

総説

肝移植周術期における体液・代謝変動とその管理

木内哲也、田中紘一

京都大学付属病院移植外科

要旨

肝移植患者では、移植肝の機能回復とともにすべての代謝病態が速やかに正常化すると考えられがちであるが、実際にはその正常化に長期間を要するものも少なくない。肝細胞レベルのエネルギー代謝に直接依存する糖代謝やアンモニア、乳酸の処理などと対照的に、蛋白・脂肪代謝、さらに骨代謝の正常化には数か月から1年以上を必要とする。急性期には移植肝を含めた各臓器の機能を極力維持するよう努め、生体肝移植ではgraft-size mismatchingの適切な管理が重要である。慢性期には多くの症例で移植肝機能は自律性を持つようになるが、慢性的機能障害例を含め、遷延する栄養代謝障害の病態解明と栄養治療が今後に残された課題である。

Keywords: 肝移植、周術期管理、栄養管理、糖代謝、脂質代謝、蛋白代謝、過小グラフト

はじめに

肝移植は、その臨床応用から40年近くを経過し、世界中で年間約1万人が日常的に受ける治療となっている。本邦でも、脳死肝移植はまだ13例(平成13年9月現在)と極めて少数ながら、生体肝移植は既に1500例を超え、少なからぬ施設がその周術期管理についての経験を積み重ねている。しかしながら、肝移植前後の体液・代謝変動についての系統的な研究は驚くほど少なく、多くは施設ごとの経験則に基づいてその管理がなされている。これは、ほとんどの症例で移植肝が速やかに機能し、移植前に存在した代謝異常の多くが、時間の差はあるもののほぼ自動的に改善されるように見えることに依るところが大きい。

一方、移植を受ける患者自身、時には医師までもが往々にして持っているイメージとは異なり、移植患者の肝代謝能力の一部には、たとえ移植肝が円滑に機能した場合でも、その是正に数か月、場合によっては1年以上を要するものもあり、加えて慢性的な移植肝機能不全を合併した場合には、一部の代謝病態が長期に持続する場合も少なくない。本稿では、肝移植後のこうした体液・代謝病態の代表的なものを紹介し、今後のさらなる研究の一助としたい。

臨床肝移植の歩み

1963年に米国で初めて行われた臨床肝移植(1)は、1983年に米国NIHのConsensus Development Conferenceによって“医療の一部としてみなしうる段階に到達した”と結論づけられて以来(2)、欧米を中心に急速に普及した。1980年代の臨床肝移植の飛躍的な普及は、臓器摘出や移植手術手技の進歩と術後管理技術の進歩に加え、臓器保存液UW(University of Wisconsin)液と免疫抑制剤cyclosporinの開発に依るところが大きい。1990年代には、さらに新しい保存液や免疫抑制剤も臨床応用されている。

一方、移植成績の向上と移植後の良好なQOLは、移植待機患者の急速な増加をもたらした。特に小児症例ではドナー不足は早期から深刻で、成人肝を切除して利用する縮小肝移植や、体外で切離したグラフトを別々の症例に移植する分割肝移植が考案された。こうした技術は、1988年、生体ドナーから採取した部分肝を用いる生体肝移植へと発展し(3)、さらに生体肝移植の発達は、それまで体外分割が主流であった脳死体からの分割肝移植に、血流を遮断せずに提供者の体内で分割する体内分割の技術の発達をもたらした。

表1 肝移植の適応となる代表的な先天性代謝異常

| | |
|--|---|
| <p>■ 糖代謝異常</p> <ul style="list-style-type: none"> Galactosemia Glycogen storage disease (type IA/IV) <p>■ 蛋白・アミノ酸代謝異常</p> <ul style="list-style-type: none"> α1-antitrypsin deficiency Tyrosinemia Urea cycle enzyme deficiencies <p>■ 脂質代謝異常</p> <ul style="list-style-type: none"> Hypercholesterolemia (familial, type IIA) Gaucher's disease Niemann-Pick disease (type A/B) Wolman's disease | <p>■ 胆汁代謝異常</p> <ul style="list-style-type: none"> Crigler-Najjar syndrome (type 1) <p>■ 銅代謝異常</p> <ul style="list-style-type: none"> Wilson's disease <p>■ 鉄代謝異常</p> <ul style="list-style-type: none"> Hemochromatosis <p>■ その他の代謝異常</p> <ul style="list-style-type: none"> Primary hyperoxaluria (type 1) Familial amyloidotic polyneuropathy |
|--|---|

生体肝移植の発達と graft-size mismatching

本邦で初めて肝移植が行われたのは1964年(2例、心臓死ドナー)であるが、その後脳死ドナーからの肝臓提供はできず、1989年に生体肝移植として再開された。生体肝移植は、脳死移植の進まない本邦などのアジア地域を中心に急速に発達し、現在世界で3000例以上行われているうちの約半数が本邦で行われている。肝左葉外側区域を年少児に利用することから始まった生体肝移植は、肝左葉全体、さらにはドナー肝の約60%を占める右葉を安全に利用することで年長児から成人へと適応を拡げ、筆者らの施設でも平成11年以降は過半数が成人症例となり、平成12年の114例の生体肝移植のうち59例が18歳以上の成人例であった。

生体肝移植に代表される部分肝移植では、患者或いはその病態に対して移植肝の大きさが適当でない size mismatching の問題がさまざまな影響を与えている(4)。10代後半の年長児や成人における部分肝移植では、たとえ肝右葉を用いても移植肝が生理的な全肝重量(体重の約2%)に満たない場合がほとんどで、特に成人症例では、一般に移植後の回復に必要とされる体重の1.0%にも満たない症例が約3分の1を占める。

欧米のように生体肝移植が脳死肝移植を補填する形で発達している場合には、こうした size mismatching の問題を避けることが比較的容易であるが、本邦のように脳死肝移植が全移植症例の1%にも満たず、生体ドナーの選択範囲も限られている場合には、過小グラフト症候群とも呼ぶべき病態に対する特別な管理技術が要求される。さらに、移植肝の非生理的な脈管解剖に

対する留意も移植後早期の管理の上で重要となる場合がある。加えて本邦では、肝移植医療についての啓蒙が充分でないことに由来する紹介の遅れと移植前病態の悪化も無視できない問題である。

過小グラフトの場合でも、移植後初期の肝エネルギー代謝の回復は速やかで、肝細胞ミトコンドリアの redox state を反映するとされる動脈血ケトン体比(AKBR)はほとんどの場合術翌日には速やかに1.0以上に回復し、移植肝の重量による差はみられない。この点は、脳死肝移植における primary nonfunction (PNF) と対照的である。このため、エネルギー代謝に直接依存している糖代謝やアンモニア、乳酸の処理などは速やかに正常化するが、一部の過小グラフト症例ではこれらの正常化や麻酔からの覚醒が遅れる傾向がある。

一方、ビリルビン代謝や凝固機能に現れる蛋白合成能は過小グラフトにおいて有意に遅延がみられる(4)。こうした遅れは、しばしば移植後数日以内の一時的回復の後にみられ、過小グラフトで術後出血などの外科的合併症や感染性合併症の多いことが代謝的負荷となっていると考えられる。さらに、過小グラフトでは単位肝重量あたりの肝逸脱酵素が数週間にわたって有意に高くなっており、肝微小循環における持続的な病態も関与していることを示唆している。興味深いことに、過小グラフトにおける減黄の遅れは、腎機能の悪化とも関係しており、移植肝の病態に臓器相関の見られることを示唆している。

表2. 肝不全における代謝異常

| | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ 酸塩基平衡異常 <ul style="list-style-type: none"> ・呼吸性 alkalosis(過換気?) ・呼吸性 acidosis <ul style="list-style-type: none"> 大量胸水・腹水 筋力低下 呼吸抑制 ・代謝性 alkalosis <ul style="list-style-type: none"> 医原性因子 腎外因子(尿素合成↓) ・代謝性 acidosis <ul style="list-style-type: none"> 乳酸性(40-50%肝代謝) 腎尿管管性 ・水排泄障害 | <ul style="list-style-type: none"> ■ Renin-angiotensin-aldosterone 系 <ul style="list-style-type: none"> Plasma renin ↑ Hyperaldosteronism/Na retention 交感神経系 ↑ Catecholamine ↑ 腎血管収縮 ■ 他の内分泌異常 ■ 糖代謝異常 <ul style="list-style-type: none"> 耐糖能障害 低血糖 ■ 薬剤の代謝低下 ■ 骨代謝異常 ■ 低酸素血症 |
|---|--|

移植早期における代謝変動と周術期管理

肝移植の適応となる肝細胞レベルの代表的代謝異常を表1に示す。これらの疾患では、移植肝が機能し始めると同時に酵素欠損や異型酵素が是正され、移植前におこなっていた薬物療法や食事療法は移植後直ちに不要となる場合が多い。ただし、肝外の組織に蓄積された障害物質が体外に排泄されるまでに時間を要する場合があります(可逆性でない場合もあるが)、これを促進する目的で薬物療法が継続される場合もある。代謝異常の原因が他の臓器にも存在する場合には当然ながら是正は制限を受ける。

これに対して急性・慢性の肝不全における代謝異常は極めて多彩である(表2)(5)。移植肝が速やかに機能すると、酸塩基平衡や糖代謝、内分泌系の異常は速やかに改善する場合が多いが、移植肝の初期機能は種々の要因によって不安定である場合も多く、また遷延する胸腹水や肝・腎代謝薬剤の投与によって、十分な回復には数週間以上を要する場合も少なくない。これらに対して、蛋白代謝や特に骨代謝の異常の是正には相当の時間を要し、数か月から1年以上かかる場合も珍しくない。特に側副血行路や低酸素血症の改善には時間を要し、最低でも数か月から1年を要するといわれている。

肝移植後の周術期管理には、1) 循環・腎機能管理、2) 呼吸管理、3) 栄養代謝管理、といった一般的な術後管理に加えて、4) 出血・凝固の管理、5) 拒絶の管理、6) 感染症の予防と治療、7) 移植肝の血流管理、といった移植に特異的

な管理が含まれる。さらに、特殊な症例では、劇症肝不全における脳症と頭蓋内圧の管理、肺内シャント(hepatopulmonary syndrome)や肺高血圧症(portopulmonary hypertension)の管理、graft-size mismatchingの管理が必要となる。

肝性脳症(Ⅱ度以上)の際には、神経学的所見や脳波・CTによる評価に加え、早期の呼吸補助とCHDF(>PE)、血圧の制御、脳圧降下剤(Glyceol/D-mannitol)の使用が行われるが、可及的早期の移植準備と潜在的感染に対する留意が必要となる。移植手術に際してはドナー手術と同期した無肝期や手術時間の短縮に努めると同時に、toxic liver syndromeの疑われる場合には早期の全肝摘出とPCシャント作成も考慮する。術中術後を通して脳圧降下処置の継続が必要となる症例も少なくない。

肺内動静脈シャント症例では、多血症のみられる場合が多く、移植後の血栓形成傾向に対する抗凝固療法が必要になるとともに、低酸素血症に基づく創傷治癒の遅延や易感染性に注意を払う。低酸素血症の改善には通常数か月以上を要するため、移植後はこれを待たずに換気量を指標に早期の呼吸機離脱を計ることが重要である。肝硬変に由来する肺高血圧症では、術前の十分な右心機能の評価に加え、epoprostenol(PGI2)の持続投与によって術前に肺動脈圧の降下に努め、中等度以下(SPAP 60 mmHg, MPAP 45 mmHgまで)にしておくことが望ましい。さらに移植後早期には、右心不全の回避のため、輸液負荷や気道感染に細心の注意を払う必要がある。

移植後早期の電解質・輸液管理

肝移植後早期の電解質管理は、一般腹部外科の術後と大きく変わるところはない。Naについては移植前の低Na血症の影響、血液製剤由来のNa、移植後も暫く続く胸腹水への喪失等を考慮し、Kについては臓器保存液からの放出(移植肝再灌流時のreperfusion syndromeの重要な背景となる)、血液製剤や溶血由来のK、免疫抑制剤による尿細管障害や利尿剤の影響、さらに代謝性acidosis/alkalosisの影響などについて留意する。

肝移植後のNaの急速な変動が関係する重篤な神経障害としては、central pontine myelinolysis(CPM)が知られている。CPMは進行性の四肢麻痺と発語・嚥下障害を特徴とし、肝移植後に発生する中枢神経病変の8-11%(7,8)、さらには肝移植後死亡例の10-30%に発生するとも報告されている(9)。筆者らの経験では発生頻度は遙かに少ないと考えられるが、CPMを発症した症例の38%が発症直前に低Na血症の急速補正(24-72時間に20mEq/L以上)を受け、61%の症例に15mEq/L以上の急速増減、31%の症例に低Na血症(135mEq/L以下)の既往があったと報告されている(7)。血清Na以外にも、低酸素血症、葉酸欠乏、低血糖、糖尿病、低Mg血症、さらにはcyclosporineの関与も報告されている(5)。

CaとMgは移植後早期の病態の中でしばしば注意の喚起される所である。移植前の胆汁鬱態によってvitamin DやCaの吸収が低下していることに加え、血液製剤中のクエン酸によって低Ca血症が助長されるが、イオン化Caの低下は神経細胞の刺激閾値を下げ、tacrolimusやcyclosporineの神経毒性を増強する可能性がある。一方、Mgも肝硬変患者で低下することが知られており(6)、Mgの低下がKやCaの低下や代謝性アシドーシスと併存すると、時に重篤な神経症状を引き起こす場合がある(5)。

肝移植後の輸液管理としては、移植肝及び腎に十分な血流が確保されるよう留意することが第一である。特に成人では、移植後早期にあまりdry-sideの管理をおこなうと、免疫抑制剤や術後早期の出血などの影響と相まって腎障害を助長する場合がある。移植肝の門脈血流に関しては、十分な輸液のほかに早期の経口(腸)栄養が極めて重要であり、基質の投与経路という点でも移植肝機能の賦活に重要な役割を果たす。一方で、脳

症の遷延する場合には脳圧管理のために、また移植後早期に生じやすい肺鬱血を回避するためにも過剰輸液に対する注意が必要である。

肝移植後、特に過小移植肝の場合には移植後に多量の腹水及び胸水(右側>左側)の持続する場があり、心鬱血や肝静脈狭窄による類洞後性の因子や拒絶による類洞性、門脈狭窄による類洞前性の因子を丁寧に除外する必要がある。過小移植肝では移植後に門脈圧亢進が持続する症例のあることが判明しており、腸管鬱血による鼓腸や腸管内容の鬱滞がbacterial translocationにつながる可能性がある。大量の胸腹水を持続的にドレナージする場合には、膠質を含んだ補正液を使用するとともに、適宜グロブリンやFFPによる補体・凝固因子の補充によって易感染性を是正することが必要となる。

移植後のエネルギー・糖・脂質・蛋白代謝

前述のように、移植肝が機能し始めると肝細胞におけるエネルギー代謝は速やかに正常化する。これに伴って耐糖能も通常速やかに改善し、移植肝の再灌流後に主として肝細胞からの糖新生によって生じた高血糖は是正され、エネルギー基質の利用は脂肪酸から糖へと速やかに移行する(10,11)。こうした変化には、移植患者の膵臓から分泌されるインスリンとグルカゴンも重要な役割を果たしている(11)。ただし、primary nonfunction (PNF)と呼ばれる移植肝不全ではこの移行が起こらずに高血糖が持続し、代償的な脂肪酸の利用も起こりにくい。一方、resting energy expenditure (REE)に表れるエネルギー消費量は移植後も20%ほどの亢進が持続し(12,13)、移植後10日ほどで40%に至る亢進を認めた後、半年後でも亢進状態が続き、ようやく1年ほどで正常な状態に戻るといふ(13)。このため、移植後早期には投与カロリーの増量を勧める意見もあるが(12)、実際には高カロリー投与が移植肝への脂肪沈着に結びつく場合も特に小児では少なくない。

蛋白代謝では、移植後約1か月間は骨格筋からの蛋白異化によって窒素バランスは負に傾き(12)、特に初期の10日間ほどは移植前と比べて10%ほどの体蛋白の喪失が起こる(13)。こうした変化は移植後1年を経過しても約50%ほどの回復しかみられないという(13)。この時期には体脂

筋力や骨塩の喪失も起きるが、筋力の回復は比較的早期からみられる(13)。こうしたデータからみると、移植後も早期から十分な蛋白の投与が必要と考えられるが、この時期の栄養補助の効果については正確な臨床報告がない。実際、rapid turnover protein の産生をみると、通常の栄養摂取下でも、移植後1か月で正常値に近く回復することが確認されており(14)、またコレステロールのエステル化能も速やかに回復するため(15)、通常の腸管吸収能が維持されていれば、特に移植後の栄養強化療法は行われていない。

移植後慢性期における栄養代謝

上述のように、移植後早期には糖代謝を中心に速やかな回復がみられるが、蛋白代謝や脂肪代謝、さらには骨密度などの回復には円滑に機能した移植肝でも相当の時間を必要とする。同じ蛋白代謝でも、生命維持に必須の機能が優先され、骨格筋の運動機能などは遅れる傾向がみられる。さらに、移植後の慢性期には、拒絶反応を始めとするさまざまな移植肝機能障害や慢性的感染症などによって、移植肝機能が最適でない症例が少なからず存在し、こうした症例では栄養代謝の回復はさらに遅れることになる。

こうした影響がもっとも端的に表れるのが成長期に肝移植を受けた小児の場合である。年少児では、肝不全に伴う蛋白合成やアミノ酸利用の低下、蛋白異化亢進、脂質合成や糖新生の低下、成長ホルモンに対する肝でのIGF-1産生の低下、ビタミン利用の低下などの変化に加え、長期の栄養障害による腸管吸収の低下やさらには摂食行動の減退などがみられ、これらは肝移植後も直ちに回復しない場合が少なからずみられる。実際、肝移植後も成長障害の遷延が15-20%の症例でみられるとされ、移植時期の遅れ、移植前の低栄養、移植後のステロイド投与、慢性的な移植肝機能障害、摂食行動障害などがその背景として指摘されており、肝機能の回復と成長とは必ずしも相関しない(16)。また、成人症例でも、移植前に高度の骨密度低下をもつ症例では、ステロイドの使用などと相まってその回復に1年以上を要する症例も珍しくない。こうした事実を背景に、肝移植後の集中栄養治療も提唱されている(17)。

おわりに

肝移植においてしばしば見受けられる誤解に、「肝移植を受けると、時計の部品を換えるように直ちに病前の状態に戻ることができる」というものがある。実際には、移植後早期にみられる劇的な減黄や凝固能の改善とは裏腹に、少なからぬ代謝機能がその後長期間をかけて改善していく。その意味では、「肝移植は身体の中の借金を時間をかけて返していくための種を植える治療」といった説明を患者に対して用いる場合もある。たとえば、移植された肝の神経支配がいつ頃にどの程度まで回復するのか、といった素朴な疑問でさえ、まだ十分なデータがない。肝移植後長期生存が四半世紀を越えている現在、こうした慢性期の代謝病態に関する知見のさらなる集積が期待される。

参考文献

1. Starzl TE, Marchioro T, von Kaulla KN, et al: Homotransplantation of the liver in humans. Surg Gynecol Obstet 117: 659-676, 1963.
2. National Institute of Health Consensus Development Conference Statement: Liver transplantation - June 20-23, 1983. Hepatology 3: 107S-110S, 1983.
3. Raia S, Nery JR, Mies S, et al: Liver transplantation from live donors. Lancet ii: 497, 1989.
4. Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K, et al: Impact of graft-size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. Transplantation 67:321-327, 1999.
5. Merritt WT. Metabolism and liver transplantation: review of perioperative issues. Liver Transplant 2000; 6: S76-84.
6. Rocchi E, Borella P, Borghi A, et al. Zinc and magnesium in liver cirrhosis. Eur J Clin Invest 1994; 24: 149-155.
7. Singh N, Yu VL, Gayowski T. Central nervous system lesions in adult liver transplant recipients: clinical review with implications for management. Medicine 1994; 73: 110-119.
8. Bonham CA, Dominguez EA, Fukul MB, et al. Central nervous system lesions in liver transplant recipients. Transplantation 1998; 66: 1596-1604.

9. Bronster DJ, Emre S, Mor E, et al. Neurologic complications of orthotopic liver transplantation. *Mt Sinai Med J* 1994; 61: 63-69.
10. Ozaki N, Ringe B, Gubernatis G, et al. Changes in energy substrates in relation to arterial ketone body ratio after human orthotopic liver transplantation. *Surgery* 1993; 113: 403-409.
11. Kiuchi T, Kuse ER, Oldhafer KJ, et al. Implications of host pancreatic hormones in the restart of grafted liver. *Hepatology* 1995; 21: 1561-1567.
12. Plevak DJ, DiCecco SR, Wiesner RH, et al. Nutritional support for liver transplantation: identifying caloric and protein requirements. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 225-230.
13. Plank LD, Metzger DJ, McCall JL, et al. Sequential changes in the metabolic response to orthotopic liver transplantation during the first year after surgery. *Ann Surg* 2001; 234: 245-255.
14. Tanaka A, Sano K, Tanaka K, et al. Short-term changes in lipid and protein metabolism in liver transplants from living-related donors. *Am J Surg* 1993; 166: 32-38.
15. Sano K, Tanaka A, Uemoto S, et al. Lipid metabolism after liver transplantation from a living related donor. *Clin Sci* 1993; 85: 83-88.
16. Buzi F, Bontempelli AM, Alberti D, et al. Growth, insulin-like growth factor I (IGF-I), and IGF-binding proteins 1 and 3 in children with severe liver disease before and after liver transplantation: a longitudinal and cross-sectional study. *Pediatr Res* 1998; 43: 478-483.
17. Shepherd RW. Pre- and postoperative nutritional care in liver transplantation in children. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11: S7-S10.

Changes in Body Fluid and Metabolism and Their Management in Liver Transplantation

Tetsuya Kiuchi, Koichi Tanaka

Department of Transplant Surgery, Kyoto University Hospital

Contrary to the expectation that all the metabolic abnormalities in end-stage liver disease are normalized immediately after the recovery of graft liver function, not a few pathological metabolism last for a long period until complete normalization. In contrast to those directly dependent on energy metabolism of hepatocytes, e.g. glucose, ammonia, and lactate metabolism, it takes several months to more than one year until normalization of protein, fat, and bone metabolism. In the acute phase, efforts should be directed to a maximal maintenance of graft and other organ function. Especially in living donor liver transplantation appropriate management of graft-size mismatching is important. In the chronic phase, graft liver function acquires an autonomy in many patients. However, many problems in pathogenesis and nutritional support for persistent abnormalities especially in patients with chronic suboptimal function remain to be clarified in the future.