

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

小腸移植の適応や体制づくり

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

【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適応基準を明らかにし、小腸移植実施に向けての体制を作ることにある。

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

〔研究結果〕適応疾患としては1. 短腸症 下記疾患およびその治療の結果生じた栄養吸収障害のため電解質、主要栄養素、微量元素などの維持を中心静脈栄養に依存する状態。2. 機能的難治性腸管不全 改善が期待できない小腸蠕動運動または消化吸收能の異常のために健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。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り、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。

本研究においては小腸移植の適応を明らかにし、今後の実施の体制を整えることを目的とする。

B . 研究方法

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

1) 基本デザイン

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

2) 対 象

小腸移植実施症例 :

小腸移植を実施された全症例を対象とする。(目標症例数 : 20例以上)

3) 評価方法

プライマリアウトカム : 1年生存、中心静脈栄養離脱、最終生存確認日

観察項目 : 腸管機能の所見、中枢静脈ルートする所見、臓器合併症の所見、成長に関する所見、手術に関する所見、投与された薬剤、予後に関する所見などについて観察研究をおこなう。また、実施された小腸生検試料についても病理所見、病理写真、使用している免疫抑制剤等の共有化を行う。本研究は観察研究であるため、研究対象者から同意を受けることを要しないが、研究者代表者はホームページによって必要な事項を情報公開することとする。

C . 研究結果

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

Table 1. Risk factors for pediatric intestinal transplantation

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

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

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

1. Failure of HPN

1a. Impending (total bilirubin 3-6 mg/dL, progressive thrombocytopenia, and progressive splenomegaly) or overt liver failure (portal hypertension, hepatosplenomegaly, hepatic fibrosis, or cirrhosis) because of

parenteral nutrition-liver injury

1b. Central venous catheter (CVC)-related thrombosis of 2 central veins

1c. Frequent central line sepsis: 2 episodes/year of systemic sepsis secondary to line infections requiring hospitalization; a single episode of line-related fungemia; septic shock or acute respiratory distress syndrome

1d. Frequent episodes of severe dehydration despite intravenous fluid in addition to HPN

2. High risk of death attributable to the underlying disease

2a. Desmoid tumors associated with familial adenomatous polyposis

2b. Congenital mucosal disorders (eg, microvillus atrophy, intestinal epithelial dysplasia)

2c. Ultra short bowel syndrome (gastrostomy, duodenostomy, residual small bowel 10 cm in infants and 20 cm in adults)

3. Intestinal failure with high morbidity or low acceptance of HPN

3a. Intestinal failure with high morbidity (frequent hospitalization, narcotic dependency) or inability to function (eg, pseudo-obstruction, high outputstoma)

3b. Patient's unwillingness to accept long-term HPN (eg, young patients)

A. Absolute

a1. Nonresectable malignancy (local or

metastatic)

a2. Severe congenital or acquired immunologic deficiencies

a3. Advanced cardiopulmonary disease

a4. Advanced neurologic dysfunction

a5. Sepsis with multisystem organ failure

a6. Major psychiatric illness

a7. Demonstrated patient noncompliance with medical recommendations

a8. Insufficient vascular patency for central venous access for 6 months after ITx

b. Relative

b1. Age older than 65 years (depending on associated vascular, cardiac, and respiratory disease)

b2. History of cancer in the past 5 years (depending on the judgment of the oncologist)

b3. Physical debilitation (risk of poor survival after ITx)

b4. Lack of family support (risk of low compliance after ITx)

これらの基準を本邦の実情に合わせ設定すると以下のように策定できる。

まずは、適応疾患としては以下の通りとなる。

1) 短腸症

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

中腸軸捻転

小腸閉鎖症

壊死性腸炎

腹壁破裂・臍帯ヘルニア

上腸間膜動静脈血栓症

クローン病

外傷

デスマイド腫瘍

腸癒着症

2) 機能的難治性腸管不全

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

慢性特発性偽小腸閉塞症

広汎腸無神経節症

巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症

腸管神経節細胞僅少症

micro villus inclusion 病

その他

除外基準としては以下の基準が設定できる。

2. 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。

3. 年齢

原則として65歳以下が望ましい。

適応基準としては以下の基準が設定できる。

1. 中心静脈栄養の合併症

中心静脈栄養による肝障害

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

害がある状態

中心静脈の閉塞

2か所以上の中心静脈*の閉塞

(*中心静脈: 左右の内頸静脈、鎖骨下静脈、大腿静脈の計6本)

頻回のカテーテル敗血症

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

輸液管理によっても頻回の重篤な脱水症または腎障害

2. 高リスク症例

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

超短腸症 (残存小腸: 小児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。

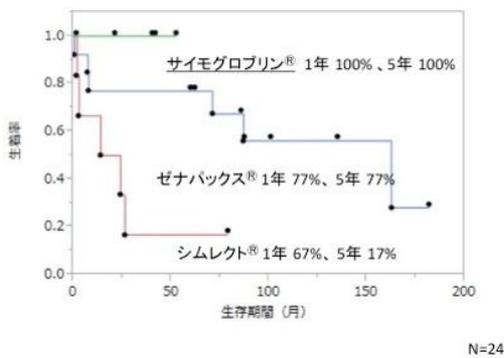
Status 2: 血清ビリルビン値の高値持続と、肝臓障害が進行しつつある状態。

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。

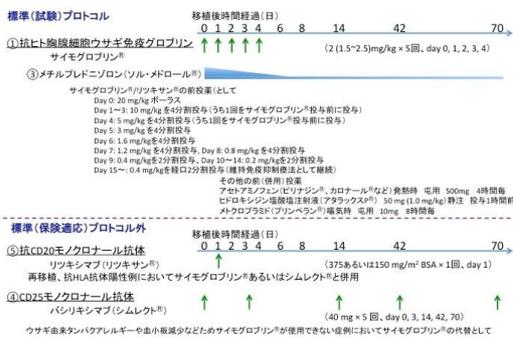
免疫抑制剤の標準プロトコルとしては国内における免疫抑制剤別の成績を参考に検討した。

導入療法別グラフト生存率 2014.12.31

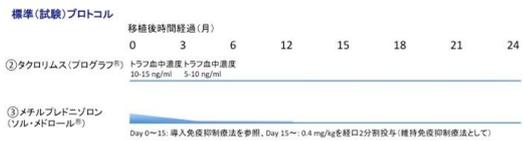


現在のところ、サイモグロブリンの成績が良いことと、市場に流通していることからサイモグロブリンを標準免疫抑制剤として次の標準プロトコルを検討している。

導入免疫抑制プロトコル(投与スケジュール)の概要



維持免疫抑制プロトコル



また、術後の標準的フォローとしては以下の項目を検討している。

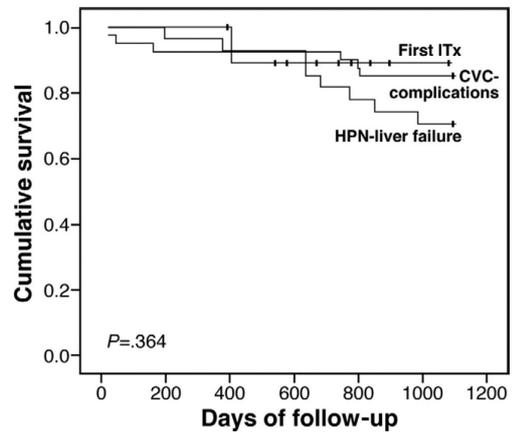
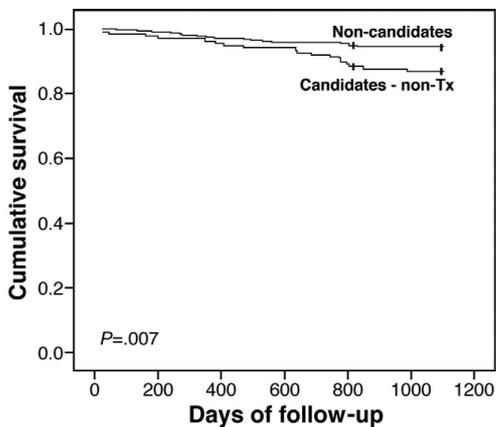
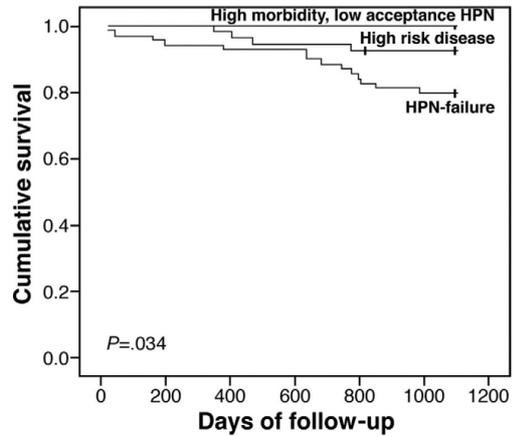
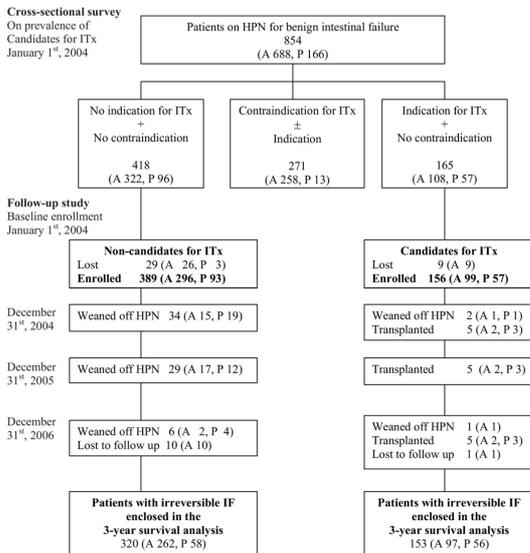
1. 術後の全身管理 (in-out 8時間毎、安静度等の指示内容)
2. 検査 (連日のCBC、電解質、肝機能、腎機能、免疫抑制剤濃度等)
3. 点滴 (ベース、免疫抑制剤、抗生剤、抗ウイルス薬等)
4. 内服薬
5. 拒絶反応の管理
6. 感染症の管理
7. 外来診察等の長期管理

D. 考察

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

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

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



今後、腸管不全患者の登録、追跡調査を行い小腸移植が必要とされている患者が適切に移植施設に紹介されることと考える。また、今回の適応基準に照らし合わせて患者を選別しより本邦の実情に合った適応基準とガイドラインの策定を行うことが重要だと考える。

E . 結論

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

<参考文献>

- 1) 上野豪久, 田口智章, 福澤正洋 本邦小腸移植登録 移植 2013;48(6)390-394
- 2) Guidelines for referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. Transplantation 2001;71:1189-1204.
- 3) Survival of Patients Identified as Candidates for Intestinal Transplantation: A 3-Year Prospective Follow-Up GASTROENTEROLOGY 2008;135:61-71
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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.
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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

- 16) 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. 小腸移植の国際的潮流とトピ
クス 第27回 日本小腸移植研究会 2015
- 2) 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
腸管不全の予後と小腸移植の適応に関す
る検討 第52回 日本小児外科学会定期学
術集会 2015
- 3) 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 2014
- 4) 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 2014
- 5) 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
2014
- 6) 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 2014
- 7) 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
- 8) 上野豪久、和田基、星野健、阪本靖介、

古川博之、福澤正洋. ヒルシユスプルング
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

3. 単行本

- 1) 上野豪久、他. 小腸移植、臓器移植とそ
のコーディネーション 2015、477-480
- 2) 上野豪久. 小腸移植 移植ファクトブック
2014
- 3) Ueno T. et.al. Marginal Donor. ECD for
small Intestinal Transplant 2014 p
259-268

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし