

視鏡による病態解明 第 38 回日本臓
器保存生物医学会学術集会, 仙台,
2011 : 11/25

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

小児腸管不全の現状、予後に関する研究：

（H23－難治－一般－041）

研究分担者 和田 基 東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野 准教授

研究要旨

小児の腸管不全、なかでも先天性あるいは新生児、乳児期に発症した腸管不全は早期に肝機能障害(IFALF)を来たしやすく、その治療が困難であることが知られている。発症年齢が18歳未満の症例、1歳未満の症例のデータを抽出し、解析することにより、小児腸管不全、中でも先天性あるいは新生児、乳児期に発症した腸管不全症例の治療成績、予後の解析を行った。

重症腸管不全の成績向上には、残存腸管の機能を最大限に活用し、肝障害、敗血症などの静脈栄養の合併症を予防・治療するとともに、小腸移植の必要な症例に対しては適切にその適応と時期を考慮する治療戦略が必要と考えられた。

A. 研究目的

小腸移植は静脈栄養からの離脱が困難な不可逆的重症腸管不全の治療として期待されているが、これまで日本国内の腸管不全症例数やその治療の実態は不明であった。小児の腸管不全、なかでも先天性あるいは新生児、乳児期に発症した腸管不全は早期に肝機能障害（腸管不全関連肝機能障害＝intestinal failure associated liver disease (IFALF)）を来たしやすく、その治療が困難であることが知られている。IFALD から不可逆的肝不全を来した腸管不全症例は肝臓-小腸同時移植あるいは多臓器移植の適応となるが、小児の IFALD 症例の場合、小児の脳死ドナーからの移植が制限されている日本国内ではこれらの症例を救命することは極めて困難である。厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業、小腸機能不全の治療指針の作成に関する研究によって得られた腸管不全症例のデータのうち、発症年齢が18歳未満の症例、1歳未満の症例のデータを抽出し、解析することにより、小児腸管不全、中でも先天性あるいは新生児、乳児期に発症した腸管不全症例の治療成績、予後の解析を行った。

B. 研究方法

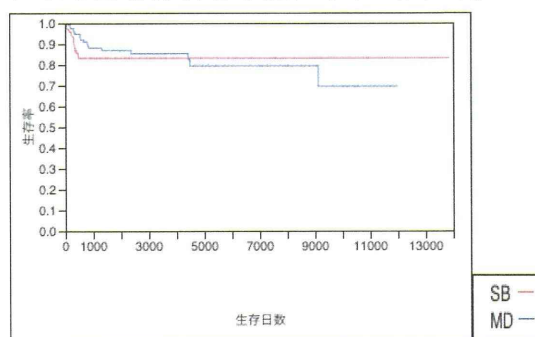
2006年1月～2011年6月までに各施設で治療した腸管不全症例を対象にアンケート調査を行い、二次調査 症例調査票に回答のあった、68施設からの354例（全症例（T）：短腸症候群（SB）194例、腸管運動機能不全（MD）152例、その他8例）のうち、18歳未満発症症例（小児症例（P）：292例、SB139例、MD145例、その他8例）、1歳未満発症の先天性あるいは新生児、乳児期に発症した腸管不全症

例（先天性/乳児症例（C/I）：222例、SB99例、MD119例、その他4例）、さらに生存率に関しては2006年1月以降出生の118例（SB62例、MD56例）を対象とし、原疾患、生存率、死亡原因、静脈栄養からの離脱などについて解析した。生存率、静脈栄養離脱率はKaplan-Meier法を用い、SB/MD2群間はWilcoxon法で検定した。

C. 結果

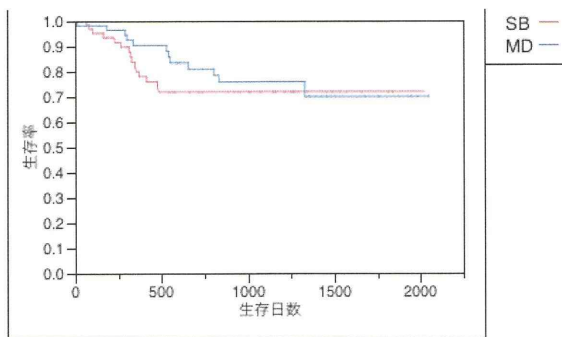
年齢、男女比、原疾患、転帰を表に示す（表1）。

生存分析：1歳未満発症の先天性あるいは新生児、乳児期に発症した腸管不全症例（先天性/乳児症例（C/I））のKaplan-Meier法による生存分析を下記に示す（図1）。



SBでは、死亡原因について記載のあった13例中7例が肝不全、2例が敗血症であったのに対し、MDでは15例中5例が肝不全、5例が敗血症であった。

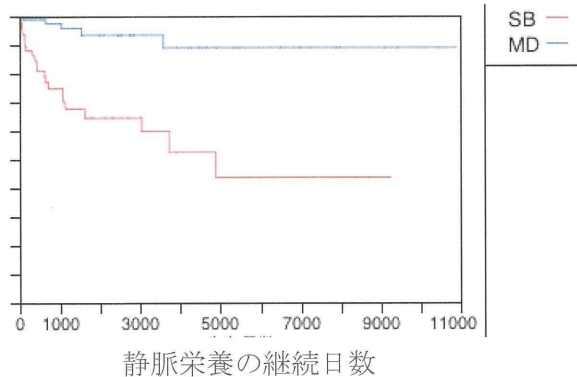
本研究の調査では、各施設で2006年1月1日から2011年6月30日の間に診療を行った症例を対象としているため、2005年12月以前に死亡した症例は対象となっていない。特に発症早期の生存率が実際より高く見積もられる可能性があると考えられたため、2006年1月以降に出生した症例のみを対象として同様に生存分析を行った（図2）。



SB の死亡率は 28.3%、MD の死亡率は 30.0% ($p=0.26$) であった

静脈栄養からの離脱

乳児腸管不全症例 (C/I) を対象とした静脈栄養からの離脱についての解析を示す (図 3)



SB の静脈栄養離脱率は 56.4%、MD は 11.1% と有意に SB の離脱率が高かった ($p<0.001$)。

D. 考察

本邦において小児腸管不全症例、特に先天性あるいは新生児、乳児期に発症した腸管不全症例の多く (推定で 80%以上の症例) は小児外科学会認定施設において治療、管理されていると推測される。一次調査は小児外科学会認定施設を含む 302 施設を対象とし、142 施設から回答を得て (回答率 47%)、457 例の回答が得られていたため、本研究 (二次調査) は本邦小児腸管不全の 20~40% を網羅していると推測される。本研究で得

られた先天性あるいは新生児、乳児期に発症した腸管不全症例は、2006 年 1 月~2011 年 6 月の 4.5 年間に 118 例であることから、本邦における先天性あるいは新生児、乳児期発症腸管不全症例は年間 65~130 例発生していると推測される。トロントからの先天性/新生児発症の短腸症候群の発生頻度は 10 万出生に 24.7 例と報告されており、本邦の年間出生数 107 万人に当てはめると先天性/新生児発症の短腸症候群だけで年間約 250 例発生することになるが、本研究で得られた結果はこれよりも少ない。

2006 年 1 月~2011 年 6 月の 4.5 年間に先天性あるいは新生児、乳児期に発症した腸管不全症例の生存解析の結果、これらの症例の発症早期 (1~2 年以内) の死亡率は SB、MD とともに約 30%であった。これは欧米における小児腸管不全の死亡率と同等一やや良好な結果であった。本研究で回答のあった施設は本邦の施設の中では小児腸管不全の経験数の多い中心的な施設が多いため、これらの施設の成績は他のやや小規模で経験症例数の少ない施設よりも成績が良好である可能性があるため、実際の本邦の先天性あるいは新生児、乳児期に発症した腸管不全症例の成績はこれよりもやや劣る可能性はある。新生児、乳児期に発症した腸管不全症例の発症早期の死亡原因の多くは腸管不全に関連した肝機能障害 (IFALD) であった。これらの症例の死亡時の体格は体重 10kg 以下、多くは 5 kg 以下であり、こうした症例に対し、欧米では小児脳死ドナーからの肝臓-小腸移植あるいは多臓器移植が行われるが、本邦では改正臓器移植法施行以後も依然として小児脳死ドナーからの臓器提供はほとんど行われておらず、成人

ドナーからの肝臓-小腸移植で対応することも技術的にもかなり困難であることを考慮すると、こうした症例を本邦で欧米と同じように救命することはほぼ不可能である。最近、IFALD、特に新生児、乳児期に発症した腸管不全に関連した胆汁うっ滞を伴う IFALD に対し、 ω 3 系脂肪酸を多く含む精製魚油由来の静脈注射用脂肪製剤の効果が報告されている。この製剤は欧州では古くから静脈注射用脂肪製剤使用されているが、米国 FDA 未承認の製剤で、ボストン小児病院などを中心に治験中であるが、北米で小児の IFALD に対し使用されるようになったから、IFALD による死亡率は 1/4-1/5 に減少し、小児の肝臓-小腸移植あるいは多臓器移植実施数も減少傾向にある。本邦においてもこの製剤が承認され、広く使用されることにより、小児 IFALD による死亡率が減少することが期待される。

発症早期の IFALD による死亡を回避できた腸管不全症例も静脈栄養から離脱できない限り、頻度は発症早期よりも減少するものの IFALD や敗血症などのため一定の割合で死亡に至る可能性がある。SB 症例は残存腸管が極めて短い（一般的な目安として回盲弁のない場合は残存小腸が 40cm 未満、回盲弁のある場合は残存小腸 20 cm 未満）重症の症例を除き、静脈栄養から離脱できる可能性があるが、MD 症例の多くは静脈栄養から離脱困難である。静脈栄養からの離脱率は SB 症例で MD 症例よりも有意に高い ($p < 0.001$)。腸管不全の発症早期、すなわち 2-3 歳以降の死亡率は SB 症例よりも MD 症例の方が高く、静脈栄養から離脱困難な重症 MD 症例の多くは小腸移植の適応となると考えられる。SB 症例の 2-3 歳以降の

死亡率は MD 症例よりも低い、胆汁うっ滞や肝胆道系酵素の上昇が目立たないものの門脈圧亢進症などがゆっくりと進行し、カテーテル感染症や消化管出血などを契機に急激に肝不全に至る症例が頻度は低いものの存在するため注意が必要である。こうした症例は肝臓-小腸移植の適応となり、適切に適応を判断し移植することにより救命可能である。

E. 結論

重症腸管不全の成績向上には、残存腸管の機能を最大限に活用し、肝障害 (IFALD)、敗血症などの静脈栄養の合併症を予防・治療するとともに、小腸移植の必要な症例に対しては適切にその適応と時期を考慮する治療戦略が必要と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

和田 基 脳死小腸移植の現状と問題点
小児外科 2011 ; 43/1

和田 基 小腸移植の歩みと世界の趨勢
と展望 移植 2011 ; 46/6

仁尾正記 和田 基 脳死小腸移植の現状と問題点
日本消化器病学会雑誌 2011 ; 108/5

Ueno T Wada M Current status of intestinal transplantation in Japan.

Transplant Proc 2011 ; 43/6

2. 学会発表

M. Wada Experience of a sequential intestinal transplantation after a living-related liver transplantation for a patient with intestinal failure related liver disease

第 44 回 PAPS 2011 ; 4.11 Mexico
Cancun

和田 基 小児腸管不全に対する治療戦略 小腸移植を中心に (Intestinal failure in pediatric surgery Current strategies for pediatric intestinal failure with or without associated liver dysfunction) (英語)

第 111 回 日本外科学会定期学術集会
紙上開催

和田 基 ここがおかしい小児保険診療 小腸移植に関わる費用の分析保険適応に向けての取り組み

第 48 回 日本小児外科学会学術集会
2011 ; 7.20 東京

和田 基 残存小腸 40cm 以下の小児短腸症候群 (Pediatric Ultra Short Bowel Syndrome, PUSB) の治療成績に関する検討 PSJM 2011 2011 ; 10.27 大阪

山木 聡史 和田 基 小腸グラフト潰瘍に対する抗 TNF- α 製剤 (adalimumab) の使用経験 第 23 回 日本小腸移植研究会
2011 ; 3.12 熊本

山木 聡史 和田 基 脳死小腸移植後の難治性小腸グラフト潰瘍に対する抗 TNF- α 製剤 (adalimumab) の使用経験

第 48 回 日本小児外科学会学術集会
2011 ; 7.20 東京

工藤 博典 和田 基 小腸移植後拒絶反応ラットモデルを用いた腸管マクロファージサブセット変化の検討

第 47 回 日本移植学会総会
2011 ; 10.5 仙台

和田 基 『小腸移植の現状と今後の課題』 第 8 回 肝膵小腸移植研究会
2011 ; 10.14 新潟

和田 基 『Infection after Pediatric Transplantation』 第 12 回 Congress of the Asian Society of Transplantation, Seoul, Korea 2011 ; 9/28

H. 知的財産の出願・登録状況
なし

【結果】年齢、男女比、原疾患、転帰を下表に示す（表1）

	発症年齢 (平均)	現在の年 齢 (平均)	男女比 (男：女)	原疾患	短腸症候 群	腸管運動機能 不全、その他	転帰	静脈 栄養
全症例 (T)	0～98 (9.7)	0～99.8 (17.6)	182:172	SB: 194 MD: 152 その他:8				
小児症例 (P)	0～17.7 (1.5)	0～52.3 (9.8)	144:148	SB: 139 MD: 145 その他:8	腸軸捻転: 59 腸閉鎖: 39 壊死性腸炎: 10 腹壁破裂: 7 クローン: 6 その他: 18	ヒルシュ: 31 類縁疾患: 66 CIIPS: 28 MMIHS: 18 MD その他: 2 難治性下痢: 5 その他: 3	生存: 257 死亡: 35	継続: 159 離脱: 41 不明: 57
乳児症例 (C/I)	0～0.9 (0.0)	0～37.6 (7.6)	103:119	SB: 99 MD: 119 その他:4	腸軸捻転: 39 腸閉鎖: 33 壊死性腸炎: 10 腹壁破裂: 7 その他: 10	ヒルシュ: 29 類縁疾患: 57 CIIPS: 18 MMIHS: 15 難治性下痢: 3 その他: 1	生存: 189 死亡: 33	継続: 118 離脱: 29 不明: 42
乳児症例 2006.1～	0～0.4 (0.0)	0～5.5 (2.5)	58:60	SB: 62 MD: 56	腸軸捻転: 22 腸閉鎖: 18 壊死性腸炎: 10 腹壁破裂: 5 その他: 7	ヒルシュ: 18 類縁疾患: 28 CIIPS: 4 MMIHS: 6	生存: 91 死亡: 27	継続: 62 離脱: 12 不明: 17

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

小腸機能不全の小腸リハビリにおける外科的治療に関する研究：

（H23－難治－一般－041）

研究分担者 星野 健 慶應義塾大学医学部 小児外科 講師

研究要旨

小腸運動機能不全症例 147 例中 21 例が死亡した。CIIPS 以外は生直後から短期間で病態が増悪していた。生存例のうち 14% は完全 CV 依存であり、将来の小腸移植候補と考えられた。それ以外は腸管リハビリテーション積極導入のよい適応と考えられた。

A. 研究目的

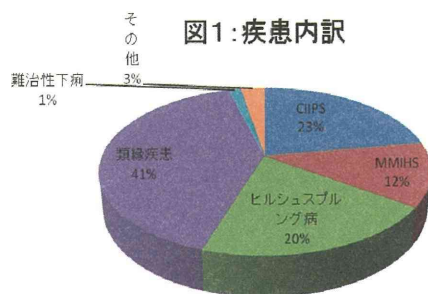
小腸機能不全治療指針の作成にあたり、まず、小腸不全患者の現状を把握する必要がある。今回実施した2次調査のデータをもとに、予後が把握しづらい「小腸運動機能不全」をきたす疾患群のデータからそれらの quality of life (QOL)に焦点をあて、検討した。

B. 研究方法

2次調査から得られたデータのうち、「運動不全」症例を抽出し、この疾患群を対象とした。QOLを評価する項目として、疾患の内訳、転帰、年齢、中心静脈栄養の依存度を調査した。

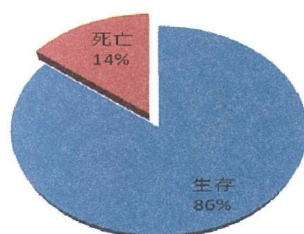
C. 研究結果

運動機能不全症例は147例集計された。疾患の内訳を図1に示す。



これらの147例中14%の21例が死亡、126例が生存していた(図2)。

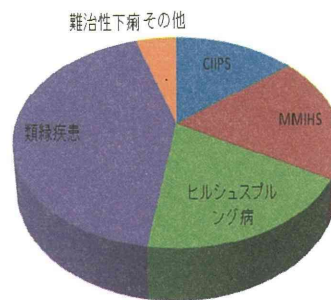
図2: 転帰



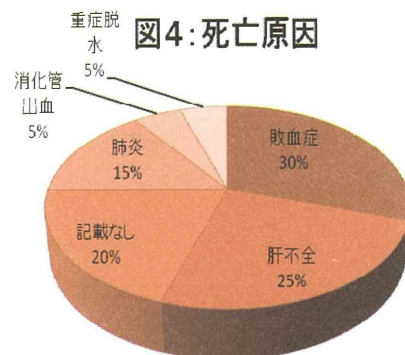
・死亡例について

死亡例の疾患内訳(図3)は全体の疾患内訳とほぼ同様であり、疾患による差異はみられない。

図3: 死亡例の疾患内訳

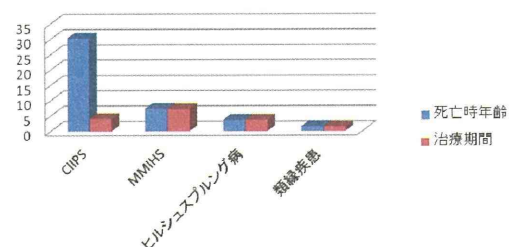


死亡原因(図4)については、20%が記載がなく、正確ではないが、小腸不全の管理上問題となる敗血症、肝不全が半数以上を占めた。



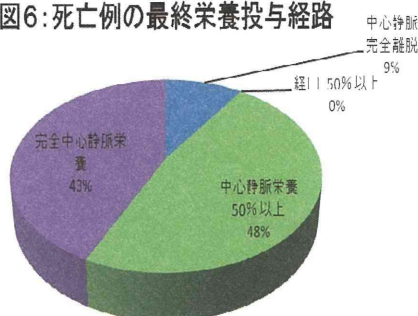
死亡時年齢を疾患別にみると(図5)、CIIPSについては、治療開始年齢がほかの疾患に比べて高い傾向がみられた。

図5: 死亡時年齢と治療期間



死亡例における栄養投与経路（図6）は、そのほとんど（91%）が中心静脈栄養に頼っており、これらの死因は敗血症、肝不全といったCVに起因するものであった。一方、CVの完全離脱症例も死亡例に2例含まれており、これらの死因は、重症脱水、肺炎であった。

図6: 死亡例の最終栄養投与経路



・生存例のQOLについて

経口が可能であり、CV依存度が低いものが多いQOLが高いと考えると、CV完全離脱症例30%、経口栄養50%以上症例21%と全体の51%に相当する(図7)。生存例の栄養投与経路別で現在年齢を検討した(図8)。CV完全離脱例は中央値9.9歳(0.3~36.3歳)、50%以上経口可能症例は中央値6.4歳(0.3~31.7歳)、CV依存50%以上の中央値6.4歳(0.3~64.6歳)、完全CV依存例は14.6歳(1.2~40.4歳)であった。治療期間はそれぞれ、中央値で6.7年、4.9年、3.5年、10.1年であった。

E. 結論および考察

・死亡例について

機能不全の中でもヒルシュ類縁疾患は死亡までの治療期間が最も短く、病態は急速に増悪すると考えられ、救命のためには、初期治療が重要であることが示唆された。

・生存例のQOLについて

生存例の49%がCVに頼った生活を強いられている。特に生存例の14%を占める完全中心静脈栄養で生活している患者の治療期間は中央値で10年を超えている。長期CV栄養による合併症はいずれ必発であり、現在の生存例のQOLが保たれる可能性は低く、近い将来、小腸移植治療を考慮すべき集団と位置付けることができる。CV依存度が50%以上症例は35%にみられるが、治療期間はまだ3.5年であり、今後の腸管リハビリテーションの積極的な導入によっていかにこれらをCV離脱へもっていくかがQOL向上の鍵となると考えられる。

F. 研究発表

論文発表・学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

特許取得・実用新案登録
なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果に刊行に関する一覧表

雑誌

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ueno T, Wada M, Hoshino K, Yonekawa Y, Fukuzawa M.	Current status of intestinal transplantation in Japan.	Transplant	43 巻 6 号	p2405-2407	2011
Kono T, Ashida T, Ebisawa Y, Chisato N, Okamoto K, Katsuno H, Maeda K, Fujiya M, Kohgo Y, Furukawa H	A new antimesenteric functional end-to-end handsewn anastomosis: surgical prevention of anastomotic recurrence in Crohn's disease.	Dis Colon Rectum.	54 巻 5 号	p 586-592	2011
和田基、工藤博典、仁尾正記	小児移植医療—最近の話題	小児外科	43 巻 1 号	p 40-44	2011
仁尾正記、和田基、佐々木英之、風間理郎、西功太郎、福澤太一、田中拓、工藤博典、山木聡史	脳死小腸移植の現状と問題点	日本消化器病学会雑誌	108 巻 5 号	p 753-758	2011
和田基	法改正後の移植の現状と問題点	移植	46 巻 6 号	p 426-431	2011
Hayashida M, Matsuura T, Saeki I, Yanagi Y, Yoshimaru K, Nishimoto Y, Takahashi Y, Fujita K, Takada N, Taguchi S, Uesugi T, Hirose R, Taguchi T	Association of lymphocyte crossmatch and the outcome of intestinal transplantation in swine	Pediatr Surg Int	27 巻 3 号	p 279-281	2011
阪本靖介、笠原群生、小川絵里、上本伸二	小児 NST 病態栄養シリーズ：短腸症候群 テーマ：18 小腸移植	小児外科	43 巻 4 号	p 426-430	2011

上野豪久	法改正後の移植の 現状と問題点	移植	46 卷 6 号	p 432-437	2011
上野豪久、福澤正洋	小腸移植の術後管 理	小児外科	43 卷 1 号	p 45-49	2011
上野豪久	本邦小腸移植症例 登録報告	移植	46 卷 6 号	p 559-561	2011

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Current Status of Intestinal Transplantation in Japan

T. Ueno, M. Wada, K. Hoshino, Y. Yonekawa, and M. Fukuzawa

ABSTRACT

The development of total parenteral nutrition (TPN) has dramatically improved the prognosis of patients afflicted with intestinal failure. However, TPN-related complications, which remain a problem for patients with intestinal failure can be addressed by intestinal transplantation, which can significantly improve their prognosis and quality of life. The first intestinal transplantation in Japan occurred in 1996. Of the 17 intestinal transplantations performed to date, six were obtained from deceased donors and 11 from living donors. The primary indications were: short gut syndrome ($n = 8$), intestinal function disorder ($n = 7$), and retransplantation ($n = 2$). In our experience, the 1-year and 5-year patient survival rates are 87% and 69%. All nine patients receiving transplants in the last 7 years have survived, which seem to be acceptable results for the treatment of intestinal failure. Relatively few intestinal transplantations have been performed to date, mainly due to the lack of national health insurance coverage for the procedure and the ban of the use of donors below 15 years of age. Liver failure patients are also ineligible because liver-intestine or multiorgan transplants are not allowed by current guidelines. Case numbers may increase in the future as the result of allowing for pediatric donors in the new Act on Organ Transplantation, which went into effect in July 2010. We continue to work on reforming national insurance coverage to cover multiorgan transplantations.

THE PROGNOSIS FOR SHORT GUT SYNDROME and intestinal failure has improved dramatically owing to the development of total parenteral nutrition (TPN). However, TPN-related complications, such as central venous catheter infection, thrombosis of venous access, and parenteral nutrition-associated cholestasis, are still major problems for patients with intestinal failure. Intestinal transplantation can significantly improve their prognosis and their quality of life.

The first intestinal transplantation in Japan was performed in 1996. As of September 2010 the total number of intestinal transplantations in Japan has reached to 20 cases. Herein we have reviewed the current status of intestinal transplantation in Japan and discussed existing issues.

METHODS

The Japanese intestinal transplantation registry was updated and published in 2009.¹ Data up to June 2010 were added from institutions performing transplantations. Herein we have reviewed the patient profiles, procedures, and outcomes of Japanese intestinal transplantation based on currently available data. Data were analyzed using the JMP software package, version 8.0 (SAS Institute, USA).

RESULTS

In Japan, 17 intestinal transplantations were performed on 15 patients by June 2010. Six cases involved deceased donors; the others, living related donors. The annual numbers of intestinal transplantations, according to organ donation type, are shown in Fig 1.

There were nine male and six female recipients. The age distribution of the recipients is shown in Fig 2. Two-thirds of the patients were over 7 years old. The indications for intestinal transplantation are shown in Fig 3. Approximately half of the patients had conditions that result in short gut syndrome. Most patients received isolated intestinal transplants. There was one simultaneous liver-intestine transplantation from a living related donor. However, there was one

From Pediatric Surgery, Osaka University (T.U., M.F.), Osaka, Japan; Pediatric Surgery, Tohoku University (M.W.); Surgery, Keio University (K.H.); HBP Surgery and Transplantation, Kyoto University (Y.Y.), Kyoto, Japan.

Address reprint requests to Takehisa Ueno, Pediatric Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan. E-mail: ueno@ped surg.med.osaka-u.ac.jp

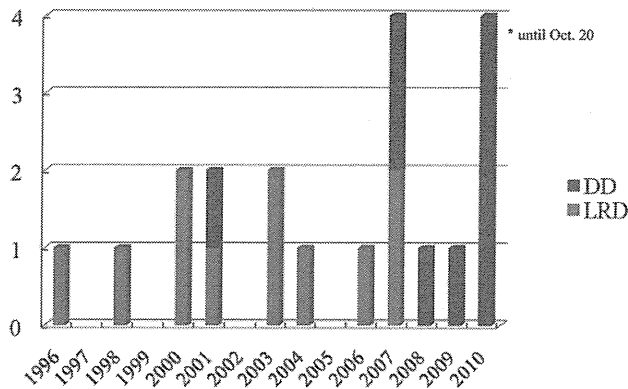


Fig 1. Number of intestinal transplantations by year and source. DD, deceased donor; LRD, living related donor.

isolated case of intestinal transplantation followed a living related donor liver graft.

Patient and graft survival as of August 2010 are shown in Kaplan-Meier plots (Figs 4 and 5). The 1-year and 5-year patient survival rates were 87% and 69%, respectively. These rates were comparable to those from the international intestinal transplant registry. Moreover, there was 100% survival among the nine patients whose transplantations were performed in the last 7 years since September 2003. Three patients died due to infections. There was one mortality due to posttransplant lymphoproliferative disease.

Graft function in terms of TPN-dependence was excellent. All patients became TPN-free after intestinal transplantation, although 55% of patients require continuous or intermittent intravenous fluid support. However, peripheral intravenous fluid therapy is not life-threatening.

DISCUSSION

The outcomes of intestinal transplantation have been improving. In our experience, the 1-year and 5-year patient survival rates were 87% and 69%. All nine patients receiving transplants in the last 7 years have survived which are considered acceptable results for the treatment of intestinal failure. Our results in Japan are comparable with those worldwide, although there are only one or two cases performed per year, whereas there have been over 2000 intestinal transplantations undertaken worldwide.

There were two major reasons for the relative paucity of intestinal transplantations in Japan. One reason is the lack of available organs. For a long time, only relatively few

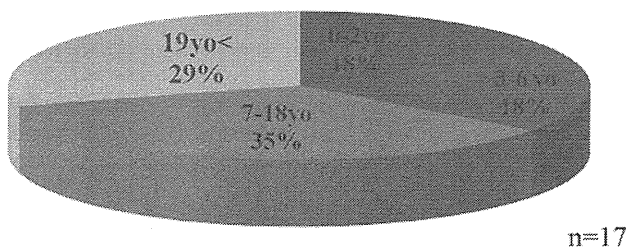


Fig 2. Recipient age distribution.

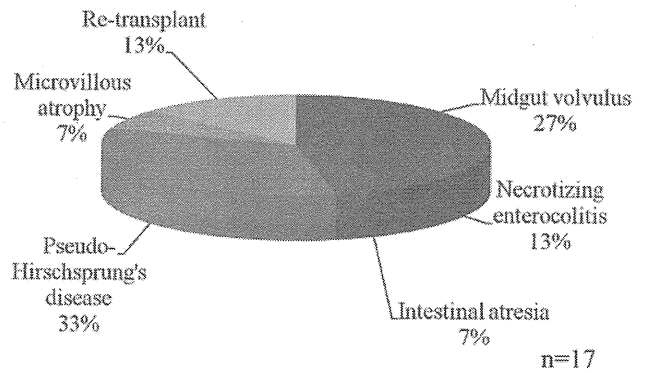


Fig 3. Indications for intestinal transplantation.

donations were obtainable from deceased donors in Japan. As with other solid organs, most intestinal transplantations in Japan used living related donors. However, the situation has changed due to a new Act on Organ transplantation law effective July 2010; the estimated number of deceased donations is predicted to increase by ten-fold, alleviating the shortage of organs.

The financial barrier is the other, more profound reason preventing greater use of intestinal transplantation in Japan. Since the procedure is not covered by health insurance, either the patient or the transplant institution must pay the considerable costs out of pocket.

Some patients with short gut syndrome develop liver failure. They need simultaneous liver-intestine transplants, which presents a reduced risk of an acute rejection episode than an isolated intestinal transplant because the liver appears to display protective effects on the intestinal graft according to small bowel transplant registry 2009. Current organ allocation guidelines do not allow for simultaneous combined liver-intestine organ retrieval; thus, a simultaneous liver-intestine transplant is impossible from deceased donor sources. Isolated intestinal transplants have been attempted from deceased donors following living related liver transplantation, a so-called sequential combined liver-intestine transplantation.

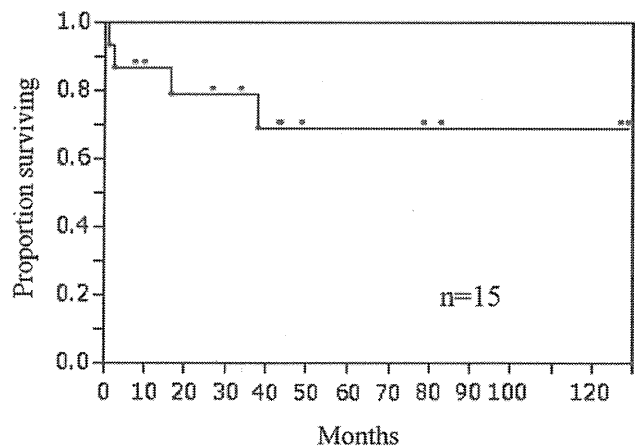


Fig 4. Patient survival.

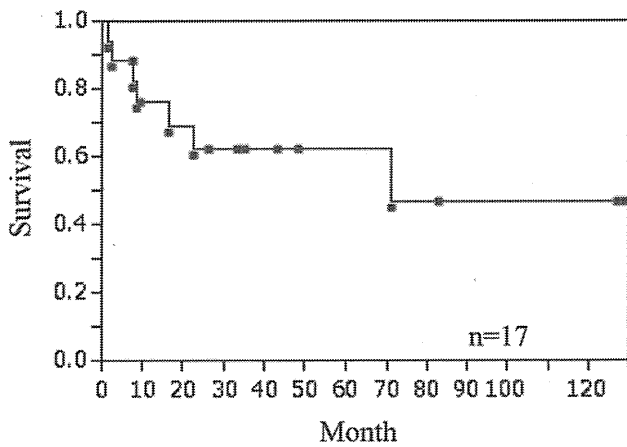


Fig 5. Graft survival.

Previously the laws on organ transplantation banned the use of donors below 15 years of age. This is the main reason why only one-third of recipients were under 7 years old. Intestinal transplantation for infants was not previously possible because of the organ size mismatch. Such patients

will benefit from intestinal transplants in the future. Moreover, younger patients sometimes develop liver failure.² Multiorgan transplantation is a good choice for such patients.³

In conclusion, since intestinal transplantation in Japan has yielded satisfactory results, indications for the procedure must be expanded. The national health insurance should cover intestinal transplantations to save patients from suffering TPN-related complications. Systems for combined simultaneous liver-intestine and multiorgan transplantations should be developed. We continue to work on reforming national health insurance coverage to realize multiorgan transplantation in Japan.

REFERENCES

1. The Japanese Society for Intestinal Transplantation: A report of Japanese intestinal transplant registry. *Ishoku* 44:589, 2009
2. Wales PW, de Silva N, Kim J, et al: Neonatal short bowel syndrome: population-based estimates of incidence and mortality rates. *J Pediatr Surg* 39:690, 2004
3. Tzakis AG, Kato T, Levi DM, et al: 100 multivisceral transplants at a single center. *Ann Surg* 242:480, 2005; discussion 491

A New Antimesenteric Functional End-to-End Handsewn Anastomosis: Surgical Prevention of Anastomotic Recurrence in Crohn's Disease

Toru Kono, M.D., Ph.D.¹ • Toshifumi Ashida, M.D., Ph.D.²
 Yoshiaki Ebisawa, M.D., Ph.D.¹ • Naoyuki Chisato, M.D., Ph.D.¹
 Kotaro Okamoto, M.D., Ph.D.³ • Hidetoshi Katsuno, M.D., Ph.D.⁴
 Kotaro Maeda, M.D., Ph.D.⁴ • Mikihiro Fujiya, M.D., Ph.D.³
 Yutaka Kohgo, M.D., Ph.D.³ • Hiroyuki Furukawa, M.D., Ph.D.¹

1 Division of Gastroenterologic and General Surgery, Department of Surgery, Asahikawa Medical University, Asahikawa, Japan

2 Inflammatory Bowel Disease Center, Higashi-Tokushukai Hospital, Sapporo, Japan

3 Division of Gastroenterology and Hematology/Oncology, Department of Medicine, Asahikawa Medical University, Asahikawa, Japan

4 Department of Surgery, Fujita Health University, Nagoya, Japan

BACKGROUND: Recurrence of Crohn's disease usually occurs at anastomotic sites.

OBJECTIVE: A new anastomosis technique (Kono-S anastomosis) designed to minimize anastomotic restenosis was compared with conventional anastomoses.

DESIGN AND SETTINGS: The Kono-S anastomosis technique was first used for Crohn's disease in 2003 at the Asahikawa Medical University Hospital. The resection is accomplished by transecting the bowel with a linear cutter so that the mesentery side is located in the center of the stump. Both stumps are sutured to create a supporting column to maintain the diameter and dimension of the anastomosis. Longitudinal enterotomies are made at the antimesenteric sides of the

2 segments of intestine. The side-to-side antimesenteric anastomosis is then performed in transverse fashion. The medical records and follow-up details of all patients undergoing this procedure were reviewed.

PATIENTS: From 2003 to 2009, 69 patients with Crohn's disease who underwent Kono-S anastomosis (group S) were compared with 73 historical patients with Crohn's disease who underwent conventional anastomosis (group C) from 1993 to 2003.

MAIN OUTCOME MEASURES: A Kaplan-Meier analysis of the follow-up data on surgical recurrence at the anastomosis was performed. The endoscopic recurrence score at the anastomosis was calculated.

RESULTS: The median endoscopic recurrence score in group S was significantly lower than that in group C (2.6 vs 3.4; $P = .008$). The Kaplan-Meier analysis showed a lesser probability of anastomotic surgical recurrence in the S group at 5 years (0% vs 15%; $P = .0013$). The absence of postoperative infliximab did not affect the restenosis rate in group S.

LIMITATIONS: This study was limited by its historical retrospective nature.

CONCLUSION: The Kono-S anastomosis appears to be effective in preventing anastomotic surgical recurrence in Crohn's disease.

Funding/Support: This work was supported by a Grant-in-Aid 22591475 for Scientific Research provided by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan.

Financial Disclosures: None reported.

Presented at the meeting of Digestive Disease Week 2010, New Orleans, LA, May 2 to 5, 2010.

Correspondence: Toru Kono, M.D., Ph.D., Gastroenterologic and General Surgery, Department of Surgery, Asahikawa Medical University, 2-1-1-1 Midorigaoka-Higashi, Asahikawa, Japan. E-mail: kono@asahikawa-med.ac.jp.

Dis Colon Rectum 2011; 54: 586–592
 DOI: 10.1007/DCR.0b013e318208b90f
 ©The ASCRS 2011

KEY WORDS: Crohn's disease; Anastomosis; Restenosis; Surgical recurrence; Infliximab.

Despite steady progress in the medical management of Crohn's disease (CD) involving antibody therapy and immunotherapy, the percentage of CD patients who require surgery remains extremely high, with 74% to 80% reportedly undergoing surgery for stricturing and perforating disease.¹⁻⁴

Operative therapy aims to resolve disease-related symptoms and is not "curative." Postoperative recurrences are common, and often require abdominal surgery for anastomotic strictures related to recurrence at the anastomotic site. Indeed, within 1 week after operation, histopathological findings of recurrence CD may be seen,⁵ and the incidence of endoscopically detected recurrence reaches 70% to 90% at 1 year postoperatively,^{6,7} thereby predisposing such patients to develop symptomatic stenosis.

A recent meta-analysis of the postoperative outcomes of different anastomotic techniques demonstrated that there was no significant difference between groups in terms of perianastomotic disease recurrence or the need for reoperation owing to perianastomotic recurrence.⁸

We designed an antimesenteric functional end-to-end handsewn anastomosis (Kono-S anastomosis) technique to avoid the restenosis caused by recurrent CD at the anastomosis. We have assessed the short-term results and complications, endoscopic recurrence score at the anastomosis, and rate of surgical recurrence after Kono-S anastomosis, and compared these outcomes with conventional sutured or stapled anastomosis in patients operated on by the same surgical team.

MATERIALS AND METHODS

One hundred fifty-one patients who were given a diagnosis with CD and underwent a bowel resection (with or without stricturoplasty) for CD at the Asahikawa Medical University Hospital or Fujita Health University Hospital from 1993 to 2009 were included in this retrospective study. All patients received regular follow-up at the Asahikawa Medical University Hospital, the Higashi-Tokushukai Hospital, and/or the Fujita Health University Hospital. The diagnosis of CD was assessed according to conventional clinical, radiologic, endoscopic, and histologic criteria.

From 2003 to 2009, 69 patients underwent the Kono-S anastomosis after resection for CD at the Asahikawa Medical University Hospital (67 patients) and the Fujita Health University Hospital (2 patients). The historical comparison group of 82 consecutive patients underwent either a handsewn end-to-end or side-to-side anastomosis with a single layer of continuous Gambee absorbable sutures or a stapled functional end-to-end anastomosis at the Asahikawa Medical University Hospital from 1993 to 2003.

The medical records and follow-up details of all patients were retrieved. Total endoscopy surveillance was scheduled 6 months postoperatively and annually thereafter

by gastroenterologists who were blinded. The study used the endoscopic recurrence scoring system at anastomosis developed by Rutgeerts et al.⁷ The scores were as follows: i0, no lesions; i1, 5 or fewer aphthous lesions; i2, more than 5 aphthous lesions with a normal mucosa between the lesions or skipped areas of the larger lesions, or lesions confined to the ileocolonic anastomosis; i3, diffuse aphthous ileitis with diffusely inflamed mucosa; and i4, diffuse inflammation with large ulcers, nodules, and/or narrowing. Endoscopic recurrence was defined by an endoscopic score of i2, i3, or i4. Endoscopic remission was defined by a score of i0 or i1.

The primary outcome parameters of the present study were the 1) endoscopic recurrence score at the anastomosis; 2) the rate of surgical recurrence, defined as reoperation requiring resection for recurrent anastomotic disease after Kono-S anastomosis. A reoperation for CD at another site was excluded. These outcomes were compared with conventional sutured or stapled anastomosis.

This retrospective study protocol was approved by the each local ethics board.

Statistical Analysis

Quantitative data are presented as the median. The range is given when appropriate. All data were analyzed based on the intention-to-treat principle. The statistical analysis was performed using the IBM-SPSS software package, version 18.0J for Windows (Tokyo, Japan) and the GraphPad Prism 4 statistics program (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). The nonparametric Mann-Whitney *U* test was used to compare quantitative variables between the 2 groups. The χ^2 test or Fisher exact probability test was used to compare categorical variables between 2 groups. The absolute number of surgical reinterventions and the interval between the primary resection and re-resection was determined by conducting a Kaplan-Meier analysis of reoperation- and surgical recurrence-free survival. The log-rank test was performed to evaluate the difference in surgical recurrence-free survival. *P* < .05 was considered to indicate a significant difference for all tests.

Kono-S Anastomosis Surgical Technique

The technique of Kono-S anastomosis is shown in Figure 1. The surgeon and the gastroenterologist used intraoperative endoscopy and direct observation to rule out the presence of mucosal lesions at the site of the intestine designated for anastomosis before the resection of the diseased intestine. The mesentery of the intestinal segment to be excised was divided at the mesenteric edge of the bowel wall by use of a vessel-sealing system (LigaSure system, Valleylab, Boulder, CO) to avoid an unnecessary devascularization and denervation of residual bowel to maintain adequate blood supply and neural control to the anastomotic site (Fig. 1a). The intestine was transected by use of a

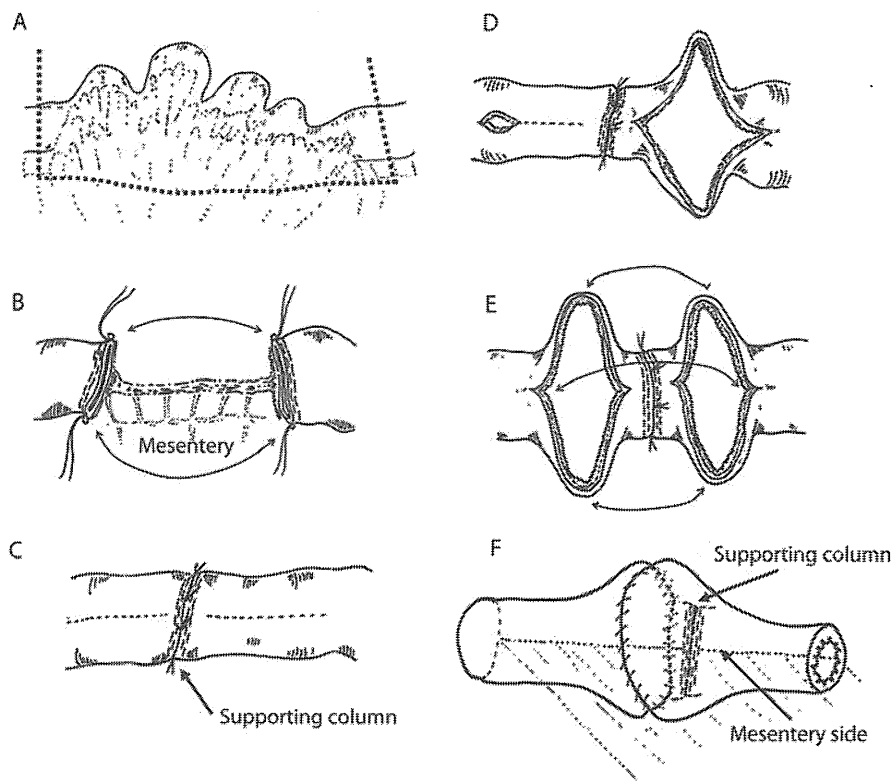


FIGURE 1. A new antimesenteric functional end-to-end handsewn anastomosis (Kono-S anastomosis). (A) The nearby mesentery of the intestinal loop that is to be excised is divided at the mesenteric wall of the bowel with a vessel-sealing system (LigaSure system, Valleylab, Boulder, CO) to avoid an unnecessary devascularization and denervation of the residual bowel. The dotted line indicates the resection line. (B) The intestine is transected by use of a linear stapler (PLC75, Ethicon Endo-Surgery, Inc., Tokyo, Japan) such that the mesenteric side is located in the center of a stump, at a 90° angle to the mesentery. The arrow indicates that both ends of the stump are reinforced with 3/0 braided polyglycolide lactide (Vicryl, Johnson & Johnson Corp., Tokyo, Japan). (C) Before the anastomosis, the stumps are sutured together to create a supporting column that could maintain the eventual dimension of the anastomosis. The dotted line indicates the section that is to be resected across the intestinal longitudinal axis. (D and E) Longitudinal enterotomies were performed at the antimesenteric aspect 1 cm from the supporting column to obtain the optimal effect of the supporting column on the anastomosis. (F) The anastomosis is then created transversely in handsewn fashion using a single-layer Gambee manner, with 3/0 Vicryl (Ethicon) running sutures, resulting in a large anastomosis. The arrow indicates the supporting column that is composed of the proximal and distal bowel stumps. The dotted line indicates the mesenteric site.

linear stapler (PLC75, Ethicon Endo-Surgery, Inc., Tokyo, Japan) such that the mesenteric side was located in the center of the stump, at a 90° angle to the mesentery (Fig. 1b). Both ends of the stump were reinforced with 3/0 braided polyglycolide lactide (Vicryl, Johnson & Johnson Corp., Tokyo, Japan) (Fig. 1b). Before the anastomosis, the stumps were sutured by 4 or 5 stitches together to create a supporting column; hence, the name Kono-S, as in supporting, which would maintain orientation and the large lumen diameter of the anastomosis (Fig. 1c). Longitudinal enterotomies were performed on the antimesenteric aspect 1 cm from the supporting column to maximize the supporting effect of the column on the anastomosis (Fig. 1d and 1e). The length of the enterotomies made it possible to achieve a transverse lumen of approximately 7 to 8 cm (Fig. 1e). The anastomosis was then created transversely in handsewn fashion with a single-layer Gambee manner, using 3/0 Vicryl (Ethicon) running sutures, which thus resulted in a large anastomosis (Fig. 1f).

RESULTS

Nine of the 151 potential patients were lost to follow-up in the historic control group; therefore, 142 patients were available for the analysis of the clinical outcome. Table 1 and Table 2 show the demographics and clinical outcome of the patients undergoing a Kono-S anastomosis (group S) and conventional anastomoses (group C).

Groups S and C were comparable in terms of sex, age, number of patients who had a previous bowel operation for CD, and site of anastomosis (ileocolic, ileal/jejunal, colonic), although not in terms of the disease duration (Table 1). The disease duration in group S was longer than that in group C. The reason for the operation was usually partial obstruction from the CD in both groups (data were not shown) (Table 1).

The surgical procedures were completed successfully in all patients and no patient died during the study period. There were 3 anastomotic leaks in group C (4%) (Table 2).