

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.^{21,22} 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 ACR¹⁰ and that tumor necrosis factor- α contributed to mucosal damage in graft-versus-host disease.²⁰ In the present study, we suspect that FasL, in addition to tumor necrosis factor- α , 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.²³ Thus, these phagocytic findings may be common to all allografts in ACR.

Because crypt apoptosis is probably irreversible,^{24,25} 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

- Avitzur Y, Grant D. Intestine transplantation in children: update 2010. *Pediatr Clin North Am*. 2010;57:415–431. table of contents.
- Goulet O, Sauvat F. Short bowel syndrome and intestinal transplantation in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006;9:304–313.
- Kato T, Nishida S, Mittal N, et al. Intestinal transplantation at the University of Miami. *Transplant Proc*. 2002;34:868.
- Pinna AD, Wepler D, Nery J, et al. Intestinal transplantation at the University of Miami-five years of experience. *Transplant Proc*. 2000;32:1226–1227.
- 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.
- Reyes J. Intestinal transplantation for children with short bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg*. 2001;10:99–104.
- Tzakis AG, Tryphonopoulos P, Kato T, et al. Intestinal transplantation: advances in immunosuppression and surgical techniques. *Transplant Proc*. 2003;35:1925–1926.
- Vanderhoof JA. Short bowel syndrome in children and small intestinal transplantation. *Pediatr Clin North Am*. 1996;43:533–550.
- Bond GJ, Reyes JD. Intestinal transplantation for total/near-total aganglionosis and intestinal pseudo-obstruction. *Semin Pediatr Surg*. 2004;13:286–292.
- 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.
- Lee RG, Nakamura K, Tsamandas AC, et al. Pathology of human intestinal transplantation. *Gastroenterology*. 1996;110:1820–1834.
- 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.
- Tsuruyama T, Fujimoto Y, Yonekawa Y, et al. Invariant natural killer T cells infiltrate intestinal allografts undergoing acute cellular rejection. *Transpl Int*. 2012;25:537–544.
- White FV, Reyes J, Jaffe R, et al. Pathology of intestinal transplantation in children. *Am J Surg Pathol*. 1995;19:687–698.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Stuber E, Buschenfeld A, von Freier 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Berrebi D, Sautet A, Flejou JF, et al. Ticlopidine induced colitis: a histopathological study including apoptosis. *J Clin Pathol*. 1998;51:280–283.
- 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.

腸管不全患者における小腸移植の適応

上野 豪久* 福澤 正洋

はじめに

経静脈栄養 (parenteral nutrition : PN) の発達により、腸管不全患者の予後は飛躍的に改善した。腸管不全に対しては内科的、外科的治療を試み、いわゆる intestinal rehabilitation を行いできるだけ腸管機能の回復を試みるが、PN から離脱できない場合も少なくない。しかし、PN に関連した合併症、カテーテル感染や中心静脈の血栓、そして腸管不全関連肝障害 (intestinal failure associated liver disease), いわゆる IFALD によって生命の危険に曝される場合も少なくはない。そのため腸管不全の究極の治療として正常な腸管を移植する、小腸移植が行われている¹⁾。これは腸管不全の患者の予後を改善し、また生活の質 (quality of life : QOL) を上げるために非常に有効な治療手段といえる。本稿では腸管不全における小腸移植の適応を概説し、わが国における小腸移植適応患者の全国調査の結果について報告する。

I. 小腸移植の適応

適応となる疾患については、大きく分けると短腸症候群と腸管運動機能障害がある。短腸症候群をきたす疾患として代表的なものでは中腸軸捻転、壊死性腸炎、小腸閉鎖などがある。また、腸管運動機能不全の代表的疾患としては慢性特発性仮性腸閉塞症 (chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction syndrome : CIIPS) があげられる。これら以外にも、微絨毛萎縮症のような難治性下痢なども小腸移植の適応疾患となりえる。

現在の小腸移植の成績を考えると、腸管不全は直ちに小腸移植の適応とはならない。このことが、肝不全が肝移植の適応になっているなどほかの臓器移植とは大きく異なる点である。そのため、小腸移植の適応時期の判断が難しくなる。

現在の小腸移植の適応は、腸管不全を原因として PN から離脱できる見込みがなく、PN の合併症によって生命が脅かされる、もしくは QOL が著しく悪いときに小腸移植が検討される。

具体的には PN から離脱できる見込みがなく、以下の状態となったときである。

絶対的適応としては、

1) PN を行う中枢ルートがなくなることが予測されること。小児の場合は頸部の中枢ルート、すなわち左右の内頸、鎖骨下静脈の合計 4 本のうち 2 本がなくなった時点。

2) PN, もしくは腸管不全のため、肝障害をはじめほかの臓器に障害がもたらされている、またはもたらされることが予測されること。具体的には肝障害においては肝線維化が進行している (Metavir 分類で F 2 以上が目安)、腎障害においてはクレアチニンクリアランスが 60 ml/分以下が小腸移植を検討する目安となるであろう。

相対的適応としては、

3) 腸管不全のため著しく QOL が落ちている場合。腸炎、カテーテル感染などで 1 年のうち半年以上の入院を余儀なくされる。もしくは生活の大半をベッド上となることが目安となるであろう。

4) 著しい苦痛を伴う場合。腹痛が強くて我慢ができない状態などが考えられる。

ただし、小腸移植後にもしばらくは中枢ルートが必要なため、中枢ルートを完全に失った場合は

Takehisa Ueno Masahiro Fukuzawa

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

適応外と考えられる。

以前は、肝硬変にいたった場合も適応外であったが、現在では肝・小腸同時移植が選択される。また、小腸移植は免疫抑制剤を多量に必要とし腎障害をきたしやすいため、腎障害が進行し小腸移植後に透析が必要な場合も、慎重に適応を考える必要がある。

もちろん、ほかの臓器移植と同様に活動性の感染症がある場合は適応とならないので、感染症、カテーテル敗血症が持続している場合も慎重に判断する必要がある。

II. 腸管不全の全国調査

腸管不全の究極の治療が小腸移植であるが、小腸移植はまだ保険適用となっておらず、実施数は20例を超えたにすぎない。それ以前に腸管不全、ときに運動機能障害によるものは診断治療に難渋しているのが現状で、全体像の把握すらされていない。そのため、腸管不全のため小腸移植を必要としている患者がどの程度存在しているかも明らかになっていない。

そのため、平成23年度より厚生労働科学研究費にもとづき、全国に分布する小腸移植の適応疾患である腸管不全の全国調査（福澤正洋研究班）が行われている²⁾。

この調査は腸管不全症例に対しての、過去5年の後方視的観察研究として行われた。日本小児外科学会認定施設、日本小腸移植研究会、日本在宅静脈経腸栄養研究会の会員施設に対して、多施設共同研究としての症例登録が行われた。

腸管不全と診断された全症例を対象として、生存、PN離脱、中枢ルートに関する所見、臓器合併症の所見、入院日数、パフォーマンスステータス(PS)についての観察研究を行った。

63施設より354例の調査票を得ることができた。このうち、発症年齢が15歳以下と考える52施設264例に対して検討を加えた。

1. 症例と予後

発症時の平均年齢は1.2歳であった。210例(80%)は1歳以下で乳児発症例が多かった。調査時の平均年齢が7.9歳で、観察期間中の5年間のうちに34例が死亡しており、調査時に230例

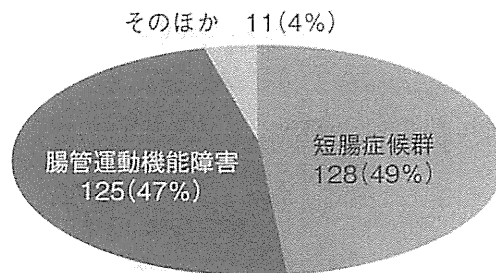


図1 原疾患の分布

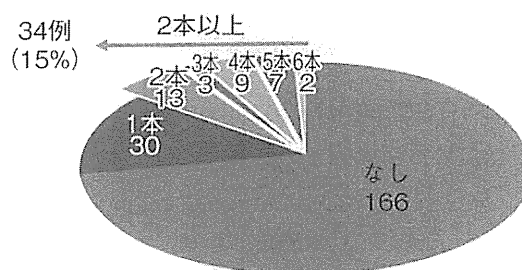


図2 閉塞血管の本数 (N=230)

が生存していた。

2. 原疾患

原疾患の分布を図1に示す。腸管不全の原因としては、短腸症候群と腸管運動機能障害がおおよそ半数ずつであった。

生存例230例中の137例(60%)はPNから離脱しておらず、そのうち127例は6か月以上PNに依存しており、不可逆的腸管不全と考えられた。

PNに使用できるルートは、小児の場合は左右の内頸静脈、鎖骨下静脈である。このうち、2本以上失った場合は将来的に中枢アクセスを失う可能性がある。生存例のうち64例がなんらかの中枢ルートの閉塞をきたしていた。生存例の閉塞血管の本数を図2に示す。不可逆的腸管不全症例のなかで2本以上の静脈が閉塞した症例は20例あり、小腸移植を考慮するべきだと考えられる。

3. 肝障害

生存例のうちの肝障害について図3に示す。肝障害をきたしている症例が110例(48%)に認められた。不可逆的腸管不全のなかでは127例中82例の肝障害を認め、このうち10例には黄疸が認められ、肝障害がより進んだものと考えられる。IFALDは腸管不全の合併症の大きなもので、とくに欧米では小腸移植適応の要素となる。そのため、

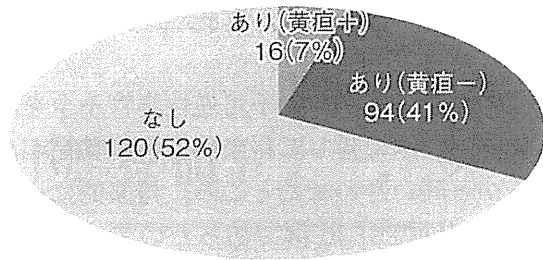


図 3 肝障害 (N=230)

黄疸を認めた 10 例については小腸移植を考慮すべきだと考えられる。

4. 日常生活の質 (QOL)

生存例のうちの PS を図 4 に示す。不可逆的腸管不全のうち一日 50%以上のベッド上の臥床を必要とする PS であり、PS 3, ないしは PS 4 である症例を 15 例認めた。これらは著しく QOL が阻害されていた。

生存例における診療形態を図 5 に示す。過去 1 年間に入院を要した患者は 45 例であった。不可逆的腸管不全症例においては 30 例の入院を認め、そのうち 20 例は年間 6 カ月以上の入院を余儀なくされており、極端に QOL が低いと考えられる。これらの患者も小腸移植の適応となると考える。

5. 小腸移植

小腸移植に関する適応のまとめを図 6 に示す。127 例は 6 カ月以上 PN より離脱ができずに不可逆的腸管不全と判断した。現在生存している不可逆的腸管不全患者のうち ① 黄疸を伴った肝障害、② 中枢ルートが 2 本以上閉塞のどちらかを満たす 29 例は、小腸移植の適応だと考えられる。

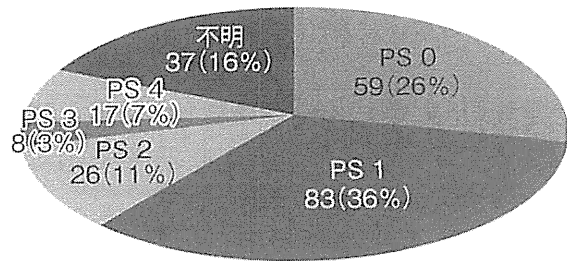


図 4 パフォーマンスステータス (N=230)

0：無症状で社会活動ができ、制限を受けることがない。

1：軽度の症状があり、肉体的労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や産業はできる（軽い家事、事務など）。

2：歩行や身の回りのことはできるが、ときに少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の 50%以上は起居している。

3：身の回りのある程度のことはできるが、しばしば介助があり、日中の 50%以上は就床している。

4：身の回りのこともできず、常に介助があり、終日就床を必要としている。

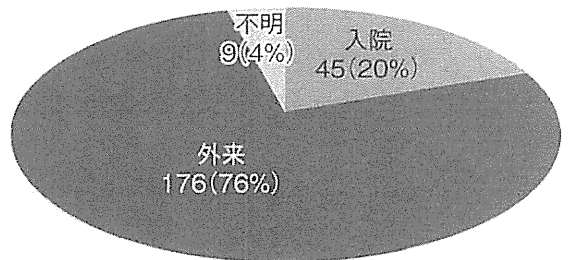


図 5 診療形態 (N=230)

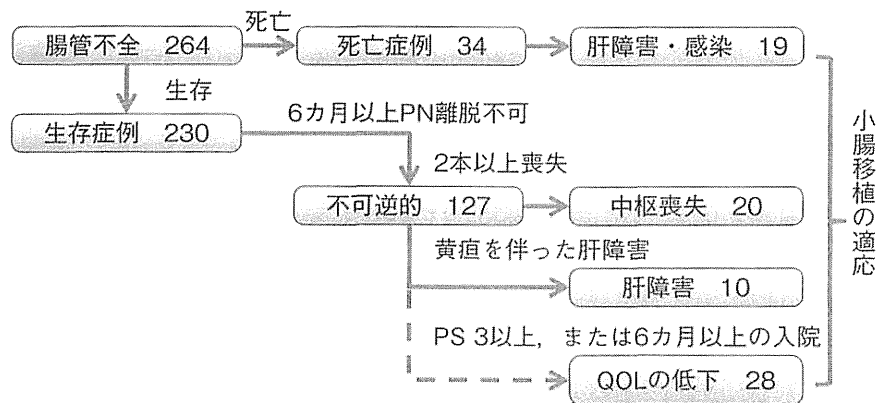


図 6 小腸移植適応

また、死亡患者のうち肝不全と感染症で死亡した患者 19 名も、小腸移植で救命できた可能性がある。

① PS 3 以上の、② 6 カ月以上の長期入院を必要とする、のどちらかを満たす 28 例も相対的な小腸移植の適応と考えられる。

ま と め

小腸移植の適応である、

1. 中枢ルートの欠如
2. 進行した肝障害

の観点からこのうち小腸移植の適応患者を推計すると、29 症例が小腸移植の適応になると考えられる。また、相対的な小腸移植の適応である QOL の著しい悪化について検討すると、長期入院が必要である 28 症例についても、相対的に小腸移植の適応となると考えられる。

また、今回は詳細な検討を加えていないが、死亡症例も小腸移植が実施できたら救命できた可能性も否定できない。そのことも考えると、小児症例で 50 例程度の小腸移植の適応患者が存在すると考えられる。

しかし、小腸移植は現在でも年間数例程度にとどまっている。原因の一つには、保険適用になっ

ていないために医療経済的な問題があると考えられる。

今回の調査のなかで、不可逆性腸管不全を診察している担当医に対して将来的に小腸移植が必要であるかと問い合わせたところ、将来的には必要であるとの回答が 46 例であったので、小腸移植に対する認識はあると考えられる。しかし、現在小腸移植の適応であるとの回答が 15 例にとどまっているのは、適応の判断に苦慮しているものと考えられる。そのため、患者を治療している施設と小腸移植施設との連携が重要であると考えられる。いずれにせよ、小腸移植が適応であったとしても保険適用がなければ治療は経済的な観点から困難であるので、小腸移植の保険適用は速やかになされるべきである。

文 献

- 1) 日本小腸移植研究会：本邦小腸移植登録. 移植 47 : 450-453, 2012
- 2) 平成 24~25 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「腸管不全に対する小腸移植技術の確立に関する研究」平成 24 年度総括・分担報告書, 2012

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 13 deceased donor and 12 living related donor transplants. Primary causes of intestinal transplants were short gut syndrome (n=9), intestinal mobility function disorder (n=12), others (n=1) and re-transplantation (n=3). One-year patient survival was 86%, and 10-year patient survival was 65%. 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3年が経過したが、小腸移植はいまだに保険適用となっておらず、実施件数も限られている。本邦にも少なからず腸管不全の患者が治療を待ち望んでいるが、すべての患者に恩恵がい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2013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。また、本年度の調査については平成25年度厚生労働科学研究費補助金「腸管不全に対する小腸移植技術の確立に関する研究」に基づいて行われた。

II. 対象と方法

各小腸移植実施施設に調査依頼状を送付して、各施設よりデータセンターのWeb上の症例調査票を入力を行い、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例目がなされたが、2013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、移植の効果等を調査した。

III. 結果と考察

2013年6月末までの小腸移植は22名に対して25例の移植が実施された。ドナー別では脳死小腸移植が13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臓器移植法の改正後立て続けに4例実施されたが、2012年は1件も実施されなかった。臓器移植法改正後8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2013年9月30日現在2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

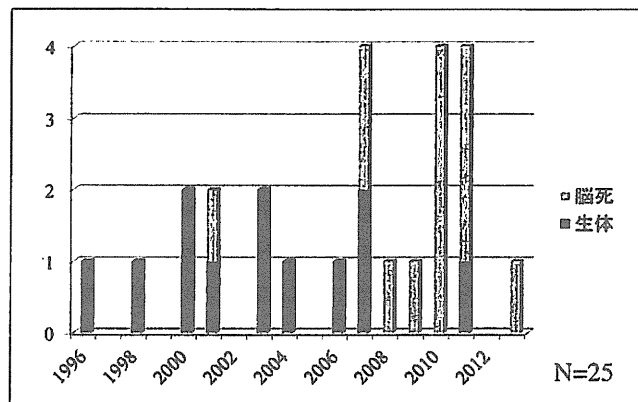


図1 小腸移植実施件数

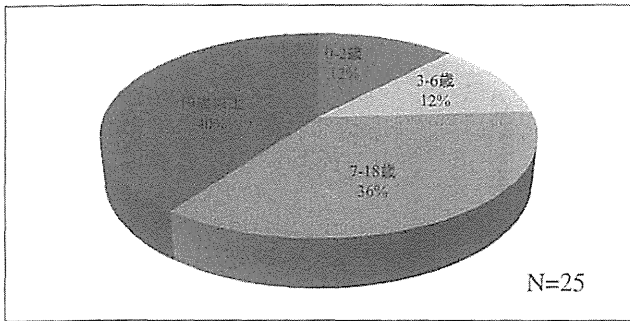


図2 レシピエントの年齢分布

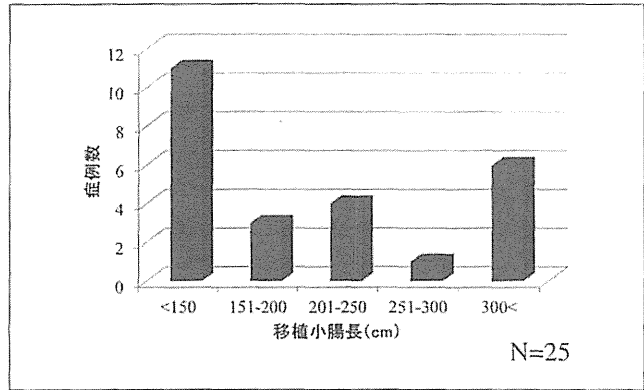


図4 グラフト小腸の長さ

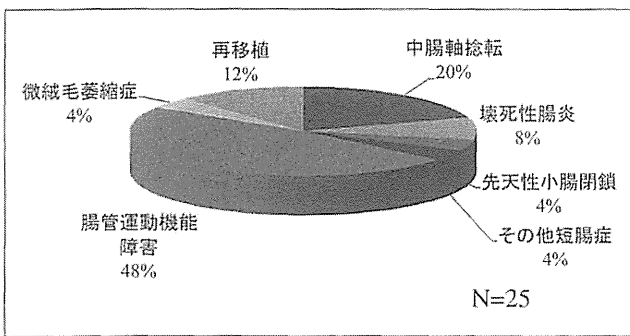


図3 原疾患

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。脳死小腸移植の先進医療が認められ、プログラフ[®]やネオオーラル[®]の公知申請が認められたものの、小腸移植には必須である抗胸腺グロブリンなどの製剤は依然として適用が認められていないことも問題であると考えられる。

レシピエント22名の性別は男性が14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期の疾患に基づくものが多いが、19歳以上の成人症例が4割を占める。これは、依然として小児のドナーが極めて少ないことから、成人期まで待機した患者のみ移植を受けることができるのが原因と考える。

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、移植後グラフト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。

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。また、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。そのような中で、肝移植と小腸移植を合わせて行う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行った異時性肝・小腸移植が実施されている。この移植も本登録においては単独小腸移植となっている。しかし、小腸移植後待機中に中心静脈栄養を行わなければいけないこともあり、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が、現在のところは肝臓、小腸と同時に待機している患者はいない。

小腸移植では一致のほうが望まれるので、本邦の実施例でもドナーのABO血液型は一致が22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。150 cm以下が半数を占めるのは、生体ドナーを反映していると思われる。グラフトの回盲弁の有無を図5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、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に動脈再建用法を示す。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。また、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。その使用薬剤を図8に示す。以前はdaclizumabが主に用いられていたが、販売中止になったことからbasiliximabとrATGが主流になってきている。

2013年6月までの累積患者生存率を図9aに示す。

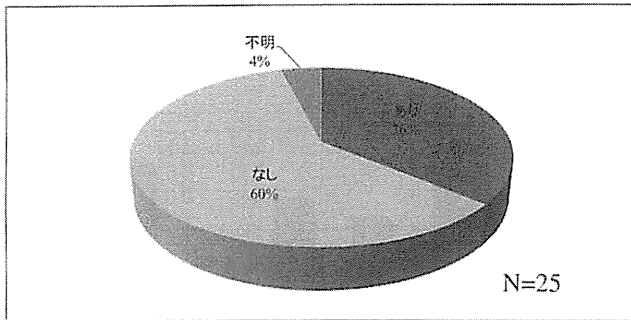


図5 回盲弁の有無

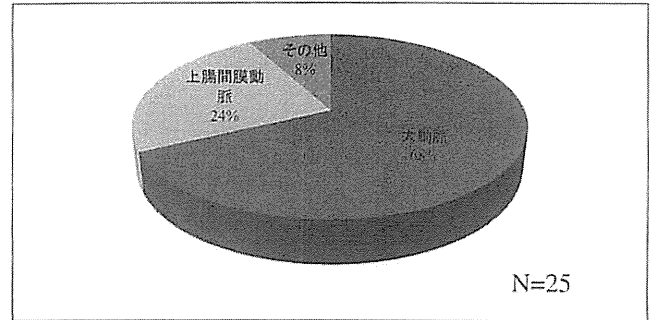


図7 動脈再建方法

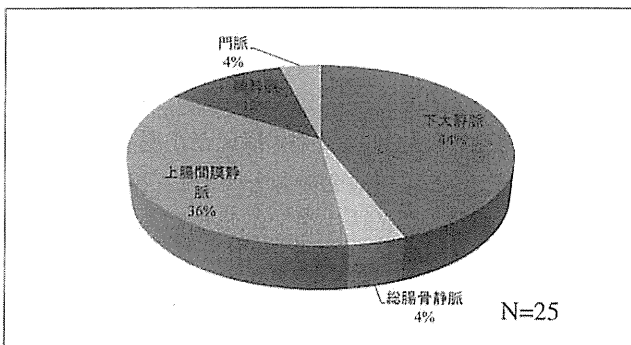


図6 静脈再建方法

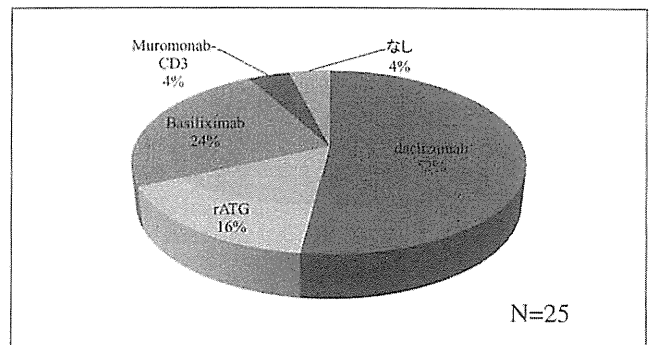


図8 免疫抑制剤 (induction)

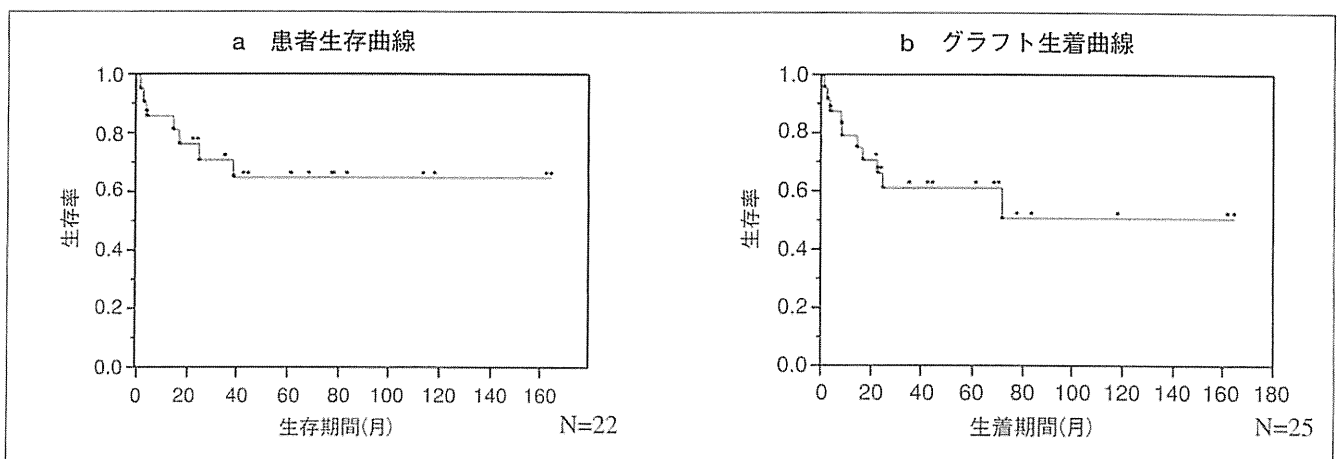


図9 全例生存曲線

患者の1年生存率は86%、5年生存率は65%、10年生存率は65%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。グラフト生着率も1年生着率、5年生着率、10年生着率がそれぞれ80%、62%、51%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年以前と以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93%、5年生存率は76%、グラフト生着率も1年生着率、5年生着率がそれぞれ

87%、71%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73%、グラフト生着率も1年生着率、5年生着率がそれぞれ90%、67%と非常に高い成績を誇っている (図11a, b)。

死亡原因を図12に示す。このうち拒絶反応の1名

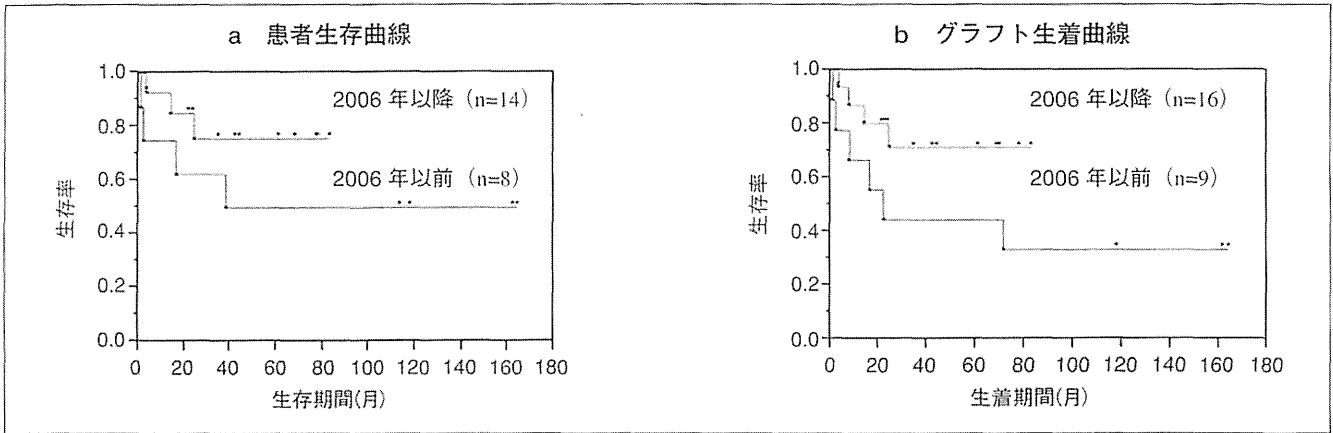


図 10 時期別生存曲線

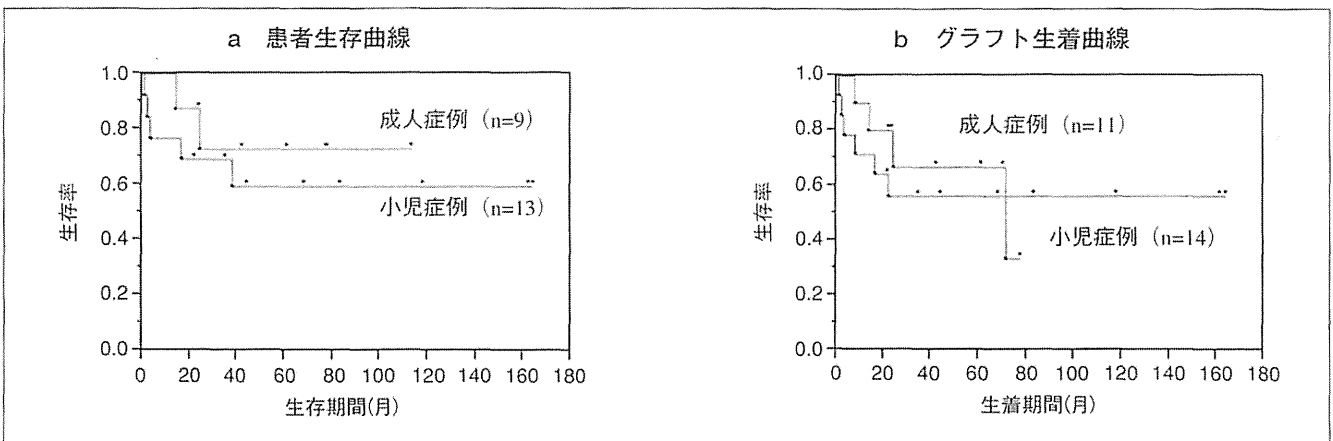


図 11 年齢別生存曲線

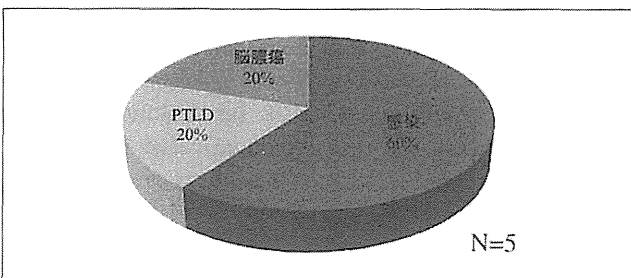


図 12 死亡原因

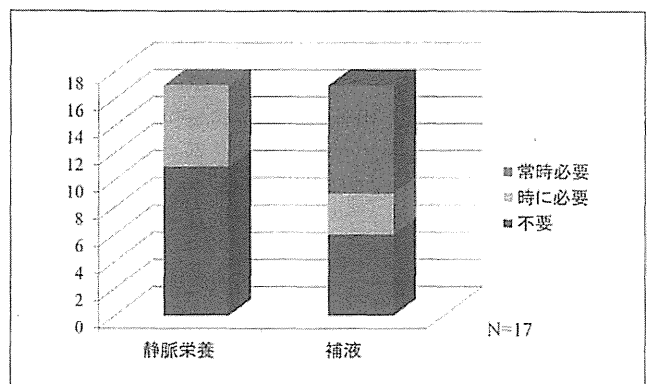


図 13 グラフト機能（静脈栄養，補液からの離脱）

もそれに伴う感染症で死亡しており、PTLD も EB ウイルス感染が発症に関与しているので、依然として小腸移植の術後管理においては感染症が重要であると考えられる。2013 年 6 月現在の小腸移植の効果を示したものを図 13 に示す。新規登録の患者も含んで、全員が部分的に経静脈栄養から離脱し、65% が経静脈栄養から完全に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 47% 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。

また、今回ドナーに関するフォローを初めて行ったがドナーの転帰については 8 例が報告されており。報告された 8 例に合併症は認めていなかった。

2013 年 6 月までに小腸移植を実施した施設の数 5

表 1 各施設の移植実施報告数

	生体移植	脳死移植	総数
東北大学	3	8	11
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	13	25

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示している。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える。また，潜在的に小腸移植を必要とする腸管不全の患者の数を考えると，現在小腸移植を待機している患者はまだまた少数にとどまっている。平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金「腸管不全に対する小腸移植技術の確立に関する研究」においては，腸管不全患者の登録，追跡調査を行い小腸移植が必要とされている患者が適切に移植施設に紹介されているかの調査を行っている。

また，生体小腸移植についてはほかの臓器同様に倫理面から透明性が求められるため，今回はドナーの予後に関する調査も行われた。

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 6 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，田口智章，福澤正洋

■ 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

和田 基* 工藤 博典 仁尾 正記

はじめに

小腸移植の短期成績は向上し、ほかの臓器移植の成績と比べ遜色はないが、長期成績はいまだ良好とはいえない¹⁾。小腸移植後の拒絶反応発症率は高く、かつ重症化しやすい。患者死亡、移植片摘出の主な原因は拒絶反応に関連しており、小腸移植の成績向上には拒絶反応の制御が重要である。長期成績の向上には細胞性免疫の制御のみならず、自然免疫や液性免疫の制御も考慮した免疫抑制が必要と思われる。本稿では小腸移植における免疫抑制、拒絶反応の制御の歴史と現状および将来展望について概説する。

I. 小腸移植における免疫抑制療法の歴史

1960～1970年代、小腸以外の臓器移植における長期生存の報告が相次ぐなか、少数例の臨床小腸移植が実施されたが、いずれも数時間から数日以内に移植片の壊死、拒絶反応、敗血症をきたし、移植片の摘出や患者の死亡に終わっている²⁾。

その後、T細胞内のカルシニューリンの活性化を阻害し、サイトカイン産生を抑制するシクロスポリンが開発され、小腸以外の臓器の移植成績は向上したが、小腸移植での長期生存は得られなかった。

1980年代後半には、臨床小腸移植においてもようやく長期生存が報告されるようになった。より強力なカルシニューリン阻害薬であるタクロリムスの開発とともに、1990年代にはピッツバーグ大

学などを中心に本格的に臨床小腸移植が開始された³⁾。

1990年代の後半になり、タクロリムスやステロイドによる維持免疫抑制療法に加えて、移植直後に主に細胞性免疫を強力に抑制する導入免疫抑制療法が開発され、インターロイキン (IL)-2 受容体に対する抗体製剤などが積極的に用いられるようになった⁴⁾。ズーム内視鏡を用いた拒絶反応のモニタリング技術の導入などの移植周術期管理の向上とあいまい、小腸移植の手術成績はこの時期に格段の改善を示した⁵⁾。このような時代背景を受けて、小腸移植の実施設数や移植症例数はこの時期とともに増加した。

II. 維持免疫抑制療法

移植後の維持免疫抑制療法として用いられている薬剤は、タクロリムスとステロイドがもっとも多い (表)。

シロリムスはタクロリムスと類似の構造を有するが、カルシニューリン阻害薬と異なり、mammalian target of rapamycin (mTOR) 蛋白と結合することにより細胞増殖抑制作用を示す。すなわち、T細胞の細胞分裂を阻害し、B細胞のプラズマ細胞への分化を妨げ、免疫グロブリンの産生を抑制するといわれている。シロリムスを主軸とした維持免疫抑制療法も、一部の施設で行われている⁶⁾。エベロリムスはシロリムスから誘導された免疫抑制剤で、シロリムスの副作用を軽減し、心臓移植などでは広く使用されている。シロリムスは国内で薬事承認を受けていないため、エベロリムスの小腸移植への応用が期待されるが、小腸移植での使用報告はこれまでのところない。

シクロホスファミド、アザチオプリンやミコ

Motoshi Wada Hironori Kudo Masaki Nio

* 東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野/東北大学病院小児外科

〔〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1〕

表 小腸移植において免疫抑制に使用される薬剤

1) 維持免疫抑制 (maintenance therapy)
タクロリムス (tacrolimus)
ステロイド (steroid, methylprednisolone など)
シロリムス (sirolimus)
エベロリムス (everolimus)
シクロホスファミド (cyclophosphamide)
アザチオプリン (azathioprine)
ミコフェノレートモフェチル (mycophenolate mofetil)
2) 導入免疫抑制 (induction therapy)
ダクリツマブ (daclizumab)
抗 IL-2 受容体 (CD25) 抗体製剤 (製造中止)
バシリキシマブ (basiliximab)
抗 IL-2 受容体 (CD25) 抗体製剤
アレムツズマブ (alemtuzumab, campath-1H)
抗 CD52 抗体製剤
サイモグロブリン® (Thymoglobulin®)
抗胸腺ポリクローナル抗体 (ATG) 製剤
リツキシマブ (rituximab)
抗 CD20 抗体製剤
3) 拒絶反応の治療
ステロイド (steroid, methylprednisolone など)
オルソクローン OKT3 (muromonab-CD3)
抗 CD3 抗体製剤 (製造中止)
サイモグロブリン® (Thymoglobulin®)
抗胸腺ポリクローナル抗体製剤
インフリキシマブ (infliximab)
抗 TNF- α 抗体製剤
アダリムマブ (adalimumab)
抗 TNF- α 抗体製剤
ボルテゾミブ (bortezomib)
プロテアソーム阻害剤
エクリズマブ (eculizumab)
抗補体蛋白 (C5) 抗体製剤

フェノレートモフェチル (MMF) に代表される代謝拮抗剤は、かつてタクロリムス、ステロイドとの併用で使用されたが成績は芳しくなく、現在ではほとんど使用されていない。とくに MMF は副作用である腸管上皮障害が小腸グラフトにも起こり、下痢や拒絶反応との鑑別が問題となる。

後述の導入免疫抑制療法の併用下にステロイドを使用しない、あるいは移植後短期間のみ使用するプロトコルも最近は行われている。タクロリムスなどの血中濃度も、以前と比べ低く維持することが主流となっている。導入免疫抑制療法が行われる以前は、移植後数カ月間はタクロリムスのト

ラフ濃度を 15~25 ng/ml に維持していたが、最近では移植直後においても 10~15 ng/ml、数カ月以降は 5~10 ng/ml 前後で維持するのが通常である。

III. 導入免疫抑制療法

移植直前から移植後早期に、主に細胞性免疫を消去あるいは無機能化させる薬剤を投与する導入免疫抑制療法は、とくに小腸移植にとって有用と考えられている。導入免疫抑制療法が行われるようになり、小腸移植の短期成績は著しく向上した。

導入免疫抑制療法に使用される薬剤としては抗 IL-2 受容体抗体製剤、抗胸腺ポリクローナル抗体 (ATG) 製剤、抗 CD52 抗体製剤などがあげられる⁷⁾。ダクリズマブ、バシリキシマブなどの抗 IL-2 受容体抗体製剤は、IL-2 受容体 (CD25) を発現する活性化 T リンパ球に作用し、無機能化させるだけなのに対し、抗胸腺ポリクローナル抗体製剤や抗 CD52 抗体製剤は血中だけでなく、全身の組織中から T 細胞系 (CD52 抗体製剤では B 細胞系も) リンパ球を消滅させる。

国際小腸移植登録によれば、2000 年以降の症例では全体の 90% 以上でなんらかの導入免疫抑制療法が施行されている¹⁾。抗 IL-2 受容体抗体製剤よりもさらに強力な抗胸腺ポリクローナル抗体製剤、抗 CD52 抗体製剤が使用される割合が最近では増えている。

B 細胞系 (液性) 免疫抑制を期待して、導入免疫抑制療法として抗胸腺ポリクローナル抗体製剤に加えて抗 CD20 抗体製剤、リツキシマブを移植前後に投与するプロトコルも一部の施設で実施されており、慢性拒絶反応や抗体関連拒絶反応、移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) の発症を抑制すると報告されている⁸⁾。

IV. 拒絶反応の治療

1. 急性 (細胞性) 拒絶反応の治療

小腸移植後の急性拒絶反応の治療では、内視鏡検査や生検、病理組織診断で発症早期に診断し、早期に治療することが重要である。急性拒絶反応の治療にはステロイドパルスや抗 CD 3 抗体製剤 (OKT-3)、抗胸腺ポリクローナル抗体製剤などが用いられる (OKT-3 はすでに製造販売が中止と

なっている)。

grade IND (indeterminate) や grade 1 (mild) の拒絶反応の場合にはステロイド 10~20 mg/kg のボラス投与を行い、翌日に内視鏡、病理組織検査を再検する。改善し正常化している場合にはボラス投与のみで経過をみる場合もあるが、効果が不十分な場合にはステロイドの投与量を漸減しながら経過を観察する。

grade 2 (moderate) 以上、あるいは grade 1 でも進行性の場合には躊躇うことなく、抗胸腺ポリクローナル抗体製剤などを用いた免疫抑制療法を行う。抗胸腺ポリクローナル抗体製剤はアナフィラキシーショック、肺水腫など重篤な副作用を伴う危険性があるためステロイド、抗アレルギー剤などによる前処置を行い、集中治療室やモニタリング下の投与が推奨される。

2. 慢性拒絶反応の治療

慢性拒絶反応は小腸移植の長期成績に大きな影響を与えるが、その発症早期の病理、臨床像は正確には把握されていない。慢性拒絶反応は粘膜表面よりも深い部位の小血管を主座として発症するため、小腸グラフトの内視鏡検査や粘膜生検でこれを早期に診断することは難しく、グラフト機能不全をきたしグラフトを摘出せざるをえなくなり、摘出したグラフトの病理組織で初めて確定診断されることも少なくない⁹⁾。初期の病理像として、粘膜固有層の線維化を認める場合もある。小腸移植において慢性拒絶反応は、急性拒絶反応よりもむしろ繰り返す感染症が先行して発症することが多い。後述の潰瘍を形成する非特異的拒絶反応や抗体関連拒絶反応が慢性拒絶反応の発症初期に関連する可能性も示唆されている。慢性拒絶反応は通常、ステロイド、代謝拮抗剤、シロリムス、リツキシマブなどにより治療されるが、多くの場合奏効せず、グラフト機能不全からグラフト摘出、再移植を余儀なくされる場合も多い。後述の非典型的拒絶反応、抗体関連拒絶反応の治療に準じて、自然免疫や液性免疫を積極的に制御することにより、慢性拒絶反応の発症を抑制し、小腸移植の長期成績の向上を目指す試みもなされているが、いまだ一定の成果を得るにはいたっておらず、今後の発展に期待したい。

3. 特殊な(非典型的)拒絶反応、抗体関連拒絶反応の治療

小腸移植後、遷延する炎症と潰瘍形成を特徴とする病態がみうけられ、われわれはこれを、非典型的な拒絶反応、慢性拒絶反応の初期病変と考えている¹⁰⁾。このような病態は通常の典型的な拒絶反応と異なり、抗胸腺ポリクローナル抗体製剤などの細胞性免疫を標的とする治療は無効なことが多く、炎症性サイトカインである TNF- α を標的とする抗体製剤であるインフリキシマブ、アダリムマブなどが有効と報告されている¹¹⁾。

抗体関連拒絶反応やこれに伴う血管病変は、小腸移植においても認められる¹²⁾。再移植や前感作症例以外にも *de novo* でドナー特異的抗ヒト白血球型抗原 (HLA) 抗体が陽性となる場合もあるが、明らかな関連を認めない場合もある(マイナー抗原が関与?)。ほかの臓器移植の抗体関連型拒絶反応に準じてステロイド、代謝拮抗剤、血漿交換、免疫グロブリン大量投与などにより治療されるが、奏効しない場合、その予後は不良である。骨髄腫の治療薬であるプロテアソーム阻害剤、発作性夜間血色素尿症の治療薬であるエクリズマブ(補体 C5 に対するモノクローナル抗体製剤) などにより液性免疫、血管病変を積極的に制御し、抗体関連拒絶反応を治療したとの報告も最近あり¹³⁾、注目している。

V. 小腸移植における免疫抑制の今後の課題と展望

免疫抑制の進歩とともに、小腸移植の成績は近年目覚ましく向上したといえるが、一方で、この改善傾向が明らかなのは比較的短期的な成績のみであり、長期成績にはまだ問題がある。

細胞性免疫のみならず、液性免疫をも抑制する免疫制御の効果が期待される一方、今後小腸移植の成績、とくに長期成績を向上するためには、過剰な免疫抑制に頼らない、これまでとは違うアプローチによる免疫制御を考える必要がある。

一つの可能性は、なんらかの免疫学的操作により、ドナー特異的な免疫寛容を誘導する、あるいは最小限の免疫抑制で拒絶反応を制御可能な状態とする方法である。さまざまな取り組みにもかかわらず、現在のところこのような方法を確立する

にはいたっていないが、小腸単独移植よりも肝臓を同時に移植したほうが拒絶反応の発症頻度は低く、長期成績は良好であるという事実、なんらかのヒントが隠されているように思える。

もう一つの可能性は、腸管自然免疫機構の制御である。腸管免疫に特異的な自然免疫を介する生体防御機構をバランスよく維持しつつ、過剰な免疫反応を制御することが可能となれば、拒絶反応と同時に過剰な免疫抑制に伴う感染症をも克服する治療に結びつくものと期待している。

文 献

- 1) Grant D, Abu-Elmagd K, Mazariegos G, et al : Intestinal Transplant Registry Report : Global availability of intestine transplantation, observed trends in clinical practice and survival. *Am J Transplant* (in press)
- 2) Alican F, Hardy JD, Cayirli M, et al : Intestinal transplantation : laboratory experience and report of a clinical case. *Am J Surg* 121 : 150-159, 1971
- 3) Todo S, Reyes J, Furukawa H, et al : Outcome analysis of 71 clinical intestinal transplantations. *Ann Surg* 222 : 270-280, 1995
- 4) Gaynor JJ, Kato T, Selvaggi G, et al : The importance of analyzing graft and patient survival by cause of failure : an example using pediatric small intestine transplant data. *Transplantation* 81 : 1133-1140, 2006
- 5) Sasaki T, Hasegawa T, Nakai H, et al : Zoom endoscopic evaluation of rejection in living-related small bowel transplantation. *Transplantation* 73 : 560-564, 2003
- 6) Fishbein TM, Florman S, Gondolessi G, et al : Intestinal transplantation before and after the induction of sirolimus. *Transplantation* 27 : 1538-1542, 2002
- 7) Garcia M, Wepler D, Mittal N, et al : Campath-1H immunosuppressive therapy reduces incidence and intensity of acute rejection in intestinal and multivisceral transplantation. *Transplant Proc* 36 : 323-324, 2004
- 8) Vianna RM, Mangus RS, Fridell JA, et al : Induction immunosuppression with thymoglobulin and rituximab in intestinal and multivisceral transplantation. *Transplantation* 85 : 1290-1293, 2008
- 9) 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 : 1685-1686, 2006
- 10) 和田 基, 石田和之, 工藤博典, 他 : 小腸移植の遠隔成績. *移植* 44 : 528-532, 2009
- 11) Pascher A, Radke C, Dignass A, et al : Successful infliximab treatment of steroid and OKT3 refractory acute cellular rejection in two patients after intestinal transplantation. *Transplantation* 76 : 615-618, 2003
- 12) de Serre NP, Canioni D, Lacaille F, et al : Evaluation of c4d deposition and circulating antibody in small bowel transplantation. *Am J Transplant* 8 : 1290-1296, 2008
- 13) 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* : 465-469, 2009

■ 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

和田 基* 工藤 博典 仁尾 正記

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，日本国内では 2013 年 3 月末までに 22 例に対し 25 回の小腸移植が行われている。このうち脳死ドナーからの小腸移植は 13 例に対し行われ，9 例で生存が得られている¹⁾。

自施設では 2003 年より小腸移植プログラムを開始し，2013 年 3 月末までに 9 例に対し 11 回の小腸移植（生体 3 例，脳死 8 例）を実施している。

本稿では，わが国の脳死小腸移植におけるドナー・グラフトの評価と管理，コーディネーションの実際と今後の課題について概説する。

I. ドナー・グラフトの評価と管理

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・グラフトの適応条件（ドナー情報の評価，一次/二次評価）の要点は以下のとおりである。ドナーの 1 回目の脳死判定後，主に心臓，肺移植施設の医師で組織されるメディカルコンサルタント（MC）がドナー管理を支援する。ドナー情報には MC による各臓器の評価（二次評価）が含まれる。

- 1) 年齢は 60 歳未満が望ましい。
- 2) 性別は問わず。
- 3) 血液型は一致または適合。
- 4) 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なく，レシピエント選択基準と

- しないが，今後の解析，検討のため検査は行う。
- 5) 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。
- 6) ドナー：レシピエントの体重比は 50～200% が望ましい。
- 7) 肥満度（body mass index：BMI）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根拠はなく，絶対的な禁忌ではない。
- 8) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体，ヒト T リンパ球好性ウイルス-I 型（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，ヒト C 型肝炎ウイルス（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である。
- 9) 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。
- 10) 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。
- 11) 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。
- 12) 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）。
- 13) 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，高用量のカテコラミンの

Motoshi Wada Hironori Kudo Masaki Nio

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

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。

- 14) 腹部 X 線，CT，超音波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，小腸の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。

II. 摘出チームの派遣と術前，術中評価

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。待機中の症例が移植候補となり，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移植実施の可否を決定する²⁾。

摘出チームは施設外からの協力（指導）者，バックテーブルなどを担当する外回り，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，保存液，（生食）氷などの共用化が整備されれば，より少人数でのチーム編成が可能となる。ドナー情報から摘出チーム派遣までの時間はきわめて短く，最終的脳死判定より前に移植施設に第一報が入るよう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，超音波などドナーの状態の評価（三次評価）を行い，ほか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。

術前，術中のドナー管理には MC による支援が行われる。脳死ドナーは下垂体機能の廃絶により尿崩症となるため，抗利尿ホルモン，ピトレスシンの投与により循環状態が安定化することが多い。高用量のピトレスシンは腸管血流に悪影響を及ぼす可能性があるが，通常のドナー管理で行われる用量（0.5～1 U/時）であれば問題のないことが多い。MC の介入により良好なドナー管理が行われ，マージナルドナーであっても良好な移植成績が維持されている³⁾。

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。

最終的な移植の可否は，摘出したグラフトの状態⁴⁾で判断する。

III. ドナー・グラフトの評価/管理の実際 （自施設の経験）

前項で述べた一般的なドナー適応基準，評価にもとづき，実際に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検討した⁵⁾ので，その概要を述べる。2006 年 5 月～2012 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，うち移植にいたったのが 3 回（37.5%）であった。移植にいた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，超音波所見などから摘出チーム派遣前にドナー情報からある程度予想可能と考えられる内容であった。この反省にたち，レシピエント候補の医学的緊急度が高くない場合には，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（一次/二次評価）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，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 種以上あるいは高用量のカテコラミン投与，腹部超音波，CT で腸管の浮腫，虚血，腹水などを認める場合としたが，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，その期間が比較的短期間で，ドナー管理により循環動態が安定し，ほかの指標に問題のない場合には摘出チー

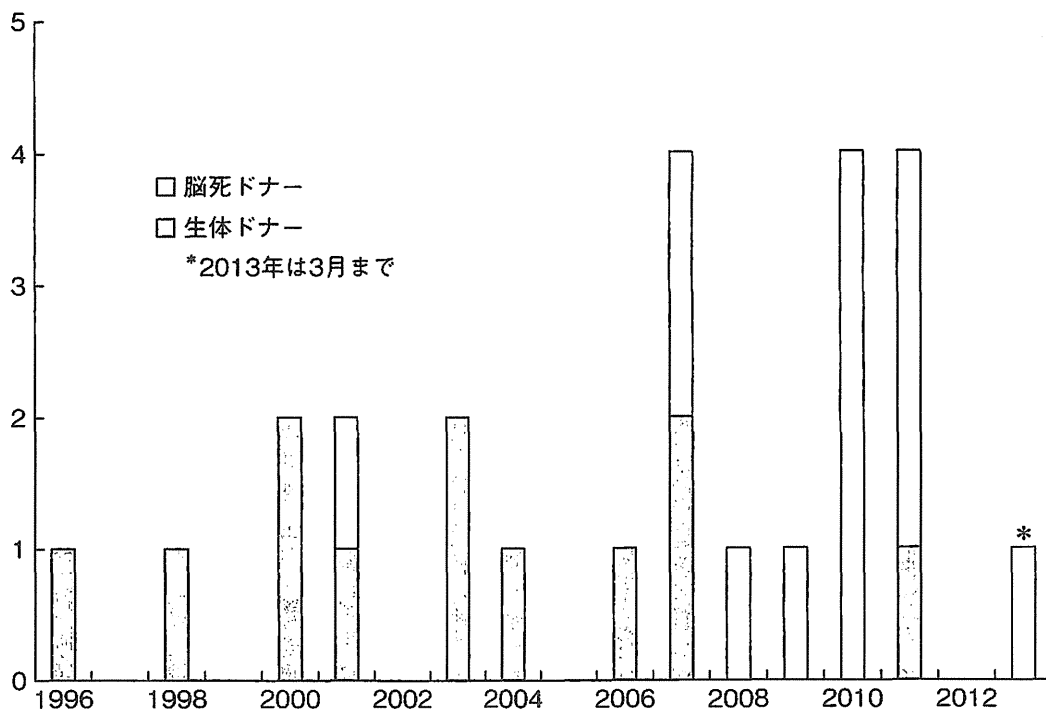


図 年次別小腸移植実施数 (上野ら¹⁾, 2012 より引用一部改変)

ムを派遣している。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, 2013年の症例を加えると5回, 100%)となっている。

IV. 国内の小腸移植の現状とドナーデータの解析

脳死ドナーからの小腸移植は、2013年3月末までに13例に対して行われている(図)。13例の移植待機日数は34~1,122日で、2013年3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。改正臓器移植法の施行により、移植待機期間も短縮することが期待されたが、むしろ長期化している。

2011年末までに日本国内で行われた185例の臓器提供のうち、小腸移植が行われたのは、上記のうち2013年に行われた1例を除く12例であった。この12例のドナーデータについて、ドナーの年齢、死亡原因(原疾患)、心肺停止/蘇生の有無、AST、ALT、CRPなどの血液生化学所見、昇圧剤の使用状況などについて後方視的に検討した⁶⁾。レシピエントは12例中8例が生存し、4例が死亡した。死亡原因は移植後早期のグラフト不全に起因したものではなかったが、いずれも急性

表 ドナーの生化学所見値

	平均値	最小値	最大値
AST (IU/l)	59	14	157
ALT (IU/l)	40	9	91
TB (mg/dl)	1.4	0.2	4.3
AMY* (IU/l)	122	43	304
CRP (mg/dl)	18.0	6.6	34.5

n=12, *のみ n=9

(和田ら⁵⁾, 2012 より引用一部改変)

拒絶反応に関連した感染症などが原因であった。ドナーの年齢は16~58歳、平均37歳、男女比は6例ずつであった。ドナー死亡原因(原疾患)は頭部外傷が6例(50%)と多く、ついで脳血管障害3例(25%)、蘇生後脳症2例(17%)、心筋梗塞1例(8%)であった。10分以上の心肺停止、蘇生を要した症例を3例認め、心肺停止の時間はそれぞれ35分、35分以上、47分であった。昇圧剤はドパミンが10例に使用されており、このうち3例で15μg/kg/分以上の高用量の使用を認めた。8例で2剤以上の昇圧剤が使用されていた。ドナーの血液生化学所見値を表に示す。レシピエントの成績、予後との関連については、症例数も

少なく、また移植後早期のグラフト不全を認めた症例もなかったことなどから、検討したすべての因子について有意な相関を認めなかった。しかし、従来はグラフトとしての使用に適さないと考えられていた長時間の心肺停止、蘇生後のドナーや循環動態の維持に高用量の昇圧剤を必要としたドナーからの小腸グラフトであっても生着し、レシピエントの成績に不利な影響を与えていないと考えられることから、従来マージナルドナーに分類されていたドナーであっても、比較的良好な小腸グラフトを摘出できる可能性があると考えられた。

V. 今後の課題

改正臓器移植法の施行以後、脳死ドナーからの臓器提供数は増加したが、小児、若年のドナーからの提供はきわめて少なく、マージナルドナーの割合が多いことなどから、小腸移植実施数の増加や待機期間の短縮にはいたっていない。しかし小腸移植ドナーの解析結果からは、従来はグラフトとして適さないと考えられていた長時間の心肺停止、蘇生後のドナーや循環動態の維持に高用量の昇圧剤を必要としたドナーであっても、比較的若く、循環不全に伴う腸管の浮腫などを認めない場

合には比較的良好な小腸グラフトを摘出できる可能性が示された。こうしたグラフトの積極的な活用により、小腸移植の成績を低下させることなく、実施数を増やし、待機期間を短縮させることができる可能性がある。

文 献

- 1) 上野豪久, 福澤正洋: 本邦小腸移植症例登録報告. 移植 47: 450-453, 2012
- 2) 和田 基, 佐藤則子: 平成 22 年度厚生労働科学研究: 脳死下・心停止下臓器幹旋のコーディネートに関する研究. 臓器摘出術と移植術の実際. 小腸, pp264-266, 2011
- 3) 福嶋教偉: メディカルコンサルタントの現状と改正法施行後の課題. 医のあゆみ 737: 476-480, 2011
- 4) 上野豪久: 脳死ドナーからの臓器摘出と保存. 浅野武秀 (監修), 福嶋教偉, 剣持 敬, 絵野沢 伸 (編): 移植のための臓器摘出と保存, 丸善出版, 東京, pp144-153, 2012
- 5) 和田 基, 工藤博典, 仁尾正記: 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. Organ Biol 19: 64-68, 2012
- 6) 上野豪久, 和田 基, 仁尾正記, 他: 平成 24 年度厚生労働科学研究: 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, pp23-27, 2012

■ 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

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** 山木 聡史**
 仁尾 正記**

はじめに

小腸移植は、非可逆的腸管不全症例の最終治療手段として施行されている。移植時に造設されるグラフト回腸ストーマは、グラフトを観察するルートとして大変重要である。とくに、小腸移植後の急性拒絶反応 (acute rejection: AR) のモニタリングにおいては、肝移植におけるトランスアミナーゼ、腎移植におけるクレアチニンに相当する特異的血液あるいは非侵襲的マーカーが存在しないため、診断はストーマからの内視鏡観察と生検検体の病理学的評価に頼るところが大きい。

諸外国において、グラフトストーマは移植後6~12カ月に閉鎖するが¹⁾、晩期に発症するARは小腸移植の特徴の一つであり²⁾、当科においても移植後1年以上経過後のARを数多く経験している。また移植適応となる腸管不全症例のうち、腸管運動機能障害の割合は国際的には約10~20%であるのに対し、わが国では約半数にもなる。すなわち、腸管運動機能障害症例においては、運動機能障害を有する自己結腸の存在はグラフトストーマ閉鎖の可否や時期に影響を与える可能性がある。

これらの理由から、当科では移植後比較的早期ではストーマ閉鎖せずに、逐次グラフトが観察で

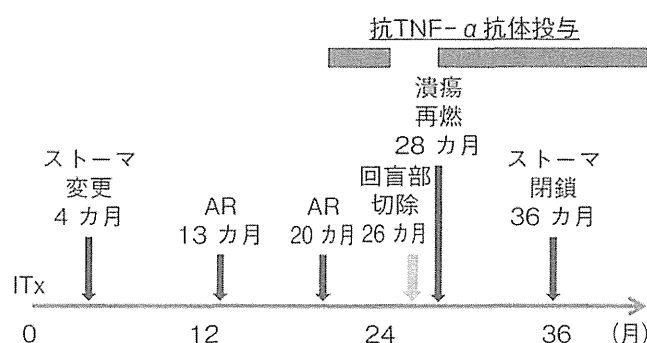


図1 症例1の経過

きる状況を移植後長期にわたり維持していた。しかし、このたびグラフトコンディションが安定していた脳死移植の2例に対してストーマ閉鎖を施行したので、閉鎖のタイミングなどについての考察を加えて報告する。

I. 症 例

1. 33歳、男性 (図1, 2)

原疾患は、24歳時発症の中腸軸捻転による短腸症候群であった。繰り返す敗血症、中心静脈アクセス困難、腎結石を伴う腎機能障害の進行を移植適応として、29歳時に脳死小腸移植が施行された。移植グラフトは小腸360cm+結腸10cmで、グラフト回腸末端部を切離し2連銃式人工肛門とした。グラフト結腸と自己結腸とは端々吻合した。免疫抑制は導入療法にバシリキシマブを、維持にタクロリムス、ステロイドを用いた。

移植後経過：移植後、ARの発症はなかったがストーマからの排液量が多く補液からの離脱が困難であったため、移植後4カ月時にBishop-Koop型にストーマを変更し、補液から離脱した。移植

Hironori Kudo Motoshi Wada Hideyuki Sasaki

Tomoyuki Sato Takuro Kazama Kotaro Nishi

Hiromu Tanaka Megumi Nakamura Satoshi Yamaki

Masaki Nio

* 宮城県立こども病院外科

〔〒989-3126 仙台市青葉区落合4-3-17〕

** 東北大学大学院医学系研究科小児外科学分科

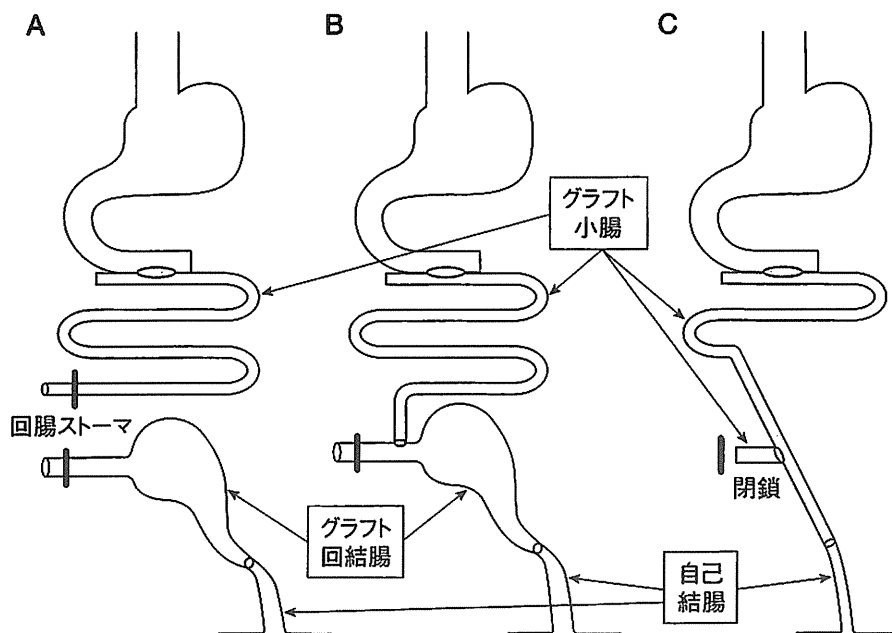


図 2 症例 1 の消化管再建の変遷
A. 移植時, B. 変更時 (Bishop-Koop 型), C. 閉鎖時

後 13 カ月, 20 カ月時に AR を発症した。2 度目の AR は回盲部に潰瘍形成を認め, 抗 TNF- α 抗体を投与した。これにより炎症性細胞浸潤や陰窩アポトーシスは改善したが, 潰瘍は残存した。潰瘍は回腸末端部に限局していたが治癒傾向はみられず, バクテリアルトランスロケーションによると思われる感染を繰り返したため, 移植後 26 カ月時に潰瘍部を含めて回盲部+結腸グラフトを切除した。病理学的には潰瘍部に急性・慢性拒絶反応などの所見を認めず, 非特異的潰瘍との所見であった。その 2 カ月後に残存回腸に潰瘍の再発を認めたが, 抗 TNF- α 抗体を再度投与し改善にいたった。それ以降グラフト状態は安定し, 患者からストーマ閉鎖への強い希望もあったため, 移植後 36 カ月時にストーマを閉鎖した。ストーマ閉鎖から約 20 カ月が経過し, 下痢や軽度の腹痛を認めることもあるが病態は安定しており, 明らかな拒絶反応や感染症を疑う所見はなかった。経肛門的グラフト観察も 1 回にとどまり, 評価も問題なかった。

2. 11 歳, 男性 (図 3, 4)

原疾患は, 新生児期発症の中腸軸捻転による短腸症候群であった。高度肝機能障害, 繰り返す敗血症を移植適応として, 10 歳時に準緊急的に生体

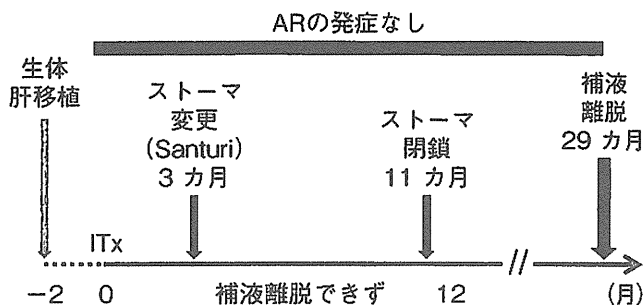


図 3 症例 2 の経過

肝移植を施行し, その 2 カ月後に脳死単独小腸移植を施行した。移植グラフトは小腸 260 cm で, 断端を人工肛門とし自己結腸は結腸瘻とした。免疫抑制は, 導入療法に抗胸腺抗体製剤を, 維持にタクロリムス, ステロイドを用いた。

移植後経過: 移植後に AR の発症はなかったがストーマ排液量が多く, 補液からの離脱が困難であったため, 移植後 3 カ月時にグラフト回腸と自己結腸とを端側吻合し Santuri 型ストーマを造設した。しかし期待したほどストーマからの排液量は減少せず, 経静脈的脱水電解質補正を要した。その後も AR・腸管感染症はなく, さらなる腸管からの水分吸収を期待し, 移植後 11 カ月時にストーマを閉鎖した。閉鎖から 18 カ月後に補液から離脱した。