

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

小腸移植の適応基準

分担研究者 福澤 正洋 大阪府立母子保健総合医療センター 総長
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
和田 基 東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野・小児外科学 准教授
古川 博之 旭川医科大学医学部・外科学講座消化器病態外科学分野 教授
上本 伸二 京都大学大学院医学研究科外科学講座肝胆膵・移植外科学分野・
肝臓外科 / 肝臓移植・小腸移植 / 小児外科 教授
星野 健 慶應義塾大学医学部・小児外科 准教授
阪本 靖介 熊本大学大学院生命科学研究部 小児外科・移植外科 講師

【研究要旨】

〔研究目的〕本研究の目的は、小児期からの希少難治性消化肝疾患の究極の治療である小腸移植を推進していくための基礎的資料を得るため、その実態を明らかにする必要があるため、小腸移植の適応基準を策定し、今後の希少難治性消化管疾患の治療水準の向上を求めることである。

〔研究方法〕欧米における小腸移植の適応基準について調査を行ない、すでに実施している小腸登録事業、腸管不全登録事業のデータを利用し、国内での小腸移植の実態に合わせて、適応基準についての検討を行った。

〔研究結果〕適応疾患としては1. 短腸症 下記疾患およびその治療の結果生じた栄養吸収障害のため電解質、主要栄養素、微量元素などの維持を中心静脈栄養に依存する状態。2. 機能的難治性腸管不全 改善が期待できない小腸蠕動運動または消化吸收能の異常のために健全な小腸機能が保たれていない状態とした。除外基準としては 移植希望者としては基礎疾患が良性であること。再発の徴候がなく完治していると判断される場合は禁忌としない。また、伝染性の活動性の感染症を有する者（HIVを含む）は除外する。年齢基準としては 原則として65歳以下が望ましいとした。

適応基準として次のものを策定した。1.中心静脈栄養の合併症として、a.中心静脈栄養による肝障害 b.中心静脈の閉塞 c.頻回のカテーテル敗血症入院が必要なカテーテル敗血症が年2回以上 d.輸液管理によっても頻回の重篤な脱水症または腎障害 2. 先天性粘膜異常や超短腸症などの高リスク症例 3.頻回に入院を繰り返す 高い罹病率

〔結論〕本邦における小腸移植は、海外より優れた成績を示しているものの症例数は極めて限られている。小腸移植の適応基準を策定することにより小腸移植を必要とする患者を抽出分類し、今後ガイドラインの作成に関与することが期待できる。

研究協力者

岡島 英明 (京都大学)

松浦 俊治 (九州大学)

A . 研究目的

小児期からの希少難治性消化肝疾患のうち重症腸管不全については、小腸移植によって救命することができる。しかし、診断治療に難渋しているのが現状である。現在のところ実施数は25例程度である。小腸移植は保険適用となっておらず、海外に比してその件数は大きく後れを取っている。

しかし、小腸移植の成績向上と保険適応に向けての基礎的資料を得るため、小腸移植の適応基準を策定する必要がある。

治療指針の標準化によって一層救命率の向上が期待でき、小腸移植の保険適用を考える基礎資料の作成および小腸移植の医療経済的な効率化をも企図している。

B . 研究方法

欧米における小腸移植の適応基準について調査を行った。すでに実施している小腸登録事業、腸管不全登録事業のデータを利用し、国内での小腸移植の実態に合わせて、適応基準についての検討を行った。腸管不全登録、小腸移植登録のデータ収集については以下の通り行われた。

1) 基本デザイン

小腸移植実施症例に対しての観察研究とする。日本小腸移植研究会に実施報告された症例を対象とし、症例の登録ならびに試料の登録を行う。データセンターより1症例あたり1部の症例登録票、1試料あたり1部の登録を依頼する。各実施施設は連結可能匿名化を行った上でWeb上でデータセンターのサーバーに症例を登録する。

2) 対 象

小腸移植実施症例：

小腸移植を実施された全症例を対象とする。(目標症例数：20例以上)

3) 評価方法

プライマリアウトカム：1年生存、中心静脈栄養離脱、最終生存確認日

観察項目：腸管機能の所見、中枢静脈ルートする所見、臓器合併症の所見、成長に関する所見、手術に関する所見、投与された薬剤、予後に関する所見などについて観察研究をおこなう。また、実施された小腸生検試料についても病理所見、病理写真、使用している免疫抑制剤等の共有化を行う。本研究は観察研究であるため、研究対象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 . 研究結果

2001年のPediatric Transplantation誌によると、米国の移植学会においては小児肝移植の適応が以下のように定められている。

Table 1. Risk factors for pediatric intestinal transplantation

Initial post-resection small intestinal length less than 30 cm – no ileocecal valve
Enterocolonic discontinuity
Refractory fluid and electrolyte disorders
Neonatal hyperbilirubinemia (>3–6 mg/dL) persisting in early infancy despite enteral nutrition
Recurring life-threatening sepsis
Threatening exhaustion of central venous access

Table 2. Disorders in children that are potentially treatable with intestinal transplantation (in descending order of frequency)

Short bowel syndrome
Congenital malformation
Necrotizing enterocolitis
Trauma
Tumors, including massive intestinal polyposis syndromes
Defective intestinal motility
Intestinal pseudo-obstruction, with or without concurrent urinary tract pseudo-obstruction
Intestinal aganglionosis
Impaired enterocyte absorptive capacity
Microvillus inclusion disease
Autoimmune or idiopathic enteropathy

1. Failure of HPN

1a. Impending (total bilirubin 3–6 mg/dL,

- progressive thrombocytopenia, and progressive splenomegaly) or overt liver failure (portal hypertension,hepatosplenomegaly, hepatic fibrosis, or cirrhosis) because of parenteral nutrition-liver injury
- 1b. Central venous catheter (CVC)-related thrombosis of 2 central veins
 - 1c. Frequent central line sepsis: 2 episodes/year of systemic sepsis secondary to line infections requiring hospitalization; a single episode of line-related fungemia; septic shock or acute respiratory distress syndrome
 - 1d. Frequent episodes of severe dehydration despite intravenous fluid in addition to HPN
2. High risk of death attributable to the underlying disease
 - 2a. Desmoid tumors associated with familial adenomatous polyposis
 - 2b. Congenital mucosal disorders (eg, microvillus atrophy, intestinal epithelial dysplasia)
 - 2c. Ultra short bowel syndrome (gastrostomy, duodenostomy, residual small bowel 10 cm in infants and 20 cm in adults)
 3. Intestinal failure with high morbidity or low acceptance of HPN
 - 3a. Intestinal failure with high morbidity (frequent hospitalization, narcotic dependency) or inability to function (eg, pseudo-obstruction, high outputstoma)
 - 3b. Patient's unwillingness to accept long-term HPN (eg, young patients)

A. Absolute

- a1. Nonresectable malignancy (local or metastatic)
- a2. Severe congenital or acquired immunologic deficiencies
- a3. Advanced cardiopulmonary disease
- a4. Advanced neurologic dysfunction
- a5. Sepsis with multisystem organ failure
- a6. Major psychiatric illness
- a7. Demonstrated patient noncompliance with medical recommendations
- a8. Insufficient vascular patency for central venous access for 6 months after ITx

B. Relative

- b1. Age older than 65 years (depending on associated vascular, cardiac, and respiratory disease)
- b2. History of cancer in the past 5 years (depending on the judgment of the oncologist)
- b3. Physical debilitation (risk of poor survival after ITx)
- b4. Lack of family support (risk of low compliance after ITx)

これらの基準を本邦の実情に合わせ設定すると以下のように策定できる。

まずは、適応疾患としては以下の通りとなる。

1) 短腸症

下記疾患およびその治療の結果生じた栄養吸収障害のため電解質、主要栄養素、微量元素などの維持を中心静脈栄養に依存する状態

中腸軸捻転

小腸閉鎖症

壊死性腸炎

腹壁破裂・臍帯ヘルニア

上腸間膜動静脈血栓症

クローン病

外傷

デスマイド腫瘍

腸癒着症

2) 機能的難治性腸管不全

改善が期待できない小腸蠕動運動または消化吸収能の異常のために健常な小腸機能が保たれていない状態

慢性特発性偽小腸閉塞症

広汎腸無神経節症

巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症

腸管神経節細胞僅少症

micro villus inclusion 病

その他

除外基準としては以下の基準が設定できる。

1. 移植希望者（レシピエント）

基礎疾患が良性であること。ただし、悪性腫瘍の治療終了後の観察期間において再発の徴候がなく完治していると判断される場合は禁忌としない。伝染性の活動性の感染症を有する者（HIVを含む）は除外する。

2. 年齢

原則として65歳以下が望ましい。

適応基準としては以下の基準が設定できる。

1. 中心静脈栄養の合併症

中心静脈栄養による肝障害

血清ビリルビン値が2.0 mg/dl以上を持続、または門脈圧亢進症、肝線維化、肝硬変など肝障害がある状態

中心静脈の閉塞

2か所以上の中心静脈*の閉塞

(*中心静脈：左右の内頸静脈、鎖骨下静脈、大腿静脈の計6本)

頻回のカテーテル敗血症

入院が必要なカテーテル敗血症が年2回以上
真菌血症でseptic shock またはARDS (acute respiratory distress syndrome) のエピソード

輸液管理によっても頻回の重篤な脱水症
または腎障害

2. 高リスク症例

先天性粘膜異常 (micro villus inclusion 病, intestinal epithelial dysplasia)

超短腸症(残存小腸：小児10 c m未満、成人20 c m未満)

3. 高い罹病率 (High morbidity)

頻回に入院を繰り返す

優先順位としては以下の順位設定とする。

医学的緊急度：Status 1を最優先とし、次にStatus2、Status3の順に優先する。

Status 1:中心静脈栄養法の維持が不可能になった状態。

鎖骨下・内頸・大腿静脈などの一般的静脈より中心静脈へのアクセスが不可能になった患者。特殊な静脈を介する栄養法を用いざるを得なくなった患者を含む。

Status 2:血清ビリルビン値の高値持続と、肝臓障害が進行しつつある状態。

肝生検組織にて胆汁うっ滞・線維化・肝細胞障害などを伴っており、血清総ビリルビン値が2.0 mg/dl以上を持続しているが、小腸移植によりこれらの改善が期待しうる患者。

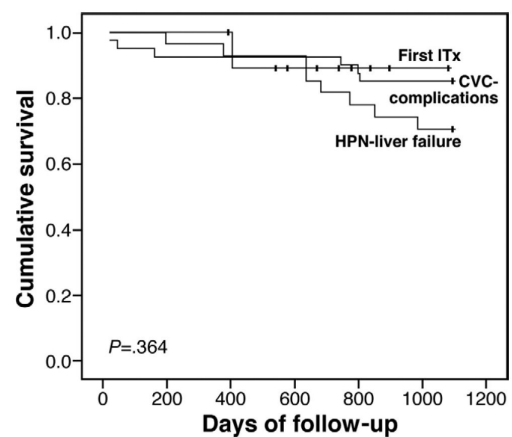
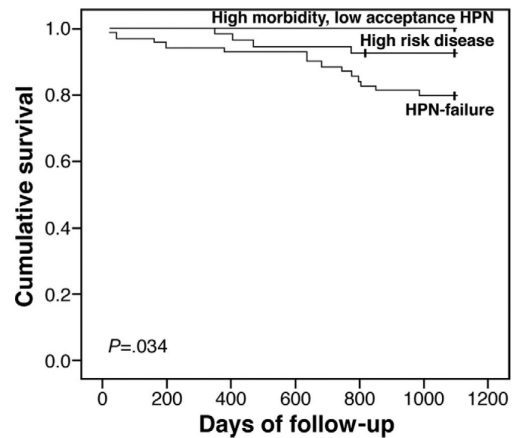
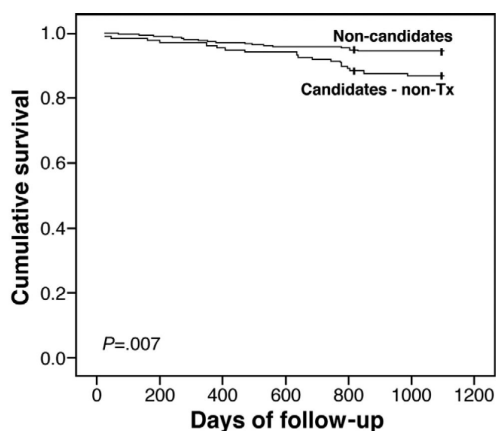
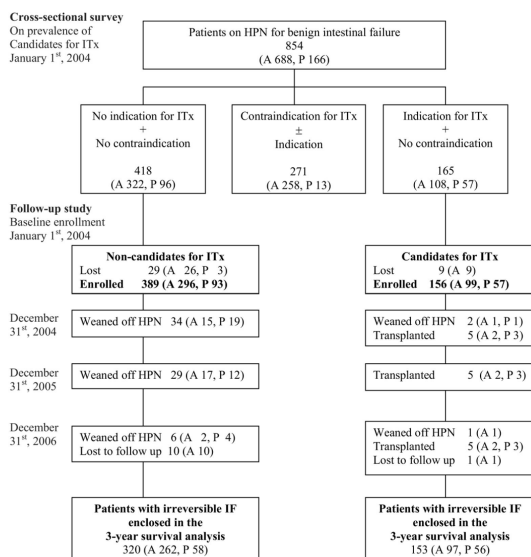
Status 3:中心静脈栄養法の維持が不可能になりつつある状態。

D . 考察

小腸移植の登録事業は現在まで小腸移植研究会によって続けられ、2014年に第6回目の登録集計の公表が行われている。現在、登録事業の参加施設は、東北大学、慶應義塾大学、京都大学、大阪大学、九州大学と5施設にわたり、国内で行われた小腸移植の全症例が登録され追跡調査が行われている。

腸管不全登録においても100例を超える症例が追跡調査されていて国内随一の腸管不全の追跡調査である。

2008年に欧米で行われた腸管不全患者の追跡調査においては次の結果となっている。



今後、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ることと考える。また、今回の適応基準に照らし合わせて患者を選別しより本邦の実情に合った適応基準とガイドラインの策定を行うことが重要だと考える。

E . 結論

本邦における小腸移植は、海外より優れた成績を示しているものの症例数は極めて限られている。小腸移植の適応基準を策定することにより小腸移植を必要とする患者を抽出分類し、今後ガイドラインの作成に関与することが期待できる。

< 参考文献 >

1) 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

- 2) Guidelines for referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. Transplantation 2001;71:1189-1204.
- 3) Survival of Patients Identified as Candidates for Intestinal Transplantation: A 3-Year Prospective Follow-Up GASTROENTEROLOGY 2008;135:61-71

F . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Ueno T, Wada M, Hoshino K, Uemoto S, Taguchi T, Furukawa H, Fukuzawa M. Impact of intestinal transplantation for intestinal failure in Japan. Transplant Proc. 2014: 46(6) 2122-4
- 2) 上野豪久 小腸移植 移植ファクトブック 2014
- 3) 上野豪久 移植療法の現況と今後の展望 小腸移植 診断と治療 2014;102 (10) 1515
- 4) 上野豪久, 福澤正洋 全国調査に基づく我が国におけるIntestinal failureの現状 治療指針策定に向けて 日本消化器吸収学会誌 2014
- 5) 上野豪久 わが国の小児移植医療 現状と今後 小腸移植 小児科 2014; 55(9) 1275-83
- 6) 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.
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 上野豪久 他 小腸、多臓器移植 系統小児外科学 改訂第3版 2013
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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 2013 : 45(7)761-764
- 15) Miyagawa S, Takama U, Nagashima H, Ueno T, Fukuzawa M. Carbohydrate antigens. Curr Opin Organ Transplant.2012: 17 174-9
- 16) Ikeda K, Yamamoto A, Nanjo A, Inuinaka C, Takama Y, Ueno T, Fukuzawa M, Nakano K, Matsunari H, Nagashima H, Miyagawa S. A cloning of cytidine monophospho-N-acetylneuraminic acid hydroxylase from porcine endothelial cells. Transplant Proc.

2012: 44, 1136-8

- 17) 上野豪久, 福澤正洋. 本邦小腸移植登録移植 2012:47(6) p450-3

2. 学会発表

- 1) 上野豪久, 和田基, 星野健, 位田忍, 藤山佳秀, 馬場重樹, 貞森裕, 福澤正洋 ヒルシユスブルグ類縁疾患の小腸移植 第51回 日本小児外科学会学術集会
- 2) 上野豪久 小児肝・小腸移植 第51回 日本小児外科学会学術集会
- 3) 上野豪久, 福澤正洋 「腸管不全に対する小腸移植技術の確立に関する研究」の活動報告 小腸移植研究会
- 4) 上野豪久, 松浦玲, 出口幸一, 奈良啓吾, 大割貢, 上原秀一郎, 大植孝治, 奥山宏臣 短腸症の小腸移植待機中に急速に肝不全の進行した1例 第44回 日本小児外科代謝研究会
- 5) 上野豪久, 山道拓, 梅田聡, 奈良啓悟, 中畠賢吾, 銭谷昌弘, 井深泰司, 正畠和典, 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
- 6) 上野豪久¹, 和田基², 星野健, 阪本靖介, 古川博之, 福澤正洋 ヒルシユスブル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
- 7) Ueno T., Wada M., Hoshino K., Sakamoto S., Furukawa H., Fukuzawa M. National Survey of Patients with Intestinal Motility Disorder Who Are Potential Candidate for Intestinal Transplantation in Japan The Transplant Society Berlin, Germany 2012.7.17
- 8) Ueno T., Fukuzawa M. A REPORT OF JAPANESE PEDIATRICINTESTINAL TRANSPLANT REGISTRY International Pediatric Transplant Association Regional Meeting Nagoya, Japan 2012.9.23
- 9) 曹英樹, 上原秀一郎, 上野豪久, 和佐勝史, 山田寛之, 近藤宏樹 小児腸管不全症例にたいする在宅静脈栄養の現状と問題点 30年の経験より 日本小児消化器肝臓学会(39) 大阪市 2012.7.14-15
- 10) 曹英樹, 奈良啓悟, 中畠憲吾, 銭谷昌弘, 井深泰司, 正畠和典, 野村元成, 上野豪久, 上原秀一郎, 大植孝治, 臼井規朗. 小児に対する経皮内視鏡的胃瘻造設術における透視の有用性 日本小児内視鏡外科・手術手技研究会 (32) 静岡市 2012.11.1-2
- 11) 上原秀一郎, 曹英樹, 井深泰司, 奈良啓悟, 上野豪久, 大植孝治, 臼井規朗, 池田佳世, 近藤宏樹, 三善陽子 プロビアックカテーテル長期留置後抜去困難となり、カテーテルに対するDLSTが強陽性を示した1例 第42回日本小児外科代謝研究会 静岡 2012.11.2
- 12) 上原秀一郎, 曹英樹, 和佐勝史, 大石雅子, 福澤正洋 在宅中心静脈栄養施行症例における経静脈的セレン投与の取り組みとその意義 第23回日本微量元素学会 東京・千代田区 2012.7.6
- 13) 上野豪久, 福澤正洋 腸管不全患者における小腸移植適応の検討 第24回日本小腸移植研究会 京都 2012.3.17
- 14) 上野豪久, 和田基, 星野健, 阪本靖介, 岡本晋弥, 松浦俊治, 古川博之, 福澤正洋 小児腸管不全患者における小腸移植適応の検討 第49回日本小児外科学会学術

集会 横浜 2012.5.16

- 15) 上野豪久，中畠憲吾，錢谷昌宏，井深奏司，正畠和典，野村元成，奈良啓悟，上原秀一郎，曹英樹，大植孝治，臼井規朗．当科における小児生体肝移植後の栄養管理 - 経管栄養と中心静脈栄養 - "第42回 日本小児外科代謝研究会 静岡 2012.11.2

3. 単行本

- 1) Ueno T. et.al. Marginal Donor. ECD for small Intestinal Transplant 2014 p 259-268
2) 上野豪久 浅野武秀監修 脳死ドナーからの臓器摘出と保存：小腸 移植のための臓器摘出と保存2012. p144-153

G . 知的財産権の出願・登録状況
なし