

図1 我が国の生体肝移植年次症例数：1999年以降，単年度で成人が小児を上回り，2003年までの集計では，累積総数でも成人が小児より多くなった。

表1 小児生体肝移植ドナーの続柄 (18歳未満)

続柄	症例数 (%)
母	693 (53.2)
父	563 (43.2)
同胞	8 (0.6)
祖父母	26 (2.0)
叔父, 叔母	9 (0.7)
その他	3 (0.2)

(日本肝移植研究会—2003まで)

表2 小児生体肝移植グラフト (18歳未満)

使用グラフト	症例数 (%)
外側区域	979 (75.2)
左葉	227 (17.4)
右葉	42 (3.2)
左葉+尾状葉	30 (2.3)
単区域	22 (1.7)
右後区域	2 (0.1)

(日本肝移植研究会—2003まで)

表3 移植後手術合併症 (熊本大学 小児・34例中)

肝静脈狭窄	2 (5.9%)
門脈狭窄	1 (2.9%)
肝動脈 血栓症	0
穿孔	1 (2.9%)
胆管合併症	1 (2.9%)
消化管穿孔	2 (5.9%)

表4 胆管合併症の頻度 (熊本大学 6ヵ月以上経過症例)

	胆管狭窄		胆汁リーク	
	小児	成人	小児	成人
胆管胆管吻合	0/6	3/56 (5.4%)	0/6	0/56
胆管空腸吻合	0/28	1/8 (5.1%)	1/28 (3.6%)	0/8

(小児：18歳未満)

胆道閉鎖症葛西手術後肝移植での移植後早期致命的外科的合併症として重要なのは，消化管損傷などに伴う腹膜炎である。移植前胆管炎合併の有無，葛西手術時の腹膜炎や腸閉塞の既往なども関係があるが，癒着剝離に伴う腸管損傷を極力避けることが非常に重要である。胆道閉鎖症初回手術である葛西手術時に，癒着防

止フィルムを使用する，あるいは繰り返しの再手術を避けるなど，後の移植を考慮した治療戦略がたてられてきており，今後このような合併症は減少していくことが期待される。

3) 適応疾患と成績，課題

小児肝移植の成績は，適応疾患によって差はあるが，成人に比して一般に良好である(表5)。小児移植の約3/

表5 年齢による移植後生存率の差

	症例数	生存率 (%)			
		1年	3年	5年	10年
小児(18歳未満)	1302	85.5	83.8	82.5	77.5
成人	1365	76.9	72.7	70.3	69.5

(日本肝移植研究会—2003まで)

4は胆汁うったい性疾患で、その80%は胆道閉鎖症である。胆道閉鎖症のうち、約60%が最終的に肝臓移植が必要とされるが、治療意義では葛西手術(肝門部腸吻合)と補完関係にあり、早期の診断—葛西手術を第一選択—効果不良例に移植を選択、という治療方針がコンセンサスを得ている。葛西術後減黄不良例に対する肝門部肉芽再切除実施例は減少しており、初回手術で良好な胆汁排泄がありその後突然停止したような症例以外では、再手術適応が少ないというのが小児外科医の共通概念になりつつある³⁾。ただ、遅い診断例で葛西手術を行うか否か、部分的脾塞栓術や消化管静脈瘤の保存的治療などと関連した移植至適時期の選定、門脈肺高血圧症の肝移植適応など、細部ではまだ議論の余地がある。

葛西手術で胆汁流出が十分得られずに減黄できない症例は、1歳前の早期に移植を行う。減黄は得られたが肝硬変が進行する、胆管炎を繰り返すなどの症例が後に移植適応となるが、その具体的時期設定は難しいことがある。長じてから結局移植を受けた症例の多くは食道静脈瘤硬化結紮治療、部分的脾梗塞術のような治療を以前に受けていることが多いのも事実である。現在の日本の肝移植事情からは、数年から10年の移植実施時期延長がその児の移植後転帰の改善に寄与しないことが多く、また成長発育の点でも待つことにメリットは少ない。古くからの課題であるが、移植が必要な症例を早期に認識していく手段の確立が重要である。肝肺症候群は、その移植適応と術後の改善例が蓄積され、合併症頻度は多いが移植の治療効果が高いことが示されている⁴⁾。一方、門脈—肺高血圧症では一部成功例が報告されているが、なお成績は生命予後上不良であり、術前肺動脈圧平均で50—60 mmHgが一つの適応限界とされる。フローランの出現で肺動脈圧を下げてから手術に望もうという戦略もあり、フローラン使用下での挑戦が今後必要と考えられる⁵⁾。

胆道閉鎖症を中心とした小児胆汁うったい性疾患の移植後生存率は悪くはないが、なお改善の余地が残さ

れているのではないだろうか。黄疸や消化管出血が無くとも、栄養状態不良の持続、門脈圧亢進に伴う肺内シャントや肺動脈高血圧の発生、思春期や妊娠を契機にした急激な肝不全の発生など、将来肝移植が必要になるだけでなく、その術後成績を悪化させる要因となりうる。京大症例の最近の集計では、移植時期が15歳より早いか否かで、消化管穿孔や術後出血の頻度、さらには移植後生存率に有意差が出ている(私信)。乳幼児に比べて劣る、思春期以降胆道閉鎖症患者の移植後成績の引き上げ、あるいは早期の移植=成人の移植を減らす努力は、現在の日本では意義があると思われる。

胆汁うったい性疾患で胆道閉鎖症以外の適応も症例が蓄積されている。アラジール症候群、バイラー病といった疾患は、本年から小児慢性特定疾患として治療費の自己負担公費補助が可能となり、移植時の経済的負担が少なくなるのは両親にとって朗報である。バイラー病に関しては、以前全例移植適応に考えられていたが、一型については、外胆嚢瘻作成による治療が提唱されており、移植の前に考慮すべき治療となっている⁶⁾。アラジール症候群では、親が素因を有して胆管の形成不全がみられることが知られてきた。生体肝移植のドナー選択上注意が必要である⁷⁾。

小児での他の主な適応疾患では、先天性代謝性疾患、ついで劇症肝不全がある。代謝性疾患ではウイルソン病が最多で、その他種々の疾患で肝移植が行われている(表6)。ウイルソン病では、溶血発作発症の劇症タイプでは適応に迷うことは少ないが、慢性肝不全を呈する肝硬変タイプでは、キレート剤の投与開始で非代償性から代償性肝硬変に次第に改善する症例もあり移植適応を慎重に考慮する必要がある。

劇症肝不全は、特に乳児症例での成績不良が国内外で有意に示されている⁸⁾。先天性代謝疾患を除いた狭義の乳幼児劇症肝不全では、80%以上が原因不明である。この年齢では、移植後回復が順調であるにもかかわらず数週から週カ月頃に生じる重篤な肝不全により死亡するケースが多く、原因不明な原疾患の再発なのか強い拒絶反応によるものか不明であることが多い。小児での免疫抑制レベルは他疾患では一般に成人に比べて低く保たれるが、劇症肝不全後の再肝不全が拒絶である可能性も否定できないため、乳幼児劇症肝不全では成人同程度に維持する方針で免疫抑制管理を行っている。移植後肝不全に再移植も行われるがその予後も良好でない。乳児劇症肝不全個々の原因を解明する努力が移植後肝不全回避の最大の予防策となると思われ、

表6 代謝性肝疾患に対する生体肝移植

	小児(例)	成人(例)	3年生存率(%) (小児+成人)
ウイルソン病	37	23	86.1
FAP	0	42	84.5
シトルリン血症	3	27	93.1
OTC欠損症	14	1	93.3
糖原病	6	5	61.7
高チロシン血症	10	0	70.0
高シュウ酸尿症	5	3	37.5

FAP: 家族性アミロイドポリニューロパシー
(日本肝移植研究会—2003)

移植医と小児肝臓専門医や病理医との緊密な連携が必要であろう。

4) 免疫抑制, 寛容

日本での肝移植後免疫抑制剤では, タクロリムスとステロイドの2剤併用が多い。海外でもタクロリムス使用が増加し, またステロイドと共に併用する第3剤としては, アザチオプリンからミコフェノール酸モフェチル(MMF)が増加している。米国での小児肝移植免疫抑制効果は, 急性拒絶発症48%, ステロイド抵抗性拒絶11%などで, 日本のそれに比し, やや不良である⁹⁾。小児では移植後リンパ増殖症(PTLD)の頻度が成人より高いとされるが, 京都大学の最近2年間の症例では約1%前後で, 免疫抑制レベルの低下と末梢血EBV-PCRによる監視の成果と考えられる。抗カルシニューリン剤を少なく保つことは腎障害予防にも有効と思われるが, なお少数ながら存在する神経障害, 耐糖能異常では, サイクロスポリン(ネオラル)への変更を試みたり, 一時的な抗カルシニューリン剤の中止をすることがある。成長発育におけるステロイド使用への懸念は大きくなっている。我が国では, タクロリムスとの併用でステロイドは術後6カ月程度以内に中止されることが多いが, 海外では, 抗カルシニューリン剤と抗CD25抗体を併用したステロイドを全く使用しないプロトコールも採用され始めている。

長期免疫抑制使用となる小児では, 免疫抑制剤の減量離脱プロトコールが各施設で検討されている。京都大学では, すでに50例以上の寛容移行症例が蓄積されており, 減量に伴う難治性拒絶の発症がほとんどないこともあって, さらにそのプロトコールは続行されている¹⁰⁾。ただ, 離脱症例でも, 長期軽微な炎症が非可逆的な線維化につながることもあり得るので, 肝生検

を含めた慎重なフォローアップ体制が必須である。寛容導入可能な症例の分別マーカーは依然として明確でないが, 制御性T細胞の割合, FOXP3遺伝子発現, あるいは, 寛容特異的遺伝子多型など, 検索が進みつつあるものもある。小児の免疫抑制方法にも多様化がみられる。スターツルらが, 小腸移植で始めた, 移植後早期に抗リンパ球抗体で免疫抑制導入, その後, 間歇的なタクロリムス投与など比較的軽度な免疫抑制維持から早期に減量離脱に向かうプロトコールは, より寛容誘導が容易な方法として紹介されており, 当初の過剰免疫への懸念や経済的な問題がクリアされれば今後肝移植でも汎用されるかもしれない¹¹⁾。

3. おわりに

—小児肝移植後長期経過追跡の重要性—

小児肝移植後長期経過で最も問題となるのは, 成長発育である。上記の如く, 免疫抑制剤の関与は大きい。胆道閉鎖症が適応の大部分であることを考慮すると, 術前の発育不全をどう予防して移植へ持ち込むか, さらに, 移植をいつするか, という当初の問題に行き着く。特に身長発育は, 年長児での移植後のキャッチアップが悪いことが明らかとなっており, 移植医の立場としては, 生活の質をより重視した移植時期の考慮をあえて期待したい。

最近, 胆道閉鎖症の術後, 新規発症の自己免疫性肝炎が比較的多いという報告が国内から出ている。原疾患との因果関係はなお不明で, またただちに移植肝不全に移行するような危険性までは指摘されていないが, 自己抗体陽性化の頻度が明らかに高いとする報告もあり, 定期検索の一つに含めるべきである¹²⁾。このように移植後経過期間が長い小児では, 当初予期せぬ結果を生むことも成人より多いと考えられる。患者の社会

適応へのサポートなども含めて、移植医、小児科医、小児外科医、そして肝臓専門医が親身になった息の長いフォローを続けて行く必要がある。

文 献

- 1) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植 2004 ; 39 : 634—42
- 2) Gridelli B, Spada M, Petz W, et al. Split-liver transplantation eliminates the need for living-donor liver transplantation in children with end-stage cholestatic liver disease. *Transplantation* 2003 ; 75 : 1197—203
- 3) 日本胆道閉鎖症研究会ならびに胆道閉鎖症全国登録事務局. 胆道閉鎖症, 全国登録 2002 年集計報告. 日小外会誌 2004 ; 40 : 209—16
- 4) 新開真人, 大浜用克, 西 寿治, 他. 肝肺症候群における肝移植. 小児外科 2001 ; 33 : 421—7
- 5) 富永麻意子, 古谷秀勝, 瀬川 一, 他. 重症 portopulmonary hypertension 患者に対する生体部分肝移植術の周術期管理. 麻酔 2003 ; 52 : 729—32
- 6) Kalicinski PJ, Ismail H, Jankowska I, et al. Surgical treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: comparison of partial external biliary diversion and ileal bypass *Eur J Pediatr Surg.* 2003 ; 13 : 307—11
- 7) Kasahara M, Kiuchi T, Inomata Y, et al. Living-related liver transplantation for Alagille syndrome. *Transplantation*. 2003 27 ; 75 : 2147—50
- 8) Baliga P, Alvarez S, Lindbald A, et al. Posttransplant survival in pediatric fulminant hepatic failure: the split experience. *Liver Transpl* 2004 ; 10 : 1364—71
- 9) Martin SR, Atkinson P, Anand R, et al. Studies of pediatric liver transplantation 2002: patient and graft survival and rejection in pediatric recipients of a first liver transplant in the United States and Canada. *Pediatr Transplantation* 2004 ; 8 : 273—83
- 10) 猪股裕紀洋, 阿曾沼克弘, 岡島英明, 他. 生体肝移植臨床例における免疫寛容. 小児外科 2004 ; 36 : 750—5
- 11) McDiarmid SV. Current status of liver transplantation in children. *Pediatr Clin North Am* 2003 ; 50 : 1335—74
- 12) Hernandez HM, Kovarik P, Whittington PF, et al. Autoimmune hepatitis as a late complication of liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001 ; 32 : 131—6

小児肝移植の現状と展望

猪股裕紀洋 濱本理恵子 吉元和彦 Manuel Zeledon

Current status and perspectives of pediatric liver transplantation in Japan

Yukihiro Inomata, Rieko Hamamoto, Kazuhiko Yoshimoto, Manuel Zeledon

Department of Pediatric Surgery, Graduate School of Medical Sciences,
Kumamoto University

Abstract

In Japan, the annual number of pediatric liver transplantation (LT) has been stable around 140 in the last few years. Almost all of them are from living donors. Three fourth are indicated for cholestatic liver diseases, mainly biliary atresia. One year patient survival rate after pediatric LT in Japan is 85%. In comparison to other indications, patient survival of the infants with fulminant hepatic failure is quite poor. Weaning protocol of immunosuppression in pediatric LT in Japan is going in many institutions, and has succeeded to obtain some number of recipients with complete tolerance. More attenuated immunosuppression and intimate monitoring for EB virus infection using the real-time PCR has been effective to decrease the incidence of post-transplant lymphoproliferative disorder.

Key words: pediatric liver transplantation, living donor, indication, result

1. 小児肝移植の内外の現状

日本肝移植研究会の2003年末までの集計では、国内の18歳未満の初回肝移植は、1989年の生体肝移植初例以降累積で生体移植1,302例、脳死移植11例、合わせて1,313例となる。最近数年間は、生体肝移植は年間140例ほどで一定である(図1)¹⁾。米国では、2004年には6,168例の肝移植が行われ、うち、生体肝移植は323例5.2%で、ほとんどが脳死肝移植である。この米国の肝移植中、18歳未満の小児は580例9.4%にすぎない²⁾。国内でも成人生体肝移植症例が相対的に増加しているが、生体肝移植中心であ

る以上、欧米並みの比率までには至らないと推測される。小児肝移植の適応疾患は、胆汁うっ滞疾患が最多で、国内では81%を占める(図2)。そのなかでは、胆道閉鎖症925例が圧倒的で、ほかにAlagille症候群39例、Byler病22例などとなっている。小児肝移植適応疾患としては、このほか劇症肝不全、代謝性肝疾患と続き、これら3種類で95%以上を占めている。米国の小児肝移植1,491例の調査では、適応疾患としては胆道閉鎖症の割合は我が国より少なく、劇症肝不全、代謝性疾患が相対的に多い³⁾(図2)。肝芽腫を中心とした腫瘍に対する適応も国内で1.8%、米国で5.1%となっている。この米国の

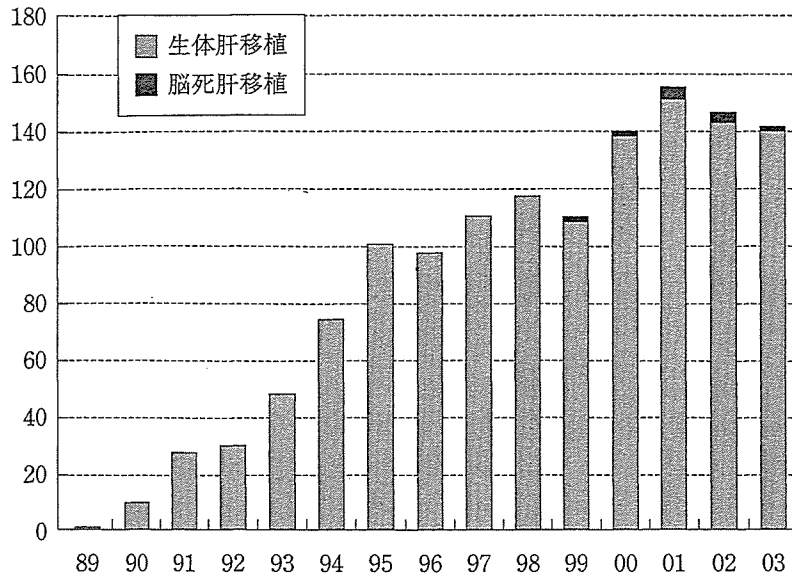


図1 我が国の小児(18歳未満)肝移植年次症例数 (日本肝移植研究会 集計)

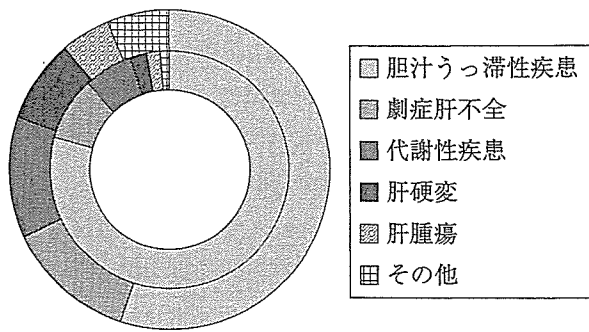


図2 内周：我が国の小児肝移植適応疾患(初回移植) (2003.12まで。日本肝移植研究会 集計)
外周：米国の小児肝移植適応疾患(初回移植) (Split調査。1996-2003)

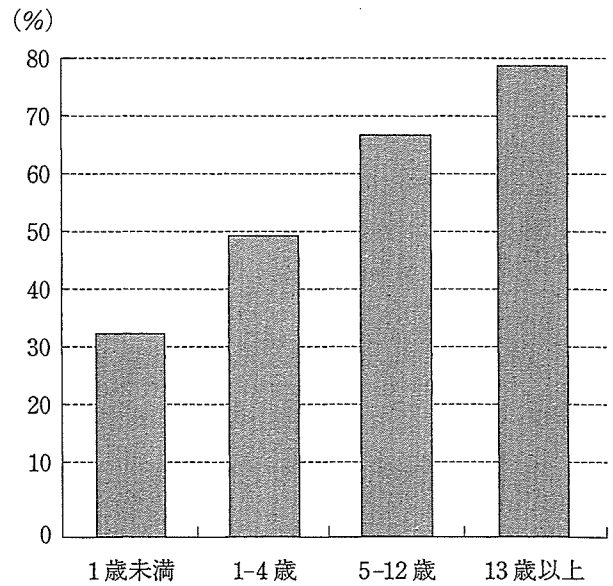


図3 米國小児肝移植における全肝グラフトの割合 (Split調査)³⁾

小児肝移植の調査では、生体肝移植が226例(15.2%)に行われており、その多くは4歳以下の幼少児である³⁾。その他は脳死肝移植で、31.6%のドナーは5歳以下であり、この点が国内とは全く比較できない点である。国内生体肝移植のドナーの続柄は、両親が96%を占め、その他少数の祖父母、叔父叔母がドナーとなっている。

使用されたグラフトの種類としては、脳死中心の米国では、全肝が全症例の半数以上を占めるが、5歳以下では半数に満たず、部分肝を用いる症例が小児では少なくないことがわかる

(図3)。我が国の生体肝移植では、外側区域を使用する割合が最も多いが、最近は更に小さい単区域移植(区域3)の使用も増加している(図4)。

移植成績では、3年までの生存率を日米で比較すると、米国の方がやや良好である(表1)^{1,3)}。術後早期合併症では、米国ではグラフトの種類によって頻度に差があり、全肝を用いる脳死肝

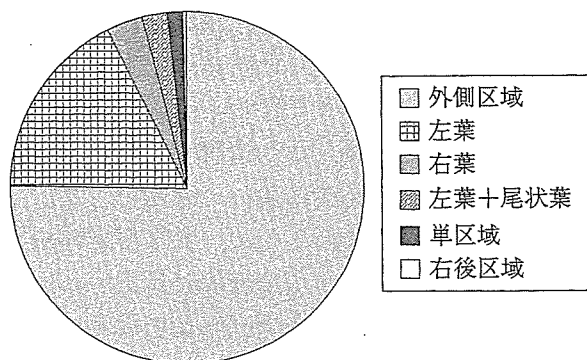


図4 我が国の小児生体肝移植で使用されたグラフト(-2003.12. 日本肝移植研究会)

表1 小児肝移植後患者生存率^{1,3)}

	1年	3年
日本	85.5%	83.8%
米国	87%	84%

表2 米國小児肝移植後合併症による早期(術後30日以内)再開腹症例の割合とその理由(Split調査)³⁾

	脳死全肝 グラフト	脳死分割 または減寸	生体移植
出血	9.7%	13.5%	NA
血管	9.7%	11.7%	13.6%
胆管	5.7%	12.7%	18.2%

移植で最も合併症が少なく、安全性が高いといえる(表2)。我が国では同様のデータベースがないが、他疾患に比べて合併症の頻度が高いと考えられる胆道閉鎖症の生体肝移植症例で、最近、京都大学で15歳未満につき集計された結果では、消化管穿孔が8.5%と比較的高率であり、また、術後出血の頻度は日米であまり差がない結果であった(表3)(私信)。動脈合併症は、我が国の方が少ないと考えられる。

2. 小児移植の臨床・基礎研究(適応, 成績の変化を来し得るか)―今後の展望

a. 適応疾患別の課題

1) 胆道閉鎖症

胆道閉鎖症は小児最多の適応疾患で、この成績が小児全体の成績を左右する。まだ、1年生

表3 我が国の小児肝移植術後早期合併症(京都大学15歳未満胆道閉鎖症504例の検討)

	合併症発生率
消化管穿孔	8.5%
腹腔内出血	9.7%
肝動脈血栓症	3.6%
胆汁リーク	8.9%

存率で90%を超えず、生体肝移植開始以降、脳死肝移植の成績に匹敵はしているが著明な改善は示していない。胆道閉鎖症に対する熊本大学での自験例では、初回生体肝移植実施22例中2例を失っている。1例は、低出生体重児で葛西術後早期のイレウスで再手術を受けた既往のある患者7カ月女児で、術後胆管空腸吻合の縫合不全を生じ、外瘻化で救命したが、低栄養が持続して1年半後に肺感染で死亡された。他の1例は15歳男児で肺内シャント合併、術後5日目に肝動脈破裂を来して再再建を行ったが、その後胆管消失を来し、1.5カ月後再移植を行うも大腸穿孔、脳出血で亡くなられた。このように、何らかの不利な条件が合併している胆道閉鎖症の予後はなお不良であり、これらの要因をいかに少なくするかの検討が、葛西術後フォローを行う小児外科医との緊密な連携のうえて解明されなければならない。移植が国内でも可能になった時代での胆道閉鎖症の治療戦略は、葛西再手術の減少、遅い診断症例への一次的肝移植適応の考慮など変化もみられている。患者の生活の質、成長発育も考慮した移植症例の選択と適応時期決定などの戦略が必要である。

胆道閉鎖症を中心とした小児末期肝不全の移植優先順位決定には、米国ではPELDスコアが導入されている(表4)。これにより待機患者の死亡率減少が示されており、また、まだデータは不十分ながら、このデータが移植後早期生存率にも関与し得ることが示されている(表5)⁴⁾。消化管出血の要素や肺内シャント、肺高血圧症の発症などはPELDでカバーできないため、これらによる、特に年長時期の移植適応には有効でないが、肝不全の重症度を客観的に表す一つ

表4 PEELD スコア (pediatric end-stage liver disease)

$$=0.436 \times (\text{年齢}^*) - 0.687 \times \log_e(\text{alb/g/dl}) + 0.480 \times \log_e(\text{TBmg/dl}) + 1.857 \times \log_e(\text{PT-INR}) + 0.667 \times (\text{発育不全}^{\#})$$

*1歳以前に登録された患者で、2歳まで1、それ以降は0。

†年齢相当の成長曲線上、2SD以上の低下があるときは、1。

表5 PEELD スコアと移植3カ月生存率(米国) (UNOS 調査)⁴⁾

	症例数	移植後3カ月生存率 (平均)
PEELD ≤ 6	247	92%
7 ≤ PEELD ≤ 15	200	85%
16 ≤ PEELD ≤ 24	200	82%
PEELD ≥ 25	166	76%

の指標として我が国でも用いられつつある。

2) 劇症肝不全

小児劇症肝不全の大きな特徴は、原因が大多数で不明なことである。一般には手術手技上のリスクが少ない疾患であるが、小児では、原疾患の再発、あるいは強い拒絶反応の結果としての移植後肝不全が少なくない。米国でも劇症肝不全の移植後患者生存率は有意に不良で、なかでも、1歳以前という患者年齢は、多変量解析で、移植前透析療法の有無、脳症IV度、とともに有意な危険因子とされる⁵⁾。1歳以前症例の成績不良の原因として、米国では、ドナーがないことによる移植の遅れや、分割や生体部分肝という移植手術の複雑さなどとしているが、我が国の生体肝移植の結果から他疾患との比較で見ると必ずしもそうとはいえない。免疫抑制剤の種類(タクロリムス対サイクロスポリン)、抗リンパ球抗体による導入の有無などの免疫抑制の差は成績に影響しなかったとされるが、そもそも原因不明が多いだけに、HHV6による劇症肝不全のごとく⁶⁾、小児科医の努力で原因が少しでも解明されていくことが、移植成績そのものの改善につながると考えられる。

3) 代謝性疾患

代謝性肝疾患には、人種的差が大きく、我が

国では、Wilson病が最多で、尿素サイクル異常、高チロシン血症が続く。米国では、αアンチトリプシン欠損症が最多である。代謝性疾患は、腎不全を合併する高シュウ酸尿症以外、他の適応疾患より移植後成績は良い。課題としては、ヘモクロマトーシスのように、生直後症例でも移植が必要な場合、どう技術的に対応するか、また、Wilson病の肝硬変症例などのように、保存的治療継続か移植適応かをどう判断するか、生体肝移植中心の我が国で、家族集積疾患でのドナーをどう選定するか、などの問題がある。新生児では単区域移植が定着しつつある⁷⁾。高シュウ酸尿症では、腎不全を来す以前に肝を置換することで成績を改善しようとする傾向もあり⁸⁾、移植適応の考え方は代謝疾患でも変化しつつある。

4) 肝腫瘍

肝腫瘍は、日米とも、肝芽腫が最も多く、血管内皮腫、肝細胞癌が続く。外科的摘除が不能な広範伸展腫瘍に対しての移植治療は魅力的であるが、成人肝癌の移植同様、再発転移の可能性も少なくない。当然、肝外転移・浸潤、大血管浸潤は適応から除外されることが多いが、肝芽腫では肝細胞癌より化学療法が有効であることも多く、術前治療のうえ肝全摘を行うなど、集学的治療の一環に肝移植も含めて、初療段階から考慮すべきと考える。特に生体肝移植では、脳死移植より私的な医療となるため、ドナーリスクとの兼ね合い、了解のもと、再発転移可能性が高率と予想されても、移植を実施することがあり得る。欧米の集計では、一次的移植より、再発後のレスキューとしての移植成績が有意に悪いことが示されており⁹⁾、我が国でも、進行例の集学的治療戦略構築のなかで、肝移植という治療選択肢の想起を移植医から働きかけていく必要がある。

b. 免疫抑制療法の現状と展望

小児肝移植における免疫抑制療法は、国内のみならず、米国でも、タクロリムスをベースにしたものが増えており、移植当初で56%、その後の変更症例も含めて2年後には70.7%がタクロリムスベースの免疫抑制を受けている³⁾。

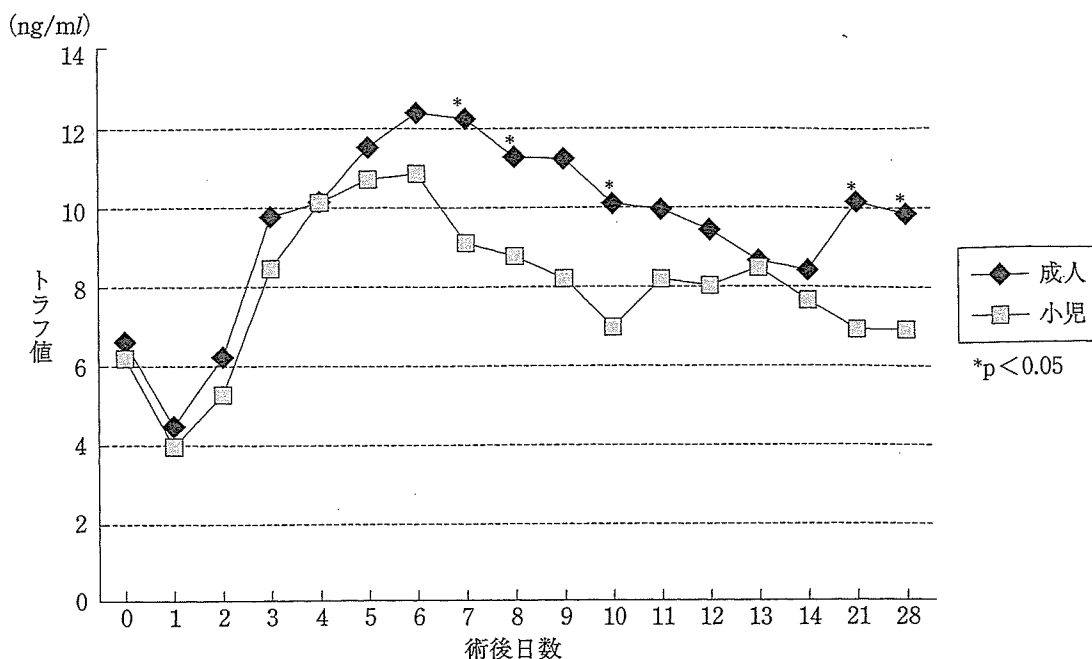


図5 成人小児別タクロリムストラフ値平均の短期術後推移(熊本大学)¹⁰⁾

国内でも、タクロリムスの投与量、維持血中濃度は以前より低く抑えられており、自験例でも特にそれによる拒絶反応の増加が経験されていないことから、今後も低い傾向は続くと考えている(図5)¹⁰⁾。米国の集計では初めての拒絶反応を経験する中央値は術後17日であり、術後6カ月での累積拒絶発生頻度は40%以上となり、その後はあまり増加しないとされる³⁾。国内生体肝移植症例での拒絶反応発症率の大きな集計はないが、施設により急性拒絶反応の発症率は15-50%程度と思われる。難治性、あるいは慢性拒絶の頻度に関しても国内の集計がない。京都大学での小児376例中12例3.2%が胆管消失を来す慢性拒絶と診断されているが、同時期成人では4.3%とされ、小児と成人での発生率には差がなかった¹¹⁾。まだ慢性拒絶に至る要因などは未解明のままである。

一方、小児では、免疫抑制剤による成長発育、長期使用に伴う腎、糖脂質代謝などでの合併症が大きな問題となる。ステロイドを極力使用しないプロトコール、抗リンパ球抗体による免疫抑制導入とその後の抗カルシニューリン剤減量離脱、更に現行の免疫抑制療法での抑制剤減量離脱など、成人より寛容誘導へ向けた取り組み

は盛んである^{12,13)}。

c. 肝細胞移植

代謝性疾患を中心に肝細胞移植も臨床応用を目指して研究が盛んで、小児で今後注目すべき領域である¹⁴⁾。Crigler-Najjar 症候群などの一部で臨床応用がされているが、確実性や永続性で実用化にはまだ遠い。移植臓器不足の見地からも、今後、肝細胞とその支持細胞の役割、増殖因子、移植部位などについて研究が進むことが期待される。

d. 感染対策

小児肝移植で注目すべき、EBウイルス感染に伴うリンパ増殖症(PTLD)と、HBc抗体陽性ドナーからの移植について触れる。

PTLDは、EBウイルス感染により、Bリンパ球の不死化増殖からリンパ腫を発生するものである。成人より小児症例が多いことは以前より明らかで、また、OKT3などの強力な免疫抑制下で多いことが示されていた。最近のかなり低い濃度のタクロリムスによる免疫抑制が主流となるにつれ、その発生は減少していると考えられる。更に、末梢血中のreal-time PCR(RPCR)法によるEBウイルスの定量測定が可能となり、免疫抑制下でのPTLD発症危険症例のモニター

となっている。どのレベル以上が危険かはまだ議論があるが、1,000-10,000 copy/ μ gDNA 付近に発症リスクがあるのではないかと考えており、個々の患者における変化を追うことが重要である。発熱、下痢などの非特異的の症状にRPCRの上昇をみるときは、画像診断で体表リンパ節ならびに深部、腹腔内などの腫瘍性病変の検出につとめ、また免疫抑制レベルの積極的な引き下げを行う。発症後も、抗CD20抗体の使用が可能で以前より治療手段にも恵まれている¹⁵⁾。

HBc抗体陽性ドナーからの生体肝移植では、レシピエントにウイルスの伝搬が生じることが確認されており、1995年以降、抗HBIG投与、抗HBs抗体の維持でその再活性化が阻害できることが示されてきた。経済的な問題もあり、著者らは1年以上経過症例では、100 IU/l程度をその維持ラインにしているが、それで今のところ再活性化症例を経験していない。ただ、1例のみ、直後で200 IU/l維持するところが、数日間100以下に低下し、それを契機に術後

3週間という早期にレシピエントHBs抗原陽転を来した症例を経験している。この症例は、ラミブジンの併用で4カ月後には再び陰転したが、後から調べるとドナーのHBV-DNAが、タックマンプローブ法というやや鋭敏な方法で陽性であったことが判明した。HBc抗体陽性、HBs抗原陰性ドナーでは通常この方法でDNAが陽性であることは極めてまれであるが、ドナーHBV-DNAは念のため調べた方がいいと考えている。

おわりに

我が国の小児肝移植は、生体肝移植という形態で定着し、その需要もほぼ満たしつつあるが、なおドナーとそれをとりまく家族の負担は大きい。分割肝移植で生体肝移植は不要とするヨーロッパのような状態は無理としても、小児症例でもせめて無理のない生体肝移植選択ができるような脳死肝移植のバックアップを期待したいものである。

■ 文 献

- 1) 日本肝移植研究会：肝移植登録報告。移植 39: 634-642, 2004.
- 2) Transplants in the U.S. by Recipient Age. United Network for Organ Sharing (UNOS) ホームページデータベースより。http://www.optn.org/latestData/rptData.asp
- 3) McDiarmid SV, Anad R: Studies of pediatric liver transplantation (Split): A summary of the 2003 annual report. In: Clinical Transplants 2003 (ed by Cecca JM, Terasaki P), p119-130, UCLA Immunogenetics Center, Los Angeles, 2004.
- 4) Davies DB: The impact of PELD on OPTN liver allocation: Preliminary results. In: Clinical Transplants 2003 (ed by Cecca JM, Terasaki P), p13-20, UCLA Immunogenetics Center, Los Angeles, 2004.
- 5) Baliga P, et al: Posttransplant survival in pediatric fulminant hepatic failure: the SPLIT experience. Liver Transpl 10: 1364-1371, 2004.
- 6) Ohashi M, et al: Human herpesvirus 6 fulminant hepatic failure treated by living donor liver transplantation. Pediatr Int 46: 730-732, 2004.
- 7) Enne M, et al: Liver transplantation with monosegments. Technical aspects and outcome: A meta-analysis. Liver Transpl 11: 564-569, 2005.
- 8) Shapiro R, et al: Primary hyperoxaluria type 1: improved outcome with timely liver transplantation: a single-center report of 36 children. Transplantation 72: 428-432, 2001.
- 9) Otte JB, et al: Liver transplantation for hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) Study SIOPEL-1 and review of the world experience. Pediatr Blood Cancer 42: 74-83, 2004.
- 10) 猪股裕紀洋：プログラムの最適プロトコル。熊本大学におけるプロトコル。今日の移植 17: 275-281, 2004.
- 11) Inomata Y, Tanaka K: Pathogenesis and treatment of bile duct loss after liver transplantation. J

- Hepatobiliary Pancreat Surg 8: 316-322, 2001.
- 12) 熊谷直樹ほか：臓器移植における免疫抑制薬の現況. 小児外科 36: 745-749, 2004.
 - 13) 猪股裕紀洋ほか：生体肝移植臨床例における免疫寛容. 小児外科 36: 750-755, 2004.
 - 14) Darwish AA, et al: Permanent access to the portal system for cellular transplantation using an implantable port device. Liver Transpl 10: 1213-1215, 2004.
 - 15) 星野 健ほか：移植後リンパ球増殖性疾患 (PTLD) 対策の最前線. 小児外科 36: 731-736, 2004.

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

Rieho Hamamoto
(大学院生)

Kazuhiko Yoshimoto
(大学院生)

Manuel E.
Zeledon Ramirez
(大学院生)

猪股裕紀洋
Yukihiko Inomata
(教授)

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。

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

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 lymphoproliferative 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。

Surgery Frontier 13(2) : 55-60, 2006

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0.5mg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か月に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か月ごとに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0.4~0.6mg/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症率が有意に低下	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 ヶ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、未知の点がおお多い。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⁾。Tcher-venkov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CD3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(CD25)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CD52モ

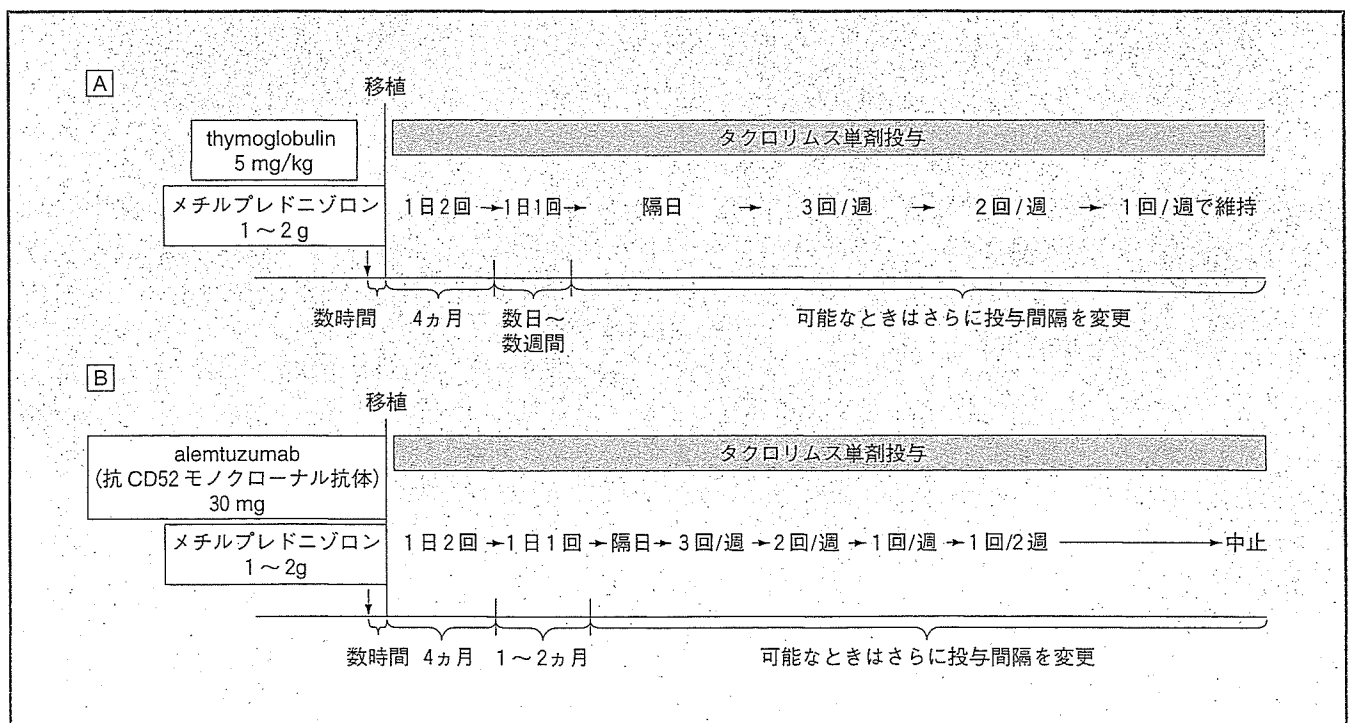


図1 免疫寛容を指向した免疫抑制プロトコルの工夫(ピッツバーグ大学)

(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⁾。FOXP 3 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 PTLT. *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 monotherapy for cadaveric liver transplantation : with particular reference to hepatitis 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 INOMATA¹ and Hisanori MINAMI²

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学食・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

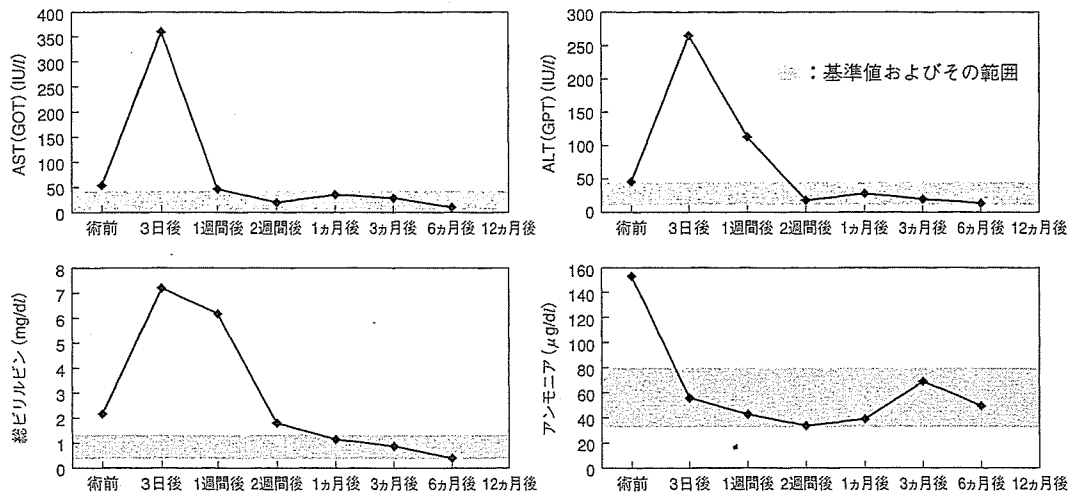


図 1 肝移植前後の生化学検査の推移(40歳, C型肝硬変)

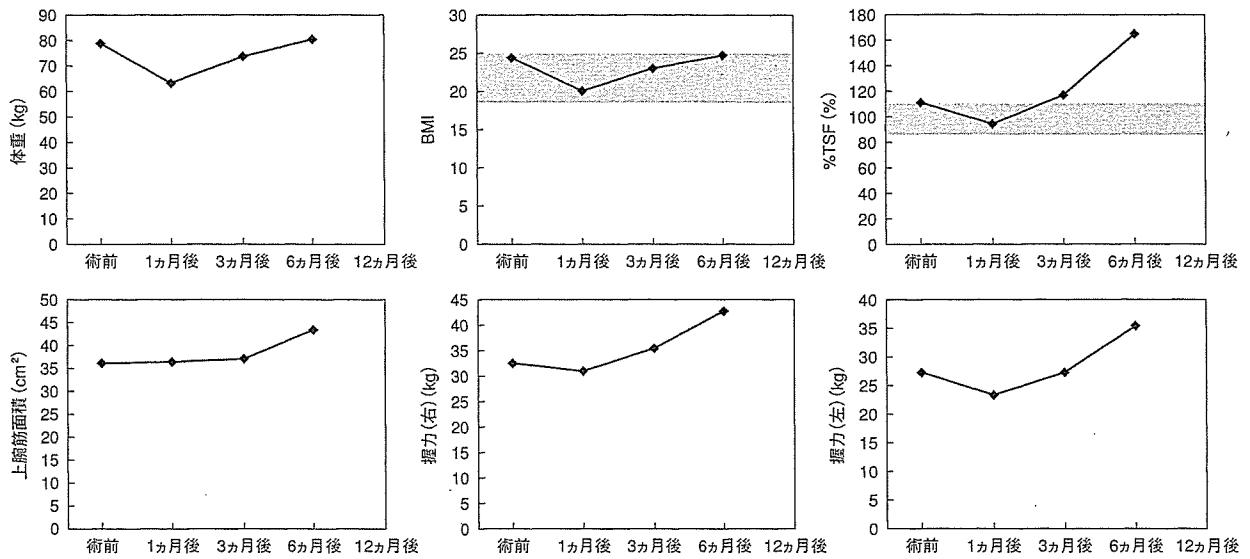


図 2 肝移植前後の身体測定値の推移(40歳, C型肝硬変)

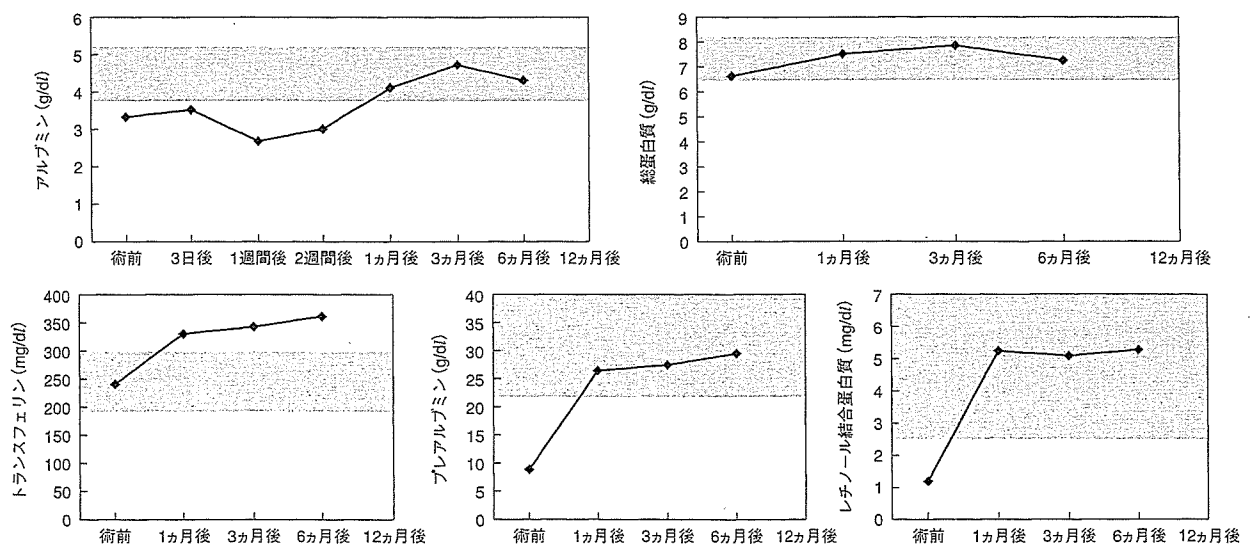


図 3 肝移植前後の血漿蛋白質の推移(40歳, C型肝硬変)

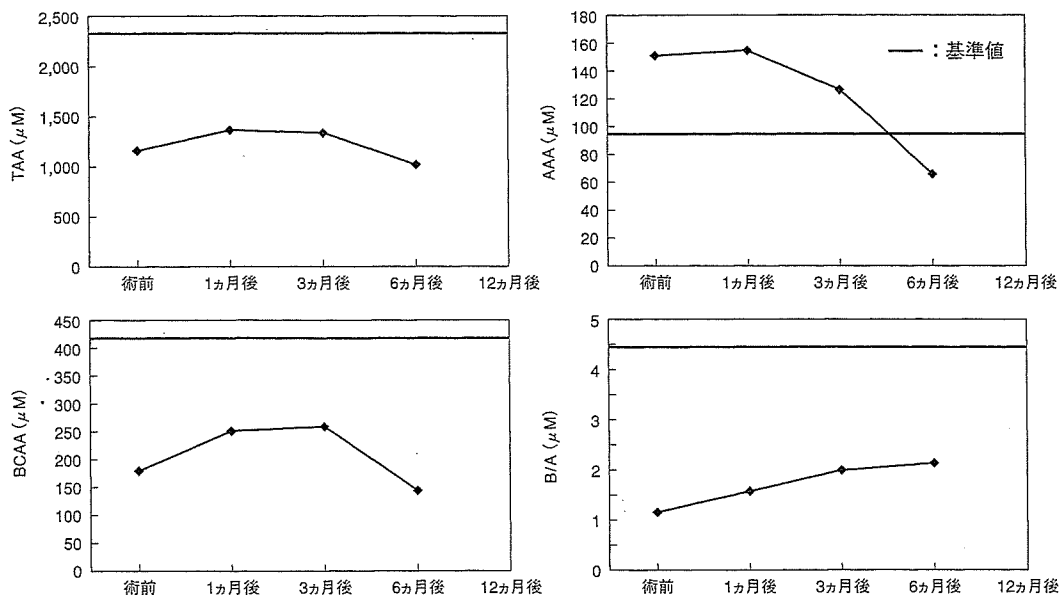


図 4 肝移植前後の血漿アミノ酸濃度の推移(40歳, C型肝硬変)

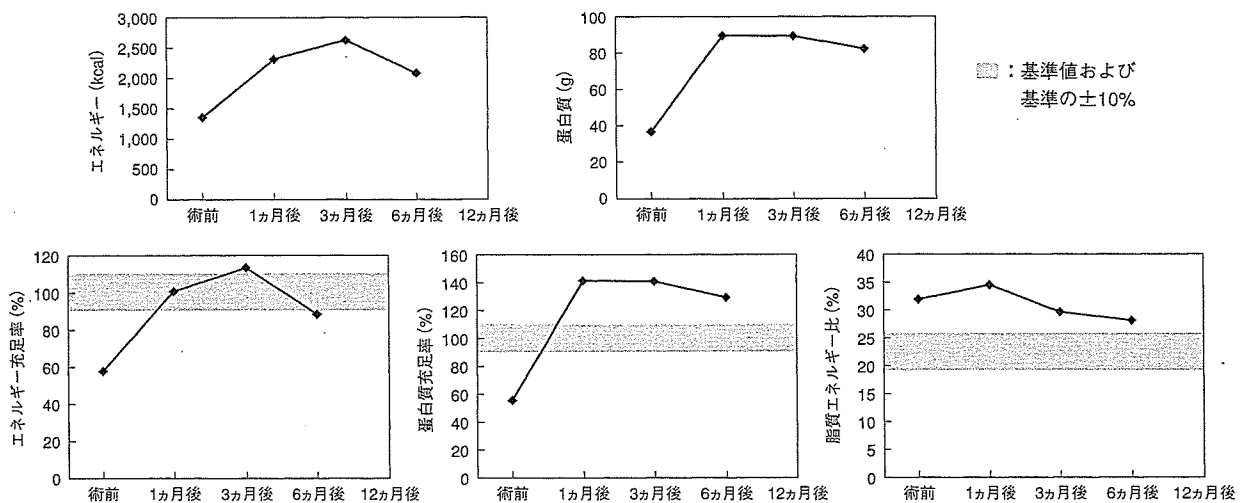


図 5 肝移植前後の食事調査結果(40歳, C型肝硬変)

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ヵ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ヵ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