

mice after islet transplantation is related to the damage of islet grafts soon after transplantation. Thus, combined with *in vitro* findings of elevated concentrations of HMGB1 in the culture medium of isolated islets in the presence of cytotoxic cytokines, the plasma levels of HMGB1 may reflect the degree of islet damage in the liver after transplantation. Furthermore, the treatment with anti-HMGB1 antibody delayed the onset of diabetes in NOD mice, suggesting that HMGB1 plays a significant role in disease progression (23).

The above findings prompted us to determine whether HMGB1 is involved in the early loss of transplanted islets, which occurs within 6 hours after islet transplantation and is an event caused by inflammatory cytokines, as we previously reported (2, 23). In fact, the hyperglycemia of islet-transplanted diabetic mice was ameliorated by treatment with anti-HMGB1 antibody, indicating that HMGB1 is essentially involved in the early loss of transplanted islets.

Concerning the mechanisms of HMGB1-mediated early islet graft loss, 3 cell types, NKT cells, Gr-1⁺CD11b⁺CD11c⁺F4/80⁺ DCs, and Gr-1⁺CD11b⁺ Neu, were found to be involved in the initial phase of early loss of transplanted islets. Among these cell types, the primary cellular targets of HMGB1 does not seem to be NKT cells, since the receptors for HMGB1 (10–14) TLR2 and RAGE but not TLR4 (Figure 2B) are expressed on DCs, Mo/M ϕ , and Neu, but not on NKT cells (Figure 4B). IL-12, which is essential for NKT cell-dependent production of IFN- γ , was mainly produced by DCs after HMGB1 stimulation (Figure 4C). Thus, it is likely that the first target for HMGB1 is DCs, which in turn activate NKT cells. Then, activated NKT cells themselves produce IFN- γ and also stimulate Neu to produce IFN- γ (Figure 4D), which is an essential component of HMGB1-mediated early loss of transplanted islets.

Thus, the present study unveils a role of DCs in HMGB1-dependent IFN- γ production by NKT cells. DCs stimulated with HMGB1 *in vitro* upregulate their CD40 expression and produce IL-12, which is markedly augmented in the presence of NKT cells, facilitating IFN- γ production by NKT cells and subsequently that of Neu. The requirement of CD40-CD40L interaction and IL-12 is confirmed by the fact that anti-CD40L and anti-IL-12 antibodies prevented early loss of transplanted islets, leading to amelioration of hyperglycemia of islet-transplanted diabetic recipient mice, while the corresponding control antibody did not. Thus, the uncovered pathways involved in the early loss of transplanted islets in the present study afford further new targets for intervention to improve the efficiency of islet transplantation.

TLR2, TLR4, and RAGE as potential receptors for HMGB1 (10–14) are expressed mainly on DCs, Mo/M ϕ , and Neu (Figure 4B). However, *in vitro* and *in vivo* experiments revealed that TLR2 and RAGE but not TLR4 are involved in the early loss of transplanted islets (Figure 2B). It has been reported that HMGB1-mediated biological effects and usage of their receptors are different in the experimental models. For example, TLR4, but not TLR2 or RAGE, has been shown to be an HMGB1 receptor in hepatic reperfusion injury (24). Similarly, HMGB1 signaling through TLR2 and TLR4 but not RAGE contributes to LPS-induced inflammation (11). In the case of SLE, HMGB1 present in DNA-containing immune complexes triggers activation of autoreactive B cells and plasmacytoid DCs through RAGE (17). These differences in HMGB1-mediated effects might be due to the presence, in different systems, of cell types with distinctly different HMGB1 receptor expression profiles, and also due to the formation of complexes of HMGB1 with different molecules under varying disease conditions.

Concerning the form of HMGB1, HMGB1 acquires and/or augments inflammatory effects when it binds to other inflammatory molecules, such as IL-1 β , the TLR4 ligand LPS, the TLR9 ligand CpG-ODN, or the TLR1-TLR2 ligand Pam3CSK (14–17). Recent studies on HMGB1-deficient mice also showed that HMGB proteins function as universal sentinels for nucleic acids (25). However, in the present studies, it still remains unsolved what types of molecules interact with HMGB1 protein to mediate its function.

Chen et al. (26) have reported that the direct effects of RAGE on conventional T cell functions resulted in the prolongation of syngeneic and allogeneic islet graft transplanted in the subcapsular space of kidney, in that anti-CD3/CD28-induced T cell proliferation, mixed lymphocyte reaction, and T cell production of IL-10, IL-5, and TNF- α but not IFN- γ were inhibited in RAGE-deficient mice and mice receiving RAGE inhibitor. Since no conventional T cells were involved in the early loss of islet transplanted in the liver, and also because IFN- γ , but not IL-10 nor IL-5, is a major player in the early islet loss, the mechanisms observed in the present studies are different from those described by Chen et al. (26).

Concerning the potential sites for islet transplantation — including the liver, renal subcapsular space, omental pouch, abdominal cavity, intramuscular site, subcutaneous — the liver is currently the only site where insulin independence in patients with type 1 diabetes mellitus can be achieved with clinical islet transplantation, as reported by Shapiro et al. (1). Although we do not have any data on islet transplantation at non-NKT cell-dense sites, the NKT cell-mediated early loss of islets can occur at any tissue, as it has been demonstrated in the allogeneic heart transplantation model that NKT cells migrate immediately into non-NKT cell-dense transplantation sites, where CXCL16, the ligand for chemokine receptor CXCR6 selectively expressed on NKT cells, is expressed (27).

Taken collectively, the findings in the present study shed light on the mechanisms involved in the early loss of transplanted islets as follows. First, islet cells themselves are a major source of HMGB1, which is released from transplanted islets. Since the plasma levels of HMGB1 reflect the degree of islet damage, HMGB1 could be a marker to predict rejection of transplanted islets. Second, HMGB1 stimulates production of inflammatory cytokines including IL-12 and IFN- γ in concert with DCs, NKT cells, and Neu in the liver receiving islets. Third, these inflammatory cytokines accelerated the injuries of transplanted islets. Thus, a vicious cycle harmful to transplanted islets is now unveiled. Therefore, each pathway involved in the early loss of transplanted islets revealed by the present study is a potential target for intervention to improve efficiency of islet transplantation.

Methods

Mice. C57BL/6 mice were purchased from Charles River Japan Inc. or CLEA Japan Inc. *Ja18*-deficient mice were generated previously (28) and backcrossed more than 10 times to C57BL/6 mice. *Rage*^{-/-} mice (29) were described previously. *Thr2*^{-/-} and *Thr4*^{-/-} mice were provided by Shizuo Akira (Osaka University, Osaka, Japan). Mice were kept under specific pathogen-free conditions and used at 8–16 weeks of age. All experiments were in accordance with protocols approved by the Animal Care and Use Committee of Fukuoka University and RIKEN.

Islet isolation and transplantation. Islets were isolated (30, 31) and transplanted into the liver via the portal vein (32) of STZ-induced (180 mg/kg; Sigma-Aldrich) diabetic mice at 3 days after the injection of STZ. The non-fasting plasma glucose levels of mice were measured using a Beckman glucose analyzer (Beckman Japan).



Immunohistochemistry. The pancreas of naive mice, isolated islets, and the liver of transplant recipients were fixed in 10% formaldehyde solution, processed, and embedded in paraffin. The sections were stained immunohistochemically with anti-mouse insulin antibody (Novocastra) and rabbit anti-bovine HMGB1 antibody (Shino-Test Co.) by a streptavidin-biotin-peroxidase complex method (33).

HMGB1 and cytokine measurement. HMGB1 levels in mouse serum and in the culture medium of isolated islets was measured with an ELISA kit (Shino-Test Co.) (34). IFN- γ concentrations in the culture supernatant of liver MNCs were determined by FACS with cytometric beads assay (CBA) (BD Biosciences). IL-12 concentration in the medium was measured by ELISA (Endogen).

For measurement of tissue concentration of HMGB1, individual tissues (1–2 mg wet weight/organ), isolated islets (200 total), and FACS-sorted cells (2×10^5 to 6×10^5) of each population in the liver of mice were sonicated in PBS. Then, the resulting tissues were treated as reported by Sanders (35) in which perchloric acid (HClO₄) was added to the homogenates with a concentration of 0.75 M. The content of HMGB1 in the solution was measured with ELISA after the adjustment of pH to 7.0 as well as the appropriate dilution with PBS containing 1% bovine calf serum. The sonicated tissues were also used for measuring DNA content with a Wako assay kit.

Reagents. Bovine HMGB1 was purchased from Shino-Test Co. Bovine HMGB1 was extracted from the bovine thymus and further purified by CM-Sephadex C25 ion column chromatography according to the method described by Sanders (35). The biological activity of purified HMGB1 was reported elsewhere (36). Anti-HMGB1 antibody was purchased from Shino-Test Co. This is a polyclonal antibody made by immunizing chicken with purified bovine HMGB1, and the neutralizing effect of the anti-HMGB1 antibody was reported previously (37, 38). Goat anti-mouse IL-12 antibodies and rabbit anti-mouse CD40L antibody were purchased from BD Biosciences and Sigma-Aldrich, respectively. Recombinant mouse IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , and IL-10 were purchased from Sigma-Aldrich.

Flow cytometry. Antibodies used for flow cytometric analysis were as follows: anti-mouse Fc γ II/III (2.4G2), FITC- or Pacific blue-conjugated anti-CD3e (145-2C11), FITC- or PerCP-Cy5.5-conjugated anti-CD11b (M1/70), allophycocyanin-conjugated (APC-conjugated) anti-IFN- γ (XMG1.2), peridinin-chlorophyll protein- (PerCP-) or FITC-conjugated anti-Gr-1 (RB6-8C5), PE-conjugated NK1.1 (PK136), PE-Cy7-conjugated CD19 (1D3), biotinylated anti-CD11c (N418), APC-Cy7-conjugated avidin, APC-conjugated anti-F4/80 (BMS) (BD Biosciences or eBioscience), PE- or APC-labeled α -GalCer-loaded CD1d dimer was prepared as described (39). Intracellular cytokine staining was performed as previously described (39). Flow cytometry was performed using a FACSCalibur and FACSaria (BD) with FlowJo software (Tree Star). The purity of sorted cells was usually greater than 99%.

Cell preparation and culture. Liver MNCs were prepared as described previously (40). For in vitro culture, liver MNCs and those of FACS-sorted cells were cultured in RPMI medium (Sigma-Aldrich) supplemented with 5% fetal bovine serum (Biosource) and 100 μ g/ml kanamycin (Meiji Seika) and isolated islets in DMEM medium (Nissui) supplemented with 2% BSA (Sigma-Aldrich) and 100 μ g/ml kanamycin in a CO₂ incubator (95% air plus 5% CO₂) at 24°C or 37°C.

Quantitative real-time PCR. Total RNA was isolated from FACS-purified cell populations using TRIzol reagent (Invitrogen). cDNA was prepared by Superscript III RNase H⁻ Reverse Transcriptase with random hexamers (Invitrogen). Quantitative real-time PCR was performed with SYBR GreenER qPCR SuperMix (Invitrogen) for ABI PRISM 7900HT (Applied Biosystems). Total mRNA from cells (2×10^5) was used as templates to analyze expression levels of *Tlr2*, *Rage*, or *Hprt*. Gene-specific primer sequences were as follows: *Tlr2*-fw, GGGGCTCACTTCTCTGCTT, *Tlr2*-rv, AGCATCCTCTGAGATTTGACG; *Rage*-fw, 5'-GTGTCGGGCAAC-TAACAGG-3', *Rage*-rv, 5'-CTGGCTCCAGGAATCTG-3'; *Hprt*-fw, 5'-TCCTCTCAGACCGCTTTT-3', *Hprt*-rv, 5'-CTGGTTCATCATCGCTA-ATC-3'. Quantitative analysis was performed by the $\Delta\Delta$ Ct method by using *Hprt* as an internal control.

Statistics. The statistical significance of differences was determined by 1-tailed Student's *t* test. Values were expressed as mean \pm SD from independent experiments. Any difference with a *P* value less than 0.05 was considered significant.

Acknowledgments

We are grateful to Peter Burrows for helpful comments and constructive criticisms in the preparation of the manuscript. Technical support by Yuko Ueda (Department of Surgery 1, University of Occupational and Environmental Health, School of Medicine) is greatly appreciated. This work was supported by a grant from the Global FU Program of Fukuoka University (Y. Yasunami), a Health Science Research Grant from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan (Y. Yasunami), and the Shimura Memorial Foundation (Y. Yasunami).

Received for publication October 6, 2009, and accepted in revised form December 9, 2009.

Address correspondence to: Masaru Taniguchi, Laboratory for Immune Regulation, RIKEN Research Center for Allergy and Immunology, Yokohama, Kanagawa 230-0045, Japan. Phone: 81.45.503.7001; Fax: 81.45.503.7003; E-mail: taniguti@rcai.riken. Or to: Yohichi Yasunami, Department of Regenerative Medicine and Transplantation, Faculty of Medicine Fukuoka University, Fukuoka, Fukuoka 814-0180, Japan. Phone: 81.92.801.1011 ext. 3630; Fax: 81.92.801.1019; E-mail: yasanami@fukuoka-u.ac.jp.

- Shapiro AM, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med.* 2000;343(4):230–238.
- Yasunami Y, et al. V α 14 NKT cell-triggered IFN- γ production by Gr-1⁺CD11b⁺ cells mediates early graft loss of syngeneic transplanted islets. *J Exp Med.* 2005;202(7):913–918.
- Muller S, Ronfani L, Bianchi ME. Regulated expression and subcellular localization of HMGB1, a chromatin protein with a cytokine function. *J Intern Med.* 2004;255(3):332–343.
- Seong SY, Matzinger P. Hydrophobicity: an ancient damage-associated molecular pattern that initiates innate immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2004;4(6):469–478.
- Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(4):331–342.
- Wang H, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science.* 1999;285(5425):248–251.
- Gardella S, et al. The nuclear protein HMGB1 is secreted by monocytes via a non-classical, vesicle-mediated secretory pathway. *EMBO Rep.* 2002;3(10):995–1001.
- Dumitriu IE, et al. Release of high mobility group box 1 by dendritic cells controls T cell activation via the receptor for advanced glycation end products. *J Immunol.* 2005;174(12):7506–7515.
- Semino C, Angelini G, Poggi A, Rubartelli A. NK/iDC interaction results in IL-18 secretion by DCs at the synaptic cleft followed by NK cell activation and release of the DC maturation factor HMGB1. *Blood.* 2005;106(2):609–616.
- Park JS, et al. Involvement of Toll-like receptors 2 and 4 in cellular activation by high mobility group box 1 protein. *J Biol Chem.* 2004;279(9):7370–7377.
- Park JS, et al. High mobility group box 1 protein interacts with multiple Toll-like receptors. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2006;290(3):C917–C924.
- Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature.* 2002;418(6894):191–195.
- Hori O, et al. The receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) is a cellular binding site for amphoterin: mediation of neurite outgrowth and coexpression of RAGE and amphoterin in the developing nervous system. *J Biol Chem.*

- 1995;270(43):25752-25761.
14. Kokkola R, et al. RAGE is the major receptor for the proinflammatory activity of HMGB1 in rodent macrophages. *Scand J Immunol.* 2005;61(1):1-9.
 15. Sha Y, Zmijewski J, Xu Z, Abraham E. HMGB1 develops enhanced proinflammatory activity by binding to cytokines. *J Immunol.* 2008;180(4):2531-2537.
 16. Tian J, et al. Toll-like receptor 9-dependent activation by DNA-containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE. *Nat Immunol.* 2007;8(5):487-496.
 17. Urbonaviciute V, et al. Induction of inflammatory and immune responses by HMGB1-nucleosome complexes: implications for the pathogenesis of SLE. *J Exp Med.* 2008;205(13):3007-3018.
 18. Mosevitsky MI, Novitskaya VA, Logannsen MG, Zebezhinsky MA. Tissue specificity of nucleocytoplasmic distribution of HMG1 and HMG2 proteins and their probable functions. *Eur J Biochem.* 1989;185(2):303-310.
 19. Saldeen J. Cytokines induce both necrosis and apoptosis via a common Bcl-2-inhibitable pathway in rat insulin-producing cells. *Endocrinology.* 2000;141(6):2003-2010.
 20. Steer SA, Scarim AL, Chambers KT, Corbett JA. Interleukin-1 stimulates β cell necrosis and release of the immunological adjuvant HMGB1. *PLoS Med.* 2006;3(2):e17. doi:10.1371/journal.pmed.0030017.
 21. Tomura M, et al. A novel function of α 14⁺CD4⁺ NKT cells: stimulation of IL-12 production by antigen-presenting cells in the innate immune system. *J Immunol.* 1999;163(1):93-101.
 22. Brigl M, Bry L, Kent SC, Gumpertz JE, Brenner MB. Mechanism of CD1d-restricted natural killer T cell activation during microbial infection. *Nat Immunol.* 2003;4(12):1230-1237.
 23. Satoh M, et al. Successful islet transplantation to two recipients from a single donor by targeting proinflammatory cytokines in mice. *Transplantation.* 2007;83(8):1085-1092.
 24. Tsung A, et al. HMGB1 release induced by liver ischemia involves Toll-like receptor 4-dependent reactive oxygen species production and calcium-mediated signaling. *J Exp Med.* 2007;204(12):2913-2923.
 25. Yanai H, et al. HMGB proteins function as universal sentinels for nucleic-acid-mediated innate immune responses. *Nature.* 2009;462(7269):99-103.
 26. Chen Y, et al. RAGE ligation affects T cell activation and controls T cell differentiation. *J Immunol.* 2008;181(6):4272-4278.
 27. Jiang X, et al. Cutting edge: critical role of CXCL16/CXCR6 in NKT cell trafficking in allograft tolerance. *J Immunol.* 2005;175(4):2051-2055.
 28. Cui J, et al. Requirement for α 14 NKT cells in IL-12-mediated rejection of tumors. *Science.* 1997;278(5343):1623-1626.
 29. Myint KM, et al. Effects of RAGE gene disruption and administration of low-molecular weight heparin. *Diabetes.* 2006;55(9):2510-2522.
 30. Sutton R, Peters M, McShane P, Gray DW, Morris PJ. Isolation of rat pancreatic islets by ductal injection of collagenase. *Transplantation.* 1986;42(6):689-691.
 31. Okeda T, Ono J, Takaki R, Todo S. Simple method for the collection of pancreatic islets by the use of Ficoll-Conray gradient. *Endocrinol Jpn.* 1979;26(4):495-499.
 32. Kemp CB, Knight MJ, Scharp DW, Lacy PE, Ballinger WF. Transplantation of isolated pancreatic islets into the portal vein of diabetic rats. *Nature.* 1973;244(5410):447.
 33. Shibao K, et al. Enhanced coexpression of YB-1 and DNA topoisomerase II α genes in human colorectal carcinomas. *Int J Cancer.* 1999;83(6):732-737.
 34. Yamada S, Yakabe K, Ishii J, Imaizumi H, Maruyama I. New high mobility group box 1 assay system. *Clin Chim Acta.* 2006;372(1-2):173-178.
 35. Sanders O. A method for the fractionation of the high-mobility-group non-histone chromosomal proteins. *Biochem Biophys Res Commun.* 1977;78(3):1034-1042.
 36. Ito T, et al. High-mobility group box 1 protein promotes development of microvascular thrombosis in rats. *J Thromb Haemost.* 2007;5(1):109-116.
 37. Abeyama K, et al. The N-terminal domain of thrombomodulin sequesters high-mobility group-B1 protein, a novel antiinflammatory mechanism. *J Clin Invest.* 2005;115(5):1267-1274.
 38. Ueno H, et al. Contributions of high mobility group box protein in experimental and clinical acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(12):1310-1316.
 39. Watarai H, Nakagawa R, Omori-Miyake M, Dashtsoodol N, Taniguchi M. Methods for detection, isolation and culture of mouse and human invariant NKT cells. *Nat Protoc.* 2008;3(1):70-78.
 40. Ohtsuka K, et al. Expansion of intermediate T cell receptor cells expressing IL-2R α β ⁺, CD8 α β ⁺, and lymphocyte function-associated antigen-1* in the liver in association with intrahepatic islet xenograft rejection from rat to mouse: prevention of rejection with anti-IL-2R β monoclonal antibody treatment. *Transplantation.* 1997;64(4):633-639.

特集 肝・消化管疾患の新しい臨床

I. 肝疾患

小児に対する生体肝移植の現状

いの 髙 裕 紀 洋 熊本大学大学院医学薬学研究部小児外科学分野

Key Words

生体肝移植
小児
適応
成績

要 旨

日本の小児に対する生体肝移植は、年間120～150例前後の症例数で定常状態にあり、その1年後患者生存率は、成人症例より良好で約85%である。適応疾患としては依然胆道閉鎖症が約3/4をしめるが、劇症肝不全や多様な代謝疾患、さらに肝芽腫などの疾患にも広げられつつある。一部の代謝性疾患や、乳児劇症肝不全症例での移植後成績が不良であり、小児専門医と移植医の継続的な連携が成績改善に必須である。

はじめに

小児に対する生体肝移植は、成人より移植後生存率がよく、歴史がやや長い分確立しているとも言えるが、適応疾患や状態、術後管理、成長発育も含めた遠隔成績などについて、まだ一定のコンセンサスを得ていない部分や不明な点も少なくない。

本稿では、現状での移植適応の評価、成績を向上させるための課題について述べる。

移植症例数と適応疾患、適応病態

1. 移植症例数とドナー

2004年末までの日本肝移植研究会集計による18歳未満の小児の累計肝移植症例数は1,428例となっており、1999年頃から増加している成人症例に比して、年間症例数は一定、あるいはやや減少している(図1)¹⁾。

脳死肝移植を受けた小児症例は、現時点までで10例程度であり、国内小児肝移植はほとんどが生体肝移植である。

ドナーは父母が96%をしめるが、祖父母、叔父叔母など、より遠い関係も散見される。65歳程度をドナー年齢上限としている施設が多いが、慎重な全身評価のうえで65歳以上のドナーが選択される場合もある。現在の国内最高齢ドナーは69歳である。また最近、数年の進歩として血液型不適合肝移植の成績が改善しており、ドナー選択の幅を広げうるものと考えられる。

2. 適応疾患とその病態

胆道閉鎖症に代表される胆汁うっ滞性疾患が、依然もっとも多い適応疾患で、小児全体の約4分の3をしめている(図2)。

2002～2004年の適応疾患分布推移をみると、胆道閉鎖症はやや減少傾向で、代謝性疾患がやや増加傾向にある(図3)。

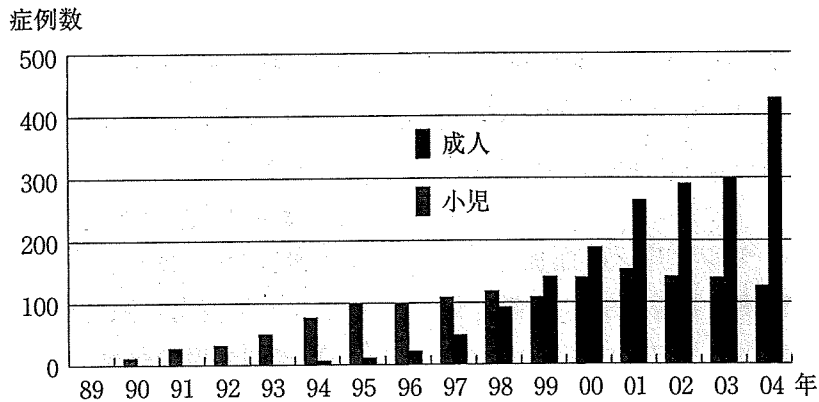


図1 成人小児別生体肝移植症例数 (日本肝移植研究会集計)

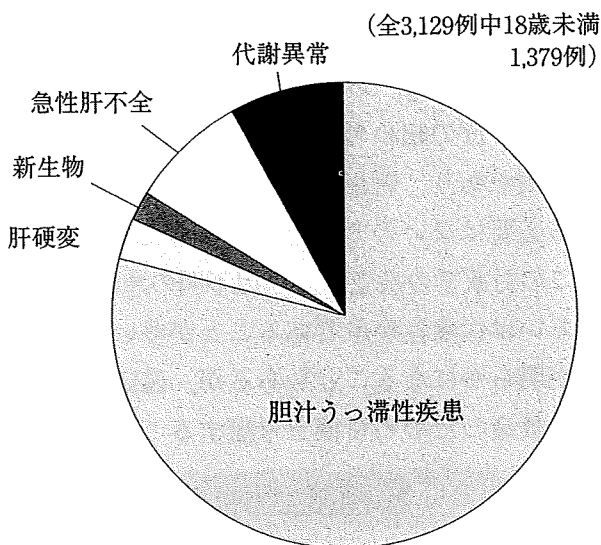


図2 18歳未満肝移植適応疾患 (日本肝移植研究会：全国集計，1989～2004.12)

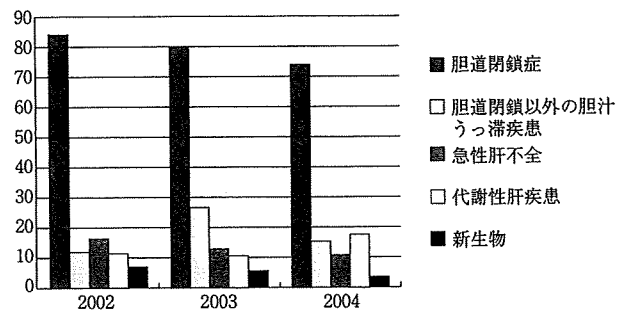


図3 最近の小児肝移植適応疾患年次推移 (2002～2004, 日本肝移植研究会)

いる。Alagille 症候群や Byler 病は、胆道閉鎖症との鑑別診断を経て経過観察となり、やがて黄疸に伴う強いかゆみが直接の移植要因となることが多い。

1) 胆汁うっ滞性疾患

胆道閉鎖症では、肝移植開始当初より、移植術前状態のよい症例が増えている。しかし、葛西手術後長期生存例が増えるにつれ、胆汁うっ滞症状のみならず、肝肺症候群による低酸素血症、門脈肺高血圧症、あるいは、成人になってからの胆道感染に伴う肝不全などでの肝移植適応が増えている²⁾。思春期以降には、生体ドナー選択や、患者自身の精神的受け入れの困難などで、生体肝移植実施が幼小児期に比べて困難さが増す傾向にある。

胆道閉鎖症以外の胆汁うっ滞疾患として、Alagille 症候群、Byler 病（進行性家族性肝内胆汁うっ滞症：PFIC）、原発性硬化性胆管炎（PSC）、Caroli 病などに対して移植が行われて

一方、PSCは、反復する胆管炎とこれに続く肝不全症状で移植に至ることが多い。非可逆的胆汁うっ滞性肝硬変に至れば移植適応の是非もないが、痒痒感のみで移植を考慮する場合には、Byler 病のように、胆汁外瘻による症状改善例もあることから慎重な適応決定が必要である³⁾。また、Byler 病の一部（PFIC1 型）では、回腸の胆汁酸輸送にも問題があるとされ移植後脂肪肝や、下痢などの症状が新たに出現する場合があります⁴⁾。

2) 代謝性疾患

2004 年末までに生体肝移植をうけた小児代謝性疾患 104 例中、Wilson 病が 46 例と最多で、OTCD 欠損症 16 例、高チロシン血症 11 例、糖原病 6 例、高シュウ酸尿症 6 例、シトルリン血

症3例，メチルマロン酸血症3例，などの他，プロピオン酸血症，Crigler-Najjar，胆汁酸代謝異常，プロトポルフィリア，Dubin-Johnson症候群，家族性高コレステロール血症，など適応疾患は多彩である¹⁾。

高シュウ酸尿症やメチルマロン酸血症など，同時あるいは異時に腎移植を考慮すべき症例もあり，小児代謝疾患専門家と密接に連携した原疾患全体を見すえた対応が必要である。ちなみに，高シュウ酸尿症では，すでに同時あるいは異時の生体肝腎移植が行われている²⁾。

3) 小児急性肝不全

小児急性肝不全の移植症例数は年間10例程度と決して多くないが，緊急移植を要し，担当医と移植移設との，発症早期からの密接な連携が重要である。86%が原因不明であり，薬剤性やB型肝炎によるものはごく少数である。意識障害を生じた後，すなわち「劇症化」後に移植が行われることが多いが，強い凝固障害を呈して回復傾向になく，血液浄化や血漿補充から離脱できない「重症」肝不全のまま，すなわち肝性脳症がなくても移植に踏み切ることがある。

4) 小児肝新生物

肝芽腫に対する生体肝移植も近年増加し，京都大学から14例のまとめが報告され，大血管浸潤や肝外転移がない症例で予後良好とされている⁶⁾。しかし，まだ集学的治療の中での移植適応のコンセンサスは得られていない。

現状では，先行化学療法にもかかわらず肝切除では全摘困難で，かつ肝外病変がない例や，肝切除後の再発症例に対して行われることが多い。現在，第三次日本小児肝癌研究グループにより，肝移植を含めた治療プロトコルの立案が始められている。肝芽腫のほか，肝未分化肉腫，心不全をきたす肝血管内皮腫にも移植が行われている。

なお，悪性腫瘍に対する生体肝移植はまだ保険適用されておらず，移植適応上大きな障害に

なっている。

5) 再移植

再移植症例も増加し，2004年までに小児成人合せて89例となり，さらに5例の再々移植もある。理由は多様だが，急性期のグラフト機能不全と慢性期の拒絶反応や血管胆管合併症によるグラフト肝不全の両者がある。

6) 幼弱乳児の移植

より小さい，あるいは若い年齢層への生体肝移植の拡大もみられつつある。その限界についてはまだ明確なエビデンスがないが，自験例では，体重2.9kg，あるいは生後25日程度でも，グラフト肝の縮小の試みなどで生体肝移植可能な症例があり，新生児でも移植を端からあきらめる必要はないのではないかと考えている。

この対象での疾患は，原因不明の急性肝不全，あるいは代謝性疾患であることが多い。後日診断が明らかになることもあるが，確定まで待たずに救命のための移植を考慮することもある。

移植後合併症

1. 早期合併症

レシピエントの早期合併症としては，術後出血，動脈血栓症，消化管穿孔，胆管空腸吻合部縫合不全などの手術合併症，腹膜炎，肺炎やカテーテル感染などに起因する敗血症，そして拒絶反応，がある。

移植術後早期には，術前の肝不全，大きな手術侵襲，免疫抑制の三重苦のなか，細菌や真菌による感染症から多臓器不全を生じ，これが早期死亡原因の多くを占める。一方，急性拒絶反応は，術後1週間ころから3週目にかけてもとも生じやすく，この間の感染と拒絶双方の予防が術後管理の要点となる。

現在，タクロリムスとステロイド併用免疫抑制療法が主流であるが，小児での術後早期タクロリムストラフ値は，10ng/ml前後程度で維持可能であり，成人のように10ng/ml以上に上げ

ていない。この投与量では、ある程度の拒絶発症を覚悟するが、感染を生じるよりは安全、という対応をしている。早期にはCMVウイルス対策が重要であるが、末梢血C7HRPによるCMV抗原血症検査によって陽性細胞が確認された場合に、ガンシクロビル投与を行うことでほとんど臨床的に問題となることはない。

2. 晩期合併症

晩期合併症には、移植後リンパ増殖症（以下、PTLDと略す）に代表される感染に関連した病態、拒絶反応や自己免疫性肝炎など免疫学的な問題と、胆管吻合部狭窄や肝静脈、門脈狭窄などの再建部狭窄がある。生体肝移植後のPTLD発症例は小児では成人より多く、腸管に生じるリンパ腫など重篤な合併症がなお散見され、多くの場合原因となるEBウイルス感染症の活動性監視が必須となっている。現在、EBウイルスゲノムの末梢血RT-PCRによる半定量的評価が可能で、それに従っての免疫抑制薬減量や中止が行われ、これによるためか、PTLD発症率は以前より減少して1%程度である⁷⁾。

安定症例が晩期に急性拒絶反応をきたすことはさほど多いことではなく、上気道炎など感染症の後、あるいは免疫抑制薬を減量した場合などに多い。薬剤減量後2～3カ月の間において発生することが多いので注意が必要である。一方、慢性拒絶反応は術後数カ月から数年後に生じることがあり、その頻度は全体の3%以下である。通常、トランスアミナーゼ上昇より胆汁うっ滞症状が主で、肝生検で診断されるが、時に明らかな病理診断を呈さず、閉塞性黄疸の除外、診断的治療としての免疫抑制薬の追加に対する反応なども参考にする。

慢性拒絶を含め難治性の拒絶反応には、ステロイドパルス療法をまず施行し、ついでOKT3（抗CD3抗体）投与が拒絶治療の主体であったが、現在は、ミコフェノール酸（MMF）、シロリムスといった新たな免疫抑制薬が加わり、以

前より用いることができる武器は増えている⁸⁾。しかし、なお一部では再移植まで至る要因となる。

2000年代になって、胆道閉鎖症のような非自己免疫性疾患移植術後に自己免疫性肝炎新規発症が指摘され、国内でも症例報告が散見される。自己抗体陽性、肝生検による病理像で診断されている⁹⁾。術後1年以上経過後が多く、ステロイド投与で治療されるが減量で再燃もみられていて、長期的予後の評価は今後の課題である。

移植後経過観察中には、血管や胆管吻合部狭窄はつねに念頭におくべきであり、とくに術後2年以内の肝機能異常時には、他の原因検索と共に積極的な診断が求められる。肝静脈や門脈の狭小によって、トランスアミナーゼやビリルビンの上昇、腹水の出現、血小板減少、低アルブミン血症などの臨床症状がまずみられることが多い。

血管異常の診断には超音波が簡便性に優れ、外来定期観察での評価で有用であるが、アンギオCT、あるいは、生検病理像も情報となる。すなわち、肝静脈狭窄では、中心静脈周囲の出血、うっ血像や細胞壊死脱落、門脈狭窄では脂肪肝などがみられる。確定には直接造影が有効で、バルーン拡張による治療にも直結するので疑わしい場合には躊躇しないで行う。晩期肝動脈狭窄や閉塞は、通常側副血行の形成で問題にならないことが多いが、積極的なIVRで移植肝機能悪化や晩期胆管狭窄を阻止できるとする報告もある。

肝静脈狭窄には、バルーン拡張、ステント留置も行われるが、うっ血性肝障害が進行し、再移植となることもある。門脈狭窄は、経皮経肝か開腹経腸間膜静脈経由のバルーン拡張が行われるが、完全閉塞でガイドワイヤーが通らないことも多く、狭窄部切除直接血行再建、続発する門脈圧亢進に対する脾臓摘出や、門脈一下大静脈シャントなどが行われることがある。肝障

害の持続悪化例には、やはり再移植の可能性も念頭におく必要がある。

胆道再建部狭窄はなお術後の大きな課題である。胆道閉鎖症以外の疾患では、小児でも胆管胆管吻合が行われることが多くなったが、その吻合部狭窄頻度は、胆管空腸吻合より多いとされる。肝内胆管の拡張を伴う典型的な胆管狭窄はさほど多くなく、診断は時にむずかしい。軽度の胆汁うっ滞やトランスアミナーゼ上昇のみ、あるいは胆管炎症状の反復、などが多く、慢性拒絶反応との鑑別も時に困難である。肝生検では、細胆管増生や小葉間胆管内胆汁栓などがみられることが多い。

確定診断にはPTCが必要だが胆管拡張が強くない場合はむずかしいことも多い。胆管胆管吻合後は逆行造影(ERC)も可能だが、小児では技術的にむずかしい。河原崎らは、胆管空腸吻合の場合にも経小腸ファイバーで逆行性造影に成功しており、これを經由したバルーン拡張も可能で、期待される方法である¹⁰⁾。狭窄部のバルーン拡張など、保存的治療が困難なら再開腹再建もやむをえない。

その他、欧米の長い移植の歴史の中では、免疫抑制薬の長期投与による副作用としての耐糖能異常、腎障害、高脂血症などが指摘されているが、わが国の免疫抑制薬使用が外国より少ないためか、幸い現時点ではまだ一般的問題とはなっていない。

遠隔成績

1. 各疾患別生存曲線

多くの疾患は、移植直後生存率が急落するが、6カ月～1年以降はほとんど低下しない。疾患や病態によって移植後生存率は異なるが、乳児症例も含め、成人よりは小児で生存率がよい(図4)。おもな疾患である胆道閉鎖症移植後1年生存率は88%と良好である(表)。

ただ、学童期以降の胆道閉鎖症症例では出血

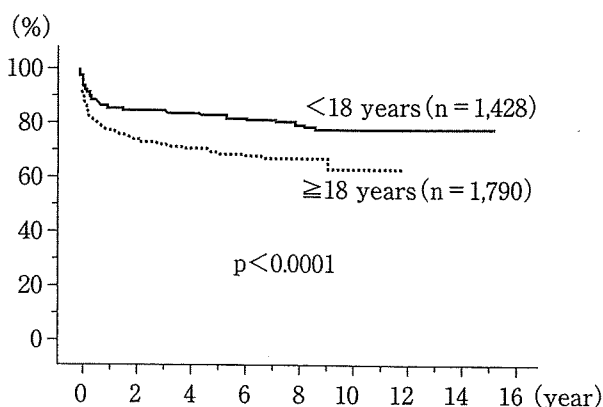


図4 生体肝移植累積患者生存率
(日本肝移植研究会, 2004.12)

表 おもな生体肝移植適応疾患のレシピエント生存率(%)
(肝移植研究会, 2004.12)

疾患名	n (小児:成人)	レシピエント生存率		
		1年	2年	3年
胆道閉鎖症	1074 (999:75)	88.8	87.8	86.7
Alagille 症候群	41 (41:0)	90.2	87.7	87.7
Byler 病	25 (24:1)	88.0	83.6	83.6
肝芽腫	18 (18:0)	83.0	83.0	71.1
急性肝不全 (原因不明)	231 (100:131)	67.3	64.3	61.4
Wilson 病	76 (46:30)	88.2	86.4	81.6
高シュウ酸尿症	9 (6:3)	44.4	44.4	44.4

が多く手術侵襲が大きくなりがちで、これが生存率にも悪影響を及ぼすとする報告もある¹¹⁾。また、小児代謝性疾患も全般に良好であるが、高チロシン血症など他臓器にも病変がある疾患での生存率はやや悪い¹²⁾。

現在、小児肝移植でとくに生存率がよくないのは、乳児期発症の劇症肝不全である。原因は定かでなく、強い拒絶がおこりやすい、あるいは原疾患の再発も考えられるが不明のまま、現在行われている小児肝臓専門医による詳細調

査の結果が待たれる。当面、乳児期急性肝不全移植症例は、少なくとも強い拒絶を阻止するため、免疫抑制レベルを他の小児症例よりやや高めに維持する管理を行っている。

肝芽腫の移植後成績に関しては、実際再発による死亡症例があるが、移植以外では早期に腫瘍死または肝不全死する患者が適応になっており、それを考慮すれば容認される範囲の成績と思われる。

2. 移植後成長発育

移植後の成長発育は、移植前の発育障害の程度、免疫抑制薬の影響、原疾患による成長障害の有無によって規定される。胆道閉鎖症で乳児期など早期に移植した症例では、長期的発育障害がほとんどみられないのに対し、年長児期以降に移植した例では、発育の追いつきが悪いことが明らかになっている¹³⁾。Alagille 症候群でも同様とされるが、原疾患自体の遺伝的な関与を考慮すべき場合もある。

また、嚴重な栄養管理を必要とする先天性代謝疾患では、脳の発育障害も大きな問題であり、移植手術リスクと、移植による早期の代謝是正や栄養状態の正常化を慎重に比較検討して、移植に関する治療方針を決定する必要がある。

移植後の発育遅延に成長ホルモンが有効な症例もあり、小児科専門医の慎重な評価を受けた上で検討すべき治療方法である。

3. 免疫寛容

小児における、免疫抑制離脱＝免疫寛容誘導の意義は大きく、以前から京都大学を中心に行われている、免疫抑制薬の意図的減量離脱の試みはなお継続して行われているが、まだ、その指標は明らかでない。さらに、長期不使用症例の一部で、血液検査に反映されない移植肝線維化がみられることがあり、今後、コントロールと経過観察手段としての定期的肝生検の導入は必要であろう。そのような細心の注意をはらいながらの免疫抑制離脱の試みは、親とよく意思疎

通を図りながらなお進めるべきであると考えている。

文献

- 1) 日本肝移植研究会：肝移植症例登録報告。移植 40:518-526, 2006
- 2) 上田幹子：胆道閉鎖症について：肝臓移植の適応と時期は？ 小児外科 38:322-323, 2006
- 3) Kubergov AC, Setchell KD, Hass JE et al.: Gastroenterology 125:1227-1234, 2003
- 4) Suchy FJ, Ananthannarayanan M: J Pediatr Gastroenterol Nutr 43 (Suppl. 1): S10-16, 2006
- 5) 白髪宏司：肝腎同時移植。小児科臨床 58:1935-1938, 2005
- 6) Kasahara M, Ueda M, Haga H et al.: Living-donor liver transplantation for hepatoblastoma. Am J Transpl 5:2229-2235, 2005
- 7) 羽賀博典：悪性リンパ腫の診断と要点。鑑別診断と臨床への情報発信 移植関連リンパ増殖性疾患、癌の臨床 51:581-586, 2005
- 8) 岸野吏志：肝移植時の免疫抑制剤の使い方。臨床薬理 36:241-246, 2005
- 9) Riza S, Sonzogni A, Rravi M et al.: Late graft dysfunction and autoantibodies after liver transplantation in children: preliminary results of an Italian experience Liver Transpl 12:573-577, 2006
- 10) Haruta H, Yamamoto H, Mizuta K et al.: A case of successful enteroscopic balloon dilatation for late anastomotic stricture of choledochojunostomy after living donor liver transplantation Liver Transpl 11:1608-1610, 2005
- 11) 山田貴子, 田中紘一, 小倉靖弘：小児肝移植：成人への carry-over 肝移植の立場から。肝臓 47:90-93, 2006
- 12) Morioka D, Kasahara M, Takada Y et al.: Living donor liver transplantation for pediatric patients with inheritable metabolic disorders. Am J Transpl 5:2754-2763, 2005
- 13) Alonso G, Duca P, Pasqualini T et al.: Evaluation of catch-up growth after liver transplantation in children with biliary atresia. Pediatr Transpl 8:255-259, 2004

著者連絡先

〒860-8556 熊本市本庄1-1-1
熊本大学医学部小児外科・移植外科
猪股裕紀洋

■ 特集 NST 病態栄養シリーズ: Immunonutrition

肝移植における栄養管理

阿曾沼 克 弘* 猪 股 裕紀洋* 南 久 則**

はじめに

通常、肝移植の適応となるような末期肝不全状態においては、食事摂取・吸収不良に加えて、肝不全に伴う、蛋白質、炭水化物、脂肪、ビタミン、ミネラルなどの栄養素の代謝異常により、極めて悪い栄養状態にあることが多い。肝移植はそのような低栄養状態を根本的に改善する有効な治療手段ではあるが、移植後、免疫抑制剤の使用という特殊な状況の下に置かれるため、遷延する栄養不良はさまざまな合併症を生じる危険因子ともなりうる。そのため、肝移植を施行するにあたっては、移植肝の機能をできるだけ早く回復させ、全身状態を改善し、感染症などの危険性を回避するために、術前・周術期・長期の適切な栄養管理が必要となる。とくに移植の成否を左右するともいえる周術期の栄養管理は重要で、場合によっては致死

的ともなる感染症の予防や移植肝の再生促進を意図して、早期の経腸栄養開始が推奨されている。さらに、近年いわゆる免疫賦活栄養剤 (immune-enhancing diet) 投与による immunonutrition が、肝移植の領域においても、移植後合併症の発生の抑制に効果があることが報告され、注目を集めている。

I. 移植前の栄養管理

小児肝移植の適応となる疾患においては、急性の肝障害や、一部の代謝性疾患を除いて、多くの患者は末期肝不全状態から慢性の栄養不良状態に陥っている。Valeria ら¹⁾は、小児の慢性肝疾患における栄養不良状態について、図1のような要因が関与していると示している。そのような患者はいわゆる protein-energy malnutrition (PEM) とよばれる状態にあり、栄養の摂取、吸収、代謝が

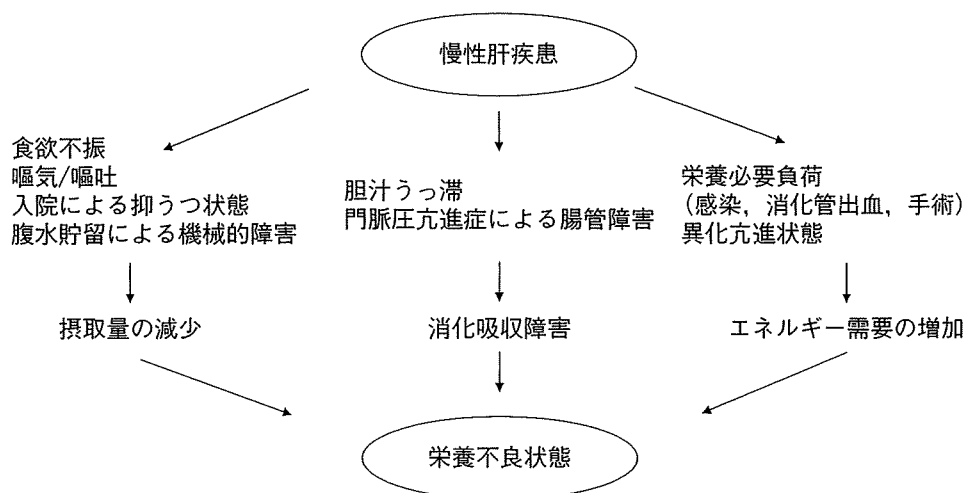


図1 小児慢性疾患で栄養不良に陥る要因 (Valeria ら, 2000 より引用)¹⁾

* 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]

** 熊本県立大学環境共生学部食健康科学科

同時に障害され、筋萎縮、浮腫、大量腹水、時には肝性脳症などの症状を呈する。移植前の栄養状態が移植後の成績に影響を及ぼすかどうかについては、見解が一定しておらず、Shahidら²⁾は、栄養状態の指標である、上腕三頭筋皮下脂肪厚 (TSFT) や上腕筋囲 (MAC) と死亡率、人工呼吸器使用の期間、ICU 滞在期間、拒絶反応、ICU 再入室などとの関係を検討したが、移植後患者の予後とは必ずしも相関しなかったとしている。また、榎本ら³⁾は、胆道閉鎖症の小児において約 1/3 の症例に身長または体重が 2 SD を下回る成長障害を認めたが、移植後の重症感染症や血栓症などの合併症や死因との相関は認められなかったため、肝移植時における成長の程度、肝障害の程度、栄養状態から移植後の生存率、合併症の程度などを推測することは容易ではないとしている。一方で、小児移植においては、身長の Z スコアが移植前の栄養不良のよい指標となり、そういった成長障害は移植後の入院期間や移植費用に影響を与えるという報告⁴⁾や、移植前に栄養状態の悪い患者は移植後の有病率や致死率が高いとする報告^{5,6)}は少なくなく、やはり術前の栄養管理は末期肝不全の管理においては重要であり、それが移植成績の改善につながると考えることは妥当であろう^{1,7)}。栄養不良状態は易感染性を惹起し、移植後の免疫抑制剤投与のもとにおいては、感染症の合併が命取りとなることもあるので、術前の栄養管理としては、可及的な栄養状態の改善、さらなる悪化の防止が重要となる。

経口摂取が可能ならば、頻回の食事投与、高カロリー、高蛋白食に加えて、肝性脳症が危惧される症例においては BCAA (分枝鎖アミノ酸)、食物繊維の投与も考慮する。カロリー補給には中鎖脂肪酸 (medium chain triglycerides : MCT) を多く含んだアイソカル® (1 kcal/ml)、アイソカルプラス® (1.5 kcal/ml) といった飲料が下痢を起こしにくく、経口でも経腸でも使用できるので便利である。乳幼児にはミルクに替えて投与したり、年長児には通常の食事に加えて投与することもある。経口摂取がすすまないようであれば、経鼻の経腸栄養チューブ挿入による栄養補給も考慮する。Chin ら⁸⁾は肝移植前の末期肝不全患児におい

て、1 kcal/ml, 3 g protein/100 ml で、BCAA と MCT を多く含んだ栄養剤を、経鼻チューブから、必要カロリーの 120% 以上与えることにより、体重の Z スコアが有意に改善したと報告している。また Holt ら⁹⁾は、高カロリー (WHO 推奨の 1 日必要量の 1.5 倍)、高蛋白 (4 g/kg/day) で、MCT を含有した栄養剤を経鼻チューブから注入することにより、胆道閉鎖症の食事摂取不良な患児の栄養状態を改善することができたと報告している。彼らは、脂溶性ビタミンの 1 日投与量の目安として、ビタミン A : 2,500 単位、ビタミン D : 400 単位、ビタミン E : 15 mg, ビタミン K : 1 mg と考え、血中濃度をモニターして必要なら経静脈的に投与したとしている。ただ、胆道閉鎖症の葛西術後で、術後早期の経過の思わしくない乳幼児症例においては、経口摂取や経腸栄養がある程度できているにもかかわらず、実質的な体重増加がみられなくなったときがひとつの移植時期であろうとわれわれは考えており、移植時期を逸しないことも大切である。

腸管の使用が不能の場合は短期的には経静脈的高カロリー輸液に頼らざるを得ないこともある。肝移植を前提とした場合には、肝障害をあまり気にせず高カロリーを与えることは可能であるが、同時に生体肝移植の準備を進めて、適切な時期に移植を行うことが重要である。腹水貯留や、全身浮腫のため、経口摂取不良や呼吸器症状が出現する場合には、アルブミン投与、利尿剤の使用といった古典的な全身管理も時には必要となるが、あくまでも移植へ向けた全身管理という視点で行われるべきである。

また、小児の移植適応にはメチルマロン酸血症などの特殊な代謝性疾患も含まれる¹⁰⁾。このような有機酸代謝障害においては、移植前後を通じて特殊な栄養管理が必要となるので、小児科の専門医と綿密な連携のもとに栄養管理を行う必要がある。

II. 周術期の栄養管理

小児の場合には、体重の大きな年長児を除き、通常移植肝の volume が不足することはないので、肝が再生肥大する必要性は少ないが、術前の

栄養不良状態のもとに、移植手術という長時間で大量出血を伴う大きな侵襲が加わるため、新しい肝臓が十分に働き始めるには少なからずの時間を要する。そのような状況のなかで、臓器移植後の免疫抑制剤使用という特殊な環境は、容易に感染症を発症しやすく、またそれが、術後早期死亡の主な原因となる。とくに、腸管からの bacterial translocation は肝移植後感染の大きな要因となりうるので、その予防を念頭においた栄養管理を考えなければならない。

術直後は経静脈輸液による栄養補給が主体となるが、腸管の動きが回復すれば、できるだけ早くに経腸栄養を開始することが大切である。経口摂取がすすまない場合には、経鼻胃管や十二指腸チューブからの栄養注入を考慮する。肝切除患者で、経腸栄養を術前後継続した群と術後経静脈栄養のみを行った群の比較で、経腸栄養継続群では IL-6 分泌の低下などの侵襲反応の減弱が得られ、術後早期の蠕動回復や肝網内系の維持に有効であり、結果的に術後の予後を改善したとの報告がある¹¹⁾。また、笠原ら¹²⁾は、成人間生体肝移植において、MELD スコア 18 以上のとくに重篤な状態にある患者では、早期に開始した経腸栄養が術後生存率の向上に寄与したとしている。

さらにわれわれは術後の腸管粘膜の保護のため、移植後の免疫抑制剤の経口投与開始と同時に GFO[®] (グルタミン, ファイバー, オリゴ糖) を投与している。GFO は少量の投与ですべての消化管粘膜細胞のエネルギー基質を供給し、しかも粘膜表面に対する物理的刺激によって、粘膜の萎縮を抑制するとともに、腸管内の異常細菌の増殖を制御するとされている¹³⁾。また MCT が肝移植後の肝の網内系の回復に有効であったと報告¹⁴⁾もあり、術前から重度の栄養障害をきたしている乳児症例では経口摂取開始後は MCT を多く含んだミルク (アイソカル[®]) の投与を行うことが多い。中鎖脂肪酸は長鎖脂肪酸に比べ、胆汁酸の分泌が十分でなくても腸管から速やかに吸収、 β 酸化されエネルギー源となるため術後早期には有用であると考えられている³⁾。

最近では、次項で述べる、immunonutrition が肝移植後の合併症の予防に有効であるとの報告が

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症に対する影響

	A 群	B 群
感染症を伴った患者*	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		
<i>E. faecalis/faecium</i>	1	11
<i>E. coli</i>	0	3
<i>Enterobacter C</i>	0	2
<i>P. aeruginosa</i>	0	2
<i>S. aureus</i>	0	1

*有意差あり (Kuse ら, 2002 より引用)¹⁴⁾

あり、いわゆる免疫賦活栄養剤 (immune-enhancing diet) の投与も試みられている。

III. 肝移植と immunonutrition

Rayes ら¹⁵⁾は、肝移植後早期 (術後 1~2 日) から経腸栄養を開始した症例を、1 群: 通常の栄養剤投与と selective bowel decontamination を施行, 2 群: 通常の栄養剤に繊維と生きた乳酸菌を加えたものを投与, 3 群: 栄養剤に繊維と熱処理をして死んだ乳酸菌を加えたものを投与の 3 群に分けて検討したところ、移植術後の感染症の発症率は 1 群 48%, 2 群 13%, 3 群 34% で、2 群では 1, 3 群に比べて有意に感染症の発症率が低かったと報告した。その後、さらに彼らは、66 例の成人肝移植患者を 2 群に分けて、一方には 4 種の生物活性繊維と 4 種の乳酸菌を含んだ経腸栄養を与え、他方には繊維のみの投与を移植術後 8 日以上継続したところ、移植術後の細菌感染症の発症が繊維のみの投与を受けた群では 48% であったのに対して、乳酸菌の投与を受けた群では 3% と有意に低値であったと報告した¹⁶⁾ (表 1)。

一方、Alexander ら¹⁷⁾は、アルギニンとカナラオイルは、シクロスポリンをベースとした腎移植患者において、副作用をきたすことなく、拒絶反応の発生を抑え、収縮期血圧を改善させたとした。Plank ら¹⁸⁾は、このアルギニンと ω 3 系脂肪酸、核酸を含んだ栄養剤 IMPACT[®] を移植術前平

均 54 日間投与し、術後も早期に開始した後、術後 5 日目以降は経口摂取量に応じて中止した群 15 例と通常食を摂取したコントロール群 17 例を比較検討したところ、ICU 入院期間、入院期間、拒絶反応発生率、再手術の率などでは差はなかったが、感染症の合併症の発生率は INPACT® 群で 33%、コントロール群で 71% と有意な差を認めたとしている (表 2)。

また荻田ら¹⁹⁾は、生体部分肝移植を施行した小児 3 例に IMPACT® を投与 (I 群)、人工乳を投与した 2 例 (M 群) と比較検討している。平均年齢 3.4 歳 (0.8~10.5 歳) で、移植後 3 日目より IMPACT® を 5 日間、1 日 400 ml 経口摂取させた。I 群は食事同日より開始、流動食から徐々に普通食へ移行させた。小児肝移植後の急性期においても、安全かつ効果的に IMPACT® 投与が可能であり、免疫抑制剤投与による IL-2, IL-1 β , IFN- γ 値抑制を妨げず、IL-6 値も低値に抑えられると考えられ、拒絶反応発症予防や PTLN 発症予防にも寄与できる可能性が示唆されたとしている。このように、肝移植の領域さらには小児肝移植においても、immunonutrition の有効性が報告されるようになり、今後の検証が注目される。

IV. 肝移植後の長期栄養管理

移植後の長期的な栄養管理は、術前の不良な栄養状態から脱却した後、いかに免疫抑制剤の副作用を最小限に抑えられるかという点にある。例えば、小児にとってのステロイド剤投与は骨代謝障害、成長障害の一因となるので、できるだけ早めに離脱したいところであるが、拒絶反応抑制の効果を考えると 3~6 カ月程度の投与は余儀なくされているのが現状である。それでも、術前の骨代謝異常は新しい肝臓が正常に働くことにより、25-hydroxyvitamin D の増加に伴い 3 カ月程度で骨密度の改善がみられるといわれている²⁰⁾。小児の場合には免疫抑制剤の投与が長期間に及ぶため、腎障害、糖尿病、高脂血症といった副作用に注意しながら、必要ならば特別な栄養管理も考慮しなければならないが、可能な限り免疫抑制剤を減量していく試みも大切であろう。

最後に、肝移植後の中期的な栄養状態の回復に

表 2 肝移植術前後に INPACT® を投与された患者 (15 名) と通常食を投与された患者 (17 名) の移植後経過の比較

	INPACT® 群	通常食事群	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
拒絶反応	9 (60%)	13 (76%)	0.45
ステロイド抵抗性拒絶反応	2 (13%)	4 (24%)	0.66
観察期間中の再手術	3 (20%)	8 (47%)	0.15
感染症合併症例	5 (33%)	12 (71%)	0.074

数値は中央値 (範囲) ないしは症例数 (%)

(Rayes ら, 2005 より引用)¹⁶⁾

ついて、成人症例ではあるが、自験例での結果を紹介する。対象は 23 歳から 66 歳までの男性 8 例、女性 7 例の末期肝硬変患者で生体肝移植を施行した患者である。原疾患はウイルス性肝炎 11 例、PBC 2 例、胆道閉鎖症 2 例であった。肝移植後 1 年までの栄養評価を、血液性化学検査、身体測定、食事摂取内容の聞き取り調査などで行った。

エネルギー量の変化では、男女とも、術前、エネルギー摂取量は不足傾向であったが、男性では病態の安定してくる移植後 1 カ月後ぐらいから全体的に基準値を満たしており、女性では 3 カ月後ぐらいから 90% 程度充足していた。たんぱく質の摂取状況では、男性はほぼすべての期間充足していたが、女性も術前不足傾向で、術後 1 カ月以後に充足してきた。栄養評価の指標とされる、上腕三頭筋皮下脂肪厚 (TSF) および上腕筋面積 (AMA) については、体脂肪の割合を示す TSF は、男女ともに術前は低く、男性は術後 3 カ月後に、女性では 6 カ月後に回復したが、筋蛋白量を反映するといわれる AMA は、あまり特徴的な変化をしなかった (図 2)。血中の rapid turnover protein (RTP) については、トランスフェリンの変化は鋭敏ではなかったが、トランスサイレチン (TTR) とレチノール結合蛋白 (RBP) の術後の変化は鋭敏であり、術後 2 週間で速やかに上昇し、移植直後の肝機能の改善を反映していると考えられた (図 3)。一方、血漿アミノ酸とフィッシャー比をみると、芳香族アミノ酸 (AAA) は術前より減少、分子鎖アミノ酸 (BCAA) は術後増加しているが、

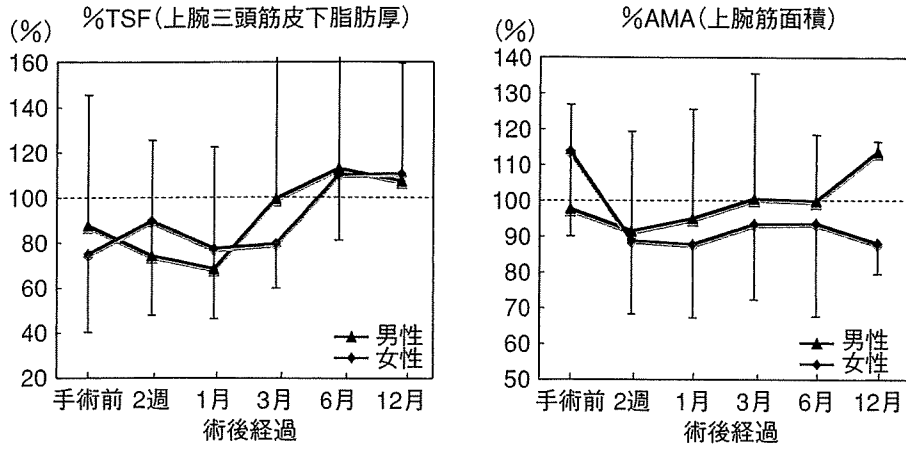


図 2 肝移植後の上腕三頭筋皮下脂肪厚と上腕筋面積の推移

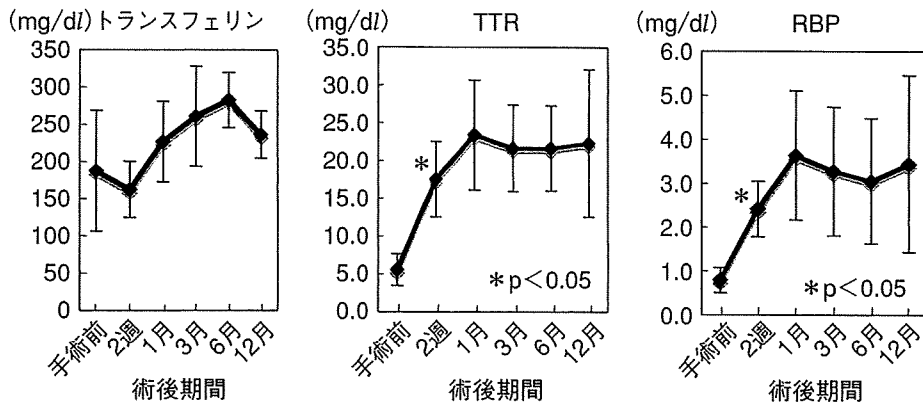


図 3 肝移植後の rapid turnover protein の推移

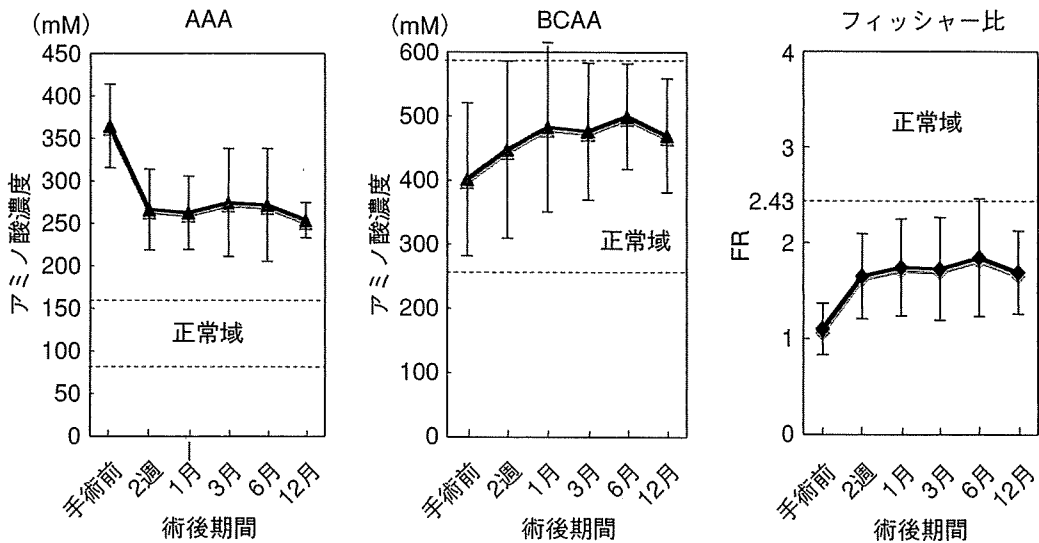


図 4 肝移植後の血漿アミノ酸とフィッシャー比の推移

AAA が依然として高値なため、移植後 1 年経過しても、フィッシャー比は基準値まで達していなかった(図 4)。以上より移植患者の栄養状態は、移植後 3 カ月程度でおおむね回復していることがわかったが、1 年経過しても正常化しないパラメーターもあり、肝機能の複雑な側面がうかがわれた。

おわりに

肝移植後の栄養管理について、その概要と最近の話題について述べた。肝移植が成功すれば栄養状態の改善が得られることは当然であるが、臓器移植という特殊な状況においては、大きな侵襲である移植周術期を乗り切るために、栄養管理も含めた総合的な治療法のさらなる進歩が望まれる。immunonutrition の導入がその一翼を担い、肝移植の成績がさらに向上していくことを期待したい。

文 献

- 1) Valeria R, Humberto SE, Ramalingam A, et al : Nutritional aspect of chronic liver disease and liver transplantation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 30 : 361-367, 2000
- 2) Shahid M, Jojnson J, Nightingale, et al : Nutritional markers in living allograft recipient. *Transplantation* 79 : 359-362, 2005
- 3) 榎本好恭, 川岸直樹, 里見 進 : 肝移植患者に対する栄養管理. *栄養評価と治療* 22 : 311-314, 2005
- 4) Barshes NR, Chang IF, Karpen SJ, et al : Impact of pretransplant growth retardation in pediatric liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 43 : 89-94, 2006
- 5) Sanches AJ, Aranda-Michel J : Nutrition for liver transplant patient. *Liver Transplantation* 12 : 1310-1316, 2006
- 6) Shetty AK, Schmidt-Sommerfeld E, Undall JN : Nutritional aspect of liver disease in children. *Nutrition* 15 : 727-729, 1999
- 7) Plauth M, Merli M, Kondrup J : ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clin Nutr* 16 : 43-55, 1997
- 8) Chin SE, Shepherd RW, Cleghorn GJ, et al : Pre-operative nutritional support in children with end-stage liver disease accepted for liver transplantation : An approach to management. *J Gastroenterol Hepatol* 5 : 566-572, 1990
- 9) Holt RI, Miell JP, Jones JS, et al : Nasogastric feeding enhances nutritional status in pediatric liver disease but does not alter circulating levels of IGF- I and IGF binding proteins. *Clin Endocrinol* 52 : 217-224, 2000
- 10) Morioka D, Kasahara M, Horikawa R, et al : Efficacy of living donor liver transplantation for patients with methylmalonic academia. *Am J Transplant* 7 : 2782-2787, 2007
- 11) Mangiante G, Rossi L, Carluccio S, et al : Influence of enteral nutrition on cytokine response in resective liver surgery. *Chir Ital* 54 : 613-619, 2002
- 12) Kasahara M, Ogura Y, Kozaki K, et al : Impact of enteral nutrition in adult-to-adult living donor liver transplantation. *外科と代謝・栄養* 38 : 1-7, 2004
- 13) 二村昭彦, 東口高志 : 栄養管理の実際, GFO 療法はなぜ効くの? *救急・集中治療* 18 : 1474-1478, 2006
- 14) Kuse ER, Kotzerke J, Muller S, et al : Hepatic reticuloendothelial function during parenteral nutrition including an MCT/LCT or LCT emulsion after liver transplantation—a double-blind study. *Transpl Int* 15 : 272-277, 2002
- 15) Rayes N, Seehfer D, Hansen S, et al : Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination : A controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation* 74 : 123-127, 2002
- 16) Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, et al : Supply of pre-and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation—A randomized, double-blind trial. *Am J Transpl* 5 : 125-130, 2005
- 17) Alexsnder JW : Role of immunonutrition in reducing complications following organ transplantation. *Transplant Proc* 32 : 574-575, 2000
- 18) Plank LD, McCall JL, Gane EJ, et al : Pre-and postoperative immunonutrition inpatients undergoing liver transplantation : a pilot study of safety and efficacy. *Clinical Nutrition* 24 : 288-296, 2005
- 19) 萩田桂子, 増本幸二, 田口智章 : Immunonutrition の実際, 小児外科手術. *外科治療* 94 : 708-714, 2004
- 20) Okajima H, Shigeno C, Inomata Y, et al : Long-term effects of liver transplantation on bone mineral density in children with end-stage liver disease : a 2-year prospective study. *Liver Transplantation* 9 : 360-364, 2003

Nutrition for Pediatric Liver Transplantation, Including Immunonutrition

KATSUHIRO ASONUMA*¹, YUKIHIRO INOMATA*¹, HISANORI MINAMI*²

*¹Department of Pediatric Surgery and Transplantation, Kumamoto University Hospital

*²Department of Food and Health Sciences, Prefectural University of Kumamoto, Faculty of Environmental and Symbiotic Sciences

Key words : Liver transplantation, Malnutrition, Immunonutrition, Post-operative complications, Immunosuppression.

Jpn. J. Pediatr. Surg., 40(8) ; 946~952, 2008.

Patients with end stage liver disease (ESLD), who need liver transplantation, commonly have abnormalities of protein, carbohydrate, lipid, vitamin, and mineral metabolism. Those disorders lead to severe malnutrition of the whole body. In pediatric patients, biliary atresia is the commonest indication and the main disease to be discussed in terms of nutritional support in the peri-transplant period. It is essential to identify and correct those nutritional deficiencies and to provide adequate nutritional support before and after liver transplantation. In particular, it has been recommended that enteral feeding be started as early as possible after the operation to reduce the incidence of post-operative morbidity and mortality. Recently, the effect of immunonutrition has been proved to reduce the incidence of infectious complications after transplantation.

小児外科 バックナンバー

第39巻	第8号 (2007年8月) 特集	小児泌尿器科のプリンシプルとプラクティス	(2,750円)
	第9号 (2007年9月) 特集	知って得する小児感染症管理	(2,750円)
	第10号 (2007年10月) 特集	小児外科疾患の長期フォローアップ: いつ、何をチェックするか	(2,750円)
	第11号 (2007年11月) 特集	小児固形腫瘍の分子生物学 (その3): 最新の知見	(2,750円)
	第12号 (2007年12月) 特集	周術期の重症感染症: 発生予防と治療	(2,750円)
第40巻	第1号 (2008年1月) 特集	胆道閉鎖症—診断・治療・研究の最先端	(2,780円)
	第2号 (2008年2月) 特集	小児慢性便秘症の病態・診断・治療	(2,780円)
	第3号 (2008年3月) 特集	知っておきたい小児の血液浄化療法 (CHDF)	(2,780円)
	第4号 (2008年4月) 特集	小児内視鏡外科における術中・術後合併症とその対策	(2,780円)
	第5号 (2008年5月) 特集	最近の小児リハビリテーション	(2,780円)
	第6号 (2008年6月) 特集	小児がん治療の晩期障害と対策	(2,780円)
	第7号 (2008年7月) 特集	新生児外科と周術期管理—Up-to-date	(2,780円)

上記のご注文ならびに在庫照会は下記までご連絡下さい。定価は (本体価格+税) です。

東京医学社 (販売部) 〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-20-13 Y's コーラルビル TEL 03-3265-3551 (代)

FAX 03-3265-2750

腹腔鏡下胆嚢摘出術・生体部分肝移植術後胆管狭窄の原因と対策

肝移植後の胆管狭窄への対策
—手術手技の工夫—*阿曾沼克弘¹⁾・林田信太郎¹⁾・猪股裕紀洋¹⁾

要約：肝移植における術後胆管狭窄の要因はいくつか挙げられているが、狭窄を回避するためには、それぞれの要因の克服とともに、適切な初期手術が大切である。レシピエントおよびグラフトの胆管の阻血、虚血を避けるための工夫や、縫合方法の改良などについて様々な提言や試みがなされているが、胆管胆管吻合か胆管空腸吻合かといった吻合形態や、ステントチューブ留置の是非などについては、いまだに議論の多いところである。当科の胆道再建法においては、ドナー、レシピエントともに、できるだけ愛護的な胆管剥離を基本とし、吻合形態は、可能ならば、乳幼児も含めて胆管胆管吻合を第一選択としている。また、結節縫合はできるだけ細かく行い、外瘻ステントチューブを全例留置している。結果として、胆管狭窄の発生率は、成人で9.5%、小児で7.6%とますますの成績を収めている。

Key words：生体肝移植，胆管狭窄，手術手技，胆管ステント

はじめに

肝移植における術後胆管狭窄は、手術合併症の中でもっとも頻度の高いものとされ、特に生体肝移植においては、吻合胆管の径が小さく、かつ数が複数になることも多いので、さらに高くなっている。発生率の報告は、各施設によりまちまちで、非常によい成績のものもあるが、母数が少ない、観察期間が短いといった状況も考慮すると、一般的には大体10%から30%程度と考えられる。近年、ERCやPTCD、さらには磁石吻合法といった非観血的治療法の進歩により、胆管狭窄に対する治療成績は向上しているものの、狭窄の発生を予防するための適切な初期手術が大切であることはいうまでもない。移植後の胆管狭窄を回避するために、それぞれの施設で、その原因の検索とともに、手術手技の改良がなされてきたが、個々の手技について

は、いまだに議論の多いところでもあり、その成績もまちまちである。胆管胆管吻合か、胆管空腸吻合か、ステントチューブは必要なのか、不要なのかといった、はっきりと結論の出ていない課題も多い。

胆管狭窄発症後の治療については、別項に譲るとして、この項では、胆道合併症、特に胆管狭窄を回避するための、胆道再建におけるいくつかの工夫について、主として最近の文献をもとに論じ、さらに当科におけるスタンダードな胆道再建法とその成績を紹介する。

I. 胆管狭窄を惹起する要因について

肝移植後の胆管狭窄（胆管吻合部狭窄）を引き起こす要因としては、グラフトの冷阻血時間、肝動脈血流障害、グラフトの胆管のサイズや数、胆管縫合不全の有無、レシピエントの年齢、術者、還流液の種類、グラフト脂肪肝の有無、血液型適合性などが挙げられている。なかでも、縫合不全の有無、吻合胆管の数、肝動脈狭窄、冷阻血時間等は大きな要因とされている¹⁻⁴⁾。Parkら¹⁾は、冷阻血時間が71分以下の群と71分を越える群を比較して、冷阻血時間が71分を越える

* Strategy for Prevention of Biliary Stricture after Liver Transplantation : The Innovation of Operative Procedures

1) 熊本大学小児外科・移植外科 (〒860-8556 熊本市本荘1-1-1)

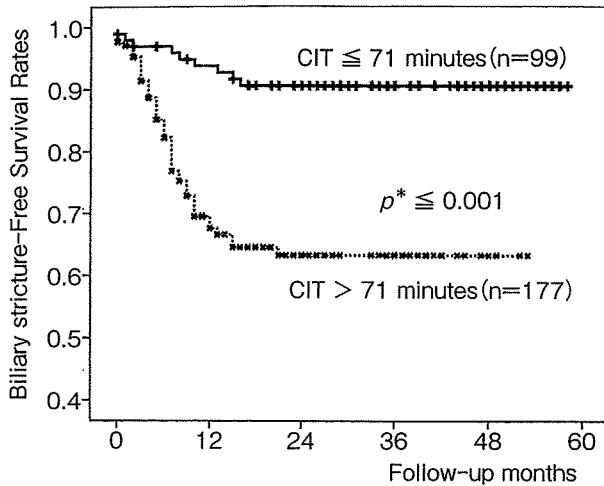


図1 生体肝移植における，グラフトの冷阻血時間が71分以内の群と71分を超える群での胆管狭窄の発生頻度の違い（参考文献1より引用転載）

群で，胆管狭窄の発生が有意に多かったと報告している（図1）。また，免疫抑制剤として basiliximab を使用した方が，胆管狭窄が少なかったという報告もあるが，ステロイドの使用量が減って，縫合不全が少なかったためであろうと推察されている⁴⁾。

胆管の阻血，虚血が，吻合後の治療過程に悪影響を及ぼしていることは容易に想像されるので，生体ドナーのグラフト肝摘出において，肝切除の間も胆管を温存し，肝摘出の直前に胆管を切断することを推奨する意見もある⁵⁾。またレシピエントの手術においては，胆管壁の血流を温存するために，胆管周囲の組織を剝離し過ぎないことは改めて言うまでもない。副島ら⁶⁾は，胆管の後方を通る，右肝動脈から十二指腸側の胆管の周囲は剝離しないことで，胆管狭窄の発生率を減少せしめたとしているが，肝管の剝離，切除時には，思わぬ出血を来すこともあり，門脈クランプによる出血のコントロールなど手術手技に習熟することが必要と思われる。当科では，ドナー手術においては，切断の時期についてはあまり気にせずに，肝切除の途中で切断している。ドナー胆管の切離部の剝離は，熱傷に気をつけると同時に，最小限としているため，通常胆管断端は非常に短いものとなっている。レシピエント手術においては，胆管周囲の組織はできるだけ温存するように気をつけてはいるが，安全で容易な胆管，肝動脈の剝離同定のために，右肝動脈のすぐ十二指腸側で総胆管にテーピングし，右肝動脈を胆管壁から剝離し，その後肝門部へ向かって肝管を剝離しているのが現状である。

II. 再建法について—胆管胆管吻合か胆管空腸吻合か—

近年生体肝移植においても，特に成人間の生体肝移植では，胆管胆管吻合が主流となってきたが，胆管狭窄の発生を考えた場合，胆管胆管吻合がよいのか，胆管空腸吻合がよいのかについては，議論のあるところである。笠原ら⁷⁾は321例の生体肝移植症例の胆道合併症の発生率について分析し，胆管空腸吻合においては，縫合不全は12.4%，狭窄は4.7%であったが，一方，胆管胆管吻合においては，縫合不全は8.3%であるが，狭窄は26.6%と高かったと報告している。すなわち，胆管胆管吻合においては，縫合不全は少ないが狭窄は多いという結果であった。山本ら⁸⁾は，胆管胆管吻合と胆管空腸吻合の比較では縫合不全の発生率に差はなかったが，笠原ら⁷⁾と同様に，狭窄は胆管胆管吻合に多く，一方，胆管合併症に起因する菌血症の発生率は胆管空腸吻合に多かったと報告している。Bennetら⁹⁾は，同じ胆管腸吻合の中でも，胆管空腸吻合と胆管十二指腸吻合を比較しており，胆管空腸吻合の縫合不全が7%，狭窄は1.8%であったが，胆管十二指腸では縫合不全も狭窄もなく，ともに狭窄に対してはよい成績だったとしている⁹⁾。

しかしながら，臓器移植後の免疫抑制剤投与という特殊な術後管理下においては，胆管腸吻合部の縫合不全は時に致命的ともなりうる。胆管胆管吻合部の狭窄に対して，ERCなどの治療法が確立されてきている今日，移植周術期管理の安全性を考えるならば，可能ならば胆管胆管吻合を第一選択とするべきではないかとわれわれは考えている。

一方，小児の肝移植症例においては，胆管空腸吻合が主体となっているが，われわれの施設も含めて，胆道閉鎖症以外の可能な症例に対しての，胆管胆管吻合の試みもなされている¹⁰⁻¹⁴⁾。坂本ら¹⁰⁾は，16歳以下の19例の小児肝移植に胆管胆管吻合を施行し，狭窄を9例（47%）と高率に認めたと報告しているが，ステントチューブが狭窄の予防に有効であったとしている。われわれの施設では，体重が10 kg以下の小児肝移植症例30例に対し，胆管空腸吻合を20例，胆管胆管吻合を10例に施行した¹¹⁾。胆管狭窄の発生率は胆管空腸吻合では0%，胆管胆管吻合では10%（1例）であったが（表1），その成績は悪くないと考え，当施設では，乳幼児においても，可能な限り胆管胆管吻合を第一選択としている。

表 1 体重 10 kg 以下の小児における胆管合併症

	DD (n=10)	RY (n=20)	P
Leakage	0	1 (5%)	0.472
Stricture	1 (10%)	0	0.1503
Uncomplicated Cholangitis	0	5 (25%)	0.0833

Abbreviations : DD, duct-to-duct choledochocholedochostomy ;

RY, Roux-en-Y hepaticojejunostomy

(参考文献 11 より引用)

III. 吻合方法について

Castaldo ら¹⁵⁾は、胆管胆管吻合において、連続縫合か結節縫合のどちらがよいかを検討し、胆管狭窄の発生頻度は、連続縫合で 9.8%、結節縫合で 5.1%であったが、有意な差ではなかったと報告している。一方で、後壁を連続縫合、前壁を結節縫合して良好な結果を得たとの報告もある^{16,17)}。池上ら¹⁸⁾は、結節縫合のみの 125 例と連続縫合を含む 119 例について検討し、結節縫合のみの方が有意に胆管狭窄の発生が少なかったとしている。また、Yan ら¹⁹⁾は、複数の小さな胆管の胆管空腸吻合にマイクロサージャリーを導入し、合併症が全くなかったと報告し、Settmacher ら²⁰⁾は、生体肝移植 50 例の分析で、胆道再建に 4.3 倍の拡大鏡を用い、7-0PDS で吻合したところ、狭窄の発生率は 4%と、良好な結果が得られ、ともに細かい正確な縫合が狭窄の予防には有効としている。肝動脈を顕微鏡で吻合している当施設でも、径の小さな胆管吻合に際してはマイクロサージャリーの導入も一手段として考慮しているが、これまでのところ、全例 2.5 倍のルーペによる前後壁結節縫合を基本術式としている。

IV. スtentチューブについて

胆道ドレナージとしてのステントチューブの挿入留置に関しては、いまだに意見の分かれるところである。一般的には、外瘻のステントチューブを留置している施設が多く、実際、ステントを留置した方が、有意に狭窄が少ないという報告もあるが¹⁸⁾、ドレナージチューブ不要論を唱える施設も少なくない。Alsharabi ら²¹⁾は、胆管空腸吻合において、ドレナージチューブを置いた 100 例と置かなかった 100 例を比較検討し、胆道合併症全体の発生率ではドレナージを置いた方が 17%であったのに対して置かなかった方が 11%と少

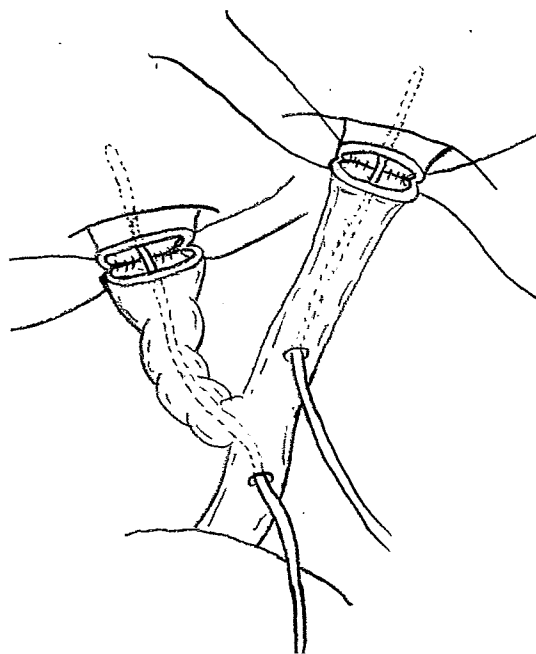


図 2 胆嚢管を使った胆管吻合のシェーマ
(参考文献 26 より引用転載)

なく、狭窄はともに 8%であり、ドレナージチューブの留置は不要としている。Haberal ら²²⁾は、胆道再建にフィーディングチューブ、Tチューブ、経肝の胆道ドレナージチューブとさまざまなドレナージチューブを試み、まず経肝の胆道ドレナージチューブの使用で 24%あった胆道合併症が 8.1%に減少したが、ドレナージチューブを留置しない最近の 33 例では、縫合不全が 1 例、狭窄が 2 例 (6.1%) と一番良好な結果が得られ、ドレナージチューブは不要ではないかとしている²³⁾。小林ら²⁴⁾は、胆管胆管吻合における、Tチューブを留置群と非留置群の比較で、Tチューブは縫合不全の予防には有効であったが、狭窄の発生率は下げなかったと結論している。また、Tチューブは胆管狭窄が高率に起こり、外瘻ステントチューブに替えてから、成績が向上したとの報告もある²⁵⁾。われわれは、一貫して細い外瘻ステントチューブを、ドレナージチューブとして留置する方針を貫いているが、胆道の圧の軽減、胆汁排泄のモニタリング、造影により肝内胆管、吻合部の形態を知ることができることなどの利点があると考えている。

V. 当科における胆道再建法

当科における胆道再建法の基本的方針は以下の通りである。

- ①レシピエントの胆管は可及的に周囲組織の剝離を

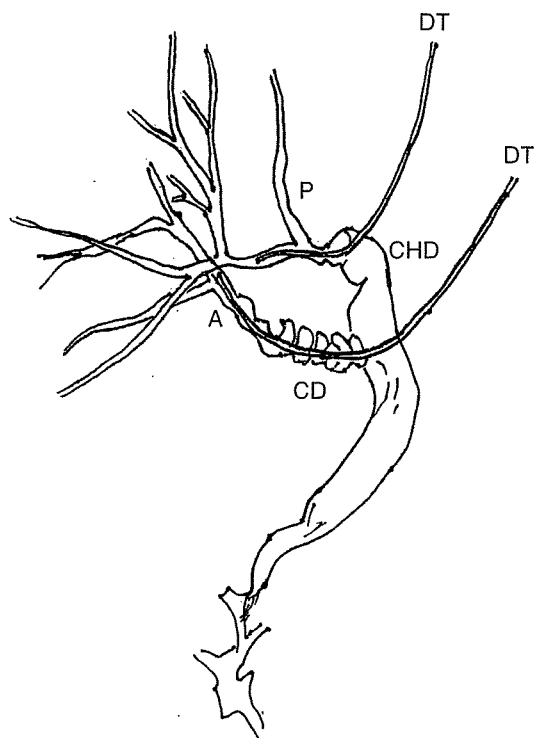


図3 胆嚢管を使った胆管吻合後の胆管造影 (参考文献 26 より引用転載)
(A: 前区域枝, P: 後区域枝, CD: 胆嚢管, CHD: 総肝管, DT: ドレナージチューブ)

少なくし、左右の肝管分岐後の肝側で切離する。胆嚢管はグラフト肝の胆管の情報により、場合によっては長く残す。

②胆道再建法としては、小児も含めて可能な限り胆管胆管吻合を選択し、それが不可能な場合のみ、Roux-en Y の胆管空腸吻合をする。

③レシピエント側の吻合径はグラフト側の胆管の径よりやや大きめにとるようにする。特に乳児の場合は、総肝管の径は細いので、レシピエントの左右の胆管を切り開き、ブランチパッチとして、できるだけ大きな吻合口を得るようにしている。グラフトの胆管が2穴の場合は、隣り合わせ(ブタ鼻)ならば一穴に形成し吻合し、少し離れた2穴ならば、レシピエントの左右肝管をそれぞれ吻合する。遠く離れた2穴の場合は、長く残したレシピエントの胆嚢管との吻合を施行する(図1, 2)²⁶⁾。胆嚢管の使用の場合には胆嚢管にゾンデを挿入し、らせん状の内腔を可及的にまっすぐにしておくことが重要である。

④使用する糸は6-0(時に7-0) PDS糸で、通常前後壁とも結節縫合する。後壁も結び目は外に来る様に結紮する。縫合針は比較的細かくかけている。最近の23症例の統計では、グラフト胆管の平均径は5.02 mm, レシピエント胆管の平均径は6.08 mmであったが、胆管1 mmに対して約1.6針縫合針をかけていた。

表2 18歳以上の成人, 18歳未満の小児における移植後胆管狭窄の発生率

	DD	RY	Total
Adults	10/108 (9.2%)	2/18 (11%)	12/126 (9.5%)
Children	4/26 (10%)	1/40 (2.5%)	5/66 (7.6%)

⑤4.2 Frのステントチューブないしは3 Frのフィーディングチューブを外瘻ステントチューブとして挿入留置する。グラフトの胆管が2穴の場合は、隣り合っているでもできる限りそれぞれの穴に1本ずつ挿入する。胆管胆管吻合の場合、可能ならば胆嚢管から挿入するが、無理ならば、左右の肝管の吻合に使用しなかった方からか、総胆管の壁から直接挿入している(図3)。胆嚢管へチューブを誘導する場合は、耳鼻科ゾンデと呼ばれる、フレキシブルなゾンデを使用している。

当科における、肝移植後1年以上経過した症例の胆管狭窄の発生頻度を、18歳未満の小児と18歳以上の成人の別、胆管胆管吻合(DD)か胆管空腸吻合(RY)かの吻合形態によって分けて示す(表2)。成人で、9.5%、小児で7.6%とともに10%以下でまずまずの成績ではないかと考えている。18歳未満の小児例全体では、胆管狭窄の発生率という点からは、胆管空腸吻合の成績が良いが、手術の簡略さや前述した移植手術の