

研究

肝移植における周術期栄養療法の有用性 ～特に亜鉛の動態について～

京都大学医学部肝胆膵移植外科・臓器移植医療部 海道利実 上本伸二

要 約

あらゆる分野において、成功のカギは、マーケティングとイノベーションである。そこで、当科肝移植症例を分析したところ、肝移植成績向上のためには、移植後早期死亡率の低下が重要であること、早期死亡原因として感染症が最も多く、その独立危険因子は術前低栄養であることが分かった。そこで、これらに対し、「正確な栄養評価」と「適切な栄養介入」をキーワードに、種々のイノベーションを行ってきた。

まず、入院時に体成分分析装置や血液生化学検査（亜鉛やプレアルブミンなど）にて全身評価を行った。実際、入院時低骨格筋量群、すなわちサルコペニア群は、非サルコペニア群より有意に移植後生存率が低値であった。しかし、サルコペニア群においても、新たに導入した周術期栄養療法によって生存率が改善した。このデータを元に、当科では2013年1月より移植適応を変更し、さらに積極的に周術期栄養・リハビリ介入を行うことで、良好な成績を得ている。

また、血清亜鉛濃度は、術前著明に低下し、蛋白合成やアミノ酸代謝と有意な相関を認めたが、肝移植後は正常肝に置換され、肝硬変による hyperdynamic state が徐々に改善するため、亜鉛動態は劇的に改善した。

KEY WORDS 肝移植, サルコペニア, 周術期栄養療法, ホエイペプチド, 亜鉛

はじめに

あらゆる分野において、成功のカギは、マーケティングとイノベーションである。すなわち、顧客（本稿では移植患者）のニーズを知り、新しい見方・考え方で、良い変化を起こすことである。

そこで、本稿では、肝移植周術期栄養療法と肝移植適応変更において我々が行ってきたマーケティングとイノベーションの実際について紹介する。

1. 肝移植における栄養管理の重要性

まず、当院における肝移植後生存率のグラフを示す（図1）。その特徴は、術後早期死亡を意味

する急峻な低下である。この時期を過ぎると、生存曲線は緩徐な低下となる。したがって、肝移植後成績向上のためには、移植後早期死亡率の低下がカギである。

次に、移植後早期死亡の原因を調べてみた。その結果、敗血症や肺炎などの感染症が約2/3を占めていた（図2）¹⁾。事実、肝移植レシピエントは、術前は、末期肝硬変に伴う慢性高度低栄養状態で、低栄養による免疫能低下、術前特発性細菌性腹膜炎合併、術中は高度かつ長時間の手術侵襲、大量出血・輸血、ステロイド投与、術後は免疫抑制剤使用や多種多様なカテーテル留置と、周術期感染症の超ハイリスク群と言える。

別の言い方をすれば、肝移植患者は、最も栄養

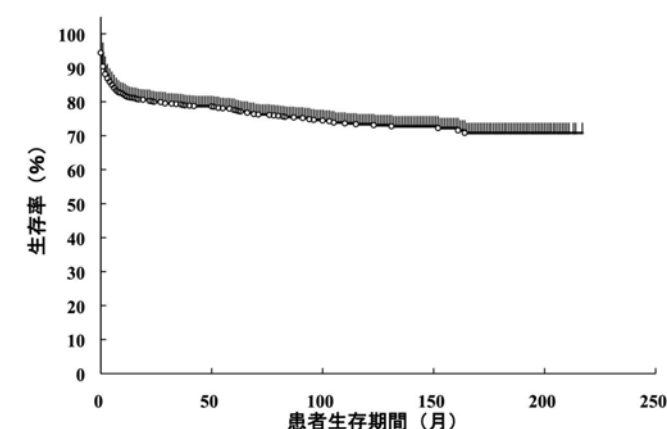


図1 肝移植後生存率（京都大学）

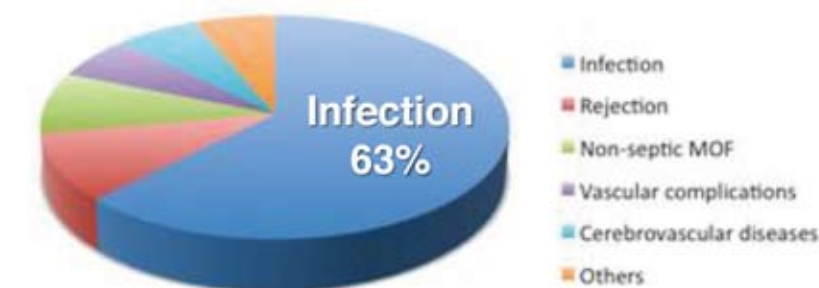


図2 肝移植後早期死亡原因

状態が不良な時期かつ最も肝機能が不良な状態に、外科手術の中で最も大きな侵襲を受け、免疫抑制剤を投与されるため、感染しやすい状態にある。

そこで、その原因を明らかにするべく、2008年2月から2010年2月までに当科で施行した成人人体肝移植100例を対象に、肝移植後感染症発症危険因子を調べた。感染関連イベントとして、sepsis, bacteremia, 感染症による死亡の3つを選んだ。なお、sepsisの定義は、感染を伴うSIRSとした。

その結果、多変量解析にて、sepsisの独立危険因子は術前低体細胞量（体細胞量：細胞内水分と総タンパク量の和で、肝硬変患者でも栄養状態の優れた指標とされる。低体細胞量は低栄養を意味する）と術前肝不全用経口栄養剤非投与の2因子

（表1）、bacteremiaの独立危険因子はChild-Pugh Cと術中出血量10L以上の2因子（表2）、感染症による死亡の独立危険因子は術前低体細胞量（表3）であった²⁾。したがって、術後感染症発症に術前低栄養が密接に関連していることが明らかとなった。

そこで、我々が考えた戦略は「周術期栄養管理→術後感染症の制御→移植後短期成績の向上」である。

2. 肝移植患者の栄養評価

栄養管理の両輪は、「正確な栄養評価」と「適切な栄養療法」である。これには、管理栄養士の力が不可欠である。すなわちチーム医療である。本来のNST活動では、外科医や内科医、看護師、

表 1 肝移植後 sepsis 独立予後因子（多変量解析，ロジスティック回帰分析）

Multivariate analysis (Logistic regression analysis)			
Variable	Odds ratio	95% CI	P
Preoperative low BCM	4.633	1.493-17.701	0.032
Absence of preoperative BCAA enriched nutrient mixture	3.201	1.202-7.849	0.020

表 2 肝移植後 bacteremia 独立予後因子（多変量解析，ロジスティック回帰分析）

Multivariate analysis (Logistic regression analysis)			
Variable	Odds ratio	95% CI	P
Child-Pugh C	4.253	1.731-11.294	0.001
Operative blood loss ≥10L	2.983	1.229-7.541	0.018

表 3 肝移植後感染症死亡独立予後因子（多変量解析，ロジスティック回帰分析）

Multivariate analysis (Logistic regression analysis)			
Variable	Odds ratio	95% CI	P
Preoperative low BCM	8.372	2.092-42.181	0.004

薬剤師，管理栄養士，リハビリテーションスタッフ，歯科衛生士など，様々な職種の人が集まって患者の栄養状態を評価するが，術前，特に肝移植のような特殊な手術の場合は，担当医と担当看護師，管理栄養士，リハビリテーションスタッフのみの“ミニ NST”で栄養状態を評価することが多く，むしろ実際的である。

まずは，「正確な栄養評価」である．一般的な栄養評価項目であるアルブミンやコリンエステ

ラーゼ，コレステロールなど，肝で合成されるタンパクや脂質は，肝移植患者においては合成能が低下しているため，栄養状態を正確には反映しない．また，上腕周囲長や上腕三頭筋皮下脂肪厚は，浮腫により不正確（overestimate）になるし，BMI や過去 3 ヶ月ないし 6 ヶ月間の体重減少も，浮腫や腹水により不正確（overestimate または underestimate）になってしまう．総リンパ球数も，肝移植が必要な非代償性肝硬変患者は，特発性細

菌性腹膜炎や胆管炎等を合併していることが多く，不正確になる．

そこで，肝移植患者の栄養状態をできるだけ正確に評価する方法として，2008 年 2 月より，InBody720[®]（Biospace 社）という体成分分析装置を導入した．このデータを元に，各患者の栄養状態に応じたオーダーメイド型栄養療法を行うことが可能となった．

さらに，入院時血液検査にて，新たに rapid turnover protein であるプレアルブミンや分岐鎖アミノ酸／チロシン比，亜鉛等を測定し，肝移植患者の栄養評価をスクリーニングするようにした．

3. 肝移植におけるサルコペニアの意義

最近，骨格筋量の減少と筋力の低下であるサルコペニアが注目されつつある．サルコペニアは，一次性サルコペニアと二次性サルコペニアに分けられる．前者は加齢によるものであり，一方後者は，活動性の低下（廃用）や低栄養，臓器不全や侵襲，腫瘍などの疾患に伴うものである．末期肝疾患患者，特に非代償性肝硬変で肝移植しか救命手段がないような患者は，浮腫や腹水による活動

性の低下に加え，低栄養かつ肝不全状態と，まさに二次性サルコペニアのカテゴリーに当てはまる．しかし，これまで肝移植患者における全身骨格筋量を測定した報告はなく，サルコペニアの意義も明らかではなかった．

そこで我々は，肝移植におけるサルコペニアの意義を明らかにすべく，術前サルコペニア評価，各種パラメーターとの相関，移植後生存率に対する影響，さらに周術期栄養療法の意義について検討した．

2008 年 2 月から 2012 年 4 月までの間に，当科で成人生体肝移植を施行し，InBody720[®]を施行し得た 124 例に対し術前骨格筋量について評価した（図 3）³⁾．横軸は，患者の骨格筋量の標準値（InBody720[®]により，患者毎に身長と性から自動的に計算される値）との比を表している．中央値は 92%であった．

本装置においては，骨格筋量標準値比が 90 ～ 110%を正常範囲としている．したがって，本検討では，90%以上を骨格筋量正常または高値（110%以上）（非サルコペニア），90%未満を骨格筋量低値，すなわちサルコペニアと定義した．その結果，90%未満であるサルコペニア患者は，全体の 38%であった．

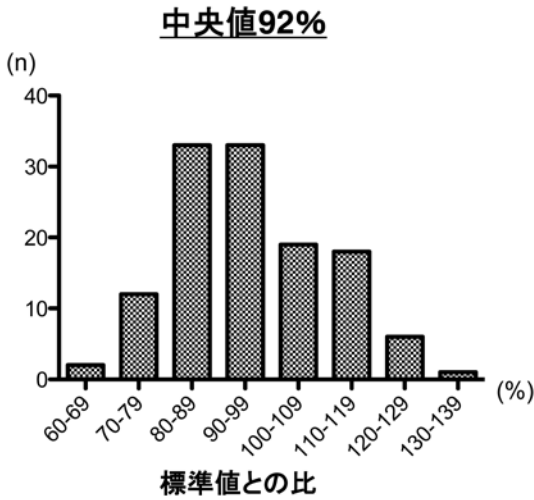


図 3 入院時骨格筋量標準値比

体細胞量

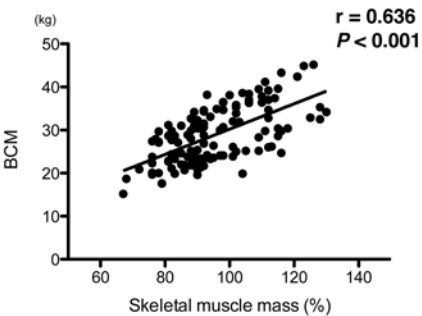
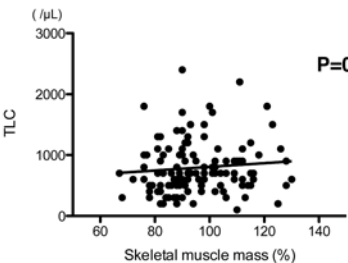


図 4 入院時骨格筋量標準値比と体細胞量との相関

A

総リンパ球数



B

亜鉛

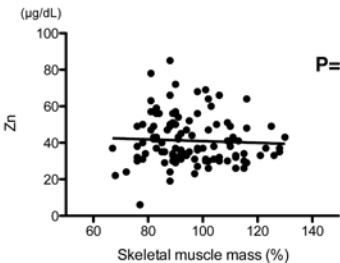


図 5 入院時骨格筋量標準値比と総リンパ球数 (A), 亜鉛 (B) との相関

Child-Pugh 分類

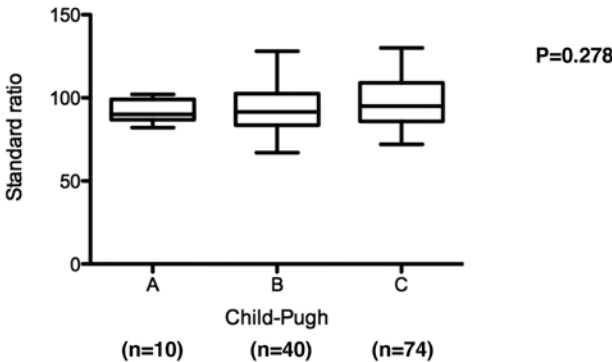


図 6 入院時骨格筋量標準値比 Child-Pugh 分類との相関

次に、骨格筋量標準値比と各種パラメーターとの相関を検討した。

まず、体細胞量との間には、強い正の相関を認めた (図 4)。体細胞量とは、前述のように細胞内水分量と体タンパク量の和であるため、体タンパク量の大部分を占める骨格筋量と強い相関があつて当然である。

一方、年齢、性、総リンパ球数 (図 5A)、亜鉛 (図 5B)、プレアルブミン、とは有意な相関を認めなかった。

さらに、Child-Pugh 分類との相関を検討した。当初、Child-Pugh 分類が A → B → C と、非代償性肝硬変に進行していくほど、骨格筋量標準値比は低下していくものと予想した。しかし、結果は、Child-Pugh 分類と相関を認めなかったのである (図 6) ³⁾。さらに、Child-Pugh C 症例を、腹水なし、腹水軽度～中等度、腹水高度の 3 群に分類したところ、腹水貯留が高度になるにしたがい、有意に骨格筋量標準値比は低下した (P=0.029) ⁴⁾。

次に、術前骨格筋量が予後に与える影響を検討してみた。

骨格筋量標準値比が 90% 未満であるサルコペニア群と、90% 以上である非サルコペニア群の 2 群に分け、移植後生存率を検討した。

その結果、驚くべきことに、サルコペニア群は、非サルコペニア群に比べ、有意に移植後生存率が

不良であつた (図 7) ³⁾。

4. 肝移植患者の周術期栄養療法

次に「適切な栄養療法」である。肝移植患者の周術期栄養療法については、特に管理栄養士と一緒に、いろいろ議論しながら進めてきた。合い言葉は「患者さんのベネフィット」である。

a) 術前栄養療法・リハビリ

術前栄養療法については、入院時栄養評価にて栄養状態不良と判断されれば、分岐鎖アミノ酸含有肝不全用経腸栄養剤であるアミノレバン EN[®] (大塚製薬株式会社) を分割食あるいは、Late Evening Snack として、午後の食間と就寝前に内服するようにした。看護師は日々の食事摂取量をチェックし、そのデータを元にして管理栄養士が 1 日の総投与カロリー量やタンパク量を調節した食事を提供するシステムとなっている。

さらに、以前より bacterial translocation 防止のため、プレバイオティクスとして移植患者の術前術後に GFO[®] (大塚製薬工場) を投与していた。これに、ヨーロッパ静脈経腸栄養学会 (ESPEN) の「臓器移植を含む腹部外科手術における経口経腸栄養のガイドライン」⁵⁾ でも推奨されているように、周術期シンバイオティクスが感染症発症率

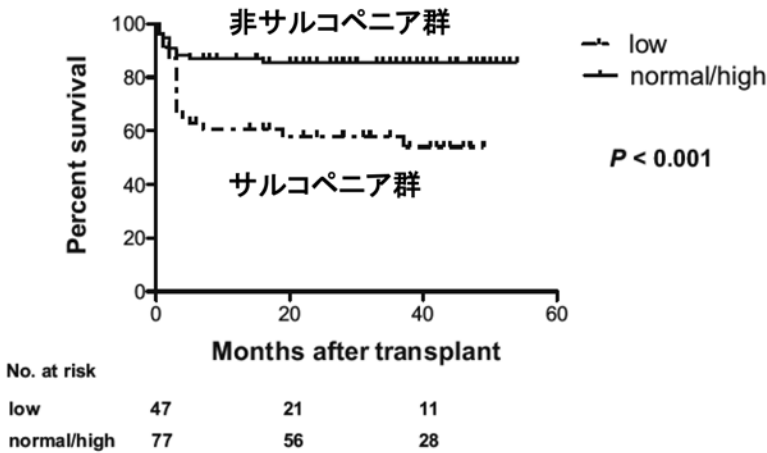


図 7 入院時サルコペニアと肝移植後生存率 (log-rank 検定)

低下に有用とのことで、プロバイオティクスとしてヤクルト 400[®]（ヤクルト）の投与を開始した。

また、入院時栄養評価にて、亜鉛とプレアルブミンの間に有意な正の相関を、亜鉛とアンモニアの間に負の相関を認めた（後述）。亜鉛は、タンパク合成を促進し、肝臓ならびに筋肉でのアンモニア処理能を改善することが知られている。そこで、入院時亜鉛が低値であれば（ほとんどの肝移植患者は低値）、術前夜まで亜鉛製剤の投与を開始した。我々は、これらの術前栄養療法により、非代償性肝硬変患者においても、栄養療法非施行患者に比べ術前栄養状態が改善し、移植後菌血症発生率が低下したことを報告した⁶⁾。

術前リハビリも早期回復には極めて重要である。前述のサルコペニアと移植後生存率のグラフ（図 7）から明らかなように、術前筋肉量が予後を規定する。さらに術後早期回復ならびに合併症減少を目的に、当科では、術前からのリハビリテーション、すなわち Prehabilitation を導入した。すなわち、呼吸筋訓練は術後無気肺や肺炎予防を目的に、嚥下機能評価は術後誤嚥性肺炎予防目的に、さらに理学療法は早期離床を目的に、術前から術後を見据えたリハビリを行っている。

また、歯科衛生士は、全例口腔ケアを行い、周術期の口腔内感染症発症の予防に努めている。

b) 術前経口補水療法

当科では、2010 年 3 月から術前経口補水療法を導入した。それまでは、肝移植患者は術前日朝または昼以降絶食にし、就寝後は水分も禁止にしていた。しかし、最近の欧米の術前絶飲食ガイドラインでは、経口摂取は麻酔の 6 時間前まで、clear fluid は 2 時間前まで許可していることが分かった。そこで、まずは健常人である肝移植ドナーから、術前絶飲食期間の短縮を行うことにした。術前日の夕食時に、経口補水液（OS-1[®]、大塚製薬工場）を提供し、管理栄養士や看護師、担当医が「水やお茶または OS-1[®] を、晩ご飯以降、朝 6 時半まで飲んで下さい」と説明するようにした。翌朝、感想を聞くと、のどの渇きが癒されたと好評であった。元来、肝移植ドナーは健康人である。

我々も、夜 22 時から翌朝 8 時頃まで水分が摂れないとストレスである。まして、手術前日は緊張でのどが乾くだろう。このような状態において、飲水できることの喜び、安心は想像に難くない。

2010 年 4 月からレシピエント手術へと導入を進め、2011 年 4 月からは、当科の全ての手術に導入した。この流れが広まり、現在では京大病院全体で「麻酔 2 時間前までの水分摂取可、術前日 24 時までの経口摂取可」となった。患者さんは、手術前夜から絶飲食とっておられる方が多く、麻酔 2 時間前まで飲水可と説明すると喜んでくれる。

c) 術後栄養療法・リハビリ

当科では、以前より肝移植後患者の術後栄養投与方法として、経腸栄養を用いてきた。術中、空腸に 9Fr 腸ろうチューブを留置し、栄養剤の注入を行ってきた。ただ、用いる栄養剤は、術後 1 日目は 5% ブドウ糖を投与し、その後、術後 2、3 日目より消化態栄養剤を希釈して投与していた。

しかし、前述の ESPEN のガイドラインでも、術後 24 時間以内の経口摂取を強く推奨している。そこで、移植翌日の昼から、5% ブドウ糖ではなく、経腸栄養剤の投与を開始することとした。栄養剤の種類に関しては、栄養のプロである管理栄養士と相談した。ホエイペプチドという抗炎症作用を有する免疫調整剤があると聞き、感染症対策に苦心していた私はすぐに移植術後への応用を決めた。2009 年秋より、従来の消化態栄養剤から、抗炎症作用を有するホエイペプチドを含有し、糖質に二糖類であるパラチノースを使用した免疫調整栄養剤（MEIN[®]、株式会社明治）に変更した。その結果、ホエイペプチド含有免疫調整栄養剤を用いた早期経腸栄養により、移植後菌血症の発生率が有意に抑制され、血糖低下作用を認めた⁷⁾。優秀かつ熱心な管理栄養士の存在が、当科の周術期栄養療法を大きく変えてくれたのである。感謝している。

リハビリに関しては、ICU 在室中もしくは、ICU を退室して外科病棟に移動してから、患者の状態を見て可及的早期に外科医がオーダーす

る。肝移植術後は、多種のカテーテルが挿入され、心電図や酸素飽和濃度測定などのモニタ類も多く、また浮腫や腹水で体動が困難である。体動が困難であるからこそ、リハビリスタッフに、術前同様、呼吸筋訓練、嚥下機能訓練、理学療法を進めていただくことが大事である。当院では、熱心なりハビリスタッフや看護師のお陰で、スムーズに嚥下機能評価や離床が図られている。

歯科衛生士も、術前に引き続き全例口腔ケアを行い、退院まで周術期の口腔内感染症発症の予防や口腔内の機能回復に努めている。

5. 周術期栄養療法の意義

前述のように、新たな肝移植周術期栄養療法として、図 8 に示すような種々の栄養療法を導入した。

そこで、術前栄養療法を 1 週間以上施行でき、かつ術後にホエイペプチド含有栄養剤を用いて早期経腸栄養を行えた症例を栄養介入あり群、行えなかった群を栄養介入なし群として、図 7 のサルコペニア群、非サルコペニア群に対し、subgroup 解析した。

- 1. 術前肝不全用経口栄養剤投与
- 2. Late evening snack (LES)導入
- 3. 術前亜鉛投与（プロマック[®]）
- 4. Immunonutrition導入
- 5. Synbiotics導入（ヤクルト400[®]+GFO[®]）
- 6. 術前経口補水療法導入（OS-1[®]）
- 7. 術後早期経腸栄養（ホエイペプチド）

図 8 新たな肝移植周術期栄養療法

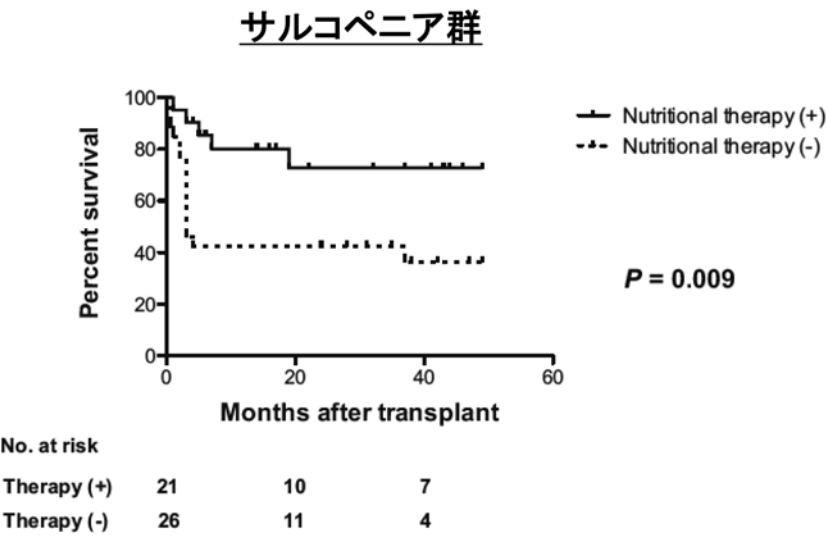


図 9 入院時サルコペニア症例における周術期栄養療法別生存率

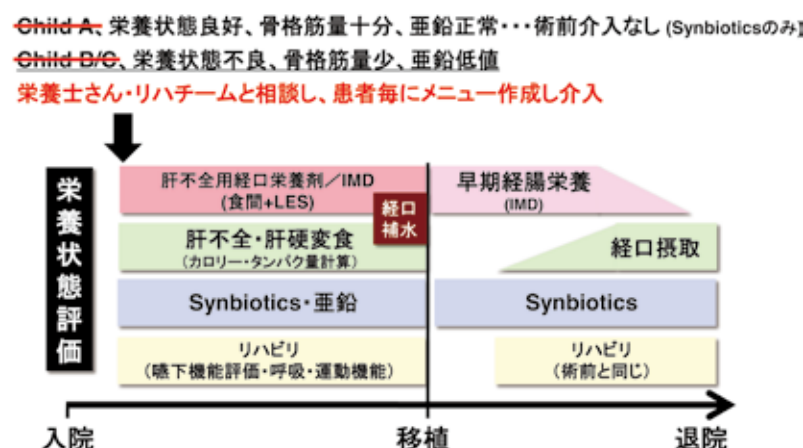


図 10 現在のオーダーメイド型肝移植周術期栄養リハビリ療法

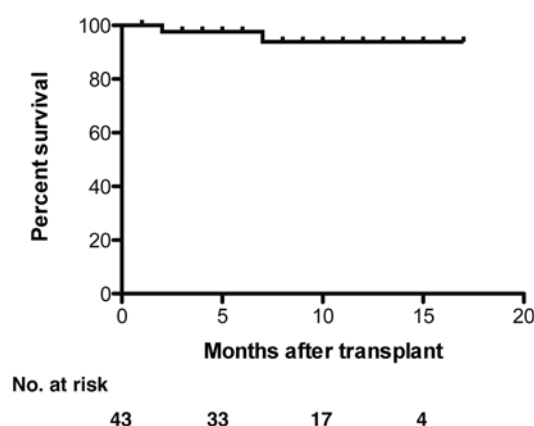


図 11 移植適応変更後の生存率

その結果、サルコペニア群では、栄養療法あり群が、栄養療法なし群に比べ、有意に術後生存率が改善した(図9)³⁾。このグラフに、肝移植周術期栄養療法の意義が凝縮されているといえよう。一方、非サルコペニア群では、栄養療法による生存率介入効果は認めたもののわずかであった³⁾。

これらの所見を踏まえ、現在当科では、図10に示すようなオーダーメイド型周術期栄養・リハビリ療法を行っている。

すなわち、以前はChild-Pugh分類も参考にしていたが、前述のように入院時骨格筋量が独立危険因子であったことより、シンプルに骨格筋量と

血中亜鉛濃度によって大別した。栄養状態良好であれば、シンバイオティクス療法のみで、栄養状態不良であれば、管理栄養士、リハビリチームと相談し、患者毎にメニューを作成し介入することにした。

6. 新たな肝移植適応

術前サルコペニアが予後不良であるとのエビデンスを踏まえ、当科では2013年1月から肝移植適応の第一条件を「自立歩行可能であること」とした。さらに、サルコペニア症例を中心に、積極

的に周術期栄養療法とリハビリテーション介入を行うこととした。

2014年5月までに43名の成人肝移植手術を施行したが、6ヶ月生存率98%と極めて良好であり、難治性拒絶反応によるグラフト不全で2名失った以外、全例良好に経過している(図11)。また、重症感染症を合併しても、致命的とはならず耐術し得た。この結果からも、術前骨格筋量がある程度保たれていることは、術後短期成績向上に極めて重要であることが示された。

7. 肝移植周術期の亜鉛動態

ウイルス性肝硬変やアルコール性肝硬変などの慢性肝疾患の進行に伴い、血清亜鉛濃度が低下することは広く知られている。しかし、その多くが非代償性肝硬変を有する肝移植患者の周術期の亜鉛動態は明らかではない。そこで、当科肝移植症例を対象に、周術期の亜鉛動態を検討した。

対象は、2008年2月から2012年4月までに当科で成人肝移植を施行した226例で、入院時の血清亜鉛濃度、各種パラメーターとの相関、肝移植後経時的推移、生体・脳死別の推移につき検討した。

1) 入院時血清亜鉛濃度：中央値は39 µg/dLと著明に低下し、88%の症例が正常下限(65 µg/dL)以下であった。

2) 各種パラメーターとの相関：血清亜鉛濃度と、年齢、性、原疾患、Child-Pugh分類、MELDスコア、プレアルブミン、BCAA/チロシン比(BTR)、アンモニア、骨格筋量との相関を検討した。

年齢、性とは相関を認めなかったが、原疾患別では、ウイルス性肝硬変やアルコール性肝硬変、原発性胆汁性肝硬変の血清亜鉛濃度は、急性肝不全に比べ、有意に低値であった。

Child-Pugh分類別では、Child-Pugh B、Cで、各々Child-Pugh Aより有意に血清亜鉛濃度が低値であった(P=0.003, P<0.001)(図12)。一方、肝移植患者の移植緊急度の指標となるMELDスコアとは有意な相関はなかった。

さらに、血清亜鉛濃度はプレアルブミン(r=0.472, P<0.001)、BTR(r=0.343, P<0.001)、アンモニア(r=-0.200, P=0.004)と有意な相関を認めたが、骨格筋量とは有意な相関を認めなかった⁸⁾。

3) 肝移植後経時的推移：肝移植後、血清亜鉛濃度は一旦低下するが、その後約2週間で正常範囲に回復し、以後も上昇を続けた(図13)⁹⁾。肝硬変による血清亜鉛濃度低下の理由として、血中アルブミン濃度の低下による尿中排泄量増加、利尿剤投与や門脈一大循環シャントによる尿中排泄量増加、門脈圧亢進による小腸粘膜障害による小腸からの吸収障害、有効肝細胞数の減少による肝内

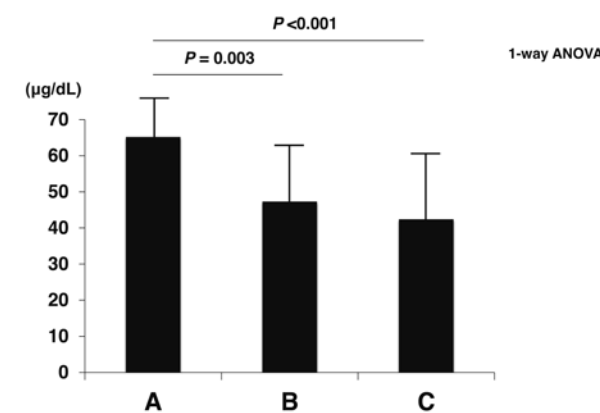


図 12 Child-Pugh 分類と血清亜鉛濃度

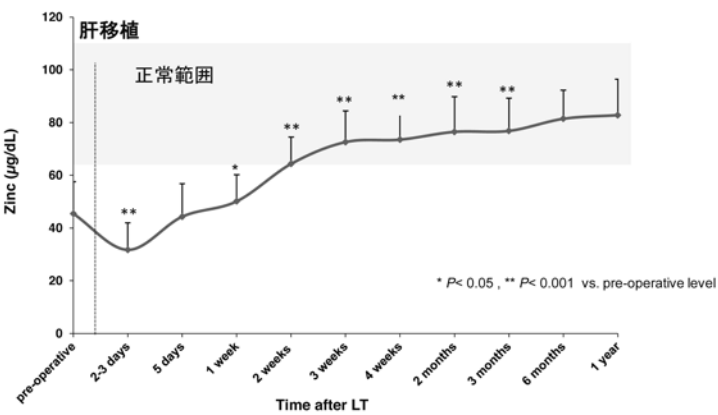


図 13 血清亜鉛濃度の肝移植後経時的推移

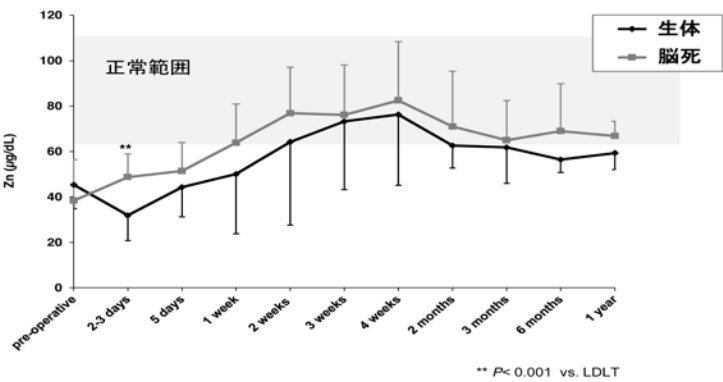


図 14 血清亜鉛濃度の生体・脳死肝移植別経時的推移

亜鉛含量の低下などが言われている。肝移植後は、これらが全て改善するため、移植後 2 週間で正常値に回復したものと思われる。

4) 生体・脳死別の推移：生体肝移植に比べ、脳死肝移植の方が、血清亜鉛濃度の回復が速やかであった (図 14)⁹⁾。この理由として、脳死肝移植では、通常、全肝をレシピエントに移植するが、生体肝移植では、右葉や左葉などの部分肝を移植する。したがって、移植する肝臓 (グラフト) の大きさが、脳死肝移植の方が大きいことに起因すると考えられる。

したがって、肝移植術前は、前述の理由により、

血清亜鉛濃度は著明に低下し、蛋白合成やアミノ酸代謝と有意な相関を認めるが、肝移植後は正常肝に置換され、肝硬変による hyperdynamic state が徐々に改善するため、亜鉛動態は劇的に改善した。

おわりに

今後も、「患者さんのベネフィット」のために、あらゆる領域において、真摯な気持ちでマーケティングとイノベーションに取り組んでいきたい。

◆文 献

1) Kaido T, Egawa H, Tsuji H, et al : In-hospital mortality in adult recipients of living donor liver transplantation, experience of 576 consecutive cases at a single center. Liver Transpl 15 : 1420, 2009

2) Kaido T, Mori A, Ogura Y, et al : Pre- and perioperative factors affecting infection after living donor liver transplantation. Nutrition 28 : 1104, 2012

3) Kaido T, Ogawa K, Fujimoto Y, et al : Impact of sarcopenia on survival in patients undergoing living donor liver transplantation. Am J Transplant 13 : 1549, 2013

4) Kaido T, Uemoto S : Direct segmental multi-frequency bioelectrical impedance analysis is useful to evaluate sarcopenia. Am J Transplant 13 : 2506, 2013

5) Weimann A, Braga M, Harsanyi L, et al : ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition, Surgery including organ transplantation. Clin Nutr 25 : 224, 2006

6) 玉井由美子, 海道利実, 秦浩一郎, 他 : 肝移植術前栄養療法の有用性に関する検討. 静脈経腸栄養 27 : 1229, 2012

7) Kaido T, Ogura Y, Hata K, et al : Effects of posttransplant enteral nutrition with an immunomodulating diet containing hydrolyzed whey peptide after liver transplantation. World J Surg 36 : 1666, 2012

8) Hammad A, Kaido T, Ogawa K, et al : Characteristics of nutritional status and the effect of pretransplant branched-chain amino acid administration in patients undergoing living donor liver transplantation. Hepatogastroenterology in press

9) Hammad A, Kaido T, Ogawa K, et al : Perioperative changes in nutritional parameters and impact of graft size in patients undergoing living donor liver transplantation. Liver Transpl, Epub ahead of print, 2014

◆海道利実略歴

1987年	京都大学医学部卒業 京都大学外科学教室入局
1988年	公立豊岡病院外科
1996年	京都大学大学院医学研究科博士課程卒業
1998年	日本学術振興会リサーチアソシエイト
1999年	京都大学 腫瘍外科 (旧第一外科) 助手
2001年	大津市民病院外科医長
2007年	京都大学 肝胆膵移植外科・臓器移植医療部 助教
2009年	京都大学 肝胆膵移植外科・臓器移植医療部 准教授

Usefulness of perioperative nutritional therapy in liver transplantation

Toshimi Kaido, Shinji Uemoto

Division of Hepato-Biliary-Pancreatic and Transplant Surgery, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

Change and innovation are essentials for advances in every field. We have developed many innovations in the field of liver transplantation. In this presentation, especially, we would like to introduce evidenced-based perioperative nutritional therapy in liver transplantation (LT).

Protein-energy malnutrition, which is common in patients with end-stage liver disease requiring LT, is closely associated with posttransplant risk of morbidity and mortality. Especially, infectious complications including sepsis often occur after LT and are the most frequent causes of in-hospital death despite recent advances in perioperative management. We reported that pretransplant nutritional status and supplementation with branched-chain amino acids (BCAA)-enriched nutrient mixture have potent impacts on the incidence of postoperative sepsis. Preoperative serum zinc level was markedly low, which showed negative correlation with ammonia level and positive correlation with prealbumin level. Moreover, early enteral nutrition with the new immuno-modulating diet enriched with whey-hydrolyzed peptide was useful to prevent posttransplant bacteremia. Most recently, we reported that sarcopenia was closely involved with post-transplant mortality in patients undergoing living donor LT and perioperative nutritional therapy significantly improved overall survival in patients with sarcopenia.

Based on these findings, we have developed a tailor-made perioperative nutritional therapy as follows.

- 1) Evaluation of nutritional status using body composition analyzer upon admission
- 2) Preoperative administration of zinc and BCAA-enriched nutrient mixture as late evening snack
- 3) Administration of probiotics and prebiotics(synbiotics)to modulate gut immunity and to prevent bacterial translocation
- 4) Perioperative rehabilitation aiming for postoperative early recovery
- 5) Preoperative oral rehydration therapy until 2 hours before anesthesia
- 6) Early enteral nutrition using a new immuno-modulating formula enriched with whey-hydrolyzed peptide

Key words : liver transplantation, sarcopenia, perioperative nutritional therapy, whey peptide, zinc

研究

神経疾患と亜鉛

武蔵野大学薬学部生命分析化学研究室¹⁾ 鈴鹿医療科学大学薬学部²⁾ 川原正博¹⁾ 定金豊²⁾ 水野大¹⁾

要 約

亜鉛は、脳内、特に海馬や大脳皮質中に高濃度で含まれており、その一部はシナプス小胞内に局在している。このシナプス内亜鉛は、神経細胞興奮時に興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸と共に放出され、神経情報の modulator として記憶・学習に重要な役割を果たすと考えられている。一方で近年、亜鉛ホメオスタシスの異常が、アルツハイマー病、脳血管性認知症、プリオン病等の神経疾患の発症に重要な役割を果たすことが報告されている。亜鉛は、アルツハイマー病においては、発症の要因となるβアミロイド蛋白の多量体化を促進し、アミロイド前駆体蛋白の ferroxidase 活性を抑制することによって発症を促進することが示唆される。

一方で、亜鉛はβアミロイド蛋白による神経毒性に対して保護的に働くことも示唆されている。また、亜鉛はグルタミン酸受容体に作用してその興奮性を抑制する一方で、脳虚血時に過剰に放出された場合には神経細胞死を引き起こし、脳血管性認知症の原因となると考えられている。従って、亜鉛は脳内において、ある場合には神経疾患の発症を促進し、ある場合には抑制するという両面の複雑な作用を果たしていると考えられる。ここでは、このような神経疾患の発症における亜鉛の役割について筆者等の研究を基に概説すると共に、神経疾患の予防・治療薬候補としてのカルノシンの可能性について述べる。

KEY WORDS カルシウムホメオスターシス、アルツハイマー病、β-アミロイド蛋白、虚血、脳血管性認知症

1. はじめに

必須金属である亜鉛 (Zn) は人体内に約 2g 含まれており、脳内、特に海馬、大脳皮質などに 100ppm 近い高濃度で含まれている。脳内の Zn の多くは酵素や機能タンパク質と結合した状態で様々な役割を果たしているが、約 10%は free のイオンとしてグルタミン酸作動性神経のシナプス小胞内に含まれており、神経細胞の興奮時にグルタミン酸とともに放出される¹⁾。Fe など多くの必須金属は、ほとんど free イオンの状態では存在しないことを考えると、Zn は奇妙な金属である。シナプスから放出された Zn は、シナプス間隙周辺の神経細胞に拡散し、NMDA 型グルタミン酸

受容体や GABA 受容体に結合して興奮性を制御し、神経情報の modulator として働くことによって、シナプス可塑性の発現および記憶形成に働いている可能性が考えられる²⁾。従って、Zn の成長期における欠乏は、神経機能の発達異常や記憶学習の異常を引き起こす³⁾。成熟ラットにおいても LTP (Long term potentiation) を抑制し、記憶学習の異常を引き起こすことや⁴⁾、シナプス小胞への Zn 取り込みを担っているトランスポーター (ZnT-3) を knock out したマウスでは空間記憶に異常が生じることも報告されている⁵⁾。

しかしながら一方で、Zn ホメオスタシスの異常 (過剰及び欠乏) が様々な神経疾患の発症に関与しているという報告が近年増加してきている。