

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

ヒルシュ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。ヒルシュ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。

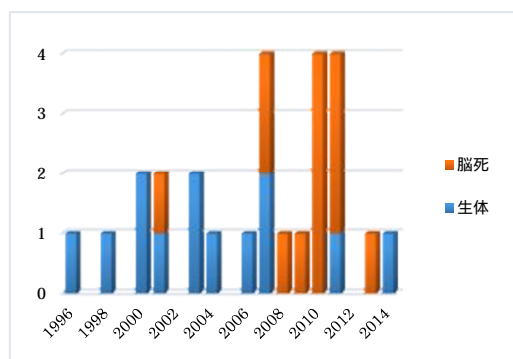
【研究対象者のプライバシー確保】

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

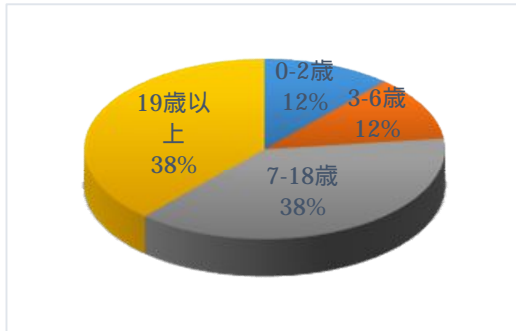
2014年12月末までの小腸移植は23名に対して26例の移植が実施された。ドナー別では脳死小腸移植が13例、生体小腸移植が13例であった。年次毎の脳死、生体ドナー別の小腸移植の実施件数をグラフ1に示す。



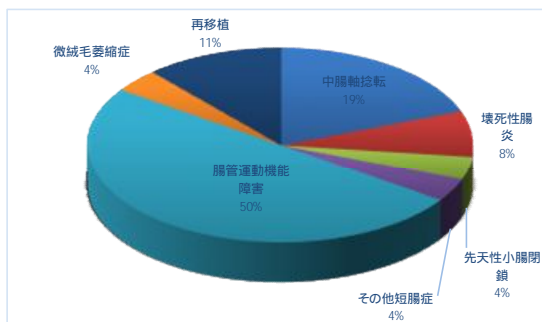
年次の実施小腸移植の件数は臓器移植法の改正後立て続けに4例実施されたが、2012年は1件も実施されなかった。臓器移植法改正後8例の脳死小腸移植が実施されているが、脳死小腸移植の待機患者は2014年12月31日現在5名にとどまっている。平成23年度の厚生労働科学研究費による調査によると、小腸移植の潜在的待機患者は全国で200名弱と推計されている。しかし、保険適用がなされていないことなど経済的要因により依然として件数がのびないものと考えられる。脳死小腸移植の先進医療が認められ、プログラフ®やネオオーラル®の公知申請が認められたものの、小腸移植には必須である抗胸腺グロブリンなどの製剤は依然として適用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



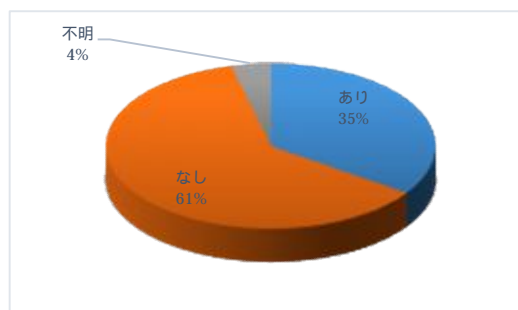
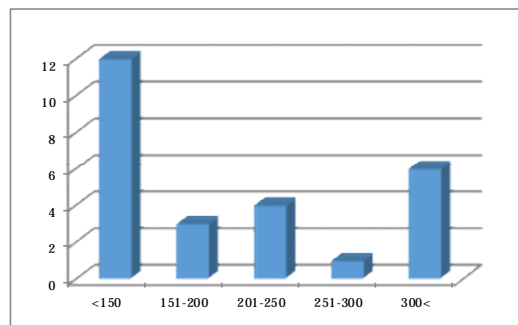
本邦での小腸移植症例は小児期の疾患に基づくものが多いが、19 歳以上の成人症例が 4 割を占める。これは、依然として小児のドナーが極めて少ないことから、成人期まで待機した患者のみ移植を受けることができるのが原因と考える。



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

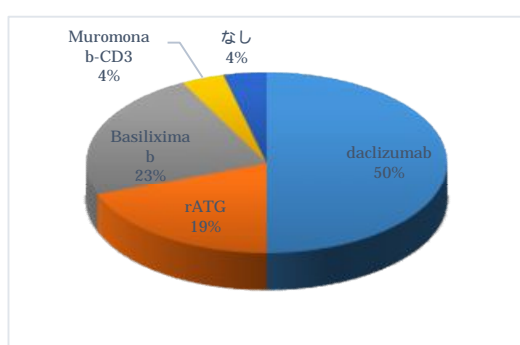
らは医学的、倫理的に難しいことと、脳死ドナーにおいては肝小腸同時移植を想定した臓器配分が行われていなかったため、2010 年以降に単独小腸移植となっているものの、生体肝移植を先行して行ない、その後脳死小腸移植を行った異時性肝・小腸移植が実施されている。しかし、肝移植後待機中に中心静脈栄養を行わなければいけないこともあり、移植肝への影響を考えると肝小腸同時移植が望ましい。2011 年よりは肝臓と小腸を同時に登録し肝臓の提供を受けられれば優先的に小腸の提供を受けられることとなったが、現在のところは肝臓、小腸と同時に待機している患者はいない。

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。

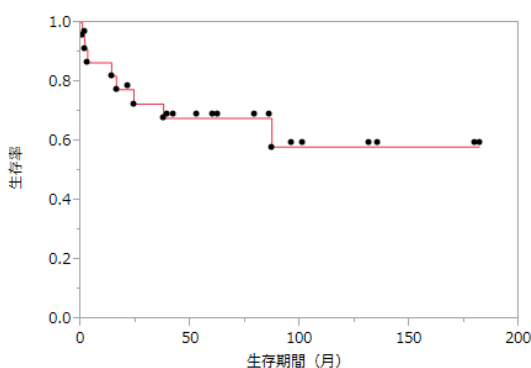


脳死よりのグラフト提供が増えたことより回盲弁付のグラフトも増加したが、回盲弁の有無と成績についてはまだ議論の余地がある。

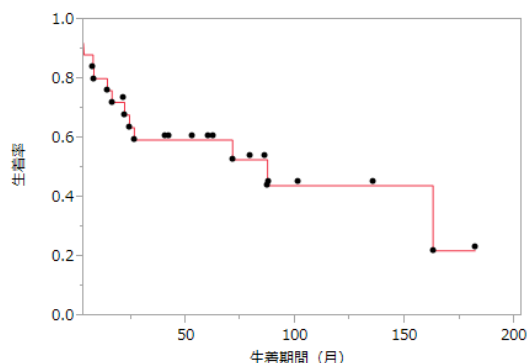
免疫抑制剤は全例タクロリムスを主体とした免疫抑制剤が使用されている。また、小腸移植は拒絶反応を起こしやすいことから Induction が使用されている。その使用薬剤をグラフ 6 に示す。



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。



グラフト生存率も 1 年生存率、5 年生存率、10 年生存率がそれぞれ 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、正畠和典、井深泰司、銭谷昌弘、中畠賢吾、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