

221-226.

18) Sudan D, DiBaise J, Torres C, *et al.* A multidiscipli-

nary approach to the treatment of intestinal failure. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 165-176.

## Association of lymphocyte crossmatch and the outcome of intestinal transplantation in swine

Makoto Hayashida · Toshiharu Matsuura · Isamu Saeki · Yusuke Yanagi · Koichiro Yoshimaru · Yuko Nishimoto · Yukiko Takahashi · Keiko Fujita · Narito Takada · Shohei Taguchi · Toru Uesugi · Ryuichiro Hirose · Masatoshi Nakamura · Makoto Nakao · Tomoaki Taguchi

Published online: 11 November 2010  
© Springer-Verlag 2010

### Abstract

**Background** The effect of preformed antidonor antibodies have been demonstrated in various types of solid organ transplantation. However, the significance of anti-donor antibodies in intestinal transplantation remains unclear. The aim of this study is to evaluate the impact that the extent of T cell crossmatch has on the outcome of swine intestinal transplantation.

**Materials and methods** All studies were performed on outbred domestic male pigs weighing from 15 to 20 kg. Intestinal transplantation was performed orthotopically with an exchange of grafts between white and black pigs. FK506 was administered intravenously (0.1 mg/kg per day, POD 0–7) for immunosuppression. A lymphocyte crossmatch test was performed using the direct CDC crossmatch. The results were considered positive when more than 10% of the donor lymphocytes were killed by the recipient's serum. In addition, 0–10, 11–20, 21–30, 31–80 and 81–100% of the killed lymphocytes were classified as grade 1, 2, 4, 6 and 8, respectively.

**Result** A total of 34 intestinal transplantations were performed. All but one case had positive donor specific T cell crossmatches. The number of grade 2, 4, 6 and 8 cases was 11, 14, 6 and 2, respectively. Although there was a tendency towards a decreased survival according to the grade,

the survival rate was not statistically different among each different grade. Moreover, the rates of acute cellular rejection and vascular complications were not significantly different among the four grades.

**Conclusion** These results suggest that the extent of positive T cell crossmatch is not associated with the outcome of swine intestinal transplantation.

**Keywords** Intestinal transplantation · Lymphocyte crossmatch · Antidonor antibody

### Introduction

The progress of perioperative management and immunosuppressive therapy has allowed an increase in the numbers of intestinal transplantations for irreversible intestinal failure. However, the incidence of cellular rejection is still high and graft survival is unsatisfactory [1]. The effect of preformed anti-donor antibodies has been demonstrated in various types of solid organ transplantation. However, the significance of anti-donor antibodies in intestinal transplantation remains unclear. The aim of this study was to evaluate the impact that the extent of T cell crossmatch has on the outcome of swine intestinal transplantation.

### Materials and methods

#### Animals

All studies were performed on outbred domestic male pigs weighing from 15 to 20 kg. All animals were given water but no solid food for 12 h before the operation. All animals received human care, in compliance with the Guidelines

M. Hayashida (✉) · T. Matsuura · I. Saeki · Y. Yanagi · K. Yoshimaru · Y. Nishimoto · Y. Takahashi · K. Fujita · N. Takada · S. Taguchi · T. Uesugi · R. Hirose · M. Nakamura · M. Nakao · T. Taguchi  
Department of Pediatric Surgery, Reproductive and Developmental Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-Ku, Fukuoka 812-8582, Japan  
e-mail: makoto-h@pedsurg.med.kyushu-u.ac.jp

for Animal Experiments of the Kyushu University Graduate School of Medicine.

#### The procedure of intestinal transplantation

Intestinal transplantation was performed orthotopically with an exchange of grafts between white and black pigs. General anesthesia was induced with intravenous administration of 10 mg/kg ketamine HCl (Ketalar; Daiichi Sankyo Co., Ltd, Tokyo, Japan), 0.2 mg/kg atropine intramuscular, and pentobarbital sodium (Nembutal; Dainippon Sumitomo Pharma, Co., Ltd, Osaka, Japan) intravenous administration. Anesthesia was maintained with 0.5–2% isoflurane (Forane; Abbott Japan Co., Ltd, Tokyo, Japan) inhalation. A 3-m length of the ileal segment, located 10 cm proximal from the ileocecal valve, was harvested using vascular pedicles. The intestinal allograft was implanted after systemic heparinization (100 U/kg), using end-to-side anastomosis of the SMA to the infrarenal aorta and of the SMV to the IVC [ ].

#### Postoperative management and immunosuppression

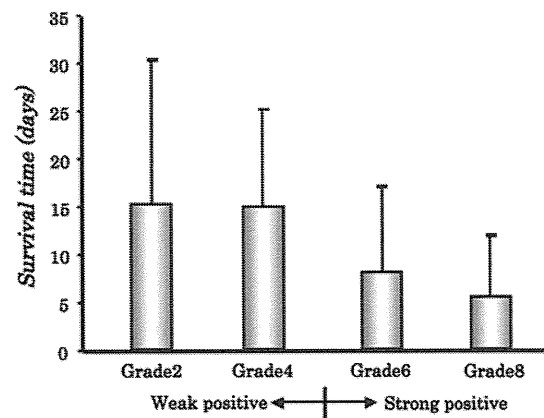
All animals were allowed to drink only water ad libitum during the period from postoperative day 1 to day 4. In addition, they were intravenously administered maintenance infusion therapy of Tacrolimus (0.05 or 0.1 mg/kg day<sup>-1</sup>), heparin (100 U/kg day<sup>-1</sup>) and antibiotics. Full oral feeding, including solid food, was started on postoperative day 5.

#### Lymphocytotoxic cross-match test

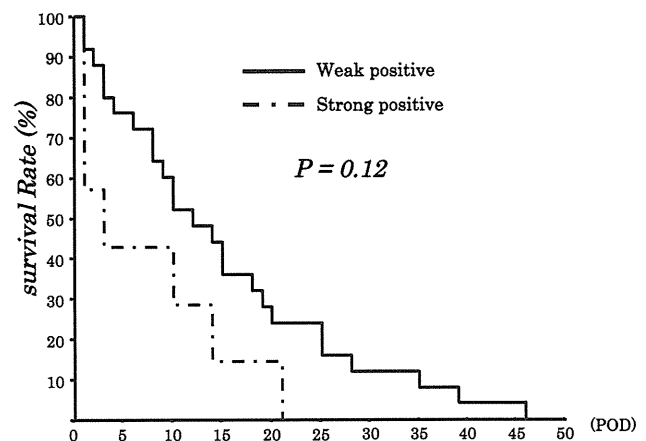
A crossmatch test between the donor's isolated T lymphocytes and the recipient's sera was performed using a standard lymphocytotoxicity test. The crossmatch test results were interpreted based on the percentages of donor lymphocytes killed: 0–10% was negative, grade 1. When more than 10% of lymphocytes were killed, the result was defined as positive. In addition, 0–10, 11–20, 21–30, 31–80 and 81–100% of the killed lymphocytes were classified as grades 1, 2, 4, 6 and 8, respectively. In addition, grades 2 and 4 were defined as weak positive, and grade 6 and 8 were defined as strong positive.

## Results

A total of 34 intestinal transplantations were performed. All but one case were positive donor specific T cell crossmatches. The number of grade 2, 4, 6 and 8 cases was 11, 14, 6 and 2, respectively. In addition, the median survival was 15.18, 14.93, 8, and 5.5 days, respectively



**Fig. 1** The grade of crossmatch and survival. There was a tendency of decreased survival rate, however, the survival rate was not statistically different among each different grade



**Fig. 2** The cumulative survival rate of crossmatch weak positive and strong positive intestinal graft recipients. There was no significant difference in the recipient's survival between both groups

(Fig. ). Although there was a tendency towards a decreased survival, there was no statistical difference in the survival rate between each different grade. There was no significant difference between the cumulative survival rate of crossmatch weak positive and strong positive intestinal graft recipients (Fig. ). The rate of rejection and vascular complications are shown in Table . The rates of acute cellular rejection and vascular complications among the four grades were not significantly different.

## Discussion

Transplantation across a positive T cell crossmatch is performed in various types of solid organ transplantation, however, the effect of pre-transplant crossmatch on overall rejection and graft survival is controversial. Recent advances in immunosuppressive therapy, surgical technique

**Table 1** The rate of rejection and vascular complication

	Grade 2	Grade 4	Grade 6	Grade 8	<i>P</i> value
<i>n</i>	11 (34.4%)	14 (43.8%)	5 (15.6%)	2 (6.3%)	NS
Rejection	4 (36.4%)	4 (28.6%)	0	1 (50%)	NS
Vascular complication	2 (18.2%)	3 (21.4%)	0	0	NS

The rates of acute cellular rejection and vascular complications were not significantly different among the four grades

and post-operative management improve the short-term outcome of intestinal transplantation; however, the significance of anti-donor antibodies in intestinal transplantation still remains unclear. The detrimental effects of preformed anti-donor antibodies in intestinal transplantation are limited. Ruiz et al. [ ] described a possible correlation of humoral sensitization with allograft vascular alteration in human intestinal transplantation. Kato et al. [ ] showed that posttransplant HLA-antibodies are associated with an episode of acute rejection in multivisceral recipients. These results suggest that anti-donor antibodies seemed to have some effects on allografts.

Several approach to desensitization to overcome positive crossmatch, associated with high rates of sever rejection and infection have been reported [ ]. A general approach to desensitization is to remove or neutralize anti-HLA IgG. Plasmapheresis and high-dose IgG therapy are generally used to remove or neutralize anti-HLA IgG. Moreover, it is important to prevent formation of new anti-HLA IgG after transplantation. Rituximab is a genetically engineered chimeric murine/human monoclonal antibody directed at the CD20 antigen found on normal and malignant B lymphocytes. Rituximab is used in sensitized recipients [ ]. Rituximab is widely used for the treatment of B cell lymphoma. Rituximab prevents the formation of new plasma cell and inhibits B cell driven antigen presentation and co-stimulation of T cell. These effects allow rituximab to reduce the alloimmune response [ ]. Splenectomy is another strategy for sensitized recipients. Splenectomy reduces the number of plasma cells and the B cell surveillance capabilities.

Al but one case of swine intestinal transplantation in the current series, had positive donor specific T cell

crossmatches. There was a tendency that the survival time for weak positive crossmatches was longer than that for strong positive crossmatches; however, the survival rate was not statistically different among each different grade. These results suggest that the extent of positive T cell crossmatch is not associated with the outcome of swine intestinal transplantation. Further studies are required to investigate the influence of preformed antibodies in the outcome of intestinal transplantation.

## References

1. Mazariegos GV, Steffick DE, Horslen S, Farmer D, Fryer J, Grant D, Langnas A, Magee JC (2010) Intestine transplantation in the United States, 1999–2008. *Am J Transplant* 10:1020–1034
2. Matsuura T, Taguchi T, Hayashida M, Ogita K, Takada N, Nishimoto Y, Taguchi S, Uesugi T, Kondo T, Hirose R, Suita S (2007) The influence of rejection on graft motility after intestinal transplantation in swine: the possibility of using this method for the real-time monitoring of acute cellular rejection. *J Pediatr Surg* 42:1377–1385
3. Ruiz P, Garcia M, Pappas P, Berney T, Esquenazi V, Kato T, Mittal N, Weppler D, Levi D, Nishida S, Nery J, Miller J, Tzakis A (2003) Mucosal vascular alterations in isolated small-bowel allografts: relationship to humoral sensitization. *Am J Transplant* 3:43–49
4. Kato T, Mizutani K, Terasaki P, Quintini C, Selvaggi G, Thompson J, Ruiz P, Tzakis A (2006) Association of emergence of HLA antibody and acute rejection in intestinal transplant recipients: a possible evidence of acute humoral sensitization. *Transplant Pros* 38:1735–1737
5. Magee CC (2006) Transplantation across previously incompatible immunological barriers. *Transplant Int* 19:87–97
6. Montgomery RA, Zachary AA (2004) Transplanting patients with a positive donor-specific crossmatch: a single center's perspective. *Pediatr Transplant* 8:535–542

## 小腸移植

阪本 靖介\* 笠原 群生\* 小川 絵里\*\* 上本 伸二\*\*

### はじめに

短腸症候群に伴う小腸不全に対する治療は大きく変遷してきている。別項で述べられる栄養管理を含めた内科的治療（とくに精製魚油由来 $\omega$ -3系脂肪製剤；Omegavenの使用）や小腸延長手術（とくに serial transverse enteroplasty：STEP）の進歩，さらには小腸不全患者に対する包括的なりハビリテーションプログラム確立への動きは小腸不全患者に対する小腸移植適応を回避する，あるいは小腸移植適応時期を的確に決定する結果につながっている<sup>1)</sup>。国内外における臨床小腸移植成績は短期間において向上しているが，依然として長期成績は芳しくはなく，今後の課題である。

### I. 小腸移植となりうる適応病態

小腸移植となりうる適応病態は，短腸症候群を含めたなんらかの疾患による不可逆性小腸不全である。不可逆性とは，小腸不全患者にとって命綱ともいえる中心静脈栄養を続けることが不可能な状態であり，長期間の中心静脈栄養にて肝機能障害をきたした場合，血栓症により中心静脈カテーテル留置のための静脈経路確保が困難な場合，カテーテル感染症（敗血症）を繰り返す場合で，これらは生命に影響を及ぼしうる合併症である。さらに，中心静脈栄養が可能なものの，そのみでは種々の成長・代謝障害をきたしたり，入退院を繰り返すなどの quality of life (QOL) が損なわれ

る場合にも小腸移植を考慮されうる。

小腸不全に関連した肝障害 (intestinal failure-associated liver disease：IFALD) を呈した場合に，いかに可逆性のある段階で治療介入するかが重要である<sup>1)</sup>。肝細胞逸脱酵素などが正常値上限より1.5倍以上に6週間以上持続して上昇しているような病態で，薬剤性などのほかの誘因がないような場合にはIFALDとし，治療介入を行うべきであり，治療介入が奏功すれば小腸移植を回避できる段階 (early IFALD) といえる。しかし，正常値上限より3倍以上，総ビリルビン値が6 mg/dlを超え，腹水の出現，血小板数の減少，凝固能異常などの門脈圧亢進症所見を呈した段階 (late IFALD) においては小腸移植単独ではなく，肝・小腸同時移植の適応となりえるが，小腸移植適応を考慮するうえでは too late といわざるをえない段階である。このような悪い状態での移植成績 (3年生存率：50%) は，小腸移植時に肝不全の状態ではない患者群の移植成績 (3年生存率：70～80%) と比較すると明らかに悪い<sup>2)</sup>。新生児期・乳児期に発症する短腸症候群は肝機能障害をきたしやすく，死亡率も高く，その主な死亡原因は肝不全である。これらの症例に対しては乳児期に肝・小腸同時移植を施行することが唯一の治療手段と考えられうる<sup>3)</sup>。

中心静脈カテーテル留置困難に関して小腸移植適応を考慮するタイミングは，2本以上のルートが使用できなくなった場合や，放射線科的・外科的に挿入を考慮せざるをえなくなった場合である。また，カテーテルに関連した血流感染症とは留置カテーテルからの血液培養陽性所見をもって定義されるが，カテーテルそのものに起因する場合だけでなく，病的小腸に起因する敗血症を繰り返

Seisuke Sakamoto Mureo Kasahara Eri Ogawa  
Shinji Uemoto

\* 国立成育医療研究センター移植外科  
〔〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1〕

\*\* 京都大学医学部附属病院小児外科

返す場合には小腸移植適応が考慮される<sup>1)</sup>。

## II. 小腸移植の術式

他臓器と同じくして、脳死小腸移植と生体小腸移植に大別される。また、短腸症候群の場合には、進行した肝機能障害が併存するか否かによって、小腸単独移植あるいは肝・小腸同時移植が選択されうる。脳死小腸移植の場合には、臓器の viability を判断することは難しい。脳死ドナー患者の状態に関して、治療過程において多量の昇圧剤を使用されている場合、長時間にわたる心停止、心肺蘇生、低血圧、低酸素状態などがあつた場合には避けることが望ましい。ドナー年齢に関して、その上限を規定する十分なデータはないが、60歳以下が望ましいとされている。一方、下限に関しては小児の脳死判定において生後12週未満を除外している点から規定されているのが現状である。小腸移植において脳死ドナー患者とレシピエント患者とのサイズ・マッチングは重要であり、ドナーはレシピエントより体重が20~30%少ない症例が望ましいとされている<sup>4)</sup>。しかし、小児症例において、たとえ成人脳死ドナー患者から臓器提供を受ける場合でも、腹腔容積を考慮しながら、グラフト小腸を適切なサイズまで減量することが可能である。ABO血液型の適合は必須である。他臓器移植と比較して小腸移植におけるサイトメガロウイルス (cytomegalovirus: CMV) 感染症の病型は多彩であり、術後の感染症治療に難渋することが多い<sup>5)</sup>。小児の場合には成人脳死ドナーから臓器提供を受ける場合が多いため CMV 陰性ドナーを得ることが困難である。CMV 陽性ドナーから CMV 陰性レシピエントへの組み合わせの場合にはすべてガンシクロビルによる予防投与が推奨され、術後の CMV 抗原血症の定期的なモニタリング (C7-HRP 法など) と合わせて術後の致命的な CMV 感染症の発症を抑えることが可能である<sup>6)</sup>。

小腸は他臓器と比較して鬱血、阻血に弱い臓器である。脳死臓器摘出手術においては、腹部多臓器摘出が同時に行われるため、肝臓・膵臓摘出チームと術前に綿密な打ち合わせが必要であり、不用意な肝門部操作は門脈血流の鬱血を招くため避けるべきである。冷保存時間は10~11時間以

内とされるため<sup>7)</sup>、このことは短腸症候群患者の場合には、開腹手術既往があるため、グラフトのプットインまでに癒着剥離操作などに時間を要する場合があるので、臓器摘出手術の進行、臓器搬送時間を検討したうえで、レシピエント手術の進行を的確に計画することが肝要である。

生体小腸移植の場合は、臓器提供の自発的意志を持った血縁者から、小腸の一部(回腸)を切除し移植する。グラフト小腸の長さは、全小腸の約1/3が目安となる<sup>8)</sup>。生体小腸移植の場合には、ドナー・レシピエント手術の歩調を合わせながら進行させることが可能であり、搬送時間を考慮することもないため、冷保存時間の影響が少ない。

レシピエント手術は、グラフト上腸間膜動脈を腹部大動脈あるいは上腸間膜動脈に、上腸間膜静脈を門脈系脈管あるいは下大静脈に吻合する。下大静脈吻合部位は通常、腎静脈流入部下部であるが、大腿静脈から中心静脈カテーテルを挿入されていた場合などは内腔閉塞が吻合部位に及んでいる可能性があるため、術前の詳細な画像検査により内腔開存の有無を検討しておくことが重要である。口側のグラフト腸管はレシピエントの小腸遠位端と吻合し、肛門側は大腸と吻合とするのが一般的であるが、グラフト小腸遠位端を吻合せずにそのまま人工肛門とする場合もある。大腸と吻合した場合にはグラフト腸管の下流部位に双口式人工肛門を作成し、術後の内視鏡検査・生検検査による拒絶反応等のグラフト腸管状態の観察や、人工肛門からの内容液の性状・排液量の計測に用いる。人工肛門は術後グラフト状態が安定したうえで閉鎖を考慮するが、閉鎖後の内視鏡検査によるグラフト腸管のモニタリングが困難となりうるため、最低でも移植後2年以降にすべきと考えている。また人工肛門を閉鎖する際に、盲端腸管を作らないようにすることが重要である。京都大学での生体小腸移植症例において、人工肛門閉鎖後の盲端腸管にエプスタイン・バーウイルス (Epstein-Barr virus: EBV) 腸炎を発症し、内科的治療に難渋したのち、結果的に再手術にて切除した(図1)<sup>9)</sup>。



図 1 生体小腸移植術後 3 年，人工肛門閉鎖術後 3 カ月目に発症した盲端部 EBV 腸炎

- A. 手術時肉眼所見：盲端部（矢印）は発赤・壁肥厚が著明であった。  
 B. 盲端部病理組織所見 (hematoxylin-eosin 染色)：villi の平坦化，炎症細胞の浸潤がみられ，間質に肉芽腫を認めた。  
 C. 免疫組織染色所見：摘出移植小腸粘膜に多数の EBER 陽性細胞を認めた。

### III. 術後管理

術後の維持免疫抑制療法は通常，タクロリムスとステロイドにて施行する。シロリムスを使用する場合もあるが，単独ではなく，タクロリムスとの併用が一般的である。近年の小腸移植術後の短期成績の向上は導入免疫抑制療法の進歩によるところが大きい。使用される薬剤として，抗 IL-2 受容体抗体製剤・抗胸腺ポリクローナル抗体製剤・抗 CD52 抗体製剤があげられる。これらの強力な導入免疫抑制療法と維持免疫抑制療法の組み合わせにより，タクロリムスの至適血中トラフ濃度は以前ほど高く（15～25 ng/ml）設定する必要がないとされている<sup>10)</sup>。しかし，移植後早期に急性拒絶反応を引き起こさないことが，長期間のグ

ラフト腸管機能の維持に重要であり，移植後早期は少なくとも拒絶反応を引き起こさぬようタクロリムス血中トラフ濃度を高めに維持する必要があると考えている。

小腸移植後の急性拒絶反応の診断は，移植時に作成した人工肛門からの内視鏡検査によるグラフトの観察および生検・病理組織診断にて行われる。内視鏡検査は高解像度内視鏡を使用することにより，粘膜絨毛上皮を詳細に観察することが，拒絶反応の早期診断に有用である<sup>11)</sup>。生検・病理組織診断にて粘膜への好酸球・単核球の浸潤や crypt cell の apoptosis, 絨毛の丈の低下，粘膜欠損によりその程度を評価する。急性拒絶反応の治療にはステロイド・パルス治療が基本であるが，程度が中等度以上の場合や治療効果が乏しい場合に

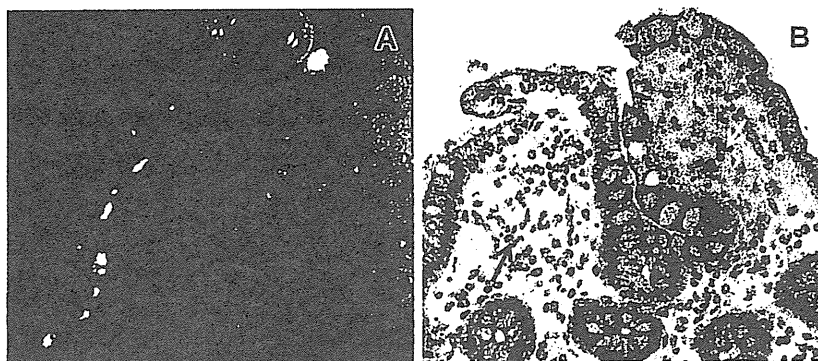


図 2 脳死小腸移植術後のグラフト小腸の内視鏡所見および病理組織所見

- A. 術後 9 日目の高解像度内視鏡所見：絨毛の密度および丈はほぼ正常の所見であった。  
 B. 術後 9 日目の Fas-ligand 免疫組織染色所見：Fas-ligand 陽性の apoptosis cluster（黒矢印），鈍食するマクロファージ（白矢印）。

は抗 CD3 抗体製剤 (OKT3, なお, 現在は製造中止) を使用する。重要なことは急性拒絶反応発症時には頻回に内視鏡検査および生検を施行することにより, その治療効果を判断することである。さらに, 急性拒絶反応発症時など, 粘膜が障害を受けた場合には容易に bacterial translocation を引き起こし敗血症になりうる。小腸移植の場合には急性拒絶反応が起こると同時に感染症も起こりうるため, 免疫抑制のコントロールが他臓器移植と比較し困難である。そのため, 急性拒絶反応による粘膜病変が内視鏡所見として顕在化する前に subclinical な急性拒絶反応を病理学的にとらえることが肝要である。つまり, 病理組織学的診断において crypt cell 10 個あたり 3 個以上で急性拒絶反応の確定診断がなされるが, ここまで進行すると, その後, 腺管の増殖帯から粘膜への上皮細胞の供給が進まず潰瘍になりうるため, 明瞭な apoptosis が起こる前に診断することが必要であると考えている。拒絶反応の前段階として, 粘膜固有層に活性化細胞障害性 T 細胞が出現し, それらの細胞が apoptosis を起こし, マクロファージに貪食される像を Fas-ligand 染色による免疫組織学的検索にて検出することが急性拒絶反応の早期診断につながると考えており, subclinical rejection の病態と考え, 早期より急性拒絶反応として治療介入を行った。その結果, 京都大学にてこの 1 年間に施行した脳死小腸移植症例において良好な結果につながっている (図 2)。また, タクロリムスの腸管吸収が低下するため, 経口投与では十分な血中濃度を得られなくなる場合があり, その際には経静脈投与を考慮する。小腸移植の場合には, 急性拒絶反応は移植後早期だけではなく, 遠隔期においても起こりうる。退院後, とくに人工肛門閉鎖後は頻回に内視鏡検査を施行することができないため, 発症の早期診断・治療が困難となりえる。

慢性拒絶反応は, 通常, 抵抗性の下痢・腹痛・間欠的に起こる敗血症・進行性の体重減少・間欠的消化管出血などが主な臨床症状である。内視鏡所見では, 偽膜形成・粘膜肥厚・慢性潰瘍・鉛管状の腸管などである。慢性拒絶反応は粘膜よりも深い部位の血管が主座であるため, 通常の内視鏡

検査, 生検ではその診断は難しい<sup>12)</sup>。また, 京都大学の初期症例において, 急性拒絶反応のエピソードを繰り返し, 結果的に慢性拒絶反応にいたった症例を経験した。ステロイド等の治療は効果が乏しいことが多く, グラフト摘出を余儀なくされる。

ウイルス感染症として, CMV・EBV・アデノウイルス・ロタウイルスなどが問題となりうる。とくに EBV 感染症に伴う移植後リンパ増殖症 (posttransplant lymphoproliferative disorder: PTLD) は約 10% と多い。一般的に他臓器移植においても小児レシピエントの場合には遠隔期において EBV 感染症の治療に難渋することが多い。現在のところ, 有効な抗ウイルス治療はなく, 免疫抑制剤の減量が唯一の治療法であるが, 定期的に血中 EBV の定量 PCR 法によるモニタリングにより, タクロリムス血中濃度を適切に調節することが肝要である。PTLD の臨床像は, 限局した腫瘤形成を示すものから, びまん性に全身リンパ節腫脹を呈するものまでさまざまである。近年は抗 CD20 抗体製剤による治療が有効である<sup>13)</sup>。

免疫抑制剤の副作用は遠隔期において大きな問題となる。とくにタクロリムスによる腎機能障害, またステロイドに伴うさまざまな副作用である。京都大学にて生体小腸移植を施行した長期生存症例においては, 現在はタクロリムス単剤にて管理中であり, 小腸グラフト機能は良好である。しかし, ステロイド長期投与中には成長障害が問題であり, 成長ホルモンの使用を要した。また, タクロリムス投与に伴う尿細管性アシドーシスを併発し, 重炭酸ナトリウムの内服投与を継続中である。

#### IV. わが国における臨床小腸移植の現況 および今後の課題

日本小腸移植研究会の報告によれば, 2008 年度末までに脳死小腸移植が 4 例, 生体小腸移植が 11 例施行された。1 例の肝・小腸同時移植以外はすべて小腸単独移植であり, 15 例中 7 例が短腸症候群であった。1 年生存率は 85%, 5 年生存率は 67% であり, 長期生存症例は生体小腸移植術後 10 年経過した。死亡原因は感染症 3 例, PTLD 1 例であった。上記に述べたごとく, 小腸移植適応



の選択, 免疫抑制療法や拒絶反応・感染症に対する術後管理の進歩により, 2003 年度以降に施行した症例は全例生存中である<sup>14)</sup>。

2010 年 7 月より改正臓器移植法が実施され, 15 歳未満の脳死ドナーからの臓器摘出が可能となった。また, 家族同意のみの承諾にて臓器提供が可能となり, 改正法実施以前の約 10 倍と飛躍的に臓器提供数が増加した。このことは, 小児の小腸移植適応病態として多いと考えられている肝不全を伴う短腸症候群に対して肝・小腸同時移植の可能性が広がり, 生体ドナーから肝・小腸の 2 臓器を摘出せざるをえない医学的・倫理的問題の解決策としてなりえる可能性がある<sup>14)</sup>。しかし, 依然として脳死臓器提供数が少ない現状において, 現在のところ肝・小腸同時移植が必要な小腸不全患者に, 脳死肝移植待機患者より優先して肝臓グラフトの提供を受けることができる環境は整っていない。また, 脳死ドナー 1 症例からの臓器配分ルールは腹部臓器に関しては肝臓・腎臓および膵臓・腎臓においてのみ定められており, 肝臓・小腸においては定められていない。今後, 脳死臓器提供数が増加するに伴い, 肝・小腸同時移植あるいは多臓器移植の必要な小腸移植待機患者において, 脳死他臓器移植待機患者間 (肝臓および膵臓) との臓器配分ルールをどのように選定するかが課題である。このような状況下での肝・小腸同時移植において肝臓・小腸 2 臓器の提供を受ける一つの解決策として, 脳死肝臓移植における分割移植の推進が小児肝臓移植待機患者に対する臓器提供増加につながり, さらにそのことが肝・小腸同時移植を必要とする小腸移植待機患者にも肝臓の臓器提供を受ける機会が増加することにつながると考えられる。また, 小腸は脳死ドナーからの提供を受け, 同時に生体ドナーから部分肝臓の提供を受けるオプションも考えられうる。

## 文 献

- 1) Beath S, Pironi L, Gabe S, et al : Collaborative strategies to reduce mortality and morbidity in patients with chronic intestinal failure including those who are referred for small bowel transplantation. *Transplantation* 85 (10) : 1378-1384, 2008
- 2) Fishbein TM, Gondolesi GE, Kaufman SS : Intestinal transplantation for gut failure. *Gastroenterology* 124 (6) : 1615-1628, 2003
- 3) Wales PW, de Silva N, Kim JH, et al : Neonatal short bowel syndrome : a cohort study. *J Pediatr Surg* 40 (5) : 755-762, 2005
- 4) 古川博之, 島村 剛, 山下健一郎, 他 : 小腸移植の現状と問題点. *今日の移植* 10 : 527-536, 1997
- 5) Sia IG, Patel R : New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 13 (1) : 83-121, 2000
- 6) Humar A, Snyderman D : AST Infectious Diseases Community of Practice : Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 9 (Suppl 4) : S78-86, 2009
- 7) 小柴貴明, 藤本康弘, 上本伸二, 他 : 小腸保存. *Organ Biol* 5 : 29-35, 1998
- 8) Testa G, Panaro F, Schena S, et al : Living related small bowel transplantation : donor surgical technique. *Ann Surg* 240 (5) : 779-784, 2004
- 9) 山本展子, 藤本康弘, 笠原群生, 他 : 生体小腸移植後のグラフト盲端部に EBV 腸炎を発症した一例. *移植* 40 (1) : 68-71, 2005
- 10) 和田 基, 工藤博典, 西功太郎, 他 : 小腸移植と免疫抑制剤. *移植* 45 (1) : 35-39, 2010
- 11) Kato T, Gaynor JJ, Nishida S, et al : Zoom endoscopic monitoring of small bowel allograft rejection. *Surg Endosc* 20 (5) : 773-782, 2006
- 12) Tryphonopoulos P, Wepler D, Nishida S, et al : Mucosal fibrosis in intestinal transplant biopsies correlates positively with the development of chronic rejection. *Transplant Proc* 38 (6) : 1685-1686, 2006
- 13) Quintini C, Kato T, Gaynor JJ, et al : Analysis of risk factors for the development of posttransplant lymphoproliferative disorder among 119 children who received primary intestinal transplants at a single center. *Transplant Proc* 38 (6) : 1755-1758, 2006
- 14) 上野豪久, 福澤正洋, 日本小腸移植研究会 : 本邦小腸移植症例登録報告. *移植* 44 (6) : 589-591, 2009

\* \* \*

特集1「法改正後の移植の現状と問題点：肝・小腸領域」

# 日本の小腸移植の現状と 今後の展望

上野豪久

大阪大学大学院医学系研究科外科学講座小児成育外科

## はじめに

1996年に始まった日本における小腸移植も症例数が23例となり、そのうち13例が脳死小腸移植であった。日本の小腸移植の歴史はわずか15年ほどであるものの、臓器移植法改正されてからはわずか1年間で5例の脳死小腸移植がなされた。症例数だけでみれば他の臓器移植に比べると少数にとどまっているが、現在のところ日本の小腸移植の成績をみれば海外に比べて良好であり、特に2003年9月以降の8年間にわたってひとりも患者を失っていない。これは国際的にも非常に高い成績であり、この成績をもってすれば腸管不全に対する標準的治療となりうるものである。しかし、小腸移植は現在でも年間4例以下と、移植を必要とする患者に対して治療の選択肢のひとつとして実施できているとはいえない。そこで、本章では日本の小腸移植の現状と今後の展望について述べたいと思う。

## 小腸移植の現状

2011年10月末までに、本邦では20名に対して23例の小腸移植が実施された(図1)。ドナー別では脳死小腸移植が13例、生体小腸移植が10例であった。脳死小腸移植のうち、臓器移植法改正後に実施されたものが5例である。そのうち3例は法改正後に立て続けに実施されたものであった。1996年に本邦で初めて小腸移植が実施されてから、小腸移植の実施件数は最大でも年2例、もしくは実施されない年もあった。2007年以降は4例を数える年もあるものの、小腸移

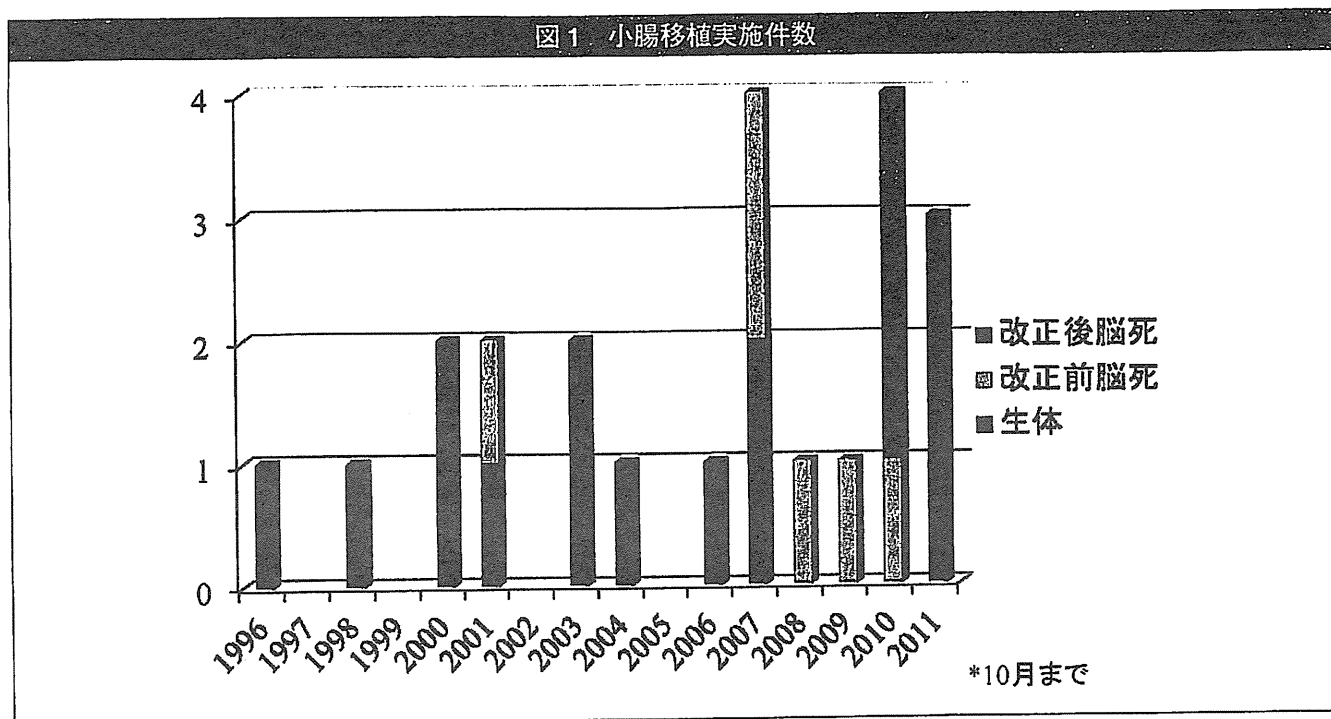
植を必要としている患者数を推計すると十分な件数が実施されているとはいえない。臓器移植法改正後に、小腸移植の実施数は他の臓器と違って著明に増加したとはいえない。また、現在のところ実際に脳死小腸移植の待機患者は、2011年9月30日現在4名にとどまっている。

国内で小腸移植が実施された年齢の内訳をみると、19歳以上のほぼ成人に対して実施された症例数は7例であるのに対し、2歳以下の乳幼児に対する症例は3例と非常に限られている。海外において乳幼児に対する小腸移植が積極的に行われているのに比べるとその数は極端に少ないように思われる。これは、日本における小腸移植のドナーが、生体はもちろん脳死下提供においても成人に限られていたため、小さなグラフトの提供がなかったことと、乳幼児の短腸症候群では急速に肝不全が進行する場合も多く、肝・小腸同時移植が行えなかった現状では移植を実施することが難しかったからと思われる。今まで日本で行われた小腸移植の大半は短腸症候群、ないしは腸管運動機能不全患者のうち小腸移植が受けられる体重まで成長した患者のみ救命されたと考えられる。

小腸移植の原疾患の45%は、主に中腸軸捻転などの小児外科疾患における小腸大量切除後による短腸症候群によるものである。それに対して腸管運動機能不全によるものが40%と、海外に比べると国内の小腸移植は腸管運動機能不全によるものの割合が多い。これは、小児期の短腸症候群が肝不全を伴い、早期に死亡してしまうことが原因と考えられる。

術式は、肝・小腸同時移植が1例の他は、全例単独小腸移植であった。しかし、肝硬変を伴った短腸症候

図1 小腸移植実施件数



群の患者に対して、生体肝移植を先行して行い、ドナーが出現し次第その後に脳死小腸移植を行った異時性肝・小腸移植といえるものが実施されている。しかし、肝移植後、小腸移植までの待機中に中心静脈栄養を行わなければいけないことは移植肝にとっては非常に負担になり、移植肝の肝障害が急速に進むことを考えると肝小腸同時移植が望ましいことはいうまでもない。

小腸移植の成績をみると患者の1年生存率は89%とほぼ9割に近く、5年生存率は74%となっている(図2)。また、2003年以降の過去8年間では1人の患者も失ってはいない。この成績は、海外のデータに比して優れたものとなっている。グラフト生着率も1年生着率が80%、5年生着率がそれぞれ67%と、これもまた良好な成績を示している。海外に比べて症例の経験が少なく、また免疫抑制剤や抗生剤などに国内では手に入らない薬があることを考えると非常に高い成績である。過去において小腸移植が実施されてこなかったひとつの理由にはその成績の悪さが挙げられるが、この成績をみれば、小腸移植が不可逆的腸管不全の標準的治療のひとつとなりうるものだと考える。特に、中心静脈栄養の合併症を引き起こし予後が不良な患者に対してならば、十分検討するに値するといえる。しかし、過去には感染症やPTLDで失った患者もおり、成績が良くなったとはいえ肝移植などと比べ

ば一歩後れを取っていることから、さらなる治療成績の向上のために努力する必要があるであろう。

小腸移植の全例が移植後に中心静脈栄養から離脱することが可能であった。しかし、補液を必要とする患者も半数程度は存在し輸液から完全に自由になるわけではなかった。そのため、小腸移植後でも長期にわたって、外来入院管理が必要な場合もある。ただし、輸液が必要であっても高カロリー輸液ではないため中心静脈に依存する必要や合併症の恐れからは回避できるため生命予後の観点からは大いに評価することができる。

#### ■ 現在の問題点



臓器移植法が改正されたからといって小腸移植の実施総数は急激に増加してわけではなく、依然として実施症例が限られている。これは、臓器移植法改正前の脳死下臓器提供が少なかったからだけではなく、臓器ネットワークに登録している患者数も4名と、脳死移植の待機患者数も少ないのが小腸移植の特徴である。

これは、小腸移植の潜在的待機患者はより多数存在すると考えられるが、潜在的な小腸移植の必要患者に対して小腸移植の実施にまで至っていないことが原因として考えられる。その原因としては大きく分けると2

図 2 a 患者生存曲線

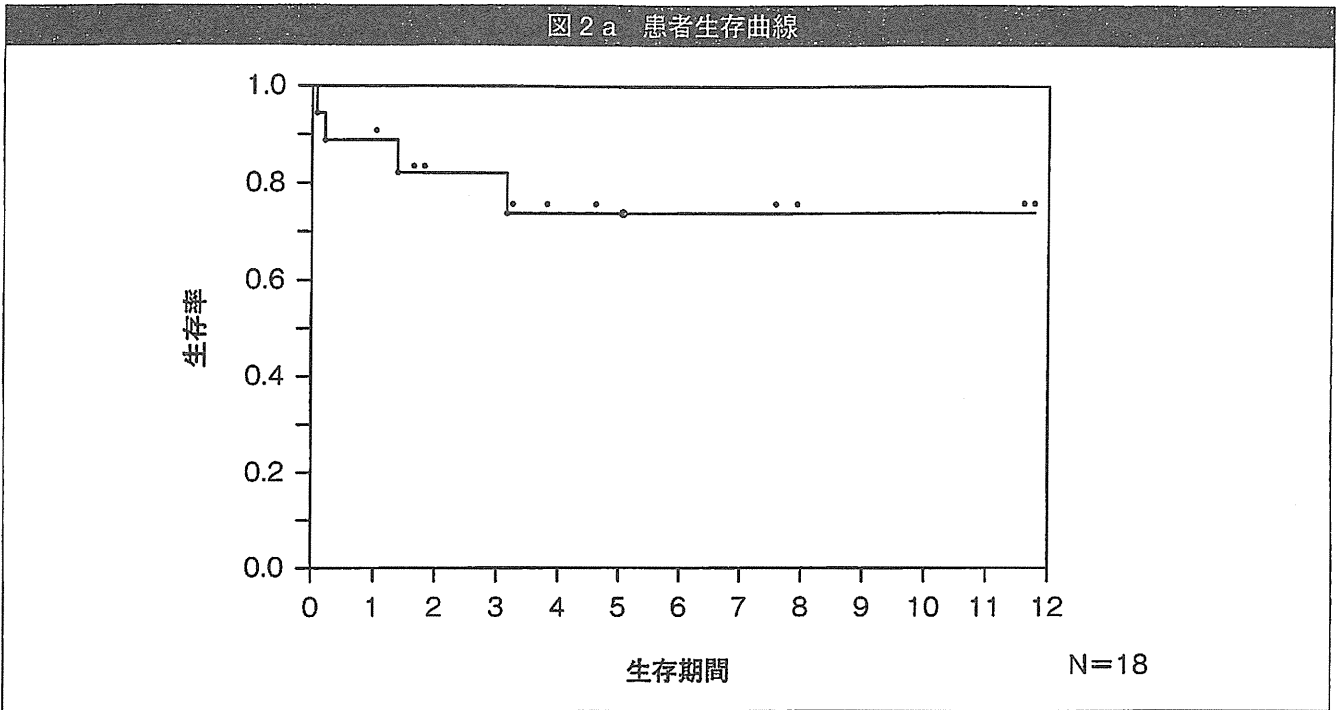
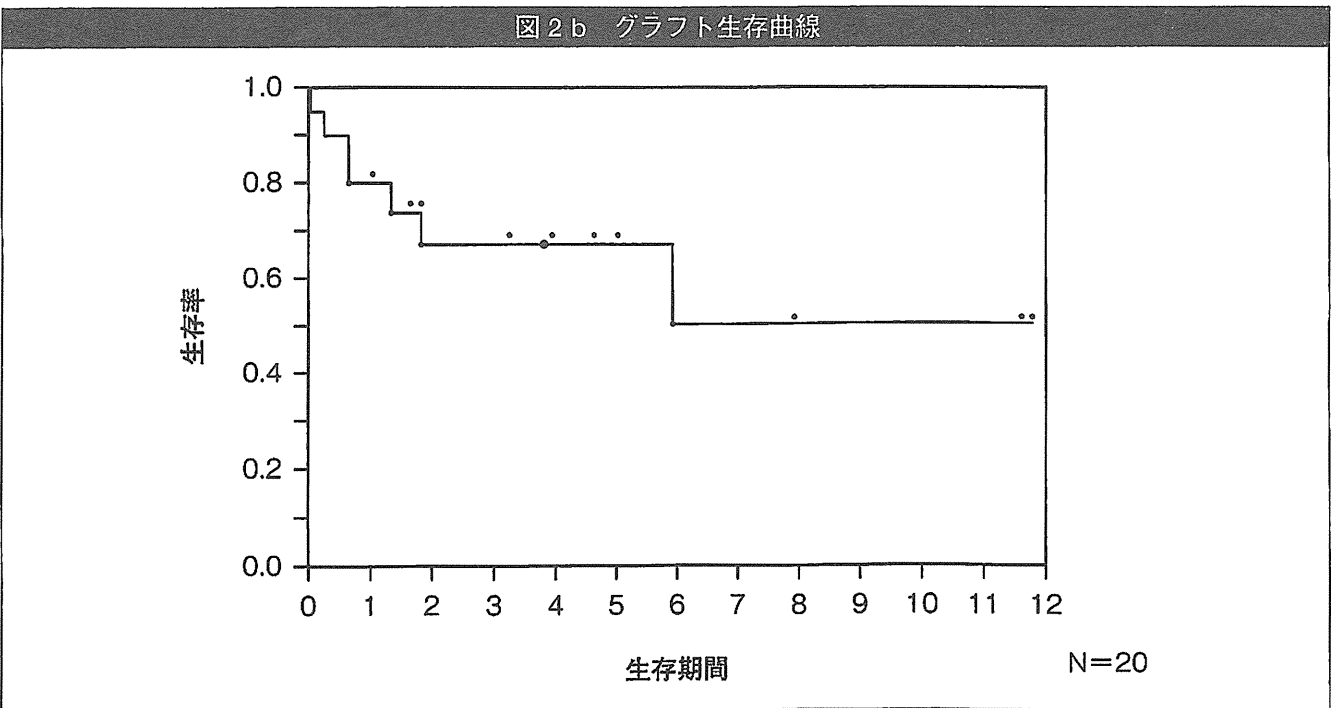


図 2 b グラフト生存曲線



つあって、ひとつは小腸移植の適応の認識の問題と、もうひとつが経済的な理由であると考ええる。

まず、不可逆的小腸機能不全の患者に対する小腸移植の適応の認識の問題であるが、他の臓器移植に比べると小腸移植について十分認識がなく、移植施設まで紹介がなされていないことが考えられる。かつては、

小腸移植は成績が悪く実験的な治療であったため、中心静脈栄養の合併症がかなり進行するまで小腸移植を検討しないということが頻繁にみられた。そのため、当院においても小腸移植のために紹介を受けた時にはすでに小腸移植の適応を外れているということも多々経験するものである。同様なことは、ほかの小腸移植

施設でも経験していることと思われる。

これは、小腸移植の適応が他の臓器移植と異なり、二次的なものであることが大きな原因であると考えられる。たとえば、心不全が心移植の適応であり、肝不全が肝移植の適応であるのに対して、小腸移植は小腸不全がただちに移植の適応とならないことにある。小腸不全であっても中心静脈栄養が維持できれば適応にならずに、中心静脈栄養の合併症を来して初めて適応となる場所に移植施設への紹介時期の難しさがある。

現状では小腸移植の適応は、不可逆的腸管不全の患者のうち TPN で生命維持を行うことが困難、または quality of life が著しく障害されるものである。具体的には以下の状態が適応である。

- ①中心静脈栄養を行う中枢ルートがなくなることが予測されること
- ②肝障害をはじめ他の臓器に障害がもたらされて、それが進行していること
- ③生活の質が著しく落ちていること。

①の中枢ルートの残存本数については、小児においては左右内頸、鎖骨下静脈の4本のうち、成人においてはこれに左右の大腿静脈も含めた残存ルートが2本になった時点で小腸移植を考えなければならない。小腸移植を実施するためにも中枢ルートは必要なので、中枢ルートがなくなってしまうと、小腸移植そのものが実施できなくなってしまう。

肝障害についても肝硬変に至ってしまうと肝・小腸同時移植を検討しなければいけないため、肝の線維化が進行し始めた段階で肝移植を検討しなければならない。具体的には、線維性架橋が形成され始めた段階では移植施設に紹介する余地がある。また、小腸移植後には通常より高いプロテアゼ濃度を維持しなければならないため、腎障害についても同様に進行していない段階で移植の適応を評価する必要がある。

生活の質については、頻回なる感染症などで入院期間が長期にわたる場合、または腹痛が強くて内科的にコントロールできない場合は、前記のような障害に至らなくても、近年の小腸移植の成績を考えると移植の適応について評価を行うべきだと考える。

いずれにせよ、小腸移植の適応時期の評価については難しいため、腸管不全で中心静脈栄養から離脱できない場合は早期に移植施設にコンサルトを行うべきだと考える。

小腸移植の件数が伸びないもうひとつの理由は経済的な理由である。小腸移植を実施するためには手術と

周術期の費用に1,000万円から、合併症を来した場合は4,000万程度と高額な医療費が必要とされる。また、移植後も免疫抑制剤を内服し続ける必要があるため、その費用は終生負担しなければならない。

現在、臓器移植法で認められた臓器の中で小腸移植のみが保険適用でないため、この費用を自費で補う必要がある。しかし、小腸移植を必要とする患者は小児が多く、両親もまだ若いことから、これらの費用を自費で賄うことは現実では不可能である。そのため、近年行われている小腸移植はほとんどの例で大学の研究費、いわゆる校費で行われている。しかし、近年大学病院の予算も限られていることから、校費を使って小腸移植が行える施設は非常に限られたものとなっており、小腸移植は一部の施設でしか行われない原因となっている。腸管機能不全の患者は全国に存在しているので、本来は保険診療でどの地域でもこの医療の恩恵を受けられなければならない。

小腸移植に使用される免疫抑制剤は、国内では全例 tacrolimus を主体とした免疫抑制剤が使用されている。しかし、移植小腸移植は拒絶反応を起こしやすいことから tacrolimus とステロイド以外にもさまざまな薬剤が induction と使用されている。従来は IL-2 レセプター抗体である、daclizumab (ゼナパックス<sup>®</sup>) が使われてきたが、この薬自身も国内では販売されていなかったため個人輸入に頼って使用していた。ところが、ゼナパックス<sup>®</sup> 自体が海外でも販売中止となってしまったため、新たな induction 療法が求められている。現在、使用が試みられているものとしては IL-2 レセプター抗体である basiliximab (シムレクト<sup>®</sup>) や、抗 T リンパ球抗体であるサイモグロブリン<sup>®</sup> などが挙げられる。ただし、これらの薬剤も国内で販売はされていないものの、小腸移植の適用が通っているわけではないので同じように費用の問題が立ちはだかっている。

日本国内では単独小腸移植が症例の大半を占めるが、国際的には小腸移植の適応は中心静脈栄養の合併症によって肝不全を来した例が半数以上であるため、肝・小腸同時移植や、多臓器移植など肝移植を同時に行う例が半数以上を占めている。しかし、日本においては従来小腸と肝臓を同時に登録することができなかったため、生体肝移植を先行して行い、その後に脳死小腸移植を実施するような異時性肝小腸移植が試みられてきた。この点については、肝移植研究会をはじめ関係者の協力もあって、肝臓と小腸を同時に登録し

て、肝臓が提供を受けられれば優先的に小腸を提供されるように制度が変更になったため、今後は肝・小腸同時移植への道が開かれたことになる。また、肝臓を含んだ小腸移植は単独の小腸移植よりも成績が良いため、拒絶反応抑制の観点からもこのことは望ましいことである。

しかし、肝・小腸同時移植の道は開かれたものの体格の小さな乳幼児では手技的に実施することが困難であることから、十二指腸や膵臓も含んだ多臓器移植が海外では一般的に行われている。日本ではまだ実施することができないことが、乳幼児の腸管不全を救命するためには障害となっている。

また、多臓器移植は肝障害を伴わない腸管運動機能不全の患者に対しても肝臓を省いた部分多臓器移植という形で海外では実施されており、このような臓器提供に関しても残念ながら現状では道が開かれていない。

小腸移植の現状でも述べたように、海外においては乳幼児における急速な肝不全を伴った短腸症候群を救命するために小腸移植が行われているが、日本においては小児の臓器提供が今までされなかったために救命することが困難であった。臓器移植法の改正によって小児の臓器提供の可能性が出てきたため、今までは渡航移植しか方法のなかったこのような患児に対して国内で小腸移植を行って救命することが可能になった。しかし、現状では小さな小児の臓器提供が行われていないことを考えるとまだまだ困難が多いと思われる。

他の臓器移植に比べると比較的新しい小腸移植は、脳死小腸移植を多施設共同体制で行うことが2007年よりなされてきた。小腸を含んだ多臓器の摘出は、急速保存液灌流法や腹部臓器を一塊として摘出するなど、今までの腹部臓器摘出とは異なる手法をする必要があるため。当初はいくつかの問題があったが、肝移植チーム、膵移植チームなどの協力を得て、現在ではほぼ問題なく小腸摘出が行えるようになったことは、チームワークのたまものだと考える。

しかしながら、小児外科中心に行われている小腸移植ではマンパワーが肝胆膵、移植外科によるものに比べると少ないため、症例数が増えた時のマンパワーなどが問題になってくると思われる。今後、小腸移植に限らず脳死臓器提供が増えてきて臓器移植が一般治療になった現在では、人材の育成も重要な課題であると考えられる。

## ■ 今後の展望

小腸移植の今後の発展のためにはまず、国内での腸管不全の患者を把握し、小腸移植の適応患者が適切に小腸移植の実施設に紹介される体制をとらなければならない。そのため、現在小腸移植研究会を中心に小腸機能不全全国調査を行い全体像の把握に努めている。初期調査の段階でも300人以上の不可逆的腸管不全で中心静脈栄養に依存している患者がいるため、少なく見積もっても200人以上の小腸移植の適応患者が存在していると考えられる。

今後はこのような潜在的な小腸移植適応患者の実態を把握し、登録を行うことが可能ならば、適切な時期に移植施設に紹介することができ、また、小腸移植適応患者を抱えている施設に小腸移植に関する情報を提供することによって、小腸移植の時期を逸することがないようにできると考えている。

今年度中に二次調査を行い詳細な調査結果が出るため、日本における小腸移植適応患者の詳細が明らかになるであろう。

現在の小腸移植の最大の問題は経済的な問題だということは何度も指摘するところではあるが、この点についても今年は大きな進歩を遂げた。まず、8月には脳死小腸移植の先進医療が東北大学病院で認められた。今までは、入院中の中心静脈栄養も含めてすべてが自費診療にせざるをえなかったが、先進医療が認められたことにより小腸移植手術関連の費用のみを負担すればよいこととなり、経済的負担は大幅に軽減されることとなった。また、生体小腸移植についても10月には先進医療が同様に認められ、こちらも負担が軽減されることとなる。現在のところ、認定される施設は2例以上の小腸移植の実施経験がある施設に限られるが、今後他の施設も追従することとなると考える。

また、免疫抑制剤についてもtacrolimus（プログラフ®）の小腸移植への公知申請が認められ、プログラフ®が保険薬剤として認められるようになった。プログラフ®は小腸移植の主力の免疫抑制剤であるので、公知申請が認められたことは非常に重要なことである。現在、校費によって小腸移植を実施している施設にとっても長期間外来で免疫抑制剤を処方することは経済的負担がかなり大きく、その点からも大きな進歩である。

もちろん、今後保険適用となり一般的治療として認められ、肝移植と同様に公費負担が得られる方向へ今

後進めていくことは、依然大きな課題であり、移植学会も含めて関係者の協力を得て保険適用に向けて働きかけている。

また、今回はプログラフ®の公知申請が認められたが、小腸移植を安全に実施していくためには国内では手に入らない、もしくは保険適用になっていないさまざまな薬剤が必要である。これは小腸移植が他の臓器移植に比べると拒絶が起きやすいために免疫抑制剤を必要とし、そのために感染やPTLDのリスクが上がることにもよっている。一例では inductionに必要なサイモグロブリン®, シムレクト®。また、維持免疫抑制療法としては sirolimus (ラパマイシン®) や everolimus (サーティカン®) なども必要な薬剤である。感染症では、移植小腸がサイトメガロ腸炎を起こした場合には腸管機能が著しく落ちることがあることから、その予防や治療としての抗CMVグロブリン (Cytogam®) も必要とされるが、この薬剤も現在国内では手に入れることができない。また、PTLDも他臓器に比べると比較的高率に起こることから、その治療薬としての rituximab (リツキサン®) も保険適用となることが望まれる。これらの薬剤については、移植学会からも全臓器移植に対しての適用として適用拡大を要望していることもあり、今後、海外と同様に使用できるようになると考える。

先に述べたように、肝・小腸同時移植が可能になった今、今後は乳幼児の腸管不全を救命するために多臓器移植の実施に向けて動いていかなければならない。現状で、多臓器移植を必要とするのは乳幼児であり、この年齢の脾臓移植は行われていないことから、多臓器移植において脾臓を必要としても、脾臓の待機患者に対して影響を与えることはない。臓器移植法に規定された臓器でない結腸や胃を同時に移植するという点に問題になっているが、多臓器移植において胃や結腸は吻合に必要な程度の部分で十分なため、胃は脾臓に付属する部分、ないしは結腸は小腸に付属する部分として解釈をすれば問題ないと考えられる。

国際的にも小腸移植の大きな割合を占める移植であり、国内で実施することが技術的に可能であるため、渡航移植が現実的に困難になった現在、肝不全を伴った腸管不全の乳幼児を救命するために多臓器同時移植を実現可能にする必要がある。

臓器移植法が改正された現在、小児からの臓器提供

が可能になった。これは乳児期に急速に進行する肝不全を伴った腸管不全の患者に対して、小腸移植が可能になったことを意味している。現実的には現在まで乳幼児の臓器提供がなされたことはなく、また、両親の心情や児童虐待に対する対応を考えると今後も急速に増加するとは考えにくい。しかし、一方では子供の体の一部がどこかで生きていてくれればとの考え方もあるので、今後、小児科とも協調していきながら乳幼児も含めた小児の臓器提供ができる環境を整えていく必要がある。

本年、脳死小腸移植認定施設が拡大され旭川医科大学、自治医科大学、国立成育医療研究センター、熊本大学の4施設が加わって、13施設で小腸移植が実施できる体制となった。施設的には全国をカバーしており今後も多施設共同体制を維持しつつ、成績を維持した小腸移植を全国の腸管不全の患者が受けられるように発展していくと信じている。

## ■ ■ おわりに



日本における小腸移植は、症例数だけをみれば少ないものの、海外より優れた成績を示している。使用できる薬剤が制限され、経験症例が少ないなかでもこれだけの成績を保っているのは、小腸移植に関与する医療スタッフの日本的な細やかな管理のたまものだと考えている。また、2006年以降の脳死小腸移植は多施設間共同実施で行われており、国内で複数の施設で協調しながら移植医療が行われていることは特筆に値することである。臓器移植法が改正され脳死下ドナー提供が増加したものの、小腸移植においては臓器移植法で認められた臓器の中で唯一保険が適用されていないことから症例数は依然として少数にとどまっている。小腸移植を必要とする患者さんに希望の光が差し伸べられるためには早期の保険適用が望まれる。

## 参考資料

- 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) 国際小腸移植登録. 国際小腸移植シンポジウム, 2009; イタリアボローニャ.

## ■ 特集 小児移植医療—最近の話題

## 小腸移植の術後管理

上野 豪久\* 福澤 正洋

## はじめに

小腸移植が肝移植をはじめとするほかの臓器移植に比べて困難なのは、ひとえに小腸が拒絶の起こりやすい臓器であり、またそのために免疫抑制剤濃度を高く維持しなければならないことにある。結果として、感染症や移植後リンパ増殖症(PTLD)などを招き術後管理に難渋することになる。

逆説的ではあるが、小腸の術後管理はいかに免疫抑制剤を低く保ち、これらの合併症を防ぐことにある。

また、小腸移植は成績が良くなるだけでなく、世界的にみても入院日数は短縮してきている。最近では40日程度の入院日数ですむようになってきており、早期の社会生活復帰のためにも術後管理は重要なものである<sup>1)</sup>。

## I. 免疫抑制剤

現在、ほとんどの施設でタクロリムス(プログラフィ<sup>®</sup>)を主体とした免疫抑制剤を主に用いている<sup>2)</sup>。術直後のタクロリムスのトラフレベルは15~20 ng/mlが基準とされているが、施設によっては20 ng/mlを超えた高値から開始しているところもある。術直後のタクロリムスは0.1 mg/kg/日の点滴持続投与から開始することが一般的である。しかし、小腸でのタクロリムス代謝が著しく低下していることから、1 mg/日の緩徐な投与から開始し8~12時間ごとにタクロリムス濃度を測定して維持量を決定したほうが安全である。経

口摂取が始まったのちより経口タクロリムスとオーバーラップさせながら転換していく。

ステロイドの投与は、ほかの臓器移植と同様に術中再還流後に大量投与を行い、術後漸減していく。小腸移植ではステロイドを中止しないことが一般的だが、抗リンパ球抗体(サイモグロブリン<sup>®</sup>)などで導入を行った例ではステロイドを中止することも試みられている。

小腸移植レジストリのデータによると移植直後の免疫抑制剤導入療法では、1990年代前半では70%以上の患者が、タクロリムス単剤の導入療法を行っていたが、2005年以降ではサイモグロブリン<sup>®</sup>などの抗リンパ球抗体の使用が43%、ダクリツマブ(ゼナパックス<sup>®</sup>)をはじめとする抗IL-2受容体を用いた例が27%以上に上る。以下、アレメツマブ(キャンパス<sup>®</sup>)の使用例が18%となっている。

近年のわが国での小腸移植は、ダクリツマブ(ゼナパックス<sup>®</sup>)の導入療法に、タクロリムス+ステロイドの維持療法が主流であるが、ダクリツマブ(ゼナパックス)が国内で販売される見込みがないためわが国で入手可能なバシリキシマブ(シムレクト<sup>®</sup>)や抗Tリンパ球抗体(サイモグロブリン<sup>®</sup>)が試みられている。とくに抗Tリンパ球抗体(サイモグロブリン<sup>®</sup>)は海外にて良好な成績を収めているので早期の小腸移植への適応の承認が望まれている<sup>3)</sup>。

シロリムス(ラパマイシン<sup>®</sup>)の投与も試みられており<sup>4)</sup>、タクロリムス副作用が無視できない症例、腎不全をきたした症例において、シロリムス投与が行われている。シロリムスも国内で入手ができないため、国内で入手可能なmTOR阻害薬であるエベロリムス(サーティカン<sup>®</sup>)の小腸移

Takehisa Ueno Masahiro Fukuzawa

\* 大阪大学大学院医学系研究科外科学小児成育外科  
〔〒565-0871 吹田市山田丘2-2〕



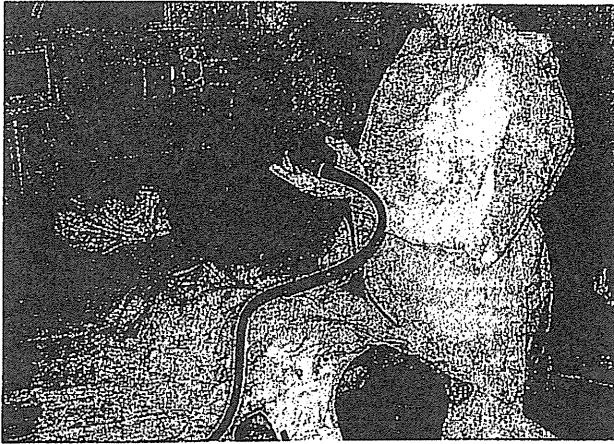


図 1 小腸内視鏡検査

植への適応拡大が望まれる。

## II. 急性拒絶

小腸に対する急性拒絶反応はもっとも頻度の高い合併症であり、拒絶反応を早期に検出することが小腸移植後の術後管理としてはもっとも重要な課題となる。小腸移植の拒絶反応は非常に急速で

あり、また、拒絶反応によって小腸の粘膜バリアが破壊されることから、容易に敗血症へと移行して命を落とすことになる。また、いったん拒絶によって小腸粘膜が破壊されると再生されても小腸機能としては十分に働かずグラフト不全になることがある。手術直後からの定期的な内視鏡と組織学的な検査が早期拒絶反応の発見のために重要である<sup>5)</sup>(図 1)。術後より人工肛門の排泄量の増加、性状の変化、発熱などを観察する。術直後は最低週 2 回の内視鏡検査を行い、また 1 週間後よりは小腸粘膜生検も追加する。また、人工肛門排泄量の増加、性状の変化、発熱などを認めた場合には緊急の内視鏡も追加される。内視鏡における粘膜の発赤、絨毛の丈の短縮は拒絶のサインであるが、最終的な診断は病理検査による細胞浸潤、crypto 内の apoptosis の割合によって決定する(図 2)。そのため、小腸の拒絶に精通した移植病理医との綿密な連携も重要である。拒絶反応は非常に急速であるため、病理の診断を待たずに、ステロイド

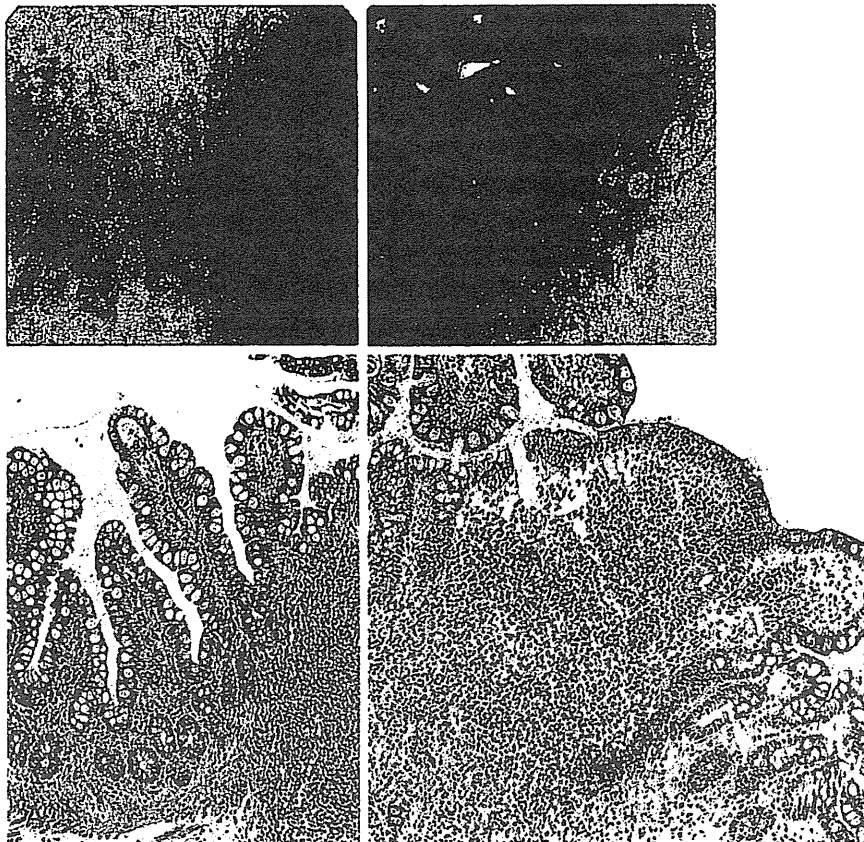


図 2 小腸内視鏡所見と病理組織像

A. 正常, B. 中程度急性拒絶。

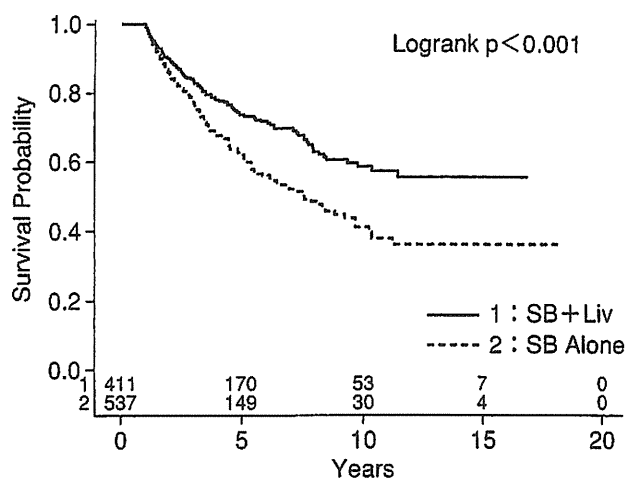


図3 単独小腸移植と肝・小腸移植の生存率の差  
Preliminary 2009 presentation, Bologna, Italy. The "Intestinal Transplant Registry" of the Intestinal transplant association (a section of the Transplantation Society)

パルス (20 mg/kg) を1回開始し、病理診断確定後に追加を行うことも一般的に行われる。また逆に、過剰の免疫抑制剤の投与は感染、PTLDの原因となるため病理上拒絶の判断がつかかぬときは、頻回に内視鏡検査を行いステロイドパルスを避けることも重要である。

肝小腸同時移植において、肝臓は小腸に対して保護的効果を発揮して拒絶が起りにくいデータが出ている (図3)。そのため、肝小腸同時移植後には小腸単独移植後より少ない免疫抑制剤ですますことができる。

### III. 感 染

ほかの臓器移植と同様に、小腸移植においても感染症の予防は必須課題である。とくに、小腸移植は他の臓器移植に比べて免疫抑制剤の使用量が多いため、感染対策が小腸移植の成績向上のカギとなっている。実際、死亡原因としては敗血症からなる多臓器不全が60%前後である

術前後からサイトメガロウイルス、EBウイルスの抗体価、アンチゲネミア測定はもちろんのこと、できればPCR法にてモニターをすることが望ましい。真菌感染についてもβ-D-グルカンにてモニタリングを行う。

術直後からの予防的抗菌薬の使用、サイトメガロウイルス感染症に対してガンシクロピルの投与

を開始する。ニューモシス肺炎にST合剤を使用するのは肝移植などに準じるが免疫抑制剤が強いことと、とくにサイトメガロウイルス腸炎はグラフト不全にもつながるため長期に使用する。この点についてはCytogamなどの抗サイトメガロ抗体が国内でも使用できることが望ましい。また、術前に長期間高カロリー輸液 (TPN) をされていることから、真菌感染症に対しても、アンピソームなど抗真菌薬も予防的に使用する。

また、カテーテル感染も高率で発生し、グラム陰性桿菌による菌血症では望まざる転帰をとる場合もあるので、カテーテル感染が疑われる場合には、血液培養の結果を待たずにカテーテルを抜去し、濃厚な抗菌薬投与をしなければならない。

消化管の感染としては、クロストリジウム デイフィシル、ロタウイルス、アデノウイルスなどが特定される場合もあるが、起因菌を特定できない場合も多く認められる。サイトメガロウイルス腸炎については組織標本中のPCRにて測定するのが望ましい。治療が困難な場合はγ-グロブリンの投与も行われる。

正常な腸内細菌叢の維持も重要な課題で、慢性的な人工肛門排泄量の増加、消化管潰瘍などに対して乳酸菌製剤<sup>6)</sup>などの細菌製剤がよく使用される。

### IV. 栄養管理

小腸移植の初期の目的は、TPNから離脱することにある。そのため、術直後からの経腸栄養の開始は重要な課題となる。移植手術時に胃瘻、ないしは腸瘻を造設しておき、術後1週間程度からエレンタールなど成分栄養剤を開始する。成人の場合は30~35kcal/kg/日、乳児の場合は100kcal/kg/日を目安に経管栄養を漸増していき、TPNを漸減していく<sup>7)</sup>。移植小腸の機能は人工肛門からの排泄量と性状を目安に決定し、排泄量が極端に増加しない範囲で経管栄養を増加していく。順調にいけば、2週間程度でTPNを中止することができる。小児の場合は、新生児から長期にわたって経口摂取が不可能であった患者があり、その場合は小腸移植後でも、摂食障害が長期にわたってみられる例が多々ある。

ただし、TPN を中止することができたとしてもストーマからの多量の排液が長期にわたって続く例もあり、その場合は長期間末梢輸液が必要となる。

## V. PTLD

1990 年の前半の統計では、小腸移植では 15%、多内臓移植では 48% と高率に PTLD が認められた。2000 年以降の統計ではそれぞれ 7%、8% と顕著に減少している。この発生率の差は、小腸移植黎明期における免疫抑制剤の過度の使用が原因だった可能性がある。わが国では 1 例しか経験していないものの小腸移植の術後管理で PTLD は重要な要素であり、基本的には可能な限り免疫抑制剤を減量することと、EB ウイルスの感染をおさえることとなる。これらの管理は肝移植に準じたものである。

定期的に EB-PCR の測定を行い EB ウイルス価が上昇した際には免疫抑制剤の減量を試みる。また、LDH と腹部 CT の撮影を行い、LDH の上昇、CT にて 1 cm 以上の腸管膜リンパ節の腫脹を認めた際にも PTLD を疑い免疫抑制剤の減量を試みる。PTLD は EB ウイルスとの強い関係があるので、治療としては、ガンシクロビル、抗サイトメガロウイルス抗体を使用した抗ウイルス療法のみならず、抗 B リンパ球抗体であるリトキシマブを併用した化学療法が、良好な成績を収めている<sup>8)</sup>。

## VI. GVHD

小腸移植においても移植片対宿主病いわゆる GVHD は発生する。現在のところ全症例の 5% 程度と報告され、ほかの固形臓器移植に比較して高率に発生する<sup>9)</sup>。小腸移植の GVHD は皮膚の皮疹(図 4)と、骨髄抑制にて術後 2 カ月程度で発症する。初期診断は皮膚生検で行い、native の腸管や、骨髄生検、リンパ球のタイピングにて確定する。これは、小腸がリンパ組織を豊富に含んでいることによると考えられている。GVHD の治療には臨床症状に基づいた早期の発見が重要で、ステロイドの投与と、タクロリムスレベルの調整が治療の中心となっているが、ほかの固形臓器移植と同様

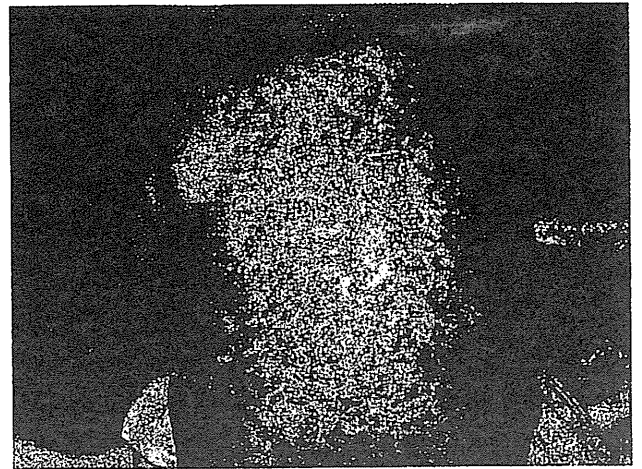


図 4 GVHD による皮疹

予後は悪い。また、GVHD の予防のために HLA タイピングの one-way mismatch を避けるようにする。

## VII. ストーマ閉鎖

小腸移植の生存率は短期的なものは改善しているものの、長期的な予後は期待しているほどは改善していない。その一つの原因に人工肛門閉鎖後の感染症を主とする合併症がある。

人工肛門閉鎖後に、消化管の潰瘍などの合併症が認められることがあり、細菌叢の変化などが原因かと推測されている。先にあげたように 2 期的な人工肛門の閉鎖が長期的な予後を改善するのに役立つかもしれない。

また、一度ストーマを閉鎖してしまうと容易な内視鏡の観察ができなくなるため拒絶の発見が遅れがちである。ストーマを閉鎖したのちはダブルバルーン内視鏡などで小腸内を観察する必要がある。

## VIII. 慢性拒絶

小腸移植においても慢性拒絶は重要な課題であるが、ほかの固形臓器移植と同様に経過や治療についてはよくわかっていない<sup>10)</sup>。閉塞性動脈症を特徴とするが粘膜生検では十分に深い層を得ることができないため診断が難しい<sup>5)</sup>。小腸移植の術後管理において慢性的な炎症や下痢などが起こったとき、内視鏡によって慢性的な炎症や潰瘍があるときは慢性拒絶反応を疑うことが重要である

が、その治療については今後の課題である。

### IX. 腎機能障害

小腸移植の患者については長期的な TPN による腎機能障害が移植手術前から合併していることも多く、また、移植手術後もタクロリムス血中濃度を肝移植などに比べて高値に維持するため腎機能障害が起こりやすい<sup>11)</sup>。腎機能障害時には十分な輸液を行い脱水による腎障害を防ぐこと。MMF (セルセプト®) やシロリムス (ラパマイシン®) を使用してタクロリムス濃度を下げることが一般的であるが制限も多い。

### X. 耐糖能異常

小腸移植ではタクロリムス濃度が高いことや、ステロイドを維持することから耐糖能異常もより問題になりやすい。早期の段階からインスリンの使用も含めて血糖コントロールに努める必要がある。

### ま と め

小腸移植は短期的な成績は改善したものの、長期的にはさまざまな課題が多い。今後の小腸移植後の長期的な生存率と患者の QOL を維持するためには綿密な術後管理が必要である。

謝辞 貴重な写真を掲載するにあたって許可を頂いた大橋之歩氏に感謝いたします。

### 文 献

1) Grant D : Small Bowel Transplant Registry. In 11th International Small Bowel Transplant Symposium,

Bologna, Italy, 2009

- 2) Tzakis AG, Tryphonopoulos P, Kato T, et al : Intestinal transplantation : advances in immunosuppression and surgical techniques. *Transplant Proc* 35 (5) : 1925-1926, 2003
- 3) Abu-Elmagd KM, Costa G, Bond GJ, et al : Evolution of the immunosuppressive strategies for the intestinal and multivisceral recipients with special reference to allograft immunity and achievement of partial tolerance. *Transpl Int* 22 (1) : 96-109, 2009
- 4) Fishbein TM, Florman S, Gondolesi G, et al : Intestinal transplantation before and after the introduction of sirolimus. *Transplantation* 73 (10) : 1538-1542, 2002
- 5) Lee RG, Nakamura K, Tsamandas AC, et al : Pathology of human intestinal transplantation. *Gastroenterology* 110 (6) : 1820-1834, 1996
- 6) Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al : Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 53 (1) : 108-114, 2004
- 7) Iyer K, Horslen S, Iverson A, et al : Nutritional outcome and growth of children after intestinal transplantation. *J Pediatr Surg* 37 (3) : 464-466, 2002
- 8) Berney T, Delis S, Kato T, et al : Successful treatment of posttransplant lymphoproliferative disease with prolonged rituximab treatment in intestinal transplant recipients. *Transplantation* 74 (7) : 1000-1006, 2002
- 9) Mazariegos GV, Abu-Elmagd K, Jaffe R, et al : Graft versus host disease in intestinal transplantation. *Am J Transplant* 4 (9) : 1459-1465, 2004
- 10) Iyer KR, Srinath C, Horslen S, et al : Late graft loss and long-term outcome after isolated intestinal transplantation in children. *J Pediatr Surg* 37 (2) : 151-154, 2002
- 11) Ueno T, Kato T, Gaynor J, et al : Renal function after pediatric intestinal transplant. *Transplant Proc* 38 (6) : 1759-1761, 2006

\* \* \*