

和田 基、仁尾 正記	診療報酬上の諸問題：小腸移植 — 小腸移植に関わる費用の分析と保険適用に向けての取り組み—	小児外科	44 巻 8 号	P777-780	2012
和田 基、工藤 博典、 天江 新太郎、石田 和 之、上野 豪久、佐々木 英之、風間 理郎、西 功太郎、福澤 太一、田 中 紘、山木 聡史、大 久保 龍二、福澤 正洋、 仁尾 正記	IFALD(腸管不全合 併肝障害) の病因 と治療	静脈経腸栄養	27 巻 5 号	P1217- P1222	2012
Furukawa H, Taniguchi M, Fujiyoshi M, Oota M	Japanese Study Group of Liver Transplantation. Experience using extended criteria donors in first 100 cases of deceased donor liver transplantation in Japan.	Transplant Proc.	44 巻 2 号	P373-375	2012
Wakayama K, Fukai M, Yamashita K, Kimura T, Hirokata G, Shibasaki S, Fukumori D, Haga S, Sugawara M, Suzuki T, Taniguchi M, Shimamura T, Furukawa H, Ozaki M, Kamiyama T, Todo S.	Successful transplantation of rat hearts subjected to extended cold preservation with a novel preservation solution.	Transpl Int.	25 巻	P696-706	2012

Yoshida R, Yagi T, Sadamori H, Matsuda H, Shinoura S, Umeda Y, Sato D, Utsumi M, Nagasaka T, Okazaki N, Date A, Noguchi A, Tanaka A, Hasegawa Y, Sakamoto Y, Fujiwara T	Branched-chain amino acid-enriched nutrients improve nutritional and metabolic abnormalities in the early post-transplant period after living donor liver transplantation	Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences,	19 卷 4 号	P438-448	2012
Sadamori H, Yagi T, Shinoura S, Umeda Y, Yoshida R, Satoh D, Nobuoka D, Utsumi M, Yoshida K, Fujiwara T	Bloodless donor hepatectomy in living donor liver transplantation: counterclockwise liver rotation and early hanging maneuver.	Journal of Gastrointestinal Surgery,	17 卷 1 号	P203-206	2013
Sadamori H, Yagi T, Shinoura S, Umeda Y, Yoshida R, Satoh D, Nobuoka D, Utsumi M, Fujiwara T	New surgical approach to large splenorenal shunt in living donor liver transplantation : diversion of SMV and SPV blood flow.	Journal of Gastrointestinal Surgery,	17 卷 2 号	P403-407	2013
Yoshitoshi EY, Yoshizawa A, Ogawa E, Kaneshiro M, Takada N, Okamoto S, Fujimoto Y, Sakamoto S, Masuda S, Mat	The challenge of acute rejection in intestinal transplantation.	Pediatr Surg Int.	28 卷 8 号	P855-859	2012

suura M, Nakase Y, Chiba T, Tsuruyama T, Haga H, Uemoto S.					
Tsuruyama T, Fujimoto Y, Yonekawa Y, Miyao M, Onodera H, Uemoto S, Haga H.	H. Invariant natural killer T cells infiltrate intestinal allografts undergoing acute cellular rejection.	Transpl Int.	25 巻 5 号	P537-544	2012
下島 直樹, 星野 健, 藤村 匠, 加藤 源俊, 狩野 元宏, 有末 篤弘, 富田 紘史, 高里 文香, 松原 健太郎, 北郷 実, 篠田 昌宏, 尾原 秀明, 板野 理, 河地 茂行, 瀧本 康史, 加藤 友朗, 田邊 稔, 北川 雄光, 黒田 達夫	小児臓器移植の現状と未来 ヒルシユスプルング病類縁疾患に対する生体小腸移植の3例 口から食べておしりから出すを目指して	日本小児外科学会雑誌	48 巻 3 号	P381	2012
下島 直樹, 清水 隆弘, 石濱 秀雄, 藤村 匠, 狩野 元宏, 富田 紘史, 高里 文香, 中村 祐二郎, 藤野 明浩, 星野 健, 黒田 達夫	平滑筋周囲細胞をめぐって aganglionosis/hypoganglionosis におけるカハール細胞の運動機能的役割	日本平滑筋学会雑誌	16 巻 1 号	J-21	2012
星野 健	【最先端医療の進歩-臓器移植・再生医療・遺伝子治療】 臓器移植の進歩 総論:小児臓器移植の現状	小児科診療	75 巻 1 号	P11-16	2012

星野 健, 清水 隆弘, 石濱 秀雄, 狩野 元 宏, 藤村 匠, 高里 文 香, 富田 紘史, 下島 直樹, 藤野 明浩, 篠 田 昌宏, 尾原 秀明, 田邊 稔, 加藤 友朗, 北川 雄光, 黒田 達夫	小腸移植の適応と 将来への展望 わ が国の生体小腸移 植の現状と将来の 展望	移植	47 卷 総会 臨時	P168	2012
藤村 匠, 下島 直樹, 加藤 源俊, 狩野 元 宏, 有末 篤弘, 高里 文香, 富田 紘史, 瀧 本 康史, 星野 健, 黒田 達夫	Total intestinal aganglionosis(TI A)に対し、当院の hypoganglionosis に対する外科治療 応用が奏効した 1 例	日本小児外科 学会雑誌	48 卷 3 号	P698	2012
尾原 秀明, 田邊 稔, 板野 理, 篠田 昌宏, 北郷 実, 田中 克典, 八木 洋, 阿部 雄太, 星野 健, 黒田 達夫, 北川 雄光	臓器移植法改正を 経た当院の取り組 み 院内体制と病 病連携の重要性	移植	47 卷 総会 臨時	P255	2012
Shinoda M, Tanabe M, Nagao K, Kitago M, Fujisaki H, Odaira M, Kawachi S, Itano O, Obara H, Matsubara K, Shimojima N, Fuchi moto Y, Hoshino K, Amagai M, Kuroda T, Kitagawa Y.	Discontinuation of Living Donor Liver Transplant ation due to Dono r's Intraoperati ve Latex-Induced Anaphylactic Shoc k.	Internationa l surgery.	97 卷 4 号	P356-359	2012
Udagawa T, Kamei K, Ogura M, Tsutsumi A,	Sequential liver -kidney	Pediatr Transplant	16 卷 7 号	P275-280	2012

Noda S, Kasahara M, Fukuda A, Sakamoto S, Shigeta S, Tanaka H, Kuroda T, Matsuoka K, Nakazawa A, Nagai T, Uemura O, Ito S	transplantation in a boy with congenital hepatic fibrosis and nephronophthisis from a living donor				
Shinoda M, Tanabe M, Kawachi S, Ono Y, Hayakawa T, Iketani O, Kojima M, Itano O, Obara H, Kitago M, Hibi T, Matsubara K, Shimojima N, Fuchimoto Y, Hoshino K, Wakabayashi G, Shimazu M, Tanigawara Y, Kuroda T, Morikawa Y, Kitajima M, Kitagawa Y	Pharmacokinetics of mizoribine in adult living donor liver transplantation.	Transplant Proc	44 卷 5 号	P1329- P1335	2012
Sakamoto S, Kasahara M, Fukuda A, Tanaka H, Kakiuchi T, Karaki C, Kanazawa H, Kamei K, Ito S, Nakazawa A	Pediatric liver-Kidney transplantation for hepatorenal fibrocystic disease from a living donor.	Pediatr Transplant.	16 卷 1 号	P99-102	2012
Yamada H, Kondou H, Kimura T, Ikeda K, Tachibana M, Hasegawa Y, Kiyohara Y, Ueno T, Miyoshi Y, Mushiake S, Ozono K.	Humoral immunity is involved in the development of pericentral fibrosis after pediatric live donor liver transplantation.	Pediatr Transplant.	16 卷 8 号	P858-865	2012
Shino Nakatsu, Yuichi Takama, Takehisa Uen	A study of the glycoantigens of	Transplant Proc.	44 卷 4 号	P1134- 1135	2012

o, Chikako Inuinaka, Shunsaku Takeishi, Akihiro Kondo, Teru Okitsu, Hiroshi Nagashima, Masahiro Fukuzawa and Shuji Miyagawa.	neonatal porcine islet-like cell clusters (NPCC) using a lectin microarray. Transplant Proc.				
Shuji Miyagawa, Yuichi Takama, Takehisa Ueno and Masahiro Fukuzawa	Carbohydrate antigens in xenotransplantation.	Curr Opin Organ Transplant	17 卷 2 号	P174-179	2012
Bamba S, Andoh A, Ban H, Imaeda H, Aomatsu T, Kobori A, Mochizuki Y, Shioya M, Nishimura T, Inatomi O, Sasaki M, Saitoh Y, Tsujikawa T, Araki Y, Fujiyama.	The severity of dextran sodium sulfate-induced colitis Can differ between dextran sodium sulfate preparations of the same molecular weight range.	Dig Dis Sci.	57 卷 2 号	P327-334	2012
Nishimoto Y, Ida S, Etani Y and Miyatani S.	Resting energy expenditure in short-stature children.	Endocrine Journal	59 卷 3 号	P265-271	2012
長谷川泰浩、清原由起、中長摩利子、庄司保子、位田忍、窪田昭男	Hirschsprung 病類縁疾患に対する synbiotics の投与経験	日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌	26 卷 1 号	P54	2012

IV.研究成果の刊行物・別刷

本邦小腸移植症例登録報告

日本小腸移植研究会

A Report from the Japanese Intestinal Transplantation Registry

The Japanese Society for Intestinal Transplantation

【Summary】

Twenty-four intestinal transplants were performed since 1996 in 5 institutions. There were 12 deceased donor and 12 living related donor transplants. Primary causes of intestinal transplants were short gut syndrome (n=9), intestinal mobility function disorder (n=11), others (n=1) and re-transplantation (n=3). One-year patient survival was 86%, and 5-year patient survival was 68%. They were excellent results for a standard therapeutic option for intestinal failure if patients fail to maintain total parental nutrition.

Keywords: small bowel transplant, short gut syndrome, intestinal failure

I. はじめに

臓器移植法が改正されてから2年が経ち、脳死による臓器提供も一般的なものとなってきた。小腸移植に対しても先進医療が認められ、腸管不全の治療法として認知されつつあるが、いまだに保険適用とはなっておらず、すべての患者に恩恵が行きわたっているとは言い難い。

日本小腸移植研究会では、国内での小腸移植の実態を把握し、今後の小腸移植の発展のために小腸移植登録事業を2007年より開始した。これは2012年6月末までの小腸移植実施症例に関するデータをまとめたものである。

II. 対象と方法

各施設に登録票を送付して、その回答を基に調査を行った。本邦における小腸移植は1996年に第1例目となされたが、2012年6月末までに、脳死小腸移植、あるいは生体小腸移植を受けた症例に対して、患者数、年齢、性別、死亡原因、術式、原疾患、免疫抑制剤、術後生存率、移植の効果を調査した。

III. 結果と考察

2012年6月末までの小腸移植は21名に対して24

例の移植が実施された。ドナー別では脳死小腸移植が12例、生体小腸移植が12例であった。年次ごとの脳死、生体ドナー別の小腸移植の実施件数を図1に示す。年次の実施小腸移植の件数は年1~2例程度であったが、2007年は4件と以前に比べて件数が増加した。臓器移植法改正後すでに7例の脳死小腸移植が実施されているが、脳死小腸移植の待機患者は2012年9月30日現在4名にとどまっている。平成23年度の厚生労働科学研究費による調査によると、小腸移植の潜在的待機患者は全国で200名弱と推計されている。しかし、保険適用がなされていないことなど経済的要因により、依然として件数がのびないものと考えられる。

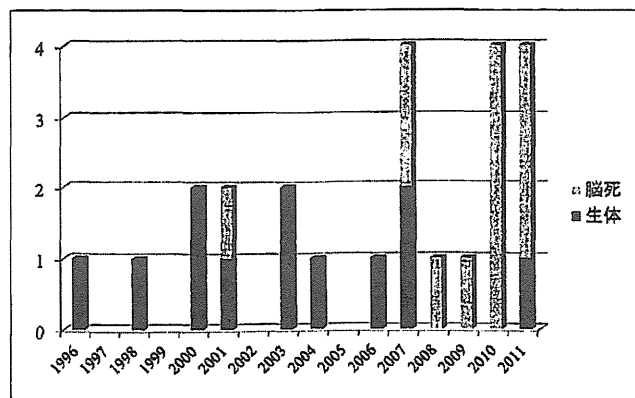


図1 小腸移植実施件数

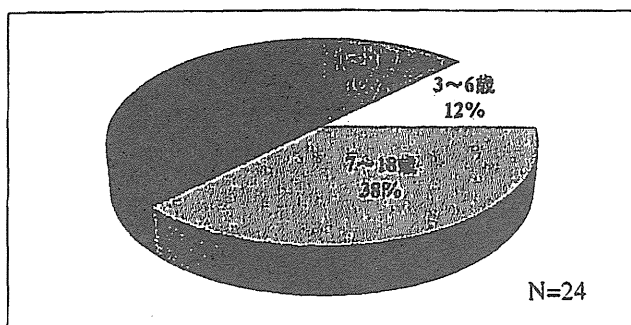


図2 レシピエントの年齢分布

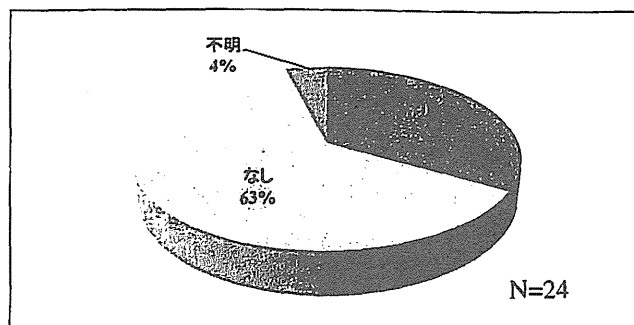


図5 回盲弁の有無

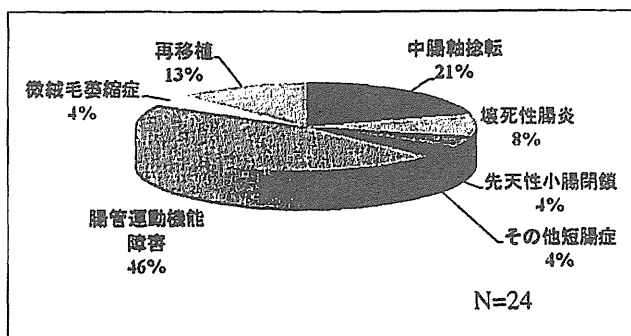


図3 原疾患

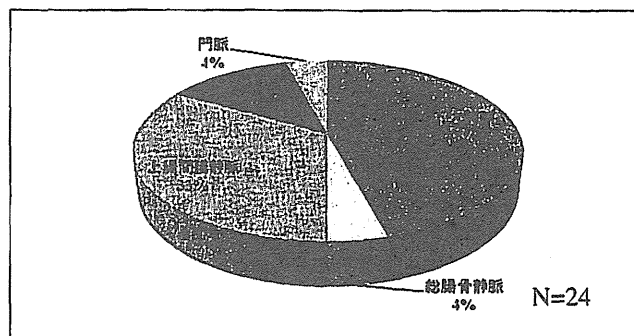


図6 静脈再建方法

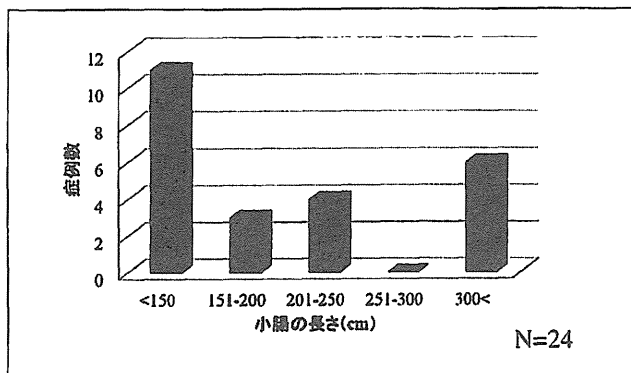


図4 グラフト小腸の長さ

脳死小腸移植の先進医療が認められ、プログラフ[®]やネオーラル[®]の公知申請が認められたことから以前に比べて大きく前進したものの、依然として保険診療との格差は大きなものである。

レシピエント21名の性別は男性が13名、女性8名であった。症例数に対する年齢分布を図2に示す。本邦での小腸移植症例は小児疾患に基づくものが多いが、今までは小児のドナーが認められていないこともあり、また、サイズの一致する年長児から成人をレシピエントとして実施されていることが多いものと考えられる。小児のドナーが認められたものの、低年齢のドナーはいまだに表れていないことを考えるとこの傾向はしばらく続くと思われる。

原疾患を図3に示す。3分の1が小腸の大量切除による短腸症候群であったが、海外に比べるとやや小腸運動機能障害によるものが多い。また、グラフと不全に伴う再移植も増加してきた。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、小腸移植適応患者には、肝小腸同時移植を必要とする患者が存在するが、2臓器の摘出は生体ドナーからは医学的、倫理的に難しいことと、脳死ドナーにおいては肝小腸同時移植を想定した臓器配分が行われていなかったため、2010年以降に単独小腸移植となっているものの、生体肝移植を先行して行い、その後に脳死小腸移植を行った異時性肝・小腸移植が実施されている。しかし、肝移植後待機中に中心静脈栄養を行わなければならないこともあり、移植肝への影響を考えると肝小腸同時移植が望ましい。2011年よりは肝臓と小腸を同時に登録し肝臓の提供を受けられれば優先的に小腸の提供を受けられることとなったため、今後肝小腸同時移植も実施されることになるであろう。

ドナーのABO血液型は一致が21例で、適合が3例であった。グラフトとして使用された小腸の長さを図4に示す。脳死よりのグラフト提供が増えたことより、回盲弁付のグラフトも増加したが(図5)、回盲弁の有無と成績についてはまだ議論の余地がある。

血行再建については図6に静脈再建方法、図7に

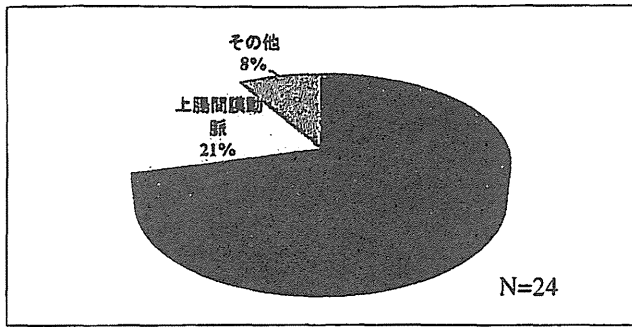


図7 動脈再建方法

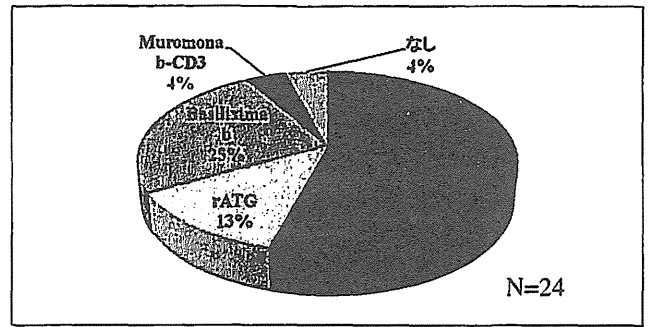


図8 免疫抑制剤 (induction)

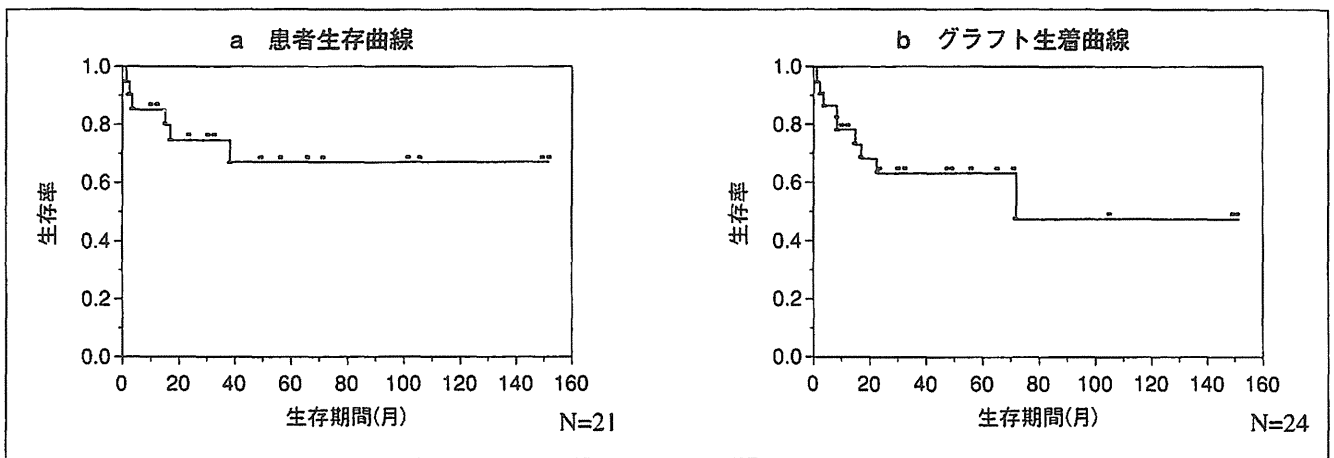


図9 累積生存曲率

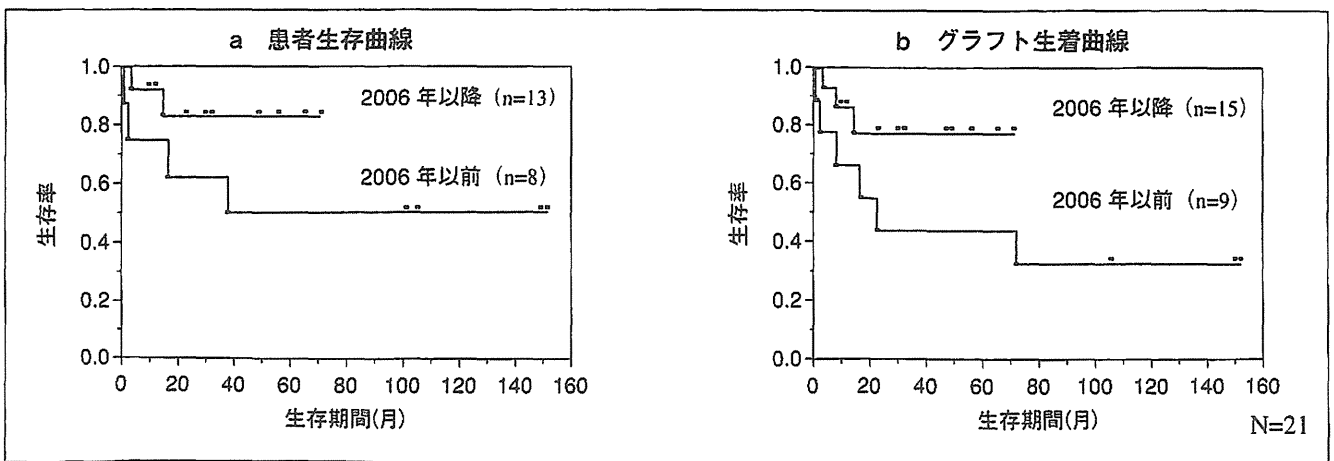


図10 2006年以前・以降の生存率比較

動脈再建方法を示す。現状では静脈再建については systemic return と portal return がほぼ同数となっている。

免疫抑制剤は全例 tacrolimus を主体とした免疫抑制剤が使用されている。小腸移植は拒絶反応を起こしやすいことから induction が使用されているが、その使用薬剤を図8に示す。

2012年6月までの累積患者生存率を図9aに示す。

患者の1年生存率は86%、5年生存率は68%となっており、海外のデータに比して優れたものとなっている。そのうちの死亡原因は感染症3名、PTLD1名、脳膿瘍1名であった。グラフト生着率も1年生着率、5年生着率がそれぞれ79%、64%と同様な成績を示している(図9b)。

患者生存率と、グラフト生着率を2006年以前と

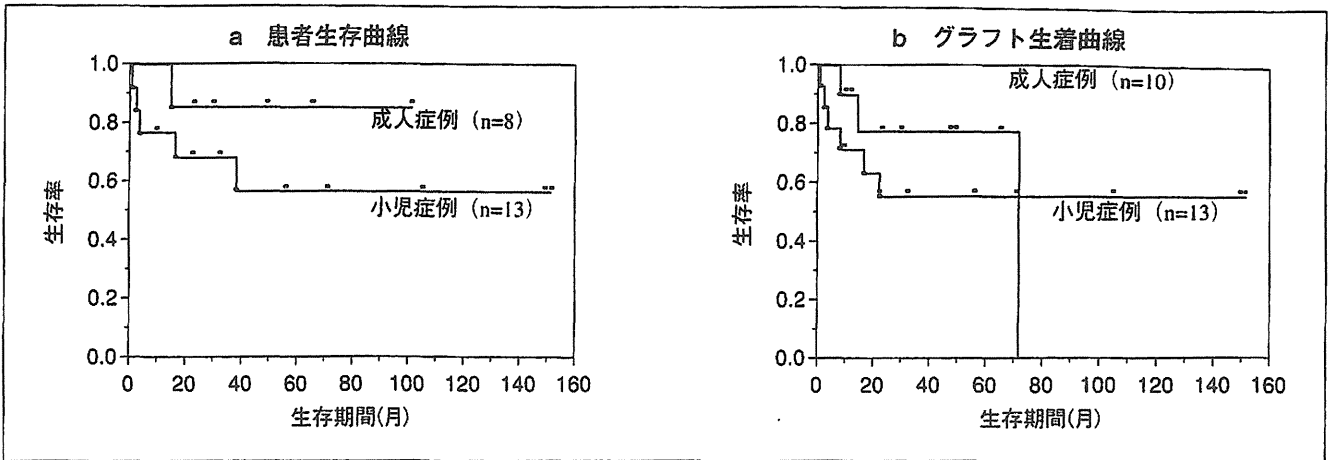


図 11 成人と小児の生存率比較

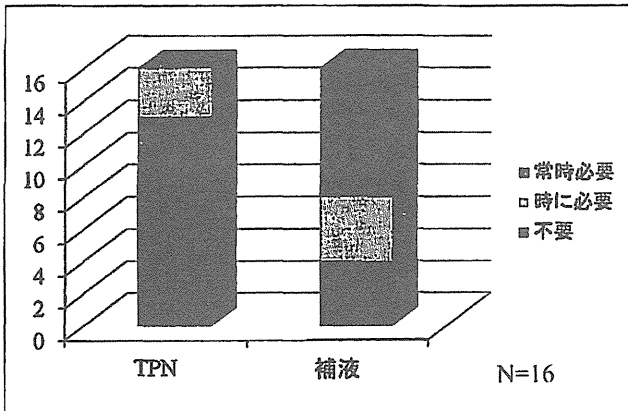


図 12 グラフト機能 (TPN からの離脱)

降にて比較したものが図 10a, b である。2006 年以降の患者の 1 年生存率は 92%, 5 年生存率は 83%, グラフト生着率も 1 年生着率, 5 年生着率がそれぞれ 87%, 78% と非常に高い成績を誇っている。ただし, 症例数の数が限られているため統計的な有意差は認められなかった。

また, 18 歳以上の成人症例と小児症例とで比較したところ, 成人症例においては患者の 1 年生存率は 100%, 5 年生存率は 86%, グラフト生着率も 1 年生着率, 5 年生着率がそれぞれ 90%, 77% と非常に高い成績を誇っている (図 11a, b)。

2012 年 6 月現在の小腸移植の効果を示したものを図 12 に示す。新規登録の患者も含んで, 81% が TPN から離脱することが可能であった。しかし, 常時補液を必要とする患者も 50% 存在し, 必ずしも輸液から完全に自由になるわけではなかった。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生命予後の観点からは大いに評価することができる。

表 1 各施設の肝移植実施報告数

	生体移植	脳死移植	総数
東北大学	3	7	10
京都大学	5	4	9
慶応義塾大学	3	0	3
九州大学	0	1	1
大阪大学	1	0	1
	12	12	24

2012 年 6 月までに小腸移植を実施した施設の数 は 5 施設であった。脳死移植, 生体移植別に各施設の肝移植実施報告数を表 1 に示す。

IV. 終わりに

本邦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。特に 2006 年以降の症例と, 成人症例については誇るべき成績を誇っている。しかし, 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, 小腸移植の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がこの優れた成果を得るためには保険適用が必要であると考え。日本小腸移植研究会における登録事業が始まり, 症例登録の第 5 回集計結果を誌上で公にできたことも多くの施設の協力の成果であり, 稿を終えるにあたり改めて感謝の意を表したい。

文責: 日本小腸移植研究会
上野豪久, 福澤正洋

わが国の脳死小腸移植における ドナー評価・管理の現状と将来の展望

和田 基・工藤博典・仁尾正記*

REVIEW ARTICLE

Current status and future perspective in donor managements of clinical deceased donor intestinal transplant in Japan

Results of intestinal transplantation (ITx) have been improving in recent years and ITx is now established as a therapeutic option for patients with severe intestinal failure.

As of June 2012, 24 ITxs have been performed for 21 patients in Japan. Twelve were deceased donor and 12 were living donor transplants. Fifteen of 21 patients are currently alive after ITx.

Relatively few ITxs have been performed to date, mainly due to the lack of national insurance coverage for the procedure and shortage of the organ donation from pediatric cadaveric donors even after the revision of the Organ Transplant Law in Japan.

This article reviews current status and future perspective in donor managements of clinical ITx on the basis of our experience and recent publications.

Motoshi Wada · Hironori Kudo · Masaki Nio*

key words : intestinal transplantation, donor management, organ donation

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確立されており、2011年までに世界で約2,500例の小腸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短期成績は向上し、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、2012年6月末までに21例に対し24回の小腸移植が行われ、15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、2010年6月までに小腸移植を受けた15例(17回)の累積患者生存は、移植後1年の生存率が87%、5年生存率は69%と海外の成績に匹敵するものとなっている¹⁾。脳死ドナーからの小腸移植は12例に対し行われ、9例で生存が得られている。

東北大学では、2003年より小腸移植プログラムを開始し、2011年12月末までに8例に対し10回

の小腸移植(生体3例、脳死7例)を実施している。

本稿では、本邦の脳死小腸移植の現状、特に、ドナーの評価と管理、コーディネーションの実際と今後の課題および将来展望について概説する。

小腸移植の適応評価

静脈栄養から離脱の見込みのない短腸症候群、腸管機能障害などの不可逆的腸管不全症例のうち、

- ① 肝機能障害
- ② 繰り返すカテーテル敗血症
- ③ 大静脈の血栓閉塞に伴う中心静脈ルートアクセス困難
- ④ 代謝障害、その他
- ⑤ QOLの低下、著しい成長発育障害

などのため、静脈栄養の継続が困難な症例が、一般に小腸移植の適応となる。

個々の症例は、各移植施設および中央適応評価委員会での小腸移植適応および医学的緊急度に関する評価を経たのち、十分なインフォームド・コンセントを得て、日本臓器移植ネットワークにレシピエントとして登録される。

*Department of Pediatric Surgery, Graduate School of Medicine, Tohoku University 東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野

小腸移植のドナー評価と管理

脳死ドナーからの小腸(単独)移植における一般的なドナー適応基準と評価および管理の要点は、以下のとおりである。

1. 適応条件

- 年齢は 60 歳以下が望ましいとされている。
- 性別は問わず。
- 血液型は一致または適合であること。不適合の小腸移植は行われていない。
- HLA, クロスマッチ(リンパ球交差試験), 前感作抗体は考慮しない。成績との関連を示す報告はこれまでのところなく, レシピエント選択基準としないが, 必ず検査をしてから登録することとする。
- サイトメガロウイルス(CMV)感染の既往も考慮しないが, CMV 抗体陰性のレシピエントの場合には CMV 抗体陰性のドナーが望ましい。
- ドナーとレシピエントの体重比は 50~200%が望ましい。
- 肥満度(body mass index : BMI)は 30 kg/m²未満が望ましいが, BMI 30 kg/m²以上のドナーでも小腸グラフトの質が低下するという科学的根拠はなく, 絶対的な禁忌ではない。
- HIV 抗体, HTLV-1 抗体, HBs 抗原陽性, クロイツフェルトヤコブ病およびその疑いは絶対禁忌, HCV 抗体陽性のドナーの適応は慎重に判断する(=相対的禁忌とされているが, 実際に適応とされることはまれであろう)。HBc 抗体陽性の場合も適応は慎重に判断すべきと考えられる。
- 消化管出血, 全身あるいは消化管の活動性感染症を認めないこと。
- 虚血許容時間はクロスクランプ(血流遮断)から 12 時間以内に血流を再開することが望ましい。

2. 既往歴

- 悪性疾患(原発性脳腫瘍, 治癒したと考えられるものを除く), 重篤な消化器疾患, 腹膜炎, 腹部外傷の既往のないこと。
- 消化管, 腹部手術歴がないこと(高度の癒着や腸管の損傷を伴わないと考えられる虫垂炎, 胆嚢摘出手術, 婦人科付属器の手術やこれらに準ずる手術の既往は問わない)。

3. 循環動態・代謝管理

長時間の心肺停止の既往, 極度あるいは長時間持続する循環不全, 3 種類以上(あるいはノルアドレナリンの使用), 高濃度(目安としてドパミン+ドブタミン 15 μ g 以上)のカテコールアミンの使用, 高度の電解質異常や著しい低酸素, 高あるいは低二酸化炭素血症, アシドーシス, アルカローシスのある場合は相対的禁忌とし, 適応を慎重に判断する。

4. 画像所見

腹部 X 線, CT, 超音波検査にて腸閉塞所見や腸管浮腫, 混濁した腹水の貯留などを認める場合には腸管の損傷が疑われ, 小腸移植は困難な場合が多い。悪性腫瘍が存在する場合は絶対的禁忌である。

5. 術中所見

最終的な小腸移植の可否は摘出したグラフトの状態を判断する。臓器摘出手術の所見として, 腹腔内に腫瘍, 播種などの悪性所見がないこと, 腸管に浮腫, 血流障害, 出血, 損傷などの異常がないこと, 感染を疑う混濁した腹水の貯留のないこと, 血管に再建困難な解剖学的異常がないこと, などを確認する。

小腸グラフト摘出チームの派遣

レシピエントの選択・優先順位は医学的緊急度, 血液型の適合度(一致・適合), 待機期間により決定される。待機中の症例が小腸移植のレシピエント候補に上がり, 意思確認の連絡を受けた移植施設の担当者は, レシピエント候補者の状態と意思

を確認し、ドナーの状態、臓器の搬送時間なども含めて総合的に判断し、摘出チームの派遣および小腸移植実施の可否を決定する²⁾。

前項で述べた一般的なドナー適応基準、評価に基づき、実際に摘出チーム派遣の可否を決定する基準をより明確にするため、自施設で行われた脳死小腸移植を対象に、摘出チームの派遣状況と移植実施状況およびその成績を後方視的に検討した³⁾。

2006年5月～12年12月末までに約60回のドナー情報を受け、摘出チームを12回派遣し、うち7回で実際に小腸移植が行われた。移植待機期間は34～511日であった。7例中、マージナルグラフト使用の1例を除く6例で一期的な閉腹が可能で、移植後30日以内の重篤な合併症、患者死亡、グラフト摘出は認めなかった。

2009年までの摘出チーム派遣回数は8回で、うち小腸移植に至ったのが3回(37.5%)であった。小腸移植に至らなかった主な理由は、臓器血流不全に伴う腸管のうっ血、浮腫、点状出血で、心肺停止の既往、循環動態不安定、高濃度のカテコラミン使用、超音波所見などより、摘出チーム派遣前にドナー情報からある程度予想可能な内容であった。この反省に立ち、レシピエント候補の医学的緊急度が低い場合には、摘出チームの派遣基準を一般的なドナー評価の基準より厳しく設定し、ドナー情報からマージナルドナーと判断された場合には摘出チーム派遣を原則的に見送ることとした。

マージナルドナーの基準として現時点では、ドナーの年齢が50歳以上、心肺停止の既往、ノルアドレナリンを含む3種以上あるいは高濃度のカテコラミン投与、消化管出血、虚血、損傷、感染が疑われる所見のある場合、腹部超音波、CT所見で腸管の浮腫、腹水などを認める場合としているが、実際には心肺停止の既往があるドナー、循環動態が不安定な時期のあったドナーでも、ドナー管理により循環動態が安定し、他の指標に問題のない場合には摘出チームを派遣している。小腸移植実施の可否はグラフト摘出後の状態で最終的に判断している。

このような方針で摘出チームを派遣するようになった2010年以降は、高率に良好なグラフトを

摘出可能(4回中4回、100%)となっている。

摘出チームは施設外からの協力(指導)者、バックテーブルの外回り、移植施設との連絡係、見学者などを含め通常4,5名で編成している。摘出手術器材、灌流液、スラッシュアイス生理食塩水などの共用化が整備されれば、より少ない人数でのチーム編成が可能となることが見込まれる。また最初のドナー情報から摘出チーム派遣までの時間は多くの場合きわめて短く、最終的な脳死判定より前に移植施設に第一報が入るようにするなどの制度の改善が望まれる。

摘出チームは臓器提供施設に臓器摘出・運搬のための機材などを搬入し、超音波検査などドナーの状態の評価(三次評価)を行い、他の臓器摘出チームと摘出手術の手順などについて打ち合わせを行う。

小腸グラフト摘出手術

小腸を含めた腹部臓器の摘出手順はほぼ標準化されている⁴⁾。通常は胸部の手術創に連続する正中切開で開腹し、開腹時の臓器の状態を評価(四次評価)する。上腸間膜動静脈の走行とその切離ライン(通常は右結腸動静脈の分岐部)を確認しマーキングする。腸管を生食で湿らせたタオルなどで包み保護する。通常は肝臓摘出チームが主体となり肝門部などの剝離を行うが、臓器灌流前の操作は最小限とし、腸管に対する不用意な操作を避ける。腎下部腹部大動脈および下大静脈にカニューレションし、横隔膜直下の腹部大動脈を遮断して、冷UW液で腹部臓器を灌流する。腹腔内をスラッシュアイス生食で満たし、臓器を冷却する。

臓器を十分に灌流・冷却後、予定の切離ラインで上腸間膜動静脈を切離する。上行結腸および空腸を自動縫合器で切離し、小腸グラフトを摘出する。摘出した小腸グラフトはバックテーブルで冷UW液に浸し冷却、必要に応じて灌流を追加する。グラフト血管の走行を確認し、マーキングする。この時点でのグラフトの評価を最終評価とし、評価の結果を移植施設に連絡する。冷UW液およびスラッシュアイス生食の入った3重のビニールバックでグラフトを包み、アイスボックスに収納

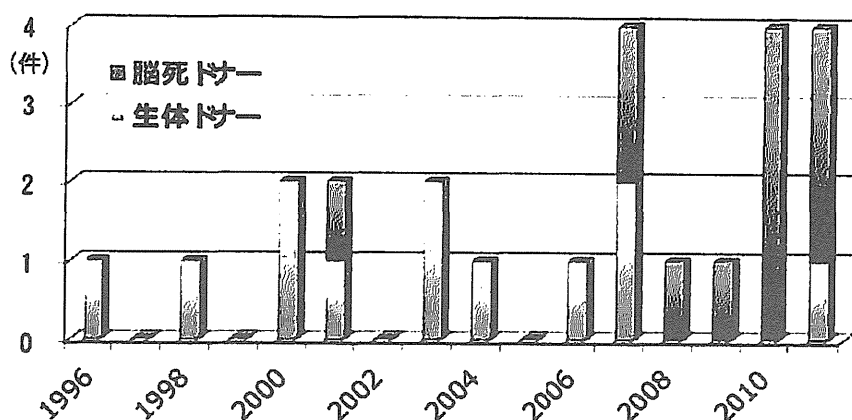


図1
国内の小腸移植の実施件数
生体12回、脳死12回、
計24回

し、移植施設に運搬する。

国内の小腸移植の現状と今後の課題

日本国内の小腸移植数は少なく、特に脳死ドナーからの小腸移植は待機患者数、実施数ともに少なかった。一方、年長児や成人で、高度・進行した肝機能障害のない症例に関しては比較的長期間の待機も可能なため、最近、特に2006年以降、小腸移植待機症例数、実施数ともに増えており、これまで12例に対して脳死移植が行われている(図1)。12例の移植待機日数は34~1,040日で、2012年6月末現在、6歳未満の小児1例を含む3例が移植待機中である。

移植時の年齢は、19歳以上の成人症例が8例、6~18歳未満の学童~若年症例が4例で、6歳未満の小児、乳幼児症例に対する脳死ドナーからの小腸移植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、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例あるが、脳死ドナーからの肝臓-小腸同時移植はいまだ行われていない。

小児腸管不全は肝機能障害を合併するリスクが高いことが知られており⁵⁾、肝機能障害が不可逆的肝不全に至った場合、肝臓-小腸移植あるいは多臓器移植が唯一の救命手段である⁶⁾。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、レシピエントとドナーのサイズマッチを考慮し、小児の脳死ドナーからの移植が必須となるが、本邦ではこのよ

うな小児腸管不全症例、特に進行した肝不全を合併した症例に対する対応が立ち後れている。

肝臓-小腸の同時移植については、肝臓、小腸それぞれの移植を待機し、肝臓のレシピエント候補になった場合には小腸も候補となるようレシピエント選択基準が改正されたが、肝臓-小腸あるいは小児の待機患者を優先的に候補とする案は今回の改正では見送られた。肝臓-小腸が必要な不可逆的肝不全をきたした乳幼児の腸管不全症例の場合、門脈、胆道系を切り離して、肝臓、小腸をそれぞれ別々に移植するよりも、十二指腸、膵臓あるいは胃も含め、肝・小腸グラフトを門脈と胆道系の連続した一つのユニットとして移植するほうが合理的である。脳死ドナーの数が多く、同じドナーから膵臓と小腸の摘出が行われることの少ない欧米では、通常この方法が用いられている⁶⁾。

わが国でも、たとえば体重10kg以下の乳幼児の脳死ドナーが発生した場合、このようなドナーから膵臓が移植のために摘出されることはないため、膵臓、十二指腸や胃を含めた多臓器グラフトを小児に移植するという選択肢は十分に考える。一方、膵臓機能に問題のないレシピエントに対し膵臓を含めたグラフトを移植することや、胃、十二指腸をグラフトの一部として移植することは現行の制度では想定されていないため、現時点では実施困難であるというのが厚生労働省の見解である。実際には、通常、膵移植は十二指腸を伴って移植されており、小腸移植ではグラフトに結腸の一部をつけることも現行のルールで許されていることを考えると、肝臓-小腸グラフトの一部として十二指腸、膵臓、胃を移植することも、ルールを大幅に変更することなく、運用上の対応での

実施が可能であると思われる。関係各所との折衝を継続する所存である。

改正臓器移植法により小児脳死ドナーからの臓器提供が可能となったが、小児、特に6歳未満の脳死ドナーからの臓器提供は、最近1例あったのみで、いまだきわめて少ない。この背景には臓器提供意思をめぐって脳死の概念的・観念的議論に多くの時間が費やされ、法制度解釈や運用に関する議論が不十分なまま、これが実施されたことに一因があると考えられる。

たとえば、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とされているが、児童虐待などと脳死下の臓器提供は本来同じ次元で論じられるべき問題ではない。すなわち虐待を防止し、被虐待児の人権を保護することは臓器提供とはまったく関係のない事柄であり、虐待者が親の場合、その親には臓器提供を認める権利もこれを拒否する権利もないと考えるのが妥当である。

虐待に限らず、犯罪などに巻き込まれた可能性のある死者は異状死体として検死などの対象となるが、刑法上の異状死体の扱いは必ずしも臓器提供を妨げるものではない。脳死を人の死と捉え、臓器移植の意義を重んじるなら、そのような人たちの臓器提供の権利の保護という立場からの検討が必要と考える。これは知的障がい者についても同様で、現行法は知的障がい者から臓器提供をする権利を奪う逆差別であるという見解も可能と思われる。

欧米など諸外国では虐待死児童や知的障がい者からの臓器提供も当然のごとく認められている。脳死や臓器移植に対する国民の認識を高め、本質的ではない感情的な議論を排し、世界の標準的な倫理観、コンセンサスに基づいた理解を得ることが重要である。そのためにも、臓器移植の治療成績をさらに向上させる努力に加えて、制度面の整備と適正な運用に向けて働きかけていくことが肝要と心得ている。

今後、国内においてもさらなる小腸移植の成績向上と症例数の増加が期待されるが、小腸移植はいまだ健康保険の適応となっていないため、移植

手術、臓器摘出、運搬、移植後の管理に必要な高額な費用が患者や移植施設の経済的負担となっている。そしてこれが、潜在的な小腸移植適応患者が数多く存在するにもかかわらず小腸移植実施症例数が伸びない要因となっている。

2011年8月および10月に脳死および生体ドナーからの小腸移植が先進医療として承認され、これと同時に免疫抑制剤であるタクロリムスの小腸移植への適応拡大も認可された。当該技術2例以上の経験を有することが先進医療における医療機関の要件となっているため、現在のところ承認されている医療機関は2施設のみときわめて少ないが、保険適応に向けた大きな進歩といえよう。わが国においても、重症小腸不全患者に対して小腸移植が一般的な治療法の一つとして提供される日がそう遠くないものと信じている⁷⁾。

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(6)：652-654, 2010
- 2) 小中節子・他。第3章 臨床医学、臓器摘出術と移植術の実際。小腸。脳死下・心臓停止下臓器斡旋のコーディネートに関する研究：平成22年度総括・分担研究報告書：厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業。p246-266, 2011
- 3) 和田 基、工藤博典、仁尾正記。小腸移植におけるドナー評価と摘出チーム派遣基準に関する検討(論文投稿中)
- 4) 上野豪久。脳死ドナーからの臓器摘出と保存：小腸移植のための臓器摘出と保存。浅野武秀・監。p144-153, 丸善出版, 2012
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 和田 基、工藤博典、仁尾正記。脳死小腸移植の現状と問題点。小児外科 43(1)：40-44, 2011

本稿は、2011年11月25、26日に仙台・江陽グランドホテルで行われた、第38回日本臓器保存生物医学学会学術集会シンポジウム1“各臓器におけるドナー評価・管理の現状と将来の課題”における発表をもとに書き下ろしたものである。

別刷請求先：和田 基
〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1
東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野
E-mail：wada@ped-surg.med.tohoku.ac.jp

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⁾、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⁾。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、ヒルシスブルグ病類縁疾患、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の臨床試験が行われている。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の医療費がかかり，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，最近では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