

TABLE 1. Clinical variables in CD patients undergoing Kono-S anastomosis (group S) or conventional anastomoses (group C)

	Group S (n = 69)	Group C (n = 73)	P (>.05 NS)
Male/female ratio	57/12	58/15	NS
Median age at operation, y (range)	31 (19–62)	28 (14–62)	NS
Median follow-up, mo (range)	42 (7–82)	52 (1–120)	NS
Median duration of disease, mo (range)	151 (11–321)	95 (3–214)	.023
Perforating type, n (%)	22 (32)	25 (34)	NS
Emergency operation, n (%)	5 (7)	8 (11)	NS
Multiple strictures, n (%)	38 (55)	37 (52)	NS
Previous bowel operation, n (%)	21 (30)	23 (32)	NS
Perioperative medications: steroids/antibiotics/anti-inflammatory	0%/100%/33%	1%/100%/37%	NS/NS/NS
Smoking, n (%)	25 (36)	22 (30)	NS
Postoperative medications: infliximab, n (%)	29 (42)	12 (16)	.0025
No. of operating surgeons	2	1	
Site and type of anastomosis, n	90	81	
Ileocolic, n (%)	46 (51)	45 (56)	NS
E-E	—	21	
F-E-E	—	8	
S-S	46	16	
Ileal/jejunal, n (%)	40 (44)	29 (36)	NS
E-E	—	10	
F-E-E	—	5	
S-S	40	14	
Colonic, n (%)	4 (4)	7 (8)	NS
E-E	—	5	
S-S	4	2	

P values were calculated by exact methods; χ^2 tests for categorical variables; Wilcoxon tests for continuous variables.

CD = Crohn's disease; E-E = end-to-end anastomosis; F-E-E = functional end-to-end anastomosis; S-S = side-to-side anastomosis; NS = no significant differences.

The 3 patients with anastomotic leaks underwent a reoperation with a diverting loop ileostomy, which was closed 3, 4, and 11 months later. There were no anastomotic leaks in group S (0%) (Table 2).

Perioperative complications other than anastomotic leak developed in 4 patients (5%) in group C (2 surgical site infections, 1 intra-abdominal abscess, and 1 ileus) and in 3 patients (4%) in group S (3 surgical site infections) (Table 2).

Long-term anastomotic complications (stenosis, fistula, and abscess formation) were also observed. One patient developed restenosis secondary to recurrent CD at the ileocolic S anastomosis 48 months after the operation; this patient was treated successfully by endoscopic balloon dilatation and, 4 years after the procedure, did not require further treatment. Two patients (3%) required surgical treatment for bleeding (1 patient) and stenosis at a separate strictureplasty site distant to the Kono-S anastomosis. A reoperation was required in 19 patients (26%) in group C, for restenosis at the anastomosis site (surgical recurrence, 11 patients), fistula and abscess formation (3 patients) and bleeding (1 patient) within 5 years (Table 2).

Endoscopic and Surgical Recurrence

The frequency of endoscopic recurrence at anastomosis was comparable between the 2 groups (group S, 63/76 anastomoses, 83% at 1 year, 21/21 anastomoses 100% at 5

years, vs group C, which had 65/81 anastomoses, 79% at 1 year, 29/29 anastomoses 100% at 5 years). However, the median endoscopic recurrence score at the anastomosis in group S was less than in group C (group S vs group C, 2.6, range, 1–4, vs 3.4, range, 2–4; $P = .008$) (Fig. 2).

The Kaplan-Meier analysis showed a significantly lower probability of reoperation. Surgical recurrence at the anastomosis in group S was significantly lower than in group C at 5 years (Fig. 3a). When patients were treated with infliximab, this difference remained statistically significant (Fig. 3b). No surgical recurrences at the anastomosis were noted regardless of treatment with infliximab in group S. The number of surgical recurrences in the noninfliximab group was higher in group C than in both infliximab and noninfliximab group for group S at 5 years (vs noninfliximab, $P = .0024$ vs infliximab, $P = .0165$).

DISCUSSION

The rate of surgical anastomotic recurrence in CD has remained unchanged over the years despite advances in medical and surgical management. The present series of 69 patients operated on for complications of CD underwent a new antimesenteric functional end-to-end handsewn anastomosis designed to maintain a wide anastomotic lumen and shape, even in the presence of disease recurrence.

TABLE 2. Clinical outcome analysis in CD patients undergoing Kono-S anastomosis (group S) or conventional anastomoses (group C)

	Group S (n = 69)	Group C (n = 73)	P (>.05 NS)
Anastomotic recurrence			
Endoscopic recurrence at 1 y	49/59 (83%)	58/73 (79%)	NS
Rutgeert score, median (range) at 5 y	2.6 (1-4)	3.4 (2-4)	.008
Reoperation, n (%)	2 (3)	19 (26)	.0007
Stenosis at anastomosis	0 (0)	11 (15)	.0013
Stenosis at other site	1 (1)	4 (6)	NS
Fistula/abscess	0	3 (4)	NS
Bleeding	1 (1)	1 (1)	NS
Perioperative complications, n (%)			
Anastomotic leakage	0	3 (4)	NS
Surgical site infections	2 (3)	2 (3)	NS
Abdominal abscess	0	1 (1)	NS
Ileus/adhesions	1 (1)	1 (1)	NS
Incisional hernia	0	0	NS
Mortality	0	0	NS

P values were calculated by exact methods; χ^2 tests for categorical variables and Wilcoxon tests for continuous variables. Log-rank tests were performed for reoperation and stenosis at anastomosis (surgical recurrence). NS = no significant differences.

Recurrence may occur very early after resection at an anastomosis site, and endoscopic lesions have been detected in more than 70% of patients within 1 year of operation.^{6,7} Recently, a multicenter, randomized and controlled trial revealed that recurrence rates were similar whether end-to-end anastomosis or side-to-side anastomosis was performed.⁹ The frequency of endoscopic recurrence in this study was comparable between the 2 groups, and was approximately 80% at 1 year and 100% at 5 years. Therefore, the Kono-S anastomosis was not effective in preventing endoscopic anastomotic recurrence. However,

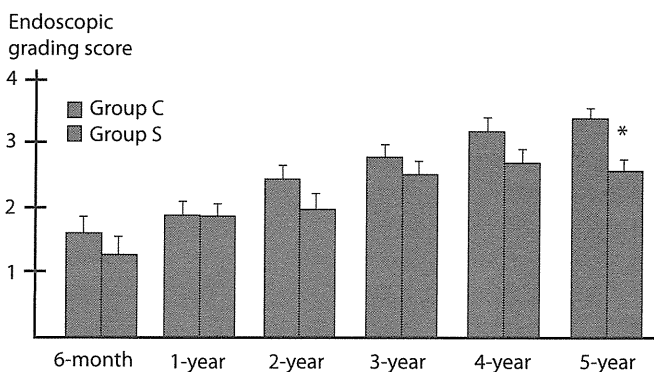


FIGURE 2. Analysis of endoscopic recurrence at the anastomosis after undergoing Kono-S anastomosis (group S) or conventional anastomoses (group C). The endoscopic grade score of patients with endoscopic recurrence of CD after undergoing a Kono-S anastomosis (group S) or conventional anastomoses (group C). Group S vs group C, $P = .008$.

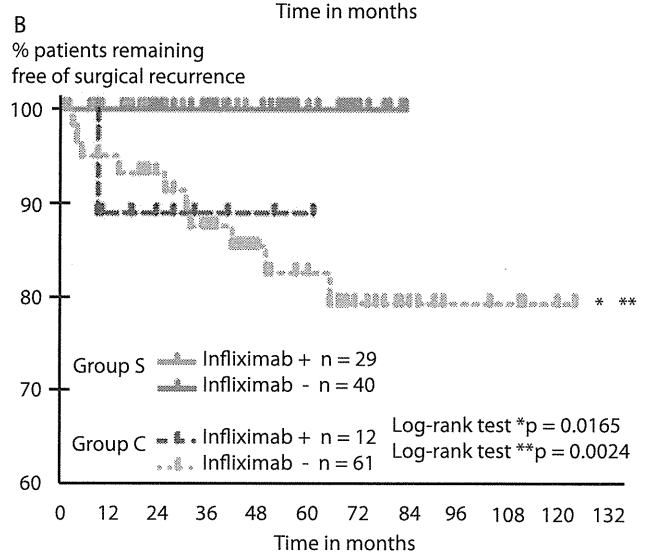
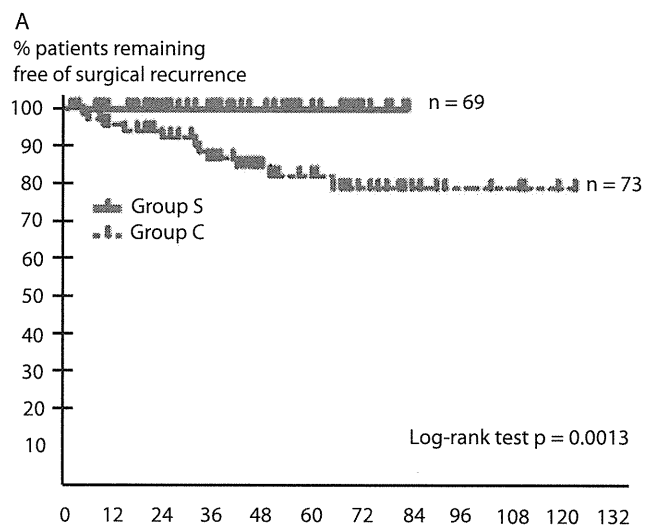


FIGURE 3. Surgical recurrence rates after undergoing a Kono-S anastomosis (group S) or conventional anastomoses (group C). Kaplan-Meier survival curve demonstrating the percentage of patients remaining free of surgical recurrence at the anastomosis for CD with a follow-up time in months in group S and group C (A), and in group S combined with postoperative infliximab therapy (infliximab+), no infliximab (infliximab-), and Group C combined with postoperative infliximab therapy (infliximab+), no infliximab (infliximab-) (B). (A) Group S vs group C, $P = .0013$; (B) group S infliximab+ vs group C infliximab-, $P = .0165$. Group S infliximab- vs group C infliximab-, $P = .0024$.

the endoscopic score at the anastomosis in the S group was significantly less than that of the C group at 5 years.

Surgical anastomotic recurrence was not found in group S. In contrast, 15% of the patients required reoperation for anastomotic restenosis in group C. With the limitation of a retrospective study, the Kono-S anastomosis used in our series appears to be effective in preventing surgical anastomotic recurrence, even although recurrent CD may be detected endoscopically at the anastomosis. These

retrospective findings will be validated by a randomized prospective study in preparation at our institution.

One explanation of these results might be that the creation of a supporting column that maintains the diameter and dimension of the anastomosis prevents distortion and stenosis associated with recurrent disease at the anastomotic site, especially on the mesenteric side. The mesenteric side of the intestine is the original site of anastomotic CD recurrence. This side is positioned at the center of the supporting column in the Kono-S anastomosis. Therefore, even if recurrent of CD starts at the mesenteric side, the supporting column can prevent the distortion. Previous surgical efforts at preventing CD surgical recurrence focus only on the size of the anastomosis site, not on the site of the recurrence. Structural support of the anastomosis may aid in preventing perianastomotic recurrences. A strategy that would prevent deformation is proposed, because CD recurrence typically occurs on the mesenteric side.

Another explanation of the current results could be related to the propensity of the recurrence in CD to start at the mesenteric side of the bowel wall, but very few studies have investigated a mechanistic explanation for this phenomenon.^{10–12} Furthermore, most of the recurrences in CD are at the anastomosis on the mesenteric side; the resulting distortion could be prevented by locating the supporting column at the mesenteric side. The prevention of anastomotic distortion, and not the absolute diameter of the anastomosis, may be the explanation for the success in prevention of surgical recurrence noted with the Kono-S anastomosis.

The theoretical advantages of this new anastomotic technique include the preservation of blood supply and innervation, both important factors in the proper healing of the anastomosis and both clearly abnormal in an intestine affected by CD. It has been reported that blood flow is decreased by more than 50% in CD bowel.^{13,14} Decreased blood flow is one of the factors involved with recurrence at the anastomotic site.¹⁵ A potent endogenous microvascular dilator, calcitonin gene-related peptide, a neuropeptide produced by the nervous system of the gut, is decreased in animal models of CD and in CD patients.¹⁶ Therefore, when mobilizing the mesentery we divided it as close as possible to the bowel wall to avoid any unnecessary denervation or devascularization. However, no experimental data are available to explain the apparent clinical delay in stenosis after resection. A future direction of our research is to investigate the role of preservation of blood supply and innervation at the anastomotic site in CD patients as well as in animal models.

Several studies have evaluated the efficacy of infliximab for the prevention of postoperative clinical and endoscopic recurrence.¹⁷ Data from a randomized controlled study suggest that the administration of infliximab after intestinal resective surgery is effective for preventing the endoscopic and histologic recurrence of CD.¹ However,

the effectiveness of infliximab in preventing the need for surgery for CD is unknown.¹⁸ In this study, when the surgical recurrence was analyzed according to postoperative infliximab use in each group, the rate of surgical recurrence was significantly higher in the non-infliximab-treated group C in comparison with the infliximab treated group C. However, no surgical recurrence was exhibited when the Kono-S anastomosis was used in the current series, regardless of the postoperative administration of infliximab (Fig. 3). Although the role of infliximab therapy after surgical resection remains to be proven, Kono-S anastomosis should be strongly considered in CD patients who are not candidates for infliximab treatment because of an infusion reaction, loss of effect, or financial reasons.

CONCLUSION

This study provides evidence that Kono-S anastomosis, a new antimesenteric functional end-to-end handsewn anastomosis, may be effective for preventing surgical recurrence at anastomosis, irrespective of postoperative infliximab treatment.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Dr. Michael G. Sarr, Mayo Clinic, and Dr. Alessandro Fichera, University of Chicago, for their critical reviews of the work.

REFERENCES

1. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 2009;136:441–450.e1.
2. Nos P, Domenech E. Postoperative Crohn's disease recurrence: a practical approach. *World J Gastroenterol*. 2008;14:5540–5548.
3. Alós R, Hinojosa J. Timing of surgery in Crohn's disease: a key issue in the management. *World J Gastroenterol*. 2008;14:5532–5539.
4. Regueiro M. Management and prevention of postoperative Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1583–1590.
5. D'Haens GR, Geboes K, Peeters M, Baert F, Penninckx F, Rutgeerts P. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology*. 1998;114:262–267.
6. Olaison G, Smedh K, Sjö Dahl R. Natural course of Crohn's disease after ileocolic resection: endoscopically visualised ileal ulcers preceding symptoms. *Gut*. 1992;33:331–335.
7. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990;99:956–963.
8. Simillis C, Purkayastha S, Yamamoto T, Strong SA, Darzi AW, Tekkis PP. A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:1674–1687.

9. McLeod RS, Wolff BG, Ross S, Parkes R, McKenzie M, Investigators of the CAST Trial. Recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection is not affected by anastomotic type: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:919–927.
10. Anthony A, Dhillon AP, Pounder RE, Wakefield AJ. Ulceration of the ileum in Crohn's disease: correlation with vascular anatomy. *J Clin Pathol*. 1997;50:1013–1017.
11. Wakefield AJ, Sankey EA, Dhillon AP, et al. Granulomatous vasculitis in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1991;100:1279–1287.
12. Wakefield AJ, Sawyerr AM, Dhillon AP, et al. Pathogenesis of Crohn's disease: multifocal gastrointestinal infarction. *Lancet*. 1989;2:1057–1062.
13. Hultén L, Lindhagen J, Lundgren O, Fasth S, Ahrén C. Regional intestinal blood flow in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1977;72:388–396.
14. Carr ND, Pullan BR, Schofield PF. Microvascular studies in non-specific inflammatory bowel disease. *Gut*. 1986;27:542–549.
15. Angerson WJ, Allison MC, Baxter JN, Russell RI. Neoterminal ileal blood flow after ileocolonic resection for Crohn's disease. *Gut*. 1993;34:1531–1534.
16. Eysselein VE, Reinshagen M, Patel A, Davis W, Nast C, Sternini C. Calcitonin gene-related peptide in inflammatory bowel disease and experimentally induced colitis. *Ann NY Acad Sci*. 1992; 657:319–327.
17. Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K. Impact of infliximab therapy after early endoscopic recurrence following ileocolonic resection of Crohn's disease: a prospective pilot study. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1460–1466.
18. Jones DW, Finlayson SR. Trends in surgery for Crohn's disease in the era of infliximab. *Ann Surg*. 2010;252:307–312.

■ 特集 小児移植医療—最近の話題

脳死小腸移植の現状と問題点

和田 基* 工藤 博典 仁尾 正記

はじめに

小腸移植は腸管不全に対する根本的な治療法として期待されており、これまで約 2,000 例の移植が行われている。急性拒絶反応や感染症のため小腸移植の成績は満足できるものではなかったが、最近の成績は向上し、他の臓器移植の成績と比較して遜色のないレベルになっている。

日本国内では、これまでに 18 例に対し 20 回の小腸移植が行われ、14 例が生存している。症例数は少ないが最近の成績は確実に向上しており、小腸移植症例登録報告で解析された 2010 年 6 月までに小腸移植を受けた 15 例 (17 回) の累積生存率は、移植後 1 年の患者生存率が 87%、5 年生存率は 69%であった。2003 年 9 月以降に行われた 12 例はすべて生存しており、海外の成績に匹敵するものとなっている¹⁾。

今後、国内においてもさらなる成績の向上と症例数の増加が期待される一方、小腸移植は、未だ先進医療、健康保険の適用となっていないこと、小児の脳死ドナーがこれまで認められていなかったことなどにより、厳しい制約のなかで移植医療を行わざるをえなかったという現状がある。

本稿では、臨床小腸移植の国内外の現状について概説し、国内の臨床小腸移植、とくに小児の脳死ドナーからの移植を推進するうえでの問題点と将来の展望について考察する。

I. 臨床小腸移植の世界の現状

世界各国、各施設で行われた臨床小腸移植症例

Motoshi Wada Hironori Kudo Masaki Nio

* 東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野
〔〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1〕

について 1985 年 4 月以降に施行されたほぼすべての症例が国際登録 (Intestinal Transplant Registry) に登録され、その結果は 2 年に一度開催される国際小腸移植シンポジウムで報告されている。2009 年 9 月にイタリア・ボローニャで開催された第 11 回のシンポジウムでは、2009 年 5 月末までに登録された症例について報告がなされた。

この報告によると、世界 73 (53) の施設で、2,038 (1,151) 例に対して 2,188 (1,236) 回の小腸移植が施行されている (カッコ内は小児例)。症例数の年次推移をみると、1990 年代以降、増加傾向を示し、2005 年以降は年間約 220 (120) 例の小腸移植が行われている。移植術式の内訳についてみると、小腸単独移植が 926 (407) 回、肝臓-小腸移植が 725 (580) 回、小腸を含む多臓器移植が 537 (249) 回となっている。生体ドナーからの小腸移植の総数は公表されていないが (47~66 例と思われる)、小腸移植全体の約 3%程度と考えられ、小腸移植の大多数は脳死ドナーからの移植である。

生存例は 1,238 (542) 例、うち 703 (464) 例 (成人の 57%、小児では 86%) は静脈栄養から完全に離脱している。移植例の男女比はほぼ同数で、全症例の約 60%を小児が占めている。原疾患は小児例と成人例ではその傾向に差が認められ、小児例では腹壁破裂、中腸軸捻転症、壊死性腸炎といった先天性あるいは新生児期に発症する疾患に関連した短腸症候群が約 68%を占めているが、成人例では短腸症候群の割合は約 58%とやや少なく、動脈血栓症などの腸管虚血性疾患、クローン病、外傷など短腸症候群の原因となる疾患も異なっている。小児例と成人例の違いは移植術式にもみられ、小児では小腸単独移植と肝小腸同時移植、多臓器

移植が約 1/3 ずつをそれぞれ占めているのに対して、成人例では小腸単独移植がもっとも多く、約半数を占めている。これは腸管不全の合併症である肝機能障害 (intestinal failure-associated liver disease: IFALD) が小児例においてより高頻度に認められ、小児では IFALD から進行した不可逆的肝不全が小腸移植の主たる適応理由となっていることを反映している。

移植後長期成績を conditional graft survival (移植後 1 年生着例のその後の生着) でみると、以前の報告では、年代別の成績にほとんど差が認められず、長期成績の向上が小腸移植における大きな問題点であった。2009 年の報告では、グラフト 5 年生着率を年代別にみると、少しずつではあるが向上しており、2004 年の症例の 5 年生着率は 50% を超えている。とくに小児例では 2005~2009 年に移植が行われた症例は、2004 年以前の症例と比べ生存率、conditional graft survival とともに向上しており、今後の長期成績向上が期待される結果であった。症例の蓄積、管理の向上などの地道な努力がこうした長期成績の向上に寄与していると考えられる。

II. わが国における臨床小腸移植の現状

わが国における小腸移植は、脳死ドナー数が少ないことや小児の脳死ドナーからの臓器提供がこれまで認められていなかったことなどから、他の臓器移植と同様に生体ドナーからの移植が多く行われていた。1996 年に京都大学で国内最初の生体小腸移植が施行され²⁾、その後、11 回 (うち 1 例は生体ドナーからの肝臓-小腸同時移植) 行われている。一方、脳死ドナーからの移植数は少なかったが、脳死ドナーからの小腸移植を待機する症例は現在までのところ少なく、年長児や成人で、IFALD の高度でない症例に関しては比較的長期間 (1 年以上) の待機も可能な症例が多いことなどから 2007 年以降増えており、これまで 9 例に対して施行されている (図 1)。

生体ドナーからの部分小腸移植では、ドナーに小腸機能障害を起こさないよう、グラフトとして採取する長さの上限をドナー全小腸の約 40% 以下とするのが原則である。このため、レシピエン

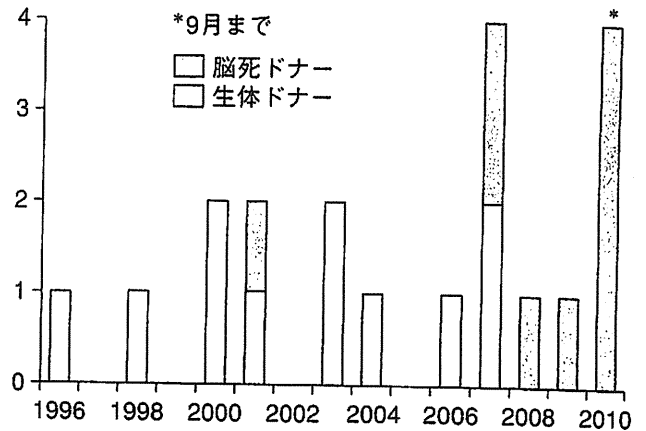


図 1 小腸移植の実施件数

トが静脈栄養、補液から離脱できるほど十分に、グラフトが機能するかが大きな問題となる。わが国でこれまで行われた生体小腸移植の 11 例中 8 例で 1 年以上の生存が得られており、8 例のすべてにおいて移植後数カ月で静脈栄養からの離脱が可能であった。移植後長期生存が得られた小児の 3 例では、移植後静脈栄養から離脱可能で、身長、体重の catch up や第二次性徴の発来などがみられており^{3~5)}、生体小腸移植でも小児のレシピエントに対しては十分な機能が獲得できていると考えられる。一方、とくに移植前より腎機能障害を合併する症例や成人例において、静脈栄養 (高カロリー輸液) からの離脱は可能ではあるが、人工肛門からの腸液喪失に伴う脱水と合併する腎機能障害から在宅補液が必要となる症例もみられる^{6,7)}。これはグラフトの長さ制限のある生体小腸移植に要因がある可能性も考えられ、この点では脳死ドナーからの全小腸あるいは結腸の一部も含めた移植がより有利と考えられた。

わが国で行われた生体 (11 例)/脳死 (9 例) ドナーからの小腸移植の移植時年齢、原疾患の内訳を図 2, 3 に示す。これらのデータは公表されている日本小腸移植研究会の移植登録解析¹⁾や文献⁴⁾あるいは学会発表として公表されているデータ、あるいは自験例のデータに基づいている。脳死ドナーからの移植 9 例のうち 5 例は 19 歳以上の成人症例、残る 4 例は 7~18 歳の年長児 (学童) ~若年症例で、6 歳以下の小児症例に対する脳死ドナーからの小腸移植は日本国内では未だ行われていない。原疾患は生体小腸移植後の再移植

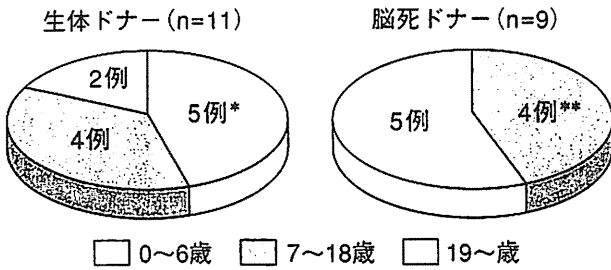


図 2 レシピエントの移植時年齢

*生体肝小腸同時移植 1 例を含む

**生体肝移植後の小腸移植 = 異時性肝小腸移植 2 例を含む

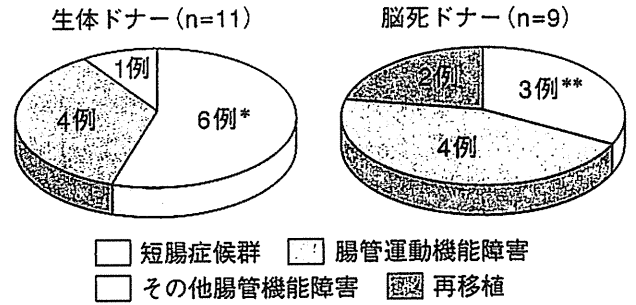


図 3 原疾患

*生体肝小腸同時移植 1 例を含む

**生体肝移植後の小腸移植 = 異時性肝小腸移植 2 例を含む

が 2 例，短腸症候群が 3 例，ヒルシュスプルング病類縁疾患，慢性特発性偽性腸閉塞症などの腸管運動機能障害が 4 例であった。短腸症候群に伴う肝不全症例に対し，生体肝移植後に脳死ドナーからの小腸移植を施行したものが最近 2 例あり，脳死ドナーからの臓器提供の未だ少ない国内において，肝不全をきたした腸管不全症例に対する現実的な対応，選択として仕方ない側面もあるが，本来であれば脳死ドナーからの肝臓-小腸同時移植が行われるべき症例と考えられた。生体小腸移植症例も含め，年長児（学童）あるいは成人の腸管運動機能障害症例が多いことが最近の傾向である。2003 年 10 月以降，最近 7 年間に行われた小腸移植の 12 例はすべて生存しているが，6 歳以下（実際には 10 歳未満）の小児に対する小腸移植は 1 例も行われていない。2003 年 9 月以前の症例で，生存を得ることができなかった 4 例はいずれも 10 歳未満の小児症例であることは注目すべきである。死亡例 4 例のうち 2 例は，移植前より重篤な肝不全を合併した 2 歳以下の症例で，小腸移植前後に IFALD が進行し，感染症などの移植後の合併症が原因で死亡している⁴⁾。肝不全を合併した小児，とくに小さな乳幼児例をどのように救命するかが，今後の最大の課題と考えられる。

日本国内の小腸移植の症例数は 18 例と少ないものの，最近の成績は著明に向上し，海外の成績と比しても遜色のないものとなっている¹⁾。一方，小児症例，とくに進行した IFALD を合併した症例に対する対応が立ち後れていることは否めない。今後，改正臓器移植法の施行に伴い，小児を含めた脳死ドナーからの移植の増加が期待され，

小児症例に対する肝臓-小腸移植あるいは多臓器移植への技術面，制度面での対応を検討するとともに小腸移植の健康保険適用などの保険制度の整備が急務と考えられる。

Ⅲ. 小腸移植の保険適用に向けた取り組み

小腸移植は他の臓器移植と比べ，その症例数，経験が少ないことなどから，他の臓器移植がすでに健康保険適用になっているのに対し，未だ先進医療，健康保険の適用となっていない。移植手術と術後管理には高額な医療費がかかり，患者や移植施設の大きな経済的負担となっている。国内の施設で小腸移植を受けるために募金を要した症例もあり，こうした経済的な問題が臨床小腸移植推進の大きな妨げになっている。

国内においても，①小腸移植の成績は向上し，多くの症例が静脈栄養から離脱できていること，②移植手術や術後早期の管理に要する医療費負担は高額であるが，経過が良好で静脈栄養から離脱しえた症例においては，移植前に必要であった静脈栄養などにかかる高額な医療資源の負担を軽減することが可能であり，小腸移植は医療経済的有用性が十分に期待できる医療であること，③施設ごとの症例数は少ないが最近が多施設協力支援体制のもとに移植手術や術後管理を行っており，国内全体の経験は確実に蓄積されていること，④潜在的な小腸移植適応患者は国内にも多数存在すること，などを考慮すると，今後臨床小腸移植の推進のためには一刻も早く小腸移植が先進医療，さらには健康保険の適用となることが望まれる。

小腸移植の維持免疫抑制に主として使用される薬剤はタクロリムスである。タクロリムスはその開発当初より小腸移植に使用され、タクロリムスの開発により小腸移植の臨床応用が可能となった⁸⁾。小腸移植の歴史はまさにタクロリムスの歴史といえるが、タクロリムス（商品名：プログラフ）の保険適用に小腸移植は入っておらず、未承認のまま、いわば他の臓器移植から取り残された状態となっている。

脳死および生体ドナーからの小腸移植について、東北大学より先進医療への申請をこれまで2回にわたり行ったが、1回目は症例数、とくに脳死ドナーからの移植数が当時まだ少なかったため、2回目は主として使用する免疫抑制剤、プログラフの小腸移植後の拒絶反応抑制に対する保険収載がなかったために保留となった。2010年4月に、厚生労働省医政局研究開発振興課へ高度医療の事前相談を行い、日本移植学会、日本小児外科学会、日本小腸移植研究会からの小腸移植のプログラフ適用に関する要望書を提出した。小腸移植について、①プログラフの適用追加と、②小腸移植の先進医療への再申請を並行して行う方針とし、現在その準備を行っている。プログラフの適用に小腸移植後の拒絶反応の抑制が追加され、小腸移植が先進医療として承認されれば、大きな進歩といえるが、これと並行して、③外科系学会社会保険委員会連合の試案として、厚生労働省に対し、小腸移植（生体部分小腸移植術、移植用小腸採取術、同種死体小腸移植術）を保険未収載の医療技術としての医療技術評価がすでに提案されており、先進医療の承認後は速やかに保険収載されることが期待される。さらに今後の展望として、④プログラフ以外の免疫抑制剤について、小腸移植後の標準的免疫抑制プロトコールを作成・提案し、その評価や検討のための臨床試験を行うことを考えている。

IV. 将来への展望、小児脳死ドナーからの移植

静脈栄養で管理されている腸管不全（短腸症候群や腸管機能不全）例の予後を正確に推定することは困難で、小腸移植の適応とその時期を判断することは難しい。欧米でも移植施設に紹介される

段階で、すでに末期の肝不全や静脈栄養の合併症をきたしている too late の症例が多く、治療戦略の選択の幅を狭め、移植待機中の死亡率も高いことが問題となっている。このため、腸管不全の治療において、早期からの栄養管理、静脈栄養やその合併症の管理に加え、腸管の延長術や小腸移植も含めて包括的・総合的に行うべきであるという考えのもとに intestinal rehabilitation program (IRP) という概念が提唱され実践されている⁹⁾。積極的な内科的・外科的治療を施すことにより、静脈栄養からの離脱あるいは依存度の軽減を目指す一方で、小腸移植の必要な症例はその適応と時期を失うことのないよう、常に移植の可能な体制で行うことが重要とされている。静脈栄養への依存度の高い重症の腸管機能不全や、残存小腸がきわめて短く回盲弁のない短腸症候群に対しては、小腸移植の適応と時期を念頭においた管理が必要と考えられる^{10,11)}。

IFALD は年齢や症例によりその病態は多様で、種々の程度の胆汁鬱滞、肝細胞障害、脂肪化、non-alcoholic steatohepatitis (NASH)、線維化などから肝硬変、肝不全に移行する。新生児、乳児の腸管不全例は肝組織の未熟性などから、とくに胆汁鬱滞、肝細胞障害を主とする IFALD に陥るリスクが高く、重症化しやすい¹²⁾。幼児期以降の小児、成人では胆汁鬱滞や肝機能障害は血液検査などでは明らかでないにもかかわらず、NASH から肝線維化、肝硬変にいたる変化が潜在的に進行する症例が多い。黄疸や腹水、門脈圧亢進症状などが顕性化したときにはすでに IFALD がかなり進行しており、注意が必要である。IFALD が重症化する前に小腸単独移植を行った場合、移植後は IFALD が軽快することも報告されており¹³⁾、IFALD が進行する前に小腸単独移植の適応を考えることは重要と考えられる。

新生児期における短腸症候群の発症頻度は10万人の出生あたり24.5例で、その約50%が主に IFALD のために死亡すると報告されている¹⁴⁾。IFALD が不可逆的肝不全にいたった場合には肝臓-小腸移植あるいは多臓器移植でしか救命しえないが¹⁵⁾、レシピエントが乳児など体格の小さな小児の場合、レシピエントの腹腔容積などの関係

上, レシピエント/ドナーのサイズマッチを考慮しなくてはならず, 小児の脳死ドナーからの移植が必須となる。

これまでわが国において小児の脳死ドナーからの移植が法的に認められていなかったため, 小児, とくに体重 10 kg 以下の乳児例に対し肝臓-小腸あるいは多臓器移植を行うことはきわめて困難であった。このため不可逆的肝不全に陥った小児の腸管不全症例を救命するには, わが国の患者はこれまで海外への渡航移植に頼らざるをえなかった。これまでに 5 例の小児腸管不全患者が, 海外に渡航して移植を受けている。

2010 年 7 月の改正臓器移植法の施行に伴い, 小児脳死ドナーからの移植が法的に可能となったが, 現行の脳死移植時の臓器配分体制では肝臓-小腸あるいは小腸を含む多臓器移植が想定されていないため, この面でのシステム整備を早急に進める必要がある。

また本人の書面による承諾のない脳死ドナーからの臓器提供は増加したが, 2010 年 10 月末現在, 小児の脳死ドナーからの臓器提供は未だ行われていない。改正臓器移植法では虐待死児童や知的障がい者からの臓器提供を認めないことになっているが, こうしたことは必ずしも子どもや障がい者の権利を守ることにほならない。最悪のシナリオとして, 臓器提供を決意した家族に虐待の疑惑がかけられ臓器提供にいたらないケースなども想定され, 立法上の問題点を回避し, 正しく運用されることが望まれる。脳死や臓器移植に対する理解が得られるよう啓蒙活動を推進し, 小児の脳死ドナーからの臓器提供に関連するあらゆる問題点を解決すべく, 最大限の努力を払うことが必要であると考えている。

文 献

1) 日本小腸移植研究会, 上野豪久, 福澤正洋: 本邦小

- 腸移植症例登録報告. 移植 45 (12): 2010 (印刷中)
- 2) Uemoto S, Fujimoto Y, Inomata Y, et al: Living-related small bowel transplantation: the first case in Japan. *Pediatr Transplant* 2: 40-44, 1998
 - 3) Ishii T, Wada M, Nishi K, et al: Living-related intestinal transplantation for a patient with hypoganglionosis. *Pediatr Transplant* 10: 244-247, 2006
 - 4) 上本伸二: 小腸移植の治療成績 (2) わが国における現状. *栄評治* 20: 65-69, 2003
 - 5) 長谷川利路, 中井 弘, 佐々木隆士, 他: 小腸不全患者に対する生体小腸移植の経験. *今日の移植* 15: 471-480, 2002
 - 6) Wada M, Ishii T, Kato T, et al: Living-related small bowel transplantation: two cases experiences. *Transplant Proc* 37: 1381-1382, 2005
 - 7) 和田 基, 石井智浩, 加藤友朗, 他: 生体小腸移植 2 例の経験. *今日の移植* 18: 145-151, 2005
 - 8) Todo S, Tzakis AG, Abu-Elmagd K, et al: Cadaveric small bowel and bowel-liver transplantation in humans. *Transplantation* 53 (2): 369-376, 1992
 - 9) Sudan D, DiBaise J, Torres C, et al: A multidisciplinary approach to the treatment of intestinal failure. *J Gastrointest Surg* 9: 165-176, 2005
 - 10) 天江新太郎, 和田 基, 石井智浩, 他: 小腸移植を念頭においた Hirshsprung 病類縁疾患患児の管理. *小児外科* 38 (6): 765-771, 2006
 - 11) 和田 基, 石井智浩, 天江新太郎, 他: 小児小腸移植の国内外の現状と将来への展望. *移植* 41 (3) 221-226, 2006
 - 12) 工藤博典, 石田和之, 和田 基, 他: 小腸不全, 小腸移植症例の肝組織病理所見. *小児外科* 42 (9): 912-917, 2010
 - 13) Fiel MI, Wu HS, Iyer K, et al: Rapid reversal of parenteral-nutrition-associated cirrhosis following isolated intestinal transplantation. *J Gastrointest Surg* 13: 1717-1723, 2009
 - 14) 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: 690-695, 2004
 - 15) Kato T, Mittal N, Nishi S, et al: The role of intestinal transplantation in the management of babies with extensive gut resections. *J Pediatr Surg* 38: 145-149, 2003

*

*

*

脳死小腸移植の現状と問題点

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 拔 工藤博典 山木聡史¹⁾

要旨：小腸移植は腸管不全に対する究極的な根治的治療法であるが、かつてその成績は不良であった。近年、免疫抑制療法の発達により、格段の成績向上がみられており、欧米では脳死ドナーからの小腸移植が重症腸管不全に対する標準的治療となりつつある。わが国の小腸移植は、いまだごく限られた施設で少数例が行われているのが現状であるが、その成績は欧米のそれに匹敵する。2010年の改正臓器移植法の実施にともない、脳死小腸移植症例に増加の兆しがみられている一方で、本邦における脳死小腸移植の普及には、移植適応の適切な評価、肝小腸移植へ向けてのシステム整備、社会保険制度の適用など、解決しなければならない問題も数多く残されている。

索引用語：小腸移植、脳死

はじめに

腸管の主な役割である消化吸収機能が何らかの理由で著しく損なわれ、恒常性を維持できなくなった状態を腸管不全と呼ぶ。腸管不全には、大きく分けて、疾病や外傷などのため手術的に大量の腸管が切除され、結果的に腸が極端に短くなった場合(短腸症候群)と、長さは保たれているが、腸管自体の疾患によりその機能を果たせない場合(腸管機能不全)の2つがある。いずれの場合においても生命維持のためには静脈栄養の継続が必須となるが、何らかの理由でこれが継続できない場合、小腸移植が唯一の救命手段となる。小腸は、元来外界と接する臓器であり、外来の種々の刺激から身を守るため免疫機構が高度に発達しており、このしくみは移植の面では不利に働き、その手術成績がきわめて不良で、移植のきわめて困難

な臓器であった。しかし、近年の免疫抑制療法の発達により、格段の成績向上が果たされ、今や、欧米では静脈栄養から離脱困難な腸管不全に対する標準的治療としての地位を確保しつつある。わが国ではいまだ実施症例が少なく、全国のごく限られた施設でのみ行われているのが現状であるが、その成績は欧米のそれと遜色なく¹⁾、今後の普及が見込まれる。本稿ではとくに脳死小腸移植の現状と問題点について概説する。

I 小腸移植の世界の状況

小腸移植国際レジストリー制度(Intestine Transplant Registry)は、世界中で施行されたほぼすべての小腸移植症例を登録し、そのフォローアップデータを解析する制度で、隔年で開催されるInternational Small Bowel Transplant Symposium (ISBTS)でその登録結果が報告さ

1) 東北大学大学院医学系研究科発生・発達医学講座小児外科学分野

Current status and problems in cadaveric-donor small intestinal transplantation

Masaki NIO, Motoshi WADA, Hideyuki SASAKI, Takuro KAZAMA, Kotaro NISHI, Taichi FUKUZAWA, Hiromu TANAKA, Hironori KUDO and Satoshi YAMAKI¹⁾

1) Department of Pediatric Surgery, Tohoku University, Graduate School of Medicine

Corresponding author : 仁尾 正記 (mnio@ped-surg.med.tohoku.ac.jp)

れている。現在得られる世界の小腸移植の最新のデータが、2009年にイタリアのボローニャで開催された第11回 ISBTS で報告されたもので、ここに小腸移植の現状が示されている。この中から主なものを取りあげ、以下に示す²⁾。

登録が開始された1985年4月から2009年5月までの25年間に世界73施設で、計2038例に対し2188回の小腸移植が施行されている。これらのうち小児は、53施設で、1121例に対し1236回の移植が行われている。いずれもその大多数が脳死ドナーからの移植である。北米からの登録例が最も多く、欧州がこれに次ぐ。アジアや南米からも少数例ながら登録が行われている。

登録例全体の採用術式で最も多いのが小腸単独移植(926回)で、以下、肝・小腸移植(725回)、小腸を含む多臓器移植(537回)の順となっている。2038例中1238例が生存しており、703例が静脈栄養から完全に離脱している。

これに対して、小児では、採用術式で最も多いのが肝・小腸移植(580回)で、以下、小腸単独移植(407回)、小腸を含む多臓器移植(249回)の順となっており、肝・小腸移植の割合が多いのが小児の特徴である。542例の小児例が生存しており、うち464例が静脈栄養から離脱している。

移植症例の年次推移をみると、1990年代になって増加傾向を認める。登録症例数はその後順調に増加し、1996年に年間50例を越え、2001年には年間100例を、2005年には200例を越える小腸移植が登録されている。移植術式の推移は、1990年代には肝・小腸移植が最も多かったが2000年代になって減少傾向となり、代わって小腸単独移植と多臓器移植が増加する傾向をみせている。

移植センターの施設ごとの経験症例数の検討では、いまだ症例数の少ないところが多く、100例以上を経験しているのは世界で3施設、100例に近い経験をしているのが5施設と、小腸移植は比較的限られた施設で集中して行われているというのが世界の現状である。

小児例と成人例で腸管不全の原因疾患の頻度に差を認める。小児では短腸症候群が68%を占め、その内訳は、頻度順に、腹壁破裂、壊死性腸炎、

腸軸捻転症、腸閉鎖症となっており、先天異常や周生期の異常に関連した病態が多くを占めている。悪性腫瘍は小児では1%程度であるのに対して、成人ではその割合が11%を占め、その分だけ短腸症候群の割合が小児より少なくなっている(58%)。成人では、短腸症候群の原因疾患についても、腸管虚血、クローン病、外傷など後天性疾患が中心である。

また小児の特徴として、静脈栄養の合併症としての肝機能障害(intestinal failure-associated liver disease; IFALD)の頻度が高く、結果的に肝・小腸ないし肝を含む多臓器移植が必要となる例が多いことに関連している。すなわち、成人では約半数で小腸単独移植が行われているのに対し、小児では2/3の例で肝を含む移植(肝・小腸移植、多臓器移植)が採用されているのはこのような事情による。

ドナーに関しては脳死ドナーからの移植が世界の趨勢である。生体ドナーは、1990年代の後半から登録はあるものの、多い年で6%程度、その後しばらくは3~4%で推移していた。しかし、2007年以降生体移植例はさらに減少し、2009年の登録例は0となっている。

2004年から2009年の成績を用いて、移植成績に影響を与える因子についての検討結果が示されている。

ドナーの違いについては、3年生存率で、脳死が約60%、生体が50%と、10%ほどの差を持って脳死の成績が良さそうであるが有意差はなく、さらに長期的な検討が必要である。

経験症例数が多い移植施設の成績が良好で、また移植時にレシピエントが入院治療を必要としているか否かで成績に差を認めた。移植時に在宅静脈栄養が行われている例と入院中の例の移植後3年生存率はそれぞれ、前者が70%、後者が60%と、約10%の差がみられた。

グラフト肝が含まれる場合と含まれない場合の成績の比較では、肝が含まれる場合の方が長期成績が良い傾向が得られている。これは肝が同時に移植されることにより免疫学的に有利に作用し、小腸グラフトに対する拒絶の頻度・程度が抑制さ

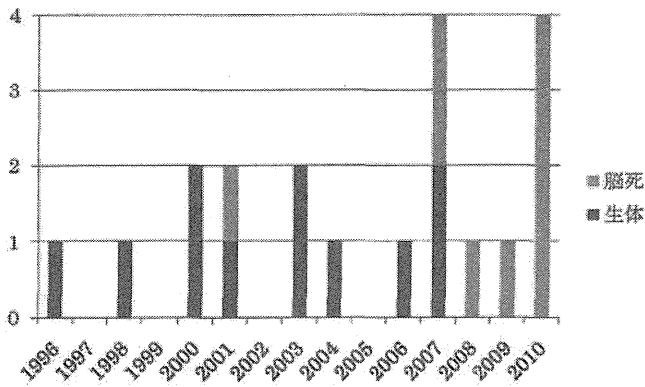


Figure 1. わが国における小腸移植の実施状況 (2010年12月末).

れることによると考えられている。

移植後の死亡原因の検討では、全体で最も多いのが敗血症 (46%) で、2005年以降の最新のデータではその頻度は54% とさらに上昇している。

免疫抑制療法の向上などにより、最近の小腸移植の成績は格段の改善を示しており、移植後1年生存率は80% 以上と、他の臓器移植の成績と肩を並べるまでになっている。短期成績に比べ長期成績の改善傾向に乏しいことが小腸移植の大きな課題であるが、それでも1985年から1989年に20% 以下であった5年生存率が、最近では60% 近くにまで上昇している。1年生存した患者の長期的な転帰を示す conditional actual survival を比較すると、1985年から1989年にやはり20% 以下であった10年生存率が、最近では50% 以上になっている。

II 本邦における脳死小腸移植の現状

本邦では2010年までに18例に対し計20回の小腸移植が行われており、これらのうち脳死ドナーからの移植例は9回である (Figure 1)。脳死移植は2001年に第1例が行われて以来しばらく行われなかったが、2007年に2例、その後2010年末までに6例が行われている。一方生体ドナーからの小腸移植はこの間に11回行われている。肝移植や腎移植などでは圧倒的に生体移植が多いというわが国の状況を考えると、小腸移植は脳死移植の割合が高いともいえ、とくに2008年以降の小腸移植はすべて脳死ドナーからの移植である。これは小腸移植の脳死待機患者の数が少ない

ことにもよるが、ここには、後述するように、単に適応患者が少ないということではすまされない問題が含まれている。

生体小腸移植では、ドナーに小腸機能障害をおこさないよう、グラフトとして採取する腸管の長さをドナー全小腸の約40% 以下とするのが原則である。レシピエントが小児の場合には、これでグラフトの長さが不足することはなく、実際1年以上の生存が得られた症例においては、全例で静脈栄養からの離脱に成功している。一方成人レシピエントの場合は条件によってはグラフトの長さが不足することがあり得る³⁰⁾ため、このような状況では脳死移植が有利となる。

脳死移植例9例のレシピエントの移植時年齢は、5例が19歳以上の成人症例、残る4例は7歳から18歳の若年症例で、6歳以下の小児症例に対する脳死小腸移植は日本国内ではいまだ行われていない (Table 1)。

原疾患の内訳は、生体小腸移植後の再移植が2例、短腸症候群が3例、ヒルシュスプルング病類縁疾患、慢性特発性偽性腸閉塞症などの腸管運動機能障害が4例であった (Table 2)。

2003年9月以降に12例に対して計14回の小腸移植 (生体6回、脳死8回) が行われたが、これら12例はすべて生存中であり、この成績は欧米のそれと比肩し得るものである³¹⁾。ただしこれらの中には10歳未満の小児に対する小腸移植は含まれていない。

III intestinal rehabilitation program

腸管不全に対する小腸移植を含む内科的・外科的治療を組み合わせた包括的な取り組みを intestinal rehabilitation program (IRP) と呼ぶ。腸管不全の患者にとって中心静脈栄養法は生命維持のために必須であり、これを家庭で行うことで外来通院による管理も可能となっている。しかし中心静脈栄養法には多くの合併症のリスクをとまない、また高額な医療費も問題となる。さらに静脈栄養自体は患者の腸管不全そのものの治療には結びつかないため、腸管機能を改善するための方策が必要となる。この方策がIRPで、腸管機能を高めることによって静脈栄養への依存度を下げる

Table 1. レシピエントの移植時年齢分布

	6歳以下	7～18歳	19歳以上	計
生体移植	5*	4	2	11
脳死移植	0	4**	5	9

*：生体肝小腸同時移植例1例を含む。

**：生体肝移植後の異時性小腸移植例2例を含む。

Table 2. レシピエントの原疾患

	短腸症候群	腸管運動機能障害	その他	計
生体移植	6*	4	1	11
脳死移植	3**	4	2***	9

*：生体肝小腸同時移植例1例を含む。

**：生体肝移植後の異時性小腸移植例2例を含む。

***：生体小腸移植後の脳死移植例。

ことが可能となる。経腸栄養法・栄養剤の工夫、プロバイオティクス（いわゆる善玉菌）、アミノ酸・ある種のホルモン製剤などを含む各種薬剤の使用、手術により腸管を延長する、腸管内容の通過時間の延長を図るなど、種々の方法を包括的に取り入れて、静脈栄養の合併症や臓器障害を防ぎつつ、腸管の適応を促すことが試みられている。このプログラムの中で、他の方法で改善が得られない見込みがない場合、あるいは合併症による生命の危機が迫っていると判断された場合に用いられる最終手段が小腸移植である。重要臓器の障害を極力防止し、静脈栄養と経腸栄養のバランスをとり、移植を含む外科的治療および内科的治療を駆使して患者の病態の改善を図るとというのが、IRPの基本であり⁹⁾、生命予後のみならずQOLをも配慮した小腸移植適応を考慮すべき時代に入っている¹⁰⁾。

IV 本邦における脳死小腸移植の問題点と対策

IFALDの小児例に対する移植治療がわが国のひとつの課題となっている。本邦で、小腸移植後死亡した4例はいずれも2003年以前の症例で、10歳以下の小児症例である。この4例のうち2例は、IFALDの2歳以下症例で、小腸移植前後に肝病態が進行し、感染症などの移植後の合併症が

原因で死亡している⁹⁾。

欧米では、IFALDに対して脳死ドナーからの肝・小腸移植（または多臓器移植）が行われるが、わが国の現行のシステムではこれがほとんど不可能である。すなわち、肝と腸管の両方が必要な患者に対して脳死ドナーから臓器の提供を受けようとするとき肝・小腸の2つの待機リストの両方で第1位にリストアップされていることが条件となり、これは現在の肝移植待機状況を考慮するときわめて高いハードルといえる。さらに、通常肝・小腸移植が行われる場合、両方の臓器がひとつながりの状態、いわゆる composite graft の状態で移植されるのが一般的であるが、この間には臍臓が存在し、わが国の現行のルールでは、臍臓はこれを必要とする別のレシピエントに提供されなければならない。仮に同一ドナーから肝と小腸が提供され得たとしても、これらを別々に移植するとすると、複雑な手技を要し、阻血時間が延長するなど、成績に大きな影響が及ぼされる可能性がある。

このような背景で、これまでは肝・小腸移植を必要とする患者は渡航移植を選択することがより現実的なオプションとなっていた。ところが、2008年に国際移植学会から渡航移植自粛を促すイスタンブール宣言が出され、その翌年WHO理事会で

渡航移植の原則禁止が採択された。このような動きがわが国の脳死移植法改正の推進力になった側面はあるものの、移植に携わる医療者は、渡航移植の選択が厳しくなった患者への対応を迫られることになった。

すなわちわが国の現行のシステムに則ってIFALDに対して肝・小腸移植を行おうとすると、どうしても生体と生体、または生体と脳死を組み合わせた移植を行わざるを得ないことになる。

肝、小腸の両方のグラフトを生体ドナーからの提供で賄う場合、ドナーを1人とするか2人とするか、あるいは両グラフトを同時に移植するか、あるいは移植のタイミングをずらすかなどの組み合わせにより幾通りかの方法が選択し得る。さらに異時性に行う場合の間隔をどのように設定するかも議論の対象となる。理論的には可能であるが、レシピエントの負担に加えて、ドナーの負担、倫理的側面など、クリアしなければならない問題は少なくない。

もうひとつのオプションが、肝を生体ドナーから、小腸を脳死ドナーから、それぞれ提供される場合である。これは、小腸移植の脳死待機者がきわめて少ないという現在のわが国の特殊事情によって成り立つ戦略で、脳死待機者がたいへん多い肝移植の現状では、肝を脳死ドナーから、小腸を生体ドナーから、という逆のパターンは現実的ではない。この場合の手術のタイミングとして、生体肝移植をスタンバイしておき、小腸の脳死ドナーが発生した時点で手術をセットアップし、小腸移植—肝移植という順番で（またはその反対の順番で）移植を行うことができれば、1回の手術で肝と小腸を移植することが、理論的には可能である。

しかし、とくに小児レシピエントでは、一方のグラフトだけで腹腔容積が満杯になってしまうことが多く、同時手術の困難性についての知見にも乏しく、現実には安易に採用できる方法ではない。

われわれがIFALDの小児例に対して計画した方法は、脳死小腸移植を登録した後、生体肝移植

を行い、その後一定期間脳死ドナーを待ちつつ、これが現れない場合には生体小腸移植を行うというものであった。実際には、生体肝移植を行った2カ月後に、生体小腸移植を行う直前のタイミングで脳死ドナーが出現し、脳死小腸移植が行われた。

IFALDに対し生体肝移植後に異時性に小腸移植が施行された例が、本邦でもう1例報告されている⁹⁾。

このような生体肝移植と脳死（または生体）小腸移植を組み合わせた治療戦略はわが国のIFALDの小児例に対しては有力な方法といえるかもしれないが、このような方法はいわば苦肉の策であり、欧米で一般的な同一脳死ドナーからの肝小腸（または多臓器）移植がレシピエントにとってはより望ましく、わが国においてもそのためのシステム整備が急がれる。

わが国の小児脳死移植の普及が海外に比べて大きく立ち遅れているのは小腸移植に限った問題ではなく、移植医療全体の問題となっている。そしてその問題は、さらに小児救命救急医療のシステム整備や虐待への取り組みなど、本来移植医療とは別次元の問題と深く関わっており、日本の小児医療全体を巻き込んだ議論が進められる必要がある⁹⁾。

小腸移植を巡る問題点のひとつに、明確な移植適応の評価がある。静脈栄養の合併症を繰り返すうちに敗血症で失われたり、中心静脈へのアクセスルートが枯渇する、重篤な肝障害や腎障害を合併するなどにより移植のリスクが高まったり、そのチャンスを失う例も少なくない。すなわち、本邦の小腸移植適応患者が少なくみえる背景には、患者に小腸移植の選択肢が与えられる前に病態が進行して移植の適応から除外される、あるいは死亡する患者が多く存在する可能性が高いものと思われる。

重症腸管不全例の診療にあたっては、小腸移植実施可能施設と連携を図りながら、きわめて慎重な態度での対応を心がけるべきである。

一方で、小腸移植の長期成績のさらなる改善もまた大きな課題である。現在、移植後の死亡原因

の第1位が敗血症であり、その割合がさらに増加しつつあることを考慮すると、これまでの免疫抑制を最優先とした戦略に限界があり、患者本人の自然免疫を温存してこれを利用するなど、別の方向からの新戦略が必要なかもしれない。

最後に、社会的側面として、小腸移植はいまだ健康保険や先進医療の適応となっていないことも大きな問題である。このため、基本的に自費診療が行われているのが現状で、医療保険制度の面では重要臓器の移植の中で小腸移植のみが置き去りにされた状態が続いている。これはいわば患者の生きる権利に属する事柄であり、小腸移植を巡る社会保険制度の整備が急務である。

おわりに

2010年の改正臓器移植法の施行にともない、脳死ドナーからの移植症例の増加傾向がみられているが、いまだ十分とはいえない。とくに小児の脳死ドナーの取り扱いについては、社会的なコンセンサスが完全とはいえない、あるいは、医療者側の準備が十分に整っていないとの見方もある。

今回取りあげた小腸移植を巡る多くの問題点を早急に解決することが重症小腸不全の患者救済のために必須であり、関連する各方面との協調を図りつつ作業を進めなくてはならないと考えている。

本論文内容に関連する著者の利益相反
：なし

文 献

- 1) 日本小腸移植研究会：本邦小腸移植症例登録報告. 移植 45;652-654:2010
- 2) 11th International Small Bowel Transplant Symposium, Bologna, Italy, September 9-12, 2009
- 3) Wada M, Ishii T, Kato T, et al: Living-related small bowel transplantation: two cases experiences. Transplant Proc 37; 1381-1382: 2005
- 4) 和田 基, 石井智浩, 加藤友朗, 他: 生体小腸移植2例の経験. 今日の移植 18; 145-151: 2005
- 5) Sudan D, DiBaise J, Torres C, et al: A multidisciplinary approach to the treatment of intestinal failure. J Gastrointest Surg 9; 165-176; discussion 176-177: 2005
- 6) 天江新太郎, 和田 基, 石井智浩, 他: 小腸移植を念頭においた Hirschsprung 病類縁疾患患児の管理. 小児外科 38; 765-771: 2006
- 7) 和田 基, 石井智浩, 天江新太郎, 他: 小児小腸移植の国内外の現状と将来への展望. 移植 41; 221-226: 2006
- 8) 上本伸二: 小腸移植の治療成績 (2) わが国における現状. 栄養評価と治療 20; 65-69: 2003
- 9) 横田俊平: 小児における移植医療の課題と今後の展望. 移植 45; 211-217: 2010

(論文受領, 平成 23 年 3 月 1 日)
受理, 平成 23 年 3 月 2 日)

特集1「法改正後の移植の現状と問題点：肝・小腸領域」

小腸移植の歩みと 世界の趨勢と展望

和田 基, 工藤博典, 山木聡史, 仁尾正記
東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野

はじめに

小腸移植は重症腸管不全に対する根本的な治療法として期待されており、これまで約2,400例の移植が行われている。拒絶反応や感染症のため小腸移植のかつての成績は満足できるものではなかったが、免疫抑制療法の発達、感染症管理の進歩などにより最近の成績は向上し、他の臓器移植の成績と比較して遜色のないレベルになっている。

腸管不全治療全体の中での小腸移植の役割、適応とその時期、問題点、今後の課題についても最近の議論の中でずいぶん整理されてきた。腸管不全治療に携わる小児科医、消化器内科医、小児外科医などと移植医との連携、共通の認識の元に今後ますますの発展が期待される。

日本国内における小腸移植は、いまだごく限られた施設で少数例が行われているのが現状であるが、その成績は海外のそれに匹敵する¹⁾。

2010年の改正臓器移植法施行以後、脳死小腸移植症例に増加の兆しがみられ、今後、国内においてもさらなる成績の向上が期待される一方で、本邦における脳死小腸移植の普及には、移植適応の適切な評価、肝-小腸移植へ向けてのシステム整備、社会保険制度の適用など、解決しなければならない問題も数多く残されている。

本稿では、臨床小腸移植の国内外の現状について概説し、国内の臨床小腸移植、特に改正臓器移植法施行後の問題点と将来の展望について考察する。

臨床小腸移植の世界の現状

世界各国、各施設で行われた臨床小腸移植症例について1985年4月以降に施行されたほぼすべての症例が国際登録(Intestinal Transplant Registry)に登録され、その結果は2年に1度開催される国際小腸移植シンポジウムで報告されている。2011年9月に米国・ワシントンDCで開催された第12回のシンポジウムでは、2011年8月末までに登録された症例について報告がなされた。

この報告によると、世界79(61)の施設で、2,611(1,441)回の小腸移植が施行されている(括弧内は小児例)。症例数の年次推移をみると、1990年代以降、増加傾向を示し、2005年以降は年間約180(80)例の小腸移植が行われている。移植術式の内訳についてみると、小腸単独移植が1,148(498)回、肝臓-小腸移植が845(679)回、小腸を含む多臓器移植が619(264)回となっている。生体ドナーからの小腸移植の総数は公表されていないが約70例、小腸移植全体の約2-3%程度と考えられ、小腸移植の大多数は脳死ドナーからの移植である。

生存例は1,341(743)例、今回の統計では公表されていないが、このうち70-80%の症例は静脈栄養から完全に離脱していると考えられる。移植例の男女比はほぼ同数で、全症例の約58%を小児が占めており、この割合は若干減少傾向にある。原疾患は小児例と成人例ではその傾向に差が認められ、小児例では腹壁破裂、中腸軸捻転症、壊死性腸炎といった先天性あるいは新生児期に発症する疾患に関連した短腸症候群が約7割を占めているが、成人例では短腸症候群の割合は

約6割とやや少なく、動脈血栓症などの腸管虚血性疾患、クローン病、外傷など短腸症候群の原因となる疾患も異なっている。小児例と成人例の違いは移植術式にもみられ、小児では小腸単独移植と肝小腸同時移植、多臓器移植が約1/3ずつをそれぞれ占めているのに対して、成人例では小腸単独移植が最も多く、約半数を占めている。ただし、小児の多臓器移植は最近減少傾向にあり、成人の小腸単独移植症例が増加している。小児において肝-小腸移植、肝臓を含む多臓器移植の割合が成人と比べて多い理由として、腸管不全の合併した肝機能障害 (intestinal failure-associated liver disease: IFALD) が小児においてより高頻度に認められ、小児ではIFALDから進行した不可逆的肝不全が小腸移植の主たる適応理由となっていることを反映している。2011年の報告では、最近2年間のこうした肝不全を合併した小さい小児に対する肝-小腸移植、多臓器移植の割合が減少しており、これは後述の、特に北米における魚油由来 ω 3系静注用脂肪製剤によるIFALDの治療成績向上²⁾による効果と考えられた。

移植後長期成績を conditional graft survival (移植後1年生着例のその後の生着) でみると、以前の報告では、年代別の成績にほとんど差が認められず、長期成績の向上が小腸移植における最大の問題点であった。小腸移植の長期成績に関連する最近の話題としては、再移植症例などドナーに対する既存抗体を有する症例、あるいは移植後にドナー特異的な抗HLA抗体を持つようになる症例の成績と治療に関するものが挙げられる。このような症例に対し、プロテアソーム阻害剤 bortezomib の有用性が報告されている³⁾。小腸移植後の拒絶反応発症における液性免疫の関与が明らかになり、より有効な治療法が確立することにより、長期にわたり安定した管理が可能となることが期待される。一方、長期成績に大きく関与すると考えられる慢性拒絶反応に対しては、依然として有効な対策がないのが現状である。こうした状況の中、最近の報告ではグラフト5年生着率を年代別にみると、少しずつではあるが成績は向上しており、今後の長期成績向上が期待される結果と考えられた。症例の蓄積、管理の向上などの地道な努力がこうした長期成績の向上に寄与していると考えられる。

本邦における臨床小腸移植の現状



わが国における小腸移植は、脳死ドナー数が少ない

ことや小児の脳死ドナーからの臓器提供がこれまで認められていなかったことなどから、他の臓器移植と同様に生体ドナーからの移植が多く行われていた。1996年に京都大学で国内最初の生体小腸移植が施行され⁴⁾、その後、12回 (うち1例は生体ドナーからの肝臓-小腸同時移植) 行われている。一方、脳死ドナーからの移植数は少なかったが、脳死ドナーからの小腸移植を待機する症例も現在までのところ少なく、年長児や成人で、IFALDの高度でない症例に関しては比較的長期間 (1年以上) の待機も可能な症例が多いことなどから、2007年以降は脳死ドナーからの移植が主流となり、改正臓器移植法施行以後さらに症例数も増加しており、これまで12例に対して施行されている。

生体ドナーからの部分小腸移植では、ドナーに小腸機能障害を起さないよう、グラフトとして採取する長さの上限をドナー全小腸の約40%以下とするのが原則である。このため、レシピエントが静脈栄養、補液から離脱できるだけのグラフト機能を確保できるかが大きな問題となる。本邦でこれまで行われた生体小腸移植の12例中7例で1年以上の生存が得られており、7例のすべてにおいて移植後数カ月で静脈栄養からの離脱が可能であった。移植後5年以上の長期生存が得られた小児の3例では、全例で移植後静脈栄養から離脱可能で、身長、体重の catch up や第二次性徴の発来などがみられており^{5,6)}、生体小腸移植でも小児のレシピエントに対しては十分な機能が獲得できていると考えられる。一方、特に移植前より腎機能障害を合併する症例や成人例では静脈栄養 (高カロリー輸液) からの離脱は可能であっても、人工肛門からの腸液喪失や合併する腎機能障害に由来する退役バランスの異常を補正するため在宅補液が必要となる症例もみられる^{6,7)}。これはグラフトの長さに制限のある生体小腸移植の限界とも考えられ、この点では脳死ドナーからの全小腸あるいは結腸の一部も含めた移植がより有利と考えられた。

本邦で行われた生体 (12例)/脳死 (12例、生体小腸移植後の再移植3例を含む) ドナーからの小腸移植の移植時年齢、原疾患、および成績を以下に示す。脳死ドナーからの移植12例のうち7例は19歳以上の成人症例、残る5例は6~18歳の年長児 (学童) ~若年症例で、6歳未満の小児症例に対する脳死ドナーからの小腸移植は日本国内ではいまだ行われていない。原疾患は生体小腸移植後の再移植が3例、短腸症候群が

3例、ヒルシスプルング病類縁疾患、慢性特発性偽性腸閉塞症などの腸管運動機能障害が6例であった。短腸症候群に伴う肝不全症例に対し、生体肝移植後に脳死ドナーからの小腸移植を施行したものが最近2例あり、脳死ドナーからの臓器提供のいまだ少ない国内において、肝不全を来した腸管不全症例に対する現実的な対応、選択としてしかたがない側面もあるが、欧米であれば脳死ドナーからの肝臓-小腸同時移植が第一選択となる症例と考えられた。生体小腸移植症例も含め、年長児（学童）あるいは成人の腸管運動機能障害症例が多いことが最近の傾向である。2003年10月以降、最近8年間に行われた小腸移植の15例中14例が生存しているが、6歳未満（実際には10歳未満）の小児に対する小腸移植は1例も行われていない。2003年9月以前の症例で、生存を得ることができなかった4例はいずれも10歳未満の小児症例あることは注目すべきである。死亡例4例のうち2例は、移植前より重篤な肝不全を合併した2歳未満の症例で、小腸移植前後にIFALDが進行し、感染症等の移植後の合併症が原因で死亡している⁹⁾。IFALDから肝不全を合併した小児腸管不全症例、特に小さな乳幼児例をどのように救命するかが、今後の最大の課題と考えられる¹⁰⁾。

■ IFALD とその対策

新生児期における短腸症候群の発症頻度は10万人の出生あたり24.5例で、その多くが主にIFALDや敗血症のために死亡すると報告されている¹¹⁾。

IFALDは年齢や症例によりその病態は多様で、種々の程度の胆汁うっ滞、肝細胞障害、脂肪化、non-alcoholic steatohepatitis (NASH)、線維化などから肝硬変、肝不全に移行する。新生児、乳児の腸管不全例は肝組織の未熟性などから特に、胆汁うっ滞、肝細胞障害を主とするIFALDに陥るリスクが高く、重症化しやすい¹²⁾。幼児期以降の小児、成人では胆汁うっ滞や肝機能障害は血液検査などでは明らかでないにもかかわらず、NASHから肝線維化、肝硬変に至る変化が潜在的に進行する症例が多い。黄疸や腹水、門脈圧亢進症状などが顕性化したときにはすでにIFALDがかなり進行しており、注意が必要である。IFALDが重症化する前に小腸単独移植を行った場合、移植後はIFALDが軽快することも報告されており¹³⁾、IFALDが進行する前に小腸単独移植の適応を考えることは重要と考えられる。

IFALDは、腸炎などの感染による門脈血中の炎症メディエーター、サイトカインなどの上昇、過量の糖質、アミノ酸脂質などの肝代謝能に対する負荷、タウリン、カルニチンなどの欠乏など、複数の要因が関与すると考えられている。とくに最近、ダイズ由来の静脈注射用脂肪製剤の脂肪酸の割合が、炎症性メディエーターの材料となる $\omega 6$ 系脂肪酸が炎症抑制性の $\omega 3$ 系脂肪酸に比べ低いこと、ダイズ油中のphytosterolの肝毒性などが、IFALDのひとつの要因ではないかと考えられている。

ダイズ油由来静脈注射用脂肪製剤の代わりに $\omega 3$ 系脂肪酸の豊富な魚油由来の静注用脂肪製剤を単独で使用することによりIFALD、特に胆汁うっ滞や肝不全による死亡が劇的に改善することが報告されている^{2,14,15)}。魚油由来脂肪製剤のIFALD治療における有用性と安全性の検証報告²⁾によれば、魚油由来脂肪製剤使用群において必須脂肪酸の欠乏、高トリグリセライド血症、凝固異常などは認めず、対照群（ダイズ由来脂肪製剤使用群）に比べ胆汁うっ滞（黄疸）の消失率は高く、死亡率とともに肝-小腸移植に至る症例は有為に低いと報告されている。

魚油由来の静注用脂肪製剤は米国でもいまだFDA未承認の薬剤で、現在ボストン小児病院を中心にphase IIの臨床治験が行われている。現在日本国内で認可されている静注用脂肪製剤はすべてダイズ油由来の製品であり、国内でも魚油由来の静注用脂肪製剤の薬事承認を得るべく、日本外科学会より医療上の有用性の高い未承認薬・適応外薬の要望に応募しており、できるだけ早期の承認が期待される。

小児腸管不全の治療において、静脈栄養の合併症、中でもIFALDから不可逆的な肝不全を来さないよう管理することがきわめて重要で、上述の魚油由来の静注用脂肪製剤などの使用により今後その成績が向上することが期待される。

前述のごとく国内の小腸移植事情として、小児症例、特に進行したIFALDを合併した症例に対する対応が立ち後れていることは否めない。改正臓器移植法の施行に伴い脳死ドナーからの臓器提供数は増加したが、小児、特に10歳未満の小児脳死ドナーからの臓器提供は皆無である。小児の脳死ドナーからの臓器提供や移植医療の必要性、重要性を正しく、広く周知するための啓発活動や小児救急医療体制の充実を図ることが大切だが、これに加えて小児症例に対する肝臓-小腸移植あるいは多臓器移植への技術面、制度面での

対応を検討，整備することが重要と考えている。

■ ■ 小腸移植の保険適応に向けた取り組み



小腸移植は他の臓器移植と比べ，その症例数，経験が少ないことなどから，他の臓器移植がすでに健康保険適応になっているのに対し，いまだ健康保険の適応となっていない。ようやく2011年8月より脳死小腸移植，10月からは生体小腸移植が先進医療となり，免疫抑制剤 tacrolimus の保険適応に小腸移植が追加されたが，先進医療のままでは自立支援医療制度などの公的医療補助制度が適応されないなど，手術と術後管理には高額な医療費がかかり，依然として患者の大きな経済的負担となっている。そして，こうした経済的な問題が臨床小腸移植推進の大きな妨げになっている。

国内においても，①小腸移植の成績は向上し，多くの症例が静脈栄養から離脱できていること，②移植手術や術後早期の管理に要する医療費負担は高額であるが，経過が良好で静脈栄養から離脱しえた症例においては，移植前に必要であった静脈栄養などにかかる高額な医療資源の負担を軽減することが可能であり，小腸移植は医療経済的有用性が十分に期待できる医療であること，③施設ごとの症例数は少ないが，最近が多施設協力支援体制の下に移植手術や術後管理が行われており，国内全体の経験は確実に蓄積されていること，④潜在的な小腸移植適応患者は国内にも多数存在すること，などを考慮し，早期に小腸移植が健康保険の適応となることが望まれる。小腸移植術は，外科系学会社会保険委員会連合より厚生労働省に対し，保険未収載の新しい医療技術（試案）としての要望がすでに提案されており，今後速やかに保険収載されることを期待したい。加えて tacrolimus 以外の小腸移植において拒絶反応の予防，治療に使用する可能性のある免疫抑制剤については，他の臓器移植での使用とともに日本移植学会より，医療上の必要性の高い未承認・適応外薬の要望を申請している。さらに小腸移植の標準的免疫抑制プロトコルを作成・提案し，その評価のための臨床試験を行うことを検討している。

■ ■ 将来への展望，小児脳死ドナーからの移植

静脈栄養への依存度の高い重症の腸管機能不全や残存小腸がきわめて短く，回盲弁のない短腸症候群に対

しては，小腸移植の適応と時期を念頭においた管理が必要となる^{16,17)}。しかし，腸管不全例の予後を正確に推定することは困難で，小腸移植の適応とその時期を判断することも必ずしも容易ではない。欧米でも移植施設に紹介される段階で，すでに末期の肝不全や静脈栄養の合併症を来している too late の症例が多く，治療戦略の選択の幅を狭め，移植待機中の死亡率も高いことが問題となっている。このため，腸管不全の治療において，早期からの栄養管理，静脈栄養やその合併症の管理に加え，腸管の延長術や小腸移植も含めて包括的・総合的に行うべきであるという考えのもとに intestinal rehabilitation program (IRP) という概念が提唱され実践されている¹⁸⁾。積極的な内科的・外科的治療を施すことにより，静脈栄養からの離脱あるいは依存度の軽減を目指す一方で，小腸移植の必要な症例はその適応と時期を失うことのないよう，常に移植の可能な体制で行うことが重要とされている。

また，最近のトピックとして，肝-小腸移植，肝臓を含む多臓器移植は小腸単独移植と比べ移植後に拒絶反応の発症率が低く，長期の成績が良好であり，何らかの免疫寛容機序が働いていることが想定されている。一方で，小腸単独移植の割合が増加傾向にあることから，重症腸管不全の成績向上には小腸単独移植の長期成績の向上が必須であり，いかにしてここに免疫寛容を導入するかが大きなテーマとなっている。

肝臓-小腸移植あるいは多臓器移植も減少傾向にあるとはいえ，これらの方法でしか救命できない症例も常に存在する。特に，幼少児のレシピエントでは，腹腔容積の制限から，レシピエント/ドナーのサイズマッチを考慮しなくてはならず，小児の脳死ドナーからの移植が必須となる。かつて本邦では，小児の脳死ドナーからの移植が法的に認められていなかったため，小児，特に体重10 kg以下の乳児例に対し肝臓-小腸移植あるいは多臓器移植を行うことはきわめて困難であった。このため不可逆的肝不全に陥った小児の腸管不全症例を救命するには，本邦の患者はこれまで海外への渡航移植に頼らざるをえず，これまでに5例の小児腸管不全患者が，海外に渡航して移植を受けている。

2010年7月の改正臓器移植法の施行に伴い，小児脳死ドナーからの移植が法的に可能となった。これまでの脳死ドナーからの臓器配分の規定では，肝臓-小腸移植を想定していなかったが，肝臓と小腸の両方に待機している患者が肝臓のレシピエント候補となった場合には小腸のレシピエント候補となるよう改訂され

た。ただし、多臓器移植の場合には胃が移植される臓器として想定されていないため実施困難との厚生労働省の見解があり、高いハードルになっている。

米国 (UNOS) では小児の肝臓-小腸移植あるいは多臓器移植で待機中の患者は待機中の死亡率が高いため、これらの患者に有利に働くようエクストラポイントが与えられるシステムとなっているが、日本国内でも小児の肝臓移植待機症例、肝-小腸同時移植の待機症例に点数が加算されるシステムを立ち上げることが検討されている。こうした面でのシステム整備を早急に進め、小児腸管不全に対する肝臓-小腸移植、多臓器移植の実施可能な体制を確立する必要がある。

また、本人の書面による承諾のない脳死ドナーからの臓器提供は増加したが、2011年11月末現在、10歳未満の小児脳死ドナーからの臓器提供はいまだ行われていない。改正臓器移植法では虐待死児童や知的障がい者からの臓器提供を認めないことになっているが、こういったことが本当に子供や障がい者の権利を守ることに繋がっているかどうかについては継続的な検討を要する。臓器提供が崇高な人類愛に根ざした行為であり、この行為自体が権利であるという価値観からは、現場は正反対な法規制になっているという見方もできよう。もちろん、脳死移植をどのように位置付けるかを一方的な価値観から決定することはできず、国民の意識、倫理観、宗教観なども絡む事柄であることから拙速になってはいけませんが、目の前にある救われべき命がみすみす失われているという現実から目を背けず、真剣に議論してコンセンサスを得るような努力を続けなくてはならない。

このような観点からも、脳死や臓器移植に対する理解が得られるよう正確な情報を提供するとともに、小児の脳死ドナーからの臓器提供に関連するあらゆる問題を解決すべく、最大限の努力払うことがわれわれの使命と考えている。

文 献

- 1) 日本小腸移植研究会. 本邦小腸移植症例登録報告. 移植 2011; 46: 559-561.
- 2) Puder M, Valim C, Meisel JA, *et al.* Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. *Ann Surg* 2009; 250: 395-402.
- 3) Island ER, Gonzalez-Pinto IM, Tsai HL, *et al.* Successful treatment with bortezomib of a refractory humoral rejection of the intestine after multivisceral transplantation. *Clin Transpl* 2009: 465-459.
- 4) Uemoto S, Fujimoto Y, Inomata Y, *et al.* Living-related small bowel transplantation: the first case in Japan. *Pediatr Transplant* 1998; 2: 40-44.
- 5) Ishii T, Wada M, Nishi K, *et al.* Living-related intestinal transplantation for a patient with hypoganglionosis. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 244-247.
- 6) 上本伸二. 小腸移植の治療成績: わが国における現状. 栄養-評価と治療 2003; 20: 65-69.
- 7) 長谷川利路, 中井 弘, 佐々木隆士, 他. 小腸不全患者に対する生体小腸移植の経験. 今日移植 2002; 15: 471-480.
- 8) Wada M, Ishii T, Kato T, *et al.* Living-related small bowel transplantation: two cases experiences. *Transplant Proc* 2005; 37: 1381-1382.
- 9) 和田 基, 石井智浩, 加藤友朗, 他. 生体小腸移植2例の経験. 今日移植 2005; 18: 145-151.
- 10) 仁尾正記, 和田 基, 佐々木秀之, 他. 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: 753-758.
- 11) Wales PW, de Silva N, Kim J, *et al.* Neonatal short bowel syndrome: population-based estimates of incidence and mortality rates. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 690-695.
- 12) 工藤博典, 石田和之, 和田 基, 他. 小腸不全, 小腸移植症例の肝組織病理所見. 小児外科 2010; 42: 912-917.
- 13) Fiel MI, Wu HS, Iyer K, *et al.* Rapid reversal of parenteral-nutrition-associated cirrhosis following isolated intestinal transplantation. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1717-1723.
- 14) 和田 基, 工藤博典, 西 功太郎, 他. 肝機能障害を伴う短腸症候群に対する ω 3系脂肪酸製剤の効果. 小児外科 2010; 42: 975-978.
- 15) 森井真也子, 吉野裕顕, 蛇口 琢, 他. 短腸症候群: 腸管不全合併肝障害に対して ω -3系脂肪酸製剤を投与した2症例の検討. 小児外科 2011; 43: 380-387.
- 16) 天江新太郎, 和田 基, 石井智浩, 他. 小腸移植を念頭においたHirschsprung病類縁疾患患児の管理. 小児外科 2006; 38: 765-770.
- 17) 和田 基, 石井智浩, 天江新太郎, 他. 小児小腸移植の国内外の現状と将来への展望. 移植 2006; 41: