survival rate for adult patients was only 52.3%, and thus significantly worse than that of the pediatric patients. There is a huge drop-off in survival between 5 and 10 years. We had one patient death 8 years after transplantation due to vascular complications. The patient experienced late onset of portal vein thrombosis 3 years after transplant and repeated gastrointestinal bleeding after that. Because of hepatic encephalopathy and transplanted liver failure, the patient received another LDLT. However, the patient died from sepsis 2 months after the second LDLT. Only three patients are long-term survivors over 9 years. Therefore, due to the small numbers of patients, there is a huge drop-off in survival. Moreover, we compared post-transplant complications and found that the incidences of intestinal perforation (31.9% for adults vs. 8.4% for pediatric patients) and intra-abdominal bleeding requiring laparotomy for hemostasis (27.7% vs. 9.6%) were also both significantly higher in adult patients. One probable reason for the development of intestinal perforation is manipulation to free an adhering intestine within the peritoneal cavity during the operation. Moreover, Chittmittrapap et al. reported that the presence of portal and parenchymal inflammation at the time of the operation was significantly associated with a failed Kasai operation, with subsequent portal hypertension with or without esophageal varices, and that the presence of cholangitis was also significantly related to a poor prognosis for BA (24). Although our study revealed no clear and significant differences between the incidence of intestinal perforation and the number of previous abdominal surgical interventions, we can assume a close relationship between them on the basis of findings that the Kasai operation is a strong risk factor for the onset of intestinal perforation after deceased donor LT (25,26). Additional poor prognostic factors include preoperative MELD score, intrapulmonary shunt, and ABO blood type-incompatible transplantation. In patients of very young ages, ABO blood type incompatibility often poses no problem and using a left lobe graft is generally sufficient in childhood. The finding of a high incidence of complications in donors following donation of a right lobe graft (27) suggests that LDLT after the Kasai operation should only be considered after the onset of complications.

Long-term outcomes in patients with BA following the Kasai operation confirm that this procedure should not be considered a radical treatment in certain cases. Following from this, the status of conservative treatment, corrective operations, and the Kasai operation as therapies intended to avoid transplantation should also be reconsidered. LT is a valid and sometimes indispensable treatment for BA. With regard to timing, the present results indicate that LDLT should be conducted at the earliest stage possible rather than during adulthood.

For adult patients, transplantation appears to be indicated for those with persistent or recurrent jaundice, repeated cholangitis, progressive portal hypertension, intrapulmonary shunt and pulmonary hypertension or hepatopulmonary syndrome. These indications are closely similar to those for pediatric patients. However, although growth retardation is an important indication in children, LT is also sometimes required in adult patients in whom no retardation is present. A number of case reports have described a normal growth spurt during adolescence interrupted by the sudden development of liver failure, requiring LT (28), indicating that normal growth cannot always be considered a predictor of good prognosis. If LT is performed after an increase in intrapulmonary shunt rate, the incidence of post-operative complications will be high and the prognosis poor (29,30), so patients with intrapulmonary shunt, pulmonary hypertension or hepatopulmonary syndrome are clearly considered candidates for LT. Tests including blood gas analysis, chest x-ray and electrocardiogram are necessary after the Kasai operation, and preferably regularly thereafter, even for patients who have reached adolescence without showing growth retardation. Determining the timing of LT in the presence of persistent or recurrent jaundice, repeated cholangitis, or progressive portal hypertension is clinically challenging. Above all, however, the present results indicate that the clinician should recommend LT positively in most or all cases requiring long-term hospitalization, conservative treatment such as endoscopic injection sclerotherapy, endoscopic variceal ligation, partial splenic embolization or a corrective operation.

Here, we report for the first time the outcome of a series of LDLT cases in adult patients with BA. It seems that the survival rate of adult patients with BA and post-transplant complications was related to the number of post-Kasai intra-abdominal operations, many of which were undertaken when LT was not considered an alternative treatment. Furthermore, the Kasai operation has been widely considered the basis of BA treatment, with LT playing only an auxiliary or supporting role. Now, in the 21st century, with techniques for LT well established, it seems necessary to consider the Kasai operation as serving only as bridging surgery until a LT can be performed, in some cases at least. In its place, it seems likely that LT represents the radical treatment of choice for BA and that LDLT should be performed proactively at the earliest possible time. This is particularly true when preoperative MELD score is greater than 20 points and intrapulmonary shunting, especially greater than 30%, appears during follow-up.

Finally, for the management of patients with BA post-Kasai in the modern era, LT should be used for those patients who develop complications or failure of the Kasai operation, using the MELD score as a useful index. Establishment of this treatment modality may require long-term observation in a larger number of cases.

Acknowledgments

This work was supported in part by grants from the Scientific Research Fund of the Ministry of Education and by a Research Grant for Immunology,

Allergy and Organ Transplant from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan. This work was supported in part by grants from the Kyoto University Liver Transplant Indication Committee.

References

1. Kobayashi H, Stringer MD. Biliary atresia. Semin Neonatol 2003; 8: 383–391.
2. Kasai M, Kimura S, Asakura Y, Suzuki H, Taira Y, Ohashi E. Surgical treatment of biliary atresia. J Pediatr Surg 1968; 3: 655–675.
3. Nio M, Ishii T, Sano N, Sasaki H, Kimura D, Ohi R. Current status of 58 patients surviving more than 20 years after Kasai operation. Jpn J Pediatr Surg 2002; 34: 960–965.
4. Lykavieris P, Chardot C, Sokhn M, Gauthier F, Valayer J, Bernard O. Outcome in adulthood of biliary atresia: A study of 63 patients who survived for over 20 years with their native liver. Hepatology 2005; 41: 366–371.
5. Ohi R, Chiba T, Ohkochi N et al. The present status of surgical treatment for biliary atresia: Report of the questionnaire for the main institutions in Japan. In: Biliary Atresia. Ohi R, ed. Japan: Professional Postgraduates Services, Sendai, 1986: 125–130.
6. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard JL, Auvert B. Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French national study from 1986 to 1996. Hepatology 1999; 30: 606–611.
7. Ohi R. Surgery for biliary atresia. Liver 2001; 21: 175–182.
8. Altman RP, Lilly JR, Greenfeld J, Weinberg A, van Leeuwen K, Flanigan L. A multivariable risk factor analysis of porto-enterostomy (Kasai) procedure for biliary atresia: Twenty-five years of experience from two centers. Ann Surg 1997; 226: 348–353.
9. Kawagishi N, Ohkohchi N, Fujimori K et al. Indications for living donor liver transplantation in biliary atresia. Jpn J Pediatr Surg 2001; 33: 366–369.
10. Fouquet V, Alves A, Branchereau S et al. Long-term outcome of pediatric liver transplantation for biliary atresia: A 10-year follow-up in a single center. Liver Transpl 2005; 11: 152–160.
11. Broelsch CE, Emond JC, Whitington PF, Thistlethwaite JR, Baker AL, Lichtor JL. Application of reduced-size liver transplantation as split grafts, auxiliary orthotopic grafts, and living related segmental transplants. Ann Surg 1990; 212: 368–377.
12. Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K et al. Impact of graft-size miss-matching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. Transplantation 1999; 67: 321–327.
13. Wiesner R, Edwards E, Freeman R et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology 2003; 124: 91–96.
14. Tanaka K, Uemoto S, Tokunaga Y et al. Surgical techniques and innovations in living related liver transplantation. Ann Surg 1993; 217: 82–91.
15. Inomata Y, Kiuchi T, Kim I et al. Auxiliary partial orthotopic living donor liver transplantation as an aid for small-for-size grafts in larger recipients. Transplantation 1999; 67: 1314–1319.
16. Evrard V, Otte JB, Sokal E et al. Impact of surgical and immunological parameters in pediatric liver transplantation: A multivariate analysis in 500 consecutive recipients of primary grafts. Ann Surg 2004; 239: 272–280.
17. 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.
18. Egawa H, Oike F, Buhler L et al. Impact of recipient age on outcome of ABO-incompatible living-donor liver transplantation. Transplantation 2004; 77: 403–411.
19. Uemoto S, Inomata Y, Egawa H et al. Effects of hypoxemia on early postoperative course of liver transplantation in pediatric patients with intrapulmonary shunting. Transplantation 1997; 63: 407–414.
20. Ohi R, Nio M, Chiba T, Endo N, Goto M, Ibrahim M. Long-term follow-up after surgery for patients with biliary atresia. J Pediatr Surg 1990; 25: 442–445.
21. Howard ER, MacLean G, Nio M, Donaldson N, Singer J, Ohi R. Survival patterns in biliary atresia and comparison of quality of life of long-term survivors in Japan and England. J Pediatr Surg 2001; 36: 892–897.
22. Ohhama Y, Shinkai M, Fujita S, Nishi T, Yamamoto H. Early prediction of long-term survival and the timing of liver transplantation after the Kasai operation. J Pediatr Surg 2000; 35: 1031–1034.
23. Nio M, Sano N, Ishii T, Sasaki H, Hayashi Y, Ohi R. Cholangitis as a late complication in long-term survivors after surgery for biliary atresia. J Pediatr Surg 2004; 39: 1797–1799.
24. Chittmittrapap S, Chandrakamol B, Poovorawan Y, Suwangool P. Factors influencing outcome after hepatic portoenterostomy for biliary atresia: A logistic regression analysis. J Med Assoc Thai 2005; 88: 1077–1082.
25. Vilca Melendez H, Vougas V, Muiesan P et al. Bowel perforation after paediatric orthotopic liver transplantation. Transpl Int 1998; 11: 301–304.
26. Soubrane O, el Meteini M, Devictor D, Bernard O, Houssin D. Risk and prognostic factors of gut perforation after orthotopic liver transplantation for biliary atresia. Liver Transpl Surg 1995; 1: 2–9.
27. Umeshita K, Fujiwara K, Kiyosawa K et al. Operative morbidity of living liver donors in Japan. Lancet 2003; 362: 687–690.
28. Muraji T, Tsugawa C, Nishijima E et al. Three cases of biliary atresia necessitating liver transplant after normal growth spurt. J Pediatr Surg 2002; 38: 855–858.
29. Egawa H, Kasahara M, Inomata Y et al. Long-term outcome of living related liver transplantation for patients with intrapulmonary shunting and strategy for complications. Transplantation 1999; 67: 712–717.
30. Krowka MJ, Porayko MK, Plevak DJ et al. Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: Case reports and literature review. Mayo Clin Proc 1997; 72: 44–53.

American Journal of Transplantation 2006; 6: 2512–2515
Blackwell Munksgaard

© 2006 The Authors
Journal compilation © 2006 The American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons

Case Report

doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01484.x

Iatrogenic Amyloid Neuropathy in a Japanese Patient After Sequential Liver Transplantation

T. Goto[a], T. Yamashita[c], M. Ueda[c], S. Ohshima[a], K. Yoneyama[a], M. Nakamura[d], H. Nanjo[b], K. Asonuma[b], Y. Inomata[b], S. Watanabe[a], M. Uchino[c], K. Tanaka[e] and Y. Ando[d,*]

[a]Department of Gastroenterology and [b]Division of Clinical Pathology, Central Clinical Facilities, Akita University School of Medicine, 1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan
[c]Departments of Neurology, [d]Diagnostic Medicine and [e]Transplantation, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, 1-1-1 Honjo, Kumamoto 860-0811, Japan
*Corresponding author: Y. Ando, yukio@kaiju.medic.kumamoto-u.ac.jp

A 57-year-old woman in Japan, the first recipient of part of a liver from a 58-year-old man with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) amyloidogenic transthyretin Val30Met who had had sensorimotor polyneuropathy in the lower limbs for 3 years, started to develop sensory neuropathy 7 years after transplantation. Before the July 1998 sequential transplantation, she had been in a hepatic coma at the terminal stage of primary biliary cirrhosis and waiting for deceased donor liver transplantation. In September 2004, biopsy samples of her duodenum first showed amyloid deposition. Although biopsy materials in 2005 and 2006 showed no changes in amyloid deposition, decreased temperature sensation and pain in fingertips and toes were detected at a neurologic examination in March 2006. Thus, clinical symptoms of FAP appeared about 2 years after amyloid deposition started. Nerve conduction velocity studies revealed mild to moderate axonal sensory polyneuropathy without demyelination. Our findings confirmed iatrogenic sensory neuropathy induced by amyloid deposition 7 years after sequential liver transplantation.

Key words: Amyloid, domino liver transplantation, FAP, polyneuropathy, TTR

Abbreviations: FAP, familial amyloidotic polyneuropathy; TTR, transthyretin; ATTR, amyloidogenic transthyretin; PBC, primary biliary cirrhosis; NCV, nerve conduction velocity

Received 29 March 2006, revised 12 June 2006 and accepted for publication 15 June 2006

Introduction

Several proteins, including transthyretin (TTR), have been identified as amyloidogenic proteins related to familial amyloidotic polyneuropathy (FAP); of these proteins, amyloidogenic transthyretin (ATTR) is the most common throughout the world (1,2). TTR-related FAP is a hereditary amyloidosis in which mutated amyloidogenic proteins accumulate as amyloid fibrils in organs and tissues such as peripheral nerves, heart, kidney, gastrointestinal tract and ocular tissues (3).

FAP can cause various symptoms and signs including polyneuropathy, cardiac and renal dysfunction, gastrointestinal abnormalities and ocular disorders. Although, certain new therapeutic options exist, treatment of FAP is still limited (4,5). At present, because TTR is predominantly synthesized by the liver, liver transplantation is the only established therapy capable of halting production of ATTR and symptoms of FAP (6–8).

The positive outcome of such transplantation has stimulated research and use of more complex procedures, such as sequential (or domino) liver transplantation, in which a resected liver from a patient with FAP is transplanted into a patient with a severe liver disorder or cancer (9). By the end of November 2005, about 1131 liver transplantations for FAP and 430 domino liver transplantations had been performed worldwide (FAP World Transplant Register; retrieved from http://www.fapwtr.org/index.htm). Because of the shortage of donor livers, living donor liver transplantation, which utilizes partial liver grafts, has often been performed.

It has been widely accepted that, because FAP is an adult-onset-disease, a long-time elapse before patients receiving an FAP patient's liver via domino transplantation shows symptoms of the disease. Stangou et al. first reported both amyloid deposition and FAP symptoms in a 55-year-old English man (10). No other reports are available on the effect of an FAP patient's liver on amyloid formation and clinical symptoms of FAP after domino liver transplantation. In addition, serial follow-up studies that monitor patients for changes in amyloid deposition after sequential liver transplantation are lacking. Because, nonfibrillar TTR deposition occurs before amyloid deposition (11), such studies should be performed with serial biopsied materials from the second recipients of domino liver transplants.

We describe here the case of a 57-year-old Japanese woman who started to develop sensory polyneuropathy caused by amyloid deposition. We performed serial neurologic and histopathologic examinations of mucosal samples from the patient's duodenum to elucidate changes in TTR and amyloid deposition.

Case Report

A 58-year-old male patient with FAP ATTR Val30Met received a partial living donor liver graft from his 66-year-old elder brother. The resected liver was again used for two other recipients via the split liver technique. The left lateral segment was transplanted into the woman with primary biliary cirrhosis (PBC) described here, and the right lobe was transplanted into a 17-year-old woman with biliary atresia.

The FAP ATTR Val30Met patient had typical FAP characterized by sensorimotor polyneuropathy, urinary retention, gastrointestinal dysfunction and erectile dysfunction. Liver function test results were within normal ranges, and at the time of the transplantation, macroscopic examinations of the resected liver revealed a normal organ except for a small amount of amyloid deposition around the hepatic vessel walls.

The 50-year-old recipient who received the left lobe of the FAP patient's explanted liver was in the terminal stage of PBC, and drugs such as ursodeoxycholic acid, steroids and cyclosporine were not effective. She was in a hepatic coma and on the waiting list for deceased donor liver transplantation in Japan. In July 1999, sequential liver transplantation was performed with part of the liver from the 58-year-old male patient with FAP ATTR Val30Met. Although the 17-year-old female patient died of sepsis 3 months after the transplantation, the 50-year-old woman was discharged from the hospital 2 months after the surgery and continued to live at home as a housewife.

Neurologic examinations and serial biopsy studies of the gastrointestinal tract were performed after her discharge, once or twice a year, to determine the presence or

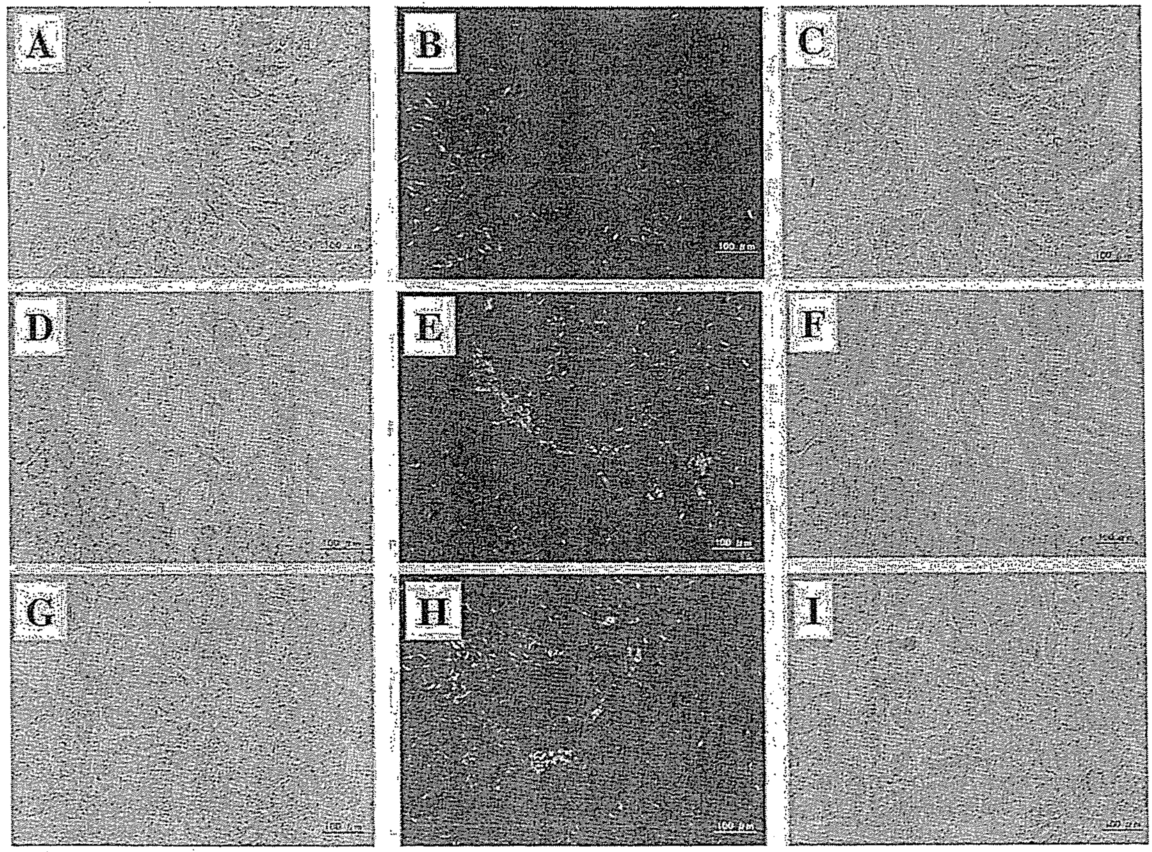

Figure 1: ***De novo* amyloid deposition.** *De novo* amyloid deposition was found in submucosal lesions in the duodenum. The presence of Congo red-positive lesions (D, G) was confirmed by polarized light analysis (E, H) and anti-TTR antibody staining (F, I). A, B and C: Biopsy samples obtained in 2002, D, E and F: Biopsy samples obtained in 2004; G, H and I: Samples obtained in 2006. Magnification ×100. In samples obtained in 2002, neither amyloid deposition nor TTR positive lesions were detected.

Table 1: Comparison of nerve conduction velocity data from 2002 and 2006

Nerve	Date	MCV (m/s)	CMAP (mV) (D/P)	F Latency (ms)	SCV (m/s)	SNAP (μV)
Median	2002	54.6	11.8/6.6	25.5	60.9	10.9
	2006	54.4	10.9/11.3	21.8	58.4	5.7
Ulnar	2002	58.0	8.1/7.7	26.6	60.3	7.6
	2006	66.3	6.0/5.3	22.0	64.1	2.9
Tibial	2002	39.5	12.0/4.6	47.7		
	2006	44.5	7.3/5.7	NE		
Sural	2002				46.8	9.2
	2006				52.2	0.7

Underlining indicates below-normal values. Decrease in SNAP suggests axonal type of sensory neuropathy. MCV = motor conduction velocity; CMAP = compound motor action potential; D = distal; P = proximal; SCV = sensory conduction velocity; SNAP = sensory nerve action potential; NE = not evaluable.

absence of TTR or amyloid deposition (Figure 1 A–C), and neither neurologic disorders nor amyloid deposition were observed until 2003. In September 2004, when the patient was 55 years old, amyloid deposition and TTR colocalization in the biopsy samples of the duodenum were first detected by means of Congo red staining and polarized analysis, and immunohistochemical study with anti-TTR antibody (Figure 1 D–F). Neither anti-human AL nor anti-human AA antibodies reacted with the lesions where Congo red staining was positive. In 2005 and 2006, biopsy samples of the duodenum showed similar results (Figure 1 G–I); no neurologic abnormality was observed. However, in March 2006, when the patient was 57 years old, decreased sensation of temperature and pain in the fingertips and toes were detected by neurologic examination. Achilles tendon reflexes were also reduced; no weakness was observed in muscles of the extremities. She did not complain of other typical FAP symptoms, such as urinary incontinence, diarrhea, orthostatic hypotension, numbness or muscle weakness.

Nerve conduction velocity (NCV) studies of her five left nerves were performed each year; Table 1 provides data from 2002 to 2006. The 2002 studies were normal, but the latest NCV studies revealed abnormally low amplitudes of sensory nerve action potentials in her median, ulnar and sural nerves (Table 1). Compound motor action potentials, motor conduction velocities, and sensory conduction velocities were within normal ranges, however.

Discussion

We demonstrated here that a 57-year-old female patient who had received part of a liver transplanted from a patient with FAP started to evidence *de novo* amyloid deposition and sensory neuropathy 5 and 7 years, respectively, after the domino liver transplantation. Serial clinical examinations and biopsy studies were performed after the surgery. For 4 years after the transplantation, neither amyloid deposition nor TTR deposition was observed in biopsy gastrointestinal and abdominal fat aspiration samples. However, as Figure 1 demonstrates, amyloid deposition 5 years after the surgery was confirmed by Congo red staining and polarized light analysis. Congo red positive lesions reacted with anti-human TTR antibody, but not with anti-human AL or AA antibody for clarifying AL amyloidosis and secondary amyloidosis, respectively.

No abnormal changes could be detected in the NCV studies for 6 years after the transplantation. However, 7 years after the operation, axonal sensory polyneuropathy without demyelination, which is a typical neuropathic feature of FAP, was observed (12). In addition, Achilles tendon reflexes were absent, which suggests that a motor disturbance in the lower limbs would appear soon. Although, we could not perform a nerve biopsy because of ethical reasons, we conclude, from all the results of our neurologic and histopathologic examinations, that FAP symptoms started as a result of amyloid deposition in the tissues of this patient. It took about 2 years from the initiation of amyloid deposition before clinical symptoms of FAP appeared.

Use of domino liver transplantation with a liver resected from an FAP patient began in 1995 (9). TTR or amyloid deposition has been documented several years after liver transplantation (11). So far, however, only one patient has started to show both amyloid deposition and clinical manifestations of FAP (11): Stangou et al. reported that a 55-year-old man who had received a liver transplanted from an FAP patient showed sensory polyneuropathy 8 years after the transplantation. Unfortunately, the details of that case are unavailable because the report was a letter to the editor (10). Nevertheless, in our case, the age of the patient and time period after domino liver transplantation were similar to those of the earlier case. Aging may thus be related to the onset of FAP.

Both recipients were older than 50 years. Our three other patients underwent domino liver transplantation when they were younger than 50 years old, and as yet, with more than 5 years of clinical history after the transplantation, they do not evidence any amyloid deposition. Thus, it is speculated that amyloid deposition in patients undergoing

domino liver transplantation may be an age-dependent occurrence. Study of additional cases is needed to determine whether younger recipients would fare better than older recipients.

Different genotypes and phenotypes of FAP ATTR Val30Met patients have been documented in FAP endemic areas: Swedish FAP ATTR Val30Met patients have much later onset disease, and their haplotypes are somewhat different from those of patients in other countries (13,14). Such variations may result in the different age at onset and clinical manifestations of FAP in patients undergoing domino liver transplantation with a liver from an FAP patient.

Domino liver transplantation is normally performed for patients with severe liver disease whose life expectancy is usually only several months. Because of a serious shortage of donor livers worldwide, domino liver transplantation with an FAP patient's liver has value, because patients who receive such a liver have a much longer survival time (15), during which they can work and have a good quality of life.

Acknowledgments

The authors' work was supported by grants from the Amyloidosis Research Committee; the Pathogenesis, Therapy of Hereditary Neuropathy Research Committee; the Surveys and Research on Specific Disease; the Ministry of Health and Welfare of Japan; the Charitable Trust Clinical Pathology Research Foundation of Japan; and Research for the Future Program Grant; and Grants-in-Aid for Scientific Research (B) 17390254 from the Ministry of Education, Science, Sports and Culture of Japan.

References

1. Reilly MM, King RH. Familial amyloid polyneuropathy. Brain Pathol 1993; 3: 165–176.
2. Benson MD, Uemichi T. Transthyretin amyloidosis. Amyloid 1996; 3: 44–56.
3. Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. Arch Neurol 2005; 62: 1057–1062.
4. Ando Y. New therapeutic approaches for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). Amyloid 2003; 10: S55–S66.
5. Nakamura M, Ando Y. Applications of gene therapy for familial amyloidotic polyneuropathy. Expert Opin Biol Ther 2004; 4: 1621–1627.
6. Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. Lancet 1993; 341: 113–116.
7. Skinner M, Lewis WD, Jones LA et al. Liver transplantation as a treatment for familial amyloidotic polyneuropathy. Ann Intern Med 1994; 120: 133–134.
8. Ando Y, Tanaka Y, Ando E et al. Effect of liver transplantation on autonomic dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy type I. Lancet 1995; 345: 195–196.
9. Stangou AJ, Heaton ND, Rela M, Pepys MB, Hawkins PN, Williams R. Domino hepatic transplantation using the liver from a patient with familial amyloid polyneuropathy. Transplantation 1998; 65: 1496–1498.
10. Stangou AJ, Heaton ND, Hawkins PN. Transmission of systemic transthyretin amyloidosis by means of domino liver transplantation. N Engl J Med 2005; 52: 2356.
11. Sousa MM, Ferrao J, Fernandes R et al. Deposition and passage of transthyretin through the blood-nerve barrier in recipients of familial amyloid polyneuropathy livers. Lab Invest 2004; 84: 865–873.
12. Kobayashi S, Morita H, Asawa T et al. Peripheral nerve function in patients with familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. Amyloid 2003; 10: 17–24.
13. Holmgren G, Costa PM, Andersson C et al. Geographical distribution of TTR met30 carriers in northern Sweden: Discrepancy between carrier frequency and prevalence rate. J Med Genet 1994; 31: 351–354.
14. Ohmori H, Ando Y, Makita Y et al. Common origin of the Val30Met mutation responsible for the amyloidogenic transthyretin type of familial amyloidotic polyneuropathy. J Med Genet 2004; 41: e51–e55.
15. Suhr OB, Friman S, Ericzon BG. Early liver transplantation improves familial amyloidotic polyneuropathy patients' survival. Amyloid 2005; 12: 233–238.

7. 臨床肝移植例における免疫寛容の誘導

Induction of tolerance in clinical liver transplantation

熊本大学大学院医学教育部移植外科学講座

濱本理恵子・吉元　和彦
Rieko Hamamoto（大学院生）　Kazuhiko Yoshimoto（大学院生）
Manuel E. Zeledon Ramirez（大学院生）・猪股裕紀洋
Yukihiro Inomata（教授）

Key Words　免疫抑制剤離脱，キメリズム，ドナー特異細胞，thymoglobulin，CD4⁺ CD25⁺ 制御性Ｔ細胞

Summary

肝移植では，意図的あるいは非意図的に，拒絶が生じることなく免疫抑制剤から離脱できた症例が，少なからず存在する。免疫寛容のメカニズムや誘導について，国内外でさまざまな研究や臨床的試みが行われている。しかし，離脱を進める症例については，いまだ明確な指標がないことから，原疾患などのバックグラウンドを考慮し，慎重な選択が求められる。免疫寛容誘導の試みとしてドナー特異細胞の投与や抗リンパ球抗体投与などの報告があり，一部有用であったとの結果が得られている。これからは動物実験のデータや，少しずつ積み重ねられた臨床的試みを基礎に，寛容誘導可能症例の選択と積極的な導入を意識した免疫抑制療法を目指していく必要がある。CD 4⁺ CD 25⁺ 制御性Ｔ細胞や *FOXP3* 遺伝子といった免疫抑制能をもった要素が新たに免疫寛容の誘導方法に用いられる可能性がある。

Surgery Frontier 13(2)：55-60，2006

はじめに

臨床肝移植の現場において，免疫抑制剤の投与が全く必要ない状態，あるいは極低量の投与で拒絶のない状態が得られるとすれば，身体のみならず，精神的，経済的にも非常に有用で，多大なQOLの向上が期待される。現時点で，過程はさまざまであるが，拒絶が生じることなく免疫抑制剤から離脱できた症例が少なからず存在する。そのような症例の経験から，国内外で免疫寛容のメカニズムやその指標，さらに免疫寛容の誘導についてのさまざまな研究や臨床的試みが行われている。本稿では，その概略を述べる。

肝移植における免疫抑制剤完全離脱の臨床報告

1　non-operational tolerance

寛容誘導を意図したわけではないが，結果的に免疫抑制剤の離脱に至ったものを，non-operational tolerance と表現している。移植後の免疫抑制剤投与により PTLD（post transplant limphoproliferative disorder）等の感染合併症，あるいは薬剤の重篤な副作用を発症し，やむを得ず免疫抑制剤を中止し，結果

◈メモランダム◈

キメリズム

レシピエントの末梢血や移植肝で，ドナーの細胞が存在している状態。

passenger leukocytes の存在は graft-vs-host または host-vs-graft の反応を引き起こし，GVHD（graft versus host disease）または急性拒絶の発生に関与するとされている。キメリズムと拒絶の有無については明らかな関連性は認められていないが，passenger leukocytes と体内の免疫細胞の相互作用の分析は寛容のメカニズムを解く上で重要な鍵となると考えられる。

的に拒絶を起こすことなく免疫抑制剤の離脱が可能であった症例，また薬のコンプライアンスが低く，患者が自主的に免疫抑制剤の服用を中止し，そのまま離脱が可能であった症例などの報告がある[1)2)]。

2　operational tolerance

上記のような non-operational tolerance 確立症例の存在をもとにして，意図的に免疫抑制剤を減量し離脱に至るものを operational tolerance と表現している。京都大学では生体肝移植術後 2 年以上経過し，肝機能が良好で少なくとも最近の 1 年間は拒絶がみられなかった小児患者を対象に，計画的に減量離脱するプログラムを開始した。1990 年から 2001 年の間でこのプログラムにのせられた 67 人中 16 人が一定のプロトコールによって免疫抑制剤を完全中止できた[2)]。ただし，成人症例では，離脱への移行が確立されていないため，まだ京都大学ではこの減量プロトコールには入れられていない。ピッツバーグ大学では 1992 年から 1996 年までに，肝移植術後 5 年以上経過し，肝機能が良好で少なくとも最近の 2 年間は拒絶がみられなかった症例（成人症例）を対象に計画的に減量離脱を開始した。対象 95 人のうち 18 人で離脱が可能であった（表 1）[3)]。京都大学，ピッツバーグ大学とも，減量離脱に伴う慢性拒絶の発症はみられていないが，当然そのペナルティーを考慮して，離脱を進める症例については慎重な選択が求められるわけである

表 1　国内外における operational tolerance（計画的抑制剤離脱）の試みの成果

施設	期間	減量開始症例数 および 対象症例の条件	減量離脱の方法	完全離脱症例	文献
京都 （生体肝移植）	1990.6 ～ 2001.11	67 例　（全例小児） 1）移植後 2 年以上経過 2）肝機能が正常で安定している 3）直前の 1 年以上拒絶反応なし	肝機能をみながらタクロリムスの投与量を減量。1 回量が 0.5 mg 以下となったら 1 日 1 回の服用とする。その後，徐々に投与の間隔をあけていき，1ヵ月に 1 回で肝機能が安定していれば中止。	16 例	2
Pittsburgh （脳死肝移植）	1992.6 ～ 1996.3	95 例　（20 歳以下は 31 例） 1）移植後 5 年以上経過 2）直前の 2 年以上拒絶反応なし 3）薬のコンプライアンスがよい 4）地方の医師の協力体制が整っている 5）生検にて急性，慢性拒絶がみられない 6）生検にて血管，胆管系の合併症や原疾患の再発がない	肝機能をみながら免疫抑制剤減量。当初は，まずアザチオプリン，次いでプレドニンを減量し，その後，基礎免疫抑制剤（シクロスポリン A，アザチオプリンまたはタクロリムス）を 1 ～ 2ヵ月ごとに 1/4 ずつ減量。後期は，まず基礎免疫抑制剤（シクロスポリン A またはタクロリムス）を減量し，さらに減量間隔を長くした。	18 例	3
Groningen （脳死肝移植）	1986.2 ～ 2005.1	91 例　（全例小児） 1）小児症例 2）術後 2 年目の評価で肝機能が良好で拒絶がみられない	あらかじめプレドニンとアザチオプリンを増量。その 4 日後からシクロスポリン A を 1 週間で半量まで減量。その後，完全に中止。次の 6 週間でプレドニンを 0.4 ～ 0.6 mg/kg/2 日の割合で減量。アザチオプリンは同量で維持。	53 例	4

表2　臨床肝移植におけるドナー特異細胞投与による免疫寛容誘導の試み

方法	症例数	投与時期	結果	文献
ドナー CD 34⁺ 幹細胞(静脈投与)	2例(生体)	術前	術後28日，90日で免疫抑制剤離脱	5
ドナー骨髄細胞(静脈投与)	45例(脳死)	術後(0～100日)1回～5回	術後2年以内の急性拒絶発生率が有意に低下	6
ドナー全血(門脈内投与)	11例(生体)	術中，術後	タクロリムスのトラフ値を有意に低下させることができた	7

表3　抗リンパ球抗体を用いた免疫抑制導入による免疫寛容誘導の試み

方法	症例数	投与時期	結果	文献
Thymoglobulin(静脈投与)	231例(脳死)	術前	術後1ヵ月内の急性拒絶の発生率が有意に低下	9
Thymoglobulin(静脈投与)	22例(脳死)	術前	タクロリムスのトラフ値が有意に低下	10
抗IL-2レセプター抗体(静脈投与)	31例(脳死)	手術終了時	急性拒絶の発生率が有意に低下	11

が，いまだ離脱可能症例判別の明確なパラメータが存在しないのが現状である。

臨床における免疫寛容誘導の試み

最近，上記の寛容確立症例の存在や実験的知見を基礎に，より積極的な免疫寛容誘導を目的とした以下のような試みが行われている。

1　免疫抑制導入の工夫

1）ドナー特異細胞投与(表2)

能動的にキメリズム(メモランダム参照)の状態にすることにより，免疫寛容誘導を期待する方法であるが，キメリズムによる寛容誘導の機序，投与方法や投与時期については，未知の点がなお多い。Donckierらは肝臓癌の生体肝移植症例2人で移植の40日前にドナーのCD 34⁺幹細胞を経静脈的に投与したところ，2人とも免疫抑制剤からの離脱が可能であった[5]。Tryphonopoulosらは成人の脳死肝移植症例において術後早期にドナーの骨髄液を経静脈的に投与した症例のうち，3年間以上肝機能が安定している45症例で免疫抑制剤を減量する試みを行った。非投与群と比較し，計画的に免疫抑制剤から離脱可能となった症例数に有意差はみられなかったが，2年以内の急性拒絶の発生率は投与群で有意に低かった[6]。一方，佐藤らは生体肝移植術中と術後に経門脈的にドナー全血の注入を行っている。その投与群の術後タクロリムスの血中濃度は非投与群と比較し，明らかに低い濃度でコントロールが可能で，急性拒絶の発生率も少ない傾向にあった[7]。

2）抗リンパ球抗体投与(表3)

移植後早期の急性拒絶は，以後の急性拒絶や慢性拒絶の発症にかかわるとされ，これを抑えることが免疫寛容の誘導につながると考えられている[8]。抗胸腺細胞抗体は，T細胞上の多くのCD分子に対する抗体であるため多種のT細胞を攻撃する。術前にこれを

用いることにより，移植直後の拒絶反応が抑えられるとされる[8]。Tchervenkov らは脳死肝移植術前に thymoglobulin の投与を行った。非投与群と比較し，術後1年間で拒絶を免れた症例数は投与群で有意に多かったとしている[9]。また De Ruvo らは *HCV* (hepatitis C virus)感染患者22例に，脳死肝移植術前に thymoglobulin を投与したところ，タクロリムスの減量や単剤投与が多くの患者で可能であったとしている[10]。一方，抗胸腺細胞抗体や抗 CD 3 抗体に共通してみられる cytokine release syndrome 等の副作用の問題から，活性化T細胞に発現する IL-2 レセプター(CD 25)のみに対するモノクローナル抗体(バシリキシマブ，daclizumab)を用いた試みも行われている。Asensio らは小児肝移植患者10人に対し，移植直後にバシリキシマブを投与したところ，非投与群と比較し，タクロリムスの血中濃度を低くコントロールできたとしている[11]。

2 寛容誘導を意識した抗カルシニューリン剤投与の工夫

Starzl らは術前に Thymoglobulin の投与を用いた免疫抑制導入法を前提として，維持期免疫抑制剤を，離脱をも念頭において早期に間歇投与へ移行させる工夫をしている(図1-A)。移植後4ヵ月時点で，少なくともその前2ヵ月間以上タクロリムス単剤1日2回投与で維持ができた患者を対象とし，その1回投与量を変えずに数日または数週間，1日1回の投与とし，その後さらに間隔を空けていって1週間に1回になったらそのまま維持するという方法である。17例の症例(脳死肝移植：15例，生体肝移植：2例)でこの方法を用いたところ，移植から約1年後では，3人が1週間に1回2人が1週間に2回，4人が1週間に3回の投与で維持できたとしている[8]その後の新しい報告では，血小板減少を起こすことなくリンパ球を抑制する利点から alemtuzumab (抗 CD 52 モ

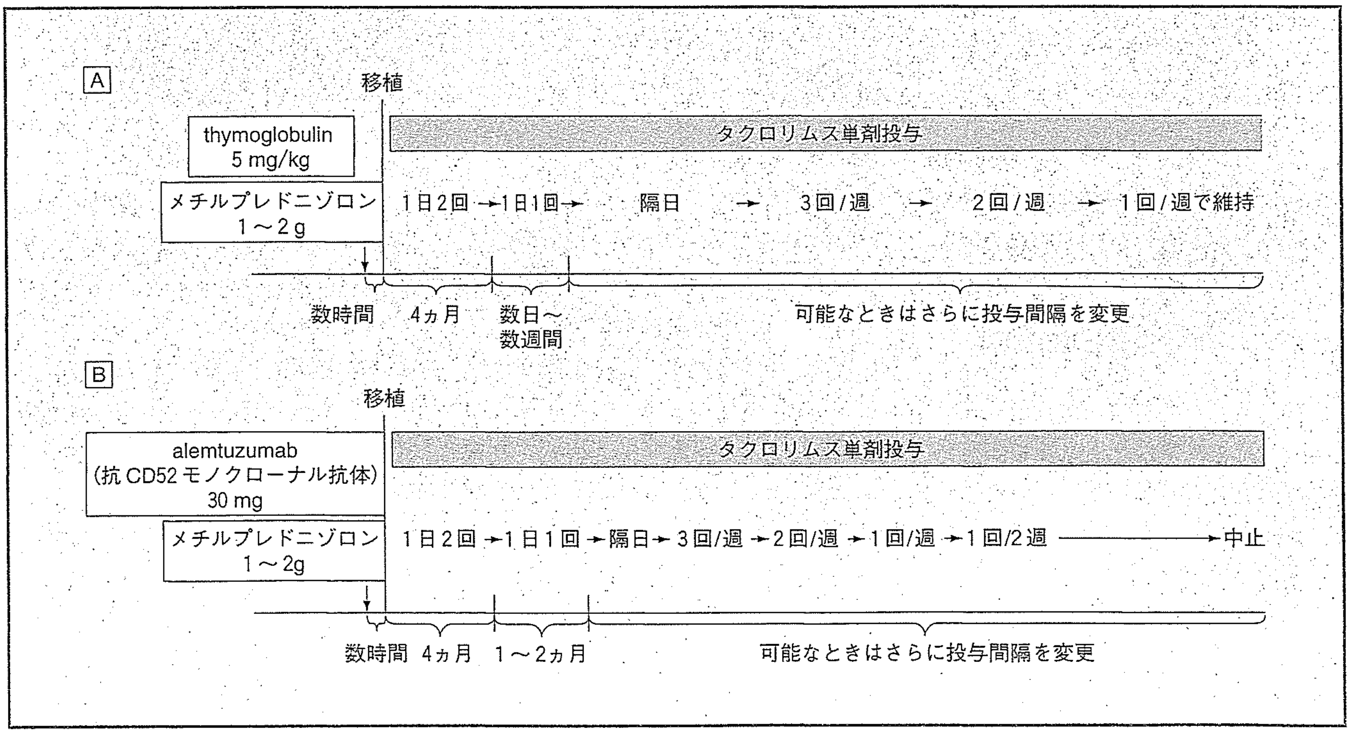

図1 免疫寛容を指向した免疫抑制プロトコールの工夫(ピッツバーグ大学)
(A は文献8より作図して引用，B は文献12より作図して引用)

ノクローナル抗体)を導入に使用している(図1-B)。維持期のタクロリムス単剤の減量方法は上記とほぼ同様であるが，最終的に免疫抑制剤の完全離脱も試みている。その結果，76例の成人脳死移植症例において，39例が2日から2週間に1回の投与で維持され，4例が離脱できた[12]。

今後の展望

今後，動物実験のデータをもとにして新たに臨床免疫寛容誘導，またはその指標に用いられる可能性のある要素を2点紹介する。

1 CD 4$^+$ CD 25$^+$ 制御性T細胞(regulatory T cell)

CD 4$^+$ CD 25$^+$ 制御性T細胞は，リンパ球活性に対して抑制能を示すことから，移植の分野でも拒絶を防ぐ上で重要な働きをしていることが示唆される[13]。Liらは肝移植後の小児患者における PBMC (peripheral blood mononuclear cell)中の CD 4$^+$ CD 25$^+$ T cell の割合を測定し，免疫抑制剤離脱群では非離脱群より有意差をもって高かったとしている[14]。さらに吉沢らは，免疫抑制剤から離脱した小児患者 CD 4$^+$ CD 25$^+$ T cell の，ドナー細胞特異的抑制能を示した[15]。自己の CD 4$^+$ CD 25$^+$ 制御性T細胞の利用は，安全に免疫寛容を誘導する方法として理想的と思われるが，CD 4$^+$ CD 25$^+$ 制御性T細胞の増殖法や投与による副作用については，実験的にも臨床的にもなお研究を深めていく必要がある。

2 *FOXP 3* 遺伝子

FOXP 3 遺伝子は CD 4$^+$CD 25$^+$ 制御性T細胞内に発現する遺伝子として坂口らが報告した[16]。*FOXP3* 遺伝子を強制発現されたT細胞は抑制能をもつことが報告されており，ウイルスベクター等を用いた遺伝子組み込みの手法から，生体内での免疫寛容の誘導に用いられる可能性を秘めている[16]。しかし，マウスと異なり，ヒトでは FOXP 3 mRNA の発現が必ずしもその細胞の免疫抑制能と一致しないといった報告もあり，その臨床的意義については今後の知見の集積が待たれるところである[17]。

文献

1) Mazariegos GV : Withdrawal of immunosuppression in liver transplantation : lessons learned from PTLD. Pediatr Transplant 8 : 210-213, 2004
2) Oike, F, Yokoi A, Nishimura E, et al : Complete withdrawal of immunosuppression in living donor liver transplantation. Transplantation Proc 34 : 1521, 2002
3) Mazariegos GV, Reyes J, Marino IR, et al : Weaning of immunosuppression in liver transplant recipients. Transplantation 63 : 243-249, 1997
4) Scheenstra R, Torringa MLJ, Waalkens HJ, et al : Cyclosporine A withdrawal during follow-up after pediatric liver transpl. Liver Transpl 12 : 240-246, 2006
5) Donckier V, Troisi R, Toungouz M, et al : Donor stem cell infusion after non-myeloablative conditioning for tolerance induction to HLA mismatched adult living-donor liver graft. Transpl Immunol 13 : 139-146, 2004
6) Tryphonopoulos P, Tzakis AG, Weppler, et al : The role of donor bone marrow infusions in withdrawal of immunosuppression in adult liver allotransplantation. Am J Transpl 5 : 608-613, 2005
7) Sato Y, Ichida T, Watanabe H, et al : Repeating intraportal donor-specific transfusion may induce tolerance following adult living related donor liver transplantation. Hepatogastroenterology 50 : 601-606, 2003
8) Starzl TE, Murase N, Abu-Elmagd K, et al : Tolerogenic immunosuppression for organ transplantation. Lancet 36 : 1502-1510, 2003
9) Tchervenkov JI, Tzimas GN, Cantarovich M, et al : The impact of thymoglobulin on renal function and calcineurin inhibitor initiation in recipients of orthotopic liver transplant : a retrospective analysis of 298 consecutive patients. Transplantation Proc 36 : 1747-1752, 2004
10) De Ruvo N, Nucchetti A, Lauro A, et al : Preliminary results of a "prope" tolerogenic regimen with thymoglobulin pretreatment and hepatitis C virus recurrence in liver transplantation. Transplantation 80 : 8-12, 2005
11) Asensio M, Margarit C, Chavez R, et al : Induction with basiliximab reduces acute rejection in pediatric liver transplant patients treated with tacrolimus and steroids. Transplant Proc 34 : 1970-1971, 2002
12) Marcos A, Eghtesad B, Fung JJ, et al : Use of almtuzumab and tacrolimus monotehrapy for cadaveric liver transplantation : with particular reference tohapatitis C virus. Transplantation 78 : 966-971, 2004

13) Wood KJ, Sakaguchi S : Regulatory T cells in transplantation tolerance. Nat Rev Immunol 3 : 199-210, 2003
14) Li Y, Koshiba T, Yoshizawa A, et al : Analyses of peripheral blood mononuclear cells in operational tolerance after pediatric living donor liver transplantation. Am J Transplant 4 : 2118-2125, 2004
15) Yoshizawa A, Ito A, Li Y, et al : The roles of CD 25$^+$CD 4$^+$ regulatory T cells in operational tolerance after living donor liver transplantation. Transplant Proc 37 : 37-39, 2005
16) Hori S, Nomura T Sakaguchi S, et al : Control of regulatory T cells development by the transcription factor FOXP 3. Science 299 : 1057-1061, 2003
17) Morgan ME, van Bilsen JH, Bakker AM, et al : Expression of FOXP 3 mRNA is not confined to CD 4$^+$ CD 25$^+$ T regulatory cells in humans. Hum Immunol 66 : 13-20, 2005

肝移植における栄養管理の役割

Nutritional support in liver transplantation

猪股裕紀洋(写真)　南　久則

Yukihiro INOMATA[1] and Hisanori MINAMI[2]

熊本大学医学部附属病院移植外科・小児外科[1]，熊本県立大学環境共生学科食・健康環境学[2]

◎肝移植を必要とする末期肝不全状態にはかならず低栄養状態が随伴し，術前栄養状態の改善や術後早期の栄養管理が術後成績の向上に重要である．術前の低栄養状態は肝移植自体によって一般に改善するが，一部術前の異常が持続する部分もある．周術期栄養投与は経静脈より経腸栄養に利点がある．その効果は術後早期の感染症予防や移植肝の再生促進にも関与している可能性がある．Immunonutrition（深柄「Immunonutrition の適応と限界」の稿参照）が肝移植後早期経腸栄養処方として注目され，食物繊維と乳酸菌を混じた栄養剤の早期投与開始により，腸管からの bacterial translocation の予防，全身の抗感染能の維持に有効とされている．また，長期にわたる栄養管理を行ううえでは，骨粗鬆症，免疫抑制剤の副作用も加味される耐糖能異常，高脂血症などに注意が必要で，移植医以外の専門家の関与も必須である．

Key word：肝移植，栄養，感染症，肝再生，immunonutrition

末期肝不全と栄養不良は表裏一体の関係にあり，肝移植はこれを根本的に改善することが期待される．それだけに，肝移植周術期の栄養管理は移植肝機能をより早く軌道に乗せ，感染などの危険を可及的に回避して全身状態の改善につなげる重要な意義を有する．欧米での脳死肝移植のみならず，わが国でも生体肝移植での成績から臨床的にその意義が認められつつあるが，エビデンスはまだ十分とはいえない．本稿では肝移植における栄養管理の意義を基礎的臨床的に示す研究成果について，自験も含めレビューする．

肝移植周術期の栄養評価

正確な栄養評価は肝移植の予後の推定や効率的な栄養管理の指標として重要である．小児の胆道閉鎖症など末期肝不全では成長発育が肝移植適応要因となり，また，成人の先天性代謝性疾患である家族性アミロイドポリニューロパシーでは限度以上の低栄養状態が移植予後に大きく影響するので移植適応から除外することもあり，術前栄養評価は肝移植適応決定にも影響する．一般的に用いられる栄養評価法の一部は肝疾患の特徴上，末期肝不全状態や周術期には用いにくい場合がある．たとえば，体重計測や血清アルブミン値などは，肝不全病態としての水分貯留や治療での補充などにより大きく変化して栄養指標とならない．この点で，body cell mass (BCM) 測定値の低下は，DEXA など骨塩定量機器を必要とするが肝不全での栄養状態評価に有用で，術後予後推定に影響を及ぼすとの報告がある[1)]．上半身での皮膚厚測定などは蛋白代謝の指標となりうるが，やはり浮腫の影響を考慮する必要がある．握力は簡単でかつ鋭敏な蛋白栄養指標とされており，肝移植患者でも応用可能と考えられる．血液検査で得られる中短期的栄養指標にはいわゆる rapid turnover protein (RTP) があり，retinol binding protein (RBP)，transferrin (Tf)，transthyretin (TTR) などが含まれる．このうち，熊本大学の栄養サポートチーム (NST) では TTR を指標として用いている[2)]．肝移植患者での術後の動的検索から肝機能の回復とよく相関する印象を得ており，炎症マーカーでもある点に留意しながら用いると，短期的な栄養評価項目とし

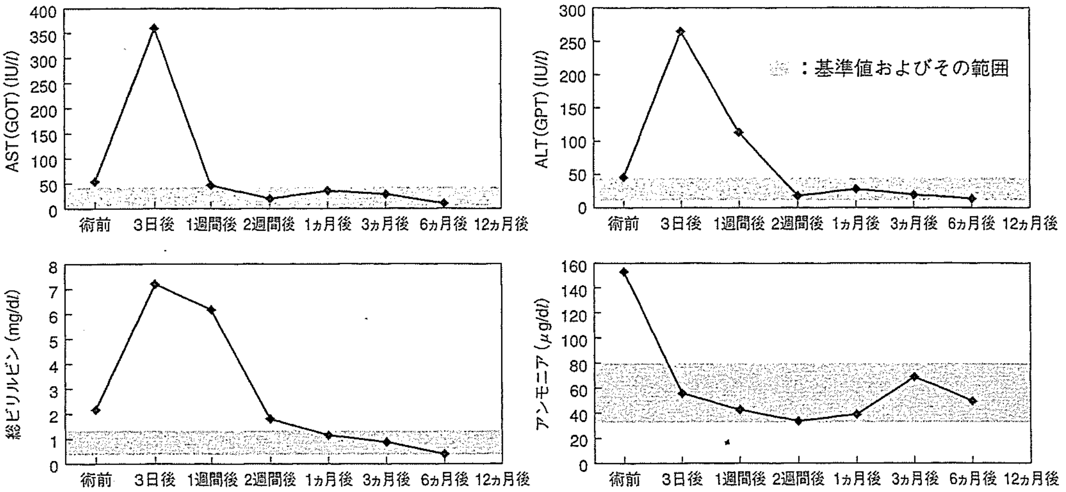

図 1　肝移植前後の生化学検査の推移(40 歳，C 型肝硬変)

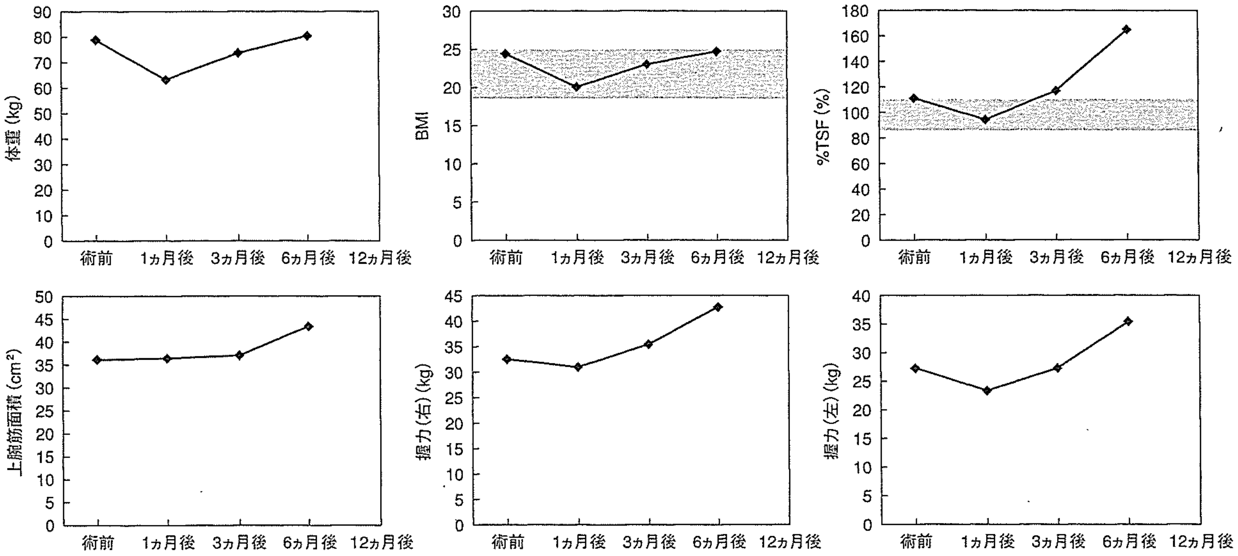

図 2　肝移植前後の身体測定の推移(40 歳，C 型肝硬変)

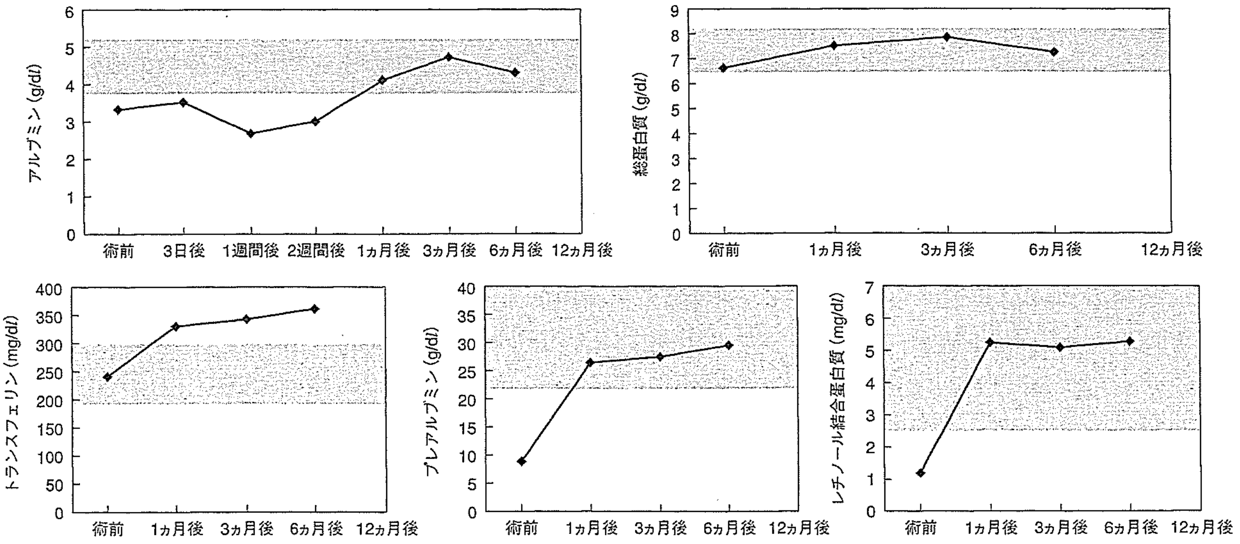

図 3　肝移植前後の血漿蛋白質の推移(40 歳，C 型肝硬変)

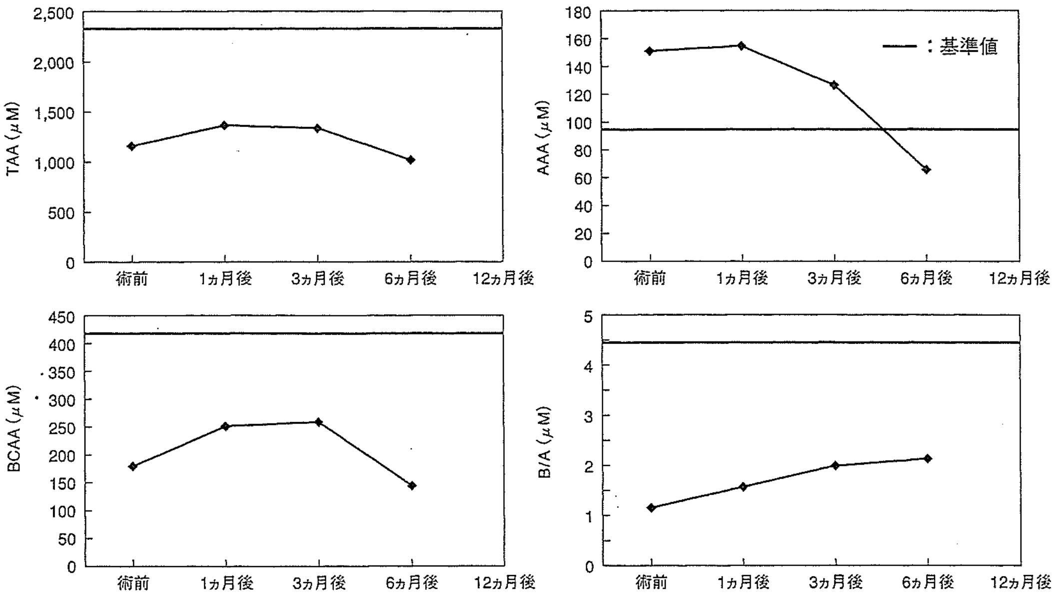

図 4　肝移植前後の血漿アミノ酸濃度の推移(40 歳，C 型肝硬変)

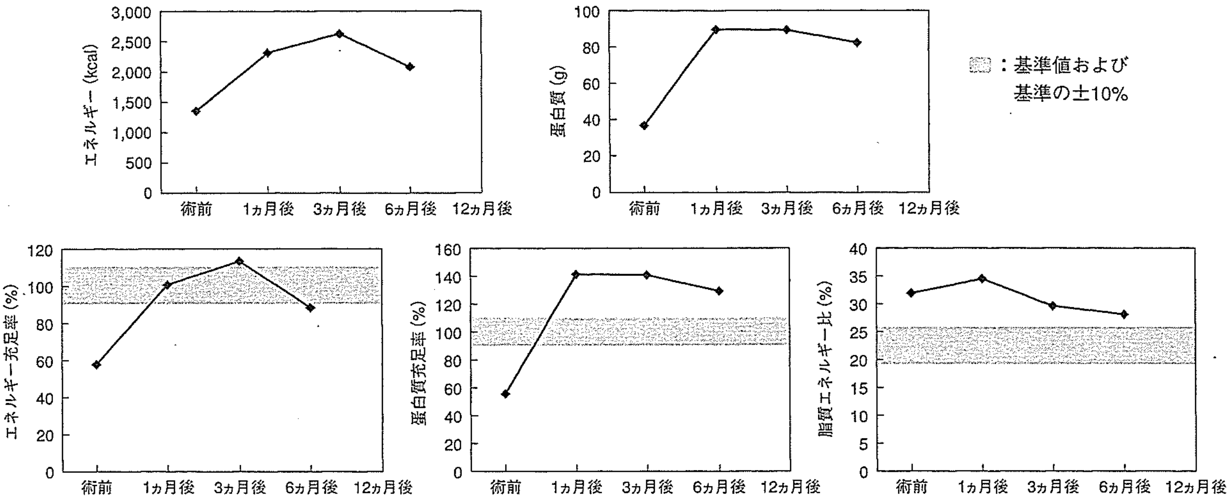

図 5　肝移植前後の食事調査結果(40 歳，C 型肝硬変)

て有用と考えている．

肝移植術後栄養状態の実際

肝移植前後を通じて長期継続して栄養評価を行った報告はまださほど多くない．著者らは熊本県立大学の協力をうけて，生体肝移植術患者の短期術後栄養摂取状況調査とその評価を行っている．移植後患者の中長期的栄養状態の推移の一例を示す(図 1〜5)．

症例は 40 歳，HCV 肝硬変，Child-Pugh C，MELD 13 で脳症もある肝癌合併症例で，ドミノ移植で全肝を移植された患者である．ちなみに，本症例は著者らが術後の栄養管理として特殊な工夫を行っていない段階での症例であり，術後 5 日目ごろから経口摂取を開始し，その後約 1 週間で米飯食に移行してとくに制限なく摂取させるという栄養維持症例である．肝機能データは術後早期に安定している．身体計測上，術後 1 カ月では減少しているが，多量の浮腫・腹水の改善が関与しており，術後 3 カ月以降上昇に転じている．握力もこれに合わせて改善がみられる．術前低値であった血漿蛋白値は術後早期に明らかな改善がみられている．アミノ酸分画に関しては術前高値である芳香族アミノ酸は低下傾向を示すが，分岐鎖アミノ酸は健常人基準値に比べて測定期間を通して著明に低いまま推移していた．これに伴い，フィッ

シャー比の改善もあまり大きくない．食事摂取をみると，術前低かったエネルギー摂取は改善し，蛋白質，脂質も良好となって全身状態の改善が摂取に好影響を及ぼしていることが推測された．

現在，成人症例で継続して同様な調査を継続しているが，多くの末期肝不全患者で同様な経過がみられている．とくに，術後分岐鎖アミノ酸の改善がさほどみられないことは意外なことであった．その原因，病的意義は不明で，今後解明すべき点である．しかし，この一例に代表されるように，移植肝機能が良好に維持される症例ではそれ自体による栄養状態の改善が期待できるため，肝移植での栄養管理の意義は術後早期死亡を避け，安全に手術を行って移植肝が良好に働く環境をできるだけ早期に整えることがまずあげられ，ついで，その後の栄養状態の回復をより促進することが求められる．

肝移植対象患者における栄養障害とその移植手術への影響

肝移植における栄養管理の意義を知るためには，肝不全によってどのような栄養障害が惹起されるのかを知っておく必要がある．肝移植適応の大半を占める末期肝不全状態での栄養障害は他の慢性疾病状態と同様 protein-energy malnutrition とよばれ，栄養の摂取，吸収，代謝など多くの要素が複合して障害され，悪循環に陥って体成分の喪失や易感染性をきたし，終末像を迎えるに至る悲惨な状態である[3]．このような低栄養状態はその程度により肝移植の予後に影響を与える．低栄養からくる易感染性は移植後早期死亡の中心的な原因となる．また，日本のように部分肝移植中心の移植では，肝が移植後，良好な再生を遂げるかどうかが周術期・術後の栄養状態によって左右される可能性があり，これが予後にも影響すると考えられる．

術前の栄養管理が末期肝不全でも有効であり，それが移植成績改善につながるという報告は少なくない[4]．脳死肝移植では手術自体の実施時期が推定できず，術前準備はときに困難であるが，わが国で多い生体肝移植では患者状態が許せば栄養管理に時間をかけることができる．肝硬変患者に対して頻回摂取，高カロリー，高蛋白質の食事に加えて肝性脳症の発生可能性を念頭においた分岐鎖アミノ酸，食物繊維の含有など，管理された経腸栄養の維持が有効と考えられる[4]．

さらに，術後早期にも以下のように感染の予防，肝の再生の 2 点を意識した栄養管理の役割が考えられる．

肝移植後の栄養管理の役割

1．移植後感染と栄養管理

肝移植後の早期死亡の直接的引き金は，感染にあることが多い．低栄養，過大侵襲手術，免疫抑制など複合した悪条件のなかで最悪の結果を防ぐために可能なかぎりの管理を行うが，そのなかで栄養管理は大きな意義を有する．とくに，腸管からの bacterial translocation (「サイドメモ」参照)は肝移植後感染の大きな要因であるため，これを阻止しうる管理は非常に有効となる．術後の経腸栄養は術後侵襲によって惹起されるサイトカインによる腸管透過性の亢進と上記の細菌感染の予防に有用で，腸管上皮のバリアー機能維持に重要と考えられている．Mangiante らは，肝切除後患者で経腸栄養を術前後とぎれずに継続した群と術後経

サイドメモ　**Bacterial translocation と immunonutrition**

腸内に常在する多種多様な細菌は，広い腸管上皮表面を介して明確な境界をもってヒトと共生関係にある．腸管には細菌の数の制御，粘液分泌，上皮透過性の物理的効果，局所および全身の免疫能などによって細菌の付着・透過を防ぎ，また仮に逸脱したものがあれば，これを殺傷する機能が備わっている．しかし，肝疾患などの長期疾病，絶食，手術や外傷などのストレスにより，これらの解剖学的・また機能的防御能が破綻して血管系(門脈系)やリンパ管系(腸間膜リンパ節)へ細菌あるいはそれが産生する毒素が侵入することを bacterial translocation ということばで表す．Immunonutrition は単なるエネルギー基質のみならず，これらの防御能の修復，あるいは維持に有用な物質を混じた栄養の投与であり，経腸ルートでの投与が一般的であるが，たとえば腸管上皮の再生維持に有効なグルタミンを経静脈投与するなどの方法も含まれる．

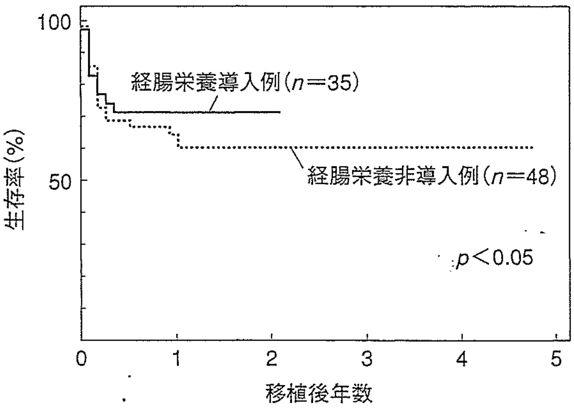

図 6　成人生体肝移植での術後早期経腸栄養導入の移植後生存率に対する効果[6]

静脈栄養を行った群を比較して，経腸栄養継続群での IL-6 分泌の低下など侵襲反応の減弱効果を確認しており，これが術後の早期蠕動回復や肝網内系の維持に有効であり，結果的に移植の予後を改善したとしている[5]．国内の肝移植臨床経験でも，笠原らは腸瘻を用いた早期の経腸栄養が成人間生体肝移植でとくに重篤な状態にある患者でその術後生存率向上に寄与したとしている[6](図 6)．

さらに，食物繊維などの prebiotics，あるいは乳酸菌など probiotics の経腸投与が肝移植後患者の感染合併症低下に有用であるとするエビデンスが出てきている．カロリーや栄養素の補充という意義のほかに，このような immunonutrition(「サイドメモ」参照)の概念はとくに感染予防という観点から肝移植周術期管理に重要であり，実際に採用されつつある．ベルリン大学のグループは重篤な腎合併症を有さず，脳障害などの誤嚥を引き起こすリスクのない成人肝移植患者で，胆管再建法が胆管空腸吻合を用いていない 66 例を 2 群に分け，一方には 4 種の生物活性線維と 4 種の乳酸菌を含んだ経腸栄養，他方には 4 種の線維のみを含んだ経腸栄養を術後 1 時間以内という早期から経腸的に投与し，経口摂取が可能となり次第，経口に変えて 8 日間以上継続した[7]．その結果，前者のほうで感染予防効果が著明であった(表 1)．彼らの既報では線維も含まない経腸栄養では重篤な感染が多発していたとしており，生物活性線維のみの投与でも有効であるとしている．食物繊維は腸内細菌を減少させ，短鎖脂肪酸の産生が増えて腸管バリアー，局所免疫の安定に寄与する．さらに，詳細は他稿に譲るが，probiotics は病原性細菌の減少に寄与し腸管直接起因感染を減少させる以外にも全身的な感染予防に有効とされており，早期からのこのような免疫栄養の導入がとくに移植領域では非常に有用と考えられる．

ニュージーランドの Plank らは，商業ベースで入手できる経腸栄養剤を用いた，脳死肝移植患者での短期術前を含めた周術期 immunonutrition の効果を報告しており，術後 5 日目までの短期の使用ながら術後 6 カ月までの体蛋白測定において対照群より良好な改善がみられたとしている．特殊な栄養補充を長期継続しなくても得られるこのような効果の理由として，術後早期の感染症抑制がその後の蛋白合成に良好に作用したのではないかと推測されていて興味深い[8](表 2)．

表 1　肝移植後，乳酸菌と食物繊維(A群)，食物繊維のみ(B群)をそれぞれ含んだ経腸栄養の術後感染に対する影響[7]

	A	B
感染を伴った患者*	1/33(3%)	16/33(48%)
尿路感染	1	12
創感染	0	1
肺炎	0	1
胆管炎	0	2
分離細菌		
E. faecalis/faecim	1	11
E. coli	0	3
Enterobacter C.	0	2
P. aeruginosa	0	2
S. aureus	0	1

*：有意差あり．

表 2 肝移植前後に短期間の免疫栄養剤を投与された患者(15名)と非投与患者(17名)の臨床データの比較[8)]

	栄養剤投与	通常食摂取	p
ICU 滞在日数(day)	2(1〜9)	2(1〜21)	0.96
術後入院期間(day)	13(8〜31)	14(8〜30)	0.55
拒絶発症	9(60%)	13(76%)	0.45
ステロイド抵抗性拒絶発症	2(13%)	4(24%)	0.66
感染性合併症発症例	5(33%)	12(71%)	0.074

データ：平均(範囲)または患者数(%).

2. 肝再生と栄養管理

国内で行われる肝移植はほとんどが生体部分肝移植であり，成人に行われる場合には相対的に小さな肝が移植されることとなる．よって，移植肝の大きさならびにその後の再生の良否は予後に影響を与えるため，部分肝移植での大きな注目点となる．各施設ではレシピエントの体重に対するグラフト肝の大きさの比，あるいは体格から計算される標準肝容積に占めるグラフト体積の割合などをその大きさの指標としており，グラフト体重比で 0.8%，標準肝容積比で 35%程度が使用グラフトの望ましい大きさと規定している施設が多い．周術期の栄養状態が移植された部分肝の再生にどう影響するかはまだ明確な臨床研究データがなく，移植モデルではない，ラット肝切除モデルを用いたデータが中心となっている．

経静脈投与の栄養素と肝再生の関係では，アミノ酸に関しては分岐鎖アミノ酸の肝再生促進効果，グルタミン補充による小腸での蛋白合成，肝の再生促進効果を示す報告もあって，これらは臨床にも用いうると思われる[9,10)]．糖単独の経静脈投与は肝再生を阻害する可能性が指摘されており，アミノ酸や脂質の併用投与が望ましいとされる．脂質に関しては，ある限度以下の投与は再生に促進的に働くとされる報告が多いが，脂質併用マウスモデルで肝細胞アポトーシス促進に働いたという報告もある[11)]．実際のところ，経静脈栄養が積極的に肝移植後用いられることは多くなく，早期に経腸栄養に移行するのでその意義は大きくはないが，種々の実験的データからは肝再生のため，よりよいことをしてリスクを最大限減らすという意味で，耐糖能が許す以内の糖と分岐鎖アミノ酸，ならびに少量の脂質を含んだ経静脈栄養を行うことは妥当と考えている．

ちなみに，栄養の投与方法としては経静脈栄養と経腸栄養の肝再生に対する効果の比較はすでに 10 年以上前に盛んに行われ，同様な栄養組成では経腸栄養が勝ることが認められている．肝再生に対して経静脈栄養同様，分岐鎖アミノ酸の有効性が指摘され，また中鎖脂肪酸と長鎖脂肪酸の適度な混合による脂質投与などが肝の再生に有効とされる[12)]．肝移植領域では経腸栄養の有効性を臨床的に検討した報告が最近多くなっているが，その意図は単に肝再生の促進というより，上記の免疫栄養としての利点を意識しての管理が中心である．

肝移植後長期栄養管理上の留意点

急性期をすぎた肝移植患者での栄養上の問題点は，骨粗鬆症またはくる病の遷延・悪化，糖尿病の持続・悪化，高脂血症などがある．骨代謝の異常は術前から持続していることが多いが，手術による臥床，ステロイドによる免疫抑制などから術後早期が最悪になることが多い．ステロイドを半年程度で中止する免疫抑制方法が多く，このころから骨代謝の改善がみられることが多い．ただし，年長小児など術前からの低身長が著明な患者では，最終的な追いつきが術後も不能なことがある．定期的な骨塩定量を行って追跡し，症例によっては積極的な骨粗鬆症の治療が必要な場合もあるが，通常は良好な移植肝機能が維持されれば最終的に骨粗鬆症が改善されてくる．ビタミン D の継続的補充が必要有効とするエビデンスはない．

糖尿病も術前から合併しているレシピエントが多いが，肝機能改善と免疫抑制の緩和でしだいに軽快することも多い．インスリンの使用などが必

要な場合は通常の糖尿病管理と変わることはなく，移植としては免疫抑制が緩和できないかつねに考えておくことが必要である．高脂血症はタクロリムス，シクロスポリン，シロリムスなど，頻用される免疫抑制剤の長期使用副作用として重要であるが，日本の短い肝移植の歴史上では大きな問題になっていない．今後，糖尿病や腎障害などとともに，肝移植レシピエント長期経過後の脳や心血管障害が問題となってくることが予想される．高脂血症に対しては，栄養指導とともに必要ならば治療薬投与も行うこととなる．

おわりに

栄養指標の低下がみられても“肝移植後は特別”という意識から，NST が関与する対象とならない(なることを主治医が是としない)場合もある．国内でのこの領域での栄養管理はまだ緒についたばかりであるが，予後が厳しく，また費用も多大になりがちな医療であり，それだけにエビデンスに基づいた有効な栄養管理が改善に関与する余地は大きいと思われる．移植医も NST の一員となって肝移植と栄養の病態をよく理解したうえで，今後さらに積極的な管理を導入したいと考えている．

謝辞：稿を終えるにあたり，栄養調査と検討を行いデータをご提供いただいた熊本県立大学の森下弥生さんをはじめ，学生の皆様に深甚なる謝意を表します．

文献

1) Selberg, O. et al.：*Hepatology*, **25**：652-657, 1997.
2) 立石多貴子・他：臨床病理，**53**：825-831，2005.
3) McCullough, A. J.：*Liver Transpl.*, **6**(Suppl. 1)：S85-S96, 2000.
4) Plauth, M. et al.：*Clin. Nutr.*, **16**：43-55, 1997.
5) Mangiante, G. et al.：*Chir. Ital.*, **54**：613-619, 2002.
6) Kasahara, M. et al.：外科と代謝・栄養，**38**：1-7, 2004.
7) Rayes, N. et al.：*Am. J. Transpl.*, **5**：125-130, 2005.
8) Plank, L. D. et al.：*Clin. Nutr.*, **24**：288-296, 2005.
9) Holecek, M.：*Nutrition*, **15**：784-788, 1999.
10) Ito, A. and Higashiguchi, T.：*Nutrition*, **15**：23-28, 1998.
11) Tazuke, Y. et al.：*Pediatr. Surg. Int.*, **20**：224-228, 2004.
12) OK, E. et al.：*Ann. Nutr. Metab.*, **47**：221-227, 2003.

*　　*　　*

＜日本の小児移植医療の現状と課題＞

生体肝移植

猪股裕紀洋*
Yukihiro Inomata

はじめに

日本で生体肝移植初例が施行されたのは1989年，島根医科大学で胆道閉鎖症患児に対して行われたものであり，世界初の生体肝移植成功例がオーストラリアで奇しくも日本人小児に対して行われたのと同年であった。以来，1990年代には主に小児症例に対して施行され，その適応疾患の拡大から，さらにそれ以降の成人症例への展開につながった。これには日本における脳死肝移植定着の遅れが大きく作用しており，国内では未だに生体肝移植が，世界標準である脳死肝移植を凌駕する移植方法として成人を中心としてますます増加している。一方で，2003年に発生したわが国唯一のドナー死亡例，あるいは本年報道された非可逆的なドナー合併症発生など，生体肝移植の負の側面が現実問題として突きつけられていることも忘れてはならない[1]。それが脳死肝移植推進へという方向へ未だに働かないことが歯がゆいことではあるが，本稿では，すでに一つの医療技術として確立されてきた小児に対する生体肝移植の，現況と今後の展望について概説する。

Ⅰ．小児肝移植の症例数

日本肝移植研究会はリアルタイムに肝移植症例の登録業務を行っており，毎年それを集計している。現在，2004年末までの統計が公表されているが，開始から15年を経過した国内生体肝移植の変遷がみてとれる。単年あたりの小児症例が，1999年に成人症例数より少なくなり，累積総症例数でも，2003年に成人症例より少なくなった（図1）。国内で，15歳以下の小児生体肝移植では，肝芽腫などの悪性腫瘍を除いてほとんどの対象疾患が保険収載されたのが1998年である。小児症例はその

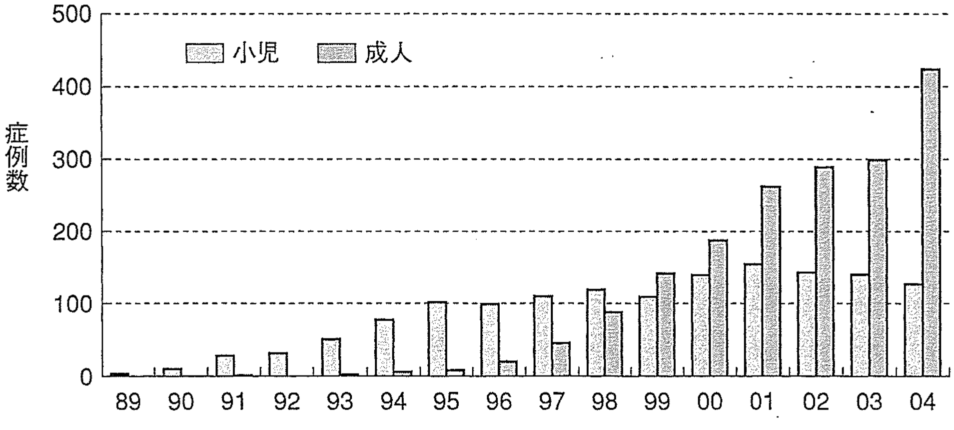

図1 日本の生体肝移植（日本肝移植研究会）

* 熊本大学医学部附属病院小児外科・移植外科〔〒860-8556 熊本市本荘1-1-1〕
TEL 096-373-5616 FAX 096-373-5616 E-mail：yino@fc.kuh.kumamoto-u.ac.jp