

小腸移植の適応や体制づくり

和田 基 東北大学大学院医学系研究科小児外科 准教授

上野 豪久 大阪大学大学院 医学系研究科小児成育外科 講師

【研究要旨】

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。

方法として、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。

その結果、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

よって、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27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。

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

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デスモイド腫瘍

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

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。

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

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10 c m未満、成人20 c m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

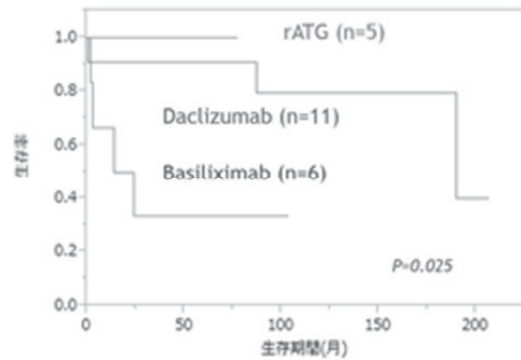
臓障害が進行しつつある状態。

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。

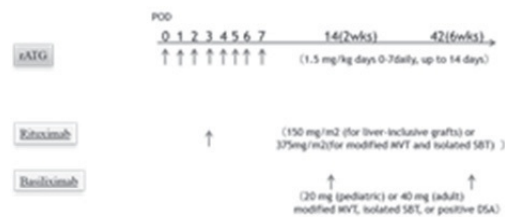
免疫抑制剤の標準プロトコールとしては国内における免疫抑制剤別の成績を参考に検討した。

導入療法別患者生存率

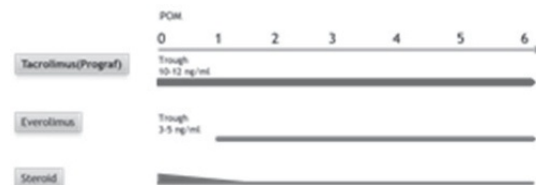


現在のところ、サイモグロブリンの成績が良いことと、市場に流通していることからサイモグロブリンを標準免疫抑制剤として次の標準プロトコールを検討している。

免疫抑制剤プロトコール(導入療法)



免疫抑制剤プロトコール(維持療法)



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。

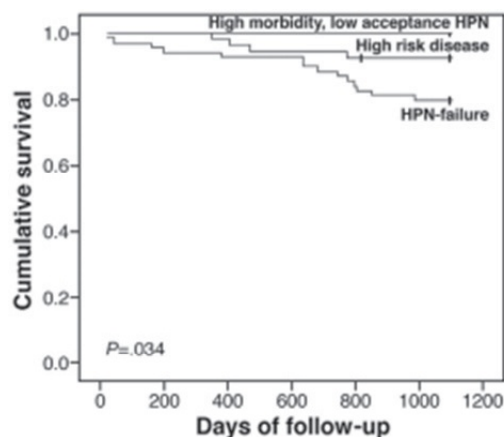
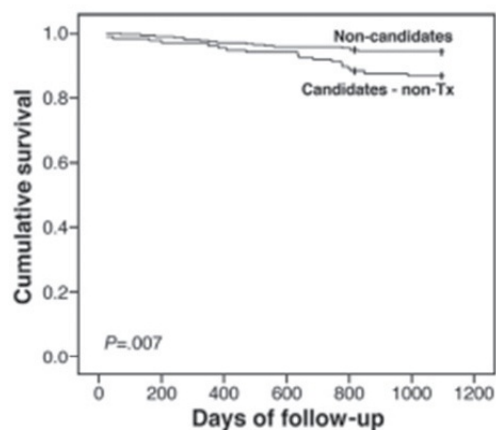
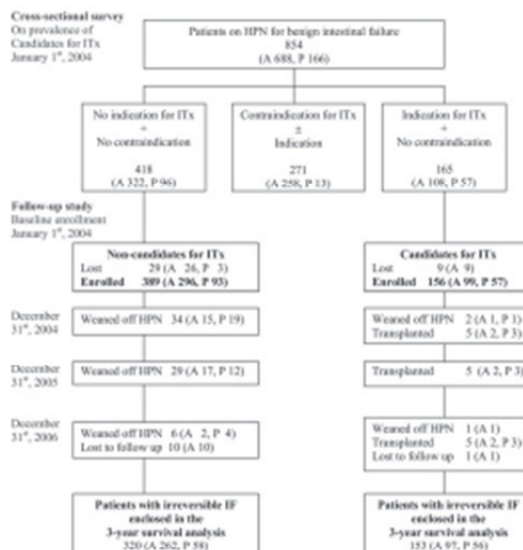
1. 術後の全身管理 (in-out 8時間毎、安静度等の指示内容)
2. 検査 (連日のCBC、電解質、肝機能、腎機能、免疫抑制剤濃度等)
3. 点滴 (ベース、免疫抑制剤、抗生剤、抗ウイルス薬等)
4. 内服薬
5. 拒絶反応の管理
6. 感染症の管理
7. 外来診察等の長期管理

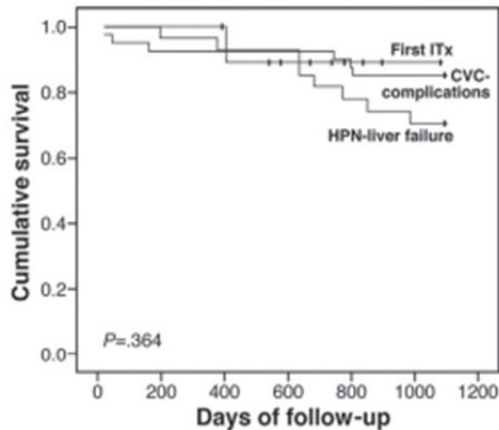
D. 考察

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、松浦俊治、福澤正洋、田口智章、日本小腸移植研究会. 本邦小腸移植症例登録報告. 移植. 50(2-3):191-195, 2015
- 2) Guidelines for referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. Transplantation 71:1189-1204, 2001
- 3) Survival of Patients Identified as Candidates for Intestinal Transplantation: A 3-Year Prospective Follow-Up

GASTROENTEROLOGY. 135:61-71, 2008

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Noguchi Y, Ueno T, Matsuura R, Kodama T, Deguchi K, Umeda S, Yamamichi T, Nakahata K, Zenitani M, Takama Y, Yamanaka H, Tazuke Y, Okuyama H. Liver Failure From Ultra-Short Bowel Syndrome on the Intestinal Transplant Waiting List: A Retrospective Study. Transplant Proc. 2017 Jan - Feb;49(1):135-138
- 2) Hideki Soh, Masahiro Fukuzawa, Akio Kubota, Hisayoshi Kawahara, Takehisa Ueno, Tomoaki Taguchi: Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome: A report of a nationwide survey in Japan Journal of Pediatric Surgery. 2015 Dec;50(12):2048-50
- 3) 上野豪久、田口智章、福澤正洋. 本邦小腸移植登録. 移植. 50(2-3)191-195, 2015
- 4) 上野豪久. 小腸移植における拒絶反応の治療と ATG 今日の移植. 28(4):492 - 496, 2015
- 5) 上野豪久. 「小児短腸症候群」本邦の移植症例について 外科と代謝・栄養. 49(1):27-33, 2015
- 6) 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. 46(6):2122-4, 2014
- 7) 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. 102(10):1515, 2014
- 8) 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
- 9) 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. 55(9) 1275-83, 2014
2. 学会発表
- 1) 上野豪久、平将生、吉矢和久、萩原邦子、山中宏晃、高間勇一、田附裕子、奥山宏臣. 子どもの臓器提供を考える Talking about Pediatric Organ Donation in Japan 第 53 回 日本小児外科学会 2016
- 2) 上野豪久、和田 基、星野 健、林田 真、松浦俊治、馬場重樹、八木孝仁、和田直樹、位田 忍、奥山宏臣、福澤正洋. A registry report of intestinal failure in Japan 第 53 回 日本小児外科学会 2016
- 3) 上野豪久. 小腸移植の国際的潮流とトピックス 第 27 回 日本小腸移植研究会 2015
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
4. 単行本
- 1) 上野豪久. VI小腸、臓器移植ファクトブック、日本移植学会、58-64、2016
- 2) 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
- 3) 上野豪久. 小腸移植 移植ファクトブック 2014
- 4) Ueno T. et.al. Marginal Donor. ECD for small Intestinal Transplant 2014 259-268
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし