

- 他：小腸移植と腸管機能回復支援プログラムの現状と課題 日本臨床 68 巻増刊号 3 静脈・経腸栄養 353-357, 2009
- 1 3) 工藤博典、和田 基、佐々木英之、  
他：腸管不全合併肝障害  
(intestinal failure-associated liver disease;IFALD)に対する包括的治療戦略. 日本小児外科学会雑誌 46(7), 1108-1114, 2010
- 1 4) 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 42 (9), 975-978,  
2010
- 1 5) 森井 真也子、吉野 裕頭、蛇口 琢、  
他: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 43: 380-387,  
2011
- 1 6) 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),  
912-918, 2010
- 1 7) Diamond IR, Sterescu A, Pencharz PB, et al: Changing the paradigm: Omegaven for the treatment of liver failure in pediatric short bowel syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 48:209-215, 2009.
- 1 8) Gura KM, Lee S, Valim C, et al: Safety and efficacy of a fish-oil based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition associated liver disease. Pediatrics, 121:e678-686, 2008.
- 1 9) Puder M, Valim C, Meisel JA, et al: Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. Ann Surg. 250(3):395-402 2009
- 2 0) de Meijer VE, Gura KM, Meisel JA, Le HD, Puder M: Parenteral fish oil monotherapy in the management of patients with parenteral nutrition-associated liver disease. Arch Surg. 45(6):547-51 2010
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)  
なし

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業）  
委託業務成果報告（業務項目）

腸管不全の小腸移植の適応基準の研究

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、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。

## 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 output stoma)
  - 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

- ①中腸軸捻転
- ②小腸閉鎖症
- ③壊死性腸炎
- ④腹壁破裂・臍帯ヘルニア
- ⑤上腸間膜動静脈血栓症
- ⑥クローン病
- ⑦外傷
- ⑧デスマイド腫瘍
- ⑨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收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

- ①慢性特発性偽小腸閉塞症
- ②広汎腸無神経節症
- ③巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症
- ④腸管神経節細胞僅少症
- ⑤micro villus inclusion 病
- ⑥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

##### ①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

##### ②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)

##### ③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

##### ④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

##### ①先天性粘膜異常 (micro villus inclusion 病, intestinal epithelial dysplasia)

##### ②超短腸症(残存小腸：小児10cm未満、成人20cm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 以上を継続しているが、小腸移植によりこれらの改善が期待しうる患者。

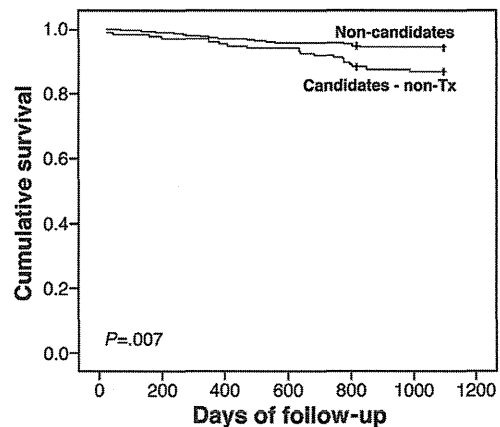
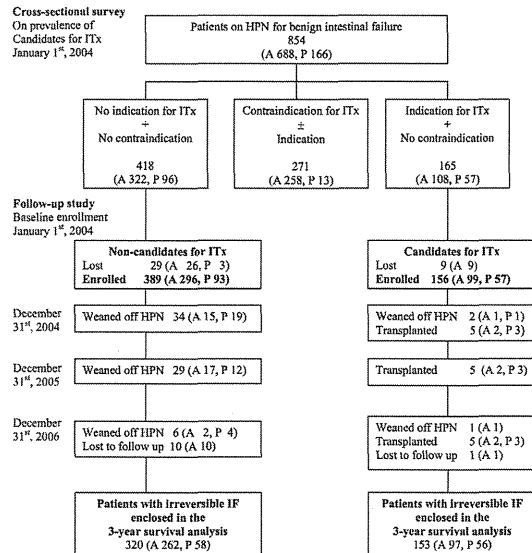
Status 3: 中心静脈栄養法の維持が不可能になりつつある状態。

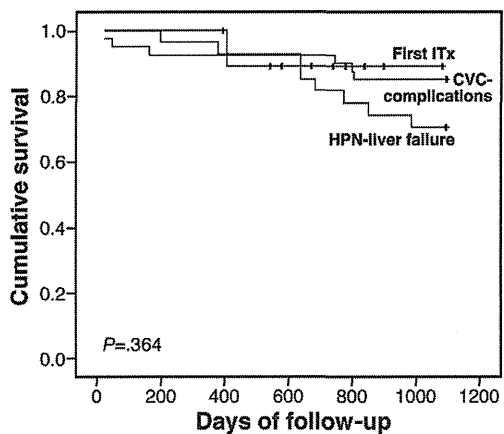
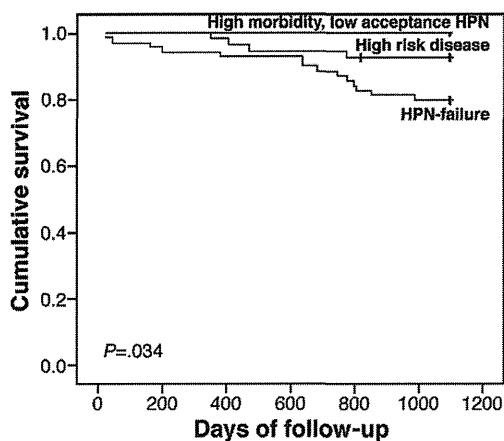
#### D. 考察

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。

#### F. 健康危険情報

該当する情報はなし

#### <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

#### G. 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 liver 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 ヒルシュプルン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
- 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 ヒルシュ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
- 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、中嶋憲吾、銭谷昌弘、井深奏司、正嶋和典、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 奏司、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、中嶋憲吾、銭谷昌宏、井深奏司、正嶋和典、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 一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
4. 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
- H. 知的財産の出願・登録状況  
(予定を含む。)  
なし

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業）  
委託業務成果報告（業務項目）

小腸移植免疫抑制ガイド

仁尾 正記 東北大学大学院 医学系研究科 小児外科学分野 教授  
和田 基 東北大学大学院 医学系研究科 小児外科学分野 准教授

研究要旨

臨床小腸移植は国際的にも実施数が少なく、免疫抑制に関する臨床研究もエビデンスレベルの高いものは少ない。多くの施設で通常使用される免疫抑制剤は国内保険適応外、未承認薬のものも少なくない。

国内で臨床小腸移植を実施、推進するためには、各種免疫抑制剤の使用状況、成績などの情報を収集し、標準的な免疫抑制プロトコルを検討し、その成績、成果を評価していく必要がある。

小腸移植の導入免疫抑制、維持免疫抑制、拒絶反応の治療に使用される免疫抑制剤について、国内外の承認の状況、保険適応の状況に基づいて分類し、作用機序、薬物動態、効能効果、安全性に関する情報、文献情報を記載し、小腸移植免疫抑制プロトコルにおける使用法について検討した。

本研究成果を元に、本邦における標準免疫抑制プロトコルを検討、立案し、小腸移植の先進医療 B として申請し、多施設共同臨床研究でその成績、効果を評価する予定である。

## A. 研究目的

臨床小腸移植は国際的にも実施数が少なく、免疫抑制に関する臨床研究の多くは、施設ごとのシリーズの報告が大半で、比較研究などのエビデンスレベルの高いものは極めて少ない。小腸移植の免疫抑制に関するシステマティックレビューに基づいたガイドラインの作成も技術的には可能と思われるが、国際的にもこれまでにない状況である。

臨床小腸移植において通常使用される免疫抑制剤、免疫抑制プロトコルには、保険適応外、未承認薬の薬剤が含まれている。

国内で臨床小腸移植を実施し、推進するために、各種免疫抑制剤の使用状況、成績などの情報を収集し、標準的な免疫抑制プロトコルを検討し、その成績、成果を評価していく必要がある。

## B. 研究方法

小腸移植で使用される免疫抑制剤と国内外の承認の状況、保険適応の状況について記載し、

- (A) 小腸移植の保険適応あり、
- (B) 小腸移植の保険適応なし、他の臓器移植の免疫抑制において保険適応あり、
- (C) 臓器移植の免疫抑制としての適応はないが、免疫抑制以外の用法で国内薬事承認あり、
- (D) 国内未承認薬、製造、販売が中止されている薬剤などに分類した。

(D) 未承認薬、製造、販売が中止されている薬剤は今回のガイドから除外した。

いくつかの保険適応外薬は、小腸移植を実施する上で、また小腸移植の成績向上を得

る上で必須と考えられるため、(B)(C)に分類される薬剤を含めたガイド（システマティックレビューに基づく所謂ガイドラインではない）を作成した。

メチルプレドニゾロンなどの副腎皮質ホルモン製剤は臓器移植後の拒絶反応、免疫反応の抑制に広く用いられており、適応に小腸移植などの臓器別の記載はないが、ここでは(A)に分類した。

保険適応外の薬剤は、臨床研究における倫理指針を遵守し、その副作用、危険性などについて十分に説明を行い、同意を得た上で、倫理委員会などの承認の元、臨床研究の一環として、使用するのが望ましい。

小腸移植の先進医療Bへの申請において、標準（導入）免疫抑制プロトコルを申請し、多施設共同臨床研究での評価を行う予定である。

## C. 研究結果 D. 考察

### 1) 導入免疫抑制

移植前後（多くは術中あるいは直後）に細胞性あるいは液性免疫を強く抑制する抗体製剤などを使用する免疫抑制法。小腸移植の90%以上の症例でいずれかの導入免疫抑制療法が行われている。導入免疫抑制療法により小腸移植の短期成績は向上した。長期成績の向上には液性免疫を含めた制御が必要と思われる。

- ①サイモグロブリン(A)：「腎、肝、心、肺、脾、小腸移植後の急性拒絶反応の治療」の保険適応あり。  
導入免疫抑制（急性拒絶反応の抑制）の適応については医療上必要性の高

い適応外薬に他の臓器移植とともに要望中。

抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン使用ガイド(小腸移植)に収載。

- ②シムレクト (B) : 「腎移植後の急性拒絶反応の抑制」のみ適応あり

医療上必要性の高い適応外薬に他の臓器移植とともに要望

使用ガイド(小腸移植)は適応外のため未収載

- ③リツキサシ (C) : 血液型不適合腎移植の治験済み。血液型不適合肝移植とともに保険適応申請中

医療上必要性の高い適応外薬に他の臓器移植とともに要望中

使用ガイド(小腸移植)は適応外のため未収載

- ④ゼナパックス (D) : 小腸移植の導入免疫抑制療法として国内未承認の薬剤であるが、かつては国内でも使用された。現在、製造、販売が中止されている。

- ⑤カンパス 1H (D) : 悪性リンパ腫などの治療薬として開発されたが、臓器移植における導入免疫抑制療法にも使用されている。欧米では多発性硬化症の適応承認を受けている。

## 2) 維持免疫抑制

小腸移植における拒絶反応の抑制のため、移植後長期(原則的には生涯)にわたり服用される薬剤。カルシニューリン阻害剤を主体とし、ステロイド、代謝拮抗剤などが併用される。

プログラフ、グラセプター、サンディミュン、ネオーラルは「小腸移植にお

ける 拒絶反応の抑制」(維持免疫抑制)の保険適応あり

カルシニューリン阻害剤

- ⑥プログラフ、グラセプター(A) : 「小腸移植における拒絶反応の抑制」の保険適応あり

- ⑦サンディミュン、ネオーラル(A) : 「小腸移植における拒絶反応の抑制」の保険適応あり

代謝拮抗剤

- ⑧セルセプト (B) : 「腎、心、肝、膵移植における拒絶反応の抑制」の適応あり

最近の米国 UNOS データでは小腸移植症例の 40%で使用されている

mTOR 阻害剤

- ⑨ラパミューン (D) : 小腸移植後の維持免疫抑制としてプログラフなどを併用、あるいは単独で一部の施設で使用され、国際小腸移植登録の報告では長期成績良好。

- ⑩サーティカン (B) : 「腎移植、心移植における拒絶反応の抑制」の適応あり  
使用ガイド(小腸移植)は保険適応外のため未収載

ラパミューン(シロリムス)の誘導体

副腎皮質ホルモン

- ⑪ステロイド(メチルプレドニゾロンなど)(A) : 多くの症例で、プログラフなどのカルシニューリン阻害剤と

併用されている。

#### 拒絶反応の治療

拒絶反応発症時の治療。通常の急性拒絶反応に対する治療の他、小腸移植においては抗体関連拒絶反応、腸管免疫に関連した難治性の拒絶反応 にも対応する必要がある。

- ⑪' ステロイドパルス (リサイクル) (A) : 初期あるいは軽度の急性拒絶反応に対して使用される。
- ①' サイモグロブリン(A) : 「腎、肝、心、肺、脾、小腸移植後の急性拒絶反応の治療」の保険適応あり。中等度以上あるいは進行性の急性拒絶反応に対して使用される。
- ⑫ オルソクローン OKT3 (D) : 腎移植後の急性拒絶反応の治療を適応とし、腎移植以外の臓器移植、小腸移植後の急性拒絶反応の治療に使用されていたが、現在は製造、販売が中止されている。
- ③' リツキサンの (C) : ステロイド抵抗性、難治性拒絶反応および抗体関連拒絶反応の治療として使用される。

#### プロテアソーム阻害剤

- ⑬ベルケイド (C) : リツキサンや免疫グロブリン大量療法などによる治療に抵抗性の抗体関連型拒絶反応の治療に使用される。移植後のドナー特異的抗体の出現の有無が小腸移植の成績に関連するとの報告あり。

日本移植学会（臨床腎移植学会）より「臓器移植における抗体関連型拒絶反

応の治療」を要望する効能・効果として医療上必要性の高い適応外薬に要望されている。

#### 抗 TNF- $\alpha$ 抗体製剤

- ⑭レミケード、ヒュミラ (C) : 小腸移植後の既存の治療に抵抗性を示す難治性拒絶反応に対し効果があるとの報告あり。

腸管ベーチェット、クローン病、潰瘍性大腸炎に対する適応あり、腸管特有の免疫反応に有効と思われる。

国外、他臓器においても拒絶反応の治療の適応はなし

## ①サイモグロブリン

### 一般名：

和名：抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン

洋名：Anti-human Thymocyte Immunoglobulin, Rabbit

### 製品名：

サイモグロブリン<sup>®</sup>点滴静注用 25mg

### 製造販売業者名及び連絡先：

サノフィ株式会社 (Sanofi K.K.)

〒163-1488 東京都新宿区西新宿

三丁目 20 番 2 号

TEL 03-6301-3000 (代表)

### 背景、概要：

サイモグロブリンは、ヒトの胸腺細胞を抗原とし、ウサギを免疫して得られた抗血清から分離精製されたポリクローナル抗体で、免疫グロブリン G に属するタンパク質である。

国内においては 2008 年に中等度以上の再生不良貧血、造血幹細胞移植の前治療、造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病の効能・効果で承認され、2011 年に腎移植後の急性拒絶反応の治療の効能・効果が追加承認された。2014 年 9 月には肝、心、肺、脾、小腸移植後の急性拒絶反応の治療に対する効能・効果が追加承認された<sup>1)</sup>。

### 作用機序：

サイモグロブリンは、T 細胞表面抗原 (CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD25、TCR  $\alpha$   $\beta$ ) ならびに白血球表面抗原 (CD11a) に対して高い親和性を示すポリクローナル抗体であり、これらの抗原に結合して、主に T 細胞に細胞障害性を示す<sup>1)</sup>。

### 薬物動態：

腎移植後の急性拒絶反応の治療として、

サイモグロブリン 1.5 mg/kg/日を 7~14 日間、1 日目は 6 時間以上、2 日目以降は 4 時間以上かけて点滴静注したところ、観察期間中の平均最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) は投与日数 10 日 (23 例) で 135  $\mu$ g/mL、14 日 (10 例) で 171  $\mu$ g/mL であった<sup>1)</sup>。また、腎移植レシピエントに 1.25 mg/kg/日を投与したとき、総血清ウサギ IgG 濃度は 10~40  $\mu$ g/mL を示し、半減期は 2~3 日であった<sup>7)</sup>。

### 効能・効果：

サイモグロブリンは腎移植後の急性拒絶反応の治療に対して適応を取得しており、原則としてステロイド療法で十分な治療効果が得られない場合に使用することとされている<sup>1)</sup>。

また、小腸移植後の急性拒絶反応の治療に対する適応取得時のサイモグロブリンの国内使用実態調査結果では、小腸移植後の急性拒絶の治療として 7 例に使用され、すべての症例で有効であったと報告されている<sup>2)</sup>。

肝移植において、導入療法でサイモグロブリンを使用した場合、急性拒絶反応の発現が減少すると報告されている<sup>8)</sup>。また、導入療法としてサイモグロブリンとステロイドをプロスペクティブに比較した試験において、拒絶反応の発現が同程度であったとの報告<sup>9)</sup>、レトロスペクティブな検討であるが、サイモグロブリンの導入療法により、拒絶反応の発現が減少したという報告<sup>10)</sup>、拒絶反応発現率が低い傾向 (16% vs 26%) が見られたとの報告<sup>11)</sup>、1 年以内の急性拒絶反応発現率が有意に低かったとの報告がある<sup>12)</sup>。

### 小腸移植において期待される適応、効能及び効果：

#### 小腸移植時の導入免疫抑制療法 (小腸移植後の拒絶反応の抑制)

小腸移植時の導入免疫抑制療法 (小腸移植後の拒絶反応の抑制)

小腸移植後の急性拒絶反応の治療

### 小腸移植免疫抑制プロトコルにおける使用方法等：

小腸移植時の導入免疫抑制療法 (拒絶反

応の抑制)

- 1) 6mg/kg (体重 1kg あたり 6mg) を Day 0 (小腸移植時), 4mg/kg (体重 1kg あたり 4mg) を Day1 に点滴静注 (Pittsburgh 大学のプロトコル)
- 2) 2mg/kg (体重 1kg あたり 2mg) を Day 0 (小腸移植時)、Day 2, 4, 6, 8 に計 5 回点滴静注 (Miami 大学のプロトコル、リツキサシ、シムレクトと併用)
- 3) 1.5~2.5mg/kg (体重 1kg あたり 1.5~2.5mg) を Day 0 (小腸移植時)、Day 1~6, に計 7 回点滴静注 (急性拒絶反応の治療の用法、用量に準拠したプロトコル)

小腸移植後の急性拒絶反応の治療

1.5~2.5mg/kg (体重 1kg あたり 1.5~2.5mg) を 1 日 1 回に計 7~14 回点滴静注

Infusion reaction を軽減させるために、本剤投与前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行い、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮する。

例：アセトアミノフェン (ピリナジン®、カロナール®など) 500mg (10 mg/kg)  
ヒドロキシジン塩酸塩注射液 (アタラックス P®) 50 mg (1.0 mg/kg) 静注  
メトクロプラミド (プリンペラン®) 嘔気時屯用 10mg

承認、適応に関する情報：

国内薬事承認の状況：

小腸移植後の急性拒絶反応の治療の適応あり。

薬事承認されている適応等：

- 1 中等症以上の再生不良性貧血
- 2 造血幹細胞移植の前治療
- 3 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病
- 4 腎移植後の急性拒絶反応の治療 (2011 年)
- 5 肝、心、肺、脾、小腸移植後の急性拒絶反応の治療 (2014 年 9 月)

FDA (米国) での薬事承認の状況：

小腸移植の適応なし

腎臓移植後の急性拒絶反応の治療 (1998 年 2 月承認)

EMEA 承認あるいは CE マーク取得の有無 (欧州での薬事承認) の状況：

小腸移植の適応なし

フランス：移植時の免疫抑制：移植片拒絶の予防と治療、ステロイド抵抗性急性移植片対宿主病 (GVHD) の治療、血液：再生不良性貧血の治療

(1984 年 4 月 16 日)

造血幹細胞移植後の急性及び慢性移植片対宿主病の予防

(2003 年 2 月 25 日)

ドイツ：腎臓、心臓、肝臓、脾臓の移植後拒絶反応の予防、腎臓、心臓、肝臓移植片急性拒絶反応の療法、他療法が無効時の再生不良性貧血の治療

(1994 年 8 月 4 日)

英国：腎臓移植時の拒絶反応の予防、腎臓移植時のステロイド抵抗性拒絶反応の治療、心臓移植時の

## 拒絶反応の予防

(2008年3月19日)

### 安全性情報：

文献<sup>1)</sup>より転記

- 1) ショック (頻度不明)、アナフィラキシー様症状 (0.6%)
- 2) 感染症 (肺炎、敗血症等) (15.6%)
- 3) 間質性肺炎 (3.1%)
- 4) 血小板減少 (45.6%)
- 5) 出血傾向…脳出血 (2.5%)、下血 (1.9%)、くも膜下出血、肺出血、肺胞出血、胃腸出血 (いずれも 0.6%) 等の出血があらわれることがある。
- 6) 重篤な肝障害 (9.4%)
- 7) リンパ増殖性疾患 (1.3%)
- 8) 腎不全 5.9%

### 文献情報：

1. サイモグロブリン医薬品インタビューフォーム：2012年10月改訂 (改訂第6版) (サノフィ株式会社)
2. サイモグロブリンの国内使用実態調査結果 (小腸移植後の急性拒絶反応に対する治療)：日本移植学会
3. Jorge Reyes\*, George V. Mazariegos, Kareem Abu-Elmagdet. al. Intestinal Transplantation under Tacrolimus Monotherapy after Perioperative Lymphoid Depletion with Rabbit Anti-Thymocyte Globulin (Thymoglobulin®) Am J Transplant. 2005 June ; 5(6): 1430-1436.
4. Enrico Benedetti, Mark Holterman, Massimo Asolati, Living Related Segmental Bowel Transplantation From Experimental to Standardized Procedure. Ann Surg 2006; 244: 694-699.
5. Elisabeth De Greef, Yaron Avitzur, David Grant, et. al. Infliximab as Salvage Therapy In Paediatric Intestinal Transplant With Steroid and Thymoglobulin resistant Late Acute Rejection. JPGN Volume54, Number4, April 2012
6. Tchervenkov J, Flemming C, Guttman RD, et al. Use of thymoglobulin induction therapy in prevention of acute graft rejection episodes following liver transplantation. Transplant Proc 29(7A):1997:13S-15S.
7. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20799/SPC> (英国のサイモグロブリン添付文書)
8. Busuttil RW, Klintmalm GB, Transplantation of the Liver 2nd Edition, Elsevier Saunders, 2005
9. Eason JD, Loss GE, Blazek J, et al. Steroid free liver transplantation using rabbit antithymocyte globulin induction: Results of a prospective randomized trial.



- Liver Transpl 7:693-697, 2001
10. Tchervenkov J, Flemming C, Guttman RD, et al. Use of thymoglobulin induction therapy in prevention of acute graft rejection episodes following liver transplantation. Transplant Proc 29[7A]:13S-15S, 1997
  11. Bajjoka I, Hsaiky H, Brown K et al. Preserving Renal Function in Liver Transplant Recipients with Rabbit Anti-Thymocyte Globulin and Delayed Initiation of Calcineurin Inhibitors. LIVER TRANSPLANTATION 14:66-72.
  12. Soliman T, Hetz H, Burghuber C, et al. Short-Term Induction Therapy With Anti-Thymocyte Globulin and Delayed Use of Calcineurin Inhibitors in Orthotopic Liver Transplantation. LIVER TRANSPLANTATION 2007;13:1039-1044.
  13. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00906204>
  14. Woodle ES, Peddi VR, Tomlanovich S, et al. A prospective, randomized, multicenter study evaluating early corticosteroid withdrawal with Thymoglobulin in living-donor kidney transplantation. Clin Transplant. 2010 Jan-Feb;24(1):73-83.
  15. [http://www.thymoglobulin.com/media/pdf/thymo\\_pdf\\_pi.pdf](http://www.thymoglobulin.com/media/pdf/thymo_pdf_pi.pdf) (米国のサイモグロブリン添付文書)
  16. Intestinal transplantation under tacrolimus monotherapy after perioperative lymphoid depletion with rabbit anti-thymocyte globulin (thymoglobulin). Am J Transplant. 2005 Jun; 5(6):1430-6

## ②シムレクト

### 一般名：

和名：バシリキシマブ（遺伝子組換え）  
洋名：Basiliximab (genetical recombination)

### 製品名：

シムレクト<sup>®</sup>静注用 20mg  
シムレクト<sup>®</sup>小児静注用 10mg

### 製造販売業者名及び連絡先：

ノバルティスファーマ株式会社  
〒106-8618 東京都港区西麻布  
4丁目17番30号  
TEL 03-3797-8000（代表）、  
FAX 03-3486-6567

### 背景：

バシリキシマブは IL-2 受容体  $\alpha$  鎖 (CD25) に対するヒト/マウス キメラ型モノクローナル抗体である。活性化 T 細胞に発現する CD25 を標的としており、より選択的に移植臓器の拒絶反応に関与する細胞を抑制することが可能である。国内においては 2002 年に腎移植後の急性拒絶反応の抑制薬として承認され、2008 年には小児用の剤型であるシムレクト小児用静注用 10mg が承認された。小腸移植においても導入療法としての有効性が報告されている<sup>1)</sup>。国内においても導入療法として使用されており<sup>2)</sup>、小腸移植に準じる肝移植においても、国内外で肝移植後の拒絶反応抑制薬として有効性が報告されている<sup>3)4)</sup>。

### 作用機序：

シムレクトは、活性化 T 細胞表面に選択的に発現する IL-2 受容体  $\alpha$  鎖 (CD25) に対して特異的な親和性を有し、IL-2 の受容体への結合を阻害する。その結果、IL-2 受容体を介した T 細胞の活性化及び増殖を抑制し、移植後に発現する急性拒絶反応を抑制する<sup>6)7)</sup>。

### 薬物動態：

国内の新規成人生体腎移植患者（11 例、体重 42.5～88.0kg）を対象とした試験において、本剤を移植術前 2 時間以内と移植術 4 日後の 2 回、それぞれ 20mg ずつ静脈内投与したところ、血清中濃度 (ELISA 法) は半減期  $8.2 \pm 2.5$  日 (平均  $\pm$  標準偏差) で減衰したが、初回投与日から 44～54 日 (中央値 45 日) の期間、IL-2 受容体を完全抑制 (IL-2 受容体  $\alpha$  鎖 (CD25) 発現率が 3 % 以下) できる閾値濃度 ( $0.2 \mu\text{g/mL}$ ) を上回る<sup>7)8)</sup>。

### 小腸移植において期待される適応、効能及び効果：

小腸移植時の導入免疫抑制療法 (小腸移植後の急性拒絶反応の抑制)  
小腸移植における小腸移植の有用性においては海外において報告されており、Omaha のプログラムにおいては導入療法として使用されている<sup>1)</sup>。また、日本小腸移植研究会での小腸移植登録においても、シムレクトを導入療法として 6 例が報告されている<sup>2)</sup>。肝移植におけるバシリキシマブの有効性に関しては、いくつかの臨床試験でも報告されており、特にステロイドの使用は C 型肝炎の再発リス

クを上げることが報告されているが<sup>9)</sup>、C型肝陽性例にバシリキシマブを使用することで拒絶のリスクを上げることなく安全にステロイドを中止できることが報告されている<sup>10)-12)</sup>。また、腎機能障害を伴った肝移植においてバシリキシマブを使用することで、腎毒性があるカルシニューリンインヒビターの一時的な減量・中止が可能で、腎機能を保持できることが報告されている<sup>13)-16)</sup>。小児肝移植においてもバシリキシマブの有効性については報告されており、バシリキシマブを使用することで拒絶の発症率を低下させ、ステロイドが離脱できることが報告されている<sup>17)18)</sup>。

#### 小腸移植免疫抑制プロトコルにおける使用方法等：

小腸移植時の導入免疫抑制療法（小腸移植後の急性拒絶反応の抑制）

- 1) 成人にはバシリキシマブ（遺伝子組換え）として、1回40mg（小児では体重1kgあたり1mgを越えないことを目安に1回10～30mg）を静脈内に注射する。初回投与はDay 0（小腸移植時）、小腸移植後14, 42, 70日目（Day 14, 42, 70）に計4回、静注または点滴静注（Miami大学のプロトコル、サイモグロブリン、リツキサンの併用）
- 2) 成人にはバシリキシマブ（遺伝子組換え）として、1回20mg（小児では1回10mg）を静脈内に注射する。Day 0（小腸移植時）及び小腸移植後3日目（Day 3）に計2回、静注または点滴静注（腎移植での用法、用量に準じた投与方法）

静脈内注射に際しては、本剤バイアルを添付の溶解液（注射用水）5mLで溶解し、全量を投与する。

点滴静注を行う場合は、生理食塩液又は5%ブドウ糖液で50mL以上に希釈し、20～30分で投与する。

#### 承認、適応に関する情報：

##### 国内薬事承認の状況：

小腸移植における適応はない。

（適応外の場合）薬事承認されている適応等：

腎移植後の急性拒絶反応の抑制（2002年1月承認）

##### FDA（米国）での薬事承認の状況：

小腸移植の適応なし

成人腎臓移植後の急性拒絶反応抑制（1998年5月承認）

小児腎移植の効能・効果追加（2001年3月）

EMA承認あるいはCEマーク取得の有無（欧州での薬事承認）の状況：

小腸移植の適応なし

成人腎臓移植後の急性拒絶反応抑制（1998年4月承認、スイス）

→1998年10月EU各国において承認

小児腎移植の効能・効果追加（2000年12月承認、EU各国）

#### 安全性情報：

バシリキシマブはキメラ型モノクローナル抗体であるため安全性が高く、成人肝移植患者を対象とした比較試験においてプラセボと同等の副作用の発現率であったことが報告されている<sup>20)</sup>。また小児においてもバシリキシマブ非使用群と使用

群で副作用の発現率に差がなかったことが報告されている<sup>17)18)20)</sup>。しかし、頻度は少ないものの、重大な副作用として、以下のものが報告されている<sup>22)</sup>。

(1) 重大な副作用

1) 急性過敏症反応(頻度不明)：

- ・アナフィラキシー症状
- ・皮膚症状：発疹、蕁麻疹、そう痒症
- ・呼吸器：呼吸困難、呼吸不全、肺水腫、気管支痙攣、喘鳴、くしゃみ
- ・循環器：低血圧、頻脈、心不全、毛細管漏出症候群
- ・その他：サイトカイン遊離症候群

2) 感染症(5%以上)：細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症(肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹等)があらわれることがある。B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれるこる。

3) 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)

4) BKウイルス腎症(頻度不明)

文献情報：

- 1) D. L. Sudan, S. Chinnakotla, S. Horslen, et. al. Basiliximab Decreases the Incidence of Acute Rejection After Intestinal Transplantation : Transplantation Proceedings, 34, 940-941 ,2002
- 2) 日本小腸移植研究会. 本邦小腸移

植症例登録報告：移植 2012

- 3) Knechtle SJ. Guidance for liver transplant immunosuppression. : American Journal of Transplantation 2011; 11: 886-887
- 4) Turner AP, Knechtle SJ. Induction immunosuppression in liver transplantation: a review. : Transpl Int. 26(7), 673-83, 2013
- 5) Onrust SV, Wiseman LR. Basiliximab. Drugs. 1999; 57: 207-13.
- 6) van den Berghe, L. : Introduction to Transplant p. 58-59, 1999
- 7) Haba T, Uchida K, Katayama A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a chimeric interleukin-2 receptor monoclonal antibody, basiliximab, in renal transplantation: a comparison between Japanese and non-Japanese patients : Transplant. Proc. 33(7-8), 3174-3175, 2001
- 8) Amlot PL, Rawlings E, Fernando ON, et al. Prolonged action of a chimeric interleukin-2 receptor (CD25) monoclonal antibody used in cadaveric renal transplantation. : Transplantation 60(7), 748-756, 1995
- 9) Marubashi S, Umeshita K, Asahara