

小腸移植	上野豪久	移植ファクトブック	2014	国内
移植療法の現況と今後の展望 小腸移植	上野豪久	診断と治療	2014	国内
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—	上野豪久、福澤正洋	日本消化器吸収学会	2014	国内
わが国的小児移植医療—現状と今後—小腸移植	上野豪久	小児科	2014	国内
肝生検	上野豪久	小児外科診療ハンドブック	2014	国内
門脈圧亢進症	上野豪久	小児外科診療ハンドブック	2014	国内

(注1) 発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。

(注2) 本様式はexcel形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。

IV.研究成果の刊行物・別刷



Impact of Intestinal Transplantation for Intestinal Failure in Japan

T. Ueno^{a,*}, M. Wada^b, K. Hoshino^c, S. Uemoto^d, T. Taguchi^e, H. Furukawa^f, and M. Fukuzawa^g

^aPediatric Surgery, Osaka University, Osaka, Japan; ^bPediatric Surgery, Tohoku University, Tohoku, Japan; ^cSurgery, Keio University, Keio, Japan; ^dHBP Surgery and Transplantation, Kyoto University, Kyoto, Japan; ^ePediatric Surgery, Kyusyu University, Kyusyu, Japan; ^fGastroenterologic and General Surgery, Asahikawa Medical University, Asahikawa, Japan; and ^gOsaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health, Osaka, Japan

ABSTRACT

Introduction. The prognosis of intestinal failure has improved dramatically in the past few decades with the development of parenteral nutrition (PN). However, PN-dependent patients still have numerous complications. Intestinal transplantation can significantly improve their prognosis and quality of life. We report on the impact of intestinal transplantation for intestinal failure in Japan.

Methods. Intestinal transplantsations have been performed in Japan since 1996. Standardized forms were sent to all known intestinal transplantation programs, asking for information on intestinal transplantations performed between 1996 and June 31, 2012. All programs responded. Patient and graft survival estimates were obtained using the Kaplan-Meier method and analyzed with the Wilcoxon statistic.

Results. Five institutions provided data on 24 grafts in 21 patients. There were 12 cadaveric and 12 living related donor transplants. Causes of intestinal failure included short gut syndrome ($n = 9$), intestinal motility function disorders ($n = 11$), retransplantation ($n = 3$), and other ($n = 1$). The overall 1- and 5-year patient survival rates were 86% and 68%, respectively. In cases ($n = 15$) after 2006, the 1-year patient survival rate was 92%, and the 5-year survival rate was 83%. One- and five-year graft survival rates were 87% and 78%, respectively. More than 80% of all current survivors discontinued PN.

Conclusions. Intestinal transplantation has become an effective therapy for patients with intestinal failure who cannot tolerate PN. After 2006, patient and graft survival rates approached rates associated with standard treatment for end-stage intestinal failure. Further improvements are expected with early referral due to suitable donor organ and pretransplant management.

THE PROGNOSIS of intestinal failure has improved dramatically in the past few decades with the development of parenteral nutrition (PN). However, PN-dependent patients still have numerous complications. Intestinal transplantation can significantly improve their prognosis and quality of life. We assessed the impact of intestinal transplantation on intestinal failure in Japan based on data from the Japanese intestinal transplant registry.

METHODS

Standardized forms were sent to all known intestinal transplantation programs requesting information on intestinal transplantations performed between 1996 and June 30, 2012. Requested

data included age, sex, date of birth, date of transplantation, pre-transplant status (home or hospital), underlying disease, procedure, ABO blood type, immunosuppression regimen (induction and maintenance therapy), and post-transplant status (PN requirement, intravenous [IV] fluid requirement, and daily life restrictions). The

This research was partially supported by Health Labor Sciences Research Grant of Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan. Japanese intestinal transplant registry is managed by the Japanese Society for Intestinal Transplantation.

*Address correspondence to Takehisa Ueno, Pediatric Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan. E-mail: ueno@pedsurg.med.osaka-u.ac.jp

0041-1345/14/\$—see front matter
http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.06.037

© 2014 by Elsevier Inc. All rights reserved.
360 Park Avenue South, New York, NY 10010-1710

data were entered into a Microsoft Excel spreadsheet and analyzed with JMP version 10.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, United States). Patient and graft survival estimates were obtained using the Kaplan-Meier method. For survival analysis, failure was defined as occurring on the date of graft removal or death. $P < .05$ was considered statistically significant. This study was approved by the institutional review board.

RESULTS

Five programs provided data on 24 grafts in 21 patients who received transplants between April 1, 1996, and June 30, 2012, in Japan. The participation rate was 100%. All intestinal transplants performed in Japan are captured in the registry database. All patients were followed until patient death. Twelve grafts were obtained from living donors, and 12 involved deceased donors. The annual number of intestinal transplants, according to organ donation type, is shown in Fig 1.

The age distribution of the recipients is shown in Fig 2. The youngest recipient was 8 months old. The causes of intestinal failure requiring intestinal transplantation are shown in Fig 3.

Most patients ($n = 23$) received isolated intestinal transplants. There was only 1 case of simultaneous liver-intestinal transplantation from 2 living related donors. All patients were on tacrolimus maintenance therapy.

Graft and patient overall survival as of June 2012 are shown in Kaplan-Meier plots (Fig 4A and B, respectively). The 1-year and 5-year patient survival rates were 86% and 68%, respectively.

Graft survival has improved over the last few years. The 1- and 5-year graft survival rates were 83% and 73% for 2006 to 2012 versus 66% and 44% for 1996 to 2005 ($P = .12$), as shown in Fig 5A. The 1- and 5-year patient survival rates were 92% and 83% for 2006 to 2012 versus 75% and 50% for 1996 to 2005 ($P = .16$), as shown in Fig 5B.

Graft function in terms of PN dependence was excellent. After intestinal transplantation, 77% of patients became PN-free, although 75% require continuous or intermittent IV fluid support. Most recipients stopped parenteral supplementation, eat, and have resumed normal activities.

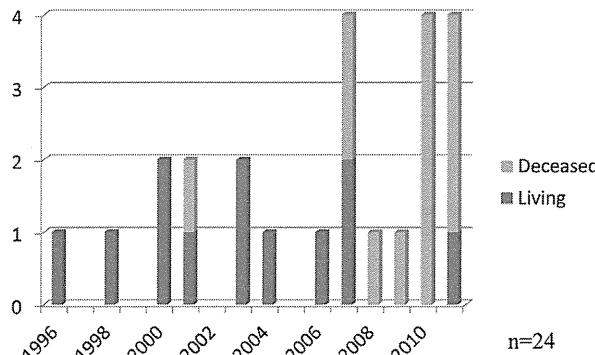


Fig 1. Number of intestinal transplants per year in Japan, 1996 to 2010.

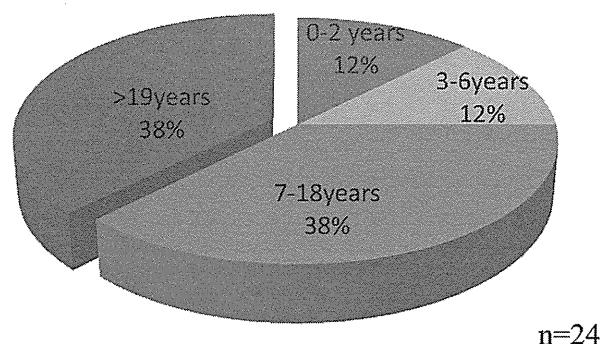


Fig 2. Age of intestinal transplant recipients.

DISCUSSION

Patients with intestinal failure are at risk for numerous complications, especially PN-related complications. For example, loss of venous access and intestinal failure-associated liver disease are still major problems for patients with intestinal failure because they are potentially life-threatening [1].

As outcomes of intestinal transplantation have improved, it has become the definitive treatment for patients with intestinal failure who cannot tolerate PN. Over the past decade, intestinal transplantation has become accepted as standard therapy for patients with life-threatening complications of PN in many countries [2,3].

The 2011 report of the intestinal transplant registry confirmed that intestinal transplantation has become a definitive therapeutic option for patients with intestinal failure. By 2011, 2611 intestinal transplants have been performed throughout the world in 79 participating centers [3].

On the other hand, only 24 intestinal transplants have been performed in Japan. The number is relatively small, although it is estimated that nationwide approximately 100 patients require intestinal transplants [4]. In the Japanese experience, the 2- and 20-year overall patient survival rates are 86% and 68%. The 1-year survival

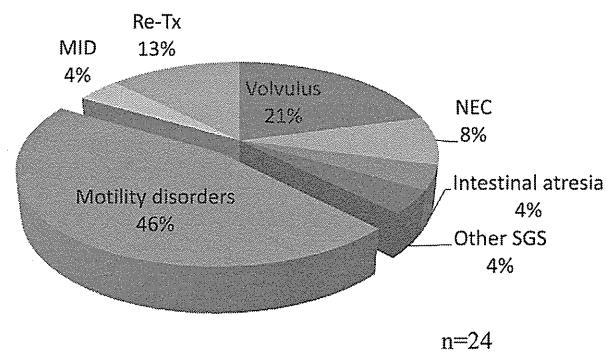


Fig 3. Indications for intestinal transplantation. NEC, necrotizing enterocolitis; SGS, short gut syndrome; MID, microvillus inclusion disease; Re-Tx, retransplantation.

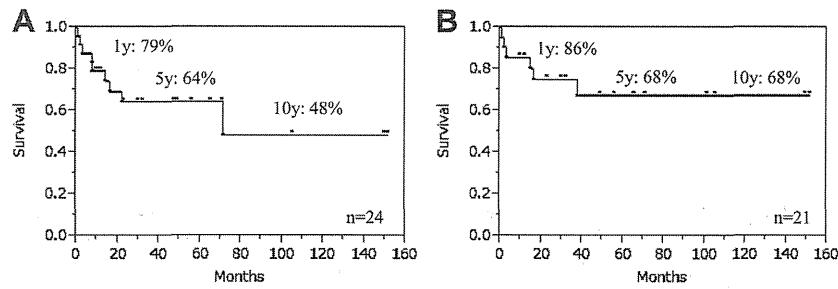
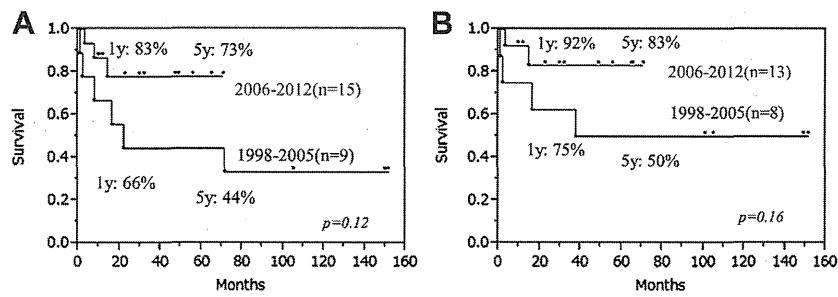


Fig 5. (A) Graft survival by era. (B) Patient survival by era.



rate has been 92% since 2006. These are considered acceptable results for the treatment of intestinal failure. Our results in Japan are comparable with results worldwide, even though there are only 1 or 2 cases performed per year in Japan, compared to over 100 intestinal transplants performed in the world each year. In our opinion, patients with intestinal failure should be treated with intestinal transplantation in Japan, as well as in other countries, when feasible.

There were 2 major reasons for the low number of intestinal transplants in Japan. One reason is the lack of available organs. For a long time, relatively few donations from deceased donors were obtainable in Japan. As with other solid organs, most intestinal transplants in Japan are performed with living related donors. Although the situation has changed due to the new Act on Organ Transplantation, which went into effect in 2010, the number of deceased donations has not increased dramatically.

The financial barrier is the other, more profound reason preventing the greater use of intestinal transplantation in Japan. Since the procedure is not covered by health

insurance, either the patient or the transplant center must pay the considerable costs out of pocket.

In conclusion, intestinal transplantation has become an effective therapy for patients with intestinal failure who cannot tolerate PN. After 2006, patient and graft survival rates have approached rates associated with standard treatment for end-stage intestinal failure. Further improvements are expected with early referral due to suitable donor organ and pretransplant management.

REFERENCES

- [1] Maroulis J, Kalfarentzos F. Complications of parenteral nutrition at the end of the century. *Clin Nutr* 2000;19:295-304.
- [2] Magee JC, Krishnan SM, Benfield MR, et al. Pediatric transplantation in the United States, 1997-2006. *Am J Transplant* 2008;8(4 Pt 2):935-45.
- [3] Grant D. Small Bowel Transplant Registry. Paper presented at: 12th International Small Bowel Transplant Symposium, Washington DC, USA, September 15-18, 2011. Washington.
- [4] Ueno T, Wada M, Hoshino M, Sakamoto K, Furukawa S, Fukuzawa H, M. A national survey of patients with intestinal motility disorder who are potential candidate for intestinal transplantation in Japan. *Transplant Proc* 2013;45:2029-31.

特集「小児の移植」

小児移植医療—小腸移植

工藤博典, 和田 基, 仁尾正記
東北大学病院小児外科学分野

Intestinal transplantation for children

Department of Pediatric Surgery, Tohoku University School of Medicine
Hironori Kudo, Motoshi Wada, Masaki Nio

【Summary】

Although the development of parenteral nutrition has improved outcomes of intestinal failure, parenteral nutrition still often leads to numerous life-threatening complications. Intestinal failure-associated liver disease (IFALD), which can be progressive and fatal in children, is one of the most serious complications. Intestinal transplantation (Itx) represents a definitive treatment for patients with irreversible intestinal failure. By 2013, a total of 2887 intestinal transplants had been performed worldwide, 55% of which were in patients under 18 years old. In Japan, 60% of all recipients were under 18 years old. Because of recent advances in the management of Itx, short-term outcomes following transplantation have improved; however, the long-term outcomes remain insufficient. Furthermore, some patients with severe IFALD require liver-intestinal transplantation, a procedure that remains practically unavailable in Japan. In this article, we provide an overview of the process and the problems of pediatric Itx, with special focus on the situation in Japan.

Keywords: intestinal transplantation, intestinal failure, IFALD, liver-intestinal transplantation

■■■ はじめに

小腸移植は、重症腸管不全に対する究極的治療法として確立されつつあり、世界でこれまでに2,800回以上施行され、そのうち約55%が小児症例である。

本稿では、小児腸管不全治療における小腸移植の役割と現状について概説する。

■■■ 腸管不全の定義と重症度

腸管不全は、腸管の主な役割である消化吸収機能が著しく損なわれ、恒常性を維持できなくなった状態である。腸管不全例の多くは静脈栄養 (parenteral nutrition: PN) を必要とするが、成人では生体維持のみの栄養量をサポートすればよいのに対し、小児では生命

維持に加え発育・発達分の上乗せが必要で、その分、PNへの依存度は高くなるため、これに伴う合併症のリスクも高まると考えられる。

腸管不全は、疾病や外傷などのため手術的に大量の腸管が切除され、結果的に腸が極端に短くなった場合（短腸症候群）と、長さは保たれているが腸管自体の疾患によりその機能を果たせない場合（腸管機能障害）の2つに大別される。

腸管不全の中でも、特に比較的残存小腸が長い、あるいは回盲弁の残存する特に小児の短腸症候群では、数カ月から数年の経過を経て、順応 (adaptation) により残存する腸管機能が回復し、さらに失われた腸管機能を代償することにより、PNからの離脱可能な症例も存在するが、残存する腸管のきわめて短い短腸症候群や重症または進行性の腸管機能障害の場合、PN

からの離脱はきわめて困難で、長期あるいは恒久的なPN管理を要する。

腸管不全の重症度は、通常、PNへの依存度に従属する。PNへの依存度は個々の症例に必要な静脈栄養量を必要な総栄養量で除したもので表す。PNへの依存の高い症例、特に依存度が70-80%以上の症例では、PNや原疾患そのものに起因する合併症を来す危険性が高くなる。PNへの依存度の他、腸管機能障害の症例では、一般的に短腸症候群と比べ、腹痛、経口摂取の困難あるいは不能、腸管内容のうっ滞に伴う感染、炎症などの要因によりQOLが阻害され合併症を来す危険性が高く、重症度は高いと考えられる。

■ ■ 腸管不全関連肝障害

腸管不全症例の肝障害は、予後に大きく影響する合併症の一つである。以前は静脈栄養関連肝障害(PN associated liver disease: PNALD)や静脈栄養関連胆汁うっ滞(PN associated cholestasis: PNAC)といった用語が使用されていたが、肝障害の要因が静脈栄養のみによらないことや、胆汁うっ滞以外の病態も取りうるため、現在では腸管不全合併肝障害(intestinal failure-associated liver disease: IFALD)が主に用いられている。IFALDの一般的な定義は、正常値の1.5倍以上の肝機能異常(トランスアミナーゼ, ALP, γ-GTP)が2週間以上続く状態とされている。小児では胆汁うっ滯例も多く、PNACでは直接ビリルビンが2.0 mg/dlが2週間以上継続したものと定義されている。しかし、高度な線維化・肝細胞変性・胆汁うっ滯に至るまで、組織像、血液検査と臨床の重症度に相關がみられない例も経験しており、潜在的に肝病態が進行する可能性にも留意すべきと考えている¹⁾。また、潜在的に進行していたIFALDの病態が、感染などを契機に短期間に肝不全に進行することが時に、特に小児例で経験され、細心の注意が必要である。

Kellyは、小児では長期PN症例の40-60%に発症し、在宅PN成人例では15-40%に発症し、線維化・門脈圧亢進症・肝不全への進行は全体として多くはないが、成人よりも新生児・乳児例での頻度が高い傾向にあると述べた²⁾。またWalesらは、新生児短腸症候群の死亡誘因のうち60%が肝不全であったと述べており³⁾、IFALDが致死的合併症であることについて論を待たない。

IFALDの発症には多くの病因が報告されている

が、単独より複数の因子の相互作用によって発症する場合が多いと考えられている^{2,4)}。細胆管での胆汁輸送機構の未熟性やbowel rest、敗血症などの宿主要素に加えて、栄養欠乏(タンパク質、必須脂肪酸、カルニチン、コリン、ビタミンE、セレン、グルタミン、タウリンなど)、栄養過剰(ブドウ糖、脂質、アミノ酸、特にmethionine)、またはさまざまな毒性(phytosterol、マンガン)が考えられている^{5,6)}。とくに近年、ω6脂肪酸製剤の経静脈的投与の毒性に注目が集まり、魚油由来のω3製剤(オメガベン[®])による治療への期待が高まりつつある。

小児のIFALDの多くは胆汁うっ滯が主体で、組織所見では胆汁うっ滯、細胆管の増生を主体とし、門脈域の線維化を伴い進行することが知られている⁴⁾。一方、成人では脂肪化が主で、長期化に伴い胆汁うっ滯、胆石症を併発する場合が多いとされていたが、最近では長期PN症例での非アルコール性脂肪肝炎(non-alcoholic steatohepatitis: NASH)の発症が明らかになった^{4,6,7)}。しかしNASHは必ずしも成人に特異的ではなく、ときに小児でも経験されることが分かってきている^{1,8)}。IFALDが重症化する前に単独小腸移植を行った場合、移植後にIFALDが軽快したとの報告もあり⁹⁾、IFALDの進行前に単独小腸移植の適応を考えることも重要である。

■ ■ 腸管不全に対する包括的治療

～腸管リハビリテーションプログラム～

腸管不全治療の基本は、可能なかぎり残存腸管の機能を有効に活用しPNへの依存度を軽減し、IFALD、カテーテル関連血流感染症(catheter related blood stream infection: CRBSI)などの合併症を予防、軽減することである¹⁰⁾。種々の外科的・内科的治療と、さらに多方面からのアプローチを組み合わせた包括的治療戦略を腸管リハビリテーションプログラム(intestinal rehabilitation program: IRP)と呼び、世界で積極的に取り入れられつつある。

具体的には、閉鎖可能な人工肛門および腸瘻の閉鎖、腸管延長手術¹¹⁾、小腸移植などの外科的治療、栄養管理、腸内細菌叢の制御、IFALDに対するオメガベン[®]の使用¹²⁾(前述)、CRBSIに対するエタノールロック療法¹³⁾、短腸症候群に対するグルカゴン様ペプチド-2(glucagon-like peptide-2: GLP-2)アナログ製剤¹⁴⁾などの内科的治療に加え、精神的支援、疼痛管理、在宅移行などの社会的支援をも包括する。そのためス

スタッフも医師(小児科、消化器内科・外科、移植外科、小児外科、精神科、麻酔科、放射線科、リハビリテーション科など)だけでなく、看護師、栄養士、コーディネーター、ソーシャルワーカー、理学療法士などの多職種の連携が重要とされている¹⁰⁾。日本国内においても、小児に対する nutritional support team (NST) による重症腸管不全治療の多職種連携による取り組みが広まりつつあるが、小腸移植を加えた包括的な IRP を持つ施設はごく限られているのが現状である。

■ ■ 小腸移植の適応

小腸移植は、不可逆的腸管不全において IFALD, CRBSI など致死的な合併症により生命の維持が脅かされている場合、中心静脈アクセスルートの確保困難など PN そのものの継続が困難になりつつある場合、著しい QOL 障害を来している場合などに適応とされる。IFALD の重症度や CRBSI の頻度、重症度、残存する中心静脈アクセスルートの本数などにより、具体的な小腸移植の適応基準が提唱されている^{15,16)}が、適応基準のみでは、実際にその適応と時期を判断するのは困難なことが多く、QOL を含めた総合的な判断が必要である。後述のごとく小腸移植の長期的予後は良好とはいえないため、現時点では PN からの離脱の可能性がある症例や離脱の可能性が低い場合でも、PN 管理で良好な QOL を保てている症例に対しては小腸移植の適応とはならない。一方、PN 合併症を繰り返すうちに敗血症で死亡する症例や、中心静脈へのアクセスルートの枯済、重篤な肝障害や腎障害の合併などにより移植のリスクが高まり、そのチャンスを失う例も少なくない。すなわち、本邦の小腸移植適応患者が少なくみえる背景には、患者に小腸移植の選択肢が与えられる前に病態が進行し移植の適応から除外される、あるいは死亡する症例の存在がデータとして現れていないことが考えられる。よって不可逆的腸管不全で、かつ PN への依存度が高く、合併症により生命の維持が困難となる可能性があり、また経口摂取が制限されるなど QOL が障害されている症例においては、常に小腸移植の適応を考慮し、移植施設と連携して管理することが望ましい。

そういう状況下で、腸管不全症例の全体像を把握し潜在的に小腸移植を必要とする症例がどの程度存在しているかを検討するため、平成 23 年度より厚生労働科学研究費として、腸管不全の全国調査（福澤正洋

研究班）が行われた¹⁷⁾。対象となった 15 歳以下の腸管不全例は 264 例で、うち生存が 230 例、死亡例が 34 例であった。生存例 230 例中、非可逆的腸管不全例（6 カ月以上静脈栄養から離脱不可）は 127 例で、うち黄疸を伴う肝障害ないしは 2 本以上静脈栄養血管が閉塞した症例は 29 例あり、小腸移植の適応を考慮すべき症例は決して少なくないものと考えられた。

■ ■ 移植術式

1. 単独小腸移植

軽度肝障害の腸管不全症例が対象である。

1) 生体移植

生体ドナーでは、回盲部は温存し、全小腸の 40% 以下、1~2 m（通常成人の全小腸長は約 5 m）の回腸を摘出し、レシピエントに移植する。これはグラフト摘出後にドナーが短腸症候群に陥る危険性に対する安全域を重視した基準である。レシピエント側からみたグラフトの必要量と必ずしも一致しないため、特に成人レシピエントの場合には、PN からは離脱することができても脱水などの補正が必要となる場合もある。血縁間、例えば両親から子どもへの移植の場合、主要組織適合抗原（human leukocyte antigen : HLA）の少なくともハロタイプが一致するため、免疫学的に有利である可能性があるが、これまでの国内外のデータをみると、生体ドナーからの移植が脳死ドナーからの移植よりも成績がよいことを示す根拠はない。

2) 脳死移植

脳死小腸移植では、腹腔内容積が許容されれば移植腸管の長さに生体移植のような制限はないが、臓器移植との関係でグラフト血管の右結腸動脈の分岐部で上腸間膜動脈を切離するため空腸側の約 100 cm は犠牲となり、多くの場合 250~350 cm の小腸が移植される。自己結腸がない、あるいはきわめて短い症例に対しても、結腸の一部（回盲部～上行結腸）を移植することも可能である。結腸を含めた移植は小腸移植全体の 25~30% に行われており、PN、補液からの離脱率は向上すると報告されているが¹⁸⁾、グラフト回盲部の免疫学的異常には注意が必要である。臓器搬送などに伴う阻血時間は 12 時間以内とするのが原則で、冷虚血時間は 6~8 時間以内におさめることが望ましい。

2. 肝臓-小腸移植・多臓器移植

多臓器移植は、国際小腸移植登録では移植グラフトに胃を含む移植と定義されている。IFALD が進行し、不可逆的肝不全に陥った症例に対しては、肝臓-小腸移植が必要である。また、とくに高度の腸管機能障害例では肝臓、胃十二指腸を含む多臓器移植が望ましく、欧米ではよく行われているが、脳死ドナーからの臓器提供数の少ない日本国内において、これまでに脳死ドナーからの肝臓および胃十二指腸を含む多臓器移植は実施されておらず、実際に同一ドナーでこれらを行うための法整備もなされていない。肝臓を含む小腸移植は含まない移植と比べ、拒絶反応の頻度が少なく、長期予後は良好であるが、その免疫学的機序は不明である¹⁹⁾。不可逆的肝不全を来していない腸管機能障害症例に対して、欧米では肝臓を含まない多臓器移植も行われている²⁰⁾。

免疫抑制療法

小腸移植が、他の臓器移植に比べて治療成績が伸び悩んでいるのは、小腸が拒絶反応の起こりやすい臓器であり、そのために免疫抑制療法を強化しなければならず、易感染状態となるためである。小腸移植の免疫抑制療法は、導入療法と維持療法に大別される。

導入療法：移植直前から移植後早期にかけて、宿主の細胞性免疫あるいは液性免疫をも消去・無機能化させる薬剤を投与する同療法は、小腸移植では特に有用で、同療法が行われるようになった1990年代後半から短期成績は著しく向上した。使用される薬剤としては、抗IL-2 レセプター抗体、抗胸腺ポリクローナル抗体製剤、抗CD52 抗体などが挙げられる。本邦では、basiliximab（シムレクト[®]）の使用頻度が高いが、海外では、抗胸腺抗体製剤（サイモグロプリン[®]）、抗CD52 抗体の使用頻度が増えている。

維持免疫抑制：使用薬剤としては、tacrolimus（プログラフ[®]）、ステロイドが最も多い。タクロリムスの血中濃度は導入療法の施行により、以前より低くなっている。ピッツバーグ大学では、抗胸腺ポリクローナル抗体製剤を用い、ステロイドを投与しないプロトコールも行われている。mTOR 阻害剤である sirolimus（ラパマイシン[®]）も、tacrolimus による腎障害例や慢性拒絶反応症例で使用される。他の臓器移植で使用される代謝拮抗剤は、現在ではほとんど使用されていない。特に mycophenolate mofetil（MMF）は、副作用で

ある腸管上皮障害がグラフト腸管でも起こり、下痢などを生じる。

合併症

1. 拒絶反応

急性拒絶反応は小腸移植後90日以内に46-70%の頻度で発症する²¹⁾。小腸移植の急性拒絶反応は進行が早く、腸管（グラフト）内容からのトランスロケーションにより感染症（敗血症）を来す。移植後の直接死因の多くは感染症（敗血症）であるが、グラフト喪失、死亡には拒絶反応が直接あるいは間接的に関与していると思われる。他の臓器の移植では、急性拒絶反応は移植後6ヶ月以内に発症するが、小腸移植後においては移植後数年以上経過しても起こりうる。急性拒絶反応はステロイドバルスや抗胸腺抗体製剤などにより治療される。小腸グラフト内視鏡、生検病理組織診断などにより早期に診断し、迅速かつ適切に治療することが必要である。抗HLA抗体などに関連した抗体関連拒絶反応や非特異的な拒絶反応なども注目されており、プロテアソーム阻害剤や抗TNF- α 抗体製剤による治療の効果も報告されている^{22,23)}。慢性拒絶反応も小腸移植後中長期のグラフト喪失、死亡の主要な原因とされている²⁴⁾が、その発症機序は不明で、有効な治療法は見つかっていない。

2. 感染症と移植後リンパ増殖症（PTLD）

小腸移植後には免疫抑制や拒絶反応に伴い、さまざまな感染症を来しうる²⁵⁾。サイトメガロウイルス、EBウイルス、カリニ肺炎などの他の臓器移植後にもみられる日和見感染などの他、小腸移植後に特異的な腸炎などの腸管感染症や、静脈栄養、補液から離脱していない症例では、CRBSI が問題となる。小腸移植後のCRBSI は重症化し致死的な経過をとることもあるため、早期に適切に治療する必要がある。

移植後リンパ増殖症（post transplant lymphoproliferative disorders : PTLD）は、移植後の免疫抑制状態下において発症するリンパ球増殖症で、主にはEBウイルス感染B細胞の増殖に起因する。発症のリスクは、腎・心・肝移植では低いが、肺・小腸・多臓器移植症例では高い²⁶⁾。本邦の小腸移植例でのPTLD 発症は1例のみであるが²⁷⁾、国際的な発症率は10%前後といわれており、特に小児は高リスクである²⁸⁾。改正臓器移植法の施行に伴い、今後小児移植例が増加する可能

性があり、より注意すべき感染症の一つである。

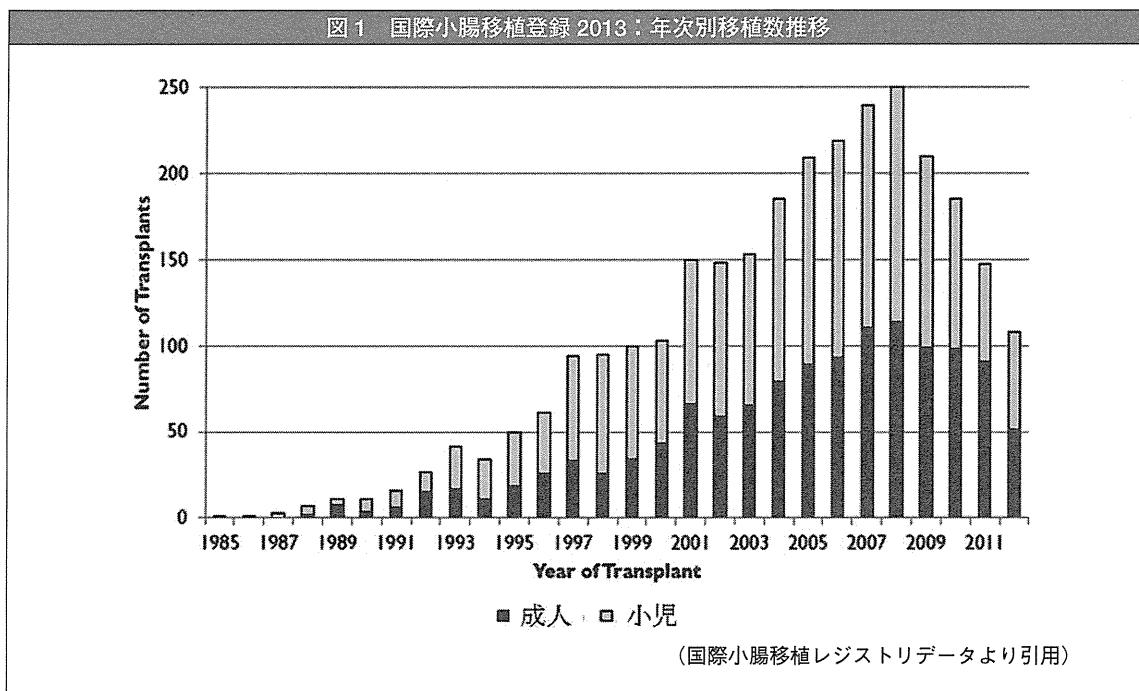
3. 腎機能障害

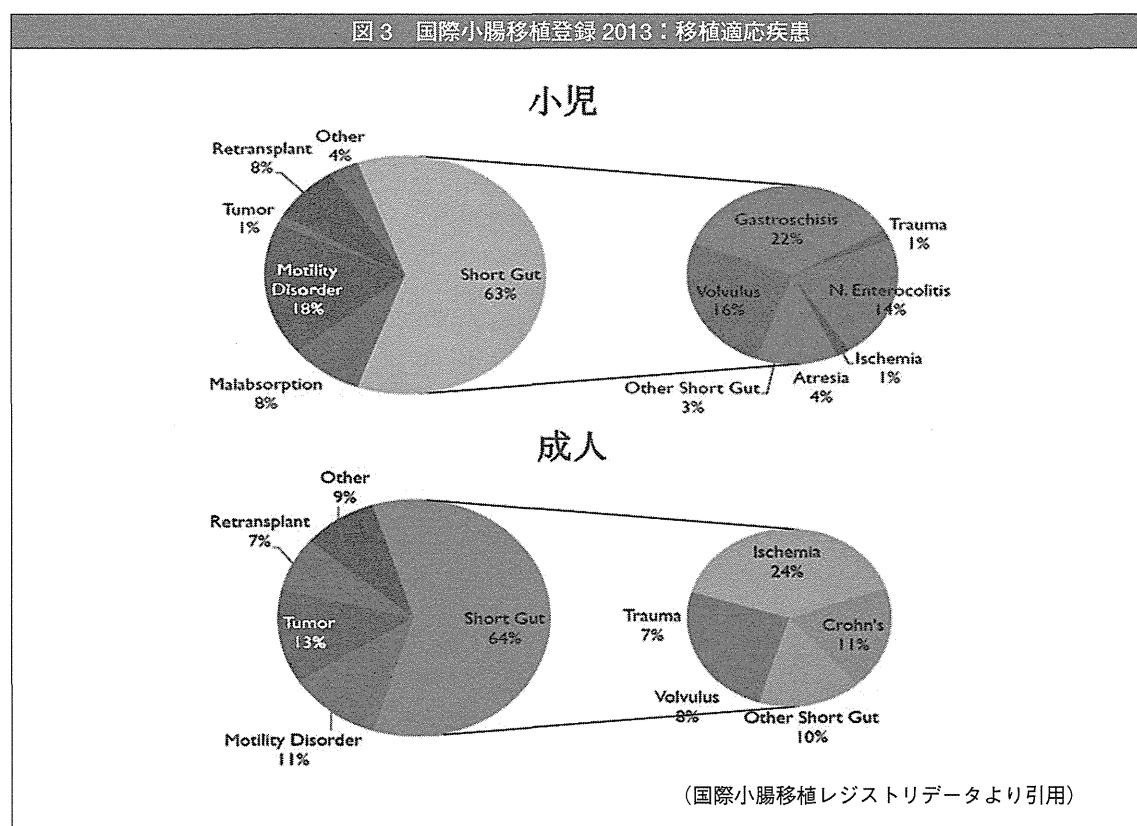
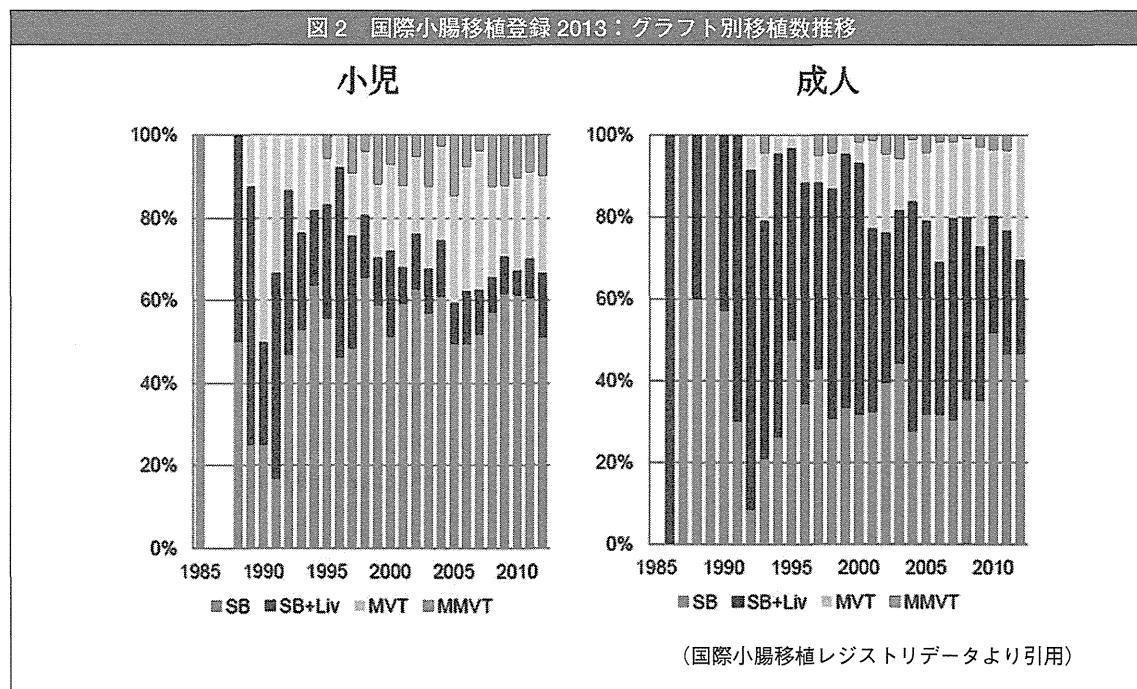
小腸移植後は他の臓器移植後とくらべ、移植前からの脱水や腎結石、膀胱機能障害（腸管運動機能障害の中には膀胱機能障害を合併するものもある）に加え、カルシニューリン阻害剤などの免疫抑制剤や抗真菌剤、抗ウイルス剤などの腎毒性により、腎機能障害を来たす危険性が高い。透析や腎移植が必要な末期腎不全を来たす危険性は小腸移植と肺移植で特に高いとされている²⁸⁾。小腸移植の腎機能障害は予後に有意差をもって悪影響を与えることが知られている²⁹⁾。小腸移植後は、必要以上に免疫抑制剤の血中濃度を高く維持せず、十分な補液により脱水を起こさないよう管理するとともに、定期的に腎機能を評価し、拒絶反応、感染症の治療の際にも腎機能障害を最小限とするよう配慮すべきである。

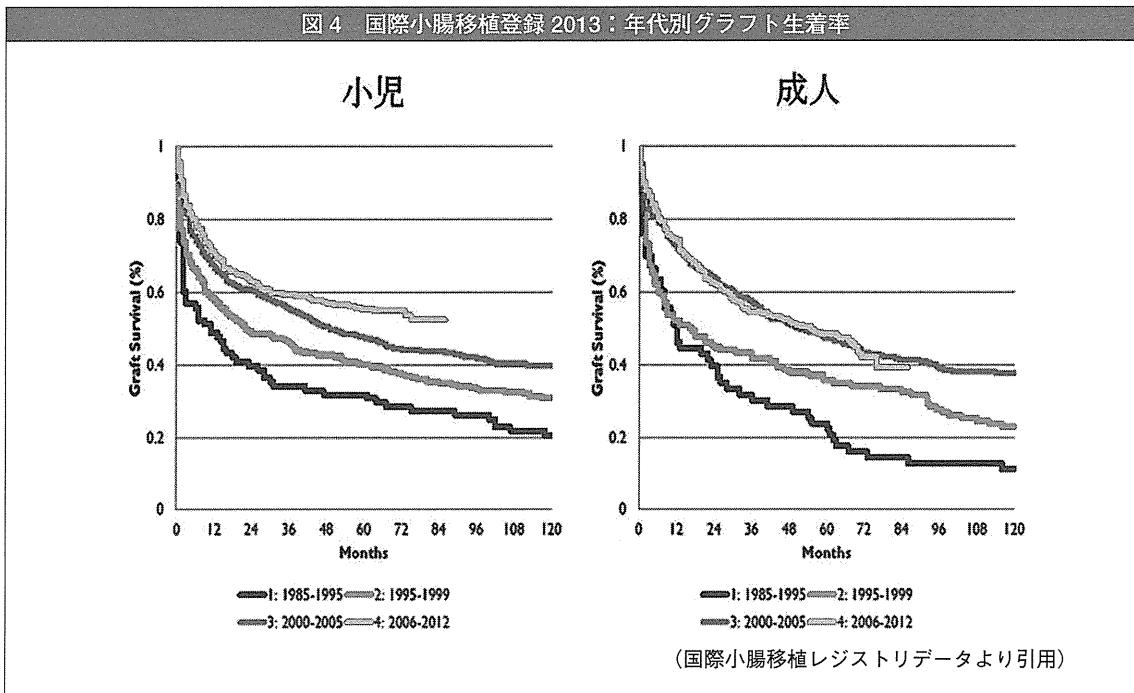
■■■ 国際小腸移植登録における移植実施状況と成績

小腸移植後の短期成績は近年向上し、他の臓器移植の成績と遜色ないものとなっているが、長期成績にはいまだ課題を残している。最新の2013年の国際小腸

移植登録によると、2013年2月までに2,887回（18歳未満の小児はこのうち1,611回）の小腸移植が行われ、1,416例（小児822例）が生存している。小腸移植の年次別実施数をみると、2009年頃の年間250件をピークにそれ以降は減少している（図1）。減少は主に小児例で、肝臓-小腸移植/肝臓を含む多臓器移植が減少している（図1、2）。これはIFALDに対する前述の魚油由来静注用脂肪製剤による治療が広く実施されるようになったため（この薬剤のIFALDに対する適応、薬事は米国でも未承認）、小児の不可逆的IFALD症例が減少したことが原因と考えられる。小児期（乳幼児期）に不可逆的肝不全を来していた症例の多くは重症の不可逆的腸管不全症例と考えられるため、魚油由来静注用脂肪製剤により乳幼児期の移植を免れた症例が、その後小腸移植の適応となり、今後、小腸移植の実施数が再び増加に転じるのか否かは注意深く見守る必要がある。移植適応疾患は、小児では短腸症候群63%（腹壁破裂22%，壞死性腸炎14%，腸捻転16%，他）、運動機能障害18%，吸収障害8%であった（図3）。一方、成人例では短腸症候群64%（虚血24%，クローン病11%，腸捻転8%，外傷7%，他）、運動機能障害11%，腫瘍13%であった（図3）。小腸移植のグラフト生着率は、特に小児では年代ごと







に向かっており、2006年以降の症例では、移植後1年の生着率は約75%、5年生着率は約55%まで改善している（図4）。

■■■ 本邦での実施状況と課題

日本小腸移植研究会では、国内での小腸移植実施状況を把握し、今後の発展へ寄与することを目的とし、2007年より登録事業を開始した。同研究会からの1996年の本邦第1例目から2013年6月末までの集計では、22名に対して25回の移植が実施された³⁰⁾。ドナーは、脳死が13回、生体が12回であった。年齢分布は、0～2歳が12%、3～6歳が12%、7～18歳が36%、19歳以上が40%であった。本邦での小腸移植例の原疾患が小児期に発症するものが多いにもかかわらず、成人例の割合が多いのは、小児移植へのドナーが少ないため、成人期まで待機した症例のみが移植を受けられていることが原因と考えられている。術式は、2人の生体ドナーからの肝小腸同時移植が1例、他は単独小腸移植であるが、うち2例は小腸移植の前に生体ドナーからの肝移植が行われた異時性肝小腸移植症例であった。成績は、患者1年/5年/10年生存率では86%/65%，グラフト1年/5年/10年生着率は80%/62%/

51%であった。これを2006年前後で分けて検討すると、有意差は得られなかったが、2006年以降の患者1年/5年/生存率は93%/76%，グラフト1年/5年生着率は87%/71%と成績の向上を認めた。また、小児・成人例（18歳を境界とする）で成績をみると、成人例は患者1年/5年/生存率は100%/73%，グラフト1年/5年生着率は90%/67%と良好であった。小児の成績は、統計学的評価は不明だが、これにやや劣る傾向にあった。

2010年の改正臓器移植法施行以降、本邦でも脳死ドナーからの臓器提供は増加し、年間40～50例の臓器提供が行われている。小児の脳死ドナーからの臓器提供も法的には家族の同意により実施可能となったが、現在のところ少数例しか実施されていない。小児に対する脳死下小腸移植を検討した場合、成人ドナーからの提供であっても移植腸管長を調整することで、体重比で300～500%程度（体重50kgの成人から体重10～15kgの小児への移植）までは対応可能である。しかし、10kg以下の症例には小児ドナーからの臓器提供が必要である。

肝小腸移植では、ドナーの確保はさらに大きな問題である。欧米では脳死ドナーから肝・小腸移植（または多臓器移植）が行われるが、わが国の現行のシステ

ムではほぼ不可能である。すなわち、肝と腸管の両方が必要な患者に対して脳死ドナーから臓器の提供を受けようすると肝・小腸の2つの待機リストの両方で第1位にリストアップされなければならなかった。2011年から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が提供されることになったが、いまだハードルは高いといえる。さらに、通常肝・小腸移植が行われる場合、両方の臓器がひとつつながりの状態、いわゆる composite graft の状態で移植されるのが一般的であるが、この間には脾臓が存在し、わが国の現行のルールでは、脾臓はこれを必要とする別のレシピエントに提供されなければならない。

2008年にイスタンブル宣言が出され、その翌年WHO理事会で渡航移植の原則禁止が採択されたため、わが国の現行のシステムに則って、肝・小腸移植を行おうとすると、生体と生体、または生体と脳死を組み合わせた移植を行わざるを得ない。藤本らは2名の生体ドナーの³¹⁾、Testaらは同一生体ドナーの症例³²⁾をそれぞれ報告しているが、免疫学的影響、ドナーの安全性、倫理面を考慮すると、クリアすべき問題は少なくない。

もうひとつのオプションが、肝を生体ドナーから、小腸を脳死ドナーから、それぞれ提供される場合である。これは、小腸移植の脳死待機者がきわめて少ないという現在のわが国特殊事情によって成り立つ戦略である。われわれが小児IFALD例に対して計画した方法は、脳死小腸移植を登録した後に生体肝移植を行い、その後一定期間脳死ドナーを待ちつつ、これが現れない場合には生体小腸移植を行うというものであった。実際には生体肝移植を行った2カ月後に、生体小腸移植を行う直前のタイミングで脳死ドナーが出現し、脳死小腸移植が行われた。同様にIFALDに対し生体肝移植後に異時性に脳死小腸移植を施行した症例が本邦でもう1例報告されているが³⁰⁾、このような生体肝移植と脳死（または生体）小腸移植を組み合わせた治療戦略は、わが国では有力な方法であるが、いわば苦肉の策であり、欧米で一般的な同一脳死ドナーからの肝小腸（または多臓器）移植がレシピエントにとってはより望ましい。わが国においても、肝・小腸のグラフトが同時に1人の患者へ配分されるようなルール改定や、行政レベルの議論や関連臓器移植医との協調などのシステム整備が急がれる。

また現在、小腸移植は保険適応となっておらず、先進医療の承認には脳死および生体小腸移植、それぞれ

2例以上の施設としての経験が要求され、2013年末現在、承認されているのは2施設のみである。このような経済的障壁も小腸移植の実施を妨げる因子となっている。

■■■ おわりに

小児小腸移植について概説した。移植成績は国内外ともに向上してはいるものの、他の臓器移植と比較するといまだ十分とはいえない。液性免疫なども含めた免疫制御や免疫寛容の誘導など新たな拒絶反応ターゲットの開発や感染症制御などにより、小腸移植のさらなる成績向上が期待される。また、脳死移植症例の増加や肝小腸・多臓器移植実施へ向けた多方面にわたる取り組みも急務である。

文 献

- 1) 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 2010; 42: 912-917.
- 2) Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? Gastroenterology 2006; 130: S70-S77.
- 3) Wales PW, Silva N, Kim J, et al. Neonatal short bowel syndrome: Population-based estimates of incidence and mortality rates. J Pediatr Surg, 39: 690-695, 2004.
- 4) 田中芳明, 朝川貴博. TPNに伴う肝障害の病因・病態. 日本医事新報 2009; 4442: 80-83.
- 5) 和田 基, 工藤博典, 天江新太郎, 他. IFALD（腸管不全合併肝障害）の病因と治療. 静脈経腸栄養 2012; 27: 63-68.
- 6) 吉田英生, 黒田浩明, 松永正訓, 他. 短腸症候群患儿に対する高カロリー輸液時の敗血症, 肝障害の予防. 小児外科 2000; 32: 198-203.
- 7) 加藤純子, 橋本悦子, 高崎 健. 中心静脈栄養によるNASH. 肝胆膵 2002; 44: 477-484.
- 8) 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 2010; 46: 1108-1114.
- 9) Fiel MI, Wu HS, Iyer K, et al. Rapid reversal of parenteral-nutrition-associated cirrhosis following iso-

- lated intestinal transplantation. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1717-1723.
- 10) Sudan D, DiBaise J, Torres C, et al. A multidisciplinary approach to the treatment of intestinal failure. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 165-176.
 - 11) Almond SL, Haveliwala Z, Khalil B, et al. Autologous intestinal reconstructive surgery to reduce bowel dilatation improves intestinal adaptation in children with short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 631-634.
 - 12) 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* 2008; 121: e678-e686.
 - 13) Corrigan ML, Pogatschnik C, Konrad D, et al. Hospital readmissions for catheter-related bloodstream infection and use of ethanol lock therapy: comparison of patients receiving parenteral nutrition or intravenous fluids in the home vs a skilled nursing facility. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37: 81-84.
 - 14) Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Forbes A, et al. Quality of life in patients with short bowel syndrome treated with the new glucagon-like peptide-2 analogue teduglutide--analyses from a randomised, placebo-controlled study. *Clin Nutr* 2013; 32: 713-721.
 - 15) Selvaggi G, Gyamfi A, Kato T, et al. Analysis of vascular access in intestinal transplant recipients using the Miami classification from the VIIIth International Small Bowel Transplant Symposium. *Transplantation* 2005; 79: 1639-1643.
 - 16) O'Keefe SJ. Candidacy for intestinal transplantation. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1644-1646.
 - 17) 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: 703-706.
 - 18) Matsumoto CS, Kaufman SS, Fishbein TM. Inclusion of the colon in intestinal transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2011; 16: 312-315.
 - 19) Abu-Elmagd KM, Wu G, Costa G, et al. Preformed and de novo donor specific antibodies in visceral transplantation: long-term outcome with special reference to the liver. *Am J Transplant* 2012; 12: 3047-3060.
 - 20) Matsumoto CS, Fishbein TM. Modified multivisceral transplantation with splenopancreatic preservation. *Transplantation* 2007; 83: 234-236.
 - 21) Desai CS, Khan KM, Guessner AC, et al. Intestinal retransplantation: analysis of Organ Procurement and Transplantation Network database. *Transplantation* 2012; 93: 120-125.
 - 22) 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* 2009; 465-469.
 - 23) 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: 1041-1050.
 - 24) Takahashi H, Kato T, Delacruz V, et al. Analysis of acute and chronic rejection in multiple organ allografts from retransplantation and autopsy cases of multivisceral transplantation. *Transplantation* 2008; 85: 1610-1616.
 - 25) Timpone JG Jr, Girlanda R, Rudolph L, et al. Infections in intestinal and multivisceral transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am* 2013; 27: 359-377.
 - 26) Gross TG. Management of posttransplant lymphoproliferative disease. In: Langnas AN, Goulet O, Quigley EMM, et al. editors. *Intestinal failure: diagnosis, management and transplantation*. Massachusetts: Wiley Blackwell, 2008: 342-348.
 - 27) 上野豪久, 福澤正洋. 小腸移植の術後管理. *小児外科* 2011; 43: 45-49.
 - 28) Ruebner RL, Reese PP, Denburg MR, et al. End-stage kidney disease after pediatric nonrenal solid organ transplantation. *Pediatrics* 2013; 132: e1319-e1326.
 - 29) Suzuki M, Mujtaba MA, Sharfuddin AA, et al. Risk factors for native kidney dysfunction in patients with abdominal multivisceral/small bowel transplantation. *Clin Transplant* 2012; 26: E351-E358.
 - 30) 日本小腸移植研究会. 本邦小腸移植症例登録報告. *移植* 2013; 48: 390-394.
 - 31) 藤本康弘, 岡本晋弥, 阪本靖介, 他. 生体ドナーによる肝小腸同時移植の1例. *移植* 2008; 43: 162-163.
 - 32) Testa G, Holterman M, Abcarian H, et al. Simultaneous or sequential combined living donor-intestine transplantation in children. *Transplantation* 2008; 85: 713-717.

VI. 小腸

1. 概 要

- 短腸症や腸管運動機能障害などの腸管不全は、静脈栄養の発達で経口摂取により栄養を取ることができなくても生活を維持していくことは可能です。しかし、中枢ルートの喪失や、肝障害などで中心静脈栄養を継続することができない場合があります。そのような場合に根本的な治療として小腸移植があります。
- 小腸移植は現在までに国内で 25 例が実施されています。症例数だけで見れば他の臓器移植に比べると少数にとどまっていますが、日本の小腸移植の成績は海外に比べて良好であり腸管不全に対する治療として必要なものです。
- 小腸移植はいまだに保険適用となっておらず、実施件数もかぎられています。重症例の腸管不全の患者は小腸移植による治療を待ち望んでいるのですが、すべての患者に恩恵がいきわたっているとは言えません。

2. 適 応

- 腸管不全（短腸症や腸管運動機能障害）によって生命が脅かされるときに小腸移植が検討されます。具体的に小腸移植の適応は、腸管不全により静脈栄養から離脱の見込みがない状態で、以下の状態となったときです。
 - (1) 静脈栄養を行う中枢ルートがなくなることが予測されること
 - (2) 腸管不全並びに静脈栄養のため、肝障害をはじめ他の臓器に障害がおきている、またはおきることが予測されること
 - (3) 腸管不全のため著しく生活の質が落ちている場合
- 中枢ルートについては残存アクセスルートが 2 本以下となったとき、もしくはカテーテル留置に伴う敗血症を頻繁に繰り返す場合などが適応となります。
- 肝障害、腎障害については進行した状態では小腸移植そのものが難しくなるためあまり進行しないうちに小腸移植を検討することとなります。いずれにせよ、腸管不全が直ちに小腸移植の適応となるのではなく、腸管不全の合併症が小腸移植の適応になるところが判断を難しくしています。
- 適応となる疾患については大きく分けると短腸症と腸管運動障害があり、以下の疾患が小腸移植の適応となります。
 - 1) 短腸症
 - 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上腸間膜動静脉血栓症
 - ⑥クローン病
 - ⑦外傷
 - ⑧デスマトイド腫瘍

- ⑨腸癒着症
- ⑩その他
- 2) 腸管運動障害
 - ①特発性慢性偽小腸閉塞症
 - ②広汎腸無神経節症
- 3) その他
 - ①micro villus inclusion 病
 - ②その他

3. 年間移植件数

- 2013年12月末までの小腸移植は22名に対して25例の移植が実施されました。ドナー別では脳死小腸移植が13例、生体小腸移植が12例でした。年次毎の脳死、生体ドナー別の小腸移植の実施件数を図1に示します。臓器移植法改正後8例の脳死小腸移植が実施されていますが、法改正にかかわらず小腸移植の件数はそれほど増加していません。

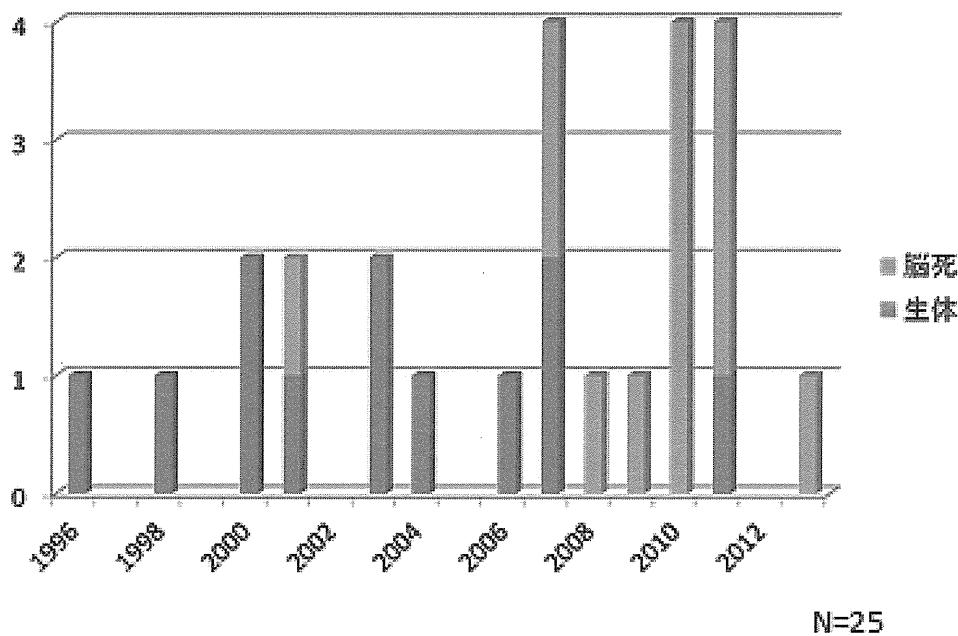


図1. 小腸移植実施件数

4. 移植患者の性別年齢

- レシピエント22名の性別は男性が14名、女性8名でした。症例数に対する年齢分布を図2に示します。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のですが、19歳以上の成人症例が4割を占めます。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ます。

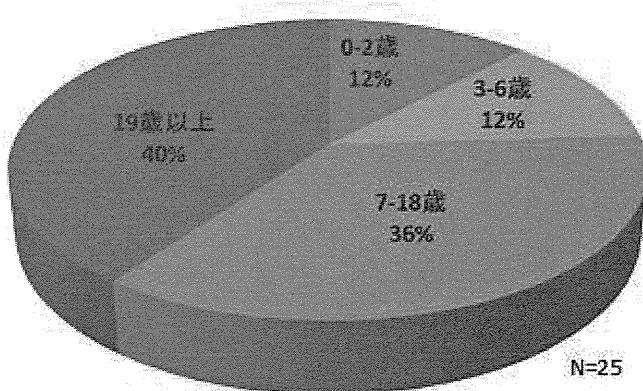


図 2. レシピエントの年齢分布

5. 移植小腸の種類

- 小腸移植の原疾患を図 3 に示します。三分の一が小腸の大量切除による短腸症候群でしたが、海外に比べるとやや腸管運動機能障害によるものが多くなっています。また、移植後小腸グラフト不全に伴う再移植も増加してきてています。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した。

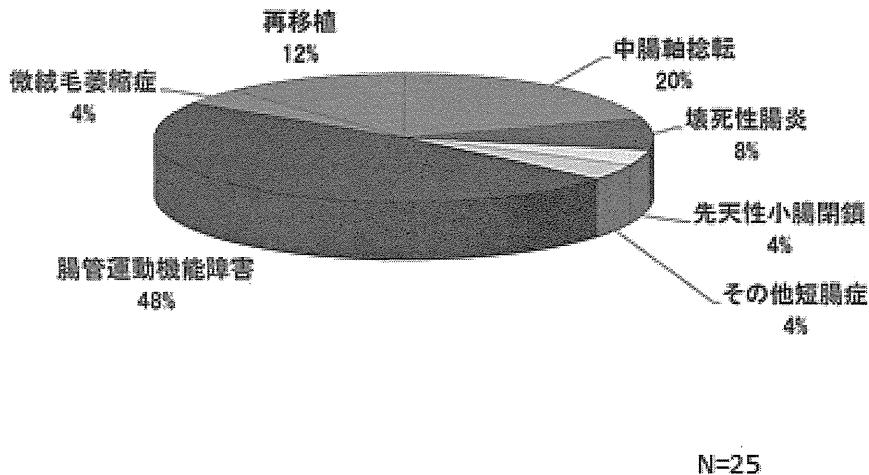


図 3. 原疾患

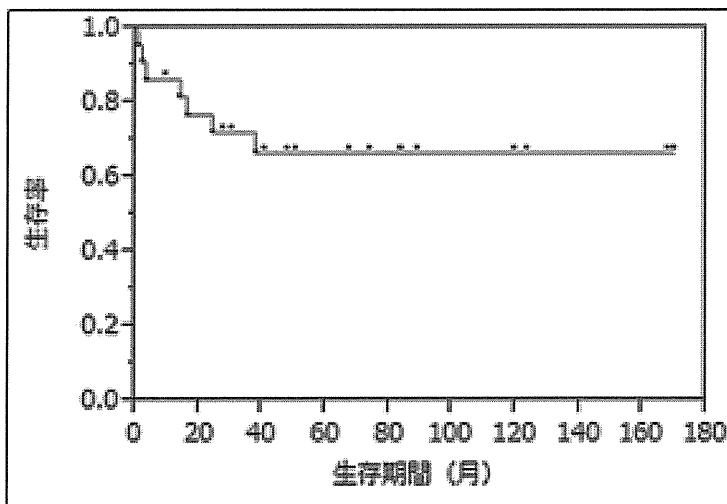
- 小腸移植を必要とする患者には、肝・小腸同時移植を必要とする患者がいます。しかし、2臓器の摘出は同じ生体ドナーからは医学的、倫理的に困難です。そのような中で、肝移植と小腸移植を合わせて行うため生体肝移植を先行して行ない、その後に脳死小腸移植を行った異時性肝・小腸移植が実施されています。しかし、小腸移植後待機中に静脈栄養を行わなければいけないこともあります、移植肝への影響を考えると肝小腸同時移植が望ましいのです。2011 年よりは肝臓と小腸を同時に登録し肝臓の提供を受けられれば優先的に小腸の提供を受けられることとなりましたが、肝臓の提供は末期の状態でなければ提供を受けられないで現実的ではないのが問題です。
- 小腸移植では血液型一致が望まれるので、本邦の実施例でもドナーの ABO 血液型は一致が 22 例で、適合が 3 例でした。小腸移植では血液型不適合移植は行われていません。

6. 小腸移植待機患者

- 小腸移植の待機患者はほかの臓器ほど多くなく、10月10日現在 5名です。そのうち、1名は肝小腸同時移植待機中です。待機患者は少ないものの、小腸移植はほかの臓器に比べてドナーの移植臓器の条件が厳しいため、適切なドナーが出るまで数年待機することも少なくはありません。

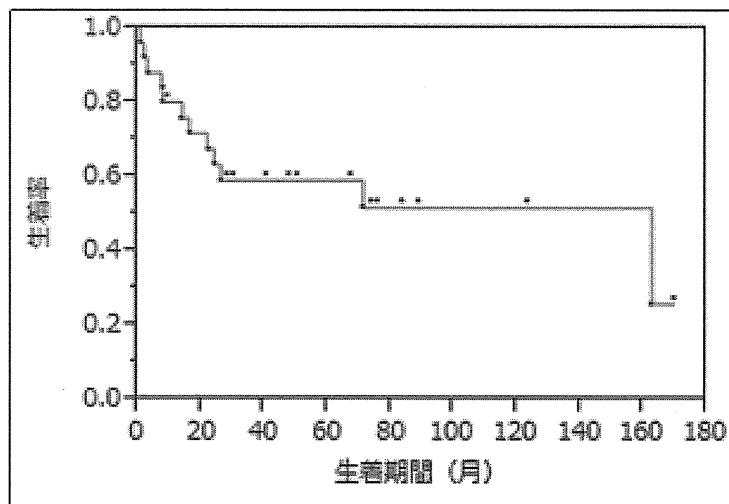
7. 移植成績

- 2013年12月までの患者生存率を図4aに示します。患者の1年生存率は86%、5年生存率は66%、10年生存率は66%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ます。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%、52%と同様に良好な成績を示しています（図4b）。
- 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5a,bです。2006年以降の患者の1年生存率は93%、5年生存率は77%、グラフト生着率も1年生着率、5年生着率がそれぞれ88%、67%と非常に高い成績を誇っています。
- 死亡理由としては感染症が3名、脳膿瘍が1名と移植後リンパ増殖症が1名となっています。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ことがわかります。図6に2013年12月現在のグラフト生着患者の小腸移植の効果を示します。全員が部分的に静脈栄養から離脱し、71%が静脈栄養から完全に離脱することが可能でした。しかし、常時補液を必要とする患者も50%存在し必ずしも輸液から完全に自由になるわけではありませんでした。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、生命の危機にさらされずに済みます。



N=22

図4a. 患者生存曲線



N=25

図 4b. グラフト生着曲線

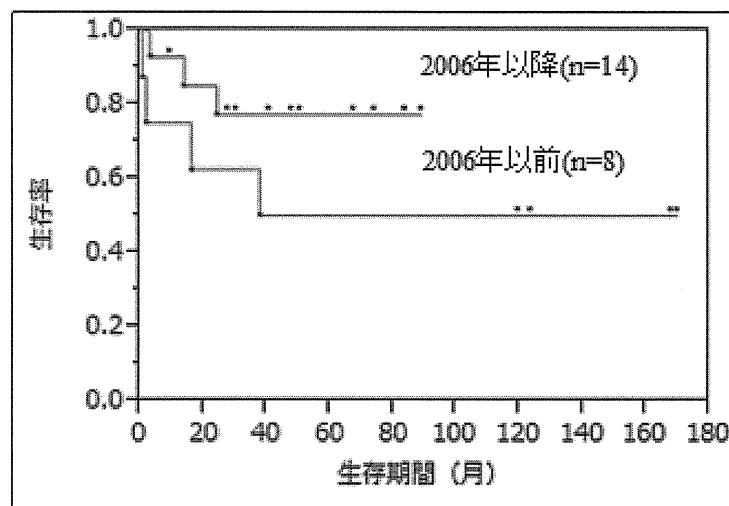


図 5a. 患者生存曲線

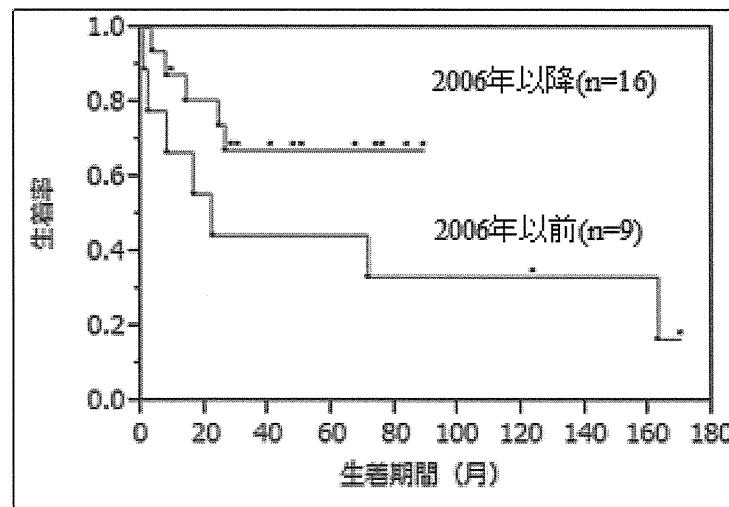


図 5b. グラフト生着曲線

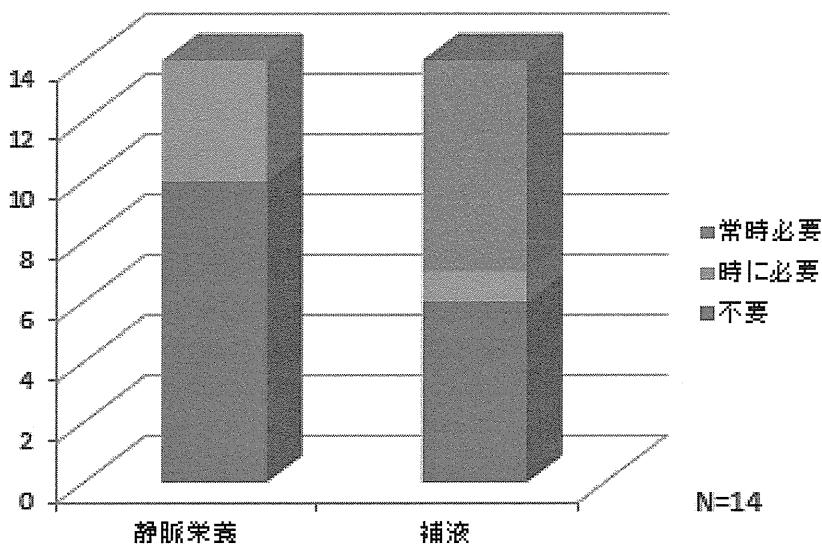


図 6. グラフト機能（静脈栄養、補液からの離脱）

8. 費用

- 現在、臓器移植法で認められた臓器の中で小腸移植のみが保険適用でないため、この費用を自費で補う必要があります。実際は 2000 万円以上の費用がかかるため研究費等によって行われているのが現状です。2011 年に、一部施設で先進医療が認められたため、費用についての負担はかなり軽減しました。
- 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®の小腸移植への適用が拡大され、抗胸腺グロブリンも急性拒絶については適用が認められました。今後保険適用が認められることが望されます。

9. 終わりに

海外における単独小腸移植の成績は 2008 年以降の成人では 1 年生存率約 80%、5 年生存率が約 60% であり、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ます。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ます。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保険適用が必要でしょう。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ます。今後、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も調べていく必要があります。

執筆 上野豪久