

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業  
（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 移植医療研究分野））  
分担研究報告書

『脳死ドナーにおける多臓器摘出に関する教育プログラムの確立』

分担研究者	仁尾 正記	東北大学大学院小児外科	教授
分担研究者	和田 基	東北大学大学院小児外科	准教授
分担研究者	上野 豪久	大阪大学大学院 医学系研究科 小児成育外科	助教

## 研究要旨

【研究目的】本研究の目的は、脳死ドナーにおける多臓器摘出において、小腸摘出技術の成績の向上、標準化を図るべく、過去に行われた小腸提供の調査を行ったうえでグラフト生着に関する予後因子を見出し、摘出マニュアルの策定と、摘出の標準化を行い小腸移植技術の向上をはかることである。

【研究方法】後方視的観察研究とする。日本臓器ネットワークより提供されたドナーデータ、並びに各移植施設に対する聞き取り調査とする。対象は、脳死ドナーより小腸摘出を行った全症例とする。ドナーデータの生着例、廃絶例の比較検討を行った。

【研究結果】ドナーデータ 185 例中、小腸移植実施例は 12 例であった。ドナー 12 例の平均年齢は 37 歳で、9 例は生着しレシピエントは生存している。3 例はグラフトは生着したもののレシピエントは死亡した。

【結論】今回初めて小腸を提供したドナーの調査が行われた。ただし、症例数より予後因子解析までは至らなかった。今後、小腸を提供したドナーのデータが集積するにつれて、より詳細な小腸提供に適したドナーが明らかになると思われる。

### A. 研究目的

小腸移植はほかの固形臓器移植に比べて成績が悪く、ドナーに対する条件も厳しいとされている。海外では待機患者に対するドナーが相対的に多いため、条件の良いドナーのみが臓器摘出の対象となっている。

ところが国内ではドナーの提供数に限りがあるため海外ではマージナルドナーとされているドナーであっても小腸を摘出する必要がある。また、脳死小腸移植そのものもまだ 12 例しか行われていないため、小腸

摘出手技そのものの標準化も行われていない。本研究の目的は今まで行われた小腸摘出の成績を明らかにするのみならず、小腸摘出手技を標準化し、多臓器摘出における小腸摘出のマニュアル化を行い今後の教育プログラムを作成することである。

### B. 研究方法

#### 1) 基本デザイン

日本臓器ネットワークより提供された臓器摘出リスク調査票、摘出病院リストを基

にし、摘出病院に聞き取り調査を行い予後因子を解析する。

リスク調査票より以下のデータを得る。  
臓器提供1例目より185例目までのドナーのデータ

1) 提供日 2) 提供病院 3) 入院日 4) 年齢 5) 性別 6) 身長 7) 体重 8) BMI 9) 原疾患 10) 入院日数 11) 心肺蘇生の有無 (10分以上) 12) 喫煙歴 (少しでもあればY) 13) 飲酒歴 (少しでもあればY) 14) 血清HbA1c 15) 血清Na 16) 血清BUN 17) 血清Cr 18) 血糖 19) 血清TBil 20) 血清AST 21) 血清ALT 22) 血清amy (アミラーゼ) 23) 血清CRP 24) 術前dopamineの投与量>15 /kg/min 25) 昇圧剤2剤以上の使用 (dopamine、dobutamine、noradrenalin、adrenalin、vasopressinの5剤のうち)

また、レシピエントの成績を得るために臓器提供185例までの各レシピエント施設表を参照する。

## 2) 対象

2011年までに行われた脳死臓器提供に基づく小腸移植12例を対象とした。

## 3) 評価方法

プライマリアウトカム：レシピエントの生存、グラフトの生着

観察項目：ドナーの年齢、性別、身長、体重、BMI、原疾患、心肺蘇生の有無、血清AST/ALT、CRP、昇圧剤の使用の有無について観察研究をおこなう。検定はt検定と二乗検定を試みた。

本研究は観察研究であるため、研究者から同意を受けることを要しないが、研究者代表者はホームページによって必要な事項を情報公開することとする。

## C. 結果

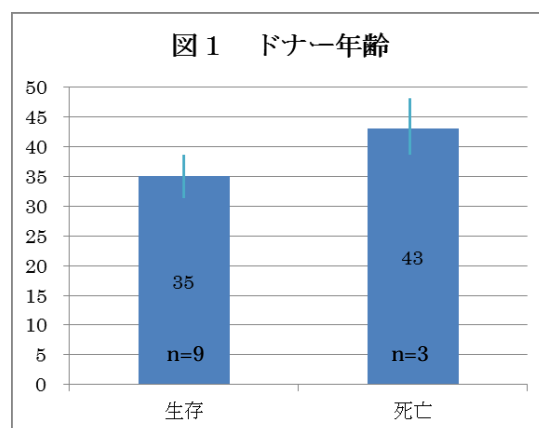
185例中12例の脳死ドナーよりの小腸移植が実施された。以降の解析はこの症例を対象として行った。

### 1) 症例と予後

小腸のドナーは2001年より集計された。小腸摘出ドナーの年齢分布は16-58歳で平均年齢は37歳であった。性別は男性、女性が同数でそれぞれ6名ずつであった。

12例中全例においてレシピエントに移植手術が行われた。12例中9例の患者は生存しており、3例において患者が死亡した。3例とも患者の死亡原因はグラフト不全によらないものであった。

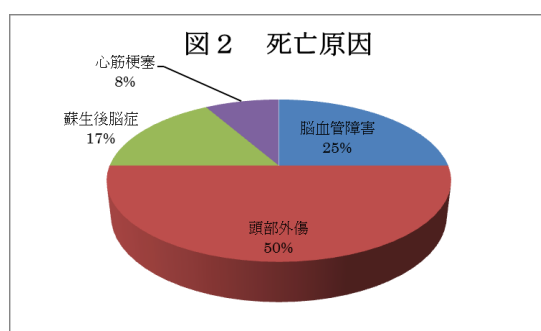
生存群と死亡群によるドナー年齢を図1に示す。生存群と死亡群を比較すると、平均死亡時の年齢は生存群のほうがやや若かったが、有意差はなかった ( $p=0.31$ )。



## 2) 死亡原因

死亡原因のグラフを図2に示す。頭部単独疾患が殆どを占めている。腹部の損傷が小腸損傷につながることで、循環の安定が必要であることが原因と考えられる。

患者生存例と、死亡例との間で明らかなドナーの死亡原因に差はないと思われる。



## 3) 心肺蘇生の有無

10分以上の心肺蘇生を行われたドナーが3例あった。それぞれ、35分、35分以上、47分であった。全例の心肺蘇生の行われたドナーより摘出されたグラフトを移植した患者は生存していた。死亡群全例でドナーの心肺蘇生は行われていなかった。

## 4) 生化学検査

血清中生化学検査の値を図3に示す。肝機能軽度上昇例が多かった。CRPについては非常に高値を示すものもあった。

全ての生化学検査値の平均値において生存群のほうが、死亡群より高値であった。

図3 生化学検査値

	平均値	最小値	最大値
AST	59	14	157
ALT	40	9	91
TB	1.4	0.2	4.3
AMY *	122	43	304
CRP	18.0	6.6	34.5

n=12 \*のみ n=9

## 5) 昇圧剤の使用

術前の昇圧剤としてはDopamineが10例に使用されており、使用された例の最大投与量の平均値は10.7 /kg/minであった。最大投与量は21.2 /kg/minで、15 /kg/min以上の使用が3例であった。高容量の使用群はすべて生存群であった。

2剤以上の昇圧剤の使用は8例あったが、7例は生存群、1例が死亡群であった。症例数が少ないため昇圧剤の有無で検定を行うことは出来なかった。

## D. 考察

本研究では初めて小腸摘出を行ったドナーの状態、その結果との相関を調査することができた。

今回の調査では12例の小腸摘出例しかないので十分な統計学的処理を行うことができなかった。しかも、死亡例が3例で、かつグラフト不全は1例も認めなかったため、グラフト生存に対するドナーの因子を明らかにする検定は行えなかった

しかし、従来欧米で言われてきた長時間の心肺蘇生において失ったグラフトは認めず、高容量の昇圧剤が必要であった症例でもグラフトが生着していることから、従来マージナルドナーと呼ばれていたカテ

ゴリーでも臓器摘出に適している可能性がある。

このことは、比較的欧米に比べて高齢かつ条件の厳しいドナーが多い本邦においては重要なことであると考え。今後、症例数が増えるにしたがって統計学的処理を行うことができることから新たな地検が生まれてくると思われる。

## E . 結論

今回初めて小腸を提供したドナーの調査が行われた。ただし、症例数より予後因子解析までは至らなかった。今後、小腸を提供したドナーのデータが集積するにつれて、より詳細な小腸提供に適したドナーが明らかになると思われる。

## F . 健康危険情報

該当する情報はなし

### <参考文献>

上野豪久、田口智章、福澤正洋 本邦小腸移植登録 移植 2013:48(6)390-394

## G . 研究発表

### 1) 国内

論文発表

1) 上野豪久、福澤正洋 腸管不全患者における小腸移植の適応 小児外科 2013: 45(7) 703-706

2) 上野豪久、正嶋和典、井深泰司、銭谷昌弘、中嶋賢吾、奈良啓悟、上原秀一郎、大植孝治、臼井規朗 小腸移植術(レシピエント手術) 小児外科 2013:45(8)851-858

3) 上野豪久 他 小腸、多臓器移植 系統小児外科 2013:

4) 上野豪久、田口智章、福澤正洋 本邦小腸移植登録 移植 2013:48(6)

5) 井深泰司、上野豪久 小腸移植における急性拒絶反応の抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン(サイモグロブリン®)治療 小児外科 2013.45(7) 734-737

6) 萩原邦子、上野豪久 小腸移植の意思決定と看護支援 小児外科 45(7)761-764

7) 和田基、工藤博典、山本聡史、仁尾正記 小児臓器移植の最前線 小児小腸移植医学のあゆみ 2013: 244(10) 913-918

8) 工藤博典、和田基、佐々木英之、佐藤智行、風間理郎、西功太郎、田中拓、中村恵美、山本聡史、仁尾正記 特集 ここまで来た小児小腸移植 小腸グラフトストーマ閉鎖の経験 小児外科 2013:45(7)745-748

9) 和田基、工藤博典、仁尾正記 特集 ここまで来た小児小腸移植 小腸移植ドナー、グラフトの評価・管理の現状と課題 小児外科 2013:45(7)707-710

10) 和田基、工藤博典、仁尾正記 特集 ここまで来た小児小腸移植 小腸移植における免疫抑制療法 小児外科 2013:45(7)721-724

### 学会発表

1) 上野豪久、山道拓、梅田聡、奈良啓悟、中嶋賢吾、銭谷昌弘、井深泰司、正嶋和典、大割貢、上原秀一郎、大植孝治、近藤宏樹、臼井規朗 小腸移植後13年目に下痢により発症した重症急性拒絶にサイモグロブリンを投与した1例 第49回日本移植学会総会 京都 2013.9.6

2) 上野豪久、和田基、星野健、阪本靖介、古川博之、福澤正洋 ヒルシユスプルング病類縁疾患の重症度分類と小腸移植適応についての検討 第113回日本外科学会総会 福岡 2013.4.12

### 2) 海外

論文発表

1) Ueno T, Wada M, Hoshino K, Uemoto S, Taguchi T, Furukawa H, Fukuzawa M. Impact of pediatric intestinal transplantation on intestinal failure in Japan: findings based on the Japanese intestinal transplant registry. *Pediatr Surg Int.*2013;29(10)1065-70.

2) Ueno T, Wada M, Hoshino K, Sakamoto

S, Furukawa H, Fukuzawa M. A national survey of patients with intestinal motility disorders who are potential candidates for intestinal transplantation in Japan.

Transplant Proc.2013;45(5) 2029-31

3)Ueno T, Takama Y, Masahata K, Uehara S, Ibuka S, Kondou H, Hasegawa Y, Fukuzawa M. Conversion to prolonged-release tacrolimus for pediatric living related donor liver transplant recipients. Transplant Proc.2013;45(5) 1975-84)

4)Wada M, Kudo H, Yamaki S, Nio M  
Life-threatening risk factors and the role of intestinal transplantation in patients with intestinal failure. Pediatr Surg Int. 2013 [Epub ahead of print]

#### 学会発表

1)Takehisa Ueno, Motoshi Wada, Ken Hoshino, Shinji Uemoto, Tomoaki Taguchi, Hiroyuki Furukawa and Masahiro Fukuzawa IM PACT OF PEDIATRIC INTESTINAL TRANSPLANTATION ON INTESTINAL FAILURE IN JAPAN The 13th International Small Bowel Transplant Symposium2013 Oxford, U.K.2013.6.27

2)Takehisa Ueno, Motoshi Wada, Ken Hoshino, Shinji Uemoto, Tomoaki Taguchi, Hiroyuki Furukawa and Masahiro Fukuzawa Improvements in Living versus Cadaveric Donor Intestinal Transplantation for Intestinal Failure: the Japanese experience American Transplant Congress2013 Seattle.U.S.A. 2013.5.19

3)Takehisa Ueno Small Bowel Transplantation for intestinal motility disorders 13th APSPGHAN Tokyo, Japan 2013.11.1

#### H . 知的財産の出願・登録状況

なし