をドナーに部分生体肝移植を施行した。経過良好であったが、同年10月の定期検査で胸部X線写真上異常陰影を指摘された。胃液にて抗酸菌塗抹1号、PCRで結核菌陽性と判明し、肺結核の疑いで10月25日当科入院となった。

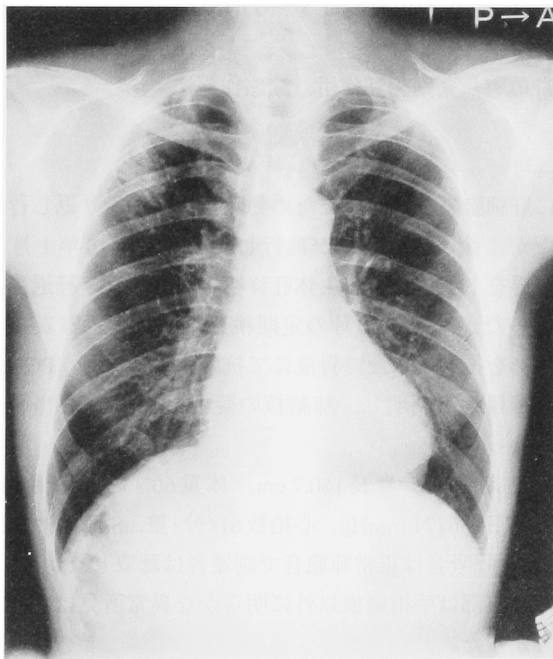
**入院時現症：**身長160.7 cm, 体重60.3 kg, 体温36.5℃, 血圧136/71 mmHg, 心拍数61/分・整, SpO<sub>2</sub> 98% (室内気), 呼吸音は正常肺音で副雑音は聴取しなかった。また、腹部は手術瘢痕以外に明らかな異常所見は認められなかった。

**入院時検査成績 (Table)：**WBCは2620/mm<sup>3</sup>と低値でHb 7.1 g/dlと貧血を呈していた。また、BUN 22.0 mg/dl, Cr 1.08 mg/dlと腎機能障害を認めた。喀痰検査では、抗酸菌塗抹は陰性であったが、ツ反は陽性であった。

胸部X線写真 (Fig. 1) では、右上肺野に浸潤影を認め、胸部CT (Fig. 2) では、右上葉に結節影およびその周囲に小粒状影の散布が確認された。

**Table** Laboratory findings on admission

Blood		Chemistry		Serum	
WBC	$2.62 \times 10^3 / \text{mm}^3$	TP	6.1 g/dl	Fe	14 $\mu\text{g/dl}$
Seg	60 %	Alb	4.0 g/dl	TIBC	362 $\mu\text{g/dl}$
Lym	24 %	BUN	22.0 mg/dl	Feritin	9.3 ng/ml
Mono	11 %	Cr	1.08 mg/dl	CEA	2.6 ng/ml
RBC	$306 \times 10^4 / \text{mm}^3$	UA	6.3 mg/dl	AFP	2 ng/ml
Hb	7.1 g/dl	Na	142 mEq/l	sIL2R	454 U/ml
Ht	22.7 %	K	4.7 mEq/l	Tacrolimus	6.2 ng/ml
Plt	$12.2 \times 10^4 / \text{mm}^3$	Cl	107 mEq/l	HBs antibody	>1000 mIU/ml
Ret	1.6 %	AST	34 IU/l		
CD4	455	ALT	36 IU/l	Urine	
CD8	226	LDH	225 IU/l	pH	7.0
		ALP	408 IU/l	grav	1.016
		$\gamma$ -GPT	35 IU/l	sug	(-)
		T-Bil	0.8 mg/dl	pro	(-)
		CRP	0.15 mg/dl	blood	(-)
		BS	115 mg/dl	Stool	
		HbA <sub>1c</sub>	6.0 %	Blood	(-)
		Acid-fast bacilli smear		Purified protein derivative (PPD)	
		Sputum	(-)		0×0/10×10
		Gastric juice	(-)		



**Fig. 1** The X-ray film of the chest on admission (October 10, 2004) reveals an infiltrative shadow in the upper portion of the right lung field.

臨床経過：入院後施行した喀痰検査では、3回中2回塗抹陰性であったが、2号が1回検出され、培養検査で結核菌陽性が確認されたことから肺結核と診断した。治療は、肝障害の危険から pyrazinamide (PZA)、また、免疫抑制剤 tacrolimus との相互作用の問題から、rifampicin (RFP) を使用せずに、isoniazid (INH)、ethambutol (EB)、



**Fig. 2** The high resolution CT scan of the chest (October 26, 2004) reveals a nodular shadow with some smaller centrilobular nodules scattered around.

streptomycin (SM)、levofloxacin (LVFX) の4剤にて行った。経過中、AST 123 IU/l、ALT 103 IU/l と肝障害を認めため11月30日よりINHを一時休薬した。その後肝酵素は正常化したため、12月15日INH 50 mg/日より減感作療法を施行し、300 mg/日まで増量するも以後肝障害を認めなかった。また、入院時より tacrolimus の副作用と考えられた軽度腎機能障害があり、SM 0.75 g/週3回投与にて血清Cr値の上昇を認めため、0.5 g/週2回に減量したところ改善した。当初より無症状で経過し、平成17年1月7日提出の喀痰の4週培養が陰性化したため2月7日退院となった。なお、入院中、一時鮮紅色の下血を認め、内痔核からの出血と考えられたが、投薬に

て軽快し、また、入院時より認められていた貧血も鉄剤の投与にて改善した。経過中、tacrolimusの血中濃度は5~7 ng/mlで推移し、特に投与量の変更を必要としなかった。

## 考 察

近年、臓器移植の発展には目覚ましいものがあり、法律の改正もあり、生体間のみでなく、脳死患者からの移植も増加し、様々な臓器で移植が試みられている。しかし、移植に伴う合併症は依然として重要な問題であり、その制御が移植の成否の鍵を握っているとも言える。

肝移植後に見られる胸部結節陰影には種々の原因が考えられるが、Patersonら<sup>1)</sup>は、肝移植後の胸部結節影の発生率は約7%で、そのうち、感染性疾患が55%、非感染性疾患が45%と報告している。また、罹患疾患は発症時期によって特徴があり、移植後1カ月以内の早期では、アスペルギルスや細菌性膿瘍が多く、6カ月以降2年までの経過では、クリプトコッカスや結核が多いとされている。

一方、肝移植では、免疫抑制剤としてtacrolimusが用いられることが多い<sup>2)</sup>が、tacrolimus投与下における結核以外の合併感染<sup>3)</sup>としては、腎移植でのサイトメガロウイルスやBKウイルス、また、肝移植でのC型肝炎ウイルスの再燃などのウイルス感染やアスペルギルスなどの真菌感染が指摘されている。

海外における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倍にあたり<sup>4)5)</sup>、肝移植後の結核発症率も0.7~1.2%と言われている<sup>6)7)</sup>。特にtacrolimusは基本的には、終生服用しなければならないものであるため、常にリスクに曝されていると言ってもよい。ただ、本邦における生体肝移植後肺結核の報告は、われわれの調べたかぎり日本文、英文含め、これまでにわずか3例のみ<sup>8)~10)</sup>である。木内は<sup>11)</sup>、600例に及ぶ生体肝移植の中で実際に肺結核と診断された例は1例のみであり、欧米に比して少ないことを述べており、その理由として、生体肝移植の対象が初期には小児に限られていたことを挙げている。近年、本例のように生体肝移植の対象は青年から中年層まで拡大してきており、今後、結核発症は増えていくものと懸念される。

tacrolimus<sup>12)~15)</sup>はcyclosporine (CyA)と同様にT細胞内のカルシニューリン(カルシウム・カルモジュリン依存性脱リン酸化酵素)の活性化を阻害し、カルシニューリン依存性の転写因子NF-ATの活性化を妨げる。その結果、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-12、IL-18などのサイトカインの遺伝子転写が抑制され、産生が低下するほか、活性化T細胞のアポトーシスを誘導する作用があり、移植臓

器への免疫寛容を成立させる。一方、結核感染に関しては、マクロファージ内に寄生した結核菌に対して、細胞性免疫、特に上記サイトカインが誘導産生されることにより殺菌作用が示されるが、この過程が障害されると結核発症へと進展することになる。

肝移植後の結核の特徴としては、肺外結核、播種型が多いとされ<sup>6)</sup>、ツ反も偽陰性を示すことが多い。これは、T細胞性の免疫機構が十分に働かないために感染局所での肉芽腫形成が行われないためと考えられる。致死率40%との報告<sup>9)</sup>がある一方で、早期診断、早期治療されたケースでは、予後が良かったとする報告<sup>16)</sup>もあり、通常の結核感染と異なった病態を示すために、診断の遅れが、高率な致死率に繋がると考えられる。

今回、われわれが経験した症例では、ツ反は陽性で、画像上、結節影と周囲の散布性粒状影を認めたことより、通常の健常者の結核感染に認められる反応と同様の変化と考えられた。これは、tacrolimusの血中濃度が有効と考えられる5~7 ng/ml程度を維持しながらも、それほど強い免疫抑制状態になかったことが原因と推察され、TNF- $\alpha$ やINF- $\gamma$ の定量が行われていれば、tacrolimusの効果の指標になった可能性がある<sup>12)~15)</sup>。

既に述べた結核の発症率や発症時期は使用される免疫抑制剤の種類によっても異なり、OKT3やATG(antithymocyte globulin)/ALG(antilymphocyte globulin)といったT細胞に直接作用する抗体を用いて拒絶治療を行った症例では発症率が高いとされており<sup>4)5)</sup>、多くの議論があるが、一般的には免疫抑制状態を背景にした潜在性感染の再燃が発症原因の多数と考えられている<sup>7)</sup>。しかし、免疫抑制剤の導入や拒絶治療直後の発症は必ずしも多くなく、また、結核の既感染を示唆するようなレントゲン上の変化もないような症例での発症も多く経験されていることから、偶発的な初感染発病も少なくないと考えられる<sup>6)</sup>。特に、移植後の定期通院施設で、同時に結核患者の入院治療も行われているような場合には、自然曝露の機会も多く、偶発的に罹患する可能性は高いものと考えられる。さらに、移植臓器からの結核菌の伝播も稀ながら指摘されている<sup>17)</sup>。本症例では、ドナーが若年で結核感染を示唆する所見を認めていない点、また、60歳という年齢は、森の報告<sup>18)</sup>によると結核既感染率が約50%であるが、移植前の精査で胸部異常陰影を指摘されることがないことより初感染発病の可能性も考えられた。

治療上、問題となるのは、抗結核薬と免疫抑制剤との薬剤相互作用や肝障害の出現である。RFPは結核治療では欠くことのできない第一選択薬であるが、tacrolimusの代謝酵素であるcytochrome P450-3A4活性を強力に誘導する作用があるため、血中濃度の急激な低下から拒絶

反応を誘発する危険性がある<sup>11)</sup>。実際、本邦3例の報告でも tacrolimus の血中濃度が低下し、増量を必要とした例が2例<sup>8)9)</sup>あり、そのうち1例<sup>9)</sup>では RFP の中止を余儀なくされている。また、肝障害の高率な合併も指摘されており、通常、INH による肝障害は1%以下とされているが、肝移植患者では41%との報告もある<sup>19)</sup>。本例では、薬剤感受性試験の結果、全薬剤に感受性を示したことより、上記理由から RFP, PZA を使用せず、INH, EB, SM, LVFX の4剤にて治療を行った<sup>20)</sup>。tacrolimus の血中濃度は安定して推移し、特に拒絶反応を示唆する徴候は認められなかったが、軽度肝障害が出現し、INH による副作用と考えられたため減感作療法を施行し、再投与可能となった。

移植後に肝障害を認めた場合には、常に拒絶反応の可能性を念頭に入れておく必要があるが、RFP, INH の2剤を使用しない結核治療での寛解率は低く、予後を悪くする危険性が高いため、肝障害の原因として薬剤性の可能性が高いと判断される場合には、減感作療法を試みるべき一法と考えられた。治療期間については、一般的に通常よりも長めに行われているが、これまでコンセンサスの得られたものはなく、RFP を使用しない場合には、少なくとも18カ月以上の投薬が必要と考えられる<sup>7)</sup>。

発症を未然に防ぐための INH の予防投与に関しては、賛否両論あり、ツ反が潜在性結核感染のスクリーニングには十分でなく、投薬による肝障害の発生頻度が高まるためルーチンには勧められないとする考えが一般的である<sup>21)</sup>。しかし、ツ反陽転者および胸部 X線写真にて異常陰影を示す高リスク群に限って投与を行ったり、移植前から投与することで、弊害を回避できるとする報告もある<sup>19)22)</sup>。

いずれにしろ、肝移植後結核では、移植後3カ月以内に症状が出現し、症状出現から診断までに2週間以上要したケースにおいて致死率が最も高いと言われており<sup>9)</sup>、発症した場合には、早期診断、また、肝障害に注意した早期治療が肝要と考えられる。

## 文 献

- 1) Paterson DL, Singh N, Gayowski T, et al.: Pulmonary nodules in liver transplantation recipients. *Medicine*. 1998; 77: 50-58.
- 2) 測之上昇平: 肝移植—臓器移植における免疫抑制剤の使い方— クリニカ. 2004; 31: 309-312.
- 3) Singh N: Infectious complications in organ transplant recipients with the use of calcineurin-inhibitor agent-based immunosuppressive regimens. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2005; 18: 342-345.
- 4) 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.
- 5) Singh N, Paterson DL: Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infectious Dis*. 1998; 27: 1266-1277.
- 6) Grauhan O, Lohmann R, Lemmens P, et al.: Mycobacterial infection after liver transplantation. *Langenbecks Arch Chir*. 1995; 380: 171-175.
- 7) Meyers BR, Halpern M, Sheiner P, et al.: Tuberculosis in liver transplant patients. *Transplantation*. 1994; 58: 301-306.
- 8) Kiuchi T, Tanaka K, Inomata S, et al.: Experience of Tacrolimus-Based Immunosuppression in Living-Related Liver Transplantation Complicated With Graft Tuberculosis: Interaction With Rifampicin and Side Effects. *Transplantation Proc*. 1996; 28: 3171-3172.
- 9) Nishizaki T, Yanaga K, Soejima Y, et al.: Tuberculosis following liver transplantation: report of a case and review of the literature. *Transpl Int*. 1996; 9: 589-592.
- 10) Akamatsu N, Sugawara Y, Nakajima J, et al.: Resection of a Pulmonary Lesion After Liver Transplantation: Report of a Case. *Surg Today*. 2005; 35: 976-978.
- 11) 木内哲也: 肝臓移植と結核. *結核*. 2000; 75: 685-690.
- 12) 宮坂信之: 免疫抑制薬の分類と作用機序. 「免疫抑制剤の選び方と使い方」, 三森経世編, 南江堂, 東京, 2000, 1-10.
- 13) 橋倉泰彦, 川崎誠治: 移植における免疫抑制剤の使い方. 肝移植. 「免疫抑制剤の選び方と使い方」, 三森経世編, 南江堂, 東京, 2000; 166-171.
- 14) 露口泉夫: 抗酸菌菌体成分に対する細胞性免疫とサイトカインネットワーク. 結核と非定型抗酸菌のすべて—基礎から臨床まで. (増刊) 化学療法の領域. 2001; 17: 29-35.
- 15) 赤荻 淳, 山田秀裕: シクロスポリンとタクロリムスの免疫学的作用機序. *医学のあゆみ*. 2004; 210: 1044-1049.
- 16) Cisneros JT, Caston JJ, Moreno J, et al.: Tuberculosis in the transplant candidate: importance of early diagnosis and treatment. *Transplantation*. 2004; 77: 1376-1380.
- 17) Graham JC, Kearns AM, Magee JG, et al.: Tuberculosis transmitted through transplantation. *J Infect*. 2001; 43: 251-254.
- 18) 森 亨: 再興感染症としての肺結核. I 結核流行の変遷と問題点. *日内会誌*. 2000; 89: 834-840.
- 19) Singh N, Wagener MM, Gayowski T, et al.: Safety and efficacy of isoniazid chemoprophylaxis administered during liver transplant candidacy for the prevention of posttransplant tuberculosis. *Transplantation*. 2002; 74: 892-895.
- 20) 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.

- 21) Benito N, Sued O, Moreno A, et al. : Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in liver transplant recipients in an endemic area. *Transplantation*. 2002 ; 74 : 1381-1386.
- 22) Chaparro SV, Montoya JG, Keeffe EB, et al. : Risk of tuberculosis in tuberculin skin test-positive liver transplant patients. *Clin Infectious Dis*. 1999 ; 29 : 207-208.

---

Case Report

---

A CASE OF PULMONARY TUBERCULOSIS COMPLICATED WITH AN ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANTATION

Hiroyuki KAMIYA, Emiko TOYOTA, Nobuyuki KOBAYASHI, and Koichiro KUDO

**Abstract** The infectious disease is one of the most important complications related to the organ transplantation. Patients using immunosuppressive agents often present atypical tuberculosis and the treatment of such case is far more difficult in some cases due to the liver damage and/or the drug interaction. We report a case of pulmonary tuberculosis in a patient of 60-year-old man using tacrolimus after an orthotopic liver transplantation. He had liver transplanted orthotopically for the long-term history of chronic hepatitis B and subsequent liver failure on January 28, 2004. An abnormal shadow was first detected on his chest X-ray film on October, 2004. He was admitted to our hospital after the smear of the gastric juice showed some acid-fast bacilli and tubercle bacilli were confirmed by polymerase chain reaction (PCR). Tuberculin skin test was positive (erythema 10×10) and the computed tomography (CT) scan of his chest revealed a nodular opacity with some smaller nodules scattered around in the right upper lobe. We started four anti-tuberculous drugs other than pyra-

zinamide (PZA) and rifampicin (RFP), which included isoniazid (INH), ethambutol (EB), streptomycin (SM), levofloxacin (LVFX). The liver enzyme was transiently elevated (AST 123 IU/l, ALT 103 IU/l) but improved after desensitization against INH. The blood concentration of tacrolimus preserved between 5 and 7 ng/ml and there was no need to change the dosage.

**Key words:** Orthotopic liver transplantation, Pulmonary tuberculosis, Tacrolimus, Liver damage, Drug interaction, Desensitization therapy

Department of Respiratory Medicine, International Medical Center of Japan

Correspondence to: Hiroyuki Kamiya, Department of Respiratory Medicine, International Medical Center of Japan, 1-21-1, Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655 Japan.  
(E-mail: mlb04194@nifty.com)