

図5 回盲弁の有無

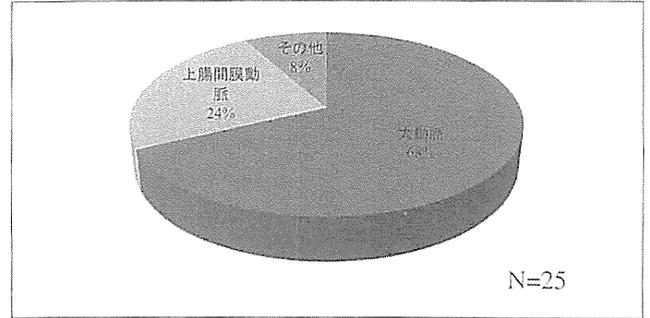


図7 動脈再建方法

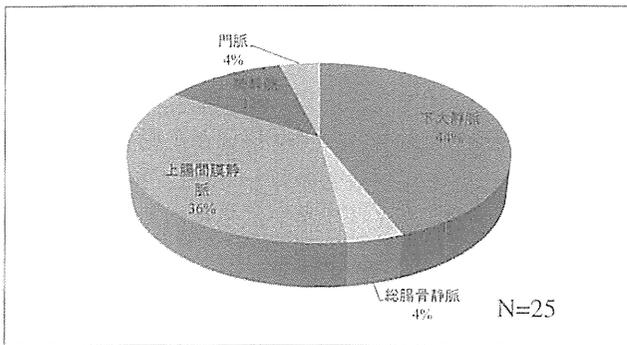


図6 静脈再建方法

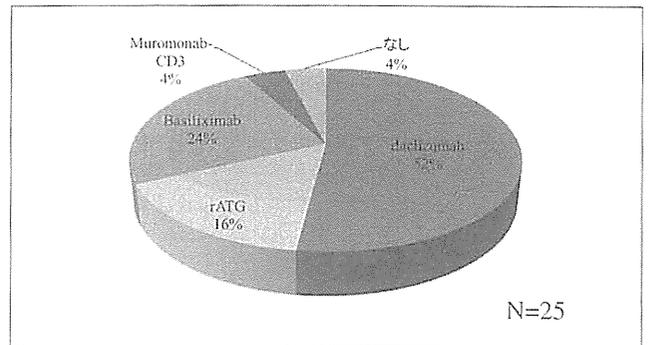


図8 免疫抑制剤 (induction)

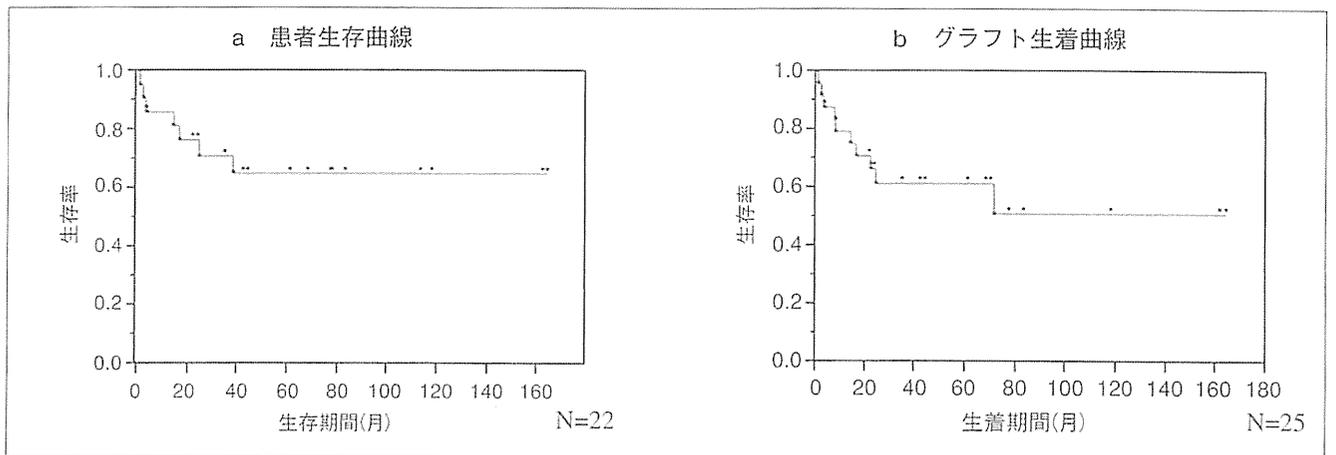


図9 全例生存曲線

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

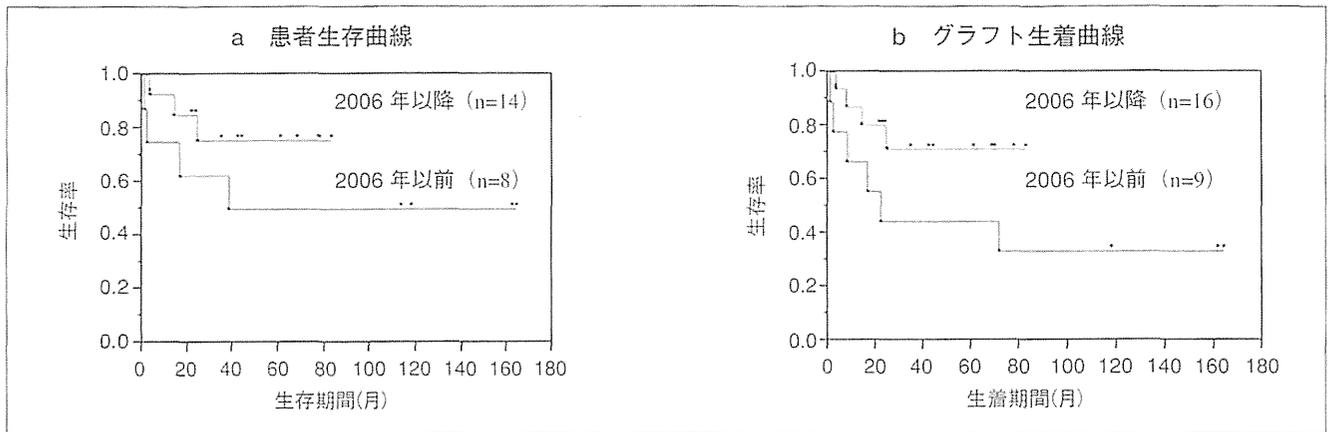


図 10 時期別生存曲線

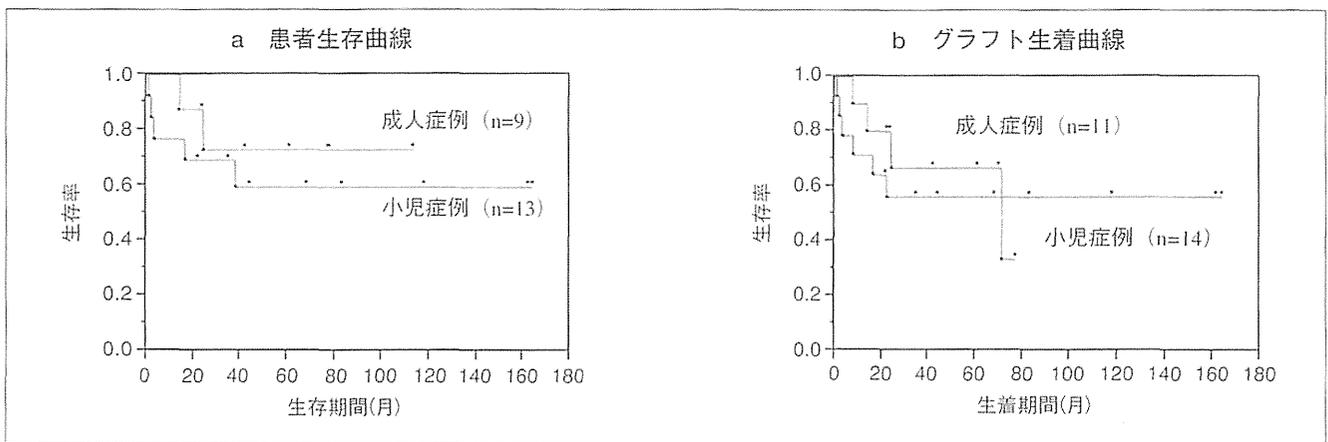


図 11 年齢別生存曲線

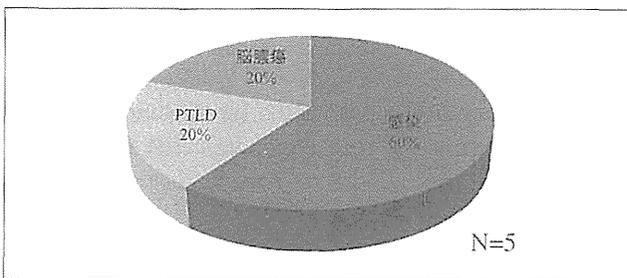


図 12 死亡原因

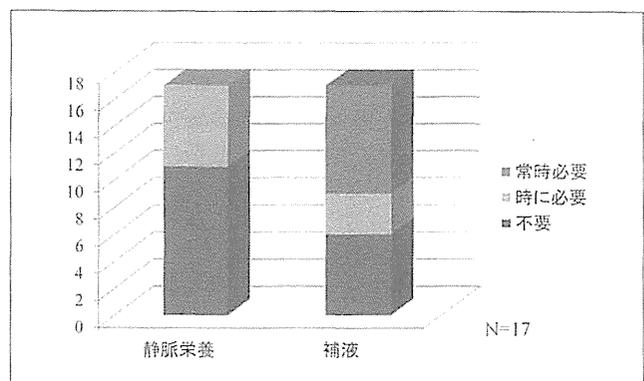


図 13 グラフト機能（静脈栄養，補液からの離脱）

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。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。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、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にともに増加した。

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)
ダクリズマブ (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(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には、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, Gondolesi 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，ピトレンシンの投与により循環状態が安定化することが多い。高用量のピトレン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⁶⁾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（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

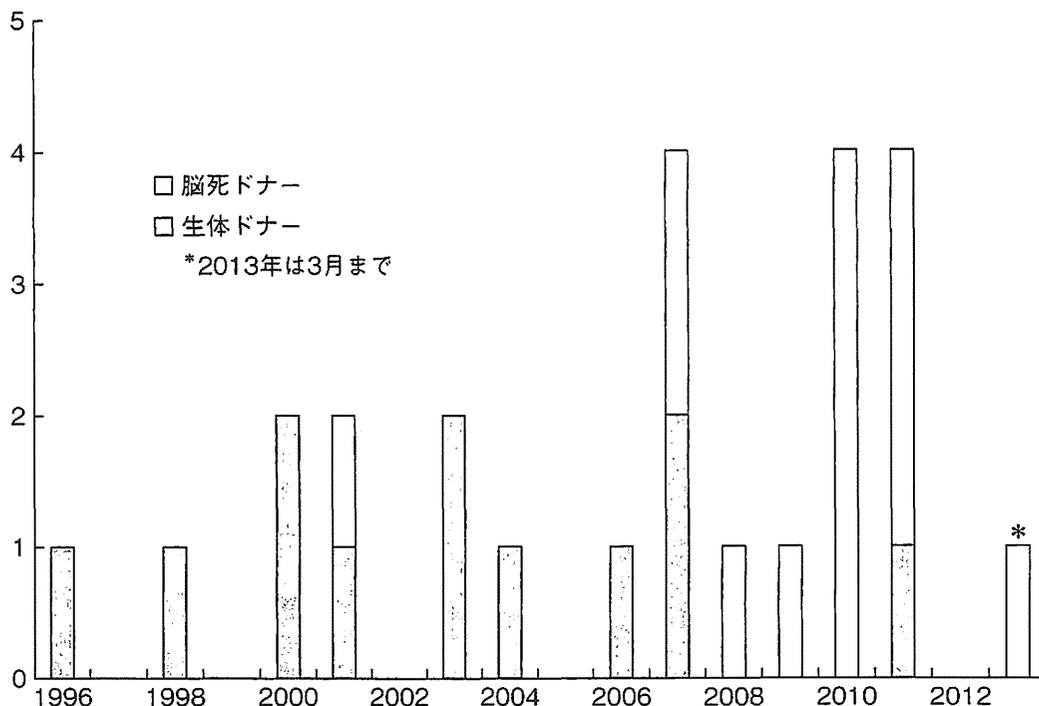


図 年次別小腸移植実施数 (上野ら¹⁾, 2012 より引用一部改変)

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・心停止下臓器斡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のぼる。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

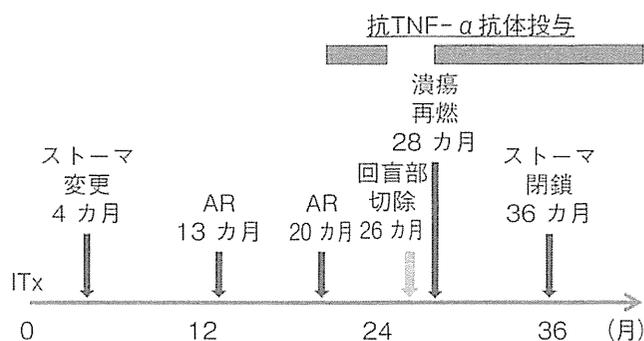


図1 症例1の経過

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連続式人工肛門とした。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野

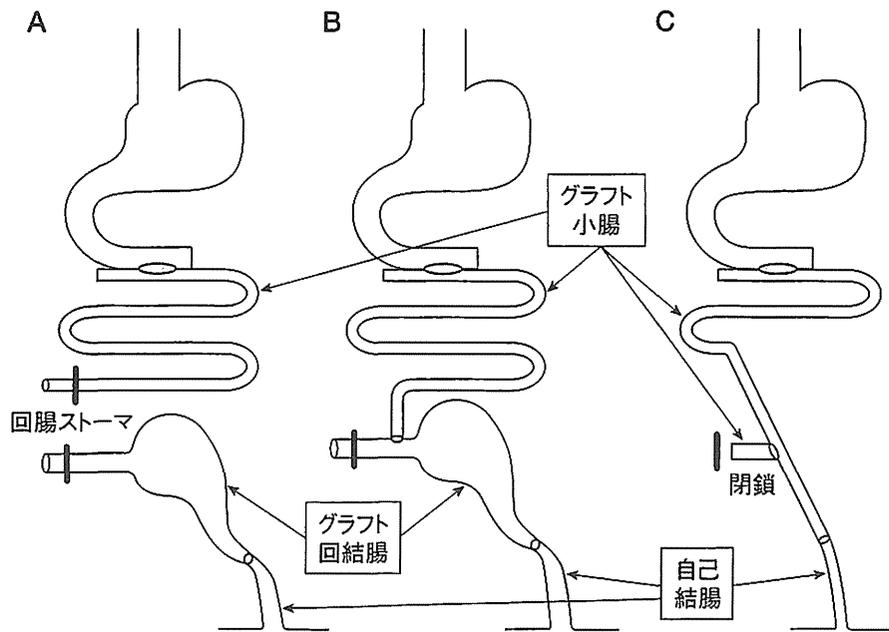


図 2 症例 1 の消化管再建の変遷
A. 移植時, B. 変更時 (Bishop-Koop 型), C. 閉鎖時

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クロ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

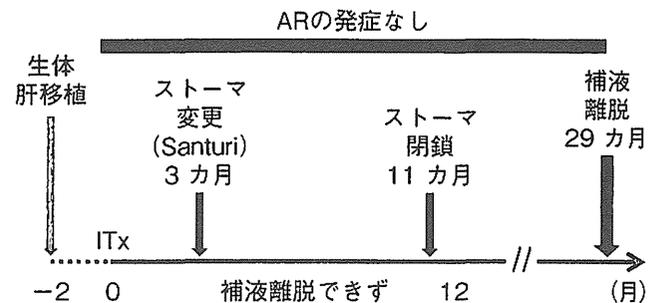


図 3 症例 2 の経過

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。

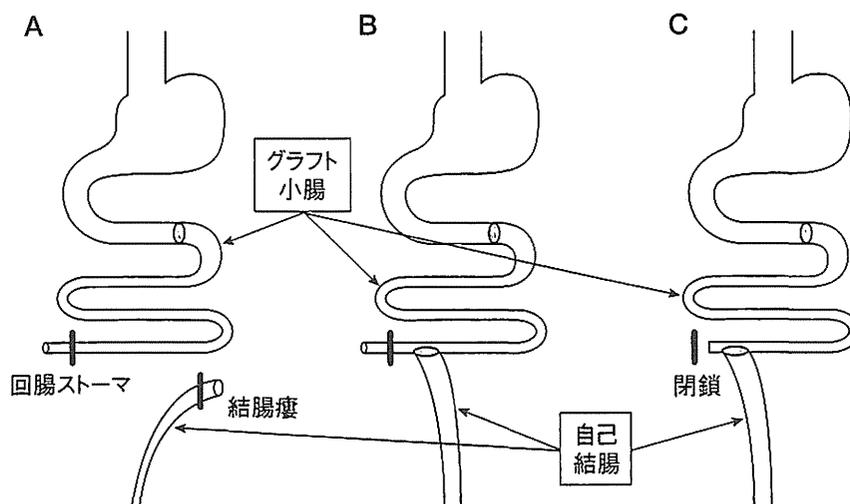


図 4 症例 2 の消化管再建の変遷

A. 移植時, B. 変更時 (Santuri 型), C. 閉鎖時

現在、閉鎖から約 19 カ月が経過したが病態は安定していた。グラフト観察は 1 回のみで、軽い鎮静のみで施行可能であった。

II. 考 察

冒頭で述べたとおり、小腸移植において、とくに移植後の AR のモニタリングにおいて、ストーマの果たす役割は非常に大きい。しかしながら、ストーマ閉鎖には患者 QOL 向上につながる利点が多々ある。具体的には、① ボディイメージの改善、② ストーマケアが不要となる、③ 腸液の腸管からの吸収を促し補液離脱の一助となる、④ 腸内細菌叢の改善、などがあげられる。①、②について、とくに短腸症候群の症例において、移植前にはストーマが造設されていない症例が多いこと、概して移植後のストーマ排液量は 1 日 500～2,000 ml と多くケアが頻回となることがあげられ、患者がそれらのストレスを訴えることも少なくない。③は症例 2 が該当するが、補液からの離脱は、中心静脈カテーテルも不要となるため、移植適応にあげられるカテーテル感染症からの解放も意味する。ストーマの形態は、① 単孔式あるいは二連銃式、② Santuri 型、③ Bishop-Koop 型、④ ストーマなし (閉鎖) があげられ、この順にストーマ排液量は減少するが、内視鏡観察は困難となっていく。よって、国際的には移植時に Santuri 型ストーマ (回腸グラフトと自己結腸とを端側吻

合) を造設するが³⁾、当科では内視鏡観察の簡便さを優先し、回腸末端を引出す二連銃式 (症例 1)、自己腸管とは吻合しない単孔式 (症例 2) としていた。また、一般的に移植時に造設されるストーマは前述のごとく Santuri 型であるが、Bishop-Koop 型のほうがストーマ排液の減少効果は高い。しかし、Bishop-Koop 型は腸液がグラフトにうっ滞する可能性や、Santuri 型のほうが、とくに自己結腸とグラフトを吻合する場合には直接グラフトを観察しやすいなどの特徴がそれぞれあり、これらを考慮し造設ストーマを決定すべきである。④に関しては、これまでの報告においても人工肛門閉鎖後の消化管潰瘍などの合併症に細菌叢の変化の関与が示唆されている³⁾。症例 1 では、この報告とは逆に、本来嫌気性環境が保たれている腸内環境がストーマの存在により好気性となり、腸内細菌叢に変化が促され潰瘍を形成した可能性を推測し、人工肛門閉鎖の適応の一つとした。この症例の潰瘍形成の原因は病理学的にも不明であり、小腸グラフト潰瘍における腸内細菌叢の関与については今後の検討が必要な領域である。

一方、ストーマ閉鎖に伴う欠点は、グラフト観察が困難となることが唯一にて最大の欠点である。よって閉鎖の条件には、① グラフト腸管、自己腸管の通過障害がないこと、② 頻回なグラフト評価が不要、すなわち AR・感染を含めてグラフト状態が安定していること、③ 経肛門的グラフト

観察が可能、などがあげられる。①については、今回の2例もそうであったが、原疾患が自己腸管の機能に問題のない短腸症候群症例のほうが腸管運動機能障害例に比して有利と思われる。②については、症例1では潰瘍治療で使用した抗TNF- α 抗体が、症例2では導入に用いた抗胸腺抗体製剤が重要な役割を果たしたと考えている。抗TNF- α 抗体は小腸移植後の晩期発症型ARなどへの効果が⁴⁾、ピッツバーグからは抗胸腺抗体製剤の導入による移植後成績向上の報告がされており⁵⁾、今後、当科としてはこれらの薬剤を移植後免疫抑制の標準プロトコールに積極的に組み込むことを検討している。③については、患者の年齢や性格、性別、残存結腸の長さなどについても十分に考慮すべきである。ストーマ排液量が少なく、ケアに慣れている患者、グラフトの状態が安定していても定期的な観察を望む患者、女性などで経肛門的な内視鏡的観察を拒む患者も存在し、医学的には閉鎖可能な状態であっても、患者の希望により閉鎖を実施しない症例も存在する。また、緊急的に経肛門的グラフト観察が必要な状況も想定されるため、全く鎮静を要しないか、軽い鎮静程度で経肛門的観察が可能であることも閉鎖の一つの条件となる。ストーマ閉鎖前に経肛門的内視鏡をシミュレートしてみるのも一法であり、当科ではストーマ閉鎖前に必ず実施している。

最後に、Maloneら¹⁾は、ストーマ閉鎖を行う季節について言及しており、患者は免疫抑制状態であるためインフルエンザや呼吸器感染症などの院内感染リスクの高い季節は避け、春や夏が望ましいとしている。今回の2例は、いずれも夏季に施行した。

おわりに

小腸移植後のストーマ閉鎖症例について報告した。小腸移植後のストーマはグラフトの観察のためにきわめて有用で、また術後長期間にわたり拒絶反応のリスクが続くこともあって、その閉鎖のタイミングに関する明確な基準はない。一方で、ストーマをもち続けることで体液喪失への対応が必要な例が多いこと、種々の面で患者QOLが低下すること、グラフトに対する悪影響が懸念されることなどから、漫然とストーマ管理を継続することは得策とはいえない。ストーマ閉鎖にあたっては、症例ごとにグラフトの状態、グラフトへの内視鏡的アクセスの容易さ、患者年齢・性格、原疾患などを十分に検討する必要がある。

文 献

- 1) Malone FR, Horslen SP : Long-term management of intestinal transplant recipients. In Langnas AN, Goulet O, Quigley EM, et al (eds) : Intestinal Failure : diagnosis, management and transplantation, Wiley Blackwell, New Jersey, pp331-341, 2008
- 2) Garrido V, Bond GJ, Mazariegos G, et al : Late severe rejection of intestinal allografts : risks and survival outcome. *Transplant Proc* 33 : 1556-1557, 2001
- 3) 上野豪久, 加藤友朗 : 小腸・多内臓移植. *外科治療* 94 : 43-49, 2006
- 4) Gerlach UA, Koch M, Muller HP, et al : Tumor necrosis factor alpha inhibitors as immunomodulatory antirejection agents after intestinal transplantation. *Am J Transplant* 11 : 1041-1050, 2011
- 5) Abu-Elmagd KM, Costa G, Bond GJ, et al : Five hundred intestinal and multivisceral transplantations at a single center. *Ann Surg* 250 : 567-581, 2009

* * *

■ 特集 ここまで来た小児小腸移植

生体小腸移植における免疫抑制療法の工夫と治療成績

下島直樹^{*1,2} 星野健^{*1} 石濱秀雄^{*1} 清水隆弘^{*1}
 藤村匠^{*1} 加藤源俊^{*1} 狩野元宏^{*1} 富田紘史^{*1}
 高里文香^{*1} 藤野明浩^{*1} 加藤友朗^{*3} 田邊稔^{*4}
 広部誠一^{*2} 北川雄光^{*5} 黒田達夫^{*1}

はじめに

小腸は腎、肝などのほかの固形移植に比べて拒絶を受けやすく、またその進行も早いいため強い免疫抑制を必要とする。このことは、一方でカテーテル感染やウイルス感染、移植後リンパ増殖性疾患にかかりやすくさせ、また腎機能障害や糖尿病などの副作用にも注意を要する。

わが国における小腸移植症例はまだ 20 数例であり、1 例 1 例の検討から学ぶ点が多い。われわれの施設ではこれまでに 3 例の生体小腸移植を施行し、全例が生存している。当院での小腸移植術後の免疫抑制療法の方針と、個々の症例における工夫について提示する。

I. 当院における免疫抑制療法の方針

当院における小腸移植第 1 例は 2006 年に施行された。当時のプロトコルは、導入療法として抗 CD25 モノクローナル抗体である daclizumab (Zenapax[®]) を用い、維持療法として tacrolimus, steroid を用いていた。2007 年に施行した 2 例目

においても同様のプロトコルで管理したが、その後 daclizumab の製造が中止となったため、同じ抗 CD25 モノクローナル抗体である basiliximab (Simulect[®]) を 3 例目 (2011 年) では用いた。

daclizumab は投与量 1~2.5 mg/kg で、症例 1 (体重 40 kg) では 50 mg (1.25 mg/kg)、症例 2 (体重 15 kg) では 25 mg (1.67 mg/kg) を用いた。投与回数は術後半年間に合計 14 回で、その内訳は手術当日、術後 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 週およびそれ以降は半量で術後 14, 16, 18, 20, 22, 24 週である。basiliximab は投与量 12 mg/m² で症例 3 (体表面積 1.23 m²) では 15 mg (12.2 mg/m²) を用いた。投与回数は再灌流後と術後 4 日の合計 2 回である。

tacrolimus は手術当日、再灌流後より開始する。初期は経静脈的に持続投与を行い、術後 2~3 週で経口 (経腸) 投与に切り替える。目標トラフ値は、術直後~1 カ月は 20~25 ng/ml, 1~3 カ月は 15~20 ng/ml, 3~6 カ月は 10~15 ng/ml, 6 カ月以降は 10 ng/ml としているが、個々の症例によってそのときの状況に合わせた調整が必要である。

steroid は methylprednisolone を用いて、術中再灌流後に 20 mg/kg 投与し、以後は漸減し、tacrolimus と同様に経口が可能となった段階で predonine の内服に切り替える。その後も漸減していき、術後 6 カ月で可能であれば中止する。

急性拒絶に対する治療としては、まず tacrolimus の増量と steroid pulse 療法が行われる。methylprednisolone を 20 mg/kg で 3 日間投与し、必要に応じて漸減していく。steroid 抵抗性の拒絶

Naoki Shimajima Ken Hoshino Hideo Ishihama
 Takahiro Shimizu Takumi Fujimura Mototoshi Kato
 Motohiro Kano Hirofumi Tomita Fumika Takasato
 Akihiro Fujino Tomoaki Kato Minoru Tanabe
 Seiichi Hirobe Yuko Kitagawa Tatsuo Kuroda

*1 慶應義塾大学医学部小児外科

〔〒180-8582 東京都新宿区信濃町 35〕

*2 東京都立小児総合医療センター外科

*3 コロンビア大学外科

*4 東京医科歯科大学肝胆膵・総合外科

*5 慶應義塾大学医学部一般・消化器外科

表 当院における生体小腸移植症例

症例	移植時 年齢	性別	体重	原疾患	ドナー	血液型	グラフト	導入	維持
1	14 歳	男	40 kg	Hirschsprung 病類縁疾患	父	一致 (A>A)	回腸 150 cm	daclizumab	tacrolimus, steroid
2	11 歳	男	15 kg	Hirschsprung 病類縁疾患	父	一致 (AB>AB)	回腸 110 cm	daclizumab	tacrolimus, steroid
3	15 歳	男	33 kg	Hirschsprung 病類縁疾患	母	適合 (A>AB)	回腸 150 cm	basiliximab	tacrolimus, steroid

に対しては rabbit antithymocyte globulin (rATG) を 1.5 mg/kg/日 で 7~14 日間投与する。steroid pulse, rATG 投与でも改善しない場合には sirolimus (Rapamune®) を tacrolimus に追加, あるいは tacrolimus の代わりに使用する。単独投与の場合, 通常は sirolimus 投与前のトラフ値が 5~15 ng/ml となるように投与する。

II. 症例提示

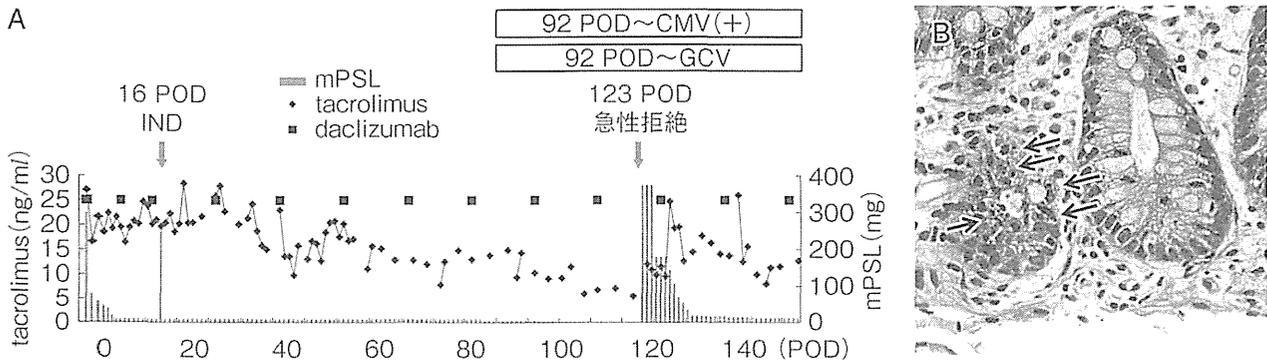
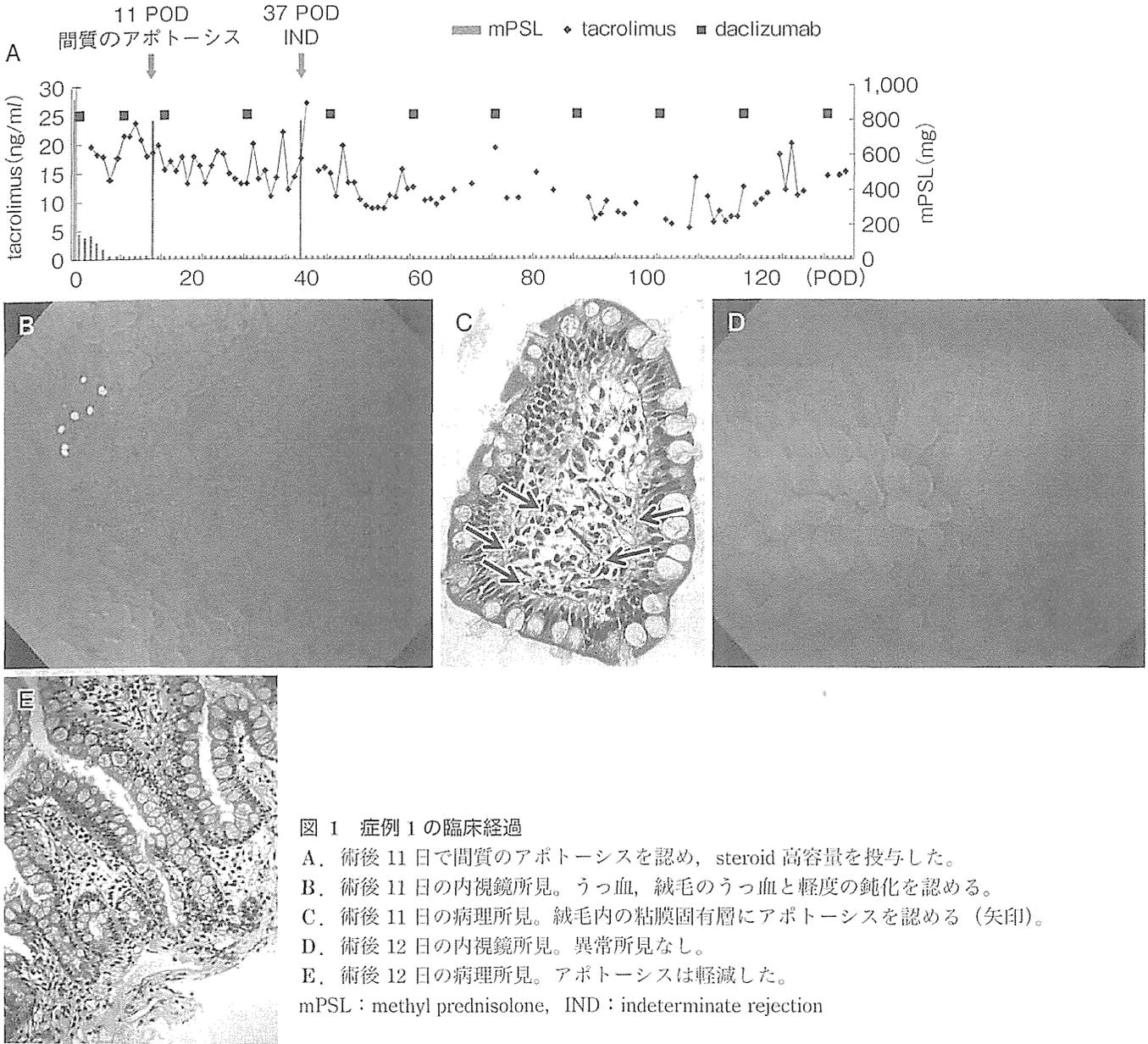
これまで当院で施行された小腸移植は 3 例で, いずれも生体移植である。それぞれの患者背景を表に示した。それぞれの症例における免疫抑制療法の実際について触れる。

症例 1 では, 術後 11 日目の内視鏡所見で絨毛のうっ血と軽度の鈍化が認められ, 生検では間質にアポトーシスが出現したことから, 急性拒絶の前段階と判断して methylprednisolone を 20 mg/kg 投与した (図 1)。翌日には絨毛のうっ血が改善し間質のアポトーシスも認めなくなったことから steroid は維持投与量に戻した。術後 36 日目にも同様のことがあったが, 以後, 明らかな拒絶や感染の合併症なく経過している。steroid は減量に伴い好酸球性腸炎やアレルギー性皮膚炎の症状が出現するため, 術後 6 年が経過した現在も少量 (5 mg/日) 内服を続けており, tacrolimus の血中濃度は 5 ng/ml 前後で調節している。

症例 2 では, 術後 16 日目に施行した内視鏡にてとくに拒絶を疑う所見はなかったものの病理上アポトーシスの増加があったため, indeterminate rejection に対する治療として methylprednisolone 20 mg/kg を単回投与している。その後拒絶を疑わせる所見はなかったが, 術後 3 カ月時にサイトメ

ガロウイルス (CMV) 感染となり, tacrolimus の血中濃度を 13~15 ng/ml で維持していたところを 5~8 ng/ml 程度にまで徐々に減量, steroid も 10 mg から 5 mg, 3 mg と段階的に投与量を減量した。ganciclovir の投与も行い CMV は陰性化した。術後 4 カ月に急性拒絶 (軽度) を認めた。tacrolimus の血中濃度は 15~20 ng/ml を目標に増量し, steroid pulse 療法として methylprednisolone 20 mg/kg を 3 日間投与し, 以後漸減した (図 2)。内視鏡上認めていた絨毛の平低化と病理所見上のアポトーシスは改善したが, steroid pulse 療法から約 2 カ月後には CMV が再燃したため, tacrolimus の血中濃度を 8~10 ng/ml 程度まで慎重に下げ, 内視鏡と病理の確認をしながら経過を観察した。しかし CMV は ganciclovir 抵抗性を示したため foscarnet sodium (Foscavir®) を使用することで再拒絶を起こすことなく CMV を治療しえた。現在術後 5 年が経過し, steroid は中止, tacrolimus は 4~8 ng/ml 程度で調節している。

症例 3 は, 術前評価で原因不明の左高度水腎症があり, レノグラムによる分腎機能評価では左腎機能の廃絶が確認されていた。CT では右腎に代償性の肥大を認めず, 血清 Cr 1.5 mg/dl, Ccr 50 ml/分程度であった。術後急性腎不全と慢性腎不全移行の可能性が高いと考えられたが, 透析用のカテーテルを挿入するための blood access に余裕がなかったことから, 術前にシャント造設を行い透析の体制を確保したうえで移植に臨んだ。術後は, 腎機能障害に配慮して tacrolimus の血中濃度は 15~17 ng/ml 程度にやや低めに目標を設定したが, 実際には 13~15 ng/ml 程度で推移し, 術後 14 日目に病理所見上, アポトーシスの増加を認め



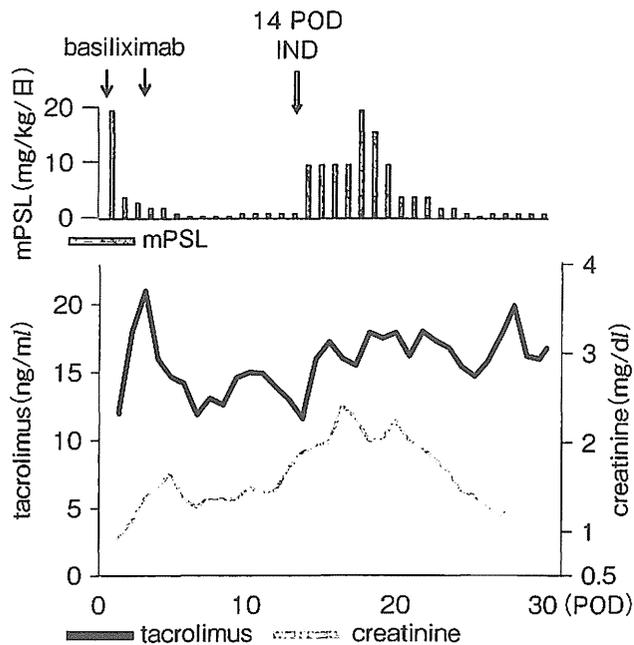


図3 症例3の臨床経過

術後14日にアポトーシスの増加を認め、steroid pulse療法を施行した。tacrolimusの増量に伴い、一時的に血清Crの上昇を認めた。

た。indeterminate rejectionと判断し、tacrolimusの血中濃度は17~18 ng/mlを目標に投与量を増加し、steroid pulse療法を開始した。腎機能はCr 2.6 mg/dl, Ccr 30 ml/分までの増悪を認めたが、透析導入も可能という状況があったため、グラフトロスの予防を最優先でtacrolimus血中濃度は高めに維持した。術後28日ごろにアポトーシスの所見はほぼ消失し、感染症や透析が必要になる急性腎不全の合併もなく経過した(図3)。

その後、ステロイド依存性の糖尿病や原因不明のグラフト潰瘍が出現するも、拒絶、感染の合併症なく術後1年が経過した。腎機能や糖尿病にも配慮し、tacrolimus, steroidを減量しmycophenolate mofetil (MMF, CellCept®)を追加した。それまで10~13 ng/ml程度に維持していたtacrolimusのトラフ値を7~10 ng/mlに漸減し、steroidは10 mgから段階的に6 mgまで減量し、MMFを開始後1カ月が経過した時点でストーマ排液量の増加と腹部の膨満感、嘔気が出現した。内視鏡所見上、粘膜の発赤、びらん、平低化を認め、病理所見上、腺管の萎縮性変化、間質の浮腫状変化と軽度炎症細胞浸潤に加えてアポトーシス

の増加もあり、軽度の急性拒絶と診断された。tacrolimusのトラフ値は10 ng/mlを下回らないような目標に変更し、steroid pulse療法を開始した。拒絶の所見はこれによって改善し、本人の腹部症状も徐々に回復していった。しかし、steroid pulseを開始してから3週間が経過したのち、グラフト穿孔による汎発性腹膜炎を発症し、緊急開腹手術にて洗浄ドレナージを施行した。同時期にCMV感染も出現し、tacrolimusのトラフ値は7~8 ng/ml程度を目標に投与量を減量、steroidも漸減していった。ganciclovirの投与によりCMVは4週間で陰性化、グラフト穿孔もドレナージで改善し、拒絶が再燃することもなく経過した。

III. 考 察

われわれの施設における免疫抑制剤の基本的なプロトコルと3症例の経過を提示した。プロトコルについては当時マイアミ大学で行われていた方法を参考にし、導入療法には抗CD25抗体であるdaclizumabを選択し、維持療法にはtacrolimus, steroidを用いた¹⁾。

術後経過をフォローしていくなかで気をつけている点は、小腸の場合、拒絶の進行が早いという点を念頭においた迅速な対応という点で、内視鏡検査は臨床症状に変化があった場合にはその日のうちに行うようにしている。病理所見においては、Wuら²⁾の報告に準じて10カ所の陰窩において6個以上のアポトーシスを認めた場合に軽度の急性拒絶所見と判断するようにしているが、急性拒絶の診断基準を満たさないindeterminate rejectionにおいても経過からアポトーシスの数が増えている場合や固有粘膜層などの間質に出現するアポトーシスについても有意な所見と考え、積極的に免疫抑制剤の投与量を増やすような管理を行ってきた。結果として当院では3例の移植症例においてこれまで軽度の急性拒絶を2回経験したのみで、中等度以上の急性拒絶は一度も経験していない。一方でsteroid pulse後のCMV感染を症例2, 3では経験し、症例3においてはグラフト穿孔による汎発性腹膜炎も続発した。幸いにして、いずれも免疫抑制の減弱と抗ウイルス薬の投与、ドレナージなどの治療によって拒絶の再燃な

く治療しえたが、このような強い免疫抑制療法に続発する合併症については十分なモニタリングと予防策が肝要と思われる。小腸移植後のグラフト穿孔に関するまとまった報告はないが、Abderrahim ら³⁾は、成人の腎移植 1,611 症例を対象に解析し、2.9%に腸管穿孔を認めたと報告している。その 53%は強い免疫抑制療法中に起こっており、また、小腸の穿孔例の 60%で CMV 感染が陽性であった。

腎機能低下例における免疫抑制療法は、腎機能保護の観点からとくに tacrolimus の血中濃度を低めに管理することが望ましい。腎機能の低下や組織学的に腎障害の明らかな症例に対して tacrolimus の減量と MMF の追加投与を行い、拒絶を起こすことなく腎機能の改善に成功したという報告⁴⁾もあるが、われわれの症例では急性拒絶を続発した。

小腸が拒絶を起こしやすい臓器であることは事実であり、免疫抑制剤の発達によって短期の成績が向上してきている⁵⁾のは喜ばしいことであるが、長期の成績は世界的にもまだ満足のいくものではなく^{6,7)}、今後も新しい免疫抑制療法の開発が必要と思われる。現状では、普段からのモニタリングを細かく行うことと、間質に出現するアポトーシスなども所見としてとらえて早めに免疫抑

制を強化し、細かくフォローしていくという姿勢が重度の拒絶を回避するうえで重要である。

文 献

- 1) Carreno MR, Kato T, Wepler D, et al : Induction therapy with daclizumab as part of the immunosuppressive regimen in human small bowel and multiorgan transplants. *Transplant Proc* 33 : 1015-1017, 2001
- 2) Wu T, Abu-Elmagd K, Bond G, et al : A schema for histologic grading of small intestine allograft acute rejection. *Transplantation* 75 : 1241-1248, 2003
- 3) Abderrahim E, Bouhamed L, Raies L, et al : Intestinal perforation following renal transplantation : report of 2 cases related to cytomegalovirus disease. *Transplant Proc* 35 : 2706-2707, 2003
- 4) Boyer O, Noto C, De Serre NP, et al : Renal function and histology in children after small bowel transplantation. *Pediatr Transplant* 17 : 65-72, 2013
- 5) Ueno T, Wada M, Hoshino K, et al : Current status of intestinal transplantation in Japan. *Transplant Proc* 43 : 2405-2407, 2011
- 6) Avitzur Y, Grant D : Intestine transplantation in children : update 2010. *Pediatr Clin North Am* 57 : 415-431, 2010
- 7) Sudan D : Long-term outcomes and quality of life after intestine transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 15 : 357-360, 2010