

⑪ 副腎皮質ホルモン

(糖質コルチコイド)

一般名：

和名： プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン

洋名： prednisolone、
methylprednisolone

製品名：

ソル・メドロール[®]40
ソル・メドロール[®]125
ソル・メドロール[®]500
ソル・メドロール[®]1000
プレドニン[®]錠 5mg
メドロール[®]錠 2mg
メドロール[®]錠 4mg など

製造販売業者名：

ファイザー株式会社
塩野義製薬株式会社
武田薬品工業株式会社 など

背景、概要：

ステロイド薬(合成糖質(グルコ)コルチコイド)は1950年代に薬効が確認されて以来、膠原病、ネフローゼ症候群の治療や臓器移植後の薬物療法として一般的に用いられている。

糖質コルチコイドは分子量300～500程度で、脂溶性が高い。血液中ではほとんどがアルブミンなどの血漿蛋白と結合して存在している。遊離した一部の糖質コルチコイドが細胞膜を通過し、細胞内

に進入して作用を現す。ステロイド薬の標的分子である糖質コルチコイドレセプター(glucocorticoid receptor; GR)は核内受容体のひとつであり、ほぼすべての細胞に発現している。リガンドによって活性化されたGRは標的遺伝子の転写を活性化したり、抑制したりして多彩な薬理作用をもたらす

薬理量(超生理量)の糖質コルチコイドは、アレルギー性、炎症性、自己免疫性の異常を抑制するのに使われるが、移植後免疫抑制剤として急性拒絶反応や移植片対宿主病を予防するためにも投与される。

プレドニン(プレドニゾロン)は、合成副腎皮質ホルモン製剤であり、1955年に塩野義製薬(株)とアメリカ・シェリング社(米国)が技術援助契約を締結することによって、日本国内に初めて導入されたステロイド剤である。

メチルプレドニゾロンはステロイド・糖質コルチコイド系薬剤の1つである。電解質コルチコイド作用をほぼ完全に抑え、かつ、糖質コルチコイド作用はヒドロコルチゾン(コルチゾール)に比べ5倍に増強されている。

作用機序：

糖質コルチコイドは細胞性免疫を抑制する。インターロイキン(IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8)やTNF- β などのサイトカイン遺伝子を抑制することで働き、このうち最も重要なのがIL-2である。サイトカイン産生が減ることで、T細胞の増殖が抑えられる。またB細胞のIL-2およびIL-2受容体の発現量を減ら

すことで液性免疫も抑制する。これにより B 細胞の増殖と抗体産生の両方が低下する。

糖質コルチコイドは、その原因が何であれ、全ての炎症反応に影響する。転写因子を調節することで lipocortin-1 (annexin-1) 合成を誘導し、これが細胞膜に結合することで、ホスホリパーゼ A2 とその基質であるアラキドン酸とが結合するのを阻害する。これによってエイコサノイド産生が低下する。シクロオキシゲナーゼ (COX-1 と COX-2 の両方) の発現も抑制され、抗炎症効果が増す。

糖質コルチコイドは lipocortin-1 を細胞外に漏出させ、それが白血球膜受容体と結合することで、上皮細胞接着、遊出、走化性、食作用、呼吸性バースト、好中球、マクロファージ、マスト細胞からの様々な炎症伝達物質 (リソソームの酵素、サイトカイン、組織プラスミノゲン活性化因子 (tPA)、ケモカインなど) の放出などを抑制する。特に重要なサイトカインとしては腫瘍壊死因子 α 、インターロイキン 1、インターロイキン 4 などである。

臨床的には好中球遊走能が低下し、末梢血白血球の見かけ上の上昇、一般化膿菌や真菌に対する免疫の低下はじめとした、免疫抑制を引き起こす。

小腸移植において期待される適応、効能及び効果：

小腸移植における拒絶反応の抑制 (維持免疫抑制)

小腸移植における拒絶反応の治療

サイモグロブリン®/リツキサン®などの

Infusion reaction の軽減

小腸移植免疫抑制プロトコルにおける使用方法等：

小腸移植における拒絶反応の治療およびサイモグロブリン®/リツキサン®などの Infusion reaction の軽減 (前投与)

成人にはメチルプレドニゾロンとして 1 日 40~1000mg を緩徐に静注又は点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

例 (サイモグロブリン®/リツキサン®などの導入免疫抑制療法/拒絶反応の治療における前投与)

Day 0: 20 mg/kg ボーラス

Day 1~3: 10 mg/kg を 4 分割投与 (うち 1 回をサイモグロブリン®/リツキサン®投与前に投与)

Day 4: 5 mg/kg を 4 分割投与

Day 5: 3 mg/kg を 4 分割投与

Day 6: 1.6 mg/kg を 4 分割投与

Day 7: 1.2 mg/kg を 4 分割投与

Day 8: 0.8 mg/kg を 4 分割投与

Day 9: 0.4 mg/kg を 2 分割投与

Day 10~14: 0.2 mg/kg を 2 分割投与

Day 15~: 0.4 mg/kg を経口 2 分割投与 (維持免疫抑制療法として)

例 (拒絶反応の治療)

Day 0~2: 20 mg/kg ボーラス×1~3 日間

Day 1~3: 10 mg/kg を 4 分割投与

Day 4: 5 mg/kg を 4 分割投与

Day 5: 3 mg/kg を 4 分割投与

Day 6: 1.6 mg/kg を4分割投与
Day 7: 1.2 mg/kg を4分割投与
Day 8: 0.8 mg/kg を4分割投与
Day 9: 0.4 mg/kg を2分割投与
Day 10~14: 0.2 mg/kg を2分割投与
Day 15~: 0.4 mg/kg を経口2分割投与 (維持免疫抑制療法として)

小腸移植における拒絶反応の抑制 (維持免疫抑制)

成人では、プレドニゾロンとして1日5~60mg、またはメチルプレドニゾロンとして1日4~48mgを1~4回に分割経口服用する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

安全性情報:

禁忌

1. 次の患者には投与しないこと

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2. 次の薬剤を投与しないこと

生ワクチン又は弱毒生ワクチン

原則禁忌(次の患者には投与しないこと

を原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与する)

1. 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者

2. 腎機能低下及び慢性腎不全のある重症感染症の患者

3. 急性心筋梗塞を起こした患者 (心破裂を起こしたとの報告がある)

重大な副作用

1) ショック (頻度不明)

2) 心停止 (頻度不明)、循環性虚脱 (頻度不明)、不整脈 (頻度不明)

3) 感染症 (2.04%): ウイルス、細菌、真菌、原虫、寄生虫等による感染症の誘発又は徴候の隠蔽、感染症の悪化など

4) 続発性副腎皮質機能不全 (頻度不明)

5) 骨粗鬆症 (頻度不明)、骨頭無菌性壊死 (0.42%)

6) 胃腸穿孔 (頻度不明)、消化管出血 (0.75%)、消化性潰瘍 (0.02%)

7) ミオパチー (頻度不明)

8) 血栓症 (頻度不明): 心筋梗塞、腸間膜動脈血栓症等の血栓症

9) 頭蓋内圧亢進 (頻度不明)、痙攣 (頻度不明)

10) 精神変調 (0.05%)、うつ状態 (頻度不明)

11) 糖尿病 (頻度不明)

12) 緑内障 (頻度不明)、後囊白内障 (0.11%)、中心性漿液性網脈絡膜症 (頻度不明)、多発性後極部網膜色素上皮症 (頻度不明)

13) 気管支喘息 (頻度不明)

14) 心破裂 (頻度不明)

15) 膵炎 (頻度不明)

16) うっ血性心不全 (頻度不明)

17) 食道炎 (頻度不明)

18) カポジ肉腫 (頻度不明)

19) 腱断裂 (頻度不明)

20) 肝機能障害 (頻度不明)、黄疸 (頻度不明)

⑬ベルケイド

一般名：

和名：ボルテゾミブ

洋名：Bortezomib

製品名：

ベルケイド[®]注射用 3mg

製造販売業者名及び連絡先：

ヤンセンファーマ株式会社 Janssen
Pharmaceutical K.K

〒101-0065 東京都千代田区西神田
3-5-2

TEL：03-4411-5031

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町
四丁目1番1号

TEL：06-6204-2111

〒103-8668 東京都中央区日本橋
二丁目12番10号

TEL：03-3278-2111

背景、概要：

小腸移植後にドナーHLA（主要組織適合抗原）に対する抗体が陽性となり、難治性の急性拒絶反応や慢性拒絶反応の発症に関与し、予後に悪影響を与えることが知られている。

抗体関連型拒絶反応は、術前治療や輸血、妊娠などによる前感作（抗HLA抗体あるいは非HLA抗体などの出現）が原因と考えられ、血管内皮などに発現しているHLA class I、class II分子あるいは非HLA

抗原と反応して、移植後、難治性の拒絶反応を引き起こす。また慢性拒絶反応の発症に関与していると考えられている。抗体関連拒絶反応に対する現行の治療法としては、ガンマグロブリンの大量投与あるいはB細胞の表面マーカーである抗CD20抗体（リツキシマブ）を血漿交換と組み合わせて用いられることが多いが、活性化されたB細胞（形質細胞）はCD20を発現していないことから、その有用性に着いては異論が多い。ミコフェノール酸モフェチルなどの代謝拮抗剤およびシロリムス、エベロリムスなどのmTOR阻害剤にも抗体産生抑制作用があるが、既存の抗体あるいはすでに発症している抗体関連拒絶反応には無効である。

ベルケイドは抗体を産生する形質細胞に作用する薬剤であることから、治療困難であった抗体関連型拒絶反応の抑制に有効と推測されている。また、ベルケイドはT細胞も制御する（アポトーシスやMHCクラスI抗原の表出削減、抗原提示細胞の抑制など）ことが報告されており、抗体関連型拒絶反応だけでなく、細胞性拒絶反応にも効果がある可能性も考えられている。

作用機序：

ボルテゾミブのホウ素原子が26Sプロテアソームに高親和性かつ特異的に結合する。通常、この酵素はユビキチン化された蛋白質を分解することで各種蛋白質の機能発現を制御し、同時に異常な配列な蛋白質や立体構造が変則な蛋白質を排除している。前臨床並びに臨床試験の結果、プロテアソームは骨髄腫細胞の不死化に

関与しており、固形癌の培養細胞及び異種移植片での実験結果も同様であった。様々な要素が関与していると思われるが、プロテアソームを阻害することでアポトーシス促進性因子の分解を阻止し、腫瘍性細胞のプログラム死を誘導していると思われる。

小腸移植において期待される適応、効能及び効果：

小腸移植における抗体関連型拒絶反応の治療

小腸移植免疫抑制プロトコルにおける使用方法等：

1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m²（体表面積）を週2回、2週間（1、4、8、11日目）、計4回静脈内投与又は皮下投与、10日間休薬を1クールとし、効果を見つつ1～4クルールの投与を行う。

承認、適応に関する情報：

国内薬事承認の状況：

小腸移植および他の臓器移植における（抗体関連）拒絶反応の治療の適応なし

（適応外の場合）薬事承認されている適応等：

多発性骨髄腫、マントル細胞リンパ腫

FDA（米国）での薬事承認の状況：

当該適応に関連する承認なし

2003年 5月承認 再発・難治性多発性骨髄腫

2006年 12月承認 再発・難治性マントル細胞リンパ腫

2008年 6月承認 未治療多発性骨髄

腫

2012年 1月承認 皮下投与

2014年 10月承認 未治療マントル細胞リンパ腫

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：

当該適応に関連する承認なし

2004年 4月承認 再発・難治性多発性骨髄腫

2008年 9月承認 未治療多発性骨髄腫

2012年 9月承認 皮下投与

安全性情報：

禁忌

ボルテゾミブ、マンニトール又はホウ素に対して過敏症の既往歴のある患者
重大な副作用

- (1) 肺障害：間質性肺炎（3.2%）、胸水（1.9%）、急性肺水腫（0.4%）、急性呼吸窮迫症候群（頻度不明）
- (2) 心障害：うっ血性心不全（2.5%）、心嚢液貯留（0.5%）、心肺停止、心停止、心原性ショック（いずれも頻度不明）
- (3) 末梢神経障害：末梢性ニューロパシー（19.9%）、感覚減退（18.6%）、末梢性感覚ニューロパシー（2.7%）、神経障害性疼痛（1.5%）、末梢性運動ニューロパシー（1.1%）、錯覚（0.5%）、灼熱感（0.5%）があらわれることがあり、重症の感覚性ニューロパシーも報告されているので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮する。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした外国第III相試験にお

- いて Grade 2 以上の末梢性ニューロパシーを認めた患者では用量調整により末梢性ニューロパシーの改善あるいは回復が 51%で認められた。また、外国第 II 相試験において Grade 3 以上の末梢性ニューロパシーを発現した患者又は Grade 2 のニューロパシーを呈し、投与を中止した患者では、末梢性ニューロパシーの改善あるいは回復が 73%で認められた
- (4) 骨髄抑制: 血小板減少(71.3%)、白血球減少(39.9%)、貧血(27.1%)、好中球減少(26.7%)、リンパ球減少(20.8%)、発熱性好中球減少症(1.5%)、汎血球減少(0.5%)
 - (5) イレウス(3.2%)
 - (6) 肝機能障害: AST(GOT)の増加(10.4%)、ALT(GPT)の増加(11.1%)、 γ -GTPの増加(0.8%)、Al-Pの増加(12.9%)及び血中ヒビリルビンの増加(1.8%)等の肝機能障害(B型肝炎ウイルスの再活性化によるものを含む)
 - (7) 低血圧: 低血圧(3.8%)、起立性低血圧(2.5%)
 - (8) 腫瘍崩壊症候群(5.3%)
 - (9) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明)
 - (10) 発熱(29.7%)
 - (11) 可逆性後白質脳症症候群(0.1%)
 - (12) 進行性多巣性白質脳症(頻度不明)

文献情報:

- 1) Island ER, et al. Successful treatment with bortezomib of a refractory

- humoral rejection of the intestine after multivisceral transplantation. Clin Transpl. 2009:465-9.
- 2) Everly MJ, et al. Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection. Transplantation 2008, 86(12) 1754-1761.
- 3) Walsh RC, Everly JJ, Brailey P, et al. Proteasome inhibitor-based primary therapy for antibody-mediated renal allograft rejection. Transplantation 2010; 89(3): 277-84.
- 4) Perry D.K et al. Proteasome inhibition causes apoptosis of normal human plasma cells preventing alloantibody production. Am J Transplant 2009, 9(1)201-209.
- 5) Lonze BE, Dagher NN, Simpkins CE, et al. The fate of anti-HLA antibody among renal transplantation recipients treated with bortezomib. Clin Transpl 2009: 377-84.
- 6) Flechner S.M. et al. The role of proteasome inhibition with bortezomib in the treatment of antibody-mediated rejection after kidney-only or kidney-combined organ transplantation. Transplantation 2010 90(12)1486-1492.
- 7) Sberro-Soussan R, Zuber J, Suberbielle-Boissel C, et al. Bortezomib as the sole post renal transplantation desensitization agent does not decrease donor-specific anti-HLA antibodies.

- Am J Transplant 2010; 10(3): 681-6.
- 8) Walsh RC, Everly JJ, Brailey P, et al. Proteasome inhibitor-based primary therapy for antibody-mediated renal allograft rejection. *Transplantation* 2010; 89(3): 277-84.
 - 9) Woodle E. S. et al. Proteasome inhibitor treatment of antibody-mediated allograft rejection. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2011 16(4)434-438.
 - 10) Lucas J.G et al. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: an update. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2011 12(4) 579-592.
 - 11) Djamali A, Djamali A, Muth B. L, Torrealba J, Bloom D, Miller K. M, Lorentzen D, Sollinger H. W, Pirsch J. D, Mezrich J. D, et al. Bortezomib as a rescue therapy for hyperacute and multi-drug resistant mixed acute rejection after kidney transplantation. *Clinical transplants*, 2009:485-490.
 - 12) Govil A. et al. Bortezomib-based treatment of antibody mediated rejection in pancreas allograft recipients. *Clinical transplants* 2009, 443-453.
 - 13) Stuckey L. J. et al. Acute rejection in a highly sensitized lung transplant recipient with pre-formed donor-directed anti-HLA class II antibodies: role of bortezomib therapy. *Clinical transplants* 2009, 471-474.
 - 14) Eckman P.M. . et al. Bortezomib for refractory antibody-mediated cardiac allograft rejection. *Clinical transplants* 2009 475-478.
 - 15) Idica A. et al. Elimination of post-transplant donor-specific HLA antibodies with bortezomib. *Clinical transplants* 2008, 229-239.
 - 16) Trivedi H.L et al. Abrogation of anti-HLA antibodies via proteasome inhibition. *Transplantation* 2009, 87(10)1555-1561.
 - 17) Wahrmann M et al. Effect of the proteasome inhibitor bortezomib on humoral immunity in two presensitized renal transplant candidates. *Transplantation* 2010(11)1385-1390.
 - 18) Diwan T.S. et al. The impact of proteasome inhibition on alloantibody-producing plasma cells in vivo. *Transplantation* 2011 91(5)536-541.
 - 19) 三浦正義ら. ボルテゾミブにより急性抗体関連型拒絶反応から救済し得た1例. 第43回日本臨床腎移植学会プログラム・抄録集 2010. 144
 - 20) 長浜正彦ら. 治療抵抗性の急性抗体関連型拒絶反応に対してボルテゾミブが奏功した1例. 第46回 日本移植学会総会 (2010.10.20-22) : 移植 2010. 45(臨増)307
 - 21) 田崎正行ら, 新薬展望 2010 第Ⅲ部 治療における最近の新薬の位置づけ<薬効別> -新薬の広場- 免疫抑制薬. 医薬ジャーナル 2010 46(Suppl 1)356-364
 - 22) Anne Lemy et al. Bortezomib: a new

- player in pre- and post-transplant desensitization? *Nephrol Dial Transplant* 2010 25: 3480-3489
- 23) Everly M.J. et al. A summary of bortezomib use in transplantation across 29 centers. *Clinical transplants* 2009 323-337.
- 24) Everly J.J. et al. Proteasome inhibition for antibody-mediated rejection. *Current opinion in organ transplantation* 2009 14(6)662-666.
- 25) Kobashigawa J. et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. *Journal of heart and lung transplantation* 2011 30:3(252-269)
- 26) Archdeacon. P. et al. Summary of FDA antibody-mediated rejection workshop. *Annual Journal of Transplantation* 2011; 11:896-906.

⑭レミケード、ヒュミラ

一般名：

和名：インフリキシマブ、アダリムマブ

洋名：Infliximab、Adalimumab

製品名：

レミケード®点滴静注用 100

ヒュミラ®皮下注 40mg シリンジ 0.8mL

ヒュミラ®皮下注 20mg シリンジ 0.4mL

製造販売業者名及び連絡先：

田辺三菱製薬株式会社（レミケード）

〒541-8505 大阪市中央区北浜 2-6-18

TEL：06-6205-5085

アッヴィ合同会社（ヒュミラ）

〒108-6302 東京都港区三田 3-5-27

住友不動産三田ツインビル西館

TEL. (03)-4577-1111、

FAX. (03)-4577-1011

エーザイ株式会社（ヒュミラ）

〒112-8088 東京都文京区小石川 4-6-10

TEL. 03-3817-3700

背景、概要：

抗ヒトTNFモノクローナル抗体製剤であるレミケード®およびヒュミラ®（一般名：インフリキシマブ、アダリムマブ）は関節リウマチをはじめとする自己免疫疾患の炎症反応に関わる中心的なタンパク質であるTNF（腫瘍壊死因子）を中和することにより作用を発揮する。関節リウマチなどの自己免疫疾患を適応とし

た国内臨床試験は、2000年より開始し、2008年4月に関節リウマチの効能・効果で製造販売承認を取得し、その後、乾癬、クローン病、強直性脊椎炎、若年性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、腸管型ベーチェット病に関しても適応を取得している。小腸移植後の難治性拒絶反応の治療としてはこれまで少数例の報告ではあるがレミケードが使用されている^{1)~8)}。レミケードはヒト型の抗体製剤であるが、その構造の一部にマウスの抗体構造を有している。ヒュミラは完全ヒト型の抗体製剤でマウス抗体に対するアレルギー反応（infusion reaction）はより起こしにくいと考えられる。

作用機序：

インフリキシマブ、アダリムマブなどの抗TNF α 抗体製剤は、①可溶性TNF α に対する中和作用、②受容体に結合したTNF α の解離作用、③TNF α 産生細胞に対する細胞傷害作用により、効果を発揮する。

小腸移植において期待される適応、効能及び効果：

小腸移植における難治性拒絶反応の治療

小腸移植免疫抑制プロトコルにおける使用方法等：

（レミケード）

通常、インフリキシマブとして体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果が減弱した場合には、体重1kg当たり10mg

を1回の投与量とすることができる。
本剤投与時には、1.2 ミクロン以下の
メンブランフィルターを用いたインラ
インフィルターを通して投与すること。
(ヒュミラ)

通常、成人にはアダリムマブとして初
回に160mgを、初回投与2週間後に80mg
を皮下注射する。初回投与4週間後以
降は、40mgを2週に1回、皮下注射す
る。

承認、適応に関する情報：

国内薬事承認の状況

小腸移植および他の臓器移植における
拒絶反応の治療の適応なし

(適応外の場合) 薬事承認されている適
応等 (ヒュミラ)：

関節リウマチ (関節の構造的損傷の防
止を含む)

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬

強直性脊椎炎

多関節に活動性を有する若年性特発性
関節炎

腸管型パーチェット病

中等症又は重症の活動期にあるクロー
ン病の寛解導入及び維持療法 (既存治
療で効果不十分な場合に限る)

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療
(既存治療で効果不十分な場合に限る)

FDA (米国) での薬事承認の状況 (ヒュミ
ラ)

当該適応に関連する承認なし

参考：2002年 12月承認 関節リウマチ

2005年 10月承認 関節症性乾癬

2006年 7月承認 強直性脊椎炎

2007年 2月承認 クロウン病

2008年 2月承認 若年性特発性関
節炎

2008年 1月承認 乾癬

2012年 9月承認 潰瘍性大腸炎

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 (ヒュミラ)
当該適応に関する承認なし

参考：2003年 9月承認 関節リウマチ

2005年 8月承認 関節症性乾癬

2006年 6月承認 強直性脊椎炎

2007年 6月承認 クロウン病

2008年 8月承認 若年性特発性関
節炎

2007年 12月承認 乾癬

2012年 4月承認 潰瘍性大腸炎

安全性情報

禁忌

- 1) 重篤な感染症 (敗血症等) の患者
- 2) 活動性結核の患者
- 3) 本剤の成分又はマウス由来の蛋白質
(マウス型、キメラ型、ヒト化抗体等)
に対する過敏症の既往歴のある患者
- 4) 脱髄疾患 (多発性硬化症等) 及びその
既往歴のある患者
- 5) うっ血性心不全の患者

重大な副作用

- 1) 敗血症 (0.4%)、肺炎 (3.1%) (ニューモ
システィス肺炎を含む)、真菌感染症等
の日和見感染症 (頻度不明)
- 2) 結核 (0.6% ヒュミラ) (頻度不明 レミ
ケード)
- 3) 重篤な infusion reaction (頻度不明
レミケード)：ショック、アナフィラキ
シー様症状 (呼吸困難、気管支痙攣、

- 血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等)
- 4) 間質性肺炎 (0.6% ヒュミラ) (頻度不明 レミケード)
 - 5) 肝機能障害 (頻度不明)
 - 6) 遅発性過敏症 (頻度不明)
 - 7) 抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群 (頻度不明)
 - 8) 重篤な血液障害 (汎血球減少症, 血小板減少症, 白血球減少症, 顆粒球減少症) (頻度不明)
 - 9) 脱髄疾患 (頻度不明 ヒュミラ)

文献情報 :

- 1) De Greef E, Avitzur Y, Grant D, et al. Infliximab as salvage therapy in paediatric intestinal transplant with steroid- and thymoglobulin-resistant late acute rejection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54(4):565-7
- 2) Gerlach UA, Koch M, Müller HP, et al. Tumor necrosis factor alpha inhibitors as immunomodulatory antirejection agents after intestinal transplantation. *Am J Transplant.* 2011; 11(5):1041-50.
- 3) Pech T, Finger T, Fujishiro J, et al. Perioperative infliximab application ameliorates acute rejection associated inflammation after intestinal transplantation. *Am J Transplant.* 2010; 10(11):2431-41.
- 4) Pirenne J, Kawai M. Intestinal

transplantation: evolution in immunosuppression protocols. *Curr Opin Organ Transplant.* 2009; 14(3):250-5.

- 5) Giovanelli M, Gupte GL, Sharif K, Mayer DA, Mirza DF. Chronic rejection after combined liver and small bowel transplantation in a child with chronic intestinal pseudo-obstruction: a case report. *Transplant Proc.* 2008; 40(5):1763-7.
- 6) Pascher A, Klupp J, Langrehr JM, Neuhaus P. Anti-TNF-alpha therapy for acute rejection in intestinal transplantation. *Transplant Proc.* 2005; 37(3):1635-6.
- 7) Mueller AR, Pascher A, Platz KP, et al. Immunosuppression following intestinal transplantation. *Transplant Proc.* 2004; 36(2):325-8.
- 8) 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.* 2003; 76(3):615-8.

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）

小腸移植登録

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、また移植医療の社会性からその実態を明らかにする必要があるため、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を求めべく小腸移植登録事業を行うことである。

【研究方法】 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上の症例調査票に入力を行い、その回答を基に調査をおこなった。本邦に於ける小腸移植は1996年に第1例目がなされたが、2014年12月末までに本邦において、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、移植の効果を調査した。

【研究結果】 1996年に1例目が実施されてから現在までに5施設で26例の小腸移植が実施された。13例が脳死小腸移植、13例が生体小腸移植であった。原疾患は短腸症候群が9例、腸管運動障害が13例、そのほかの原因が1例、そして再移植が3例であった。患者の1年生存率は87%、10年生存率は58%であった。これは国際小腸移植登録の結果と比較しても良好な成績であった。

【結論】 本邦における小腸移植は、症例数だけを見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誇っている。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られる。

A. 研究目的

ヒルシユスプルング病類縁疾患などの小腸運動機能不全は[疾患区分](8)の小腸疾患に該当する難治性疾患で予後不良であるが、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全体像の把握すらされていない。日本小腸移植研究会にて全体像の把握に努めているところであるが、適切な治療が行われていない。しかも、小腸移植はまだ保険適用となっておらず、実施数は20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。小腸移植の症例は散発的に報告されるのみであったが、2007年当時は実施施設が4施設しかなく、また件数も10数例にとどまっていたため各症例は小腸移植施設の中で知られるところであったため、公式な登録制度は近年まで存在しなかった。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、また移植医療の社会性からその実態を明らかにする必要があるため、日本小腸移植研究会が中心となって、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を求めべく小腸移植登録事業を2007年より開始した。最初に行われた小腸移植の登録は2008年に「移植」誌上で発表された。また、2012年より平成24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」の一部として登録システムの構築が進められた。

本研究の目的は散発的に行われている小腸移植の患者の登録及び小腸生検の試料登録をおこない中央病理診断と遠隔病理診断

支援システムを構築することにより、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。

1)小腸移植患者の選別 2)適正な移植時期と方法の決定 3)周術期管理の標準化 4)小腸生検試料の共通化をおこなう。研究の基本デザインは、日本小腸移植研究会報告症例の追跡調査と、そこから明らかになった治療指針について登録施設に対して適切に告知することとする。前方視的研究では、分担研究者の所属する各研究施設の倫理委員会の承認を得た上で実施し、連結可能匿名化によって研究対象者のプライバシーを保護する。研究者代表者はHP上に必要事項を情報公開する。ヒルシユスプルング病類縁疾患の研究班、小腸移植適応評価委員会、日本移植学会の登録、ガイドライン委員もメンバーに加えて研究成果が速やかに政策、臨床に反映することを目的としている。

B. 研究方法

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。また、小腸生検試料の結果の共有を行う。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)

小腸生検：

本研究開始後に実施された小腸移植後小腸生検を対象とする。(目標生検数：100検体以上)

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。

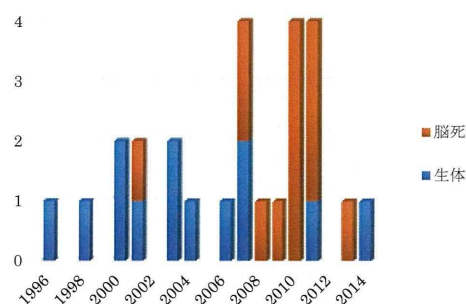
【研究対象者のプライバシー確保】

本研究では研究対象者の氏名、イニシアル、診療録 ID 等は症例登録時に入力しない。症例登録に含まれる患者識別情報は、アウトカムや背景因子として研究に必要な性別と生年月日に限られる。各施設において、連結可能匿名化を行った上で症例登録を入力するため、データセンターは各調査施設の診療情報にアクセスすることはできず、個人を同定できるような情報は入手できない。また、施設名や生年月日など個人同定が可能な情報の公開は行わない。本研究は

大阪大学医学部附属病院、ならびに必要な各分担研究施設の倫理委員会の承認を得て行われた。

C . 研究結果

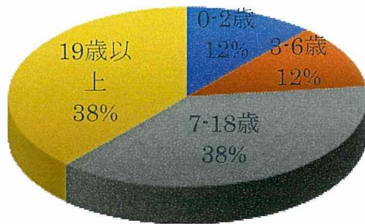
2014年12月末までの小腸移植は23名に対して26例の移植が実施された。ドナー別では脳死小腸移植が13例、生体小腸移植が13例であった。年次毎の脳死、生体ドナー別の小腸移植の実施件数をグラフ1に示す。



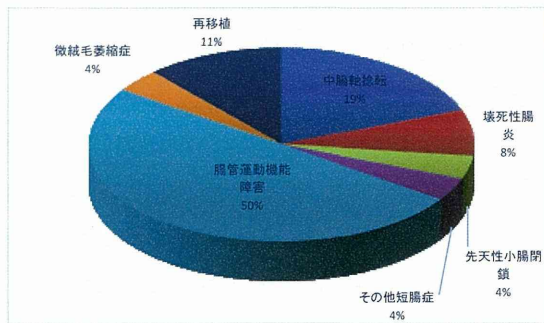
年次の実施小腸移植の件数は臓器移植法の改正後立て続けに4例実施されたが、2012年は1件も実施されなかった。臓器移植法改正後8例の脳死小腸移植が実施されているが、脳死小腸移植の待機患者は2014年12月31日現在5名にとどまっている。平成23年度の厚生労働科学研究費による調査によると、小腸移植の潜在的待機患者は全国で200名弱と推計されている。しかし、保険適用がなされていないことなど経済的要因により依然として件数がのびないものと考えられる。脳死小腸移植の先進医療が認められ、プログラフ®やネオーラル®の公知申請が認められたものの、小腸移植には必須である抗胸腺グロブリンなどの製剤は依然として適用が認められていないこ

とも問題であると考える。

レシピエント 22 名の性別は男性が 15 名、女性 8 名であった。症例数に対する年齢分布をグラフ 2 に示す。



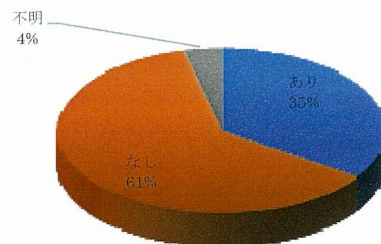
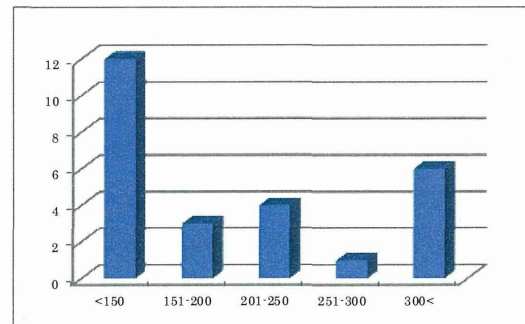
本邦での小腸移植症例は小児期の疾患に基づくものが多いが、19 歳以上の成人症例が 4 割を占める。これは、依然として小児のドナーが極めて少ないことから、成人期まで待機した患者のみ移植を受けることができるのが原因と考える。



原疾患をグラフ 3 に示す。三分の一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。しかし、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

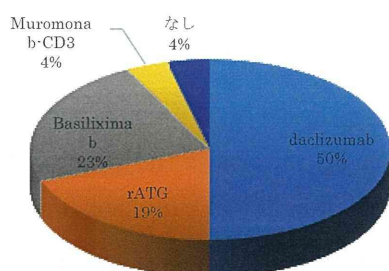
らは医学的、倫理的に難しいことと、脳死ドナーにおいては肝小腸同時移植を想定した臓器配分が行われていなかったため、2010 年以降に単独小腸移植となっているものの、生体肝移植を先行して行ない、その後脳死小腸移植を行った異時性肝・小腸移植が実施されている。しかし、肝移植後待機中に中心静脈栄養を行わなければならないこともあり、移植肝への影響を考えると肝小腸同時移植が望ましい。2011 年よりは肝臓と小腸を同時に登録し肝臓の提供を受けられれば優先的に小腸の提供を受けられることとなったが、現在のところは肝臓、小腸と同時に待機している患者はいない。

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 23 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グラフ 4 に示す。150cm 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グラフ 5 にしめす。

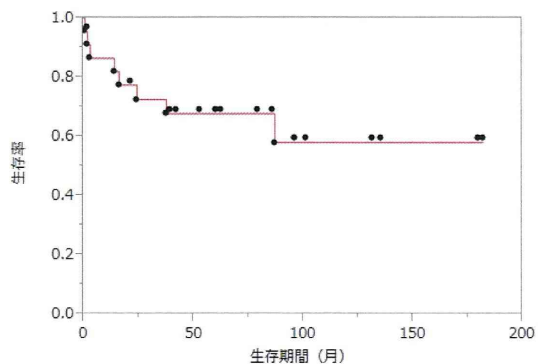


脳死よりのグラフト提供が増えたことより回盲弁付のグラフトも増加したが、回盲弁の有無と成績についてはまだ議論の余地がある。

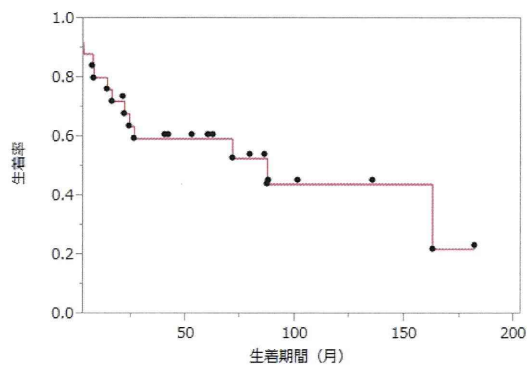
免疫抑制剤は全例タクロリムスを主体とした免疫抑制剤が使用されている。また、小腸移植は拒絶反応を起こしやすいことから Induction が使用されている。その使用薬剤をグラフ 6 に示す。



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。



2014 年 12 月までの累積患者生存率をグラフ 7 に示す。患者の 1 年生存率は 87%、5 年生存率は 68%、10 年生存率は 58% 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%、59%、44%と同様な成績を示しているグラフ 8。

	生体	脳死	総数
東北大学	3	8	11
京都大学	5	4	9
慶応義塾大学	4	0	4
九州大学	0	1	1
大阪大学	1	0	1
	13	13	26

2014 年 12 月までに小腸移植を実施した施設の数 は 5 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。

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7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。2014年12月末までの小腸移植は23名に対して26例の移植が実施され登録された。ドナー別では脳死小腸移植が13例、生体小腸移植が13例であった。2007年は4件と飛躍的に件数が増加したが他の

臓器に比べれば小数にとどまっている。国内の全症例が登録されている事業としては随一のものであり、その成果として小腸移植が先進医療として認められる一助になったと考える。本邦における小腸移植は、症例数だけを見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誇っている。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。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研究も必要であろう。今回本研究において登録事業のWeb化が実現し、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。

E. 結論

本邦における小腸移植は、症例数だけを見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誇っている。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。

F. 健康危険情報

該当する情報はなし

<参考文献>

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

G. 研究発表

1. 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

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 ヒルシュスプルング病類縁疾患の重症度分類と小腸移植適応についての検討 第113回日本外科学会総会 福岡 2013. 4. 12

4. 単行本

- 1) Ueno T. et.al. Marginal Donor. ECD for small Intestinal Transplant 2014 p 259-268

H. 知的財産の出願・登録状況
(予定を含む。)

なし

資料

CRF