

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つな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る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. 今日の移植 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. 今日の移植 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 $\omega$ 3系脂肪製剤の効果. 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 $\omega$ -3系脂肪製剤を投与した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:

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.

# Histology of Intestinal Allografts

## *Lymphocyte Apoptosis and Phagocytosis of Lymphocytic Apoptotic Bodies Are Diagnostic Findings of Acute Rejection in Addition to Crypt Apoptosis*

Tatsuaki Tsuruyama, MD, PhD,\*† Shinya Okamoto, MD,‡ Yasuhiro Fujimoto, MD,‡  
 Atsushi Yoshizawa, MD,‡ Elena Yoshitoshi, MD,‡ Hiroto Egawa, MD,§ Hiroshi Nakase, MD,||  
 Wulamujiang Aini, MD,\* Masashi Miyao, MD,† Keiji Tamaki, MD,†  
 Hirohiko Yamabe, MD,\* Hironori Haga, MD,\* and Shinji Uemoto, MD‡

**Abstract:** Acute rejection of a small-bowel transplant is often difficult to diagnose due to complicated immune responses. The present study aimed to elucidate the specific immune responses involved in intestinal transplant rejection. We correlated immunohistologic findings with an increase in crypt apoptosis, which has been commonly accepted as a criterion for the diagnosis of acute cellular rejection (ACR). Of 8 patients who received an intestinal allograft at Kyoto University Hospital, biopsy specimens from 7 patients were assessed immunohistologically with antibodies against 20 types of lymphocytic antigens including CD3, CD4, CD8, CD79a, CD20, IgG, and T-cell receptor, along with assessment of the patients' clinical courses. It was revealed that, in addition to apoptotic crypts, T-lymphocyte apoptosis and phagocytosis of apoptotic bodies in the lamina propria of villi were findings of ACR; both were observed in all cases. Immunostaining of the Fas ligand, one of the apoptosis-inducing molecules, was useful for the identification of the apoptotic bodies in the lamina propria of villi. Apoptotic body phagocytosis may be a surrogate diagnostic finding of grafts undergoing ACR.

**Key Words:** intestinal transplantation, apoptosis, Fas ligand, lymphocyte, phagocytosis, acute cellular rejection

From the Departments of \*Diagnostic Pathology; †Forensic Medicine and Molecular Pathology, Graduate School of Medicine, Kyoto University; ‡Departments of †Hepato-pancreato-biliary Surgery and Transplantation; ‡Gastroenterology and Hepatology, Kyoto University Hospital, Kyoto; and §The Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University Hospital, Tokyo, Japan.

H.H. and S.U. contributed equally.

**Conflicts of Interest and Source of Funding:** Supported by a Grant-in-Aid from the Ministry of Education, Culture, Science, and Technology, Japan, and a grant from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan. These funding agents had no role in the study design, data collection, analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. The authors have disclosed that they have no significant relationships with, or financial interest in, any commercial companies pertaining to this article.

**Correspondence:** Tatsuaki Tsuruyama, MD, PhD, Graduate School of Medicine, Kyoto University, 54 Shogoin-Kawaharacho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8397, Japan (e-mail: tsuruyam@kuhp.kyoto-u.ac.jp).

Copyright © 2012 by Lippincott Williams & Wilkins

(*Am J Surg Pathol* 2013;37:178–184)

### BACKGROUND

Intestinal transplantation is a commonly accepted standard therapy for patients with irreversible parenteral nutrition complications associated with short-bowel syndrome,<sup>1–8</sup> Hirschsprung disease, and related diseases such as chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction syndrome or megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome.<sup>9,10</sup> One-year patient survival rate after transplantation has improved, and more than half of the children who survive a transplant can now be weaned off parenteral nutrition.<sup>1–8</sup> However, acute cellular rejection (ACR), which may be detected by histopathologic methods, remains the major cause of intestinal graft failure after transplantation. Histopathologic diagnosis is useful in the detection of ACR.<sup>11–15</sup> In fact, for most patients who experience severe acute rejection, sufficient recovery of mucosal absorption function remains difficult, and bacterial infection is inevitable.<sup>6</sup> Therefore, the diagnosis and treatment of acute rejection in the early phase are critical for postoperative care.

The major histologic finding of acute rejection is a mixed cellular inflammation infiltrate including activated large lymphocytes and crypt apoptosis.<sup>12,15</sup> In the current study, we applied a grading system of acute rejection according to criteria defined at an international meeting.<sup>12</sup> Crypt apoptosis involves epithelial stem cell injury, and its development inhibits sufficient recovery of mucosa. The level of mucosal damage caused by ulceration due to apoptosis is therefore critical in terms of transplant success. The aim of this study was to precisely evaluate immune responses in an intestinal allograft before the appearance of crypt apoptosis in order to prevent the development of rejection.

### MATERIALS AND METHODS

#### Case Selection

In the 15 years between May 1997 and February 2012, 8 patients underwent orthotopic intestinal transplantation at

TABLE 1. Clinical Profiles of Patients and Donors

Patient	Patient: Age (y)/Sex	Donor: Age (y)/Sex	ACR (POD)	Steroid Pulse	Immunosuppressants	Etiology	Induction
1	2/M	20-30/F	12	+	Tacro/azatio/steroid	SB	
2	0/F	20-30/F	12	+	Tacro/cyclo/steroid	SB	OKT3
			18	+			
			20	+			
			25	+			
3	4/M	20-30/F	66	+	Tacro/steroid	SB	
4	4/F	20-30/F	22	+	Tacro/steroid	SB	
5	12/F	20-30/F	27	+	Tacro/steroid	CIIP	Daclizumab
6	19/M	40-50/M	12	+	Tacro/cyclo/steroid	SB	Daclizumab
7	10/F	30-40/M	11	+	Tacro/cyclo/steroid	CIIP	Basiliximab
			19	+	Thymoglobulin		

Etiology: status of native intestine of the patient.

Steroid pulse: 10 to 20 mg/kg/d.

CIIP indicates chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction syndrome; F, female; M, male; SB, short-bowel syndrome.

Kyoto University Hospital. All of the protocols of this study were approved by the Committee of Medical Ethics of the Graduate School of Medicine, Kyoto University, and the study was performed with the informed consent of the patients' parents.

The patients commonly received immunosuppressant therapy consisting of tacrolimus for suppression of immune responses to the allograft. In brief, intravenous tacrolimus (baseline, 5 to 15 ng/mL) and methylprednisolone were commonly used as maintenance therapy for immunosuppression in patients 2 to 7.<sup>16</sup> Mycophenolate mofetil was transiently administered for treatment of ACR in patients 5 to 7 after the present histologic examination.

To evaluate the degree of rejection and the effect of immunosuppressive therapy, daily endoscopic examinations were performed for the first 2 months. Specifically, endoscopic examination, including biopsy, was performed every day or every other day from posttransplantation operative day (POD) 7 to 20 (Table 1). From POD 21 to 50, biopsy examination was performed once or twice a week, and endoscopic examination was performed when patients complained of fever (> 37°C) and had an increased peripheral blood C-reactive protein level of > 1.0 mg/0.1 L. Frozen sections were prepared for immunohistochemical analysis, and hematoxylin and eosin (H&E)-stained sections of formaldehyde-fixed paraffin-embedded specimens were prepared from residual frozen samples. We examined the immunohistology of frozen biopsied specimens in addition to the H&E-stained paraffin-embedded specimens and investigated the early histologic features of ACR to determine the appearance of ACR before the development of crypt apoptosis. When ACR was diagnosed pathologically, the patients received steroid pulse therapy (15 to 20 mg/kg/d). The profiles of the patients and donors are shown in Table 1.

### Immunohistochemistry

A total of 282 frozen biopsy specimens were taken from intact and damaged mucosa and used for histologic diagnosis. The immunohistochemistry protocol was previously reported.<sup>17</sup>

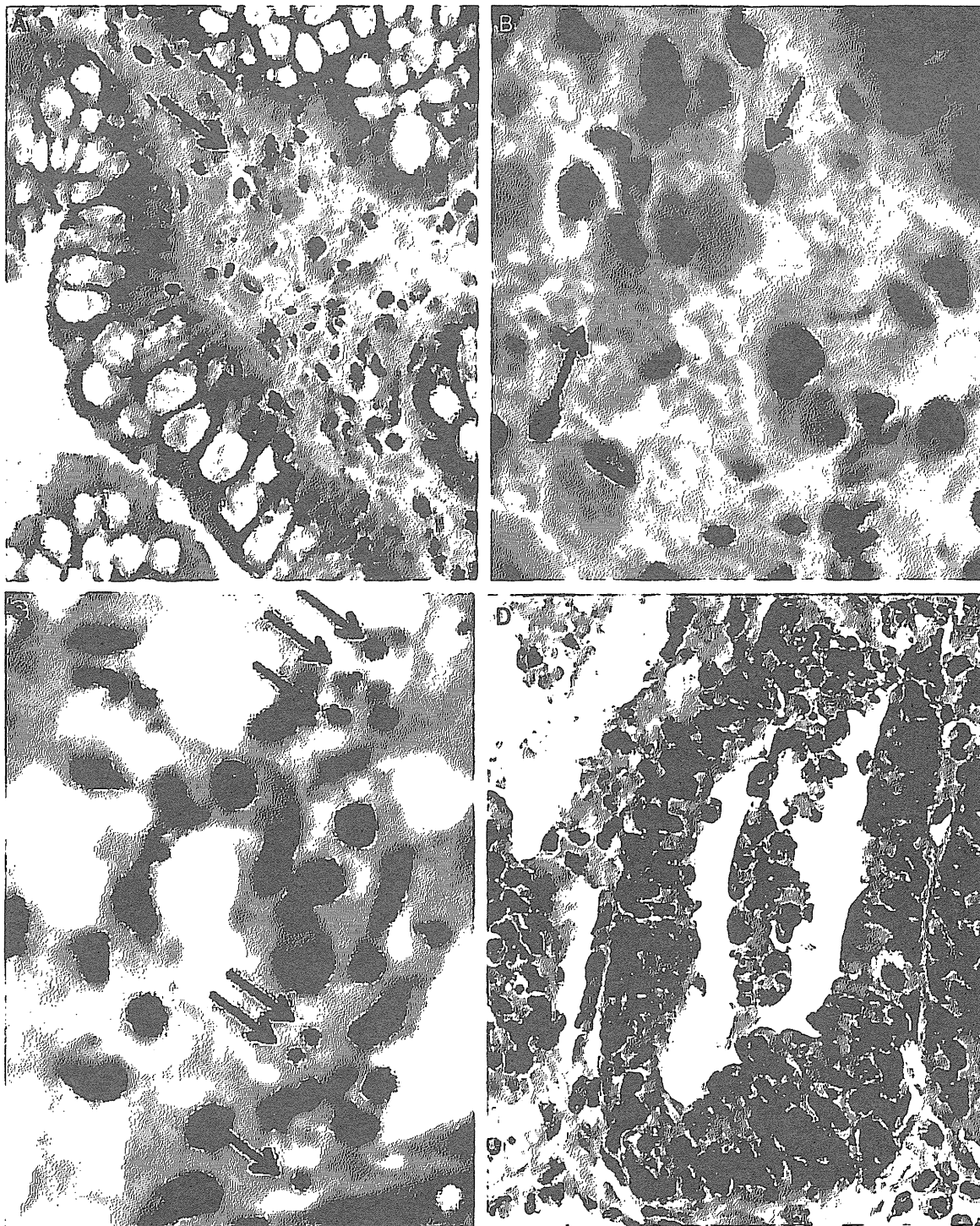
The following antibodies, obtained from the indicated sources, were used for immunostaining: anti-CD3 (Dako, Glostrup, Denmark); anti-CD4 (Dako); anti-CD8 (Dako); anti-CD20 (Dako); anti-CD79a (Dako); antileukocyte common antigen (Dako); anti-CD45RO (Dako); anti-Ki67 (Dako); anti-p53 (Dako); anti-PCNA (Dako); anti-cyclin D1 (Dako); anti-Fas (Dako); anti-FasL (Nichirei, Tokyo, Japan); anti-IgG and anti-IgM, used to determine nonspecific binding (Dako); anti-C4d; and anti-T-cell receptor  $\alpha\beta$  chain (Immunotech Inc., Marseille, France). All antibodies were diluted to 1:100. 3,3'-Diaminobenzidine or phycoerythrin-labeled streptavidin and fluorescein isothiocyanate-labeled/phycoerythrin-labeled streptavidin (Vector Labs, Burlingame, CA) staining was used for visualization of the immunohistochemical signal. Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridine triphosphate-biotin nick end-labeling (TUNEL) staining of apoptosis was performed using an in situ apoptosis detection kit (Takara, Otsu, Japan).

### Diagnosis of ACR

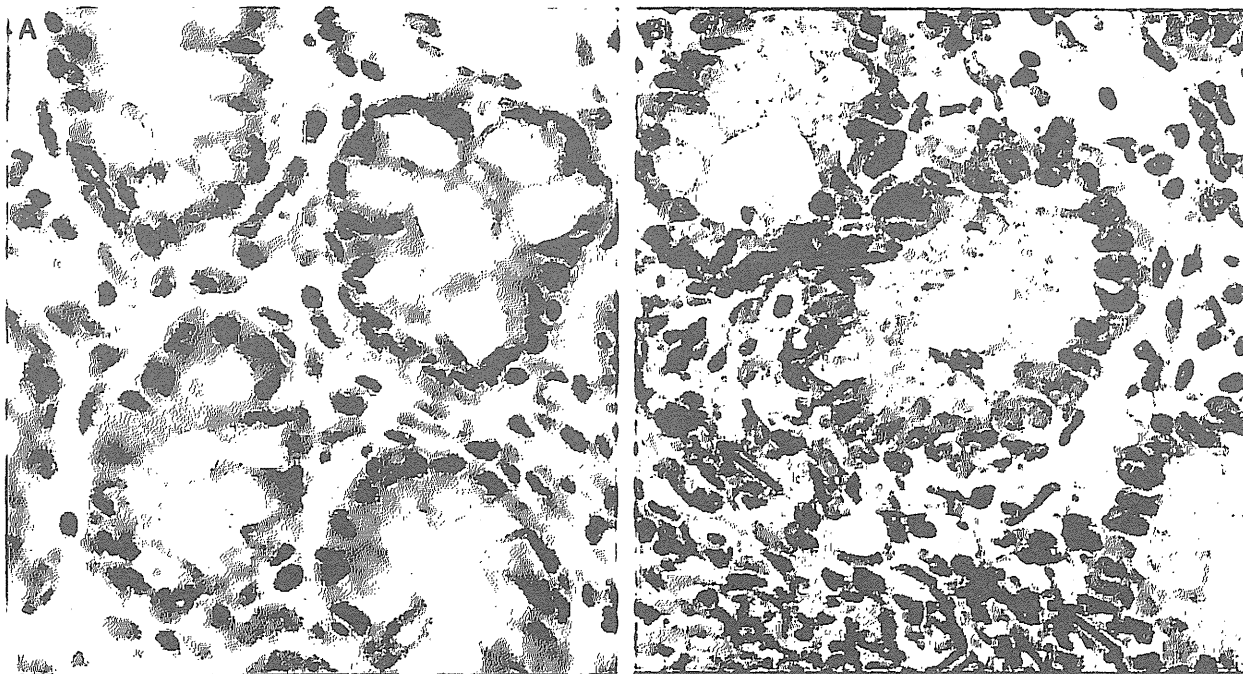
The histology of the intestinal graft was diagnosed according to previously reported criteria.<sup>11,12,15</sup> To identify ACR, the following histologic criteria were used: inflammatory infiltrate, increased crypt epithelial apoptosis (usually with > 6 apoptotic bodies/10 crypts), architectural distortion of villi, and mucosal ulceration changes. To accurately detect apoptotic bodies, TUNEL staining of the graft specimens was additionally performed.

### Statistical Analysis

Interindividual differences in the responses to high-dose steroid therapy (> 15 mg/kg/d) were assessed using the Student *t* test (SPSS 10.0.5 from SPSS Inc., Chicago, IL), as this test provides the most conservative estimates. All *P* values were 2-sided and were considered to be statistically significant if < 0.01. *P* values were not adjusted for multiple testing.



**FIGURE 1.** Collection of macrophages and apoptotic bodies in the LP of villi. H&E and immunohistochemical staining of biopsy specimens of intestinal transplants at POD 9 to 13 were analyzed. A–B, Collection of macrophages (indicated by arrows in A and B with apoptotic bodies in the LP. A, B, patient 7. C, Apoptotic bodies in the LP are indicated by arrows. Six apoptotic bodies were observed. D, Crypt apoptosis that appeared 2 days after the collections of LP macrophages containing apoptotic bodies appeared in patient 5.



**FIGURE 2.** TUNEL staining of apoptotic bodies in the LP. TUNEL staining of the normal donor intestine for patient 2 (A) and transplanted intestine with ACR on POD 12 are shown. B, Arrows indicate the TUNEL-positive cells in the LP. The signal was visualized with 3,3'-diaminobenzidine. Counter staining was performed with H&E.

## RESULTS

### Apoptotic Bodies and Phagocytosis in the Lamina Propria of Villi

The transplanted intestines were assessed through H&E staining and immunohistochemical analysis of sections. We commonly observed apoptotic bodies when crypt apoptosis was present in the lamina propria (LP) of villi (Figs. 1A–C). These apoptotic bodies were localized around capillary veins and were frequently eosinophilic. In addition, the macrophages were weakly eosinophilic and their collections in the LP of villi contained the apoptotic bodies. The macrophage collections and apoptosis in the LP (LP apoptosis) was followed by the appearance of >6 crypt apoptoses per 10 crypts, which is diagnostic of ACR, in all 7 of the allografts studied (Fig. 1D).

### Identification of Apoptotic Bodies

To confirm LP apoptosis, we stained the apoptotic bodies using the TUNEL method. The normal intestine, that is intestinal grafts before transplantation, was weakly stained at the crypt (range, 0.1 to 1.3 per 10 crypts; median, 0.4 per 10 crypts;  $n = 7$ ) (Fig. 2A). In contrast, apoptotic crypts in the grafts undergoing ACR were intensely stained (range, 6.2 to 8.5 per 10 crypts; median, 6.3 per 10 crypts;  $n = 7$ ) and apoptotic bodies in macrophages in the LP were additionally stained (Fig. 2B).

### Apoptotic Bodies in the LP Contained T Cells

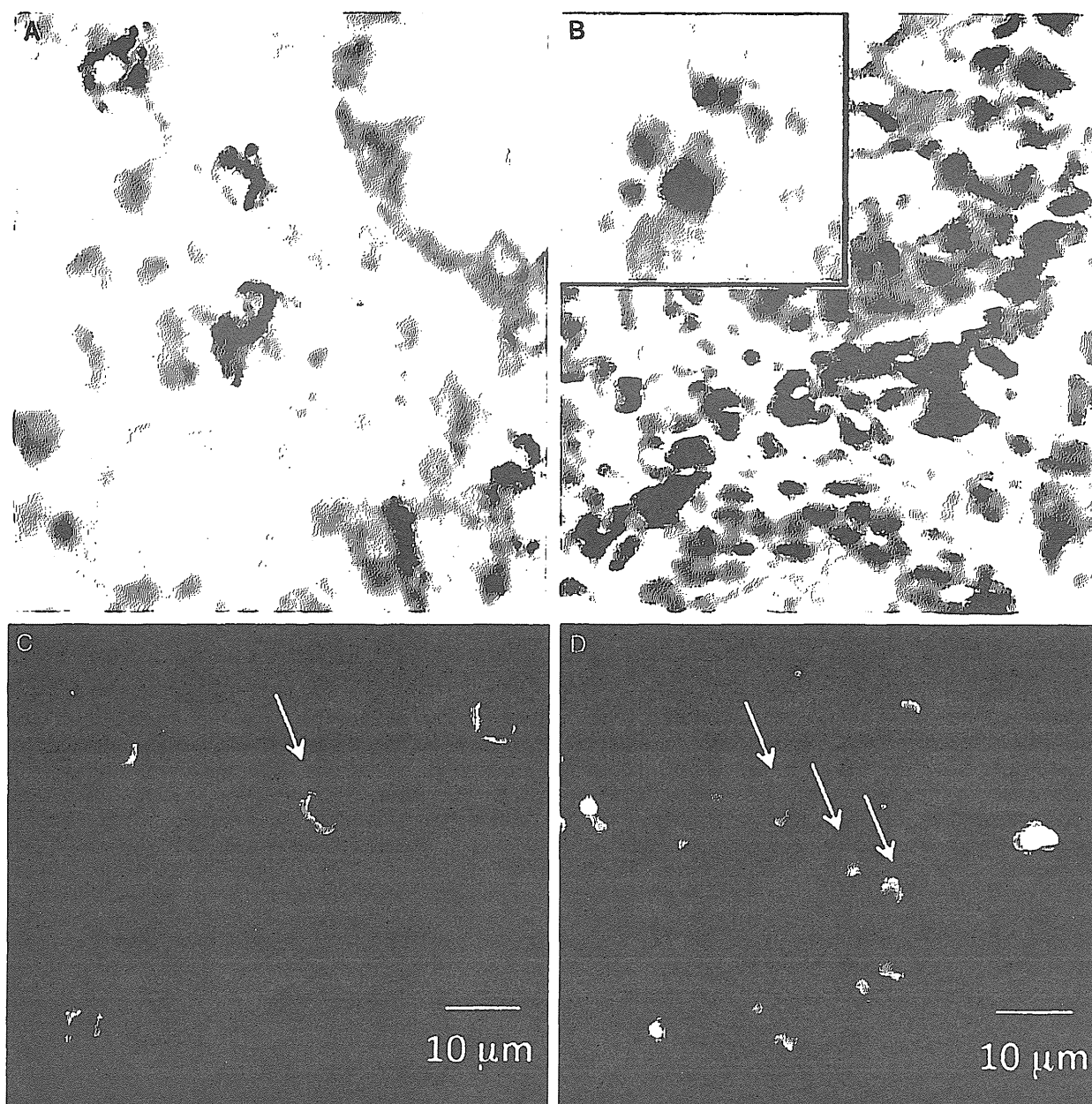
To identify the types of cells undergoing apoptosis in the LP of the graft during ACR, immunohistochemical analysis using an antibody against the Fas ligand (FasL), an apoptosis-related molecule, was carried out to detect apoptosis. In the normal control, that is grafts before transplantation, intact cells showed FasL signals (Fig. 3A); in contrast, apoptotic signals were positively stained by FasL antibody in the graft undergoing ACR in addition to the intact cells (Fig. 3B).

Subsequently, multicolor fluorescent staining was performed. FasL and T-cell receptor were doubly stained, and 4',6-diamidino-2-phenylindole was used to stain the nuclei. Intact FasL+ T cells were observed in the donor normal intestine before transplantation. In addition to this intact FasL+ T cells, apoptotic FasL+ T cells were observed in the transplants during ACR (Fig. 3C, D).

### Phagocytosis is an Additional Finding of ACR

In addition, macrophages phagocytosing the apoptotic FasL+ cells were frequently observed in the LP (Fig. 4A). Immunohistochemical analysis of a serial section of the same tissue using an anti-CD68 antibody also showed that CD68+ macrophages phagocytosed FasL+ apoptotic bodies in the LP of villi in allografts ongoing ACR (Fig. 4B). Thus, FasL staining is useful for the identification of apoptotic bodies in allografts and TUNEL staining (Table 2).



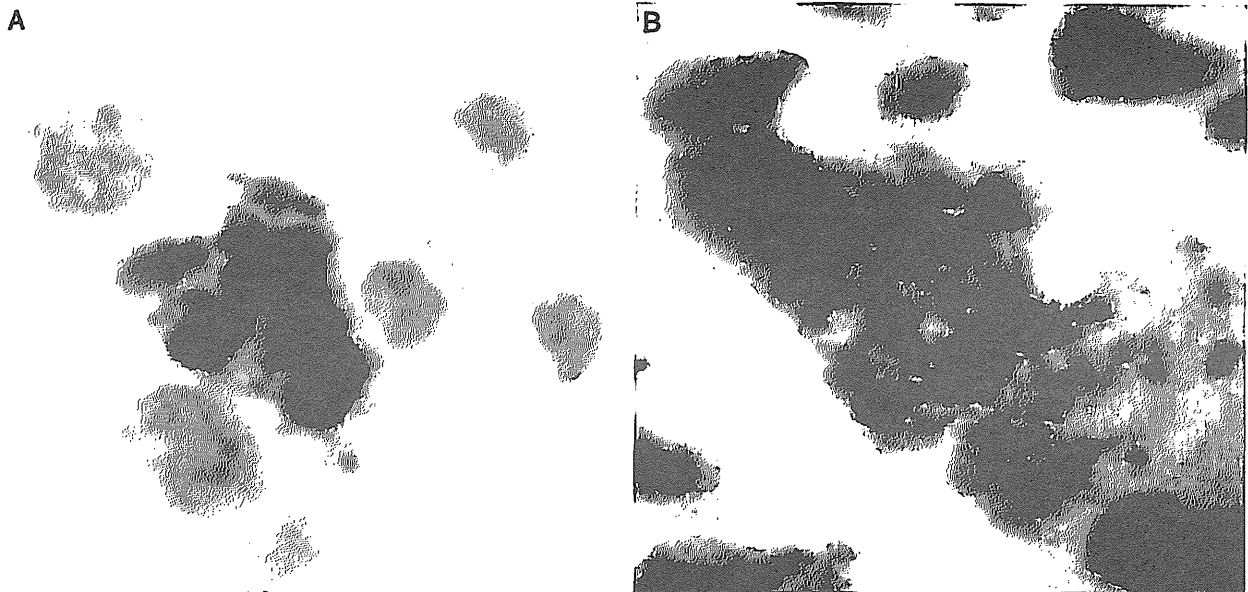


**FIGURE 3.** Apoptotic bodies containing T cells. (A, B) FasL immunostaining of donor intestine (A) and transplant tissues in ACR (B). The inset in (B) shows a high-power magnification of an apoptotic body aggregation. The FasL signal in apoptotic clusters was visualized with 3,3'-diaminobenzidine around the crypt. Counter staining was performed with hematoxylin. C and D, Co-staining of apoptotic clusters by fluorescent immunostaining of FasL and T-cell receptor. Phycoerythrin-streptavidin-stained FasL (red) and fluorescein isothiocyanate-streptavidin (green) (T-cell-receptor staining) can be seen. Nuclei were visualized using 4',6-diamidino-2-phenylindole. C Triply stained intact FasL+ T cells in the donor intestine before transplantation (patient 7). The arrow indicates intact FasL+ T cells. D, Triply stained FasL+ apoptotic T cells in the donor intestine before transplantation (patient 7). Arrows in (D) indicate the apoptotic fragments. Scale bars are shown.

### LP Apoptosis may be a Surrogate Finding of Crypt Apoptosis

On the basis of this staining, we semiquantitatively scored the apoptosis in the LP (score 0, no signals; score 1, scant and isolated signals; score 2, a few signal aggregations; score 3, signal aggregates surrounding the

crypt). A total of 150 specimens did not contain the sufficient number of crypt (> 10) architecture for the diagnosis of ACR, and the LP apoptosis score closely correlated with the crypt apoptosis count in the remaining 132 sections ( $R^2 = 0.87$ ,  $P < 0.001$ ), indicating that LP apoptosis can be a surrogate finding of crypt apoptosis (Fig. 5).



**FIGURE 4.** Phagocytosis of apoptotic bodies. A, FasL immunostaining of an apoptotic body cluster that was phagocytosed by a macrophage. The FasL signal was visualized with 3,3'-diaminobenzidine. Brown-stained FasL-containing apoptotic bodies surrounding the nucleus of the phagocytosing macrophage. B, Immunostaining of macrophages using anti-CD68, and visualization of the signal with 3,3'-diaminobenzidine. An apoptotic body cluster that was phagocytosed by a macrophage (brown stain) can be seen.

**DISCUSSION**

The present study includes only 7 transplants, but histologic assessment was performed using 20 types of immunohistochemical markers and was correlated with the clinical courses. FasL was selected as a marker of apoptosis in intestinal transplants on the basis of the immunohistochemical study.

For the long-term period, novel immunologic suppressants, such as mycophenolate mofetil, have been

popularized. In the present cases, mycophenolate mofetil was transiently administered after our histologic follow-up. The treatment protocol for the therapy and follow-up has been constitutively stable using tacrolimus and steroids. Although there have been previous reports regarding T-cell apoptosis in the intestine in ongoing ACR or graft-versus-host disease, its clinical significance has not been evident.<sup>18-20</sup> In the current study, FasL+ T-cell apoptosis was a useful indicator of evident transplant rejection.

**TABLE 2.** Histologic Profiles of Patients and Donors

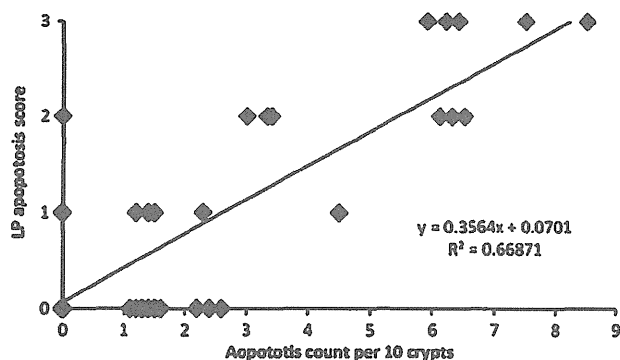
Patient	ACR (POD)	Mixed Inflammatory Infiltrate	Apoptotic Crypt Counts	Villous Architecture	LP Apoptosis (Score)	Phagocytosis in LP	FasL+ T Cell in LP	Other Findings	ACR Grade
1	12	Marked	8.5	Distortion	3	+	Marked increase and apoptosis	Chronic rejection	3
2	12	Marked	6.3	Soughing	3	+	Marked increase and apoptosis	Neutrophilic infiltrates	2
	18		5.9		2	+	Modest increase		2
	20		6.1		2	+	Modest increase		2
	25		6.2		2	+	Modest increase		1
3	66	Mild	6.1		2	+	Modest increase		1
4	22	Moderate	7.5	Distortion	2	+	Modest increase		2
5	27	Marked	6.2	Distortion	2	+	Marked increase		2
6	12	Moderate	6.4	Soughing	2	+	Marked increase and apoptosis		2
7	11	Moderate	6.5	Ulceration	1	+	No significant increase	C4d immunostaining +	3
	19		7.6	Shortening	3	+	No significant increase		2

Apoptotic crypt count: per 10 crypts

ACR grades 0 to 3 according to the International grading scheme.<sup>12</sup>

LP apoptosis indicates lymphocytic apoptosis (in the LP) in ACR; phagocytosis in LP, phagocytosis (of the apoptotic bodies) in LP.





**FIGURE 5.** Correlation between the LP apoptotic score and the count of apoptotic crypts. A regression analysis of the LP apoptotic score and the count of apoptotic crypts was carried out. The shown equation shows the close correlation between the LP apoptotic score and the count of apoptotic crypts.

It remains unclear how T cells undergoing apoptosis in the LP result in indeterminate ACR. Because T cells commonly express both FasL and Fas, 1 plausible mechanism of T-cell apoptosis is that FasL produced by some of the T cells interacted with the Fas on other T cells to induce their apoptosis.<sup>21,22</sup> In contrast, it was not evident whether this expressed FasL directly contributed to the crypt apoptosis that was observed during ACR. Our previous cytokine measurements suggested that a variety of cytokines increased at the onset of ACR<sup>10</sup> and that tumor necrosis factor- $\alpha$  contributed to mucosal damage in graft-versus-host disease.<sup>20</sup> In the present study, we suspect that FasL, in addition to tumor necrosis factor- $\alpha$ , is the major factor in mucosal damage of the graft. The phagocytosis of apoptotic T cells by macrophages that was observed in the intestinal allografts of the current study was also previously observed in a liver allograft.<sup>23</sup> Thus, these phagocytic findings may be common to all allografts in ACR.

Because crypt apoptosis is probably irreversible,<sup>24,25</sup> mucosal damage cannot be prevented once crypt apoptosis has become evident. However, when only surface mucosa was biopsied, there was often insufficient specimen for the detection of crypt apoptosis. In this case, accurate evaluation of crypt apoptosis requires TUNEL or other examination methods that are not routine and take time to complete. Therefore, identification of the initial and subsequent responses of intestinal allografts leading to ACR is essential for better prognosis. In the present study, T-cell apoptosis in the LP was as good an indicative finding as crypt apoptosis. Although more studies will be necessary for understanding this T-cell response, T-cell apoptosis appears to be a useful finding for diagnosing ACR in intestinal allografts. Although the study population remains small in the current study, because there are few comprehensive immunohistochemistry studies that are correlated with clinical findings in patients who have undergone intestinal transplants, our study provides novel information of intestinal transplant histology.

## REFERENCES

1. Avitzur Y, Grant D. Intestine transplantation in children: update 2010. *Pediatr Clin North Am.* 2010;57:415–431. table of contents.
2. Goulet O, Sauvat F. Short bowel syndrome and intestinal transplantation in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2006;9:304–313.
3. Kato T, Nishida S, Mittal N, et al. Intestinal transplantation at the University of Miami. *Transplant Proc.* 2002;34:868.
4. Pinna AD, Weppner D, Nery J, et al. Intestinal transplantation at the University of Miami-five years of experience. *Transplant Proc.* 2000;32:1226–1227.
5. Pirenne J, Hoffman I, Miserez M, et al. Selection criteria and outcome of patients referred to intestinal transplantation: a European center experience. *Transplant Proc.* 2006;38:1671–1672.
6. Reyes J. Intestinal transplantation for children with short bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg.* 2001;10:99–104.
7. Tzakis AG, Tryphonopoulos P, Kato T, et al. Intestinal transplantation: advances in immunosuppression and surgical techniques. *Transplant Proc.* 2003;35:1925–1926.
8. Vanderhoof JA. Short bowel syndrome in children and small intestinal transplantation. *Pediatr Clin North Am.* 1996;43:533–550.
9. Bond GJ, Reyes JD. Intestinal transplantation for total/near-total aganglionosis and intestinal pseudo-obstruction. *Semin Pediatr Surg.* 2004;13:286–292.
10. Sharif K, Beath SV, Kelly DA, et al. New perspective for the management of near-total or total intestinal aganglionosis in infants. *J Pediatr Surg.* 2003;38:25–28; discussion 25–28.
11. Lee RG, Nakamura K, Tsamandas AC, et al. Pathology of human intestinal transplantation. *Gastroenterology.* 1996;110:1820–1834.
12. Ruiz P, Takahashi H, Delacruz V, et al. International grading scheme for acute cellular rejection in small-bowel transplantation: single-center experience. *Transplant Proc.* 2010;42:47–53.
13. Tsuruyama T, Fujimoto Y, Yonckawa Y, et al. Invariant natural killer T cells infiltrate intestinal allografts undergoing acute cellular rejection. *Transpl Int.* 2012;25:537–544.
14. White FV, Reyes J, Jaffe R, et al. Pathology of intestinal transplantation in children. *Am J Surg Pathol.* 1995;19:687–698.
15. Wu T, Abu-Elmagd K, Bond G, et al. A schema for histologic grading of small intestine allograft acute rejection. *Transplantation.* 2003;75:1241–1248.
16. Fujimoto Y, Uemoto S, Inomata Y, et al. Small bowel transplantation using grafts from living-related donors. Two case reports. *Transpl Int.* 2000;13(suppl 1):S179–S184.
17. Tachibana T, Onodera H, Tsuruyama T, et al. Increased intratumor Valpha24-positive natural killer T cells: a prognostic factor for primary colorectal carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2005;11:7322–7327.
18. Lin T, Brunner T, Tietz B, et al. Fas ligand-mediated killing by intestinal intraepithelial lymphocytes. Participation in intestinal graft-versus-host disease. *J Clin Invest.* 1998;101:570–577.
19. Merger M, Viney JL, Borojevic R, et al. Defining the roles of perforin, Fas/FasL, and tumour necrosis factor alpha in T cell induced mucosal damage in the mouse intestine. *Gut.* 2002;51:155–163.
20. Stuber E, Buschenfeld A, von Frcier A, et al. Intestinal crypt cell apoptosis in murine acute graft versus host disease is mediated by tumour necrosis factor alpha and not by the FasL-Fas interaction: effect of pentoxifylline on the development of mucosal atrophy. *Gut.* 1999;45:229–235.
21. Oshimi Y, Oda S, Honda Y, et al. Involvement of Fas ligand and Fas-mediated pathway in the cytotoxicity of human natural killer cells. *J Immunol.* 1996;157:2909–2915.
22. Suda T, Hashimoto H, Tanaka M, et al. Membrane Fas ligand kills human peripheral blood T lymphocytes, and soluble Fas ligand blocks the killing. *J Exp Med.* 1997;186:2045–2050.
23. Miyagawa-Hayashino A, Tsuruyama T, Egawa H, et al. FasL expression in hepatic antigen-presenting cells and phagocytosis of apoptotic T cells by FasL+ Kupffer cells are indicators of rejection activity in human liver allografts. *Am J Pathol.* 2007;171:1499–1508.
24. Berrebi D, Sautet A, Flejou JF, et al. Ticlopidine induced colitis: a histopathological study including apoptosis. *J Clin Pathol.* 1998;51:280–283.
25. Wyllie AH, Morris RG, Smith AL, et al. Chromatin cleavage in apoptosis: association with condensed chromatin morphology and dependence on macromolecular synthesis. *J Pathol.* 1984;142:67–77.



## Current Status of Intestinal Transplantation in Japan

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

---

### ABSTRACT

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

---

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

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

### METHODS

The Japanese intestinal transplantation registry was updated and published in 2009.<sup>1</sup> Data up to June 2010 were added from institutions performing transplantations. Herein we have reviewed the patient profiles, procedures, and outcomes of Japanese intestinal transplantation based on currently available data. Data were analyzed using the JMP software package, version 8.0 (SAS Institute, USA).

### RESULTS

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

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

---

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

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

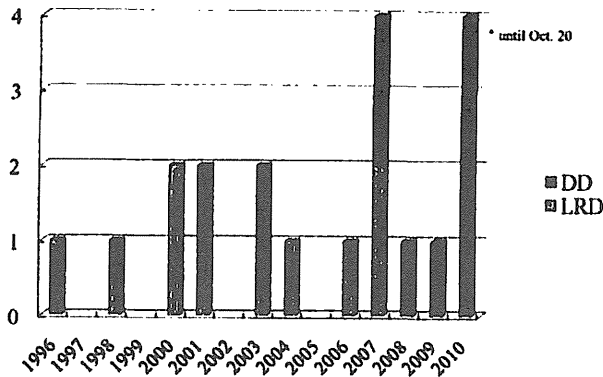


Fig 1. Number of intestinal transplantations by year and source. DD, deceased donor; LRD, living related donor.

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

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

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

DISCUSSION

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

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

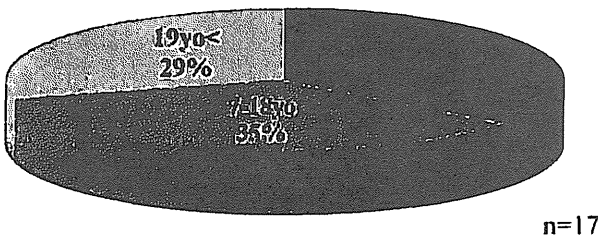


Fig 2. Recipient age distribution.

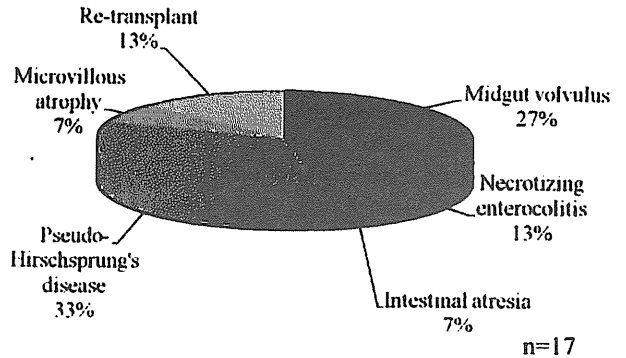


Fig 3. Indications for intestinal transplantation.

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

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

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

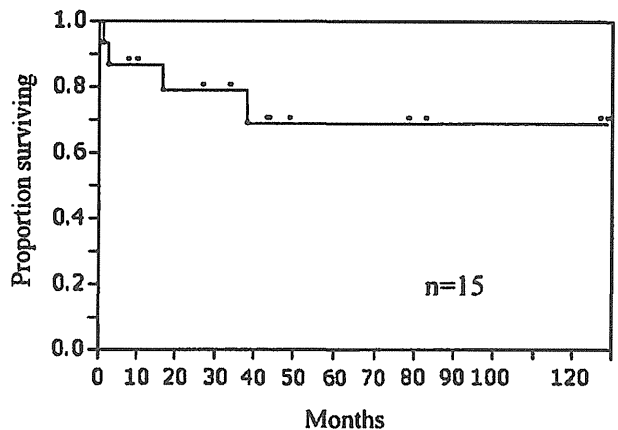


Fig 4. Patient survival.

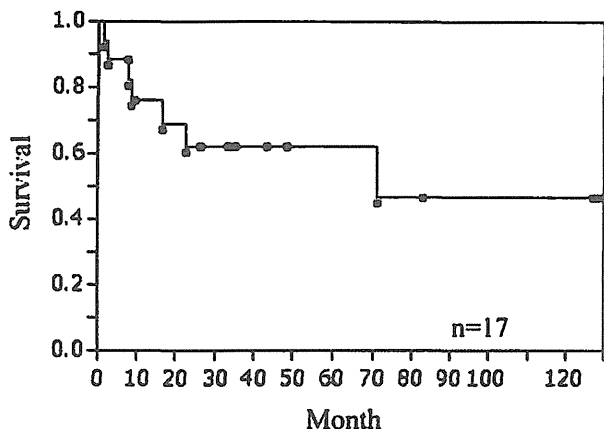


Fig 5. Graft survival.

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

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

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

REFERENCES

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

■ 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<sup>1)</sup>。

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

Matoshi 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・ポ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<sup>2)</sup>、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

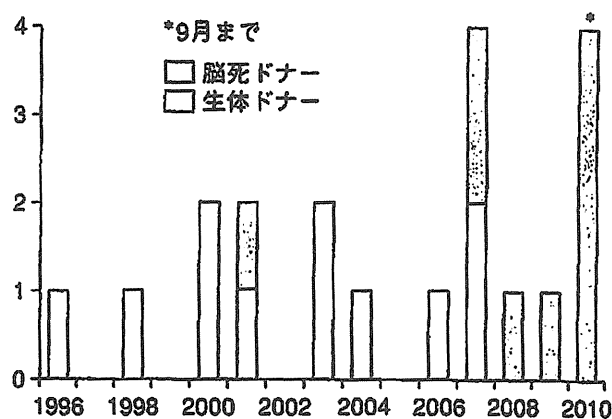


図 1 小腸移植の実施件数

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<sup>3-5)</sup>、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<sup>6,7)</sup>。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<sup>1)</sup>や文献<sup>4)</sup>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

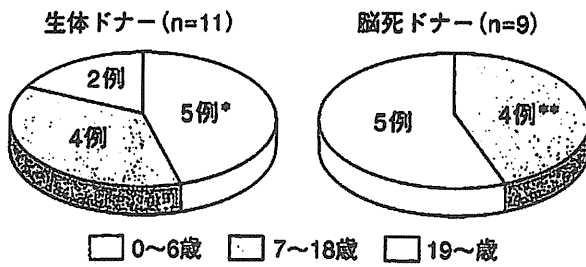


図2 レシピエントの移植時年齢

\*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

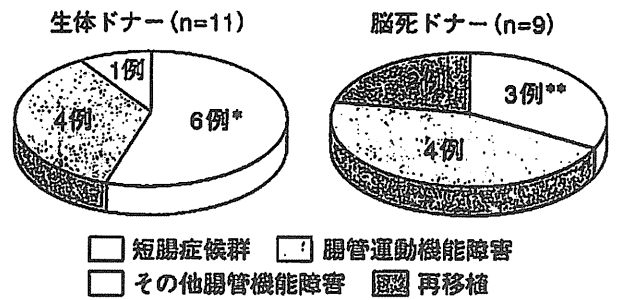


図3 原疾患

\*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<sup>4)</sup>。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<sup>1)</sup>。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では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<sup>9)</sup>。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<sup>9)</sup>。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<sup>10,11)</sup>。

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<sup>12)</sup>。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<sup>13)</sup>、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<sup>14)</sup>。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<sup>15)</sup>、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必要ではない。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

\*

\*

\*

## V. 資料



## 腸管不全

### 1. 概要

腸管不全は小腸機能が障害を受け腸管からの栄養吸収が不十分となった状態である、中心静脈栄養にて生命維持が可能であるが、合併症をきたし死に至ることもある。大きな分類としては小腸の物理的な短縮による短腸症候群と、小腸の蠕動運動の障害による腸管運動障害よりなる。予後不良のものもあり、特に腸管運動障害は診断・治療に難渋しているのが現状である。

### 2. 疫学

平成 23 年の全国調査によると中心静脈栄養に依存している腸管不全の患者はおよそ 200 名、そのうちで短腸症候群と腸管運動障害がそれぞれ 100 名程度と推計されている。

### 3. 原因

本疾患群は短腸症候群と腸管運動機能障害に分けられ、原因もそれぞれによって異なる。短腸症候群は先天性疾患やクローン病などで大量腸切除を行った結果、小腸の長さが短縮し腸管機能が損なわれたものである。腸管運動障害の原因はいまだ不明の点も多く、本疾患の定義・分類にはまだ定まったものはない。基本的には腸壁内の神経細胞は全長にわたって認められるため、神経細胞の機能障害と考えられる。

### 4. 症状

原因疾患によって大きく異なるが、腸管不全の症状としては慢性の下痢や、腹部膨満、腹痛、嘔吐、経口摂取困難などの慢性の腸閉塞症状を示すものが一般的である。垂系として巨大膀胱やマイクロコロンが新生児期からみられる発症する病態もある (MMIHS)。経口摂取が不十分であることも多く、栄養障害 (体重増加不良、成長障害) を来たす。

### 5. 合併症

経口摂取、経腸栄養だけでは十分に栄養を投与できないため長期間の静脈栄養が必要とされる症例が多いが、静脈栄養の合併症として、肝機能障害、腎結石、カテーテル感染、大静脈血管の閉塞があげられる。前述のごとく栄養状態不良例が多く、成長障害を来たす。重症例では重篤な鬱滞性腸炎を繰り返す。

### 6. 治療法

軽症例では内科的に食事療法や投薬治療をおこなう。根本的な治療方法はなく、対症療法を行う。腹部膨満、嘔吐、腹痛が強い場合には、経口摂取を制限し、中心静脈栄養を行う。減圧目的に腸瘻を造設することもある。合併症により中心静脈栄養の継続が困難な場合は小腸移植の適応となる

### 7. 研究班

腸管不全に対する小腸移植技術の確立に関する研究班

## 【腸管不全研究班 研究日程表】

	班会議	臨床小腸移植委員会	学会	討議項目	作業
5月30日	第1回				
6月					
7月2日	WG				
8月					小腸移植登録
9月3日	コアWG				
9月22日	第2回	第7回	移植学会		
10月					
11月					
12月					報告書概要版
1月上旬					症例登録エントリー案内発送
1月下旬					症例登録エントリー1次締め切り
1月30日	第3回				
2月9日					阪大倫理委員会
2月上旬					症例登録エントリー2次締め切り
2月22日	参加施設会議				参加施設に対する説明
3月15. 16日	第4回	第8回	小腸移植研究会		報告書作成
3月下旬					症例登録開始
3月下旬					報告書送付