

感染症 TODAY

塩野義製薬株式会社



2014年10月15日放送

「肺移植と感染症」

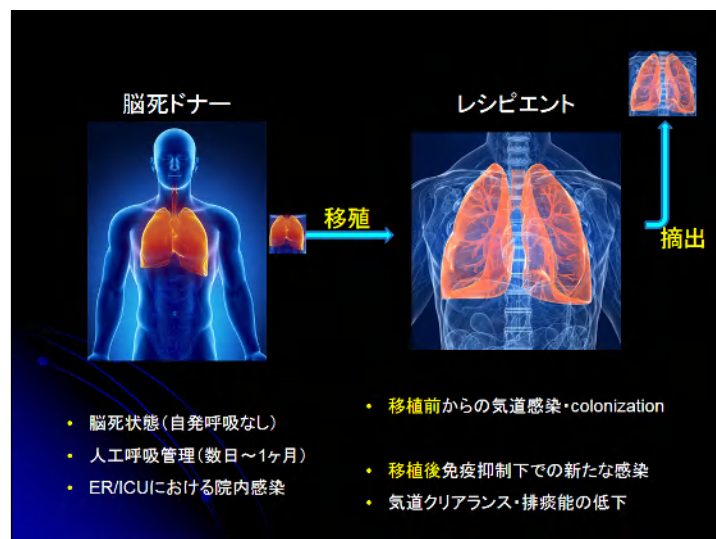
岡山大学 呼吸器外科准教授
大藤 剛宏

肺移植における感染症

臓器移植では全てそうですが、特に肺移植を考えていくと、患者本人（レシピエント）だけではなく、臓器を提供するドナーの感染症も問題になってきます。

肺移植の場合、脳死ドナーの方は当然もう自発呼吸もありません。人工呼吸器に乗って、日本では数日から、長いときでは1カ月間も人工呼吸で管理をされます。そうになると、肺の中に痰がたまる、無気肺になる、そして感染症を起こしてしまう、そのような状態の肺が、臓器提供でレシピエントに移植をされることとなります。そうすると、肺の中にあつた感染源も肺と一緒にレシピエントに移植をされるという事態が発生します。

肺の病気で肺移植が必要になった患者（レシピエント）は、そもそも肺の自分の病気があります。例えば気管支拡張症であったり、汎細気管支炎であったりといろいろな感染性の疾患があります。それ以外にも間質性肺炎や、骨髄移植後の肺GVHDなどがあり、このような患者は、レシピエントが免疫抑制を既に受けられていますので、すでにレシピエントに菌がついている、肺炎まで発症してなくても気道感染（コロニゼーション）は起こっている状態です。そのような患者に新しい肺が入ってくる。ただ、もともと



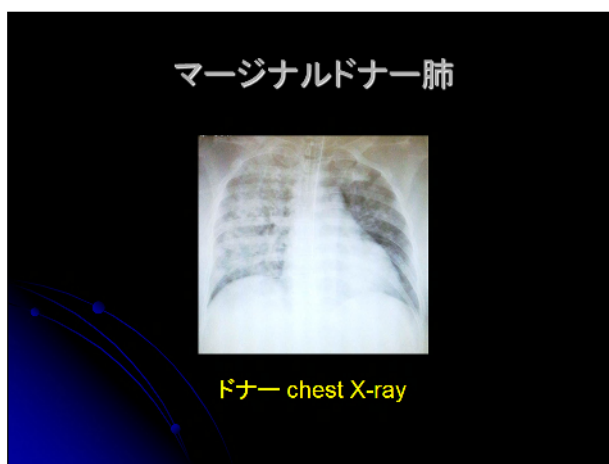
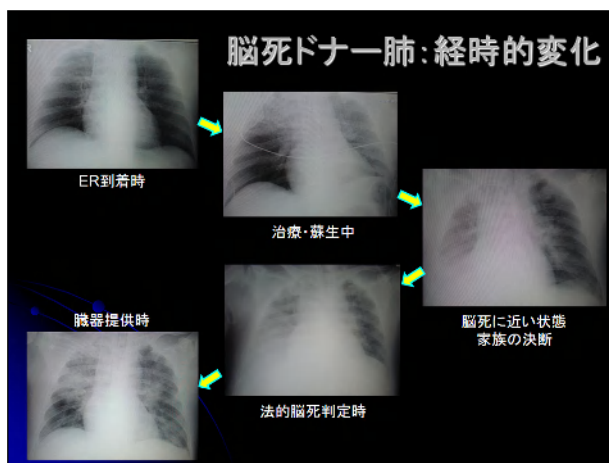
あった肺は今度摘出されますので、レシピエントがもともと持っていた肺の中の感染症は外に出ていくことになります。肺移植の場合は非常に複雑な菌の行ったりきたりという状況が起こってしまうことになります。

臓器移植の場合は、移植を受けた患者はすべて免疫抑制を行います。そうすると、本来感染症と戦うために、免疫機構は非常に重要ですが、新しく入った臓器が拒絶されないように免疫抑制をしないとイケない。感染症と戦いたいのに戦いにくい状況からの術後管理のスタートということになります。

肺の移植の場合は、肺は一旦切り離されて移植をされます。従って、肺につながる神経も全て切られてしまいます。そうすると、気道クリアランス（排痰機能低下）が起こり、肺炎になりやすい、そのような状況で術後管理を行う必要があるところが、肺移植の難しさです。

感染症対策の重要性

ドナーのほうから考えると、脳死になられたドナーの方は、通常、何らかの病気、例えば頭の出血であったり、交通事故であったりといった状態で救急車で救急外来に搬送されてきます。そのときは、つい先ほどまで元気だった方ですから肺も非常にきれいです。それが蘇生を行われ、脳死に近い状態だと判断され、家族に「臓器提供しますか」とお伺いしても、家族もすぐには臓器提供には踏み切れない。悩んだ結果、臓器提供を承諾する。そして脳死判定が行われ、実際に臓器が提供される。これまでの間、このプロセスは非常に時間がかかります。日本では前述の通り、大体2週間から1カ月を要します。その間に肺はかなり傷んでしまうということになります。臓器提供の少ない日本においては、マージナルドナー肺、すなわち肺炎等を起こしてコンディションが悪くなった肺も積極的に使っていきます。そのためには抗菌薬療法、感染症対策が非常に重要になってきます。



ドナーの喀痰培養を見てみると、やはりかなりの確率で菌が検出をされています。中でも多いのが、MRSA、緑膿菌の感染です。中には耐性緑膿菌も検出されるケースがあります。我々は脳死のドナーの喀痰培養で検出された菌の感受性をもとに、移植直後のレシピエントへ投与する抗菌薬選択の参考にしています。レシピエントも感染性疾患であれば、それなりの菌を保有していることが多いです。レシピエントの場合は、最も多いのがやはり緑膿菌になります。続いてMRSA、その他常在菌も出ていますが、最もここで問題になるのが、ドナーからレシピエントに移行した菌が「悪さ」をしているのか、それとも、もともとレシピエントにいた菌が術後「悪さ」をするのか、それによって、肺移植直後に使っていく抗菌薬の選び方がやはり変わってきます。

我々の施設で一体どういう菌が「悪さ」をしているのか、追跡をいたしました。ドナーの菌を培養の結果、感受性のパターンで調べていくと、ドナーのMRSA、緑膿菌は、あまり問題になっていません。ドナーの耐性緑膿菌に関しては、レシピエントに移植後、この菌が原因で肺炎を起こしてきています。従って、耐性菌でなければMRSAや通常の緑膿菌に関しては、選択された抗菌薬で十分抑え切ることができていることがわかります。

レシピエントがもともと持っていた菌に関しては、MRSAであってもかなりの確率で術後肺炎に結びついています。緑膿菌でもそうです。これらの問題は、耐性化の確率が非常に高いことです。もともとレシピエントについていた菌に関しては、緑膿菌耐性化の確率は75%、MRSAは100%、マルトフィリア等のその他の菌に関しては約半分が術後耐性化をしております。術後早期に肺炎を発症する場合、肺移植全体の33%の方がこのような菌によって肺炎を起こされております。実際にレシピエントの肺は摘出されるにもかかわらず、副鼻腔やその他の気道に残った菌が、新しく移植した肺に定着して「悪さ」をしていることがわかつています。



耐性化防止へのコントロール

どうしてこのように耐性化しやすいのでしょうか。レシピエントが菌を保有している場合には、非常に長期間、菌を保有していることが考えられます。ドナーは基本的には健康だった方が突然脳死になられるわけですから、たとえその後、1カ月間人工呼吸器

に乗って肺炎を起こしたとしても、耐性化するまでの時間が短いことが考えられます。ただし、レシピエントの場合は何年という単位で菌を保有しておりますので、その間に耐性化された菌を既に持っている場合も多いですし、基本的に免疫抑制剤やステロイド投与などの治療を併用して受けていますので、基本的な免疫力も低下している。そこに手術という大きな侵襲が加わることで菌は耐性化が進行してしまう。そういう可能性が考えられます。

では実際に、どのようなことに注意すればよいかといいますと、メディカルコンサルタント（ドナーの肺として機能を最大限生かすための専門のドクター）が脳死ドナーに非常に早く介入をします。これによって、ドナーへ投与する抗菌薬の選択、気道クリアランス、気管支鏡などの処置をします。

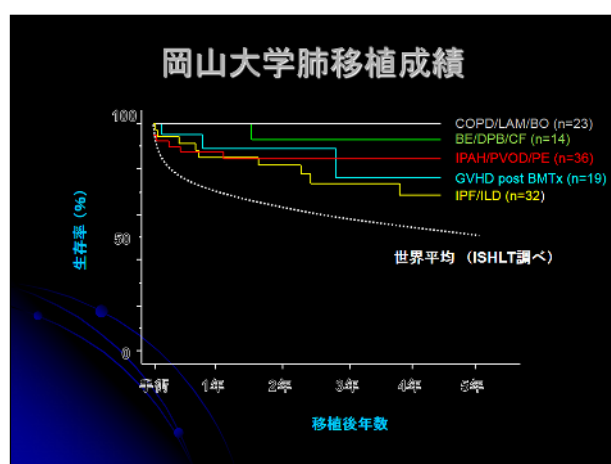
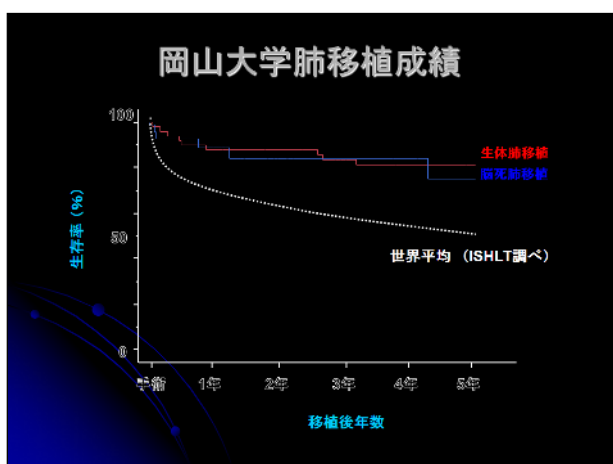
レシピエントの術前管理ですが、レシピエントの術前保有菌をなるべく耐性化させない。そういった抗菌薬の使い方が待機中も必要になります。

術後においては、ドナーの保有菌、レシピエント保有菌の薬剤感受性を考慮し、ドナー保有菌にも対応が必要ですが、最も注意すべきは、やはりレシピエントが長年保有していた菌に対する戦略をしっかりと立てておかないといけないと考えます。

肺移植後の免疫抑制も可能な限り拒絶を起こさない最低限で行い、頻回の気管支鏡による気道トイレット、体位ドレナージや理学療法を積極的に導入して、術後の排痰に努めるといったことは、非常に重要だと考えます。

まとめ

こうして、肺移植が実施されるわけですが、現在の肺移植の術後成績は、世界平均は5年生存率 50%、われわれ岡山大学の成績は5年生存率 80%です。比較的臓器のクオリティがよい生体肺移植と、感染症を伴っている臓器が多い脳死肺移植の二つの移植後の成績は全く同じです。ということは、肺移植のドナーの感染に関しては、現在の方法で十分コントロールされていると考えます。



従って肺移植の場合、レシピエントが長年保有してきた菌に対する抗菌療法が、最も術後の成績を左右するのではないかと考えています。

感染症対策

- ✓ 脳死ドナーへのMedical consultantの早期介入 } ドナー
- ✓ 体外臓器リカバリーシステムの導入 }
- ✓ レシピエントの術前保有菌の耐性化の防止 } 術前
- ✓ ドナー保有菌・レシピエント保有菌の薬剤感受性を考慮 }
- ✓ 最低限の免疫抑制 }
- ✓ 頻回の気管支鏡による気道トイレットイング(2~4回/day) } 術後
- ✓ 体位ドレナージ・理学療法 }

