

厚生労働科学研究委託費  
難治性疾患等実用化研究事業

生体並びに脳死下小腸移植技術の確立と標準化の研究

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 福澤 正洋

平成 27 ( 2015 ) 年 3 月

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業）

研究課題：生体並びに脳死下小腸移植技術の確立と標準化の研究

- 研究代表者：福澤 正洋 地方独立行政法人大阪府立病院機構  
大阪府立母子保健総合医療センター
- 研究分担者：古川 博之 旭川医科大外科 外科学講座消化器病態外科学分野  
研究分担者：仁尾 正記 東北大学医学系研究科 小児外科  
研究分担者：黒田 達夫 慶應義塾大学 外科学 小児外科  
研究分担者：上本 伸二 京都大学大学院医学系研究科 肝胆膵外科・移植外科  
研究分担者：田口 智章 九州大学大学院医学系研究院 小児外科学分野  
研究分担者：八木 孝仁 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科学  
研究分担者：小倉 靖弘 名古屋大学医学部附属病院 移植外科  
研究分担者：阪本 靖介 熊本大学医学部附属病院 小児外科・移植外科  
研究分担者：本多 昌平 北海道大学病院 消化器外科  
研究分担者：上野 豪久 大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科  
研究分担者：藤山 佳秀 滋賀医科大学 消化器内科  
研究分担者：羽賀 博典 京都大学医学部附属病院病理診断科 病理学  
研究分担者：森井 英一 大阪大学大学院医学系研究科 病理学  
研究分担者：石田 和之 岩手医科大学医学部 病理学講座分子診断病理学分野  
研究分担者：位田 忍 大阪府立母子保健総合医療センター 消化器内分泌科
- 研究協力者：和田 基 東北大学医学系研究科 小児外科  
研究協力者：星野 健 慶應義塾大学医学部 外科学 小児外科  
研究協力者：岡島 英明 京都大学大学院医学系研究科 肝胆膵外科・移植外科  
研究協力者：馬場 重樹 滋賀医科大学 消化器内科  
研究協力者：林田 真 九州大学大学院医学系研究院 小児外科学分野  
研究協力者：松浦 俊治 九州大学大学院医学系研究院 小児外科学分野  
研究協力者：楳田 祐三 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科学  
研究協力者：曹 英樹 大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科  
研究協力者：和田 直樹 大阪大学大学院医学系研究科 病理学  
研究協力者：上原 秀一郎 大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科

## 目 次

### I . 委託業務成果報告（総括）

生体並びに脳死下小腸移植技術の確立と標準化の研究-----

福澤正洋 上野豪久

- （資料） 1.研究実施計画書-----  
2.調査症例登録・報告書マニュアル-----  
3.CRF-----

### II . 委託業務成果報告（業務項目）

#### 1 . 腸管不全患者の登録

腸管不全の予後に関する研究

（1）短腸症候群の腸管不全に関する研究-----

田口 智章

（2）成人発症の腸管不全の研究-----

八木 孝仁

（3）クローン病の腸管不全に関する研究-----

藤山 佳秀

（資料） 統計解析図表

（4）腸管不全の発育・発達に関する研究-----

位田 忍

（5）腸管不全関連肝機能障害の治療指針に関する研究-----

仁尾 正記

小腸移植技術の適応基準に関する検討会の実施

（6）腸管不全の小腸移植の適応基準の研究-----

上野 豪久

（7）小腸移植免疫抑制ガイド-----

仁尾 正記

#### 2 . 小腸移植患者の登録

小腸移植登録-----

上野 豪久

（資料） CRF

3 . 小腸移植後病理組織の登録

腸管不全・小腸移植病理の中央診断に関する研究-----

森井 英一

III . 学会等発表実績-----

IV . 研究成果の刊行物・別刷-----

V . 資料

(資料) 1.疾患概要-----

2.研究日程-----

3.倫理委員会申請資料-----

4.調査協力施設-----

5.研究班名簿-----

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業）  
委託業務成果報告書（総括）

生体並びに脳死下小腸移植技術の確立と標準化の研究

福澤 正洋 大阪府立母子保健総合研究センター 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

**研究要旨**

【目的】 腸管不全は全国に散在しており、体系的に検討を加えることが困難である。腸管不全の予後が明らかになっていないために、腸管不全に対する究極の治療である小腸移植を検討する適応や時期について明確になっていない。そのため腸管不全の予後を明らかにし小腸移植の成績と比較することによって小腸移植の適応を決定するのが本研究の目的である。

【方法】 患者の同意を得た前向き研究とした。日本小児外科学会認定施設、日本小腸移植研究会、日本在宅静脈経腸栄養研究会の会員施設に対して、応諾した施設と多施設共同研究としての症例登録をおこなった。対象は、経静脈栄養を必要とする、難治性腸管不全と診断された全症例を対象とする。経静脈栄養から6か月以上離脱できない腸管不全の患者を難治性と判断した。中枢ルートの状態、肝機能、腎機能等について評価を行った。

【結果】 初回登録では33施設より106症例の腸管不全の登録が行われた。短腸症候群45例、腸管運動障害57例、その他が4例であった。性別は男性54名、女性52名であった。調査時平均年齢は15.9歳であった。初回調査時でカテーテル閉塞があったものが41例、カテーテル感染があったものが59例、肝障害があったものが12例、腎障害があったものが6例であった。1年後の追跡調査で106例全例の結果を得ることができた。経過観察中に腸管運動障害の2例に死亡を認めた。2例とも腸管不全関連肝障害をきたしており、2例のうち1例は3本の中枢ルート閉塞をきたしていた。

【結論】 今回初めて腸管不全の全国追跡調査が行われた。しかしながら追跡調査期間が短いため統計的な結果を出すまでには至っていない。腸管不全の患者登録、並びに小腸移植患者の登録の解析を行うため、統計的な有意差が出るまで追跡調査を行う必要がある。

研究分担者

旭川医科大外科 外科学講座消化器病態外科

古川 博之

東北大学医学系研究科 小児外科

仁尾 正記

慶應義塾大学 外科学（小児外科）

黒田 達夫

京都大学大学院 肝胆膵外科・移植外科

上本 伸二

九州大学大学院医学系研究院 小児外科学

田口 智章

岡山大学大学院 消化器外科学

八木 孝仁

名古屋大学医学部附属病院 移植外科

小倉 靖弘

熊本大学医学部附属病院 小児外科・移植外科

阪本 靖介

北海道大学病院 消化器外科

本多 昌平

大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科

上野 豪久

滋賀医科大学 消化器内科

藤山 佳秀

京都大学医学部附属病院病理診断科 病理学

羽賀 博典

大阪大学大学院医学系研究科 病理学

森井 英一

岩手医科大学医学部 病理学講座

石田 和之

大阪府立母子保健総合医療センター

位田 忍

## A. 研究目的

小腸移植は臓器移植法で指定された臓器でありながら未だに保険適用となっておらず、実施総数は26例程度である。先進医療も2施設のみしか認められていない。また、脳死下臓器提供における適切なドナーについても明らかになってはいない。しかし、ヒルシュスプルング病類縁疾患などの〔疾患区分〕(8)の小腸疾患に該当する難治性疾患の重要な治療手段であり、安全かつ成績を向上するため標準的治療の開発を行いガイドラインの作成を日本小腸移植研究会が中心となって進めていく必要がある。

本研究の目的は、全国で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、移植外科のみならず、消化器内科、小児外科、小児科も参加し、治療指針の標準化によって一層救命率の向上を図ることである。それと同時に、小腸移植の対象疾患である腸管不全全体を登録し、腸管不全の原因、小腸移植の適応判断と、腸管不全の患者に良好な医療を提供することである。また、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点に特色がある。

小腸移植実施患者に対して登録を行う。また、適用疾患である腸管不全の患者登録を行う。小腸移植技術について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、5)脳死ドナーの評価を行う。小腸移植の患者については、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。研究の

基本デザインは、腸管不全については日本小腸移植研究会、日本小児外科学会認定施設、日本在宅静脈経腸栄養研究会中、応諾が得られた施設に依頼して登録票を用いてデータ集積する。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

腸管不全症例( )と、腸管不全に対する小腸移植実施症例( )に対しての前方視的観察研究とする。また、小腸生検試料(C)の結果の共有を行う。腸管不全に対しては日本小児外科学会認定施設、日本小腸移植研究会、日本在宅静脈経腸栄養研究会の会員施設に対して、データセンターより症例登録依頼状を送付し、応諾が得られた施設を対象とし、多施設共同研究としての症例登録を行う。小腸移植術後症例に対しては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、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。本年度はWeb症例登録システム、中央病理診断システムの構築を行う。

### 2 ) 対 象

( ) 腸管不全症例 :

前方視的観察研究とし、本研究によって登録された全症例を対象とする。(目標症例数 : 100例以上)

( ) 腸管不全に対する小腸移植実施症例 :  
後方前方視的観察研究とも、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。

### (倫理面への配慮)

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、ならびに各登録施設の倫理委員会の承認を得て行われた。

下記の研究についてそれぞれ大阪大学臨床研究倫理審査委員会（倫理委員会）にて承認を図っている

（ア） 腸管不全の全国調査については2011年8月11日付で承認済みである

（イ） 腸管不全の登録追跡調査については2013年1月9日承認済みである。また、各登録施設において倫理委員会の承認を得た後、登録患者より同意を得てから登録作業を行う。

（ウ） 小腸移植登録については2012年11月26日付で承認済みである

## C . 研究結果

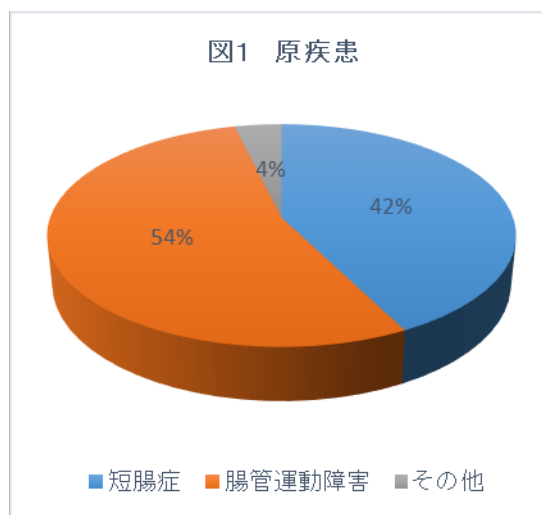
初回登録では33施設より106症例の腸管不全の登録が行われた。また、1年後の追跡調査においても全例106例の登録が得られた。

### 1 ) 症例と予後

現在の年齢分布は0-73.3歳で平均、15.7歳であった。発症時の年齢分布は0.0-58.0歳であった。短腸症の中にクローン病が多く含まれていることから短腸症での年齢。354例中観察期間中の5年間のうちに44例（12%）が死亡した。

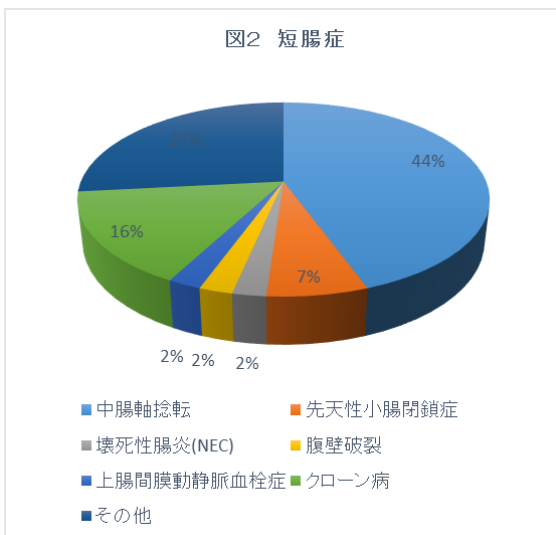
### 2 ) 原疾患

原疾患の分布を図1に示す。短腸症候群は45例（42%）であった。

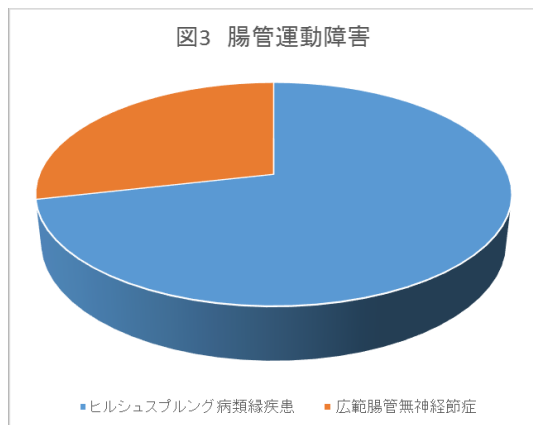




短腸症の中の内訳を図2に示す。中腸軸捻転、先天性小腸閉鎖、壊死性腸炎、腹壁破裂などの乳幼児期の疾患が56%と短腸症候群に至った原因の2/3近くを占めていた。



腸管運動障害の内訳について図3に示す。ヒルシュスプルング類縁疾患（CIIPSも含む）が50例となりやはり症例の2/3を占めていた。

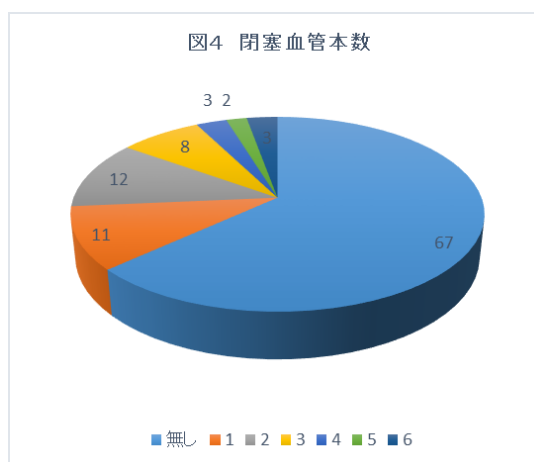


### 3) 栄養法

栄養法は全例が経静脈栄養を必要としている。

### 4) 中心静脈ルート

中心静脈に使用できるルートは、左右の内頸静脈、鎖骨下静脈、大腿静脈である。41例が何らかの中枢ルートの閉塞をきたしていた。閉塞血管の本数を図4に示す。このうち2本以上の静脈が閉塞した症例は28例あり小腸移植を考慮するべきだと考えられる。また、カテーテル感染を経験している症例が59例あり将来的にカテーテル閉塞が起これると考えられる。



### 6) 肝障害

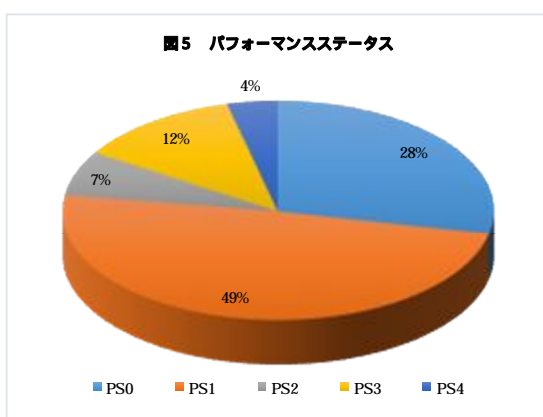
肝障害をきたしている症例が14例(13%)に認められた。肝機能障害の原因には静脈栄養法によるものが考えられる。このうち、全例は黄疸が認められ、肝障害がより進んだものと考えられる。11例については肝生検が行われ、より詳細な情報が得られている。9例には病理上の異常が認められている。

### 7) 腎障害

腎障害は6例に認められた。肝障害に比較すると比較的少ない症例数であった。

## 8) QOL

パフォーマンスステータス（PS）について図5に示す。PSが3である者が13例、4である症例を4例認め、著しくQOLが阻害されていた。



## D. 考察

本研究では腸管不全の患者を取り扱っている3学会・研究会を網羅した大規模な全国調査を行うことができた。33施設、106症例の登録は今までになく、本疾患をすくい上げることができたと考えられる。

前回の調査で、全国で200例以上の難治性腸管不全が存在すると報告されているため、

小腸移植の適応である、

1. 中枢ルートの欠如
2. 進行した肝障害

の観点からこのうち小腸移植の適応を当てはめて、患者を診療施設に適切に勧告できると考える。

重症腸管不全に対する治療は小腸移植になるが、現在でも年間数例程度にとどまっている。ひとつの原因には保険適用になっていないために医療経済的な問題があると考えられる。

今後、この適応患者がスムーズに小腸移植し切に紹介されるように、患者を治療している施設と小腸移植施設との連携が必要であると考えられる。そのため、今回の研究で構築された腸管不全登録により小腸移植が必要な患者を抽出し、速やかに小腸移植施設に紹介できると考える。

いずれにせよ、小腸移植が適応であったとしても保険適用でなければ治療は経済的な観点から極めて困難であるので、小腸移植の保険適用は速やかになされるべきだと考えられる。

## E. 結論

今回初めて腸管不全の追跡調査が行われた。また、今回の調査によって、初めて全国の腸管不全の患者の症例の把握ができた。腸管不全を重症度別に層別化した重症群に対しては小腸移植が適応となる。現在、小腸移植は保険適用となっていないため、早急な保険適用が望まれる。

## F. 健康危険情報

該当する情報はなし

### <参考文献>

日本小腸移植登録 日本小腸移植研究会 . 移植 46(6):101-114, 2011

## 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

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

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

#### H. 知的財産の出願・登録状況 (予定を含む。)

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

なし

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<sup>1</sup>、和田基<sup>2</sup>、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

# 研究実施計画書

# 研究実施計画書

## 1. 研究の概要

- (1) 「8. 研究の目的、必要性及び特色・独創的な点」から「11. 倫理面への配慮」までの要旨を1,000字以内で簡潔に記入すること。
- (2) 複数年度にわたる研究の場合には、研究全体の計画と当該事業年度の計画との関係が分かるように記入すること。
- (3) 研究の目的、方法及び期待される効果の流れ図を記入又は添付すること。

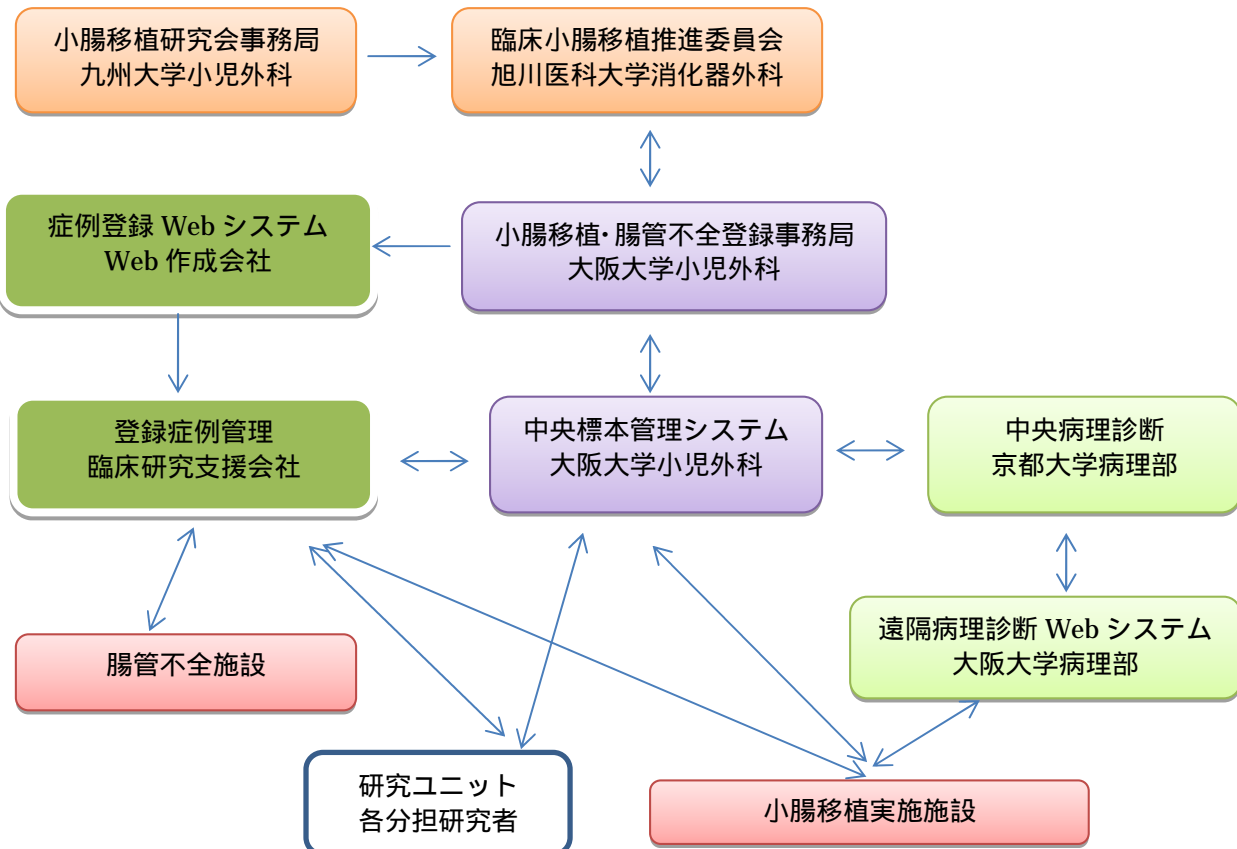
小腸移植は臓器移植法で指定された臓器でありながら未だに保険適用となっておらず、実施総数は25例程度である。先進医療も2施設のみしか認められていない。また、脳死下臓器提供における適切なドナーについても明らかになってはいない。しかし、ヒルシュスプルング病類縁疾患などの〔疾患区分〕(8)の小腸疾患に該当する難治性疾患の重要な治療手段であり、安全かつ成績を向上するため標準的治療の開発を行いガイドラインの作成を日本小腸移植研究会が中心となって進めていく必要がある。

本研究の目的は、全国で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、移植外科のみならず、消化器内科、小児外科、小児科も参加し、治療指針の標準化によって一層救命率の向上を図ることである。それと同時に、小腸移植の対象疾患である腸管不全全体を登録し、腸管不全の原因、小腸移植の適応判断と、腸管不全の患者に良好な医療を提供することである。また、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点に特色がある。

小腸移植実施患者に対して登録を行う。また、適用疾患である腸管不全の患者登録を行う。小腸移植技術について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、5)脳死ドナーの評価を行う。

小腸移植の患者については、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。研究の基本デザインは、腸管不全については日本小腸移植研究会、日本小児外科学会認定施設、日本在宅静脈経腸栄養研究会中、応諾が得られた施設に依頼して登録票を用いてデータ集積する。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。

### (流れ図)



## 2. 研究の目的、必要性及び特色・独創的な点

- (1) 研究の目的、必要性及び特色・独創的な点については、適宜文献を引用しつつ、1,000字以内で具体的かつ明確に記入すること。
- (2) 当該研究計画に関して現在までに行った研究等、研究の最終的な目標を達成するのに必要な他の研究計画と、当該研究計画の関係を明確にすること。
- (3) 研究期間内に何をどこまで明らかにするか、各年度の目標を明確にしたうえで記入すること。
- (4) 当該研究の特色・独創的な点については、国内・国外の他の研究でどこまで明らかになっており、どのような部分が残されているのかを踏まえて記入すること。

### 【研究の目的】

本研究の目的は、小腸移植技術の成績の向上、治療の標準化を図るべく、生検試料も含めて登録事業を行い、腸管不全患者において、移植適応を適切に判断し小腸移植の推進を行う一方、脳死臓器提供手技も含め治療指針の策定と、治療の標準化を行うことである。

### 【研究の必要性】

小腸移植は臓器移植法の対象臓器でありながら保険適用となっておらず、必要な患者に適切に医療を提供されているとは言い難い。そのため、未だ多くの患者は適切な時期に小腸移植が受けられずに死亡するのが現状である。また、小腸移植の実施も散発的に行われているのみである。施設あたりの症例数が希少なため、未だ治療法の標準化は行われていない。また、小腸移植においては脳死ドナーによる臓器提供が一般的であるが、摘出臓器の基準が定まっていない。従って本疾患群では、小腸移植のための適応基準作りが求められる一方で、小腸移植の標準化(マニュアル化)を行って、全国的な治療レベルの向上と医療経済上の効率化が求められている。同時に小腸移植の適応疾患である腸管不全は予後不良な小腸運動機能不全と短腸症候群よりなり、重症例においては本邦における患者数が約300例の希少疾患群である。これらの患者が安全に良質かつ適切な治療が受けられることが必要である。

### 【研究の特色・独創的な点】

本研究の特色・独創的な点は、小腸移植症例に対しては、治療法の標準化・均一化を図ることによって、治療成績の向上を図ることである。また、移植手術のみならず臓器提供についても標準化を図ろうとしているところが特色である。小腸移植の対象である腸管不全の幅広い疾患群に対応し治療指針を作成することにある。すなわち小腸移植の導入基準を明確にする。一方、難治性疾患群である腸管不全に対する治療の標準化と、軽症例に対する治療の軽減化を行うことで、救命率の向上や合併症の軽減と同時に、小腸移植の保険適用をにらんで医療経済的な効率化を企図している点が独創的である。

日本小腸移植登録 日本小腸移植研究会．移植 48(6):390-394, 2013

### 3. 期待される成果

- (1) 期待される成果については、厚生労働行政の施策等への活用の可能性（施策への直接反映の可能性、政策形成の過程等における参考として間接的に活用される可能性、間接的な波及効果等（民間での利活用（論文引用等）、技術水準の向上、他の政策上有意な研究への発展性など）が期待できるか）を中心に600字以内で記入すること。
- (2) 当該研究がどのような厚生労働行政の課題に対し、どのように貢献するのか等について、その具体的な内容や例を極力明確にすること。

#### 【申請研究終了時に期待される成果】

改正臓器移植法が施行され、臓器移植に対する国政の取り組みについての国民の関心と期待度は高い。臓器移植法に認められた臓器でありながら、小腸移植は未だに保険適用となっていない。小腸移植の実施によって救命率向上が期待できる一方、今なお治療レベルの地域格差が大きい疾患のひとつであり、治療の標準化が急務である。本研究の目的は幅の広い本症の疾患群に対応した治療指針を作成することにあるが、疾患別治療指針を確立することで治療法が標準化されれば、移植外科領域の大きな進歩となり、小腸移植の保険適用に対する重要な資料となる。

#### 【長期的に期待される成果を】

腸管不全に対しては、従来から中心静脈栄養による一律の治療が行われてきた。しかし小腸移植によって中心静脈栄養から離脱することが可能になる。日常の社会生活に戻ることで就労も行うことが可能となる。重症度別の治療指針の確立は、治療成績向上の一方で、救命不可能な症例に対する無制限な医療資源の投入に対する抑制的効果も期待できる。同時に小腸移植の治療の簡素化や軽減化は治療期間の短縮や過剰治療に伴う無用な合併症の回避にも繋がり、医療経済的な効率化が得られる社会的成果も期待される。



#### 4 . 研究計画・方法

- ( 1 ) 研究目的を達成するための具体的な研究計画及び方法を 1 , 6 0 0 字以内で記入すること。
- ( 2 ) 研究計画を遂行するための研究体制について、研究代表者、研究分担者及び研究協力者の具体的な役割を明確にすること。
- ( 3 ) 複数年度にわたる研究の場合には、研究全体の計画と年次計画との関係がわかるように記入すること。
- ( 4 ) 本研究を実施するために使用する研究施設・研究資料・研究フィールドの確保等、現在の研究環境の状況を踏まえて記入すること。
- ( 5 ) 臨床・疫学研究においては、基本デザイン、目標症例・試料数及び評価方法等を明確に記入すること。

##### 【研究計画】

本研究では、小腸移植患者の登録を行い、また小腸移植術後小腸生検・血清の試料の登録を行い免疫学研究により、病因の解明・術後免疫抑制療法の改良を行う。さらに脳死臓器提供についても登録解析を行い、ドナーの選択・摘出手技についても標準化を行う。また、小腸移植の適応疾患である腸管不全について小腸移植後も含め登録追跡調査を行い小腸移植のタイミング・成績を明らかにする。登録患者についての、患者の臨床経過、画像所見、肝生検の結果、治療方法、生命予後、短期、長期の合併症について追跡調査の登録票を作成する。

多施設共同研究として症例、試料の登録を行う。目標症例数は小腸移植後20症例、腸管不全100症例とする。観察研究の結果から小腸移植の適応条件、集学的治療指針を作成する。小腸移植技術に関しては、特に1)小腸移植の適切な術後管理指針の策定、2)小腸生検試料の共有化、3)標準的な免疫抑制療法の策定、4)脳死ドナーの選択などに焦点を当てる

腸管不全の症例については、特に1)小腸移植適応患者の選別、2)適正な移植時期の決定、3)病因の解明、4)保存的治療の治療指針、などに焦点を当てる。

最終的には小腸移植技術のガイドラインを作成することを目的とする。

##### 【研究方法】

###### 1) 基本デザイン

小腸移植症例( )と、腸管不全症例( )に対しての、3年の前方視的観察研究とする。また、小腸生検試料( )の結果の共有を行う。小腸移植術後症例に対しては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、1試料あたりWeb上で登録を行う。腸管不全に対しては日本小児外科学会認定施設、日本小腸移植研究会、日本在宅静脈経腸栄養研究会の会員施設に対して、データセンターより症例登録依頼状を送付し、応諾が得られた施設を対象とし、多施設共同研究としての症例登録を行う。各実施施設は連結可能匿名化を行った上でWeb上で登録を行う。

###### 2) 対 象

( ) 小腸移植症例：

小腸移植を実施された全症例を対象とする。脳死下小腸移植においてはドナー情報も登録を行う。(目標症例数：20例以上)

( ) 腸管不全症例：

腸管不全と診断された全症例を対象とする。(目標症例数：100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行う。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。本研究により作成されたガイドラインについてはホームページ上での公開、冊子としての配布を行う。

#### 【研究体制】

|                  |   |
|------------------|---|
| 研究総括             | ：福澤 正洋（研究代表者）<br>日本小腸移植研究会会長、小腸移植適応評価委員、小腸移植作業班 |
| 研究体制の確立、脳死ドナーの解析 | ：古川 博之（研究分担者）                                   |
| IFALD治療指針の策定     | ：仁尾 正記（研究分担者）日本小児外科学会理事長                        |
| 短腸症候群治療指針の策定     | ：黒田 達夫（研究分担者）                                   |
| 免疫抑制療法の研究        | ：小倉 靖弘（研究分担者）                                   |
| 生体移植治療指針の策定      | ：上本 伸二（研究分担者）                                   |
| 腸管運動機能不全の治療指針の策定 | ：田口 智章（研究分担者）                                   |
| 腸管不全全国調査         | ：本多 昌平（研究分担者）                                   |
| 成人症例の解析          | ：八木 孝仁（研究分担者）                                   |
| 小腸移植登録事業         | ：阪本 靖介（研究分担者）                                   |
| データセンター          | ：上野 豪久（研究分担者）移植学会登録、ガイドライン委員                    |
| クローン病の解析         | ：藤山 佳秀（研究分担者）小腸移植適応評価委員                         |
| 成長発達の解析          | ：位田 忍（研究分担者）                                    |

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）

短腸症候群の腸管不全に関する研究

田口 智章 九州大学 小児外科 教授  
林田 真 九州大学 小児外科 助教  
松浦 俊治 九州大学 小児外科 助教

**研究要旨**

腸管不全は短腸症と小腸運動機能障害に大別され、重症例に対して小腸移植が治療法として存在する。小腸移植の適応疾患である腸管不全登録症例から、短腸症を抽出し、その現状、合併症、予後等を解析した。2年間の前方視的観察研究に34施設より何らかの消化器疾患により6ヶ月以上静脈栄養を要する症例を登録対象とした。今回の追跡期間中の死亡症例、移植症例はなく小腸移植の成績と比較するとまだ良好な成績である。今後、詳細な予後因子を検討していく必要がある。

## A . 研究目的

腸管不全は短腸症と小腸運動機能障害に大別される。重症例は高カロリー輸液などの管理が行われる。重症例に対して小腸移植が治療法として存在するが、現時点で小腸移植適応患者の総数は明らかでない。本研究の目的として、小腸移植の適応疾患である腸管不全登録症例から、短腸症を抽出し、その現状、合併症、予後等を解析する

## B . 研究方法

2 年間の前方視的観察研究 2013 年 4 月 30 日より 2014 年 3 月 31 日までに 34 施設より何らかの消化器疾患により 6 ヶ月以上静脈栄養を要する症例を登録対象とした。107 例の腸管不全症例が本研究事業に登録され、2014 年 12 月 31 日まで 275～609 日間のフォローアップが継続されている。

(倫理面への配慮)

データの匿名化、対象、研究体制、研究対象者のプライバシー保護などの詳細は主研究に準じる。

## C . 研究結果

2013 年 4 月 30 日から 2014 年 3 月 31 日まで腸管不全症例 107 例が登録。男/女 = 55/52、年齢は 11 ヶ月～73 歳 (平均 15.6 歳) 小児症例 78 例。短腸症 (n=45) で原疾患は中腸軸捻転が最多 (n=20) で先天性腸閉鎖 (n=3)、Crohn 病 (n=7)、壊死性腸炎 (n=1)、腹壁破裂 (n=1)、腸間膜動脈血栓 (n=1) であった。その他の短腸症は 12 例であり、小腸捻転 (n=7)、小腸壊死 (n=3)、腹壁破裂 + 多発小腸閉鎖 (n=1)、ペーチェット病 (n=1)、放射性腸炎 (n=1) であった。(図 1)

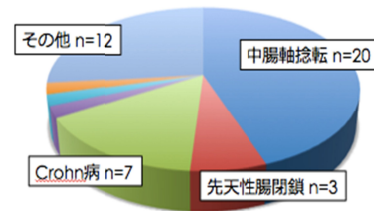


図1：短腸症の原疾患

短腸症の平均年齢は 22.3 歳 (11 ヶ月～73 歳) 男/女 = 55/52、残存小腸は 49.96cm (0～285cm) 回盲弁がある症例は 15 例 (35.7%) であった。合併症は過去 1 年間の敗血症 21 (50%) 肝障害を認めるものが 3 例 (7.1%) であったが、脾腫・門脈圧亢進症・肝性脳症を認める症例はなかった。腎障害は 5 例 (11.9%) に認め、1 例は透析導入されている。

転帰は 1 年後で死亡 0 例、移植 0 例、追跡不能 1 例であった。追跡 2 年後では死亡 0 例、移植 0 例であった。

## D . 考察

後方視的観察研究では 63 施設 354 症例が登録され、小腸移植の適応から推計すると、68 例が小腸移植の適応と考えられる。短腸症に限ってみると、前研究における登録症例の生存率は 88.2% であり、最重症の症例には小腸移植が必要であり、前研究の死亡例も小腸移植実施により救命できた可能性も否定できない。前向き調査においても、追跡期間中の死亡症例はなく小腸移植の成績と比較するとまだ良好な成績である。

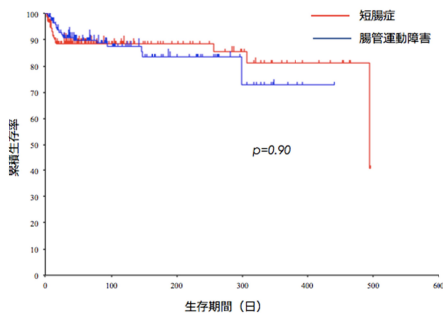


図2：腸管不全の生存率

## H . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## E . 結論

今回の追跡期間中の死亡症例、移植症例はなく小腸移植の成績と比較するとまだ良好な成績である。今後、詳細な予後因子を検討していく必要がある。

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

1) 林田真、江角元史郎、柳佑典、吉丸耕一郎、田口智章 脳死小腸移植後の急性拒絶反応 小児外科 45(7) 738-740, 2013

### 2. 学会発表

1) 林田真、江角元史郎、柳佑典、吉丸耕一郎、田口智章. 第51回日本小児外科学会 2014. 4.11-13 大阪

2) 林田真、江角元史郎、吉丸耕一郎、柳佑典、賀来典之、李守永、平田悠一郎、前原喜彦、原寿郎、田口智章. 第28回日本小児救急医学会2014. 6.6-7 横浜市

3) Makoto Hayashida, Toshiharu Matsuura, Genshiro Esumi, Koichiro Yoshimaru, Yusuke Yanagi and Tomoaki Taguchi EUPSA 2014 18<sup>th</sup>-21<sup>st</sup>, June. Dublin

4) 林田真、松浦俊治、吉丸耕一郎、柳佑典、江角元史郎、池上徹、吉住朋晴、調憲、前原喜彦、田口智章. 第50回日本移植学会 2014. 9. 10-12 東京

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）

成人発症の腸管不全の研究

八木 孝仁 岡山大学病院 肝胆膵外科 教授

**研究要旨**

小腸移植の登録患者の2/3以上は小児症例であり、本邦での小腸移植実施症例もその大半が小児で占められている。本研究はこれら、小児発症の腸管不全を除いた成人発症症例について小腸移植適応の判断と予後の改善を目的として、その病因、特性、予後を解明すべく、腸管不全登録データベースを対象に解析を行った。107例中、成人症例は28例(26.1%)を占めていたが純粋な成人発症は12例(11.2%)、乳幼児期腸管不全のcarry overが14例(13.1%)であった。成人症例の17例(61%)は短腸症候群で残り9例(32%)において腸管機能不全（運動障害）残り2例が難治性下痢であった。成人発症症例全体について原疾患・背景因子・短腸症候群と腸管機能不全による差異を比較すると腸管切除回数は有意に短腸症候群で多く( $p=0.016$ )、また敗血症既往は有意に腸管機能不全群で多かった( $p=0.031$ )。BUN ( $p=0.013$ )、クレアチニン( $p=0.019$ ) は有意に短腸症候群が高く、慢性期には両群とも同じ病像を呈しており、短腸症候群で腎機能不良の傾向を認めた。

次に成人発症腸管不全を小児腸管不全と比較すると（表2）有意に腸管切除回数は多いが(1.6 vs 0.7,  $p=0.028$ )、敗血症罹患回数が少ない傾向にあり、小児症例より年間入院頻度が少なく全身状態が保たれていた。成人発症腸管不全の特徴は、全例が短腸症候群でクローン病が原疾患の主体をなす(50%)特徴がある。クローン病治療においては治療早期から最終手段として小腸移植を選択枝の一つとして留意することが肝要である。

## A . 研究目的

小腸移植の登録患者の2/3以上は小児症例であり、本邦での小腸移植実施症例もその大半が小児で占められている。その理由は intestinal aganglionosis をはじめとする先天性腸管機能不全症、新生児腸管壊死や腹壁破裂などの小児特有の短腸症候群の原因疾患が小児に発生することにある。本研究はこれら、小児発症の腸管不全を除いた成人発症症例について小腸移植適応の判断と予後の改善を目的として、その病因、特性、予後を解明すべく、腸管不全登録データベース 107 例を対象に解析を行った。

## B . 研究方法

全データベース登録例 107 例中、成人症例は 28 例(26.1%)を占めていた。純粋な成人発症は 12 例(11.2%)、乳幼児発症の腸管不全が成人へ carry over したものの 14 例(13.1%)であった。なお、2 例の原疾患および発症年齢不詳症例も混在した。成人症例の背景因子として男女比 14:14、年齢: 40.0 歳 ± 2.8 (21-73)、原疾患診断年齢: 20.6 歳 ± 3.8 (0-58)、身長: 159.3 ± 2.2cm、体重: 47.6 ± 2.0kg、BMI: 18.5 ± 0.48、PS: 0/1/3/4、11(39.3%)/15(53.6%)/1(3.5%)/1(3.5%)、過去 1 年の入院歴のあるものが 19 例 (68%) を占めていた。全例静脈栄養施行例であり、経口・経管栄養併用例は 17 例 (61%)であった。26 例 (93%) の症例でのべ 57 回の外科的治療経験があり、最多腸管切除回数はクローン病患者の 6 回で、のべ手術内訳は腸管切除 31 回、腸瘻 15 回、人工肛門 6 回、腸瘻閉鎖 3 回、胃瘻 1 回、腸管延長術 1 回

であった。不明 17 例を除いた平均腸管長は 109 ± 20.4cm、回盲弁残存症例は 8 例(40%)であった。

解析対象および解析項目として 1) 成人発症症例全体について原疾患・背景因子・短腸症候群と腸管機能不全による差異を、2) また成人発症腸管不全においては原疾患・背景因子乳児・小児発生例との差異について検討した。

## C . 研究結果

### 1) 成人症例全体

成人症例の17例(61%)を占める短腸症候群の原疾患は、クローン病 7 例、中腸軸捻転 4 例、小腸捻転 3 例、パーチェット病 1 例、腸間膜虚血 1 例、放射線腸炎 1 例であった。一方残り 9 例(32%)において腸管機能不全(運動障害)を認め、内訳は腸管神経節減少例 1 例、慢性特発性偽性腸閉塞(CHIPS)、その他 2 例の難治性下痢をみとめた。短腸症候群(17例)と腸管機能不全を単変量で比較すると、当然ながら腸管切除回数は有意に短腸症候群で多く(1.6 ± 0.32 vs 0.5 ± 0.26, p=0.016)、また敗血症既往は有意に腸管機能不全群で多かった(23% vs 66%, p=0.031)。両群の間に肝機能で差はなかったが、BUN (16.6 vs 10.7mg/dl, p=0.013)、クレアチニン(1.33 vs 0.65mg/dl, p=0.019)は有意に短腸症候群が高かった。両群ともに生存率は100%であった。これら二群を比較すると腸管機能不全、短腸症候群は、慢性期には同じ病像を呈しており、短腸症候群で腎機能不良の傾向を認めた。

**(表 1) 成人症例-短腸症候群と腸管機能不全における差異-**

|           | 短腸症候群 (n=17)       | 腸管機能障害 (n=9)       | P 値   |
|-----------|--------------------|--------------------|-------|
| 男女比       | 11:6               | 3:6                | 0.12  |
| 年齢        | 47.5 ± 3.4 (22-73) | 29.1 ± 2.3 (21-42) | 0.003 |
| 診断時年齢     | 29.6 ± 4.3 (0-58)  | 4.7 ± 2.9 (0-19)   | 0.002 |
| 手術回数      | 1.9 ± 0.43 (0-6)   | 2.3 ± 0.5 (0-5)    | 0.332 |
| 腸管切除回数    | 1.6 ± 0.32 (0-6)   | 0.6 ± 0.26 (0-2)   | 0.016 |
| T.Bil     | 0.61 ± 0.08        | 0.73 ± 0.15        | 0.543 |
| PT INR    | 1.18 ± 0.05        | 1.18 ± 0.03        | 0.450 |
| BUN       | 16.6 ± 1.3         | 10.7 ± 1.5         | 0.013 |
| Cr        | 1.33 ± 0.38        | 0.65 ± 0.10        | 0.019 |
| 診断後経過 (年) | 18.8 ± 2.3         | 26.1 ± 2.8         | 0.043 |
| 登録後 (月)   | 10.7 ± 0.5         | 10.1 ± 1.3         | 0.600 |
| 生存状態      | 17 (100%)          | 9 (100%)           | -     |

## 2) 成人発症腸管不全

成人発症腸管不全 12 例の男女比は 8 : 4 であり、平均年齢は 52.5 ± 3.1 歳 (30-73 歳) であった。原疾患診断年齢の中央値は 38.1 ± 3.5 歳、平均登録期間と診断後治療期間はそれぞれ 10.3 ヶ月、15.3 年であった。成人発症腸管不全の特徴は全例が短腸症候群を呈することにある。原疾患の内訳はクローン病 6 例、小腸捻転 3 例、ベーチェット病、腸間膜虚血、放射線腸炎がそれぞれ 1 例ずつである。

成人発症腸管不全を小児腸管不全と比較すると (表 2) 有意に腸管切除回数は多いが (1.6 vs 0.7, p=0.028)、敗血症罹患回数

が少ない傾向にあり、小児症例より年間入院頻度が少なく、小児発症のように PS3,4 症例がみられず、全身状態が保たれていた。両者の肝機能に差はないが、腎機能は成人発症群で不良であった。

成人発症腸管不全の特徴は、全例が短腸症候群でクローン病が原疾患の主体をなす特徴がある。登録時には、小児例で敗血症既往が多く、PS 不良・年間入院頻度が高い傾向を認め、病悩期間の長さが一因と考えられた。また、成人例で、腎機能低下傾向を認めた。クローン病治療においては治療早期から最終手段として小腸移植を選択枝の一つとして留意することが肝要である。



**(表2) 乳児・小児発症腸管不全との比較**

|                      | <b>成人腸管不全(n=12)</b> | <b>小児腸管不全 (n=14)</b> | <b>P 値</b>       |
|----------------------|---------------------|----------------------|------------------|
| <b>男女比</b>           | <b>8:4</b>          | <b>5:9</b>           | <b>0.115</b>     |
| <b>年齢</b>            | <b>52.5 ± 3.1</b>   | <b>31.0 ± 2.6</b>    | <b>0.002</b>     |
| <b>診断時年齢</b>         | <b>38.2 ± 3.5</b>   | <b>5.6 ± 2.1</b>     | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>BMI</b>           | <b>19.2 ± 1.0</b>   | <b>18.4 ± 0.80</b>   | <b>0.643</b>     |
| <b>PS 0/1/2/3/4</b>  | <b>9/3/0/0/0</b>    | <b>2/10/0/1/1</b>    | <b>0.017</b>     |
| <b>年間入院歴</b>         | <b>6 (50%)</b>      | <b>12 (85%)</b>      | <b>0.049</b>     |
| <b>手術回数</b>          | <b>1.8 ± 0.44</b>   | <b>2.1 ± 0.4</b>     | <b>0.332</b>     |
| <b>腸管切除回数</b>        | <b>1.6 ± 0.46</b>   | <b>0.7 ± 0.20</b>    | <b>0.028</b>     |
| <b>敗血症既往</b>         | <b>2 (16%)</b>      | <b>7 (50%)</b>       | <b>0.074</b>     |
| <b>T.Bil (mg/dl)</b> | <b>0.65 ± 0.12</b>  | <b>0.61 ± 0.10</b>   | <b>0.825</b>     |
| <b>PT INR</b>        | <b>1.18 ± 0.05</b>  | <b>1.18 ± 0.03</b>   | <b>0.450</b>     |
| <b>BUN (mg/dl)</b>   | <b>16.7 ± 1.3</b>   | <b>12.2 ± 1.6</b>    | <b>0.008</b>     |
| <b>Cr (mg/dl)</b>    | <b>1.48 ± 0.52</b>  | <b>0.76 ± 0.12</b>   | <b>0.028</b>     |

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）

クローン病の腸管不全に関する研究

藤山 佳秀 滋賀医科大学 医学系研究科 消化器内科 教授  
馬場 重樹 滋賀医科大学 医学系研究科 消化器内科 助教

**研究要旨**

クローン病は消化管に慢性的な炎症を起こす原因不明の疾患である。病状が進行するとしばしば腸管狭窄や瘻孔形成を来し、複数回の手術を必要とする症例がある。広範な小腸切除や複数回の小腸切除が契機となり短腸症候群から腸管不全を来すことがある。

今回、我々は腸管不全の全国調査データのなかから 18 歳以上のクローン病患者を抽出し、クローン病以外の短腸症候群や運動機能障害などとの比較を行い、クローン病を背景として発症した腸管不全症例の特徴や背景因子・予後などについて検討を加えた。

クローン病における腸管不全症例はクローン病以外の短腸症候群や運動機能障害と比較し、比較的高齢発症であった。また、クローン病の残存小腸長はクローン病以外の短腸症候群と比較し有意に長い結果が得られた。運動機能障害では減圧用の胃瘻腸瘻造設を多く、敗血症の発症頻度を高頻度に認め、クローン病と比較すると QOL の低下に寄与する因子を多く認めた。

近年、クローン病患者数は増加傾向にあるが、新たな治療薬などの登場により腸管不全に陥る症例は減少傾向である。しかしながら一方で、ヨーロッパからの報告では腸管不全に陥る病因としてクローン病は最も多く、少なからず腸管移植の候補となり、実際小腸移植を実施される症例も報告されている。今回の結果より、少数例の登録ではあるが、クローン病症例における腸管不全の背景因子における特徴が明らかとなった。今後さらなる症例の蓄積と長期間のフォローアップが期待される。

## A . 研究目的

クローン病に起因する腸管不全は広範な小腸切除から短腸症候群の病態を呈した患者がほとんどをしめる。腸管狭窄や瘻孔形成を転機として小腸切除を施行することとなるが、粘膜病変を良好にコントロールすることが重要となってくる。

本研究では前向きに登録された6ヶ月以上経静脈栄養を継続して実施している腸管不全登録症例の全国調査データのなかからクローン病患者を抽出し、クローン病以外の短腸症候群や運動機能障害などとの比較を行い、クローン病を背景として発症した腸管不全症例の特徴や背景因子・予後などについて検討することを目的としている。また、症例登録から1年後と2年後の追跡時のデータについても検討を行う。

平成24年度厚生労働科学研究補助金【腸管不全に対する小腸移植技術の確立に関する研究】における過去5年の後方視的観察研究の結果についても比較検討を加えた。

クローン病に関する解析は、本研究事業の探索的解析、部分集団解析に位置づけられている。

## B . 研究方法

### 1) 対象

全症例105例のうちクローン病症例は7症例、クローン病以外の短腸症候群症例は36症例、運動機能障害は58症例、難治性下痢は2症例、当初潰瘍性大腸炎の診断からクローン病の診断に至った症例と潰瘍性大腸炎の症例をそれぞれ1例ずつ認めた。

潰瘍性大腸炎からクローン病に診断変更となった1症例を除くと、クローン病全例が18歳以上であったことと、クローン病以外の短腸症候群や運動機能障害の症例では乳児例や小児例が比較的多く含まれているため背景因子をそろえる目的で18歳以上に症例を絞り解析を行うこととした。

集積されたデータの中から18歳以上の症例のなかから、以下の3つの病態群に当てはまる症例を抽出した(図1)。難治性下痢を認める2症例については今回検討に含めていない。また、運動機能障害症例で腸管切除を受け、短腸症候群となっている症例は運動機能障害に含めた。

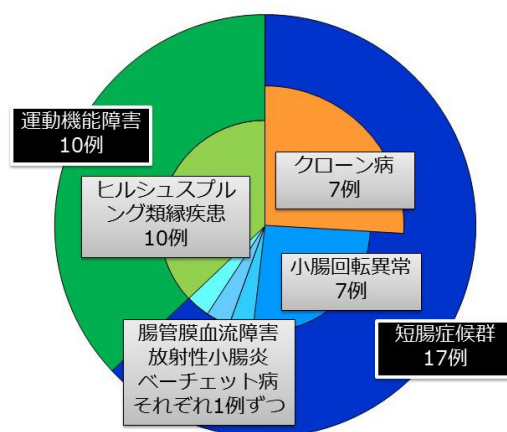
クローン病症例 (n=7)

クローン病以外の短腸症候群 (n=10)

運動機能障害 (n=10)

以上の病態群のうち、「クローン病症例」と「クローン病以外の短腸症候群」の比較、「クローン病症例」と「運動機能障害」との比較検討を、背景因子、血液生化学所見、予後などの項目について行った。

図1 解析対象症例



## 2) 症例登録期間

2013年2月1日から2013年4月30日まで

## 3) 経過観察

1年後の経過観察の追跡データ登録は

クローン病症例 (n=7)

クローン病以外の短腸症候群 (n=8)

運動機能障害 (n=10)

になされていた。

また、2年後の追跡データ登録は、

クローン病症例 (n=0)

クローン病以外の短腸症候群 (n=3)

運動機能障害 (n=2)

になされていた。

今回、1年後の追跡データについて初回登録時と比較し検討を加えた。

## 4) 評価方法

検定には、分類変数に関しては 2 検定、また、連続変数に対しては t 検定もしくは Mann-Whitney の U 検定を用いた。

## C. 研究結果

### 1) 「クローン病症例 (n=7)」と「クローン病症例以外の短腸症候群症例 (n=10)」の比較検討

表 1 に示すように、発症時年齢はクローン病以外の症例において有意差を持って高く、また、発症から調査までの期間はクローン病において有意に長かった。

残存小腸長についてはクローン病ではクローン病以外の短腸症候群の症例と比較し有意に長いという結果が得られた。

また、パフォーマンスステータス (PS) の検討において、クローン病で有意に良好であった。

中心静脈栄養の構成に関して脂肪乳剤の投与はクローン病症例において有意に少なかった。

### 2) クローン病症例 (n=7) と運動機能障害症例 (n=10) の比較検討

表 2 に示すように、発症時年齢はクローン病の症例において運動機能障害と比較すると有意差が高く、また、発症から調査までの期間は運動機能障害において有意に長かった。

腸管切除歴はクローン病において有意に多く、減圧用胃瘻腸瘻はクローン病において有意に少なかった。

また、PS の検討において、クローン病で有意に良好であった。

中心静脈栄養において、投与水分量が運動機能障害において有意に多く、投与時間は有意に長かった。

エタノールロックの使用について運動機能障害で有意に多く認め、過去一年間の敗血症発症も運動機能障害で有意に多く認めた。

血液検査項目においてクローン病において血清 CRE 値高値と血清 Na 高値を認めた。

### 3) 1年後の追跡データと初回登録時との比較検討

クローン病症例について、1年後の PS が 0 から 1 に上昇した症例を 5 例に認めた。また、プロバイオティクスが 1年後の経過観察において、3 例に開始されていた。いずれも有意差を持った増加を認めている。それ以外の項目に関して、1年間の追跡で有意差を持った変化は認めなかった。

追跡期間中での死亡などの転帰症例

は認めていない。

#### **D . 考察**

クローン病はクローン病以外の短腸症候群や運動機能障害と比較し、比較的高齢発症であり、良好な PS を有する症例を多く認めた。

クローン病症例はクローン病以外の短腸症候群と比較し有意に長い残存小腸長残存小腸長を認めた。平成 24 年度厚生労働科学研究補助金【腸管不全に対する小腸移植技術の確立に関する研究】における過去 5 年の後方視的観察研究の結果ではクローン病以外の短腸症候群 < クローン病症例 < 運動機能障害の順に有意差を持って残存小腸長の延長を認めたが、今回、残存小腸長の計測されている運動機能障害の症例に限られていたため、クローン病と運動機能障害との比較において、有意差を認めなかった。クローン病以外の短腸症候群との比較検討より、クローン病症例では残存小腸の腸管炎症や狭窄・瘻孔などの合併症の残存により、比較的残存小腸長が保たれていても十分な吸収が得られない可能性が示唆された。

運動機能障害症例ではクローン病症例と比較し、減圧用胃瘻の存在、PS の低下、敗血症の発症、中心静脈栄養の投与量、時間など QOL の低下に寄与する因子が多く認められた。

#### **E . 結論**

近年、クローン病患者数は増加傾向にあるが、新たな治療薬などの登場により腸管不全に陥る症例は減少傾向である。しかしながら一方で、ヨーロッパからの報告では腸管不全に陥る病因としてクローン病は最

も多く、少なからず腸管移植の候補となり、実際小腸移植を実施される症例も報告されている。

今回の結果より、少数例の登録ではあるが、クローン病症例における腸管不全の背景因子における特徴が明らかとなった。今後さらなる症例の蓄積と長期間のフォローアップが期待される。

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）

腸管不全の発育・発達に関する研究

位田 忍 大阪府立母子保健総合医療センター 消化器内分泌科 主任部長  
星野 健 慶應義塾大学医学部 外科学 准教授

**研究要旨**

腸管不全の重症例は、わが国で約 300 例の希少疾患群であり重症例に対する治療法である小腸移植はまだ保険適用となっておらず、施設あたりの症例数が希少なため、治療法の標準化が行われていない。全国の不可逆的腸管不全と診断された患者を調査し、腸管不全の原因の把握し、小腸移植例の把握および小腸移植の適応判断と不可逆的腸管不全患者の治療技術の詳細を把握することは、今後の治療法の確立に重要である。多施設共同による観察研究で 1)小腸移植適応患者の選別、2)適正な移植時期の決定、3)病因の解明、4)保存的治療の治療指針、などに焦点を当てるが、対象が小児であることから、慢性疾患の治療経過の中で、成長と発達、QOL についての検討は不可欠である。

そこで、前向き研究で集積された症例のうち小児期発症の症例 94 例を対象とし基礎疾患別に 3 群に分けた。腸管運動障害群(CIPS 群)59 例(男 25:女 34)(登録時の年齢 1 歳-34 歳)、短腸症候群群(SB 群)31 例(男 20:女 11)(登録時の年齢 1 歳-28 歳)、その他群 4 例(男 1:女 3)(登録時の年齢 11-24 歳)。さらに発達評価と IGF-I 測定がある症例(CIPS 群 13 例、SB 群 11 例)で登録時のデータで発育発達を評価分析した。

結果として、登録時では、CIPS 群で身長-1.4SD、BMI 30.5%、IGF-I は-1.7SD とともに低かったが A1b は 4.0 であった。SB 群では身長-1.7SD、BMI 24.7%、IGF-I は-1.4SD とともに低かったが A1b は 3.8 であった。発達指数(DQ)は CIPS 群で平均 87.7、SB 群で 74.6 であった。CIPS 群では重症な疾患を持ちながらも発達が正常下限に保たれていること、低年齢で低くその後追いつく可能性が示唆された。SB 群で DQ は 74.6 と低く年齢と共に改善する傾向は認めなかった。また SB 群で DQ と身長 SD には有意な正の相関があった。低身長は stunted で慢性栄養障害の指標であり、これが発達に悪影響を与えている可能性が示唆された。CIPS 群に比べて SB 群の DQ は低い傾向にあったが有意差はなかった。

今後前向き研究として、1 年目 2 年目のデータ加えて、腸管不全の小児の発育発達を評価分析し、発達成長に悪影響を与える因子の検討を行い、管理方法を検討する必要がある。

## A . 研究目的

腸管不全の重症例は、わが国で約 300 例の希少疾患群であり重症例に対する治療法である小腸移植はまだ保険適用となっておらず、施設あたりの症例数が希少なため、治療法の標準化が行われていない。全国の不可逆的腸管不全と診断された患者を調査し、腸管不全の原因の把握し、小腸移植例の把握および小腸移植の適応判断と不可逆的腸管不全患者の治療技術の詳細を把握することは、今後の治療法の確立に重要である。多施設共同による観察研究で 1)小腸移植適応患者の選別、2)適正な移植時期の決定、3)病因の解明、4)保存的治療の治療指針、などに焦点を当てるが、対象が小児であることから、慢性疾患の治療経過の中で、成長と発達、QOL についての検討は不可欠である。

## B . 研究方法

前向き研究で集積された症例において腸管不全小児の発育発達を評価分析する

1)身長、体重、頭囲の身体計測を行いて、BMI ( 体重kg/身長 $m^2$  ) の算定と男女別年齢別基準値との比較 BMI%評価、身長 Z スコアの算定

2)最終身長、3)二次性徴の評価を診察や所見血液検査により行う、4)発達評価：K 式 DQ 評価

5) 栄養評価：微量元素の評価及び血清アルブミン値、IGF-I 値を栄養指標と考えて身体計測の各パラメーターや発達評価と比較分析する

これらのうち今年度は登録時のデータを用いて上記 1) 4) 5) の解析により腸管不全の小児の実態を把握する。

## 【対象】

前向き研究で集積された症例のうち小児期発症の症例 94 例を対象とし、基礎疾患別に 3 郡に分けて解析した。

腸管運動障害群(CIPS 群)

59 例(男 25 : 女 34)

(登録時の年齢 1 歳-34 歳)

短腸症候群群 (SB 群)

31 例 ( 男 20 : 女 11 )

(登録時の年齢 1 歳-28 歳)

その他群

4 例 ( 男 1 : 女 3 )

(登録時の年齢 11-24 歳)

さらに発達評価と IGF-I 測定がある症例 (CIPS 群 13 例、SB 群 11 例)で登録時のデータを使って発育発達を評価分析した。

## C . 研究結果 D . 考察

表1 小児期発症腸管不全の成長発達に係るパラメータの平均値と範囲（登録時）

|                  | 男        | 女           | 男        | 女        | 男         | 女          | 男          | 女          | 男            | 女            | 男          | 女  | 男         | 女 |
|------------------|----------|-------------|----------|----------|-----------|------------|------------|------------|--------------|--------------|------------|----|-----------|---|
|                  | HtSD     | HtSD        | BMI%     | BMI%     | Alb(g/dL) | Zn         | Fe         | Cu         | Se           | IGF-         | K 式        | DQ |           |   |
| 腸管運動障害<br>(CIPS) | -2.4     | -1.5        | 28.0     | 31.6     | 3.8       | 80.4       | 85.3       | 110.3      | 8.5          | 113.5        | 84.4       |    |           |   |
|                  | (-7 ~ 1) | (-4.7 ~ 2)  | (3 ~ 97) | (3 ~ 75) | (2 ~ 4.7) | (45 ~ 142) | (17 ~ 234) | (40 ~ 175) | (2 ~ 23.8)   | (20.5 ~ 382) | (18 ~ 108) |    |           |   |
| 短腸症候群<br>(SB)    | -2.0     | -2.3        | 23.5     | 29.6     | 4.0       | 85.3       | 84.1       | 98.8       | 6.8          | 117.6        | 75.8       |    |           |   |
|                  | (-6 ~ 1) | (-7 ~ 1)    | (3 ~ 75) | (3 ~ 50) | (3 ~ 4.8) | (60 ~ 138) | (26 ~ 214) | (32 ~ 166) | (3.2 ~ 11.7) | (14 ~ 326)   | (42 ~ 107) |    |           |   |
| その他              | 2.3      | -2.2        | 25.0     | 12.6     |           |            |            |            |              |              |            |    | 89 (1例のみ) |   |
|                  | 2.3      | (1.8 ~ 2.8) | 25.0     | (3 ~ 25) |           |            |            |            |              |              |            |    |           |   |

1) 身体計測：身長、体重、頭囲計測、BMI (体重kg/身長m<sup>2</sup>) と男女別年齢別基準値との比較 BMI%、身長 Z スコアの算定  
身長 Z スコアは CIPS 群で平均男-2.4SD、女-1.5SD、SB 群で平均男-2.0SD、女-2.3SD  
その他で、男 2.3SD(1 例のみ)女-2.2SD でその他の 1 例を除き低身長であった。また BMI の % ではどの疾患群も男女ともに 23.5-28% であり、痩せを示した。

2) 血液検査 (栄養指標関係)  
アルブミン値は CIPS 群で平均 3.8、SB 群で 4.0 であり正常下限であった。成長に影響を与える微量元素亜鉛、鉄、銅、セレンの平均の血中濃度は正常範囲にあったが、低値を示すものもあった。

発達評価と IGF-I 測定がある症例 (CIPS 群 13 例、SB 群 11 例) で登録時のデ

ータを使って発育発達を評価分析した (表 2, 3)。

男女別年齢別の正常値との比較で SD 値を算出した。平均-1.4SD で低値を示した。上記表 1 は絶対値を提示している。身長の Z スコアと BMI% と比較した。SB 群で平均男-2.0SD、女-2.3SD その他で、男 2.3SD(1 例のみ)女-2.2SD で低身長であった。



表2 腸管運動障害群における成長発達に係る各パラメータの比較

| CIPS  | CIPS    | CIPS    | CIPS   | CIPS    | CIPS    |
|-------|---------|---------|--------|---------|---------|
| 年齢(歳) | HtSD    | %BMI    | Alb    | IGF-1SD | DQ      |
| 1     | 0       | 3       | 3.9    | -2      | 44      |
| 1     | 1       | 10      | 4.1    | 0       | 70      |
| 4     | 0.3     | 50      | 3.5    | -1.5    | 90      |
| 8     | -1.5    | 50      | 3.93   | -1.7    | 87      |
| 8     | -2.3    | 3       | 3.4    | -1.5    | 93      |
| 2     | -2      | 25      | 3.8    | 0       | 94      |
| 3     | -2.8    | 50      | 4      | -1.5    | 70      |
| 4     | 0.3     | 50      | 4.1    | -3      | 108     |
| 6     | -2.6    | 50      | 4.15   | -1.7    | 102     |
| 7     | -2.2    | 50      | 4.36   | -1.7    | 100     |
| 10    | -2.3    | 3       | 4.2    | -2.2    | 106     |
| 11    | -3      | 3       | 4.4    | -4      | 75      |
| 13    | -1      | 50      | 4.5    | -1      | 101     |
| 平均    | -1.3923 | 30.5385 | 4.0262 | -1.6769 | 87.6923 |
| 標準偏差  | 1.3617  | 22.6149 | 0.3264 | 1.0686  | 18.3729 |

相関行列

|         | HtSD    | %BMI   | Alb     | IGF-1SD | DQ      |
|---------|---------|--------|---------|---------|---------|
| HtSD    | 1.0000  | 0.0404 | -0.1882 | 0.2702  | -0.2224 |
| %BMI    | 0.0404  | 1.0000 | 0.1391  | 0.1091  | 0.4192  |
| Alb     | -0.1882 | 0.1391 | 1.0000  | -0.2791 | 0.1514  |
| IGF-1SD | 0.2702  | 0.1091 | -0.2791 | 1.0000  | -0.0225 |
| DQ      | -0.2224 | 0.4192 | 0.1514  | -0.0225 | 1.0000  |

SB群でDQの評価も行われている者は13例でありこのうちIGF-Iは11例のみ測定されており、この11例で解析を行った(表3)。

表3 短腸症候群における成長発達に係る各パラメータの比較

| 年齢(歳) | HtSD    | %BMI    | Alb    | IGF-1SD | DQ      |
|-------|---------|---------|--------|---------|---------|
| 1     | 1       | 50      | 4.3    | -1.2    | 105     |
| 2     | -2.5    | 3       | 3.6    | -1.8    | 67      |
| 2     | 1       | 50      | 3      | -1.5    | 81      |
| 4     | -1.8    | 25      | 3.9    | 0       | 59      |
| 4     | 0       | 50      | 4.3    | -1.5    | 90      |
| 5     | -1      | 50      | 4.5    | -0.5    | 42      |
| 5     | -4      | 3       | 3.9    | -2.5    | 44      |
| 11    | -3      | 10      | 3.7    | -3      | 74      |
| 13    | 0       | 25      | 3.9    | -2.2    | 107     |
| 15    | -2.6    | 3       | 4.2    | 0.5     | 104     |
| 17    | -6      | 3       | 3.4    | -1.8    | 48      |
| 平均    | -1.7182 | 24.7273 | 3.8818 | -1.4091 | 74.6364 |
| 標準偏差  | 2.1858  | 21.5875 | 0.4423 | 1.0568  | 24.7478 |

相関行列

|         | HtSD     | %BMI   | Alb    | IGF-1SD | DQ     |
|---------|----------|--------|--------|---------|--------|
| HtSD    | 1.0000   | 0.8415 | 0.2199 | 0.1804  | 0.5999 |
| %BMI    | 0.8415   | 1.0000 | 0.2770 | 0.2037  | 0.2392 |
| Alb     | 0.2199   | 0.2770 | 1.0000 | 0.4018  | 0.1601 |
| IGF-1SD | 0.1804   | 0.2037 | 0.4018 | 1.0000  | 0.1184 |
| DQ      | 0.5999 * | 0.2392 | 0.1601 | 0.1184  | 1.0000 |

\*有意差あり P=0.0001

3) 成長発達評価とその比較(表3, 4)

発達評価とIGF-I測定がある症例(CIPS群13例、SB群11例)で登録時のデータを使って発育発達を評価分析した。

登録時では、CIPS群で身長-1.4SD、BMI30.5%、IGF-Iは-1.7SDとともに低かったがAlbは4.0であった。SB群では身長-1.7SD、BMI 24.7%、IGF-Iは-1.4SDと

ともに低かったがAlbは3.8であった。発達指数(DQ)はCIPS群で平均87.7、SB群で74.6であった。CIPS群では重症な疾患を持ちながらも発達が正常下限に保たれていること、低年齢で低くその後追いつく可能性が示唆された。SB群でDQは74.6と低く年齢と共に改善する傾向は認めなかった。またDQと身長SDには

有意な正の相関があった(表3)。低身長は stunted で慢性栄養障害の指標であり、これが発達に悪影響を与えている可能性が示唆された。CIPS 群に比べて SB 群の DQ は低い傾向にあったが有意差はなかった。

## **E . 結論**

登録時の検討では身長、BMI とともに小さく、発達も低い傾向があった。今後前向き研究として、1年目2年目のデータ加えて、腸管不全の小児の発育発達を評価分析し、発達成長に悪影響を与える因子の検討を行い、管理方法を検討する必要がある。

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）

腸管不全関連肝機能障害 = intestinal failure associated liver disease  
(IFALD)の治療指針に関する研究

仁尾 正記 東北大学大学院 医学系研究科 小児外科学分野 教授  
和田 基 東北大学大学院 医学系研究科 小児外科学分野 准教授

### 研究要旨

新生児、乳児期に発症した腸管不全は難治性の肝機能障害（腸管不全関連肝機能障害 = intestinal failure associated liver disease (IFALD)）を来し、死亡率も高率であることが知られている。

本研究事業の登録症例を対象とし、前方視的観察研究を行い、IFALD の発症とその発症に関与する因子、重症度別の予後、静脈注射用脂肪製剤との関連について解析した。

また既存の研究成果、国内外の文献情報を収集した。

2013年4月30日より2014年3月31日までに34施設より107例の腸管不全症例が本研究事業に登録され、2014年12月31日まで275～609日間のフォローが継続されているが、フォローアップのデータは集積中、IFALD発症などに関する因子は解析中。

登録時の検査所見で、ALT>80 IU/Lの症例は33例、直接 Bil>1.0 mg/dl以上の黄疸を3例、10万/mm<sup>3</sup>未満の血小板減少を5例、5万/mm<sup>3</sup>未満を1例に認めた。PT-INR>1.5は4例であった。

経過中1週間以上持続する直接 Bil>1.0 mg/dl以上の黄疸を認めた症例は14例、中等度以上のIFALD症状を認めた症例は15例、脾腫を2例、肝性脳症を1例に認め、腹水、食道静脈瘤を認めた症例はなかった。

肝生検は11例に施行され、9例に異常を、4例にF2以上の線維化、2例に30%以上の脂肪化を認めた。

IFALDは特に小児腸管不全の予後に関わる重篤な病態で、魚油由来脂肪製剤や肝臓を含めた小腸移植などの治療法の開発が急務である。

## A . 研究目的

日本国内における腸管不全症例数やその死亡率、治療成績の実態は不明である。小児の腸管不全、なかでも先天性あるいは新生児、乳児期に発症した腸管不全は早期に肝機能障害（腸管不全関連肝機能障害 = intestinal failure associated liver disease (IFALD)）を来たしやすく、その治療が困難で、死亡率も高率であることが知られている。IFALD から不可逆的肝不全を来した腸管不全症例は肝臓-小腸同時移植あるいは多臓器移植の適応となるが、脳死ドナーからの移植が制限されている日本国内ではこれらの症例を救命することは極めて困難である。

乳児における IFALD の発症率は報告により 15~85%と非常に幅があるが、成人に比べて高く、静脈栄養（PN）施行期間が長いほど発症率が高いとされている。

Sondheimer et al. は静脈栄養施行中の乳児の 67%に胆汁うっ滞が発現し、17%が顕性の肝不全まで進行すると報告している。また Teitlebaum らは短腸症候群の乳児例では直接ビリルビン 3mg/dl 以上の胆汁うっ滞が 3 ヶ月以上継続した症例の死亡率は 78%と報告している。

IFALD 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と考えられている。乳児期の IFALD は細胆管での胆汁輸送機構の未熟性や敗血症が主たる原因の胆汁うっ滞型が多く、幼児期以降~成人期の肝障害は脂肪化（non alcoholic steatohapatitis=NASH 型）が主である。IFALD の原因として栄養（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）の不足、栄養（ブドウ糖、脂質、アミノ酸、特に methionine）の過剰、またはさまざまな毒性（フィトステロール、細菌の異常繁殖、マンガン）が考えられている。

IFALD の発症について最近、静脈栄養の脂質成分の関与が注目されており、魚油由来静脈注射用脂肪製剤 Omegaven®, Fresenius Kabi Deutschland GmbH) の IFALD に対する有効性が報告され、その効果が期待されているが、本剤は国内未承認薬で IFALD に対する適応は海外でもとられていない。

## 参考

### 日本小児外科学会の新生児外科集計

日本小児外科学会 2013 年の新生児外科症例の全国調査（心臓血管外科、泌尿器科を含む総 217 施設、3753 例を対象とした調査）によると、静脈栄養（アミノ酸を含む輸液）を必要とした症例は 2352 例で、このうち肝機能障害（程度は不明）を 244 例（10.4%）に認めた。中でも 6 週間以上要した症例は 388 例で、このうち 143 例（36.9%）に肝機能障害を認めた。

## 参考

### 日本小児外科代謝研究会の Omegaven®使用症例調査

2014 年 10 月 31 日に行われた第 44 回日本小児外科代謝研究会における天江らの Omegaven®使用症例調査の報告によると、18 施設を対象とした調査で 13 施設から 74 例の Omegaven®使用例の回答が得られた。内訳は、新生児期の胆汁鬱滞を伴う IFALD に対する投与例が 30 例、乳児期以降の IFALD に対する投与例が 35 例、新生児、乳児期以降を含めた IFALD に対する予防的投与が 9 例であった。改善率は、それぞれ、66,7%、

68.6%、100%で、非改善例の多くは非代償性肝硬変をすでに来している症例であった。

## 参考

### 平成 23、24 年度の研究事業成果、後方視的解析

平成 23 年度厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業、小腸機能不全の治療指針の作成に関する研究(平成 23 年度研究)によって得られた腸管不全症例のデータのうち、発症年齢が 1 歳未満の症例(以下、乳児腸管不全)のデータを抽出し、これらの症例の治療成績、予後後方視的に解析した。また平成 24 年度厚生労働省科学研究費補助金【腸管不全に対する小腸移植技術の確立に関する研究】(平成 24 年度研究)では、腸管不全発症早期に発症する IFALD と IFALD による死亡に関連する因子についての後方視的解析(多変量解析)を実施した。これらの結果を以下に示す。

63 施設より 354 例の調査票を得た。発症年齢が 1 歳未満の症例(乳児例)は 231 例で、これらを対象に後方視的に解析を行った。

男女比は 108 例(46.8%): 123 例(53.2%)  
短腸症候群(SB): 106 例、運動機能障害(MD): 117 例

原疾患: 中腸軸捻転(38)、小腸閉鎖症(37)、壊死性腸炎(10)、腹壁破裂(7)、その他 SB(14)、ヒルシュスプルング病類縁疾患(58)、CIIPS(16)、ヒルシュスプルング病(30)、MMIHS(14)、難治性下痢(3)、その他 MD(3)  
発症年齢の平均は  $0.1 \pm 0.1$  歳

調査票記入時の年齢は  $7.9 \pm 7.5$  (0.4-38.0) 歳

調査時、身長:  $103.0 \pm 32.4$  (45.0-173.3)cm、  
体重:  $18.5 \pm 13.0$  (1.6-57.3) kg、BMI:  $15.8$

$\pm 5.8$  (9.2-89.1)

残存小腸長:  $60.1 \pm 51.1$  cm

回盲弁無し(94 例 40.7%)、有(112 例、48.5%)  
欠側(25 例 10.8%)

栄養法は経口栄養が 185 例、経管栄養が 53 例、中心静脈栄養は 147 例、静脈注射用脂肪製剤は 82 例(回答の得られた 55.8%)で施行されていた。

中心静脈栄養は 133 例(回答の得られた 90.5%)で継続中であり、離脱が得られたのは 5 例(SB 4 例、MD 1 例、3.4%)のみであった。

肝機能異常は 125 例(45.5%)に認めた。

IFALD を Bil 2mg/dl の黄疸、食道静脈瘤などの顕性門脈圧亢進症、肝生検で線維化/肝硬変、いずれかを認める場合と定義すると、調査期間中に発症した乳児腸管不全 122 例中、20 例(16.4%)に発症した。

調査期間中 32 例(SB 15 例、MD 17 例)に死亡を認めた。主な死亡原因は肝不全 10 例、敗血症 7 例であった。消化管出血、多臓器不全を含めると乳児発症腸管不全に関連した死亡の約半数は IFALD に関連した死亡であった。

観察期間中に発症した乳児症例(n=122)における IFALD の発症に関連する因子として、残存小腸(cm)(HR 0.97 (0.94-1.00)  $p=0.0266$ )、身長(HR 0.96 (0.93-0.99)  $P=0.0249$ )、経管栄養(HR 3.13 (1.03-9.55)  $P=0.0283$ )、および TB(mg/dl)(HR 1.25 (1.11-1.41)  $P=0.0003$ )、DB(mg/dl)(HR 1.35 (1.14-1.60)  $p=0.0004$ )、ALB(g/dl)(HR 0.50 (0.26-0.98)  $P=0.0438$ )、血小板(万/mm<sup>3</sup>)(HR 0.92 (0.88-0.97)  $P=0.0001$ )と関連した。

乳児症例全体(n=231)では、上記の他に体

重 (HR 0.96 (0.92-1.00) P=0.0465)、静脈栄養 (HR 2.65 (1.00-8.27) P=0.0491)、経口摂取可能 (P=0.0056)、PS (P=0.0033)、腎機能異常 (HR 5.23 (1.79-14.71) P=0.0022) および AST (UI/L) (HR 1.00 (1.00-1.01) P=0.0333)、ALT (UI/L) (HR 1.01 (1.00-1.01) P=0.0081)、TP (g/dl) (HR 0.49 (0.31-0.74) p=0.0007)とも相関した。

## B. 研究方法

### 腸管不全登録症例の前方視的解析

本研究事業の腸管不全登録症例107例を対象とし、前方視的観察研究を行い、腸管不全関連肝障害 (IFALD) の発症とその発症に関与する因子、重症度別の予後、静脈注射用脂肪製剤との関連について解析する。

データの匿名化、対象、研究体制、研究対象者のプライバシー保護などの詳細は主研究に準じる。

### 主評価項目

IFALDの発症

関連する因子として、性別、腸管不全発症年齢、IFALD発症年齢、腸管不全の分類 (原疾患)、残存小腸 (cm)、回盲弁の有無、身長、体重、BMI、入院の有無、外科治療の有無、内科的治療、およびこれらの内容、人工肛門の有無、栄養管理 (静脈および経腸栄養) の内容、カテーテル関連合併症、腎機能障害、肝機能障害、総、間接ビリルビン (TB, DB)、AST, ALT, 総蛋白 (TP)、BUN, Cre, PT-INR, 血小板数などの検査所見、敗血症の有無について評価を行う。

またその重症度として、検査所見、臨床所見、肝生検の所見などを総合した指標を検

討し、その予後、(肝)小腸移植の適応との関連を検討する。

静脈注射用脂肪製剤の使用の有無、量、頻度、内容 (ダイズ由来製剤vs.魚油製剤)との関連を評価し、Omegaven®治療の必要性、適応と限界について検討する。

### 副次評価項目

転帰 (生存または死亡)

高カロリー輸液 (静脈栄養) からの離脱経過時間毎の臨床症状

(肝臓)小腸移植の必要性

### 統計処理、解析方法

生存率、静脈栄養離脱率はKaplan-Meier法を用い、生存、IFALD発症などに関連する因子の解析は単変量Cox回帰分析を行い、ハザード比 (HR) (95%信頼区間) Wald検定のp値を算出した。発症からの経過時間毎の臨床症状、検査所見では、定性変数に2検定、定量変数にはWilcoxon-Mann-Whitney検定のp値を算出する。

### 定義

**腸管不全** (intestinal failure):

何らかの原因、疾病により腸管切除を受け、あるいは先天性の疾患により生まれつき腸管の一部が欠損あるいは壊死に陥っており、残存小腸の長さが75 cm (40 cm)以下となる病態 (短腸症候群) あるいは、何らかの消化器疾患により42日間 (6週間) 以上の静脈栄養を要する病態 (本研究登録では6ヶ月以上静脈栄養を要する症例を登録対象としている)。

**静脈栄養** (parenteral nutrition, PN):

アミノ酸を含む輸液。投与ルート、投与熱量は問わない。

### **腸管不全の発症（時期）:**

先天性の短腸症候群の場合には誕生日、短腸症候群の場合には腸管切除を受けた日、その他（機能的腸管不全など）は（継続的な）静脈栄養が必要となった日をもって腸管不全発症の時期を定義する。

### **腸管不全関連肝機能障害（IFALD）:**

腸管不全により生じる肝機能障害。血清直接ビリルビン値が1.0 mg/ml以上、1週間以上間隔を置いた2回以上の採血で認める場合（胆汁うっ滞）あるいは、門脈圧亢進症（脾腫など）に伴う血小板の減少、消化管出血などを認める場合（肝線維化）。トランスアミラーゼ、GTP、アルカリフォスファターゼなどの持続高値を認める軽症のものについても今回の解析ではIFALDに含めて解析する。

**IFALDの重症度分類**は以下の通りとする（試案）

軽度：AST, ALT, GTP値が正常値から1.5倍以上の状態が1週間以上持続する状態で、黄疸、胆汁うっ滞はなく（直接ビリルビン, d-Bil < 1.0mg/dl）、脾腫、血小板などの血球減少、消化管静脈瘤、腹水の貯留などの門脈圧亢進症に伴う症状を来していない状態。

壊死性腸炎、繰り返すカテーテル感染、クローン病など炎症と炎症性サイトカインに肝臓が長期にわたり曝されている病態では、AST, ALT, GTP値の上昇や黄疸、胆汁うっ滞はない、あるいは軽度にも関わらず肝線維化に伴う病態が潜在的に進行し、肝硬変、肝不全に至る場合があるされており、そのリスクについて今回の検討では前方視的に解析する。

中等度：d-Bilが1.0 mg/dl以上5.0mg/dl未満の黄疸、胆汁うっ滞が1週間以上持続し（1週間以上はなれた2回以上の採血で、d-Bil 1.0 mg/dl）でかつ、脾腫、血小板などの血球減少、消化管静脈瘤、腹水の貯留などの門脈圧亢進症に伴う症状を来していない状態。AST, ALT, GTP値の異常の有無は問わない。

高度：d-Bilが5.0 mg/dl以上の黄疸、胆汁うっ滞が1週間以上持続する場合、あるいは脾腫、血小板（血小板数5万/mm<sup>3</sup>以下）などの血球減少、消化管静脈瘤、腹水の貯留などの門脈圧亢進症に伴う症状を来す、いずれかの病態。

末期肝不全：高度の5.0 mg/dl以上の黄疸、胆汁うっ滞が持続し、内科的治療により制御困難な、血球減少、腹水の貯留、消化管静脈瘤からの出血、繰り返す感染、腹膜炎、高アンモニア血症、肝性脳症、腎不全の合併などを来している病態。

AST と血小板の比(aspartate aminotransferase platelet ratio index= APRI)  
(APRI は(AST/正常上限)/血小板数 [109/l] × 10で算出)

NAFLD fibrosis score、Pediatric end-stage liver disease (PELD, 12歳未満) score、MELD Score (Model For End-Stage Liver Disease, 12歳以上)などの従来の重症度スコア、予後予測因子と比較し、検討する。  
IFALDの軽快：上記のIFALDに伴う症状（胆汁うっ滞、肝線維化に伴う門脈圧亢進症状）が1週間以上認めなくなった状態。

静脈栄養からの離脱：臨床的に静脈栄養（アミノ酸を含む輸液）の必要性が1週間に1回未満となった状態が持続し、かつ静脈栄養中止に伴い栄養欠乏に伴う成長発育障害



などを認めない状態。補液や電解質の補正、ビタミン、微量元素のみの定期的な投与はなってもよい。

本研究は前向きコホート（観察）研究であり、腸管不全の治療には介入しない。治療方法の選択については、患者の年齢、全身状態、対象疾患の組織学的所見等に基づいた、医師の判断に一任するものとする。行われた治療について、治療方法、薬剤などの投与量、投与期間等、検査所見の情報（データ）を収集する。

## C . 研究結果

### 登録データの集積状況：

2013年4月30日より2014年3月31日までに34施設より107例の腸管不全症例が本研究事業に登録され、2014年12月31日まで275～609日間のフォローが継続されているが、フォローアップのデータは集積、解析中である。

### 登録症例の内訳：

男/女 = 55/52、年齢は11ヶ月～73歳、平均15.6歳、中央値10歳、19歳未満の小児症例が78例、2歳未満の乳児症例が11例であった。短腸症候群が45例、腸管運動機能障害が60例（2例は短腸症候群を合併）、その他の腸管不全が4例であった。

短腸症候群の内訳は、中腸軸捻転が20例と最も多く、先天性腸閉鎖症が3例、壊死性腸炎（NEC）が1例、腹壁破裂が2例と欧米に比べ少なく、上腸間膜同静脈血栓症が1例、クローン病が7例、その他の短腸症候群（原因不明の捻転、腸管壊死、放射線腸炎、ベーチェット病など）が11例であった。

腸管運動機能障害の内訳は広範腸管無神経節症（ヒルシュスプルング病）が10例、ヒル

シュスプルング病類縁疾患が50例と多く、慢性特発性偽性腸閉塞症（CIIPS）22例、腸管神経節減少症21例、巨大膀胱・小結腸・腸管蠕動低下症候群（MMHS）が5例であった。その他の腸管不全は2例が難治性下痢、潰瘍性大腸炎と潰瘍性大腸炎からクローン病に移行した症例がそれぞれ1例であった。

### 登録時データの集計結果：

7例を除く100例に何らかの（腸管切除、人工肛門造設など、中心静脈カテーテル留置を除く）外科手術が行われていた。

登録時前例に静脈栄養が施行されており、静脈注射用脂肪製剤を投与されている症例が59例、うち6例にOmegaven®が投与されており、1例ではダイズ由来脂肪製剤と併用されていた。

経腸・経口栄養は88例に施行されていた。経口摂取なしの症例は22例、医師により絶食が指示されている症例を8例に認めた。登録時の検査所見で、ALT>80 IU/Lの症例は33例、直接Bil>1.0 mg/dl以上の黄疸、胆汁うっ滞は3例、血小板数10万/mm<sup>3</sup>未満は5例、血小板数5万/mm<sup>3</sup>未満を1例に認めた。PT-INR>1.5は4例であった。血清アルブミン3.0g/dL未満は4例。

経過中1週間以上持続する直接Bil>1.0 mg/dl以上の黄疸、胆汁うっ滞を認めた症例は14例、中等度以上、F2以上のIFALD症状を認めた症例は15例、脾腫を2例、肝性脳症を1例、腹水、食道静脈瘤を認めた症例はなかった。

肝生検は11例に施行され、9例に異常を、4例にF2以上の線維化、2例に30%以上の脂肪化を認めた。

60例に登録1年以内に敗血症を認め、うち58例はカテーテル関連血流感染症であった。

中心静脈ルートの閉塞を42例に認めた。

### **多変量解析とフォローアップデータの解析：**

IFALD、死亡/生存、静脈栄養離脱に関する因子の解析とフォローアップデータの解析は、現在解析中である。

## **D . 考察**

### **1 ) 本邦における腸管不全、IFALDの発生数の推測**

本邦における腸管不全症例の発生数とその実態はこれまで不明である。

平成 23 年度および 24 年度の研究の結果から、平成 23 年度研究におけるアンケートは本邦小児腸管不全の 20~40%を網羅していると推測され、1 歳未満に発症の腸管不全の発生数を年間 70~200 例と推定した。カナダからの報告では、先天性/新生児発症の短腸症候群の発生頻度は 10 万出生に 24.7 例とされており、これを本邦の年間出生数 107 万人に当てはめると先天性/新生児発症の短腸症候群だけで年間約 250 例発生すると算定される。

また腸管不全の肝不全による死亡率から、国内の IFALD から肝不全に至り死亡する症例数を年間約 30~120 例(乳児年間 20~45 例、4 歳まで年間 30~85 例、全体で 50~120 例と推定)、これは先の文献で、4 歳までに 10 万出生あたり年間 2.0 例が新生児短腸症候群に関連した原因(その多くが肝障害)で死亡し、乳児(小児)全体の死亡の 1.3%を占めると言う結果からも、妥当と考えられた。

日本小児外科学会学術先進医療検討委員会の 2013 年新生児外科症例登録および NCD (national clinical database)によって調

査される新生児腸管不全の発生数および本研究登録事業からもより正確な腸管不全の発生数、と肝不全などによる死亡数に関するデータがえられるものと期待される。

Omegaven®は国内未承認薬であるが、すでに少なくとも 80 例近い患者(おそらく実際には 100 例以上)に対し使用され、その奏効率は 70%と極めて高い。Omegaven®を含めた腸管不全管理の向上により、腸管不全による死亡率は今後減少することが予想されるが、一方で静脈栄養への依存度が高く、離脱が困難な重症でかつ、長期にわたる静脈栄養管理を要する症例は今後、増加するものと考えられる。(肝)小腸移植の適切な時期での適応を含めた腸管不全管理は、今後極めて重要な課題となるであろう。

### **2 ) IFALDの発症機序**

IFALDの発症機序に関連する2つの説について以下に示す。

エイコサノイドと呼ばれる一連の脂質メディエーターは細胞侵襲後の炎症反応に関与する。生物学的に活性な必須脂肪酸のうち最も興味深いのが 6系脂肪酸であるアラキドン酸(AA)と 3系脂肪酸であるエイコサペンタエン酸(EPA)である。長鎖脂肪酸からリポキシゲナーゼによって産生されるエイコサノイドは、その由来に応じ炎症において異なる作用を発揮する。3系脂肪酸由来エイコサノイドは 6系脂肪酸由来エイコサノイドよりもはるかに炎症や免疫抑制を起こしにくい。炎症作用も免疫抑制作用もない最適な 6系脂肪酸/3系脂肪酸比は約2:1と考えられる。ペニバナ油(370:1)やそれほどではないがダイズ

油（7：1）のような 6系脂肪酸比率の超過は、免疫抑制反応や炎症性反応を惹起しやすい。従来のダイズ油由来脂質エマルジョンを補う本剤は刺激後の多形核白血球でEPA由来エイコサノイドを増やすことが証明されている。静脈栄養レジメン外の本剤単独使用は乾癬、アトピー性皮膚炎、慢性腸疾患、関節リウマチといった炎症性疾患患者の病態を改善した一方で、嚢胞性線維症患者には意味のある作用を及ぼさなかった。非アルコール性脂肪肝患者の組織脂質において 6系脂肪酸/ 3系脂肪酸比の増加が判明した。つまり 6系脂肪酸の過剰摂取とそれに由来する炎症メディエーターがIFALDの発症に寄与している可能性がある。

植物油に由来する静注用脂質エマルジョンは、胆汁うっ滞性肝損傷に直接寄与する可能性のあるフィトステロールを少量含む。植物油由来脂質エマルジョンが投与されている患者のフィトステロール血中濃度は高く、このフィトステロール血中濃度上昇と脂質エマルジョン用量がIFALDの発現および重症度に関係するようである。*in vitro*試験および*in vivo*動物試験から、フィトステロールの静脈内投与が胆汁酸分泌の減少および分泌機能の低下に関係することが示されている。しかし、ヒトにおける肝異常との特異的な相関はまだ立証されていない。植物油由来の市販脂質エマルジョンに含まれるフィトステロール量は季節によって変動するのに対し、本剤のような純粋魚油由来脂質エマルジョンはフィトステロールをまったく含まない。

上記の仮説はまだ十分証明されていない。疾患としての IFALD は十分記述されているが、その原因は未だ明らかでない。最近の研究は、 3 系脂肪酸を多く含む本剤のような静脈栄養が有益である可能性を示している。

本剤は 3 系脂肪酸を多く含んだ脂肪製剤で、魚油が原料となっている。胆汁流出の改善、脂肪化の減少、免疫抗炎症作用、といった機序により胆汁うっ滞、肝炎、線維化を減らすと考えられている。同剤の肝障害に対する臨床効果は海外で報告されており、Diamondらは75%、Guraらは61%で高ビリルビン血症の改善が見たと報告している。しかし、大豆油由来製剤の中止と 3 系の導入のどちらに効果があるか結論は出ておらず、必須脂肪酸の補充に大豆油由来製剤を少量継続したほうがよいとの指摘もあり、今後、検討すべき点は多い。

### 3 ) IFALD に対する Omegaven®の有効性(文献的考察)

本剤の IFALD に対する有用性示す国内外の臨床研究とその経緯に関して、その概要を下記に示す。

海外での IFALD に対する IND( Investigational New Drug Application ) 臨床試験

(1) ボストン小児病院におけるコンパッショネートユースの経緯

2002年にボストン小児病院の研究チームが緊急 INDにより、米国で初めて栄養補給目的で小児患者に本剤を投与した。この患者はダイズアレルギーで、必須脂肪酸欠乏を起こしはじめており、本剤がダイズ油を含まない唯一入手可能な脂質エマルジョンであった。投与は 0.2 g/kg/日で開始され、

0.67 g/kg/日まで増量された。本剤投与は計 57 日に及び、患者の必須脂肪酸欠乏は改善され、本剤に帰しうる有害事象は発現しなかった。

( Gura KM, Parsons SK, Bechard LJ, Henderson T, Dorsey M, Phipatanakul W, Duggan C, Puder M, Lenders C. Use of a fish oil-based lipid emulsion to treat essential fatty acid deficiency in a soy allergic patient receiving parenteral nutrition. Clin Nutr. 2005 Oct; 24(5):839-847. )

この最初の治療成功例において、本剤投与期間中に肝酵素およびビリルビンが減少したのを見て、ボストン小児病院の研究チームは、本剤が肝臓に及ぼす影響を動物モデルで研究した。その結果、魚油を静脈内投与したマウスでは、ダイズ油を静脈内投与したマウスに比べて、肝臓の脂肪量のはるかに少ないことがわかった。魚油の静注は、肝臓を脂肪による障害から守ることが分かった。

( Alwayn IPJ, Andersson C, Zauscher B, Gura K, Nose V, Puder M. Omega-3 fatty acids improve hepatic steatosis in a murine model: Potential implications for the marginal steatotic liver donor. Transplantation 2005b; 79: 606-608. )

2004 年にボストン小児病院において、IFALD 患者が本剤による治療に初めて成功した。この患者とその後の IFALD 患者 32 名に対し、個別の緊急 IND により本剤が投与された。これらの患者では、ダイズ油由来脂質エマルジョン ( 3 g/kg/日 ) に代えて、唯一の静注用脂肪として本剤 ( 1 g/kg/日 ) が投与された。

(2) ボストン小児病院におけるコンパッショネートコースの概要

1) Gura ら ( 2006 ) は、ダイズ油由来脂質エマルジョン 3 g/kg/日を含む静脈栄養施行後に胆汁うっ滞を発現した早産児 2 名の治療における本剤のコンパッショネートコース使用を報告した。直接ビリルビン濃度 2 mg/dL 以上が胆汁うっ滞と定義された。症例 1 には熱量の 50%以上、症例 2 には 100%が静脈栄養として投与された。どちらの患者においても肝障害治療目的で本剤を漸増し、目標とする 1 g/kg/日まで投与した。どちらの患者においても 60 日以内に胆汁うっ滞は軽快し、肝酵素および直接ビリルビン濃度は正常化した。治療開始時に高かった CRP 値は、肝酵素値が正常化する直前に低下した。どちらの患者の腸管不全 ( 静脈栄養 ) 関連肝障害も改善したが、その後も静脈栄養が続く限り本剤が継続使用された。症例 1 は移植待機リストから除外されたが、まだ静脈栄養を受けている。症例 2 はその後静脈栄養から離脱することができた。

( Gura KM, Duggan CP, Collier SB, Jennings RW, Folkman J, Bistrain BR, Puder M. Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease in two infants with short bowel syndrome using parenteral fish oil: implications for future management. Pediatrics 2006; 118: e197-e201. )

2) 引き続き Gura ら ( 2008 ) は、静脈栄養施行中に胆汁うっ滞 ( 血清中直接ビリルビン 2 mg/dL 以上 ) を発現した乳児 18 名における本剤投与の安全性および有効性を、静脈栄養施行中に胆汁うっ滞を発現した乳児

21名の歴史対照と比較した。本剤投与群の患者には、まず0.5 g/kg/日の本剤を2日間投与して様子を見、その後維持用量として、1 g/kg/日、12時間投与まで増量した。試験組入れ基準を静脈栄養施行期間30日以上とした。対照群は、ダイズ油投与例およびベニバナ油とダイズ油を投与した例とし、それらの例では1~4 g/kg/日が24時間で投与されていた。本剤投与群における胆汁うっ滞再発までの期間は9.4週で、歴史対照群の44.1週に比べて有意に短かった(p = 0.002)。FRE 3群では2名が死亡し、肝移植に至った例はなかった。歴史対照群では7名が死亡し、2名が肝移植されたと記録されている。本剤投与群における肝関連死亡はなかったが、歴史対照群の6名が肝関連の原因で死亡した。高用量(1 g/kg/日)の長期(4週)使用にもかかわらず、必須脂肪酸欠乏も出血時間の延長も生じなかった。

(Gura KM, Lee S, Valim C, Zhou J, Kim S, Modi BP, Arsenault DA, Strijbosch RA, Lopes S, Duggan C, Puder M. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. Pediatrics. 2008; 121:e678-86.)

### (3)歴史対照との比較(ボストン小児病院およびベイラー医科大学のIND試験)

#### 1) 対象および方法

腸管不全(静脈栄養)関連肝障害は患者数の少ない希少疾病であり、臨床試験実施が難しい。その後ボストン小児病院およびベイラー医科大学で行ったIND試験が比較的まとまった症例を集積している。後ろ向き

ではあるが、歴史対照(ヒストリカルコントロール)との比較を行っている。

•IND#73,488による、ボストン小児病院における137例(個別の緊急使用INDから移行した患者6例を含む)の試験

•IND #73,488およびIND #102,843による、ベイラー医科大学における計61例の試験  
以下のような比較により評価した。

ボストン小児病院で2000~2007年に静脈栄養投与を受けた2歳未満の小児から歴史対照を選んだ。これら47名の歴史対照はいずれも2~4 g/kg/日のIntralipid(註:ダイズ油製剤)投与を受け(1~2例が1 g/kg/日)、腸管不全(静脈栄養)関連肝障害(直接ビリルビン濃度2 mg/dL以上と定義)を発現した患者であった。ボストン小児病院で本剤約1 g/kg/日による治療を受けた腸管不全(静脈栄養)関連肝障害患者137例と、上記歴史対照群とを比較する。

ベイラー医科大学の試験では、患者計61例名のうち最近の17例においては、最初にIntralipidを1 g/kg/日に減量することが行われた。このIntralipid投与はこれら17例に奏効せず、FRE 3 1 g/kg/日に切り替えられた。このIntralipid減量患者17例を対照として、ベイラー医科大学で本剤1 g/kg/日投与のみを受けた患者44例と比較する。

加えてボストン小児病院では、2007年1月から2011年6月までに新生児集中治療室でIntralipid投与を受けた全患者のカルテを後向きに調査した。29例が1 g/kg/日以下、31例が3 g/kg/日以上Intralipid投与を受けていた。これら2群の比較を補助データとして用い、Intralipidを減量投与することでIFALDを予防または治療でき

るものかどうかを評価し、本剤でみられた効果が投与された脂肪量の減量によるものではなく、本剤自体によるものかどうかを検討する。

ボストン小児病院で実施された試験は、これまで米国を含む世界中で行われた IFALD 臨床試験の中で患者数が最も多い試験である。本剤は約 1 g/kg/日の用量で投与され、ダイズ油は 2~4 g/kg/日の用量で投与されていた。

直接ビリルビン濃度 2 mg/dL 以上と定義した IFALD 患者において、ベイラー医科大学とボストン小児病院で行った臨床試験から、本剤の有効性および安全性が示された。

ベイラー医科大学では、本剤投与により腸管不全（静脈栄養）関連肝障害が軽快するまでの期間は、平均 46 日であった。

ボストン小児病院では、本剤投与により腸管不全（静脈栄養）関連肝障害が軽快するまでの期間は、平均 72 日であった（プロトコール適合集団）。

ダイズ油を投与した歴史対照では、腸管不全（静脈栄養）関連肝障害軽快までの期間は有意に長く、平均 140 日であった。

ベイラー医科大学では、本剤投与により腸管不全（静脈栄養）関連肝障害が最終的に軽快した率は、73%であった。

ボストン小児病院では、本剤投与により腸管不全（静脈栄養）関連肝障害が最終的に軽快した率は、85%であった（プロトコール適合集団）。

ダイズ油を投与した歴史対照では、腸管不全（静脈栄養）関連肝障害が最終的に軽快した率は、54%であった。

ボストン小児病院における本剤投与群のベースラインにおける直接および総ビリルビ

ン濃度また肝酵素は、歴史対照に比べて高かった。本剤投与群はすでに胆汁うっ滞がより進行していたにもかかわらず、ダイズ油投与群よりも多くの患者の IFALD をより早く軽快した。

多くの場合 IFALD が軽快後も栄養補給目的で本剤投与が続けられるため、長期にわたる安全性データの利用が得られる。ボストン小児病院では 44.5%の患者が 6 ヶ月間まで本剤を投与され、25%の患者では 6~12 ヶ月間投与を受けていた。

ボストン小児病院での本剤投与群（プロトコール適合集団）における死亡率は 5.8%（86 例中 5 例）、ダイズ油歴史対照群における死亡率は 17%（47 例中 8 例）であった。本剤投与群の安全性評価可能集団における死亡率は 24%であった（51 例中 12 例）。死亡率が高く出た理由は、重篤な患者が含まれていたためと思われる。

また、本剤投与群の移植率もダイズ油歴史対照群に比べて低かった。しかしながら、移植の実施はドナー臓器の入手可能性、待機リスト中の患者順位、ドナーとレシピエントの適合性その他様々な因子に左右される。

同一施設（ボストン小児病院）内で、Intralipid 1 g/kg/日以下の投与と、高用量の Intralipid 投与とを比較した補助データからは、ダイズ油の投与量を減らしても結果は向上しなかった。さらにベイラー医科大学の経験からは、ダイズ油を本剤と同等の用量（1 g/kg/日）で使用しても IFALD に対する効果はなく、IFALD を軽快するには本剤に切り替えることが必要であった。

(4)PNAC/IFALD を呈した乳児の治療における魚油由来静注用脂肪製剤 (FOLP) とダイズ由来製剤 (SLP) との二重盲検無作為比較試験 (RCT)

2 週間以上の静脈栄養を要し、直接ビリルビン濃度 2 mg/dL 以上の黄疸、胆汁鬱滞を来した PNAC/IFALD 患者を対象に FOLP と SLP の効果を比較する二重盲検無作為比較試験を実施した。それぞれ FOLP と SLP 1.5g/kg/日投与した。主要評価項目は治療 4 ヶ月間での PNAC の軽快、副次評価項目として、肝機能検査値の改善速度 (率)、患児の成長関連指標、血中脂質分画と晩期の敗血症について検討した。FOLP 群 9 例、SLP 群 7 例の比較を行った (試験期間中に FOLE の効果が明確となり、試験に参加する患児がいなくなったため途中で計画していた試験を打ち切り解析した)。治療 4 ヶ月間の PNAC 改善率に有意差を認めなかったが、直接ビリルビン、ALT の改善速度は SLP 群に比べ FOLP 群で有意に速かった (13.5 vs. 0.6  $\mu\text{mol/l/week}$ , 9.1 vs. 1.1 IU/l/week,  $p=0.03$ )。PNAC の改善に伴う経腸栄養の増量は FOLP 群の患児で有意にはやかった。静脈栄養に依存している患児における PNAC の進行は SLP を FOLP に置き換えることにより軽快し、経腸栄養の割合を増量することが可能となる。静脈栄養に依存している患児においては、SLP を FOLP に置き換えることを考慮すべきである。

(Lam HS1, Tam YH, Poon TC, et al. A double-blind randomised controlled trial of fish oil-based versus soy-based lipid preparations in the treatment of infants with parenteral nutrition-associated cholestasis.

Neonatology. 2014;105(4):290-6.)

(5)その他の施設での IFALD に対する臨床報告

本剤による IFALD 治療成功の最初の報告がボストン小児病院から発表されたのち、北米を中心に、幾つかの症例報告が発表されている。

1) Ekema ら 2008 (イタリア、症例報告):  
ダイズ油を含む静脈栄養を 3 ヶ月受けて IFALD を発現した短腸症候群患者 1 名の症例報告。本剤投与 0.2 g/kg/日を開始し、その後最高 1.5 g/kg/日まで漸増した。直接ビリルビン濃度 2 mg/dL 以上と定義した胆汁うっ滞は、静脈栄養中断 (周期的静脈栄養) 後に長期の静脈栄養を要したものの、8 ヶ月の本剤療法後に軽快した。発表時点ではまだ投与継続中であった。

(Ekema G et al. Reversal of severe parenteral nutrition-associated liver disease in an infant with short bowel syndrome using parenteral fish oil (Omega-3 fatty acids) J Ped Surg 2008; 43:1191-1195.)

2) Calhoun & Sullivan 2009 (米国、症例報告):  
ダイズ油を含む静脈栄養の投与期間中に腸管不全 (静脈栄養) 関連肝障害を発現した短腸症候群の 17 ヶ月児に本剤が投与された。当初ビリルビン濃度およびアミノトランスフェラーゼ濃度が高かったが、本剤投与開始から 2 ヶ月後に低下し続け、その後正常化した。連続 7 ヶ月の治療後に経口摂取が可能になり、本剤による静脈栄養が中止された。報告時点で静脈栄養中止から 2 ヶ月が

経過していた。

(Calhoun AW, Sullivan JE. Omegaven for the treatment of parenteral nutrition associated liver disease: a case study. J Ky Med Assoc. 2009;107:55-57.)

- 3) Cheung ら 2009 (香港、4例の報告): 腸管不全で静脈栄養が必要な乳児4名で、Intralipid 3 g/kg/日投与期間中に胆汁うっ滞が発現し、本剤 1 g/kg/日への切り替えが行われた。4名中3名の胆汁うっ滞は完全になくなり生存したが、腸炎が完治せずに敗血症を繰り返した1名は本剤が奏効せず、末期肝不全で死亡した。本剤の忍容性は良好で、脂肪酸欠乏を起こした乳児はいなかった。

(Cheung HM et al. Rescue treatment of infants with intestinal failure and parenteral nutrition-associated cholestasis (PNAC) using a parenteral fish-oil-based lipid. Clin Nutr 2009; 28:209-212.)

- 4) Diamond ら 2009 (カナダ、12例): 腸管不全(静脈栄養)関連肝障害発現後に本剤 1 g/kg/日の単独投与または Intralipid 1 g/kg/日との併用投与を受けた乳児12名の後向き解析。本剤と Intralipid が併用された患者4名、および Intralipid が中止さ本剤 1 g/kg/日だけを脂質投与とした5例の計9例において胆汁うっ滞が軽快した。残る3例は本剤 3 投与継続中に腸移植を受けた。腸管不全(静脈栄養)関連肝障害が軽快した9例での軽快までの期間(直接ビリルビン濃度が0 mg/dLになるまでに要した期間)の中央値は24週であっ

た。本剤に帰しうる合併症が認められた患者はいなかった。

(Diamond IR et al. Changing the paradigm: Omegaven for the treatment of liver failure in pediatric short bowel syndrome. JPGN 2009; 48:209-215.)

- 5) Chung ら 2010 (香港、本剤による治療を受けた4例): 重度短腸症候群で静脈栄養投与を受けている間に胆汁うっ滞を発現した小児患者4名に本剤による治療が行われた。4例全員のビリルビン濃度が本剤 3 1 g/kg/日投与開始後に有意に低下した。3例の胆汁うっ滞がなくなり、静脈栄養の最初から本剤が使われた1例では胆汁うっ滞が発現しなかった。2例の静脈栄養が12ヵ月後および15ヵ月後に打ち切られた。それ以外の患者は5ヵ月後および6ヵ月後に退院したが、静脈栄養を継続したかどうかは報告されていない。

(Chung PHY et al. Clinical experience in managing pediatric patients with ultra-short bowel syndrome using omega-3 fatty acids. Eur J Pediatr Surg 2010; 20:139-42.)

- 6) Mallah ら 2010 (米国、本剤による治療を受けた1例): IFALD 治療のために本剤投与を受けた短腸症候群の乳児1例において、有棘赤血球貧血1例が報告された。本剤投与中止後も貧血は持続したが、輸血は不要であった。有棘赤血球貧血は本剤中止から6ヵ月後に軽快し、因果関係を否定することができなかった。この患者は23週にわたって本剤 1 g/kg/日投与を受けたが、この投与期間



は Puder ら (2009) が報告した範囲内であった。その後、有棘赤血球貧血の新たな報告例はない。

(Mallah HS et al. Parenteral fish oil-associated burr cell anemia J Pediatr 2010; 156:324-326.)

- 7) Soden ら 2010 (米国、本剤による治療を受けた 2 例): IFALD および慢性腸管不全の患者 2 例に本剤を使用した報告。患者 1 はヒルシュスプルング病で、敗血症を繰り返していた。生後 7 ヶ月で胆汁うっ滞が発現し、本剤が投与された。生後 24 ヶ月で再度行われた 2 回目の肝生検で、ステージ 3~4 の肝線維症に進行しており、ビリルビンが 2 mg/dL 未満に減少したにもかかわらずアミノトランスフェラーゼの上昇が持続した。患者 2 は微絨毛封入体病 (microvillus inclusion disease) で静脈栄養を必要とした。生後 9 ヶ月で本剤投与が開始された。生後 12 ヶ月で再度行われた肝生検で広範囲の線維性架橋形成が見られたが、炎症および胆汁うっ滞は改善していた (直接ビリルビン 2 mg/dL 未満)。どちらの患者においても胆汁うっ滞の生化学的および組織学的徴候は改善していたが、肝生検では肝線維症の所見が認められた。両例とも胆汁うっ滞が最もひどかった本剤投与開始時には生検を行っていない。腸管不全 (静脈栄養) 関連肝障害未治療のあいだに肝障害は進行するものであり、本剤投与開始時の肝障害の程度は初回生検時より大きかったものと推定される。したがって投与開始時の線維症がその後の生検時と同程度だったか判断することはできない。

(Soden JS et al. Failure of resolution of portal fibrosis during omega-3 fatty acid lipid emulsion therapy in two patients with irreversible intestinal failure. J Pediatr 2010; 156:327-331.)

- 8) Sigalet ら 2011 (カナダ、本剤による治療を受けた 14 例): 2006~2009 年に定められたプロトコールに基づき、前向きに静脈栄養施行した腸管不全患者 31 名を、1998~2006 年に Intralipid 投与を受けた IFALD 患者 33 名の歴史コホートと比較した報告。集学的治療チームおよびプロトコールに基づく治療戦略を導入した 2006 年以降、胃壁破裂および新生児腸手術の患者における生存率は 100% に上昇し、どの患者にも IFALD は発現しなかった。プロトコールに基づく治療を受けた患者 31 例中 14 例が本剤 1 g/kg/日の投与を受けた。そのうち 7 例の本剤投与は 60 日を超えた。重度短腸症候群の患者 1 例において、4 ヶ月間の本剤投与後に必須脂肪酸の欠乏を示す生化学的所見 (トリエン/テトラエン比の上昇) が得られ、再び Intralipid (1 g/kg/日) に切り替えられた。それ以外のすべての患者のトリエン/テトラエン比は正常なままで、容認可能な脂肪酸プロファイルが示唆された。これらの患者の血液検査および生化学検査ではビリルビンおよび ALT に改善が見られ、血小板、出血パラメータ、トリグリセリドおよび成長プロファイルへの悪影響はなかった。
- (Sigalet D, Boctor D, Brindle M, Lam V, Robertson M. Elements of success

sful intestinal rehabilitation.  
J Pediatr Surg 2011; 46:150-156.)

(6) 日本での IFALD に対する臨床使用例

本剤は日本では未承認薬であるが、医師が個人輸入によって入手し、IFALD の患者に使われている。公表文献から、5 例についてその内容がつかめたので、文献よりその部分を引用する。

1) 東北大学 小児外科 (3 例)

和田基、他「肝機能障害を伴う短腸症候群に対する 3 系脂肪製剤の効果」小児外科 42(9)975-978, 2010)

表 患者背景 (入院時)

| 症例 | 年齢/性           | 原疾患          | 残存小腸 (cm) | PN (月) | 体重 (kg) (SD)   | 肝病理                       | D-Bil (mg/dl) | ALT (IU/L) | 血小板数 (万/μl) | HH15/LHL15 |
|----|----------------|--------------|-----------|--------|----------------|---------------------------|---------------|------------|-------------|------------|
| 1  | 2 ヶ月/男         | 胆道閉鎖<br>小腸壊死 | 8         | 2      | 2.7            | 胆汁鬱滞<br>肝細胞障害<br>線維化 (F2) | 5.3           | 39         | 13.6        | 0.75/0.80  |
| 2  | 3 歳<br>2 ヶ月/女  | 壊死性膵炎        | 5         | 38     | 6.5<br>(-5.2)  | 線維化 (F3)                  | 0.3           | 80         | 2.2         | 0.67/0.87  |
| 3  | 7 歳<br>11 ヶ月/男 | 中腸軸捻転        | 10        | 95     | 14.5<br>(-2.3) | NASH (F3)                 | 0.4           | 89         | 5.7         | 0.78/0.73  |

NASH: non-alcoholic steatohepatitis.  
HH15: <sup>125</sup>I-galactosyl human serum albumin (GSA) シンチグラフィーにおいて標識静注 15 分後と 3 分後の心臓カウント比で検出される血中停留の指標。正常は 0.61 以下で、数値が高いほど肝障害は高度。  
LHL15: GSA シンチグラフィーにおいて標識静注 15 分後の肝臓のカウントと心臓+肝臓のカウントで除したものを、肝予備能の指標。正常は 0.91 以上。数値が低いほど肝障害は高度。

本剤の投与期間は 0.5 ~ 11 カ月であった。本剤の投与期間中、本剤の投与に関連した副作用や合併症を認めなかった。

< 症例 1 > は本剤の投与開始時にはすでにカテーテル感染を契機に肝機能障害が急速に進行し、低血糖や消化管出血、心不全を合併した末期の肝不全をきたしており、十分な投与を行うことができず、その効果を確認できないまま、生後 9 カ月時に肝不全で死亡した。

< 症例 2 > は当科紹介入院後ただちに本剤の投与を 0.5g/kg/日 から開始し、1.4 g/kg/日 まで増量した。本剤投与開始後、体重は増加、栄養指標も改善した。肝機能も改善傾向にあり、血小板数も 5 万/mm<sup>3</sup> 前後で安定している。一時ダイズ由来脂肪製剤を併用したが、血中脂肪酸分画は本剤の単独投

与でも良好なプロファイルを示した。本剤の効果により IFALD は軽快し、経口、経腸栄養も少しずつではあるが増量できているが、静脈栄養への依存度は已然高く、腸管からのバクテリアルトランスロケーションによると考えられるカテーテル感染を繰り返している。現在、本剤の投与を継続しつつ、脳死ドナーからの小腸単独移植を待機している。

< 症例 3 > は本剤投与による著明な肝機能障害の改善は認めないものの、進行は抑制されたと考えられ、本剤投与期間中体重は徐々にではあるが増加しており、肝機能障害の進行症例でも本剤は一定の効果があるものと考えられた。しかし繰り返す消化管出血などのため、経口、経腸栄養を増量することができず、静脈栄養への依存度は高く、本剤投与開始後数ヶ月後より感染を契機に肝機能障害は急速に進行し、現在脳死あるいは生体ドナーからの肝臓 - 小腸移植を予定している。

2) 秋田大学 小児外科 (1 例)

森井真也子、他「腸管不全合併肝障害に対して -3 系脂肪製剤を投与した 2 症例の検討」小児外科 43(4)380-387, 2011

< 症例 1 >

6 カ月の男児、37 週 6 日、体重 3,162g で出生。広範囲型 Hirschsprung 病による短腸症候群、残存小腸 35cm であり、空腸人工肛門で管理している。術後 7 日目より母乳および成分栄養剤による経腸栄養を開始した。しかし、便量は投与量の 2 倍から 3 倍、体重あたり 100 g 以上におよび、経腸栄養を増量できなかった。

(中略)

従来使用していた大豆油由来脂肪製剤

(1g/kg/日)の投与に加え、エパデール(EPA)の内服を40mg/kgより開始し、100mg/kgまで増加したが、血漿中の脂肪酸組成に変化はなく、腸管吸収不全のため有効に作用しないと考えられた。内服開始から9週目に大豆由来脂肪製剤およびエパデール内服を中止し、本剤の投与を開始した。この際、腸炎、中心静脈カテーテル感染があり、カテーテルを抜去した。しかし、腸液漏出を補うため、1日の水分投与量は200ml/kg以上を必要としており、腸液還元液を10%ブドウ糖液および電解質で作成し、静脈栄養量を減ずることなく管理し体重減少もほとんどなかった。本剤は0.7g/kg/日から開始し、3週間で1g/kg/日まで増量した。投与開始8週ころより、緩やかに体重が増加し始めた。経過中、経腸栄養は、明治MCTフォーミュラを約30~40kcal/kg/日で投与し、投与量の2~3倍の排便が続いている。

(中略)

腹部超音波検査を-3系脂肪酸投与開始から3週、11週、15週に施行した。内服加療中の3週には、無収縮胆嚢と、肝内胆管拡張、胆嚢内に充満する胆泥(図5A)を認めた。本剤開始後の11週には、胆嚢内にエコーリースペースを認め始め(図5B)、15週には超音波検査で胆嚢内の胆泥は完全に消失し、哺乳後には十分に収縮するようになった。胆内胆管の拡張も消失した(図5C)。このあいだ、便には胆砂が断続的に排池された。

生化学検査において、AST、ALT、D.Bil値は徐々に改善し17週には正常化した(図6)。その後も現在にいたるまで8カ月間、ほぼ正常範囲を保っている。また、血中フェリチン濃度は300~800ng/mlを推移し

一度も正常化したことはなかった。9週に輸血を施行し、一時異常高値となったが急速に改善し、肝機能の改善と同時に正常化した。



図5 腹部超音波所見(症例2)  
A. 3週、胆嚢内に胆泥が充満している。  
B. 11週、胆嚢内にecho free spaceが出現した。  
C. 15週、胆泥は完全に消失した。  
GB: gall bladder

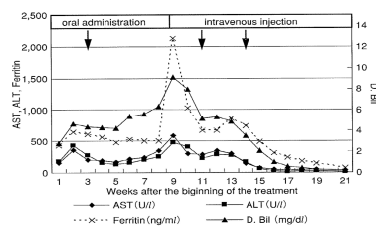


図6 血液生化学所見(症例2)  
基準値: AST, 15~38 U/l, ALT, 8~42 U/l, Ferritin, 50~200 ng/ml, D. Bil, 0.1~0.5 mg/dl.

### 3) 宮城県立こども病院 外科(1例)

天江新太郎、他「短腸症候群のリハビリテーションプログラム」小児外科43(4)440-445,2011

<症例1>ではGOT/GPT/-GTPの上昇が持続しているため本剤を使用し、一時的な軽快が認められた。現在、低身長であるためGH療法を行っているが、改善がなくENを促進する目的でSTEPの適応について検討中である。

本剤は国内未承認薬であるが、すでに国内20~30の施設で数十例のIFALD症例に対し、使用されていると推測される。本分担研究において、本剤使用症例の詳細や効果についての調査を企画したが、研究期間内には実施することができなかった。

(7) 最近の IFALD/PNAC/Fish oil lipid emulsion に関する報告

欧州の乳児腸管不全/肝機能障害 (IFALD) の治療成績に関する報告

【背景】小児の腸管不全、なかでも先天性あるいは新生児、乳児期に発症した腸管不全は早期に肝機能障害 (腸管不全関連肝機能障害 = intestinal failure associated liver disease (IFALF)) を来たしやすく、その治療が困難であることが知られている。

【目的】外科(手術を受けた)乳児症例で、静脈栄養管理を必要とした症例を対象に IFALD の発症頻度、重症度、予後 (予測因子) 原疾患

【対象と方法】

対象: PN を 28 日以上必要とした外科症例  
短腸症候群 (+ 腸管機能不全)

年齢: ~乳児以下の症例

方法: retrospective single-center cohort study

期間: 2006 年 1 月~2010 年 12 月

IFALD の定義: Type 1 (early): 6 週間以上持続する alkaline phosphatase (ALP) の上昇 (正常上限の 1.5 倍以上)

Type 2 (established): 上記に加え、総ビリルビン 50  $\mu\text{mol/L}$  以上 (直接ビリルビンは総ビリルビンの 50% 以上) の上昇

Type 3 (late): 上記に加え末期の臨床的に肝病態を呈するもの

(British Society of paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines)

静脈栄養は ESPEN などの guidelines に則り、個々の症例に応じた tailor made の処方  
静脈用脂肪製剤は 20% Intralipid (ダイズ油由来) が基本

ALP,  $\gamma$ -GTP が正常上限の 1.5 倍以上が 2 週間 (未熟児の場合は 1 週間) 持続した場合には Lipofundin (MCT) あるいは SMOF (MCT, ダイズ, オリーブ, 魚油) に変更した。  
経腸栄養はなるべく早期に開始し、順応を促した。

診断 (原疾患), PN 期間, 敗血症 (血液培養陽性) などについて検討

【結果】

87 例 (男 50 例, 女 47 例)

49 例 (56%) が未熟児

PN 開始: 27 日 (中央値: 1~347 日)

PN 期間: 62 日間 (中央値: 28~310 日間)

53 例 (61%) が 1 回以上の敗血症を来した

原疾患: NEC: 37 例 (43%)

腹壁欠損: 21 例 (24%)

先天性腸閉鎖: 25 例 (29%)

IFALD: 29 例 (33%) に発症

重症度は Type 1 (7 例)

Type 2 (13 例)

Type 3 (9 例)

IFALD (と重症度) は、PN 期間、性別と関連あり

IFALD (と重症度) は、敗血症、原疾患、未熟児との関連はなし

(Table 1, Fig. 1)

予後 (臨床経過) フォローアップの中央値 24 ヶ月 (5-62 ヶ月)

小腸、肝臓移植への紹介はなし

IFALD は 2 例を除き内科的に管理された  
2 例に STEP を施行 (1 例は敗血症で死亡、もう 1 例は IFALD 軽快し、HPN に移行後、

PN から離脱した)

IFALD は 17 例 (59%) で軽快した

長期 PN 例 (全例) のうち 61 例 (70%) は  
PN から離脱した

12 例 (14%) は HPN を要した

13 例 (15%) が死亡したが、9 例が PN に関  
連したものであった

(8 例が敗血症、1 例が肝不全)

13 例のうち 5 例が IFALD 発症症例であった

13 例のうち 8 例は未熟児症例であった

この他 2 例は横隔膜ヘルニアで重度の肺高  
血圧であった

(Bishay M, Pichler J, Horn V, et al.  
Intestinal failure-associated liver disea  
se in surgical infants requiring long-te  
rm parenteral nutrition. Journal of Pedi  
atric Surgery (2012) 47, 359-362)

(8) 米國小児外科学会 Outcomes and  
Clinical Trials Committee による PNAC/I  
FALD に関する systematic review

1. Parenteral nutrition-associated chol  
estasis (PNAC) に関連した栄養以外  
のリスク因子

・早期産/低体重出生は PNAC 発症のリ  
スクを増大するか?

未成熟は PNAC の独立した危険因子  
とするいくつかの報告はあるが  
(class III) 多変量解析を含む別の  
報告ではこれを支持していない  
(classes II and III)

PN を受けた 267 例の新生児、32 週  
未満の新生児は、36 週以降に比べ  
高ビリルビン血症の発症が有意に高  
く (13.7% vs 1.4%)、ビリルビン値  
の最大値も高かった。

多変量解析においても早期産は胆汁  
鬱滞発症に関連した。

1366 例の 14 日間以上 PN を受けた  
新生児の解析で、29% に高ビリルビ  
ン血症を認め、低体重出生はリスク  
因子であった。

79 例の胆汁鬱滞症例の case control  
study では、胆汁鬱滞群において低体  
重出生時の割合が高かった。

PNAC に対するタウリンの効果に関  
する前方視的試験では、早期産  
PNAC の発症には関連がなかった。

低体重出生児に対するフルコナゾル  
の予防的投与の研究では、胆汁鬱滞  
の発症頻度は 31% で、胆汁鬱滞例で  
は有意に出生体重が低かったが、多  
変量解析では胆汁鬱滞の発症と出生  
体重の間に関連を認めなかった。

(多変量解析で出生週数/出生時体重  
が独立した因子とならないのは、  
他により関連の強い因子 (NEC)

が存在するためか?)

・どのような外科的原疾患/病態が

PNAC の発症に関連するか?

壊死性腸炎は PNAC の有意な危険因  
子である (classes II and III)

いくつかの報告によると、特定の原  
疾患が PNAC 発症のリスク因子とな  
ることを示している。

Spencer らは、壊死性腸炎 (NEC)  
は PNAC 発症の有意な予測因子であ  
ると報告している。

腹壁破裂と腸閉鎖は PNAC 発症のリ  
スク因子ではなかった、しかしこれ  
は解析した症例数の不足による結果

であろう。

Christensen らは、外科的 NEC、腹壁破裂、腸閉鎖は臍帯ヘルニア、横隔膜ヘルニアと比べ、PNAC の発症リスクが高いと報告している。

前述の胆汁鬱滞症例の case control study では、NEC の 51% は胆汁鬱滞を呈し、胆汁鬱滞なし群における NEC の割合は 7% であった。

フルコナゾルの予防的投与の研究でも、単変量および多変量解析において、NEC は胆汁鬱滞発症に有意に関連していた。

- PN 期間は IFALD の発症に関与するか？

PN 期間は PNAC 発症の有意な予測因子であることを利用可能な多くのデータは支持している (class III)。

- 敗血症の発症頻度は IFALD の発症に関与するか？

敗血症は PNAC の発症において重要な役割を果たしていることを多くの研究は支持している (class III)。

- 腸内細菌叢の制御は IFALD の発症や重症度に関与するか？

小規模の preliminary なデータではあるが、抗生剤治療によるバクテリアトランスロケーションの予防は、肝細胞障害を軽減するとしている。PNAC 予防のためにルーチンにこの治療を推奨するだけの、データは現在のところ不十分である (class III, level U)。

## 2. PNAC と脂肪エマルジョン製剤

- 通常のダイズ由来脂肪製剤に含まれる特定の成分が胆汁鬱滞、肝障害を

起こす？

- ダイズ由来脂肪製剤の投与制限は IFALD/PNAC の発症頻度を減らすか？

静注用脂肪製剤の制限 (IFER) 1g/kg 週 2~3 回投与は、有害な成長障害を来すことなく、総ビリルビンの上昇を軽減する (Class III, Grade B)。ダイズ由来脂肪製剤 (SLE) の制限は PNAC を来した患児 (新生児/乳児) に対し適応されるべきである (Class III, Grade B)。

- 非ダイズ由来の脂肪製剤は IFALD/PNAC の発症頻度を減らすか？

魚油由来脂肪製剤 (fish oil-based lipid emulsion, FOLE) は必須脂肪酸を十分に含み必須脂肪酸欠乏を予防し、PN に完全に依存している患児の成長を促すことが可能である (Class IV)。

FOLE の PNAC/PNALD を来した患児への使用は安全で、PNAC/PNALD の回復に有効である (Class II/III, Grade B)。

PNAC の治療として、一時的な SLE の静脈投与と魚油の経腸投与の併用を推奨するエビデンスは比較的弱い (Class III)。

- 混合脂肪製剤は IFALD/PNAC の発症頻度を減らすか？

PNAC の治療として、SMOF などの混合脂肪製剤の使用を推奨するエビデンスは比較的弱い (Class II, Grade U)。

- ## 3. PNAC の予防における脂肪以外の栄養的配慮

- ・アミノ酸/タンパク質の初期投与量、増量速度、最終投与量は総投与熱量とは独立して、IFALD 発症に影響を与えるか？

タンパク質の初期投与量、増量速度、最終投与量は PN を受けている。

新生児の PNAC 発症リスクを増加しないことを支持する比較的強いエビデンスが存在する (Class I/II)。PN 期間、累積総量が PNAC 発症において主に関与することを示している。

- ・どのようなアミノ酸製剤が IFALD/PNAC の発症頻度を減らすか？

Aminosyn が trophamine や他の市販されているアミノ酸製剤と比べ PNAC 発症を予防するかに関しては、相反する Class III の根拠が存在し、エビデンスは比較的弱い。

- ・通常の静脈栄養処方に肝機能改善効果を期待できるアミノ酸を補助的に添することによって、IFALD/PNAC の発症頻度と重症度を軽減するか？

肝機能改善効果を期待できる特定のアミノ酸や choline などをルーチンに添加することは、PN を受けている新生児 PNAC 発症の戦略的予防を支持するエビデンスは比較的弱い (Class IV, Grade C)。しかし NEC のような PNAC 発症リスクの高い集団に対し、trophamine を添加することは、PNA 発症率を軽減する可能性を示す Class III のエビデンスが存在する。

- ・どのような微量元素や微量栄養素を、IFALD/PNAC の発症頻度を減らすために付加あるいは除去すべきか？

PNAC の発症を予防するために銅やマグネシウムをルーチンに PN 処方から除去すべきであるとするを支持する論拠は比較的弱い (Class III/IV, Grade B)。しかしながら PNAC を発症した PN 依存患児においては、これら微量元素の血清濃度はこまめに測定し、過剰投与のないよう監視すべきである。

- ・患児が早期からの経腸栄養に耐えるのであれば、経腸栄養を早期に開始することは、IFALD/PNAC の発症頻度と重症度を軽減するか？

PNAC の発症率と重症度を軽減するための戦略として経腸栄養の有用性を支持する比較的強いエビデンスが存在する (Class II, Grade B)。

- ・cyclic PN は IFALD/PNAC の発症頻度と重症度を軽減するか？

予防的な cyclic PN の PNAC 発症率軽減に関してはやや弱いエビデンスしか存在しない (Class III, Grade C)。新生児など、特にグリコーゲンの貯蓄のない未成熟児においては、低血糖発症リスクに配慮し、ある程度の補助的な経腸栄養なしには cyclic PN を行わない方が無難であろう。

#### 4. PNAC の予防、治療における補助的の内

## 科治療

- ・CCK-OP (Sincalide)は乳児 IFALD の予防/治療として有効か？

PNAC の予防、治療のためにルーチンに新生児/乳児に対し CCK-OP を使用することは推奨されない( Class I/III, Grade A )

- ・胆汁酸の補充的経口投与は乳児 IFALD の予防/治療として有効か？

胆汁酸の補助低経口投与はPNAC の検査成績を改善する可能性がある ( Class III, Grade C )

- ・エリスロマイシンは乳児 IFALD の予防/治療として有効か

エリスロマイシンの投与は新生児/乳児の消化管運動を促し、経腸栄養への耐性を促進することにより、PNAC 発症を防ぐ可能性がある ( Class II, Grade C )

- ・その他( コレスチラミン、ステロイド、フェノバルビタールなど) これらの薬剤の使用を推奨する根拠はほとんどない。

(S.J.Rangel, C.M.Calkinsb, R.A.Cowlesc, et al. Parenteral nutrition-associated cholestasis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. Journal of Pediatric Surgery (2012) 47, 225-240)

## 今後、企画している臨床研究と治験

本剤は1998年にドイツで承認されてから、欧州を中心に世界35カ国で承認されている。ただし、その承認内容は静脈栄養における3系長鎖系脂肪酸の補給であり、IFALDの

治療を目的とする場合に比べて用量も少ない。また小児に対する適応も有せず、4週間以内という投与期間制限もある。

栄養技術の進歩により、腸管機能が著しく障害されても、静脈栄養によって生命を維持することが可能となった。しかし上述のごとく、静脈栄養の経過で、大豆油を中心とした静脈栄養が長期間続けられていると、肝障害( IFALD )を引き起こすことが判明してきた。IFALDの発現は特に新生児、乳児で顕著で、死に至ることも少なくない。肝硬変に至ると、腸管および肝臓の移植以外に救命の道はない。しかし日本では小児の脳死ドナーは極めて少なく、こうした移植手術を実施することは、実際には極めて困難である。

こうしたなかで、IFALDに対する本剤の有効性が国内外から報告され、3の脂肪酸を豊富に含む本剤が、IFALDに対する唯一の薬剤治療として期待された。

ボストン小児病院などにおけるIND試験を受けて、米国では2007年10月10日に、本剤は、IFALDを適応とするオーファン医薬品の申請を行い、2008年2月27日にオーファン医薬品としての指定を受けている。

ボストン小児病院などにおけるIND試験は2012年に終了予定で、その後本剤のFDA承認が期待されたが、比較対照群である Intralipid投与群が後方視的な歴史対照であるためバイアスがかかるとしてFDAは承認に難色を示しており、本剤の開発は難航している。

日本では2012年の未承認薬・適応外薬要望として、日本外科学会より厚生労働省に本剤の要望書が提出され、医療上の必要性



の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、開発すべきとの要請が出された。

<http://www.mhlw.go.jp/topics/2012/03/dl/youbousyo-110.pdf>

<http://www.mhlw.go.jp/topics/2012/03/dl/kigyoudenkai-103.pdf>

これを受けて、開発企業、フレゼニウスカービ ジャパン株式会社（以下、FKJ社）は本剤をIFALDに対する治療薬として2012年7月に希少疾病用医薬品指定申請を行った。しかしIFALDの適応に対する作業が進まず、2014年2月現在、希少疾病用医薬品指定承認は受けていない。本分担研究施設である東北大学は2013年10月医師主導治験について薬事戦略事前相談を行った。

このような状況のもと、IFALDに対する本剤の医療ニーズと有用性を明らかとし、日本国内における本剤の治験、開発を推進するため、FKJ社および国内の連携企業とも協議を継続している。

#### <参考文献>

- 1 ) Kelly DA: Intestinal failure-associated liver disease: What do we know today? . Gastroenterology , 130:S70-S77 , 2006 .
- 2 ) 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 , 4442 : 80-83 , 2009 .
- 3 ) 加藤純子, 橋本悦子, 高崎健: 中心静脈栄養によるNASH . 肝胆膵 , 44 : 477-484 , 2002 .
- 4 ) 日本肝臓学会編: NAFLDの病因・病態 .NASH・NAFLDの診療ガイド . Pp14-23 , 文光堂 , 東京 , 2007 .
- 5 ) Day CP, James OFW : Steatohepatit

is: A tale of Two“ Hits ” .Gastroenterology , 114:842-845 , 1998 .

- 6 ) 吉田英生, 黒田浩明, 松永正訓, 他: 短腸症候群患児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 ,32 : 198-203 ,2000
- 7 ) 和田 基、工藤博典、山木聡史、他:小腸移植の歩みと世界の趨勢と展望 . 移植、46: 100-105、2011
- 8 ) Wales PW, de Silva N, Kim J, et al . Neonatal short bowel syndrome: population-based estimates of incidence and mortality rates. J Pediatr Surg 2004; 39:690-695.
- 9 ) Sondheimer JM, Asturias E, Cadnapaphornchai M, et al : Infection and cholestasis in neonates with intestinal resection and long-term parenteral nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998;27:131-137.
- 10 ) Teitelbaum D, Drongowski R, Spivak D, et al: Rapid development of hyperbilirubinemia in infants with the short bowel syndrome as a correlate to mortality: possible for early small bowel transplantation. Transplantation Proc. 28: 2699-2700, 1996
- 11 ) 平成 23 年度厚生労働省科学研究補助金( 難治性疾患克服研究事業 ) 「小腸機能不全の治療指針作成に関する研究」総括・分担研究報告書
- 12 ) 和田基, 工藤博典, 西功太郎、

- 他：小腸移植と腸管機能回復支援プログラムの現状と課題 日本臨床 68 巻増刊号 3 静脈・経腸栄養 353-357, 2009
- 1 3 ) 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 46(7), 1108-1114, 2010
- 1 4 ) 和田基, 工藤博典, 西功太郎  
他: 肝機能障害を伴う短腸症候群に対する 3 系脂肪製剤の効果. 小児外科 42 (9), 975-978, 2010
- 1 5 ) 森井 真也子、吉野 裕顕、蛇口 琢、  
他: 腸管不全合併肝障害に対して 3 系脂肪製剤を投与した 2 症例の検討: 小児外科 43: 380-387, 2011
- 1 6 ) 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 42 (9), 912-918, 2010
- 1 7 ) Diamond IR , Sterescu A , Pencharz PB , et al : Changing the paradigm : Omegaven for the treatment of liver failure in pediatric short bowel syndrome . J Pediatr Gastroenterol Nutr , 48:209-215 , 2009 .
- 1 8 ) 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 , 121:e678-686 , 2008 .
- 1 9 ) Puder M, Valim C, Meisel JA, *et al*: Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. Ann Surg. 250(3):395-402 2009
- 2 0 ) de Meijer VE, Gura KM, Meisel JA, Le HD, Puder M: Parenteral fish oil monotherapy in the management of patients with parenteral nutrition-associated liver disease. Arch Surg. 45(6):547-51 2010

#### 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）

腸管不全の小腸移植の適応基準の研究

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基礎的資料を得るため、その実態を明らかにする必要があるため、小腸移植の適応基準を策定し、今後の希少難治性消化管疾患の治療水準の向上を求めることである。

【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。また、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。 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参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。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。

## 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 output stoma)
  - 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

デスモイド腫瘍

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。

#### 1. 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。

#### 2. 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。

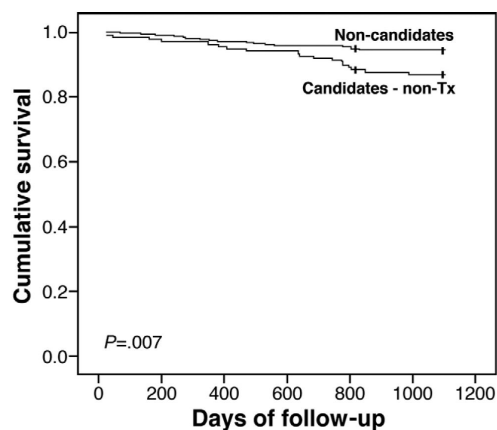
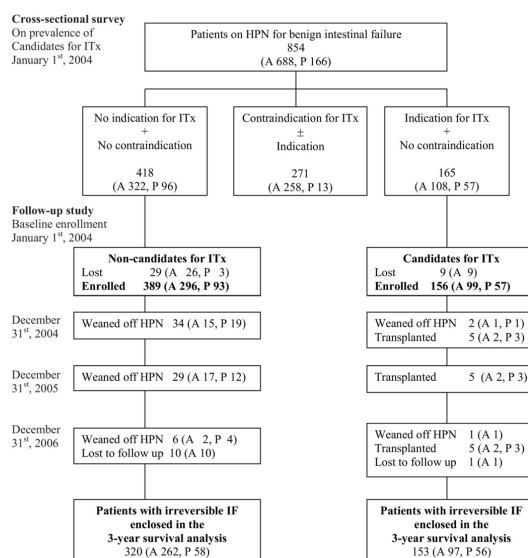
**Status 3:** 中心静脈栄養法の維持が不可能になりつつある状態。

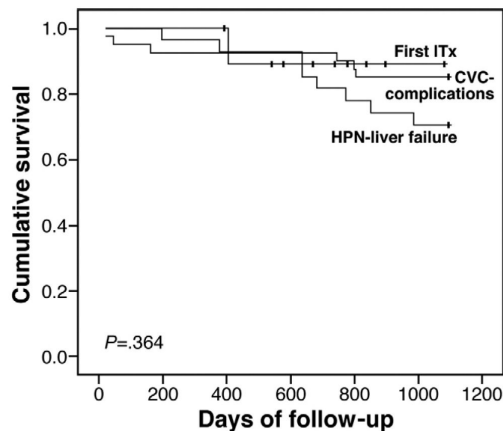
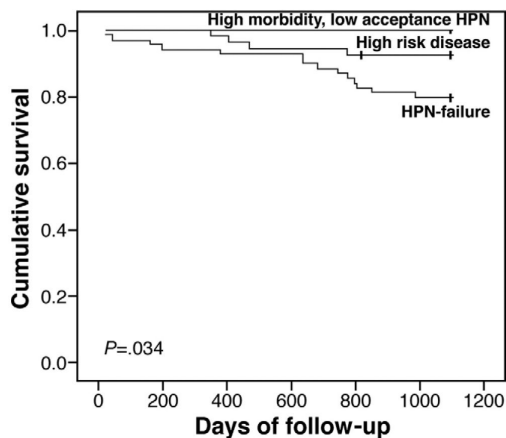
#### D . 考察

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。

## F . 健康危険情報

該当する情報はなし

<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

## 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
- 15) Miyagawa S, Takama U, Nagashima H, Ueno T, Fukuzawa M. Carbohydrate antigens. *Curr Opin Organ Transplant.* 2012; 17:174-9
- 16) Ikeda K, Yamamoto A, Nanjo A, Inuinaka C, Takama Y, Ueno T, Fukuzawa M, Nakano K, Matsunari H, Nagashima H, Miyagawa S. A cloning of cytidine monophospho-N-acetylneuraminic acid hydroxylase from porcine endothelial cells. *Transplant Proc.* 2012; 44:1136-8
- 17) 上野豪久, 福澤正洋 . 本邦小腸移植登録 *移植* 2012; 47(6) p450-3

## 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
- 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, 奈良啓悟, 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<sup>1</sup>, 和田基<sup>2</sup>, 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
- 7) Ueno T, Wada M, Hoshino K, Sakamoto S, Furukawa H, Fukuzawa

- M. National Survey of Patients with Intestinal Motility Disorder Who Are Potential Candidate for Intestinal Transplantation in Japan The Transplant Society Berlin, Germany 2012.7.17
- 8) Ueno T, Fukuzawa M. A REPORT OF JAPANESE PEDIATRICINTESTINAL TRANSPLANT REGISTRY International Pediatric Transplant Association Regional Meeting Nagoya, Japan 2012.9.23
- 9) 曹 英樹, 上原 秀一郎, 上野 豪久, 和佐 勝史, 山田 寛之, 近藤 宏樹 小児腸管不全症例にたいする在宅静脈栄養の現状と問題点 30年の経験より 日本小児消化器肝臓学会(39) 大阪市 2012.7.14-15
- 10) 曹 英樹, 奈良啓悟, 中畠憲吾, 銭谷昌弘, 井深奏司, 正畠和典, 野村元成, 上野豪久, 上原秀一郎, 大植孝治, 臼井規朗. 小児に対する経皮内視鏡的胃瘻造設術における透視の有用性 日本小児内視鏡外科・手術手技研究会(32) 静岡市 2012.11.1-2
- 11) 上原 秀一郎, 曹 英樹, 井深 奏司, 奈良 啓悟, 上野 豪久, 大植 孝治, 臼井 規朗, 池田 佳世, 近藤 宏樹, 三善 陽子 プロビアクカテーテル長期留置後抜去困難となり、カテーテルに対するDLSTが強陽性を示した1例 第42回日本小児外科代謝研究会 静岡 2012.11.2
- 12) 上原秀一郎, 曹英樹, 和佐勝史, 大石雅子, 福澤正洋 在宅中心静脈栄養施行症例における経静脈的セレン投与の取り組みとその意義 第23回日本微量元素学会 東京・千代田区 2012.7.6
- 13) 上野 豪久, 福澤 正洋 腸管不全患者における小腸移植適応の検討 第24回日本小腸移植研究会 京都 2012.3.17
- 14) 上野 豪久, 和田 基, 星野 健, 阪本靖介, 岡本晋弥, 松浦 俊治, 古川博之, 福澤 正洋 小児腸管不全患者における小腸移植適応の検討 第49回日本小児外科学会学術集会 横浜 2012.5.16
- 15) 上野豪久, 中畠憲吾, 銭谷昌宏, 井深奏司, 正畠和典, 野村元成, 奈良啓悟, 上原秀一郎, 曹英樹, 大植孝治, 臼井規朗. 当科における小児生体肝移植後の栄養管理 - 経管栄養と中心静脈栄養 - "第42回 日本小児外科代謝研究会 静岡 2012.11.2

#### 4. 単行本

- 1) Ueno T. et.al. Marginal Donor. ECD for small Intestinal Transplant 2014 p 259-268
- 2) 上野豪久, 浅野武秀監修 脳死ドナーからの臓器摘出と保存:小腸 移植のための臓器摘出と保存 2012. p144-153

#### H . 知的財産の出願・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）

小腸移植免疫抑制ガイド

仁尾 正記 東北大学大学院 医学系研究科 小児外科学分野 教授  
和田 基 東北大学大学院 医学系研究科 小児外科学分野 准教授

**研究要旨**

臨床小腸移植は国際的にも実施数が少なく、免疫抑制に関する臨床研究もエビデンスレベルの高いものは少ない。多くの施設で通常使用される免疫抑制剤は国内保険適応外、未承認薬のものも少なくない。

国内で臨床小腸移植を実施、推進するためには、各種免疫抑制剤の使用状況、成績などの情報を収集し、標準的な免疫抑制プロトコルを検討し、その成績、成果を評価していく必要がある。

小腸移植の導入免疫抑制、維持免疫抑制、拒絶反応の治療に使用される免疫抑制剤について、国内外の承認の状況、保険適応の状況に基づいて分類し、作用機序、薬物動態、効能効果、安全性に関する情報、文献情報を記載し、小腸移植免疫抑制プロトコルにおける使用法について検討した。

本研究成果を元に、本邦における標準免疫抑制プロトコルを検討、立案し、小腸移植の先進医療 B として申請し、多施設共同臨床研究でその成績、効果を評価する予定である。

## A . 研究目的

臨床小腸移植は国際的にも実施数が少なく、免疫抑制に関する臨床研究の多くは、施設ごとのシリーズの報告が大半で、比較研究などのエビデンスレベルの高いものは極めて少ない。小腸移植の免疫抑制に関するシステマティックレビューに基づいたガイドラインの作成も技術的には可能と思われるが、国際的にもこれまでにない状況である。

臨床小腸移植において通常使用される免疫抑制剤、免疫抑制プロトコルには、保険適応外、未承認薬の薬剤が含まれている。

国内で臨床小腸移植を実施し、推進するために、各種免疫抑制剤の使用状況、成績などの情報を収集し、標準的な免疫抑制プロトコルを検討し、その成績、成果を評価していく必要がある。

## B . 研究方法

小腸移植で使用される免疫抑制剤と国内外の承認の状況、保険適応の状況について記載し、

- (A)小腸移植の保険適応あり、
- (B)小腸移植の保険適応なし、他の臓器移植の免疫抑制において保険適応あり、
- (C)臓器移植の免疫抑制としての適応はないが、免疫抑制以外の用法で国内薬事承認あり、
- (D)国内未承認薬、製造、販売が中止されている薬剤などに分類した。

(D)未承認薬、製造、販売が中止されている薬剤は今回のガイドから除外した。

いくつかの保険適応外薬は、小腸移植を実施する上で、また小腸移植の成績向上を得

る上で必須と考えられるため、(B)(C)に分類される薬剤を含めたガイド(システマティックレビューに基づく所謂ガイドラインではない)を作成した。

メチルプレドニゾロンなどの副腎皮質ホルモン製剤は臓器移植後の拒絶反応、免疫反応の抑制に広く用いられており、適応に小腸移植などの臓器別の記載はないが、ここでは(A)に分類した。

保険適応外の薬剤は、臨床研究における倫理指針を遵守し、その副作用、危険性などについて十分に説明を行い、同意を得た上で、倫理委員会などの承認の元、臨床研究の一環として、使用するのが望ましい。

小腸移植の先進医療Bへの申請において、標準(導入)免疫抑制プロトコルを申請し、多施設共同臨床研究での評価を行う予定である。

## C . 研究結果 D . 考察

### 1) 導入免疫抑制

移植前後(多くは術中あるいは直後)に細胞性あるいは液性免疫を強く抑制する抗体製剤などを使用する免疫抑制法。小腸移植の90%以上の症例でいずれかの導入免疫抑制療法が行われている。導入免疫抑制療法により小腸移植の短期成績は向上した。長期成績の向上には液性免疫を含めた制御が必要と思われる。

サイモグロブリン(A):「腎、肝、心、肺、脾、小腸移植後の急性拒絶反応の治療」の保険適応あり。

導入免疫抑制(急性拒絶反応の抑制)の適応については医療上必要性の高

い適応外薬に他の臓器移植とともに要望中。

抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン使用ガイド(小腸移植)に収載。

シムレクト(B):「腎移植後の急性拒絶反応の抑制」のみ適応あり

医療上必要性の高い適応外薬に他の臓器移植とともに要望

使用ガイド(小腸移植)は適応外のため未収載

リツキサン(C): 血液型不適合腎移植の治験済み。血液型不適合肝移植とともに保険適応申請中

医療上必要性の高い適応外薬に他の臓器移植とともに要望中

使用ガイド(小腸移植)は適応外のため未収載

ゼナパックス(D): 小腸移植の導入免疫抑制療法として国内未承認の薬剤であるが、かつては国内でも使用された。現在、製造、販売が中止されている。

カンパス 1H (D): 悪性リンパ腫などの治療薬として開発されたが、臓器移植における導入免疫抑制療法にも使用されている。欧米では多発性硬化症の適応承認を受けている。

## 2) 維持免疫抑制

小腸移植における拒絶反応の抑制のため、移植後長期(原則的には生涯)にわたり服用される薬剤。カルシニューリン阻害剤を主体とし、ステロイド、代謝拮抗剤などが併用される。

プログラフ、グラセプター、サンディミュン、ネオーラルは「**小腸移植**にお

ける 拒絶反応の抑制」(維持免疫抑制)の保険適応あり

カルシニューリン阻害剤

プログラフ、グラセプター(A):「**小腸移植**における拒絶反応の抑制」の保険適応あり

サンディミュン、ネオーラル(A):「**小腸移植**における拒絶反応の抑制」の保険適応あり

代謝拮抗剤

セルセプト(B):「腎、心、肝、膵移植における拒絶反応の抑制」の適応あり

最近の米国 UNOS データでは小腸移植症例の 40%で使用されている

mTOR 阻害剤

ラパミューン(D): 小腸移植後の維持免疫抑制としてプログラフなどを併用、あるいは単独で一部の施設で使用され、国際小腸移植登録の報告では長期成績良好。

サーティカン(B):「腎移植、心移植における拒絶反応の抑制」の適応あり  
使用ガイド(小腸移植)は保険適応外のため未収載

ラパミューン(シロリムス)の誘導体

副腎皮質ホルモン

ステロイド(メチルプレドニゾロンなど)(A):多くの症例で、プログラフなどのカルシニューリン阻害剤と

併用されている。

### 拒絶反応の治療

拒絶反応発症時の治療。通常の急性拒絶反応に対する治療の他、小腸移植においては抗体関連拒絶反応、腸管免疫に関連した難治性の拒絶反応にも対応する必要がある。

・ステロイドパルス(リサイクル)(A) : 初期あるいは軽度の急性拒絶反応に対して使用される。

・サイモグロブリン(A) : 「腎、肝、心、肺、脾、小腸移植後の急性拒絶反応の治療」の保険適応あり。中等度以上あるいは進行性の急性拒絶反応に対して使用される。

オルソクローン OKT3 (D) : 腎移植後の急性拒絶反応の治療を適応とし、腎移植以外の臓器移植、小腸移植後の急性拒絶反応の治療に使用されていたが、現在は製造、販売が中止されている。

・リツキサン(C) : ステロイド抵抗性、難治性拒絶反応および抗体関連拒絶反応の治療として使用される。

### プロテアソーム阻害剤

ベルケイド(C) : リツキサンや免疫グロブリン大量療法などによる治療に抵抗性の抗体関連型拒絶反応の治療に使用される。移植後のドナー特異的抗体の出現の有無が小腸移植の成績に関連するとの報告あり。

日本移植学会(臨床腎移植学会)より「臓器移植における抗体関連型拒絶反

応の治療」を要望する効能・効果として医療上必要性の高い適応外薬に要望されている。

### 抗 TNF- 抗体製剤

レミケード、ヒュミラ(C) : 小腸移植後の既存の治療に抵抗性を示す難治性拒絶反応に対し効果があるとの報告あり。

腸管ベーチェット、クローン病、潰瘍性大腸炎に対する適応あり、腸管特有の免疫反応に有効と思われる。

国外、他臓器においても拒絶反応の治療の適応はなし

## サイモグロブリン

### 一般名：

和名：抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン

洋名：Anti-human Thymocyte Immunoglobulin, Rabbit

### 製品名：

サイモグロブリン<sup>®</sup>点滴静注用 25mg

### 製造販売業者名及び連絡先：

サノフィ株式会社 (Sanofi K.K.)

〒163-1488 東京都新宿区西新宿

三丁目 20 番 2 号

TEL 03-6301-3000 (代表)

### 背景、概要：

サイモグロブリンは、ヒトの胸腺細胞を抗原とし、ウサギを免疫して得られた抗血清から分離精製されたポリクローナル抗体で、免疫グロブリン G に属するたんぱく質である。

国内においては 2008 年に中等度以上の再生不良貧血、造血幹細胞移植の前治療、造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病の効能・効果で承認され、2011 年に腎移植後の急性拒絶反応の治療の効能・効果が追加承認された。2014 年 9 月には肝、心、肺、脾、小腸移植後の急性拒絶反応の治療に対する効能・効果が追加承認された<sup>1)</sup>。

### 作用機序：

サイモグロブリンは、T 細胞表面抗原 (CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD25、TCR) ならびに白血球表面抗原 (CD11a) に対して高い親和性を示すポリクローナル抗体であり、これらの抗原に結合して、主に T 細胞に細胞障害性を示す<sup>1)</sup>。

### 薬物動態：

腎移植後の急性拒絶反応の治療として、

サイモグロブリン 1.5 mg/kg/日を 7~14 日間、1 日目は 6 時間以上、2 日目以降は 4 時間以上かけて点滴静注したところ、観察期間中の平均最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) は投与日数 10 日 (23 例) で 135  $\mu$ g/mL、14 日 (10 例) で 171  $\mu$ g/mL であった<sup>1)</sup>。また、腎移植レシピエントに 1.25 mg/kg/日を投与したとき、総血清ウサギ IgG 濃度は 10~40  $\mu$ g/mL を示し、半減期は 2~3 日であった<sup>7)</sup>。

### 効能・効果：

サイモグロブリンは腎移植後の急性拒絶反応の治療に対して適応を取得しており、原則としてステロイド療法で十分な治療効果が得られない場合に使用することとされている<sup>1)</sup>。

また、小腸移植後の急性拒絶反応の治療に対する適応取得時のサイモグロブリンの国内使用実態調査結果では、小腸移植後の急性拒絶の治療として 7 例に使用され、すべての症例で有効であったと報告されている<sup>2)</sup>。

肝移植において、導入療法でサイモグロブリンを使用した場合、急性拒絶反応の発現が減少すると報告されている<sup>8)</sup>。また、導入療法としてサイモグロブリンとステロイドをプロスペクティブに比較した試験において、拒絶反応の発現が同程度であったとの報告<sup>9)</sup>、レトロスペクティブな検討であるが、サイモグロブリンの導入療法により、拒絶反応の発現が減少したという報告<sup>10)</sup>、拒絶反応発現率が低い傾向 (16% vs 26%) が見られたとの報告<sup>11)</sup>、1 年以内の急性拒絶反応発現率が有意に低かったとの報告がある<sup>12)</sup>。

### 小腸移植において期待される適応、効能及び効果：

小腸移植時の導入免疫抑制療法 (小腸移植後の拒絶反応の抑制)

小腸移植後の急性拒絶反応の治療

### 小腸移植免疫抑制プロトコルにおける使用方法等：

小腸移植時の導入免疫抑制療法 (拒絶反

応の抑制)

- 1) 6mg/kg (体重 1kg あたり 6mg) を Day 0 (小腸移植時), 4mg/kg (体重 1kg あたり 4mg) を Day1 に点滴静注 (Pittsburgh 大学のプロトコル)
- 2) 2mg/kg (体重 1kg あたり 2mg) を Day 0 (小腸移植時) Day 2, 4, 6, 8 に計 5 回点滴静注 (Miami 大学のプロトコル、リツキサン、シムレクトと併用)
- 3) 1.5~2.5mg/kg (体重 1kg あたり 1.5~2.5mg) を Day 0 (小腸移植時) Day 1~6, に計 7 回点滴静注 (急性拒絶反応の治療の用法、用量に準拠したプロトコル)

小腸移植後の急性拒絶反応の治療

1.5~2.5mg/kg (体重 1kg あたり 1.5~2.5mg) を 1 日 1 回に計 7~14 回点滴静注

Infusion reaction を軽減させるために、本剤投与前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行い、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮する。

例：アセトアミノフェン (ピリナジン<sup>®</sup>、カロナール<sup>®</sup>など) 500mg (10 mg/kg)  
ヒドロキシジン塩酸塩注射液 (アタラックス P<sup>®</sup>) 50 mg (1.0 mg/kg) 静注  
メトクロプラミド (プリンペラン<sup>®</sup>)  
嘔気時屯用 10mg

#### 承認、適応に関する情報：

##### 国内薬事承認の状況：

小腸移植後の急性拒絶反応の治療の適応あり。

##### 薬事承認されている適応等：

- 1 中等症以上の再生不良性貧血
- 2 造血幹細胞移植の前治療
- 3 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病
- 4 **腎移植後の急性拒絶反応の治療 (2011 年)**
- 5 **肝、心、肺、脾、小腸移植後の急性拒絶反応の治療 (2014 年 9 月)**

##### FDA (米国) での薬事承認の状況：

小腸移植の適応なし

腎臓移植後の急性拒絶反応の治療 (1998 年 2 月承認)

##### 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：

小腸移植の適応なし

フランス：移植時の免疫抑制：移植片拒絶の予防と治療、ステロイド抵抗性急性移植片対宿主病 (GVHD) の治療、血液：再生不良性貧血の治療 (1984 年 4 月 16 日)

造血幹細胞移植後の急性及び慢性移植片対宿主病の予防 (2003 年 2 月 25 日)

ドイツ：腎臓、心臓、肝臓、脾臓の移植後拒絶反応の予防、腎臓、心臓、肝臓移植片急性拒絶反応の療法、他療法が無効時の再生不良性貧血の治療 (1994 年 8 月 4 日)

英国：腎臓移植時の拒絶反応の予防、腎臓移植時のステロイド抵抗性拒絶反応の治療、心臓移植時の



拒絶反応の予防  
(2008年3月19日)

**安全性情報：**

文献<sup>1)</sup>より転記

- 1) ショック(頻度不明)、アナフィラキシー様症状(0.6%)
- 2) 感染症(肺炎、敗血症等)(15.6%)
- 3) 間質性肺炎(3.1%)
- 4) 血小板減少(45.6%)
- 5) 出血傾向...脳出血(2.5%)、下血(1.9%)、くも膜下出血、肺出血、肺胞出血、胃腸出血(いずれも0.6%)等の出血があらわれることがある。
- 6) 重篤な肝障害(9.4%)
- 7) リンパ増殖性疾患(1.3%)
- 8) 腎不全 5.9%

**文献情報：**

1. サイモグロブリン医薬品インタビューフォーム：2012年10月改訂(改訂第6版)(サノフィ株式会社)
2. サイモグロブリンの国内使用実態調査結果(小腸移植後の急性拒絶反応に対する治療):日本移植学会
3. Jorge Reyes\*, George V. Mazariegos, Kareem Abu-Elmagdet.al. Intestinal Transplantation under Tacrolimus Monotherapy after Perioperative Lymphoid Depletion with Rabbit Anti-Thymocyte Globulin (Thymoglobulin®) Am J Transplant. 2005 June ; 5(6): 1430-1436.
4. Enrico Benedetti, Mark Holterman, Massimo Asolati, Living Related Segmental Bowel Transplantation From Experimental to Standardized Procedure. Ann Surg 2006; 244: 694-699.
5. Elisabeth De Greef, Yaron Avitzur, David Grant, et.al. Infliximab as Salvage Therapy In Paediatric Intestinal Transplant With Steroid and Thymoglobulin resistant Late Acute Rejection. JPGN Volume54, Number4, April 2012
6. Tchervenkov J, Flemming C, Guttman RD, et al. Use of thymoglobulin induction therapy in prevention of acute graft rejection episodes following liver transplantation. Transplant Proc 29(7A):1997;13S-15S.
7. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20799/SPC> (英国のサイモグロブリン添付文書)
8. Busuttil RW, Klintmalm GB, Transplantation of the Liver 2nd Edition, Elsevier Saunders, 2005
9. Eason JD, Loss GE, Blazek J, et al. Steroid free liver transplantation using rabbit antithymocyte globulin induction: Results of a prospective randomized trial.

- Liver Transpl 7:693-697, 2001
10. Tchervenkov J, Flemming C, Guttman RD, et al. Use of thymoglobulin induction therapy in prevention of acute graft rejection episodes following liver transplantation. Transplant Proc 29[7A]:13S-15S, 1997
  11. Bajjoka I, Hsaiky H, Brown K et al. Preserving Renal Function in Liver Transplant Recipients with Rabbit Anti-Thymocyte Globulin and Delayed Initiation of Calcineurin Inhibitors. LIVER TRANSPLANTATION 14:66-72.
  12. Soliman T, Hetz H, Burghuber C, et al. Short-Term Induction Therapy With Anti-Thymocyte Globulin and Delayed Use of Calcineurin Inhibitors in Orthotopic Liver Transplantation. LIVER TRANSPLANTATION 2007;13:1039-1044.
  13. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00906204>
  14. Woodle ES, Peddi VR, Tomlanovich S, et al. A prospective, randomized, multicenter study evaluating early corticosteroid withdrawal with Thymoglobulin in living-donor kidney transplantation. Clin Transplant. 2010 Jan-Feb;24(1):73-83.
  15. [http://www.thymoglobulin.com/media/pdf/thymo\\_pdf\\_pi.pdf](http://www.thymoglobulin.com/media/pdf/thymo_pdf_pi.pdf) (米国のサイモグロブリン添付文書)
  16. Intestinal transplantation under tacrolimus monotherapy after perioperative lymphoid depletion with rabbit anti-thymocyte globulin (thymoglobulin). Am J Transplant. 2005 Jun; 5(6):1430-6

# シムレクト

## 一般名：

和名：バシリキシマブ（遺伝子組換え）  
洋名：Basiliximab (genetical recombination)

## 製品名：

シムレクト<sup>®</sup>静注用 20mg  
シムレクト<sup>®</sup>小児静注用 10mg

## 製造販売業者名及び連絡先：

ノバルティスファーマ株式会社  
〒106-8618 東京都港区西麻布  
4丁目17番30号  
TEL 03-3797-8000（代表）  
FAX 03-3486-6567

## 背景：

バシリキシマブは IL-2 受容体 鎖 (CD25) に対するヒト/マウス キメラ型モノクローナル抗体である。活性化 T 細胞に発現する CD25 を標的としており、より選択的に移植臓器の拒絶反応に関与する細胞を抑制することが可能である。国内においては 2002 年に腎移植後の急性拒絶反応の抑制薬として承認され、2008 年には小児用の剤型であるシムレクト小児用静注用 10mg が承認された。小腸移植においても導入療法としての有効性が報告されている<sup>1)</sup>。国内においても導入療法として使用されており<sup>2)</sup>、小腸移植に準じる肝移植においても、国内外で肝移植後の拒絶反応抑制薬として有効性が報告されている<sup>3)4)</sup>。

## 作用機序：

シムレクトは、活性化 T 細胞表面に選択的に発現する IL-2 受容体 鎖 (CD25) に対して特異的な親和性を有し、IL-2 の受容体への結合を阻害する。その結果、IL-2 受容体を介した T 細胞の活性化及び増殖を抑制し、移植後に発現する急性拒絶反応を抑制する<sup>6)7)</sup>。

## 薬物動態：

国内の新規成人生体腎移植患者（11 例、体重 42.5～88.0kg）を対象とした試験において、本剤を移植術前 2 時間以内と移植術 4 日後の 2 回、それぞれ 20mg ずつ静脈内投与したところ、血清中濃度（ELISA 法）は半減期  $8.2 \pm 2.5$  日（平均  $\pm$  標準偏差）で減衰したが、初回投与日から 44～54 日（中央値 45 日）の期間、IL-2 受容体を完全抑制（IL-2 受容体 鎖 (CD25) 発現率が 3 %以下）できる閾値濃度（ $0.2 \mu\text{g/mL}$ ）を上回る<sup>7)8)</sup>。

## 小腸移植において期待される適応、効能及び効果：

小腸移植時の導入免疫抑制療法（小腸移植後の急性拒絶反応の抑制）  
小腸移植における小腸移植の有用性においては海外において報告されており、Omaha のプログラムにおいては導入療法として使用されている<sup>1)</sup>。また、日本小腸移植研究会での小腸移植登録においても、シムレクトを導入療法として 6 例が報告されている<sup>2)</sup>。肝移植におけるバシリキシマブの有効性に関しては、いくつかの臨床試験でも報告されており、特にステロイドの使用は C 型肝炎の再発リス

クを 上げることが報告されているが<sup>9)</sup>、C 型肝陽性例にバシリキシマブを使用することで拒絶のリスクを上げることなく安全にステロイドを中止できることが報告されている<sup>10)-12)</sup>。また、腎機能障害を伴った肝移植においてバシリキシマブを使用することで、腎毒性があるカルシニューリンインヒビターの一時的な減量・中止が可能で、腎機能を保持できることが報告されている<sup>13)-16)</sup>。小児肝移植においてもバシリキシマブの有効性については報告されており、バシリキシマブを使用することで拒絶の発症率を低下させ、ステロイドが離脱できることが報告されている<sup>17)18)</sup>。

#### **小腸移植免疫抑制プロトコルにおける使用方法等：**

小腸移植時の導入免疫抑制療法（小腸移植後の急性拒絶反応の抑制）

- 1) 成人にはバシリキシマブ（遺伝子組換え）として、1 回 40mg（小児では体重 1kg あたり 1mg を越えないことを目安に 1 回 10～30mg）を静脈内に注射する。初回投与は Day 0（小腸移植時）、小腸移植後 14, 42, 70 日目（Day 14, 42, 70）に計 4 回、静注または点滴静注（Miami 大学のプロトコル、サイモグロブリン、リツキサンの併用）
- 2) 成人にはバシリキシマブ（遺伝子組換え）として、1 回 20mg（小児では 1 回 10mg）を静脈内に注射する。Day 0（小腸移植時）及び小腸移植後 3 日目（Day 3）に計 2 回、静注または点滴静注（腎移植での用法、用量に準じた投与方法）

静脈内注射に際しては、本剤バイアルを添付の溶解液（注射用水）5mL で溶解し、全量を投与する。

点滴静注を行う場合は、生理食塩液又は 5% ブドウ糖液で 50mL 以上に希釈し、20～30 分で投与する。

#### **承認、適応に関する情報：**

##### **国内薬事承認の状況：**

小腸移植における適応はない。

##### **（適応外の場合）薬事承認されている適応等：**

腎移植後の急性拒絶反応の抑制（2002 年 1 月承認）

##### **FDA（米国）での薬事承認の状況：**

小腸移植の適応なし

成人腎臓移植後の急性拒絶反応抑制（1998 年 5 月承認）

小児腎移植の効能・効果追加（2001 年 3 月）

##### **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：**

小腸移植の適応なし

成人腎移植後の急性拒絶反応抑制（1998 年 4 月承認、スイス）

1998 年 10 月 EU 各国において承認

小児腎移植の効能・効果追加（2000 年 12 月承認、EU 各国）

#### **安全性情報：**

バシリキシマブはキメラ型モノクローナル抗体であるため安全性が高く、成人肝移植患者を対象とした比較試験においてプラセボと同等の副作用の発現率であったことが報告されている<sup>20)</sup>。また小児においてもバシリキシマブ非使用群と使用

群で副作用の発現率に差がなかったことが報告されている<sup>17)18)20)</sup>。しかし、頻度は少ないものの、重大な副作用として、以下のものが報告されている<sup>22)</sup>。

(1) 重大な副作用

1) 急性過敏症反応(頻度不明):

- ・アナフィラキシー症状
- ・皮膚症状:発疹、蕁麻疹、そう痒症
- ・呼吸器:呼吸困難、呼吸不全、肺水腫、気管支痙攣、喘鳴、くしゃみ
- ・循環器:低血圧、頻脈、心不全、毛細管漏出症候群
- ・その他:サイトカイン遊離症候群

2) 感染症(5%以上):細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症(肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹等)があらわれることがある。B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれるこる。

3) 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)

4) BKウイルス腎症(頻度不明)

**文献情報:**

- 1) D. L. Sudan, S. Chinnakotla, S. Horslen, et. al. Basiliximab Decreases the Incidence of Acute Rejection After Intestinal Transplantation : Transplantation Proceedings, 34, 940-941, 2002
- 2) 日本小腸移植研究会. 本邦小腸移

植症例登録報告 :移植 2012

- 3) Knechtle SJ. Guidance for liver transplant immunosuppression. : American Journal of Transplantation 2011; 11: 886-887
- 4) Turner AP, Knechtle SJ. Induction immunosuppression in liver transplantation: a review. : Transpl Int. 26(7),673-83,2013
- 5) Onrust SV, Wiseman LR. Basiliximab. Drugs.1999; 57: 207-13.
- 6) van den Berghe,L. : Introduction to Transplant p.58-59, 1999
- 7) Haba T, Uchida K, Katayama A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a chimeric interleukin-2 receptor monoclonal antibody, basiliximab, in renal transplantation: a comparison between Japanese and non-Japanese patients : Transplant.Proc. 33(7-8),3174-3175,2001
- 8) Amlot PL, Rawlings E, Fernando ON, et al. Prolonged action of a chimeric interleukin-2 receptor (CD25) monoclonal antibody used in cadaveric renal transplantation. : Transplantation 60(7),748-756,1995
- 9) Marubashi S, Umeshita K, Asahara

- T, et al. Steroid-free living donor liver transplantation for HCV--a multicenter prospective cohort study in Japan. : Clin Transplant. 2012 Nov-Dec;26(6):857-67.
- 10) Lupo L, Panzara P, Tandoi F, et al Basiliximab versus steroids in double therapy immunosuppression in liver transplantation: A prospective randomized clinical trial.:Transplantation 2008;86: 925-931.
  - 11) Lladó L, Fabregat J, Castellote J, et al. Impact of immunosuppression without steroids on rejection and hepatitis C virus evolution after liver transplantation: results of a prospective randomized study. : Liver Transpl. 2008 Dec;14(12):1752-60.
  - 12) Marubashi S, Dono K, Nagano H, et al. Steroid-free living donor liver transplantation in adults: impact on hepatitis C recurrence. :Clin Transplant 2009: 23: 904-913.
  - 13) Cantarovich M, Metrakos P, Giannetti N, et al. Anti-CD25 monoclonal antibody coverage allows for calcineurin inhibitor “holiday” in solid organ transplant patients with acute renal dysfunction. :Transplantation 2002;73:1169-1172.
  - 14) Verna EC, Farrand ED, Elnaggar AS, et al. Basiliximab induction and delayed calcineurin inhibitor initiation in liver transplant recipients with renal insufficiency. :Transplantation 2011;91: 1254-1260.
  - 15) Martín-Mateos RM, Graus J, Albillos A, et al. Initial immunosuppression with or without basiliximab: a comparative study. :Transplant Proc. 44(9),2570-2,2012
  - 16) Marubashi S, Dono K, Nagano H, et al. Efficacy of minimal dosage of calcineurin inhibitor for living donor liver transplant recipients with preoperative renal dysfunction.
  - 17) Hepatogastroenterology. 2011 Mar-Apr;58(106):508-11.
  - 18) Spada M, Petz W, Bertani A, et al. Randomized trial of basiliximab induction versus steroid therapy in pediatric liver allograft recipients under tacrolimus immunosuppression. : Am.J.Transplant. 6(8),1913-1921,
  - 19) Gras JM, Gerkens S, Beguin C, et

al. Steroid-free,  
tacrolimus-basiliximab  
immunosuppression in pediatric  
liver transplantation: clinical  
and pharmacoeconomic study in 50  
children.:Liver Transpl. 2008  
Apr;14(4):469-77

- 20) Clinical Guidelines For  
Transplant Medications (BC  
TRANSPLANT: British Columbia 州  
のガイドライン)
- 21) Neuhaus P, Clavien PA, Kittur D,  
et al. Improved treatment  
response with basiliximab  
immunoprophylaxis after liver  
transplantation: results from a  
double-blind randomized  
placebo-controlled trial. :  
Liver Transpl.  
8(2),132-142,2002
- 22) Ganschow R, Grabhorn E, Schulz  
A, et al. Long-term results of  
basiliximab induction  
immunosuppression in pediatric  
liver transplant  
recipients.:Pediatr  
Transplant.  
2005 Dec;9(6):741-5.
- 23) シムレクト静脈注用 20mg, 10mg 医  
薬品インタビューフォーム (ノバ  
ルティスファーマ)

## リツキサン

### 一般名：

和名：リツキシマブ（遺伝子組換え）  
洋名：Rituximab (genetical  
recombination)

### 製品名：

リツキサン<sup>®</sup>注 10mg/mL

### 製造販売業者名及び連絡先：

中外製薬株式会社（ロッシュ、Roche）  
東京都中央区日本橋室町 2-1-1  
日本橋三井タワー  
TEL 03-3281-6611

全薬工業株式会社  
〒112-8650 東京都文京区大塚  
5 丁目 6-15  
TEL 03-3946-1111  
FAX 03-3946-1130

### 背景：

リツキサンは CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫などの治療薬として承認されている薬剤であるが、血液型不適合の腎臓、肝臓移植や移植後において B 細胞の活性化、抗体産生の抑制を目的として導入免疫抑制の一部として使用され、ドナー特異的抗 HLA 抗体が陽性化し、抗体関連拒絶反応の発症するリスクの高い小腸単独移植においては血液型適合あるいは一致の通常の小腸移植においても使用されている薬剤である。

### 薬理作用・作用機序：

モノクローナル抗体薬の 1 つで、がん細胞を標的として結びつく様、遺伝子工学的に設計された抗体である。

リツキサンの主成分は、リツキシマブ (rituximab) で B リンパ球上に発現する D20 というタンパク質 (マーカー) を標的 (ターゲット) とし、この CD20 へ結合する。リツキシマブと結合したリンパ腫細胞に対して、免疫反応が発生し、マクロファージがリンパ腫を異物として認識し、貪食破壊する。

B 前駆細胞が抗体を産生する B 細胞へ分化することを抑制し、ドナー、移植片に対する抗体の産生を抑制する。

### 小腸移植において期待される適応、効能及び効果：

小腸移植時の導入免疫抑制療法 (抗体関連型拒絶反応の抑制)  
ステロイド抵抗性、難治性拒絶反応、抗体関連拒絶反応の治療

### 小腸移植免疫抑制プロトコルにおける使用方法等：

- 小腸移植時の導入免疫抑制療法 (抗体関連型拒絶反応の抑制)  
初回移植、抗 HLA 抗体陰性例では、
- 1) リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量  $150\text{mg}/\text{m}^2$  を小腸移植後 1 日目 (Day 1) に 1 回点滴静注する。  
再移植、抗 HLA 抗体陽性例では、1 回量  $375\text{mg}/\text{m}^2$  を点滴静注する。
  - 2) 小腸移植後のステロイド抵抗性を示す難治性拒絶反応、抗体関連拒絶反応



の治療においては、1回量  $375 \text{ mg/m}^2$  を通常1回、効果が十分でない場合には1週間間隔で、計4回まで投与を追加する。

場合により bortezomib などのプロテアソーム阻害剤による治療後、ドナー特異的抗体の陰性化を得た後に投与を行う。

本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて10倍に希釈調製し使用する。

初回投与時は、最初の30～60分は25～50mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を30～60分毎に25～100mg/時ずつ上げて(最大400mg/時)投与する。

Infusion reaction を軽減させるために、本剤投与前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行い、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮する。

例：アセトアミノフェン（ピリナジン<sup>®</sup>、カロナール<sup>®</sup>など）500mg（10 mg/kg）  
ヒドロキシジン塩酸塩注射液（アタラックス P<sup>®</sup>）50 mg（1.0 mg/kg）  
静注  
メトクロプラミド（プリンペラン<sup>®</sup>）  
嘔気時 屯用 10mg

#### 承認、適応に関する情報：

##### 国内薬事承認の状況：

小腸移植や他の臓器移植における免疫抑制剤としての適応なし

##### （適応外の場合）薬事承認されている適応等：

1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫

2. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
4. 難治性のネフローゼ症候群
5. イブルツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与前投与

##### FDA（米国）での薬事承認の状況：

小腸移植や他の臓器移植における免疫抑制剤としての適応なし

##### 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：

小腸移植や他の臓器移植における免疫抑制剤としての適応なし

#### 安全性情報：

##### 重大な副作用

- 1) アナフィラキシー様症状、肺障害、心障害(頻度不明)：低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎(間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む)、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促進症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等が infusion reaction の症状としてあらわれることがある。
- 2) 腫瘍崩壊症候群(頻度不明)
- 3) B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪(頻度不明)
- 4) 肝機能障害、黄疸(0.1～5%未満)
- 5) 皮膚粘膜症状(頻度不明)：皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等があらわれ、死亡に至った例が報告されている。

- 6) 汎血球減少(頻度不明)、白血球減少(5～10%未満)、好中球減少(10%以上)、無顆粒球症(頻度不明注))、血小板減少(5%未満)
- 7) 感染症(頻度不明): 細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症(敗血症、肺炎等)があらわれることがある。
- 8) 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)
- 9) 間質性肺炎(頻度不明)
- 10) 心障害(頻度不明)
- 11) 腎障害(頻度不明)
- 12) 消化管穿孔・閉塞(頻度不明)
- 13) 血圧下降(頻度不明)
- 14) 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状(頻度不明): 可逆性後白質脳症症候群(症状: 痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等)があらわれることがある。また、本剤の治療終了後6か月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。
- transplantation. Transplantation 2002; 73: 1959-61.
4. Egawa H, Teramukai S, Haga H, et al. Present status of ABO-incompatible living donor liver transplantation in Japan. Hepatology 2008; 47: 143-52.
5. 江川裕人 日本に置ける ABO 血液型不適合肝移植の統計 2011 高橋公太/田中紘一編 日本 ABO 血液型不適合移植研究会 16-20 : 2012
6. Egawa H, Teramukai S, Haga H, et al. Impact of rituximab desensitization on blood-type-incompatible adult living donor liver transplantation: A Japanese multicenter study. Am J Transplant 2012; 12: 3047-60.
7. 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: 3047-60.
8. Vianna RM, Mangus RS, Fridell JA, et al. Induction immunosuppression with thymoglobulin and rituximab in intestinal and multivisceral transplantation. Transplantation 2008; 85: 1290-3.
9. Trevizol AP, David AI, Dias ER, et al. Intestinal and multivisceral

#### 文献情報:

1. Egawa H, Ohmori K, Haga H, et al. B-cell surface marker analysis for improvement of rituximab prophylaxis in ABO-incompatible adult living donor liver transplantation. Liver Transpl 2007; 13:579-88.
2. リツキサン添付文書
3. Tanabe M, Shimazu M, Wakabayashi G, et al. Intraportal infusion therapy as a novel approach to adult ABO-incompatible liver

transplantation  
immunosuppression  
protocols--literature review.

Transplant Proc 2012; 44: 2445-8.

10. Gondolesi G, Blondeau B,  
Maurette R, et al. Pretransplant  
immunomodulation of highly  
sensitized small bowel transplant  
candidates with intravenous  
immune globulin.  
Transplantation 2006; 81: 1743-6.

## プロGRAF、グラセプター

### 一般名：

和名：タクロリムス水和物、タクロリムス水和物徐放性カプセル

洋名：Tacrolimus Hydrate

### 製品名：

プロGRAF<sup>®</sup>カプセル 0.5 mg

プロGRAF<sup>®</sup>カプセル 1 mg

プロGRAF<sup>®</sup>カプセル 5 mg

プロGRAF<sup>®</sup>顆粒 0.2mg

プロGRAF<sup>®</sup>顆粒 1mg

プロGRAF<sup>®</sup>注射液 5 mg

グラセプター<sup>®</sup>カプセル 0.5 mg

グラセプター<sup>®</sup>カプセル 1 mg

グラセプター<sup>®</sup>カプセル 5 mg

### 製造販売業者名及び連絡先：

アステラス製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町 2-3-11

代表電話：03-3244-3000

### 背景、概要：

1984年、藤沢薬品工業（現アステラス製薬）の研究により筑波山の土壌細菌（ストレプトマイセス・ツクバエンス）より分離された。23員環マクロライド・マクロラクタム構造を持つ。

1993年5月に肝臓移植時の拒絶反応抑制剤として認可され、後に腎臓、肺、骨髄などの移植に用いられた。さらにアトピー性皮膚炎、重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎へも適応が拡大された。

### 作用機序：

タクロリムスは細胞内でまず FKBP (FK506 binding protein) と複合体を形成し、これがさらにカルシニューリンに結合する。そしてその NFAT 脱リン酸化反応を阻害することにより、IL-2 に代表される種々のサイトカインの発現を抑制する。これにより、細胞傷害性 T 細胞の分化増殖を抑制、細胞性免疫・体液性免疫の両方を抑制する。

### 小腸移植において期待される適応、効能及び効果：

小腸移植における拒絶反応の抑制（維持免疫抑制）

### 小腸移植免疫抑制プロトコルにおける使用方法等：

（注射液）タクロリムスとして1回0.05 mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して2-4時間かけて点滴静注する。内服あるいは経腸投与可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

（経口、経腸）タクロリムスとして1回0.15mg/kg を1日2回経口（経腸）投与する。以後、徐々に減量して有効最小量で維持する。

本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル（trough level）の血中濃度を参考にして投与量を調節する。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に

血中濃度測定を行い調整することが望ましい。なお、血中トラフ濃度が 20 ng/mL を超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意する。

(至適トラフレベル) プロトコルにより異なるが、サイモグロブリンなどを導入免疫抑制に使用した場合、移植後 3 ヶ月以内は 10~15 ng/ml、3 ヶ月以降は 5~10 ng/ml を目標に維持する。

### 承認、適応に関する情報：

#### 国内薬事承認の状況：

小腸移植における拒絶反応の抑制の適応あり

#### FDA (米国) での薬事承認の状況：

1994 年 4 月承認

#### 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：

欧州での発売が EU 発足前で各国ごとに承認を受けた。

最初は UK の 1994 年 6 月承認

グラセプターは欧州では商品名アドバグラフで承認

### 安全性情報：

#### 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者
3. カリウム保持性利尿剤投与中の患者
4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

#### 重大な副作用

- 1) 急性腎不全、ネフローゼ症候群：急性腎不全 (0.1~5%未満)、ネフローゼ

症候群 (0.1 %未満)

- 2) 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害：心筋障害 (ST T 変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等)、心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留 (各 0.1~5%未満)
- 3) 可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害：可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害 (0.1~5%未満)
- 4) 脳血管障害：脳梗塞、脳出血等の脳血管障害 (0.1~5%未満)
- 5) 血栓性微小血管障害：溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害 (0.1~5%未満)
- 6) 汎血球減少症、血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆：汎血球減少症、血小板減少性紫斑病 (各 0.1~5%未満)、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆 (いずれも頻度不明)
- 7) イレウス：イレウス (0.1~5%未満)
- 8) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens Johnson 症候群)：皮膚粘膜眼症候群 (頻度不明)
- 9) 呼吸困難：呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群 (各 0.1~5%未満)
- 10) 感染症：細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症 (15%以上) の発現又は増悪。B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎や C 型肝炎の悪化。
- 11) 進行性多巣性白質脳症 (PML)：進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明)
- 12) BK ウイルス腎症：BK ウイルス腎症 (頻

- 度不明)
- 1 3 ) リンパ腫等の悪性腫瘍 : Epstein Barr ウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫(0.1~5%未満)(初期症状:発熱、リンパ節腫大等)
  - 1 4 ) 膵炎 : 膵炎(0.1~5%未満)
  - 1 5 ) 糖尿病、高血糖 : 糖尿病及び糖尿病の悪化(0.1~5%未満)、高血糖(15%以上)
  - 1 6 ) 肝機能障害、黄疸 : AST(GOT)、ALT(GPT)、GTP、Al P、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

#### 文献情報:

1. Intestinal transplantation with alemtuzumab (Campath-1H) induction for adult patients. Nishida S et al: Transplant Proc.2006; 38(6):1747-9
2. Results of intestinal and multivisceral transplantation in adult patients:Italian experience. Lauro A et al: Transplant Proc.2006; 38(6): 1696-8
3. Intestinal transplantation under tacrolimus monotherapy after perioperative lymphoid depletion with rabbit anti-thymocyte globulin(thymoglobulin). Reyes J et al: Am J Transplant.2005; 5(6) :1430-6
4. Immunosuppressant strategies for intestinal transplantation:a review of tolerogenic regimen. Flynn B et al: Prog Transplant.2005; 15(1):60-4
5. Intestinal and multivisceral transplantation. Moon JI et al: Yonsei Med J 2004Dec31; 45(6) 1101-6
6. Advances in small-intestine transplantation. Langnas AN: Transplantation.2004; 15(77):S75-8
7. Pharmacokinetics of sirolimus and tacrolimus in pediatric transplant patients. Schubert M et al: Am J Transplant.2004;4(5):767-73
8. Immunosuppression following intestinal transplantation. Mueller AR et al: Transplant Proc.2004; 36(2): 325-8
9. The current status and future outlook of intestinal transplantation. Abu-Elmagd K et al: Minerva Chir.2002; 57(5):543-60
10. Pediatric intestinal transplantation:historical notes,principles and controversies. Reyes J et al: Pediatr Transplant.2002;6(3):193-207
11. Protective effects of ex vivo graft radiation and tacrolimus

- on syngenic transplanted rat small bowel motility. Schwarz NT et al: *Surgery*.2002; 131(4): 413-23
12. Inerstinal and multivsceral transplantation. Kato T et al *World J Surg*.2002; 26(2):226-37
  13. Complete freedom from rejection after intestinal transplantation using a new tolerogenic protocol combined with low immnosuppression. Pirenne J et al: *Transplantation*.2002; 73(6): 966-8
  14. Intestinal transplantation.Experience in the United States. Thompson JS *Eur J Pediatr Surg*.1999; 9(4): 271-3
  15. Intestinal transplantation in children: preliminary experience in Paris. Goulet P et al: *JPEN* 1999; 23 (5suppl) S121-5
  16. Up-to-date evolution of small bowel transplantation in children with intestinal failure. Jan D et al: *J Pediatr Surg*.1999;34(5):841-3
  17. Current status of intestinal transplantation in children. Reyes J et al *J Pediatr Surg*.1998;33(2):243-54
  18. Clinical intestinal transplantation at University of Pittsburg:an update. Todo S et al: *Nipponn Geka Gakkai Zassi*.1996;97(11)1003-9
  19. Current results of intestinal transplantation.The International Intestinal Transplant Registry. Grant D: *Lancet*.1996;347(9018):1801-3
  20. Clinical intestinal transplantation. Furukawa H et al : *Clin Nutr*.1996;15(2):45-52
  21. Outcome analysis of 71 clinical intestinal transplantations. Todo S et al: *Ann Surg*.1995;222(3):270-80
  22. Daclizumab and alemtuzumab as induction agents in adult intestinal and multivisceral transplanation:rejection and infection rates in 40 recipients during the early postoperative period. Zanfi C el al: *Transplant Proc*.2010;42(1):35-8
  23. Impact of induction therapy on bacterial infections and long-term outcome in adult intestinal and multivisceral transplantation:a comaprison of two different induction protocols:daclizumab vs. alemtuzumab. Kimura T et al *Clin Transplant*.2009;23(3):420-5
  24. Current perspectives on

- pediatric intestinal  
transplantation. Mazariegos GV  
et al : Curr Gastroenterol  
Rep.2009 ;11(3) :226-33
25. Intestinal  
transplantation :evolution in  
immunosuppression protocols.  
Pirenne J et al : Curr Opin Organ  
Transplant.2009 ;14(3) :250-5
26. Rejection episodes and 3-year  
graft survival under sirolimus  
and tacrolimus treatment after  
adult intestinal  
transplantation. Lauro A et al  
Transplant  
Proc.2007;39(5):1629-31
27. Intestinal transplantation.  
Yandza T et al : Gastroenterol  
Clin Biol.2007 ;31(5) :469-79
28. Intestinal and multivisceral  
transplantation :future  
perspectives. Selvaggi G et al :  
Front Biosci.2007 ;12 :4742-54
29. Small intestine transplantation  
today. Braun F et al  
Langenbecks Arch  
Surg.2007 ;392(3) :227-38



## ネオーラル、サンディミュン

### 一般名：

和名： シクロスポリン

洋名： Cyclosporin

### 製品名：

ネオーラル<sup>®</sup>カプセル 10mg

ネオーラル<sup>®</sup>カプセル 25 mg

ネオーラル<sup>®</sup>カプセル 50 mg

ネオーラル<sup>®</sup>内用液 10%

サンディミュン<sup>®</sup>点滴静注用 250 mg

### 製造販売業者名及び連絡先：

ノバルティスファーマ株式会社

〒106-8618 東京都港区西麻布

4丁目17番30号

TEL：03-3797-8000（代表）

FAX：03-3486-6567

### 背景、概要：

スイスのサンド社（現ノバルティス）により、ノルウェーの土壤に含まれていた *Tolypocladium inflatum* から開発された。

T リンパ球によるインターロイキン 2,4,5,13 やインターフェロン などのサイトカイン転写を特異的かつ可逆的に抑制し、ひいてはサイトカイン産生と遊離を抑制する。これはカルシニューリンによる細胞内情報伝達阻害による。臓器移植による拒絶反応の抑制や自己免疫疾患の治療に使用される。

副作用として、腎機能障害、高血圧、多毛、シクロスポリン歯肉増殖症などがあ

る。臓器移植された患者が出産する例も報告されており、シクロホスファミドやメトトレキサートなどにくらべ、生殖細胞への影響が少ない。

日本においても、「サンディミュン」の製品名で1986年に発売され、移植や自己免疫疾患にも臨床応用されてきたが、2000年5月に、より安定した吸収(血中濃度)と確実な効果を得るために開発された、「サンディミュン」の新しい製剤「ネオーラル」が発売された。「ネオーラル」は、臓器移植(腎、肝、心、肺および脾)における拒絶反応の抑制、骨髄移植における拒絶反応および移植片対宿主病の抑制、さらにベーチェット病、尋常性乾癬、再生不良性貧血、ネフローゼ症候群、全身型重症筋無力症、アトピー性皮膚炎などの自己免疫疾患の治療薬として広い領域に使用されており、世界でも100カ国以上で承認されている。

### 作用機序：

シクロスポリンは主としてT細胞(ヘルパーT細胞)によるインターロイキン-2(IL-2)などのサイトカイン産生を阻害することにより、強力な免疫抑制作用を示す。この産生阻害は本剤が細胞内結合蛋白であるシクロフィリンと複合体を形成し、T細胞活性化のシグナル伝達において重要な役割を果たしているカルシニューリンに結合し、その活性化を阻害することによる(カルシニューリンインヒビター)。その結果、IL-2遺伝子などの転写因子NFATの脱リン酸化による核内移行が阻害され、IL-2などのサイトカインの産生が抑制される。

サンディミュンは疎水性であるため、消化液の中では大きな油滴となり、吸収には胆汁酸による乳化が必要であり、食事の内容やタイミング、胆汁酸分泌量による影響から、吸収にはバラツキを認める。ネオールは oil in water 型マイクロエマルジョンとなるよう界面活性剤などを配合し、吸収を安定化した製剤である。

### **小腸移植において期待される適応、効能及び効果：**

小腸移植における拒絶反応の抑制（維持免疫抑制）

### **小腸移植免疫抑制プロトコルにおける使用方法等：**

（注射液）移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 4～6 mg/kg を投与する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

（内服、経腸）シクロスポリンとして 1 日量 14～16mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口（経腸）投与する。以後徐々に減量し、維持量は 1 日量 5～10mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等を防ぐため、血中トラフ値（trough level）の測定を頻回に行い、投与量を調節すること。

### **承認、適応に関する情報：**

#### **国内薬事承認の状況：**

小腸移植における拒絶反応の抑制の適応あり

（2012 年 8 月 20 日 適応追加）

#### **FDA（米国）での薬事承認の状況：**

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：

### **安全性情報：**

#### **禁忌**

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦
3. タクロリムス（外用剤を除く）、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレンを投与中の患者
4. 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを服用中の患者

#### **重大な副作用**

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）
- 2) 腎障害（5%以上）
- 3) 肝障害、肝不全（1%～5%未満）
- 4) 可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中樞神経系障害（1%未満）
- 5) 感染症：細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症（肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、带状疱疹等）  
B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎、C 型肝炎の悪化（1%～5%未満）
- 6) 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）
- 7) BK ウイルス腎症（頻度不明）
- 8) 急性膵炎：急性膵炎（1%未満）
- 9) 血栓性微小血管障害（1%未満）
- 10) 溶血性貧血、血小板減少（各 1%未満）
- 11) 横紋筋融解症（1%未満）

12) 悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、  
悪性腫瘍（特に皮膚）（1%未満）

# セルセプト

## 一般名：

和名：ミコフェノール酸 モフェチル

洋名：Mycophenolate Mofetil

## 製品名：

セルセプト<sup>®</sup>カプセル 250

## 製造販売業者名及び連絡先：

中外製薬株式会社（ロッシュ、Roche）

東京都中央区日本橋室町 2-1-1

日本橋三井タワー

03-3281-6611

## 背景、概要

ミコフェノール酸モフェチル (Mycophenolate mofetil) は、免疫抑制剤のひとつ。細胞の核酸（プリン体）合成を阻害する代謝拮抗薬に属する。ミコフェノール酸は 1896 年に *Penicillium* 属の発酵生産物の一つとして発見され、抗ウイルス作用、抗腫瘍作用、免疫抑制作用を持つことが明らかにされてきた。米国シンテックス社はミコフェノール酸体内動態を改善する目的で、プロドラッグであるミコフェノール酸モフェチル RS-61443 を開発した。ミコフェノール酸モフェチルの 2-モルフォリノエチルエステルは体内で加水分解され、ミコフェノール酸へと変じ作用をあらわす。

## 作用機序：

生体内でのプリン代謝は de novo 系と salvage 系の二系統の生合成経路が存在

することが知られており、ミコフェノール酸は de novo 系律速酵素であるイノシンモノホスフェイト合成酵素を可逆的かつ特異的に阻害する。リンパ球でのプリン代謝は de novo 系生合成に強く依存している為に、ミコフェノール酸の作用により細胞のグアノシンヌクレオシドプールが枯渇することで、活性化 T リンパ球および B リンパ球に対して代謝抑制効果が強く現れる。グアノシンヌクレオシドプールの枯渇は DNA 合成を抑制するため、リンパ球は細胞周期の細胞分裂期である G1 期から S 期で増殖を停止する。

## 小腸移植において期待される適応、効能及び効果：

小腸移植における拒絶反応の抑制（維持免疫抑制）

## 小腸移植免疫抑制プロトコルにおける使用方法等：

成人にはミコフェノール酸モフェチルとして 1 回 500~1,500mg を 1 日 2 回 12 時間毎に食後経口投与する。1 日 3,000mg を上限とする。

小児には通常、ミコフェノール酸モフェチルとして 1 回 300~600mg/m<sup>2</sup> を 1 日 2 回 12 時間毎に食後経口投与する。1 日 2,000mg を上限とする。

本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、年齢、症状により適宜増減し、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。

## 承認、適応に関する情報：

### 国内薬事承認の状況：

小腸移植における拒絶反応の抑制の適

応なし

**(適応外の場合) 薬事承認されている適応等：**

腎移植後の難治性拒絶反応の治療（既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合）（1999年9月）

下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植（2000年）、心移植、肝移植、肺移植（2003年1月）、膵移植（2005年2月）

**FDA（米国）での薬事承認の状況：**

腎移植：1995年5月に承認

心移植：1998年10月承認

肝移植：2000年7月承認

**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：**

腎移植：1996年2月に承認

心移植：1999年2月に承認

肝移植：2000年11月承認

**安全性情報：**

本剤に関する適応疾患別の副作用発現状況は以下のとおりである。

腎移植：承認時までの試験 281 例において、副作用は、20 例(78.3%) に認められた。主な副作用は、免疫グロブリン減少 98 件(34.9%)、高尿酸血症 59 件(21.0%)、白血球減少 52 件(18.5%)等であった。

製造販売後の調査 867 例において、副作用は、48 例(56.3%)に認められた。主な副作用は、サイトメガロウイルス感染 17 件、下痢 117 件(13.5%)、白血球減少 70 件(8.1%)等であった。

厚生労働科学研究として実施された臨床試験において、25 例中 16 例(64.0%)で

30 件の副作用が認められた。主な副作用は、サイトメガロウイルス血症 9 件、サイトメガロウイルス感染 4 件、下痢 3 件等であった。

(小児における用法・用量追加時) 心移植、肝移植、肺移植、膵移植：国内における臨床試験成績は得られていない。

**重大な副作用**

1) 感染症(頻度不明)：免疫抑制療法は、二次的感染症に対し感受性を高め、日和見感染を起こす可能性がある。サイトメガロウイルス感染症、非定型抗酸菌感染症、アスペルギルス感染症、カンジダ感染症、ムコール感染症、ニューモシスティス 感染症、パルボウイルス感染症、ノルカジア感染症、黄色ブドウ球菌感染症、リステリア感染症、結核等。また、肺炎、敗血症、感染性心内膜炎、帯状疱疹、単純疱疹、上気道感染、気管支炎、感冒、髄膜炎、創感染、腹膜炎、食道炎、腸炎、胆管炎、膿瘍などの発症。B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎や C 型肝炎の悪化があらわれることがある。

2) 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)

3) BK ウイルス腎症(頻度不明)

4) 汎血球減少(0.5%)、好中球減少(0.3%)、無顆粒球症(頻度不明)、白血球減少(12.5%)、血小板減少(1.6%)、貧血(7.1%)、赤芽球癆(頻度不明)

5) 悪性リンパ腫(0.1%)、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍(特に皮膚)(以上 0.5%)

6) 消化管潰瘍(1.4%)、消化管出血(0.2%)、消化管穿孔(0.1%)、イレウス(0.4%)：

7) 重度の下痢(頻度不明)

- 8) アシドーシス、低酸素症(以上頻度不明)、糖尿病(0.4%)、脱水症(0.2%)
- 9) 血栓症(0.3%)
- 10) 重度の腎障害(頻度不明)
- 11) 心不全(0.3%)、狭心症(0.1%)、心停止(頻度不明)、不整脈(期外収縮、心房細動、心房粗動、上室性・心室性頻脈等)(0.2%)、肺高血圧症、心嚢液貯留(以上頻度不明)
- 12) 肝機能障害(2.0%)、黄疸(0.1%)
- 13) 肺水腫(0.1%)、無呼吸、気胸(以上頻度不明)
- 14) 痙攣(0.2%)、錯乱、幻覚、精神病(以上頻度不明)
- 15) アレルギー反応(頻度不明)、難聴(0.1%)

**文献情報：**

Intestine and multivisceral transplantation in the United States: a report of 20-year national registry data (1990-2009).  
Cai J. Clin Transpl. 2009;83-101.

## サーティカン

### 一般名：

和名： エベロリムス

洋名： Everolimus

### 製品名：

サーティカン<sup>®</sup>錠 0.25mg

サーティカン<sup>®</sup>錠 0.5mg

サーティカン<sup>®</sup>錠 0.75mg

### 製造販売業者名及び連絡先：

ノバルティスファーマ株式会社

〒106-8618 東京都港区西麻布

4丁目17番30号

TEL：03-3797-8000（代表）

FAX：03-3486-6567

### 背景、概要：

エベロリムス(Everolimus)は、免疫抑制剤・抗癌剤のひとつ。開発コード名RAD-001,免疫抑制剤としては商品名サーティカン<sup>®</sup>(悪性腫瘍治療薬としては商品名アフィニートル<sup>®</sup>)として、ノバルティス社から製造・発売されている。シロリムス(ラパマイシン)の誘導体であり、mTOR(mammalian target of rapamycin)阻害剤として作用する。日本での適応症は心臓移植後の拒絶反応抑制や腎細胞癌や膵神経内分泌腫瘍など。海外でも同様にエベロリムスは、免疫抑制剤としてのみならず腎細胞癌治療薬などとして承認されている。また乳癌、悪性リンパ腫、胃癌に対する臨床試験が進められている。小腸移植は、不可逆的腸管不全症例に対

する最終的治療として実施される。高率に発症する急性拒絶反応や重症感染症などの問題点があるものの、それらを改善、制御し、成績向上が得られてきた。しかしながら、現在でも克服できていない問題があり、腎機能障害、慢性拒絶反応はその範疇に入る。

腎機能に関しては、移植前より脱水、結石などにより、すでに腎機能障害を呈している症例が多く、さらに移植後に様々な理由から腎機能は悪化することが多い。免疫抑制の維持に用いられるカルシニューリン阻害剤(タクロリムス、シクロスポリン)投与も腎機能障害悪化の要因として知られている。小腸移植においては、急性拒絶反応の予防のため、他の臓器移植よりも高いトラフ値を長期継続するため、腎機能障害の誘因となる<sup>1)</sup>。海外では、ammalian target of rapamycin(mTOR)阻害剤であるシロリムス(商品名Rapamune、国内未承認)を投与し、カルシニューリン阻害剤の減量、休薬を行ってきた実績がある<sup>2)</sup>。

慢性拒絶反応の確診・疑診症例に対しても、シロリムスの細胞増殖阻止作用に期待し、投与されている<sup>3)</sup>。

### 作用機序：

エベロリムスは他の mTOR 阻害剤と同様に FKBP-12(FK-506 binding protein-12)と複合体を形成し、mTOR(mammalian target of rapamycin)への結合により細胞内での信号伝達を阻害する。ただしエベロリムスは mTORC1 へのみ選択的作用し、mTORC2 には影響しない。mTORC1 のネガティブフィードバックは AKT キナー

ぜを活性化し、かつ mTORC2 を阻害しないためポジティブフィードバックがおり AKT を活性化する。この AKT の活性化はある種の細胞をアポトーシスへ導く。T および B リンパ球を抑制し、移植臓器への拒絶反応を抑制する。また平滑筋の増殖抑制により、冠動脈ステントの再狭窄を抑制する。腎細胞癌や乳癌における細胞増殖シグナルや血管発育シグナルの中継する mTOR を阻害することによって、抗癌剤として処方されている。

#### **小腸移植において期待される適応、効能及び効果：**

小腸移植における拒絶反応の抑制（維持免疫抑制）

#### **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抑制（維持免疫抑制）

成人にはエベロリムスとして 1.5mg を、1 日 2 回に分けて経口投与する。患者の状態やトラフ濃度によって適宜増減する。

#### **承認、適応に関する情報：**

##### **国内薬事承認の状況**

小腸移植における拒絶反応の抑制の適応ない

##### **(適応外の場合) 薬事承認されている適応等**

心移植、腎移植における拒絶反応の抑制

心移植(2007年1月承認)、腎移植(2011年12月承認)

#### **FDA (米国) での薬事承認の状況**

腎移植(2010年4月承認)、肝移植(2013年2月承認)後の成人患者における拒絶反応の抑制

#### **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**

心移植および腎移植(2003年7月承認)、肝移植(2012年11月承認)における拒絶反応の抑制(スウェーデン)

心移植および腎移植(2004年2月承認)、肝移植(2012年10月承認)における拒絶反応の抑制(ドイツ)

心移植および腎移植(2004年4月承認)、肝移植(2013年2月承認)における拒絶反応の抑制(フランス)

(この他世界 90 カ国以上で承認されている)

#### **安全性情報：**

##### **禁忌**

- ・重篤な感染症、心肺疾患
- ・本剤の成分またはシロリムスに対し過敏症の既往歴のある患者
- ・妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
- ・重篤な感染症

##### **重大な副作用**

- 1) 悪性腫瘍(2.5%)：悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍(特に皮膚)
- 2) 腎障害(12.9%)
- 3) 移植腎血栓症(頻度不明)
- 4) 感染症(44.6%)：細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症(肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、带状疱疹、腎盂腎炎等)、B 型肝炎ウイルスの再活性化、C 型肝炎の悪化



- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>5) 進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明)</li> <li>6) BK ウイルス腎症 (0.1%)</li> <li>7) 血栓性微小血管障害 (0.8%)</li> <li>8) 間質性肺疾患 (間質性肺炎、肺臓炎) (0.3%)</li> <li>9) 肺胞蛋白症 (0.1%)</li> <li>10) 心嚢液貯留 (9.9%:心移植患者での頻度)</li> <li>11) 高血糖 (0.9%)、糖尿病の発症 (1.4%)<br/>又は増悪 (頻度不明)</li> <li>12) 肺塞栓症 (0.1%未満)、深部静脈血栓症 (0.2%)</li> <li>13) 急性呼吸窮迫症候群 (頻度不明)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>4. Eisen HJ, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac transplant recipients. The New England Journal of Medicine 2003; 349: 847-858.</li> <li>5. エベロリムス添付文書</li> <li>6. エベロリムス総合製品情報概要</li> <li>7. エベロリムス市販直後の副作用集計</li> </ul> |
|---|--|

**文献情報：**

1. Watson MJ, Venick RS, Kaldas F, et al: Renal function impacts outcomes after intestinal transplantation. Transplantation, 86: 117 - 122, 2008.
2. Horslen S, Torres C, Collier D, et al. Initial experience using rapamycin immunosuppression in pediatric intestinal transplant recipients. Transplant Proc 2002; 34: 934-935
3. Garcia-roca R, Gruessner R. Immunosuppression after intestinal transplantation. In: Langnas AN, Goulet O, Quigley EMM, et al. Intestinal failure: diagnosis, management and transplantation. Wiley Blackwell, 2008: 305-313.

## 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<sup>®</sup>40  
ソル・メドロール<sup>®</sup>125  
ソル・メドロール<sup>®</sup>500  
ソル・メドロール<sup>®</sup>1000  
プレドニン<sup>®</sup>錠 5mg  
メドロール<sup>®</sup>錠 2mg  
メドロール<sup>®</sup>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- $\alpha$ 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、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)

# 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<sup>®</sup>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/m<sup>2</sup>（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

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%)、 $\gamma$ -GTPの増加(0.8%)、AI-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 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) Wahrman 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 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.

## 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<sup>®</sup>点滴静注用 100  
ヒュミラ<sup>®</sup>皮下注 40mg シリンジ 0.8mL  
ヒュミラ<sup>®</sup>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 大阪府中央区北浜 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<sup>®</sup>およびヒュミラ<sup>®</sup>（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する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<sup>1)~8)</sup>。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抗体製剤は、可溶性TNFに対する中和作用、受容体に結合したTNFの解離作用、TNF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

腸管型ベーチェット病

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 クローン病

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 クローン病

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) Giovaneli 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。

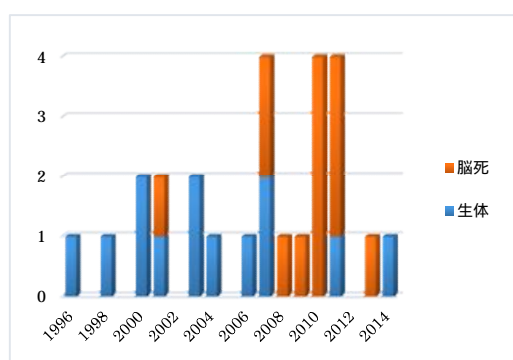
### 【研究対象者のプライバシー確保】

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

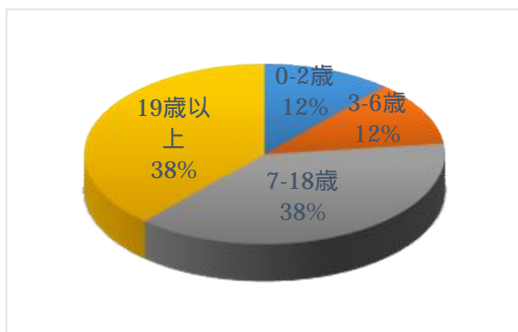
2014年12月末までの小腸移植は23名に対して26例の移植が実施された。ドナー別では脳死小腸移植が13例、生体小腸移植が13例であった。年次毎の脳死、生体ドナー別の小腸移植の実施件数をグラフ1に示す。



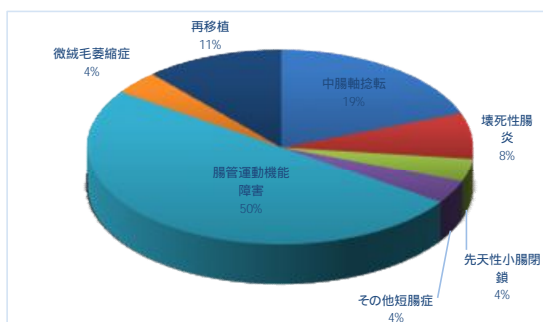
年次の実施小腸移植の件数は臓器移植法の改正後立て続けに4例実施されたが、2012年は1件も実施されなかった。臓器移植法改正後8例の脳死小腸移植が実施されているが、脳死小腸移植の待機患者は2014年12月31日現在5名にとどまっている。平成23年度の厚生労働科学研究費による調査によると、小腸移植の潜在的待機患者は全国で200名弱と推計されている。しかし、保険適用がなされていないことなど経済的要因により依然として件数がのびないものと考えられる。脳死小腸移植の先進医療が認められ、プログラフ®やネオオーラル®の公知申請が認められたものの、小腸移植には必須である抗胸腺グロブリンなどの製剤は依然として適用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



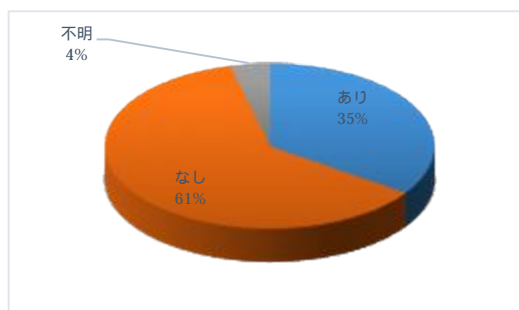
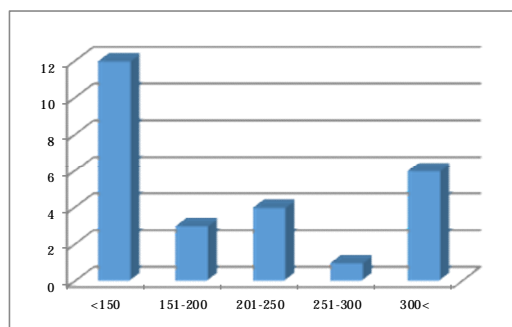
本邦での小腸移植症例は小児期の疾患に基づくものが多いが、19 歳以上の成人症例が 4 割を占める。これは、依然として小児のドナーが極めて少ないことから、成人期まで待機した患者のみ移植を受けることができるのが原因と考える。



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。

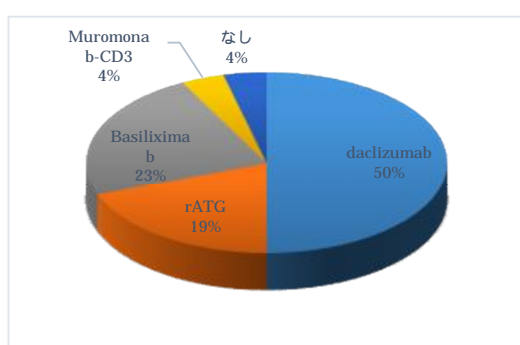
小腸移植では一致のほうが望まれるので、本邦の実施例でもドナーの ABO 血液型は一致が 23 例で、適合が 3 例であった。グラフトとして使用された小腸の長さをグラフ 4 に示す。150cm 以下が半数を占めるのは、生体ドナーを反映していると思われる。グラフトの回盲弁の有無をグラフ 5 にしめす。



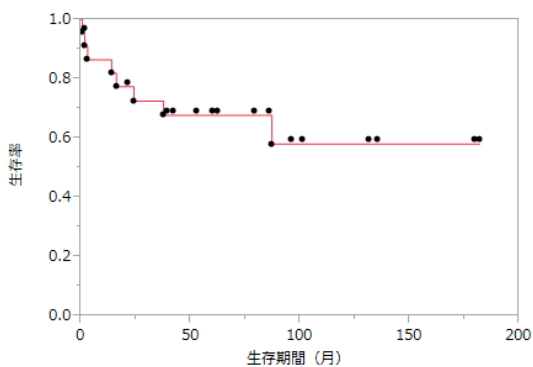


脳死よりのグラフト提供が増えたことより回盲弁付のグラフトも増加したが、回盲弁の有無と成績についてはまだ議論の余地がある。

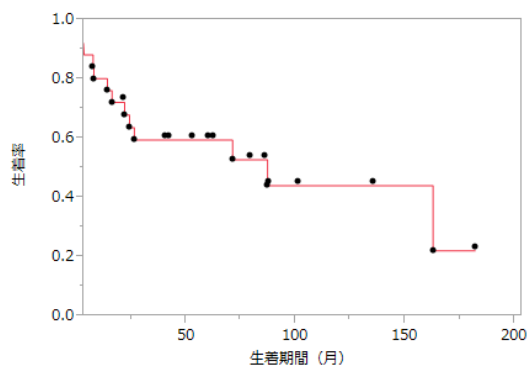
免疫抑制剤は全例タクロリムスを主体とした免疫抑制剤が使用されている。また、小腸移植は拒絶反応を起こしやすいことから Induction が使用されている。その使用薬剤をグラフ 6 に示す。



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

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）

腸管不全・小腸移植病理の中央診断に関する研究

|       |               |       |     |
|-------|---------------|-------|-----|
| 森井 英一 | 大阪大学大学院医学系研究科 | 病態病理学 | 教授  |
| 羽賀 博典 | 京都大学大学院医学研究科  | 病理診断科 | 教授  |
| 石田 和之 | 岩手医科大学医学部     | 病理診断学 | 准教授 |
| 和田 直樹 | 大阪大学大学院医学系研究科 | 病態病理学 | 助教  |

**研究要旨**

腸管不全などに伴う小腸移植においては、移植後の病理診断によるグラフトの評価が治療方針の決定に重要な役割を占める。しかし、移植病理を専門とする病理診断医の数は限られている。移植が行われた施設に所属する病理診断医は必ずしも移植病理を専門とはしていないため、移植後のグラフトの評価の正確性を担保することは困難である。そこで、移植病理を専門とする診断医で移植後の病理診断を行うシステムを構築し、中央診断体制を確立した。また、移植病理を専門とする病理診断医間の意見交換もできるような体制をとることとした。

## A . 研究目的

腸管不全などに伴う小腸移植においては、移植後の病理診断によるグラフトの評価が治療方針の決定に重要な役割を占める。しかし、病理診断を行う病理専門医の数は日本全体でも少なく、また特に移植病理を専門とする病理診断医の数は限られている。移植が行われた施設に所属する病理診断医は必ずしも移植病理を専門とはしていないため、移植後のグラフトの評価の正確性を担保することは困難である。

そこで、数の限られた移植病理を専門とする病理診断医どうしのネットワークを構築し、中央診断体制を構築することを目的に本研究を行った。

## B . 研究方法

現在、病理診断を行うために必要な組織標本情報を電子化し、離れた場所であっても、あたかも顕微鏡で直接標本を観察するかのように組織情報を得ることが技術的に可能となっている。この方法は、遠隔病理診断として知られており、迅速病理診断において保険収載されている。つまり、ある病院で手術を行い、その術中に提出された標本を迅速病理診断する際、組織情報を電子化し、異なる病院の病理専門医が診断することが保険診療として認められている。ただし、迅速診断ではない通常の病理診断では、まだ本手法は応用されておらず、組織標本を直接顕微鏡観察して診断することが保険診療においては求められている。移植標本の病理診断でも、各医療機関所属の病理専門医がまず診断することが必須であるが、遠隔病理診断の手法を用いてネットワークを構築し、中央診断することは可能

である。移植を主に行う医療機関である東北大学、京都大学、大阪大学をネットワークで結び、移植組織標本を中央診断する体制の構築を試みた。

(倫理面への配慮)

研究目的で病理標本を利用することについて、大阪大学医学部倫理委員会で承認された様式に基づいて説明し、同意を得ている。

## C . 研究結果

組織標本の情報を電子化すると、一つの症例あたり1ギガバイト以上の容量となる。そこで、電子化された情報を大量に保存できる京都大学病理診断科の有するサーバを利用することとした。サーバに蓄積された情報は、東北大学、京都大学、大阪大学の移植病理を専門とする病理専門医の間で共有することができる。

移植を行った施設における病理組織標本そのものを、京都大学あるいは大阪大学の病理診断科に送付し、そこで組織情報を電子化する。電子化された情報は、移動可能なハードディスクで京都大学に集約し、そこでサーバに蓄積する。組織標本は、大阪大学の事務局で保管する。

京都大学のサーバに保管された電子情報をもとに、東北大学、京都大学、大阪大学の移植病理を専門とする病理専門医(中央診断担当病理医)が、それぞれ独自に所見をとる。その所見を、小腸移植登録システムの病理の項目に書き込む。病理の項目は、臨床所見と病理所見の2個の項目で構成される。臨床所見の項目は移植を担当した主治医が記入する。病理所見の項目は追記で

きる形態とし、東北大学、京都大学、大阪大学の中央診断担当病理医が独自に所見や診断を記入する。病理の項目に記入できる権限は、小腸移植登録システム各臨床担当医と中央診断担当病理医が持つ。

本中央診断システムを構築し、実際に東北大学の移植症例の登録、中央診断を現在試みている最中である。組織標本を大阪大学事務局へ送付し、大阪大学病理診断科で電子情報化し、移動可能なハードディスクで保存した段階である。

#### **D . 考察**

移植病理診断を中央集約化することは、治療方針の決定をはじめとした移植医療の精度管理上、重要である。組織診断を遠隔病理診断システムにて行うことは保険診療とされていないため、各移植施設の病理診断科で病理診断することは必要であるが、その診断に中央病理診断の意見を反映させることができれば、診断精度の向上が図れる。

さらに、本中央診断システムでは、移植病理を専門とする病理専門医間の意見交換も可能である。東北大学、京都大学、大阪大学の病理専門医の意見をまず独自に述べ、それを共有することで、互いの病理診断精度を高めることも可能である。

#### **E . 結論**

移植医療に重要な役割を果たす病理診断を、移植病理を専門とする複数の病理医によって中央診断するシステムを構築した。

#### **G . 研究発表**

- 1 . 論文発表

- 2 . 学会発表

#### **H . 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む。)**

- 1 . 特許取得  
特になし
- 2 . 実用新案登録  
特になし
- 3 . その他  
特になし

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「生体並びに脳死下小腸移植技術の確立と標準化の研究」

機関名 地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立母子保健総合医療センター

1. 学会等における口頭・ポスター発表

| 発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）   | 発表者氏名   | 発表した場所（学会等名）         | 発表した時期     | 国内・外の別 |
|--|---|----------------------|------------|--------|
| 新生児の難治性良性腫瘍の現状と展望<br>難治性肝血管腫   | 黒田達夫  | 周産期学シンポジウム           | 2014年2月    | 国内     |
| 短腸症候群に対して内科的・外科的治療に難渋している2幼児例  | 本多 昌平,<br>岡田 忠雄,<br>湊 雅嗣,<br>武富 紹信  | 第51回日本小児外科学会学術集会（大阪） | 2014年5月10日 | 国内     |
| Late onset portal vein stenosis after pediatric living donor liver transplantation（ポスター発表）   | Takehisa Ueno,<br>Kazunori Masahata,<br>Mitugu Oowari,<br>Keigo Nara,<br>Shuichiro Uehara,<br>Takaharu Ooue,<br>Yoshinori Usui,<br>Kazuhiko Bessho,<br>Hiroki Kondo and Hiroomi Okuyama | WTC 2014             | 2014年7月    | 国外     |
| Tacrolimus induced encephalopathy after pediatric living donor liver transplantation（ポスター発表） | Takehisa Ueno,<br>Kazunori Masahata,<br>Mitugu Oowari,<br>Keigo Nara,<br>Shuichiro Uehara,<br>Takaharu Ooue,<br>Yoshinori Usui,<br>Kazuhiko Bessho,<br>Hiroki Kondo and Hiroomi Okuyama | WTC 2014             | 2014年7月    | 国外     |



|   |   |                         |                |    |
|---|---|-------------------------|----------------|----|
| 子どもの肝移植<br>(教育講演)   | 上野豪久  | 大阪府民のための<br>市民講座        | 2014年12月6<br>日 | 国内 |
| 小児生体肝移植後のタ<br>クロリムス関連脳症の<br>血算の検討<br>(ポスター発表)                           | 上野豪久、<br>松浦玲、出<br>口幸一、大<br>割貢、梅田<br>聡、山道<br>拓、中島賢<br>吾、銭谷昌<br>弘、井深秦<br>司、奈良啓<br>悟、上原秀<br>一郎、大植<br>孝治、奥山<br>宏臣 | 第50回日本移植学<br>会総会        | 2014年9月10<br>日 | 国内 |
| 青年期に再発を来した<br>肝芽腫に対しての生<br>体部分肝移植術<br>当院の肝芽腫に対する<br>肝移植術と比較して<br>(一般講演) | 上野豪久、<br>山道拓、梅<br>田聡、大割<br>貢、中島賢<br>吾、銭谷昌<br>弘、井深秦<br>司、奈良啓<br>悟、上原秀<br>一郎、大植<br>孝治、臼井<br>規朗                  | 第69回日本消化<br>器外科学会総<br>会 | 2014年7月17<br>日 | 国内 |
| 小児生体肝移植後の経皮経<br>肝的門脈造影における合併<br>症の報告<br>(一般講演)                          | 上野豪久、<br>山道拓、梅<br>田聡、大割<br>貢、中島賢<br>吾、銭谷昌<br>弘、井深秦<br>司、奈良啓<br>悟、上原秀<br>一郎、大植<br>孝治、大須<br>賀慶悟、臼<br>井規朗        | 第32回日本肝移<br>植研究会        | 2014年7月4<br>日  | 国内 |
| ヒルシュスプルング<br>類縁疾患の小腸移植<br>(シンポジウム)                                      | 上野豪久、<br>和田基、<br>星野健、<br>位田忍、<br>藤山佳秀、<br>馬場重樹、<br>貞森裕、<br>福澤正洋   | 第51回日本小児外<br>科学会学術集会    | 2014年5月8<br>日  | 国内 |
| 小児肝・小腸移植<br>(教育講演)  | 上野豪久  | 第51回日本小児外<br>科学会学術集会    | 2014年5月8<br>日  | 国内 |

|  |  |                           |                     |    |
|--|--|---------------------------|---------------------|----|
| 小児生体肝移植後の<br>晩期門脈狭窄<br>(一般講演)                      | 上野豪久、<br>山道拓、梅<br>田聡、大割<br>貢、中畠賢<br>吾、銭谷昌<br>弘、井深泰<br>司、正畠和<br>典、奈良啓<br>悟、上原秀<br>一郎、大植<br>孝治、近藤<br>宏樹、臼井<br>規朗 | 第 114 回 日本外科学<br>会 定期学術集会 | 2014 年 4 月 3<br>日   | 国内 |
| 「腸管不全に対する<br>小腸移植技術の確立に<br>関する研究」の活動報告<br>(シンポジウム) | 上野豪久、<br>福澤正洋  | 小腸移植研究会                   | 2014 年 3 月 15<br>日  | 国内 |
| 短腸症の小腸移植待機中に<br>急速に肝不全の進行した 1<br>例<br>(一般講演)       | 上野豪久、<br>松浦玲、<br>出口幸一、<br>奈良啓吾、<br>大割貢、上<br>原秀一郎、<br>大植孝治、<br>奥山宏臣   | 第 44 回 日本小児外<br>科 代謝研究会   | 2014 年 10 月 31<br>日 | 国内 |
| 小児肝・小腸移植の最前線<br>(教育講演)                             | 上野豪久   | 第 295 回 NMCS 例会           | 2014 年 1 月 17<br>日  | 国内 |

## 2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

| 掲載した論文(発表題目)   | 発表者氏名   | 発表した場所<br>(学会誌・雑誌等名)         | 発表した時期 | 国内・外の別 |
|--|---|------------------------------|--------|--------|
| Accumulation of cytosolic calcium induces necroptotic cell death in human neuroblastoma.   | Nomura M,<br>Ueno A,<br>Sega K,<br>Fukuzawa M,<br>Kaneda Y    | Cancer Res                   | 2014   | 国外     |
| Does laparoscopy-aided gastrostomy placement improve or worsen gastroesophageal reflux in patients with neurological impairment?                           | Kawahara H,<br>Tazuke Y,<br>Soh H,<br>Yoneda A,<br>Fukuzawa M | Journal of Pediatric Surgery | 2014   | 国外     |
| Physiological analysis of the effects of rikkunshito on acid and non-acid gastroesophageal reflux using pH-multichannel intraluminal impedance monitoring. | Kawahara H,<br>Tazuke Y,<br>Soh H,<br>Yoneda A,<br>Fukuzawa M | Pediatr Surg Int             | 2014   | 国外     |

|  |   |  |                    |           |
|--|---|--|--------------------|-----------|
| <p>Generation of colonic IgA-secreting cells in the caecal patch.</p>  | <p>Masahata K,<br/>Uemoto E,<br/>Kayama H,<br/>Kotani M,<br/>Nakamura S,<br/>Kurakawa T,<br/>Kikuta J,<br/>Gotoh K,<br/>Motooka D,<br/>Sato S,<br/>Higuchi T,<br/>Baba Y,<br/>Kurosaki T,<br/>Kinoshita M,<br/>Shimada Y,<br/>Kimura T,<br/>Okumura R,<br/>Takeda A,<br/>Tajima M,<br/>Yoshie O,<br/>Fukuzawa M,<br/>Kiyono H,<br/>Fugarasan S,<br/>Iida T,<br/>Ishii M,<br/>Takeda K</p> | <p>Nat Commun</p>                        | <p>2014 年 4 月</p>  | <p>国外</p> |
| <p>Bilateral Wilms tumors treated according to the Japan Wilms Tumor Study Group protocol.</p>   | <p>Que T,<br/>Koshinaga T,<br/>Okita H,<br/>Kaneko Y,<br/>Hinotsu S,<br/>Fukuzawa M</p>   | <p>Pediatr Blood Cancer</p>              | <p>2014</p>        | <p>国外</p> |
| <p>Impact of Machine Perfusion Preservation of Liver Grafts From Donation After Cardiac Death.</p>   | <p>N.Marsuno,<br/>K.Uchida,<br/>H.Furukawa</p>  | <p>Transplantation Proceedings</p>       | <p>2014</p>        | <p>国外</p> |
| <p>Hepatic clearance measured with technetium-99m-diethylenetriaminepenta-acetic acid-galactosyl humanserum albumin single-photon emission computed tomography to estimate liver fibrosis.</p> | <p>Taniguchi M,<br/>Okizaki A,<br/>Watanabe K,<br/>Imai K,<br/>Uchida K,<br/>Einama T,<br/>Shuke N,<br/>Miyokawa N,<br/>Furukawa H</p>  | <p>World Journal of Gastroenterology</p> | <p>2014 年 11 月</p> | <p>国外</p> |

|   |  |                        |         |    |
|---|--|------------------------|---------|----|
| Establishment of Educational Program for Multiorgan Procurement From Deceased Donors.       | M.Taniguchi, H.Furukawa, T.Kawai, H.Morikawa, K.Morozumi, M.Goto, T.Kondo, A.Aikawa, T.Ito, A.Takahara, M.Nio, N.Kokubo, S.Uemoto, N.Fukushima, K.Yoshida, T.Kenmochi, H.Date, M.Ono, S.Eguchi, T.Shimamura, K.Mizuta, T.Yoshizumi, T.Ueno | Transplant Proceedings | 2014年5月 | 国外 |
| 【小児肝胆膵疾患のトランジション】<br>小児肝疾患の外科的治療<br>葛西手術  | 仁尾 正記,<br>佐々木 英之,<br>田中 拓,<br>岡村 敦,<br>渡邊 智彦   | 肝・胆・膵 69 巻 4<br>号      | 2014    | 国内 |
| 【Intestinal Failure への挑戦】<br>新生児期、乳児期発症の<br>Intestinal failure の病態<br>と その予後 特に肝障害の<br>観点から | 工藤 博典,<br>和田 基,<br>仁尾 正記   | 消化と吸収 36 巻 3<br>号      | 2014    | 国内 |
| 【小児の移植】 小児移植医療 小腸移植   | 工藤 博典,<br>和田 基,<br>仁尾 正記   | 移植 49 巻 2-3            | 2014    | 国内 |
| 胆道閉鎖症   | 仁尾 正記  | 日本小児外科学会雑誌<br>50 周年記念号 | 2014    | 国内 |
| 国立成育医療研究センター<br>における腎移植の適応と成績<br>(原著論文)   | 田中秀明、<br>淵本康史、<br>金森豊、<br>小椋雅夫、<br>亀井宏一、<br>伊藤秀一、<br>上岡克彦、<br>小山一朗、<br>黒田達夫、<br>坂本靖介、<br>笠原群生  | 移植                     | 2014年5月 | 国内 |
| 肝血管腫  | 黒田達夫、<br>星野健、 藤<br>野明浩、 他  | 周産期医学                  | 2014    | 国内 |

|  |  |                                 |                   |           |
|--|--|---------------------------------|-------------------|-----------|
| <p>Migration and differentiation of transplanted enteric neural crest-derived cells in murine model of Hirschsprung's disease.</p>         | <p>Nishikawa R,<br/>Hotta R,<br/>Shimojima N,<br/>Shibata S,<br/>Nagoshi N,<br/>Nakamura M,<br/>Matsuzaki Y,<br/>Okano HJ,<br/>Kuroda T,<br/>Okano H,<br/>Morikawa Y<br/>Yamada Y,<br/>Nomura N,<br/>Yamada K,<br/>Matsuo M,<br/>Suzuki Y,<br/>Sameshima K,<br/>Kimura R,<br/>Yamamoto Y,<br/>Fukushi D,<br/>Fukuhara Y,<br/>Ishihara N,<br/>Nishi E,<br/>Imataka G,<br/>Suzumura H,</p> | <p>Cytotechnology</p>           | <p>2014年9月18日</p> | <p>国外</p> |
| <p>The spectrum of ZEB2 mutations causing the Mowat-Wilson syndrome in Japanese populations.</p>   | <p>Hamano S,<br/>Shimizu K,<br/>Iwakoshi M,<br/>Ohama K,<br/>Ohta A,<br/>Wakamoto H,<br/>Kajita M,<br/>Miura K,<br/>Yokochi K,<br/>Kosaki K,<br/>Kuroda T,<br/>Kosaki R,<br/>Hiraki Y,<br/>Saito K,<br/>Mizuno S,<br/>Kurosawa K,<br/>Okamoto N,<br/>Wakamatsu N<br/>Tomita H,<br/>Masugi Y,<br/>Hoshino K,</p>  | <p>Am J Med Genet A</p>         | <p>2014年8月</p>    | <p>国外</p> |
| <p>Long-term native liver fibrosis in biliary atresia: development of a novel scoring system using histology and standard liver tests.</p> | <p>Fuchimoto Y,<br/>Fujino A,<br/>Shimojima N,<br/>Ebinuma H,<br/>Saito H,<br/>Sakamoto M,<br/>Kuroda T</p>  | <p>J Hepatol</p>                | <p>2014年6月</p>    | <p>国外</p> |
| <p>Critical hepatic hemangioma in infants: recent nationwide survey in Japan.</p>  | <p>Kuroda T,<br/>Hoshino K,<br/>Nosaka S,<br/>Shiota Y,<br/>Nakazawa A,<br/>Takimoto T</p>   | <p>Pediatrics International</p> | <p>2014年6月</p>    | <p>国外</p> |

|  |   |                                 |         |    |
|--|---|---------------------------------|---------|----|
| Application of nuclear medicine to achieve less invasive surgery for malignant solid tumors in children. | Hotta R, Fujimura T, Shimojima N, Nakahara T, Fuchimoto Y, Hoshino K, Morikawa Y, Matsufuji H, Kuroda T                                       | Pediatr Int                     | 2014年4月 | 国外 |
| Nationwide survey of the outcomes of living donor liver transplantation for hepatoblastoma in Japan.     | Sakamoto S, Kasahara M, Mizuta K, Kuroda T, Yagi T, Taguchi T, Inomata Y, Umeshita K, Uemoto S  | Liver Transpl                   | 2014    | 国外 |
| Isolated intestinal neuronal dysplasia Type B (IND-B) in Japan: results from a nationwide survey.        | Taguchi T, Kobayashi H, Kanamori Y, Segawa O, Yamataka A, Sugiyama M, Iwanaka T, Shimojima N, Kuroda T, Nakazawa A, Oda Y, Miyoshi K, Ieiri S | Pediatr Surg Int                | 2014    | 国外 |
| 生体肝移植後の学童後期・思春期の小児の療養生活の実態と生活の満足度  | 藤田 紋佳、林田 真、田口 智章  | 移植                              | 2014    | 国内 |
| 特集 小児肝胆膵疾患のトランジション 肝移植   | 松浦俊治、林田 真、吉住朋晴、調 憲、前原喜彦、田口智章  | 肝胆膵                             | 2014    | 国内 |
| 肝移植、今日の治療指針 私はこう治療している。  | 八木孝仁  | 医学書院                            | 2014    | 国内 |
| アルコール性肝不全の肝移植適応-sobriety (6-months rule)とrecidivism-アルコール性肝硬変患者における、肝移植を含む 包括的アルコール依存症 治療プログラムの試み        | 八木孝仁、吉田龍一、保田裕子、松本洋輔、貞森 裕、篠浦 先、榎田祐三、信岡大輔、内海方嗣、藤原俊義、高木章乃夫、山本和秀、清水千聖   | 肝移植後グラフト 機能不全/ アルコール性肝不全の 肝移植適応 | 2014    | 国内 |

|  |   |                    |             |    |
|--|---|--------------------|-------------|----|
| et al. Frequent incidence of escape mutants after successful hepatitis B vaccine response and stopping of nucleos(t)ide analogues in liver transplant recipients.            | Ishigami M,<br>Honda T,<br>Ishizu Y,<br>Onishi Y,<br>Kamei H,<br>Ogura Y  | Liver Transpl      | 2014        | 国外 |
| Living donor liver transplantation using a right liver graft with additional vein reconstructions for patient with situs inversus.   | Kamei H,<br>Onishi Y,<br>Ogawa K,<br>Uemoto S,<br>Ogura Y   | Am J Transplant    | 2014        | 国外 |
| et al. Plasma cell hepatitis induced by the termination of antiviral therapy for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation.                             | Ueda Y,<br>Yoshizawa A,<br>Ogura Y,<br>Miyagawa-Hayashino A,<br>Haga H,<br>Chiba T  | HepatoI Res        | 2014        | 国外 |
| Luminal Injection of Hydrogen-Rich Solution Attenuates Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury in Rats.   | Shigeta T,<br>Sakamoto S,<br>Li X,<br>Cai S,<br>Liu C,<br>Kurokawa R,<br>Nakazawa A,<br>Kasahara M,<br>Uemoto S   | Transplantation    | 2014年12月23日 | 国外 |
| The use of serial assessment of disease severity and liver biopsy for indication of liver transplantation in pediatric Epstein-Barr virus-induced fulminant hepatic failure. | Nakazawa A,<br>Nakano N,<br>Fukuda A,<br>Sakamoto S,<br>Imadome KI,<br>Kudo T,<br>Matsuoka K,<br>Kasahara M   | Liver Transpl      | 2014年11月28日 | 国外 |
| Evaluation of the immune function assay in pediatric living donor liver transplantation.   | Fukuda A,<br>Imadome KI,<br>Sakamoto S,<br>Shigeta T,<br>Uchida H,<br>Matsunami M,<br>Sasaki K,<br>Kanazawa H,<br>Kawano F,<br>Nakazawa A,<br>Fujiwara S,<br>Kasahara M | Pediatr Transplant | 2014年11月23日 | 国外 |

|  |  |                           |                 |           |
|--|--|---------------------------|-----------------|-----------|
| <p>Two-step transplantation for primary hyperoxaluria: A winning strategy to prevent progression of systemic oxalosis in early onset renal insufficiency cases.</p>        | <p>Sasaki K, Sakamoto S, Uchida H, Shigeta T, Matsunami M, Kanazawa H, Fukuda A, Nakazawa A, Sato M, Ito S, Horikawa R, Yokoi T, Azuma N, Kasahara M</p> | <p>Pediatr Transplant</p> | <p>2015年2月</p>  | <p>国外</p> |
| <p>Basiliximab treatment for steroid-resistant rejection in pediatric patients following liver transplantation for acute liver failure.</p>                                | <p>Shigeta T, Sakamoto S, Uchida H, Sasaki K, Hamano I, Kanazawa H, Fukuda A, Kawai T, Onodera M, Nakazawa A, Kasahara M</p>                             | <p>Pediatr Transplant</p> | <p>2014年12月</p> | <p>国外</p> |
| <p>Technical refinement in living-donor liver transplantation for hepatoblastoma with main portal vein tumor thrombosis - a pullout technique.</p>                         | <p>Kanazawa H, Sakamoto S, Matsunami M, Sasaki K, Uchida H, Shigeta T, Fukuda A, Matsumoto K, Nakazawa A, Tanaka R, Kasahara M</p>                       | <p>Pediatr Transplant</p> | <p>2014年12月</p> | <p>国外</p> |
| <p>Hepatic artery reconstruction preserving the pancreaticoduodenal arcade in pediatric liver transplantation with celiac axis compression syndrome: report of a case.</p> | <p>Uchida H, Sakamoto S, Matsunami M, Sasaki K, Shigeta T, Kanazawa H, Fukuda A, Nakazawa A, Miyazaki O, Nosaka S, Kasahara M</p>                        | <p>Pediatr Transplant</p> | <p>2014年11月</p> | <p>国外</p> |



|   |  |                    |             |    |
|---|--|--------------------|-------------|----|
| Experience of treating biliary atresia with three types of portoenterostomy at a single institution: extended, modified Kasai, and laparoscopic modified Kasai. | Wada M,<br>Nakamura H,<br>Koga H,<br>Miyano G,<br>Lane GJ,<br>Okazaki T,<br>Urao M,<br>Murakami H,<br>Kasahara M,<br>Sakamoto S,<br>Ishizaki Y,<br>Kawasaki S,<br>Yamataka A | PediatrSurg Int    | 2014 年 9 月  | 国外 |
| Romiplostim treatment allows for platelet transfusion-free liver transplantation in pediatric thrombocytopenic patient with primary sclerosing cholangitis.     | Minowa K,<br>Arai K,<br>Kasahara M,<br>Sakamoto S,<br>Shimizu H,<br>Nakano N,<br>Ito R,<br>Obayashi N,<br>Nakazawa A,<br>Ishiguro A  | Pediatr Transplant | 2014 年 9 月  | 国外 |
| Technical considerations of living donor hepatectomy of segment 2 grafts for infants.   | Sakamoto S,<br>Kanazawa H,<br>Shigeta T,<br>Uchida H,<br>Sasaki K,<br>Hamano I,<br>Fukuda A,<br>Nosaka S,<br>Egawa H,<br>Kasahara M  | Surgery            | 2014 年 11 月 | 国外 |
| Successful living donor liver transplantation for giant extensive venous malformation.  | Hatanaka M,<br>Nakazawa A,<br>Nakano N,<br>Matsuoka K,<br>Ikeda H,<br>Hamano I,<br>Sakamoto S,<br>Kasahara M   | Pediatr Transplant | 2014 年 8 月  | 国外 |
| Japanese Liver Transplantation Society. Nationwide survey of the outcomes of living donor liver transplantation for hepatoblastoma in Japan.                    | Sakamoto S,<br>Kasahara M,<br>Mizuta K,<br>Kuroda T,<br>Yagi T,<br>Taguchi T,<br>Inomata Y,<br>Umeshita K,<br>Uemoto S   | Liver Transpl      | 2014 年 3 月  | 国外 |

|  |  |                     |         |    |
|--|--|---------------------|---------|----|
| Central pontine myelinolysis following pediatric living donor liver transplantation: a case report and review of literature.                       | Uchida H, Sakamoto S, Sasaki K, Hamano I, Shigeta T, Kanazawa H, Fukuda A, Nosaka S, Kubota M, Kasahara M  | Pediatr Transplant  | 2014年6月 | 国外 |
| Urgent living donor liver transplantation for biliary atresia complicated by a strangulated internal hernia at Roux-en Y limb: a case report.      | Uchida H, Sakamoto S, Hamano I, Kobayashi M, Kitajima T, Shigeta T, Kanazawa H, Fukuda A, Kasahara M   | Ann Transplant      | 2014年3月 | 国外 |
| Effect of graft size matching on pediatric living-donor liver transplantation in Japan.  | Kasahara M, Sakamoto S, Umeshita K, Uemoto S   | Exp Clin Transplant | 2014年3月 | 国外 |
| Echovirus 3 as another enterovirus causing life-threatening neonatal fulminant hepatitis.  | Miyata I, Hanaoka N, Okabe N, Fujimoto T, Sakamoto S, Kasahara M, Saitoh A   | J Clin Virol        | 2014年2月 | 国外 |
| Living donor liver transplantation for pediatric patients with metabolic disorders: the Japanese multicenter registry.                             | Kasahara M, Sakamoto S, Horikawa R, Koji U, Mizuta K, Shinkai M, Takahito Y, Taguchi T, Inomata Y, Uemoto S, Tatsuo K, Kato S                                  | Pediatr Transplant  | 2014年2月 | 国外 |
| Hepatocyte transplantation using a living donor reduced graft in a baby with ornithine transcarbamylase deficiency: a novel source of hepatocytes. | Enosawa S, Horikawa R, Yamamoto A, Sakamoto S, Shigeta T, Nosaka S, Fujimoto J, Nakazawa A, Tanoue A, Nakamura K, Umezawa A, Matsubara Y, Matsui A, Kasahara M | Liver Transpl       | 2014年3月 | 国外 |

|   |  |                        |      |    |
|---|--|------------------------|------|----|
| 小児固形悪性腫瘍の外科治療<br>肝芽腫に対する肝移植治療   | 笠原 群生,<br>阪本 靖介  | 日本小児血液・がん学会雑誌 51 巻 3 号 | 2014 | 国内 |
| Impact of intestinal transplantation for intestinal failure in Japan. | Ueno T,<br>Wada M,<br>Hoshino K,<br>Uemoto S,<br>Taguchi T,<br>Furukawa H,<br>Fukuzawa M | Transplant Proc        | 2014 | 国外 |
| ECD for small Intestinal Transplant                                   | Ueno<br>Takehisa   | Marginal Donor         | 2014 | 国外 |
| 小腸移植の歴史   | 上野豪久   | 移植学会 50 年記念誌           | 2014 | 国内 |
| 小腸移植  | 上野豪久   | 移植医療部<br>10 周年記念<br>誌  | 2014 | 国内 |
| 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<br>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<br>治療指針策定に向けて                  | 上野豪久、<br>福澤正洋  | 日本消化器吸収学会              | 2014 | 国内 |
| わが国の小児移植医療<br>現状と今後<br>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<br>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<br>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。

# 腸管不全

### 1. 概要

腸管不全は小腸機能が障害を受け腸管からの栄養吸収が不十分となった状態である、中心静脈栄養にて生命維持が可能であるが、合併症をきたし死に至ることもある。大きな分類としては小腸の物理的な短縮による短腸症候群と、小腸の蠕動運動の障害による腸管運動障害よりなる。予後不良のものもあり、特に腸管運動障害は診断・治療に難渋しているのが現状である。

### 2. 疫学

平成 23 年の全国調査によると中心静脈栄養に依存している腸管不全の患者はおよそ 200 名、そのうちで短腸症候群と腸管運動障害がそれぞれ 100 名程度と推計されている。

### 3. 原因

本疾患群は短腸症候群と腸管運動機能障害に分けられ、原因もそれぞれによって異なる。短腸症候群は先天性疾患やクローン病などで大量腸切除を行った結果、小腸の長さが短縮し腸管機能が損なわれたものである。腸管運動障害の原因はいまだ不明の点も多く、本疾患の定義・分類にはまだ定まったものはない。基本的には腸壁内の神経細胞は全長にわたって認められるため、神経細胞の機能障害と考えられる。

### 4. 症状

原因疾患によって大きく異なるが、腸管不全の症状としては慢性の下痢や、腹部膨満、腹痛、嘔吐、経口摂取困難などの慢性の腸閉塞症状を示すものが一般的である。亜系として巨大膀胱やマイクロコロロンが新生児期からみられる発症する病態もある (MMIHS)。経口摂取が不十分であることも多く、栄養障害 (体重増加不良、成長障害) を来す。

### 5. 合併症

経口摂取、経腸栄養だけでは十分に栄養を投与できないため長期間の静脈栄養が必要とされる症例が多いが、静脈栄養の合併症として、肝機能障害、腎結石、カテーテル感染、大静脈血管の閉塞があげられる。前述のごとく栄養状態不良例が多く、成長障害を来す。重症例では重篤な鬱滞性腸炎を繰り返す。

### 6. 治療法

軽症例では内科的に食事療法や投薬治療をおこなう。根本的な治療方法はなく、対症療法を行う。腹部膨満、嘔吐、腹痛が強い場合には、経口摂取を制限し、中心静脈栄養を行う。減圧目的に腸瘻を造設することもある。合併症により中心静脈栄養の継続が困難な場合は小腸移植の適応となる

### 7. 研究班

腸管不全に対する小腸移植技術の確立に関する研究班

## 研究計画書

|  |   |       |        |           |
|--|---|-------|--------|-----------|
| 1. 課題名   | 腸管不全の予後因子に関する調査   |       |        |           |
| 公開用課題名   |   |       |        |           |
| 2. 研究の目的及び実施計画の概要  | 本研究の目的は全国に分布する不可逆的腸管不全と診断された患者を調査し、腸管不全の原因の把握をするのみならず、腸管不全の予後因子を特定し層別化を行うことにより、腸管不全の適切な治療法を特定し、特に重症群に関しては登録することにより、適切な小腸移植例の把握および不可逆的腸管不全患者の治療技術の詳細を把握する。 |       |        |           |
| 3. 研究責任者（公開）<br>氏名・所属・職  | 上野豪久・小児成育外科・助教  |       |        |           |
| 4. 研究実施予定期間<br>（公開）  | 実施承認後 ～ 西暦 2016 年 3 月 31 日  |       |        |           |
| 5. 研究分担者<br>氏名・所属・職  | 曹英樹・小児成育外科・助教   |       |        |           |
| 6. 研究協力者<br>氏名・所属・職  | 実施計画書参照   |       |        |           |
| 7. 申請者の連絡先   | 氏名  | 上野 豪久 | 所属・職   | 小児成育外科・助教 |
|  | 内線番号  | 3753  | PHS 番号 | 7264      |
|  | E-mail: ueno@pedsurg.med.osaka-u.ac.jp  |       |        |           |
| 8. 研究の実施場所と役割  |   |       |        |           |
| 単施設  | 研究責任者の講座外で実施する項目がある場合は下記に記載。  |       |        |           |
| 多施設共同研究  |   |       |        |           |
| 代表施設   | 大阪大学  |       |        |           |
| 事務局  | 大阪大学  |       |        |           |
| データセンター  | 臨床研究情報センター  |       |        |           |
| 検体の測定  | なし  |       |        |           |
| 解析   | 臨床研究情報センター  |       |        |           |
| 分担施設   | 実施計画書参照   |       |        |           |
| 効果安全性評価委員会を設置している場合は として下さい。   |   |       |        |           |
| 効果安全性評価委員会を設置している。（実施計画書参照）  |   |       |        |           |
| 9. 研究の背景   |   |       |        |           |
| 腸管不全の重症例は、わが国における患者数が約 300 例の希少疾患群である。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るとは言えない。また、重症例に対する治療法である小腸移植はまだ保険適用となっておらず、小腸移植の実施数は 20 例程度である。なお、海外での小腸移植の実施数は、2009 年の国際登録によると 2000 例以上を行われている。 |   |       |        |           |

しかし、近年のわが国における小腸移植の成績は急速に向上してきている。また、ヒルシスプルング病類縁疾患などの小腸運動不全は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。しかしながら、未だ多くの患者は適切な時期に小腸移植が受けられずに死亡し、また、小腸移植の実施も散発的に行われているのみである。施設あたりの症例数が希少なため、未だ治療法の標準化は行われていない。従って本疾患群では、重症群選別のために層別化が求められる一方で、重症群を適切な治療施設に導くことで、全国的な治療レベルの向上と医療経済上の効率化が求められている。

本研究の目的は、全国に分布する不可逆的腸管不全と診断された患者を調査し、腸管不全の原因の把握をするのみならず、小腸移植の適応疾患を登録し、小腸移植例の把握および小腸移植の適応判断と不可逆的腸管不全患者の治療技術の詳細を把握することである。更に小腸移植の技術の向上を図ることにつながるための研究である。

また、小腸移植に至らない腸管不全に関しても 3系製剤による肝硬変の予防などにより新たなる治療の開発が進んでいるが症例数が少ないため有意な研究をすることがなかなか難しくなっている。そのためわが国における腸管不全の実態を調査することを目的に多施設共同研究を行うこととした。多施設共同研究として目標症例数は不可逆的腸管不全 100 症例とする。本研究の結果から腸管不全の層別化、階層化小腸移植の適応条件、集学的治療指針の作成を目指す。腸管不全の症例については、特に 1)小腸移植適応患者の選別、2)適正な移植時期の決定、3)病因の解明、4)保存的治療の治療指針、などに焦点を当てる。

## 10. 研究計画

### 1. 目的

本研究の目的は全国に分布する不可逆的腸管不全と診断された患者を調査するのみならず、小腸移植の適応となる疾患を登録し、腸管不全の原因把握、小腸移植の把握および小腸移植の技術の詳細を把握することである。

### 2. 対象

#### 【選択基準】

(1) 静脈栄養を 6 ヶ月以上継続して実施している腸管不全患者。

(2) 【除外基準】

(1) 腸管以外の疾患の合併症による腸管不全

(2) その他、研究者等が不適当と判断した患者

### 3. 予定症例数と設定根拠 システムと数を合わせて下さい。

予定症例数： 当院 10 例 全体（多施設の場合） 100 例

予定症例数の設定根拠：目標登録症例数は、実施可能性の面から 100 例と設定した。以前に実施された「厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）総括研究報告書：小腸機能不全の治療指針の作成に関する研究（H23-難治-一般 041）」の後方視的観察研究において、2006 年 1 月から 2011 年 6 月までの 4.5 年間に診療された小腸機能不全症例 147 症例が観察された。結果 147 症例中 126 症例が生存症例であった。

これら全ての患者を本研究でも調査可能と仮定し、さらに現在までの死亡症例を考慮し調査不能症例を 20%と見込んで、100 症例は調査実施可能と考えられた。そのため、目標登録症例数を 100 例と設定した。

#### 4 . 医薬品・機器情報等

なし

#### 5 . 方法

本研究への参加登録はデータセンター（以下、データセンター）における中央登録制とする。データセンターは 公益財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター におく。

施設登録及び参加医師登録は以下の手順で行う。

1)研究責任医師は、所属する医療機関による実施許可(倫理審査委員会の承認及び医療機関の長の許可)が得られた後、「施設登録依頼書」に必要事項を記入の上、データセンターに FAX 等で送付する。

2)データセンターは受領した書類をもとに施設登録を行い、完了後「施設登録完了連絡書」を研究責任医師に送付する。

3)研究責任医師及び研究分担医師は症例登録・報告を行うためのシステム利用登録のため、eClinical Base ウェブサイト URL にアクセスし、Web サイト上で必要事項を入力の上、ユーザー申請を行う。

4)研究責任医師及び研究分担医師は、ユーザー申請後、自筆署名確認フォームを印刷し自筆署名を行い、データセンターに FAX で送付する

5)データセンターは、ユーザーID、パスワード設定用の「仮ユーザーアカウント URL」を、ユーザー申請した研究責任医師又は研究分担医師にメールで送付する。

6)研究責任医師及び研究分担医師は Web サイト上でユーザーID、パスワードの設定を行う。なお、研究責任医師の監督のもと、研究協力者が症例報告書データを入力する場合は同様の手順でユーザー申請を行う。

7)研究責任医師又は研究分担医師は、患者が本研究に参加するかどうかを意思決定するために、説明文書を用いて十分説明し、本研究への参加について自由意思による同意を患者本人から文書として得る。また、患者が 15 歳以下の場合は、代諾者（患者の両親 / 法的保護者）に本試験の内容等を十分説明し、本試験への参加について文書による同意を得るものとする。また、6 歳以上 15 歳以下の患者に対しても平易な文言で説明し、可能な限りインフォームドアセントを得るようにする。

8)研究責任医師又は研究分担医師は、記名捺印又は署名した同意書の写しを説明文書と共に患者あるいは代諾者に交付し、同意書原本は当該医療機関で保管する。

9)研究参加中の患者が同意の撤回を申し出た場合、その旨をカルテに記載する。作成が可能な場合は、「同意撤回書」を作成する。患者および代諾者は、同意撤回日及び記名捺印又は署名し、研究責任医師又は研究分担医師は確認日及び記名捺印又は署名する。研究責任医師又は研究分担医師は、記名捺印又は署名した同意撤回書の写しを患者および代諾者に交付し、同意撤回書原本は当該医療機関で保管する。

10)以下の項目を登録する。

##### 1)被験者背景

初診日、発症日、生年月日、性別、出生時身長（18 歳まで）・出生時体重（18 歳まで）・出生時 BMI（18 歳まで）、出生時頭囲（6 歳まで）、在胎週数（乳児のみ）

（乳児は 1 歳未満とする。）

原疾患（腸管不全：短腸症候群の有無、腸管運動障害の有無、その他の腸管不全の有無）

2) 身体所見

身長・体重・BMI、頭囲（6歳まで）、小腸切除の有無（有りの場合は残存小腸の長さ、回盲弁の有無）、カテーテル閉塞の有無（有の場合は閉塞ルート、閉塞日）、過去1年間のカテーテル感染の有無（有の場合は回数）

Performance status・検査日

入院期間 入院の有無（有の場合は、過去1年以内の入院日数）

BMD(g/cm<sup>2</sup>)

骨年齢（左手根骨 X-P）（18歳まで）

思春期の評価（Tanner stage(1-5)）（18歳まで）

3) 臨床検査

血液検査（血小板）

生化学検査（AST、ALT、GTP、T-Bil、D-Bil、TP、ALB、BUN、Cr、PT-INR）

尿検査（血尿の有無、尿蛋白の有無、GFR(mL/分)、

肝生検（肝生検の有無、有の場合は正常/異常、異常の場合は脂肪肝、線維化(F0~F4)）

4) 治療

栄養法

経口・経管栄養摂取の有無（有の場合は開始日・終了日、内容（一日平均投与熱量、一日平均アミノ酸量、一日平均水分量、一日平均摂取回数一週間あたりのおよその平均投与日数）

絶食の有無、医学的な経口摂取の可/不可

静脈栄養の有無（有の場合は開始日、内容（一日平均投与熱量、一日平均アミノ酸量、一日平均水分量、静脈注射用脂肪製剤の有無（脂肪乳剤、Omegaven®、その他の脂肪酸高含有製剤の名称）、一日平均投与時間、一週間あたりのおよその平均投与日数）

人工肛門の肛門側からの再注入施行の有無

薬剤（probioticsの有無、腸管運動改善薬の有無、H2blockerの有無、PPIの有無）

外科的治療の有無（有の場合人工肛門造設の有無（さらに有の場合は実施時期）、胃瘻造設の有無（さらに有の場合は実施時期）、胃瘻閉鎖の有無（さらに有の場合は実施時期）、腸瘻の造設の有無（さらに有の場合は実施時期）腸瘻閉鎖の有無（さらに有の場合は実施時期）、腸管延長の有無（さらに有の場合は実施時期）腸管切除の有無（さらに有の場合は実施時期）

静脈栄養投与時の処置手技（静脈栄養投与時の TauroLock™ の使用の有無、エタノールロックの使用の有無）

5) 特殊検査

特殊血液検査（Se、Zn、Fe、Cu、IGF-1 1、テストステロン 2、LH 3、FSH 3、エストラディオール E2 3）

新版 K 式発達検査 2001 (DQ) (18歳まで)

6) 合併症

肝障害関連情報

腎障害関連情報

過去1年間の敗血症の有無



## 7) 治療関連情報

小腸移植に対する現在の必要性の内訳（必要と思わない / どちらでもない / 必要と思う / わからない）

小腸移植に対する将来の必要性の内訳（必要と思わない / どちらでもない / 必要と思う / わからない）

### 6 . 評価方法

以下の項目を持って評価を行う。

主要評価項目

1.登録日からあらゆる原因による死亡までの期間

.副次評価項目

1.登録日から小腸移植適応までの期間

2.登録日から静脈栄養離脱までの期間

3.IFALD 発生の有無

4.重度のカテーテル閉塞の有無

5.小児における身長・体重・頭囲（6歳まで）及び発達指数の Z スコア

### 7 . 期待される成果

改正臓器移植法が施行され、臓器移植に対する国政の取り組みについての国民の関心と期待度は高い。臓器移植法に認められた臓器でありながら、小腸移植はいまだに保険適用となっていない。小腸移植の実施によって救命率向上が期待できる一方、今なお治療レベルの地域格差が大きい疾患のひとつであり、治療の標準化が急務である。本研究の目的は幅の広い本症の疾患群に対応した治療指針を作成することにあるが、疾患別治療指針を確立することで治療法が標準化されれば、移植外科領域の大きな進歩となり、小腸移植の保険適用に対する重要な資料となる。

### 8 . 研究対象者の安全に関する問題点とその対策

本研究は観察研究であるので安全性に関する問題点は生じない。

### 9 . 重篤な有害事象の定義と報告（臨床試験の場合）

本研究は観察研究であるので該当しない。

### 10 . その他の研究に伴う問題点とその対策（研究者が費用負担する内容等も含む）

特になし

### 11 . 研究結果の公表（ ~ から選択）

研究成果は、研究対象者を特定できないようにした上で、学会や学術雑誌等で公表する  
公表しない

その他（具体的に：                    ）

## 11. 医学的意義

改正臓器移植法が施行され、臓器移植に対する国政の取り組みについての国民の関心と期待度は高い。臓器移植法に認められた臓器でありながら、小腸移植はいまだに保険適用となっていない。小腸移植の実施によって救命率向上が期待できる一方、今なお治療レベルの地域格差が大きい疾患のひとつであり、治療の標準化が急務である。本研究の目的は幅の広い本症の疾患群に対応した治療指針を作成することにあるが、疾患別治療指針を確立することで治療法が標準化されれば、移植外科領域の大きな進歩となり、小腸移植の保険適用に対する重要な資料となる。

## 12. 社会的意義

腸管不全に対しては、従来から中心静脈栄養による一律の治療が行われてきた。しかし小腸移植によって中心静脈栄養から離脱することが可能になる。日常の社会生活に戻ることによって就労も行うことが可能となる。重症度別の治療指針の確立は、治療成績向上の一方で、救命不可能な症例に対する無制限な医療資源の投入に対する抑制的効果も期待できる。同時に小腸移植の治療の簡素化や軽減化は治療期間の短縮や過剰治療に伴う無用な合併症の回避にも繋がり、医療経済的な効率化が得られる社会的成果も期待される。

## 13. 試料・資料の保存と利用

1. 試料・資料の利用について該当するものは として下さい

1) 人体から採取された試料を利用する場合

(1) 試料の種類 ( ) 血液の場合は1回量と回数を記載して下さい。

(2) 試料の分類 (不明な点は臨床試験部に問い合わせして下さい。)

過去に採取された試料を利用する (既存試料)

包括同意あり (承認番号: )

その他 (詳細: ) 同意を得た同意・説明文書を提出

研究開始後に採取する試料を利用する (新規試料) 該当する項目を として下さい

イ) 余剰検体 (試料の採取は、研究のために行うのではなく、研究対象者の診断・治療等に必要な検査等のために採取される試料のうち、残余(医療廃棄物として処分されるもの)を研究用試料として使用する)

ロ) 余分検体 (試料の採取は、研究対象者の診断・治療に必要な検査等を実施する際に、研究に使用する量を増量して行う)

ハ) 研究検体 (試料の採取は、本研究を実施するためだけに行う)

(3) 試料の提供について (共同研究の場合) 該当する項目を として下さい。

他施設に ( 提供する 提供しない)

他施設から提供を ( 受ける 受けない)

その他 (具体的に: )

2) 診療情報 (資料) の利用について

(1) 資料の分類

すでに収集された診療情報（検査結果のデータ・画像等）を利用する（既存資料）  
研究開始後に診療・検査等で収集する（新規資料） 背景等の基本情報は含みます

（２）資料の提供について（共同研究の場合）該当する項目を として下さい。

他施設に（ 提供する 提供しない）

他施設から提供を（ 受ける 受けない）

その他（具体的に： ）

2. 研究終了後の試料・資料の保存について

1）人体から採取された新たな試料（検体）（ ~ から選択）

研究対象者の試料は、廃棄する。

大阪大学医学部附属病院感染性医療廃棄物規定及び大阪大学医学部附属病院感染性医療廃棄物の処理要項に従って専門業者に処理を依頼し廃棄する。

研究対象者の試料は研究対象者の同意のもと保存する。（破棄する場合は と同様）

（保存する理由： ）

（保存する場所： ）

この場合は包括同意説明文書・包括同意書・撤回書が必要です。

その他（具体的に： 試料を収集しない ）

2）診療情報より得た資料（症例報告書等）（ ~ から選択）

研究対象者のデータは完全に廃棄する。（電子データについては完全に消去する）

研究対象者のデータは個人情報を厳重に管理（匿名化など）した上で保存する。

（保存期間 : 5 年間 ）

その他

（具体的に： ）

#### 14. インフォームド・コンセントの手続き

1. インフォームド・コンセントの有無について

該当するすべての項目を として下さい

1）研究対象者本人から、文書によるインフォームド・コンセントを得て研究を行う。

（ 19 . 記入）

2）インフォームド・コンセントを省略して研究を行う。

（ 15 . へ）

3）代諾者等から、文書によるインフォームド・コンセントを得て研究を行う。

（下記 2 . 1）～ 3）記入、19. 記入）

\* 「同意書・同意撤回書作成についての留意点」を参照して下さい

## 2. 代諾者等からインフォームド・コンセントを得る場合

### 1) 代諾者の選定方針

\* 代諾者として選定可能な者については、以下 より選択して下さい

\* 死亡した研究対象者の代諾者として選定可能な者については、以下 より選定し、代諾者の選定方針を記載して下さい

当該研究対象者の法定代理人であって、研究対象者の意思および利益を代弁できると考えられる者

被験者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者

### 2) 代諾者が必要な者の研究参加が必要不可欠な理由

腸管不全は乳児発症の症例が半数近くを占めるため、十分な症例を集めるには代諾者が必要である。

### 3) 本研究の重要性

新生児、乳児の重症腸管不全は治療がなく死亡する例も多い。本研究に年少児を含めることによって研究の質が高まり予後を改善することができる。

## 15. インフォームド・コンセントを省略して研究を行う場合の措置

(不明な点は臨床試験部に問い合わせして下さい。)

1) 研究開始前に研究の目的を含む研究の実施についての以下の情報を当科ホームページ(アドレスを記載して下さい)上で公開する

対象、 研究機関名、 目的、 方法、 意義、 個人情報の扱い、 問い合わせ先

2) 研究開始前に研究の目的を含む研究の実施についての以下の情報を当科ホームページ(アドレスを記載して下さい)上で公開し、研究対象者が対象者になることを拒否できるようにする

対象、 研究機関名、 目的、 方法、 意義、 個人情報の扱い、 問い合わせ先  
研究対象者に研究への参加を拒否する権利を与える方法

3) 情報を公開しない

連結不可能匿名化のため(対応表を作成しない)

その他(具体的に: )

4) その他(具体的に: )

## 16. 研究対象者への対応

(該当するものに として下さい)

1. 研究終了後、研究対象者(代諾者)に対する試料・資料の分析結果の開示予定( か を選択)  
原則として開示する(開示方法: 文書 その他 )

開示しない(理由: )

2. 介入研究の場合( か を選択) 未承認医薬品・医療機器、適応外使用等の継続使用を含む。  
研究対象者へ研究終了後の最善の予防、診断、治療の提供が可能(現時点の予定で可)

研究対象者へ研究終了後の最善の予防、診断、治療の提供は困難  
(理由： )

### 17. プライバシーの確保に関する対策

～ で該当するものを として下さい

「連結可能匿名化」を行い、個人情報保護する。

(研究対象者のデータや検体から氏名等の個人情報を削り、代わりに新しく符号又は番号をつけて匿名化を行う。研究対象者との符号(番号)を結びつける対応表は外部に漏れないように厳重に保管する。多施設共同研究の場合は各施設で管理する。)

(対応表の管理方法) 1)~3)からひとつ選択して下さい。

1) ネットワークから切り離されたコンピューターを使用して、外部記憶媒体(USBなど)に記録され、それは鍵をかけて厳重に保管する。

2) 筆記による紙媒体として、鍵をかけて厳重に保管する。

3) その他(具体的に： )

「連結不可能匿名化」を行い、個人情報保護する。

(研究対象者のデータや検体から氏名等の個人情報を削り、代わりに新しく符号又は番号をつけて匿名化を行う。研究対象者との符号(番号)を結びつける対応表は作成しない。)

その他

(具体的に： )

### 18. 個人情報管理者 当院の研究者から決定して下さい

|    |       |      |             |
|----|-------|------|-------------|
| 氏名 | 上野 豪久 | 所属・職 | 小児成育外科・上野豪久 |
|----|-------|------|-------------|

### 19. 説明文書に記載したインフォームド・コンセントの内容

説明文書への記載事項を として下さい。

研究への参加は任意であること、同意しない場合も不利益を受けないこと

いつでも同意を撤回しても何ら不利益を受けないこと

研究の目的、意義及び研究期間(研究全体の期間)

研究の方法(研究対象者として選定された理由等)

他の治療方法の有無

研究により期待される結果及び起こりうる危険性・不便

個人情報の取扱い

研究終了後の対応・研究成果の公表について

試料(資料)の保存及び使用方法並びに保存期間(研究終了後の試料(資料)取扱いについて)

費用負担に関すること

健康被害が発生した場合の対処と補償の有無

当該臨床研究に係る資金源

|   |
|---|
| <p>起こりうる利害の衝突及び研究者等と関連組織との関わり</p> <p>研究の開示</p> <p>当研究の結果を他の機関へ提供する可能性</p> <p>知的財産権等の帰属</p> <p>共同研究の場合のその内容</p> <p>研究に関する問い合わせ先</p> <p>研究機関名・研究者等の氏名・職名・連絡先</p> <p>【被験者からインフォームド・コンセントを得ることが困難な場合】研究の重要性、被験者の参加が研究実施に当たり必要不可欠な理由</p> |
| <p><b>20. 研究に伴い研究対象者に生じた健康被害の補償のための保険等必要な措置</b></p> <p>補償なし。</p> <p>補償あり</p> <p>( 具体的内容 : )</p> <p>その他</p> <p>( 具体的内容 : )</p>   |
| <p><b>21. 本研究の資金源、実施により起こりうる利害の衝突</b></p> <p>1. 資金源 該当するものを として下さい</p> <p>    科研費・学会費等の公的資金を使用する</p> <p>    金銭以外の提供あり(具体的に: )</p> <p>2. 起こり得る利害の衝突があるか</p> <p>    なし あり 対処方法(具体的に: )</p> <p>説明文書へ記載されている場合についてはその旨も記載して下さい。</p>     |
| <p><b>22. 本研究課題についての他機関等による審査状況(多施設共同研究の場合に記入)</b></p> <p>代表施設を含む他施設で承認済み 代表施設の審査結果通知書等(承認された書類)を添付<br/>         当院承認後、各施設で審査予定<br/>         他施設の審査を当院で行う(当院が代表施設で他施設に倫理委員会が設置されていない場合)<br/>         その他(具体的に: )</p>                |
| <p><b>23. その他参考となる事項(ある場合に記入)</b></p>   |

## 小腸機能不全の治療指針調査協力施設 142 施設

|                     |                  |
|---------------------|------------------|
| 北海道立子ども総合医療・療育センター  | 外科               |
| 日鋼記念病院              | 外科               |
| 医療法人譲人会聖ヶ丘病院        |                  |
| 札幌厚生病院              | 消化器科             |
| 北海道大学医学部            | 小児外科             |
| 旭川赤十字病院             |                  |
| 旭川厚生病院              | 消化器科             |
| 旭川医科大学              | 小児外科             |
| 旭川医科大学              | 外科学講座<br>消化器外科分野 |
| 秋田赤十字病院             | 第一内科             |
| 秋田大学医学部             | 小児外科             |
| 岩手医科大学医学部           | 外科学講座            |
| 社会福祉法人済生会北上済生会病院 院長 |                  |
| 岩手県立宮古病院            | 外科               |
| 八戸市立市民病院            | 外科               |
| 弘前大学医学部附属病院         | 光学医療診療部          |
| 福島県立医科大学医学部         | 小児外科             |
| 福島県立医科大学            | 消化管外科            |
| (財)太田総合病院附属太田西ノ内病院  | 小児外科             |
| 東北大学                | 胃腸外科             |
| 東北大学大学院医学系研究科       | 先進外科学分野          |

|                         |              |
|-------------------------|--------------|
| 東北大学大学院医学系研究科 発生・発達医学講座 | 小児外科学分野      |
| 仙台赤十字病院                 | 小児外科         |
| 宮城県立こども病院               | 外科           |
| 山形大学医学部附属病院             | 第2外科         |
| 公立置賜総合病院                |              |
| 茨城県立こども病院               | 小児外科         |
| 獨協医科大学                  | 第一外科         |
| 自治医科大学とちぎ子ども医療センター      | 小児外科         |
| さいたま市民医療センター            |              |
| さいたま市立病院                | 小児外科         |
| 埼玉県立小児医療センター            | 外科           |
| 埼玉医科大学                  | 消化器・一般外科     |
| 埼玉医科大学総合医療センター          | 外科           |
| 防衛医科大学校                 | 内科学二         |
| 深谷赤十字病院                 | 小児外科         |
| 総合太田病院                  | 小児外科         |
| 群馬県立小児医療センター            | 外科           |
| 長野県立こども病院               | 外科           |
| 聖路加国際病院                 | 小児外科         |
| 東京大学医学部附属病院             | 肝胆膵・人工臓器移植外科 |
| 昭和大学                    | 小児外科         |
| 東邦大学医療センター大森病院          | 栄養サポートチーム    |
| 東京医科大学                  | 外科学第三講座      |



|                    |               |
|--------------------|---------------|
| 慶應義塾大学病院           | 小児外科          |
| 東京女子医科大学           | 小児外科          |
| 日本大学医学部            | 外科学講座 小児外科学部門 |
| 順天堂大学附属練馬病院        | 小児外科          |
| 杏林大学病院             | 小児外科          |
| 聖マリアンナ医科大学         | 消化器・一般外科      |
| 昭和大学横浜市北部病院こどもセンター | 小児外科          |
| 北里大学東病院            | 消化器内科         |
| 北里大学医学部            | 外科            |
| 東海大学医学部外科学系        | 小児外科学         |
| 千葉大学大学院医学研究院       | 先端応用外科学       |
| 千葉大学医学部附属病院        | 小児外科          |
| 済生会習志野病院 院長        |               |
| 東京女子医科大学八千代医療センター  | 小児外科          |
| 東京ベイ・浦安市川医療センター    | 小児外科          |
| 君津中央病院             | 小児外科          |
| 共立湖西総合病院           | 外科            |
| 慶応義塾大学医学部          | 消化器内科         |
| 安城更生病院             | 小児外科          |
| 名古屋第一赤十字病院         | 小児外科          |
| 名古屋大学医学部附属病院       | 小児外科          |
| 名古屋第二赤十字病院         | 小児外科          |
| 名古屋市立大学            | 消化器外科         |

|                  |          |
|------------------|----------|
| 藤田保健衛生大学         | 小児外科     |
| JA 厚生連 知多厚生病院    |          |
| あいち小児保健医療総合センター  | 小児外科     |
| 愛知県心身障害者コロニー中央病院 | 小児外科     |
| 国民健康保険坂下病院       |          |
| 金沢医科大学           | 小児外科学教室  |
| 長岡赤十字病院          | 小児外科     |
| 新潟県立中央病院         | 小児外科     |
| 新潟市民病院           | 小児外科     |
| 新潟大学大学院          | 小児外科     |
| 新潟大学大学院          | 消化器・一般外科 |
| 日本歯科大学新潟生命歯学部    | 外科       |
| しまむらクリニック        |          |
| 国立病院機構 三重病院      | 小児外科     |
| 三重大学             | 消化管・小児外科 |
| 滋賀医科大学           | 小児外科     |
| 滋賀医科大学           | 消化器外科    |
| 近江八幡市立総合医療センター   | 小児外科     |
| 京都府立医科大学         | 消化器内科    |
| 京都第一赤十字病院        | 小児外科     |
| 京都大学医学部          | 小児外科     |
| 近畿大学医学部奈良病院      | 小児外科     |
| 北野病院             | 小児外科     |

|                       |              |
|-----------------------|--------------|
| 大阪市立総合医療センター          | 消化器外科        |
| トキワクリニック 院長           |              |
| かいこうクリニック 院長          |              |
| 大阪大学大学院医学系研究科         | 外科学講座消化器外科   |
| 大阪大学大学院医学系研究科         | 外科学講座小児成育外科  |
| 医療法人愛仁会高槻病院           | 小児外科         |
| 関西医科大学                | 外科           |
| 近畿大学医学部               | 外科学教室 小児外科部門 |
| 大阪労災病院                | 外科           |
| 大阪府立母子保健総合医療センター      | 小児外科         |
| 神戸大学医学部附属病院           | 小児外科         |
| 兵庫医科大学                | 消化器内科        |
| 兵庫医科大学                | 小児外科         |
| 田村胃腸科内科               |              |
| 医療法人協和会協立病院           |              |
| 姫路赤十字病院               | 小児外科         |
| 加東市民病院                |              |
| 鳥取大学医学部               | 病態制御外科       |
| 山陰労災病院                | 外科           |
| 岡山大学病院                | 肝胆膵外科        |
| 川崎医科大学                | 小児外科         |
| 独立行政法人国立病院機構 岡山医療センター | 小児外科         |
| 国立病院機構 福山医療センター       | 小児外科         |

|                      |                   |
|----------------------|-------------------|
| JA 尾道総合病院            | 小児外科              |
| 広島市立舟入病院             | 小児外科              |
| 県立広島病院               | 小児外科              |
| 広島大学大学院              | 先進医療開発科学<br>講座外科学 |
| 独立行政法人国立病院機構呉医療センター  | 小児外科              |
| 山口大学                 | 消化器腫瘍外科（第2外科）     |
| 高知医療センター             | 小児外科              |
| 愛媛大学大学院医学系研究科        | 肝胆膵・移植外科          |
| 岡山大学                 | 消化器内科             |
| 独立行政法人国立病院機構岩国医療センター | 消化器外科             |
| 福岡市立こども病院・感染症センター    | 外科                |
| 国立病院九州医療センター         | 小児外科              |
| 九州大学大学院              | 病態機能内科学           |
| 福岡大学                 | 外科学講座・小児外科        |
| 福岡大学筑紫病院             | 消化器科              |
| 久留米大学医学部             | 小児外科              |
| 久留米大学医学部             | 外科                |
| 医療法人互雲堂齊藤医院          |                   |
| 雪ノ聖母会 聖マリア病院         | 小児外科              |
| 佐賀県立病院好生館            | 外科                |
| 長崎大学医学部歯学部附属病院       | 小児外科              |
| 熊本大学大学院              | 消化器外科学            |

|                        |                |
|------------------------|----------------|
| 熊本大学医学部                | 小児外科・移植外科      |
| 熊本市立熊本市民病院             | 小児外科           |
| 熊本赤十字病院                | 小児外科           |
| 大分県立病院                 | 小児外科           |
| 鹿児島大学病院                | 小児外科           |
| 鹿児島市立病院                | 小児外科・周産期医療センター |
| 沖縄県立南部医療センター・こども医療センター | 小児外科           |

上記施設にご協力頂きました。  
心より御礼申し上げます。

## 腸管不全の予後因子に関する症例調査協力施設

|                    |             |
|--------------------|-------------|
| 北海道立子ども総合医療・療育センター | 小児外科        |
| 北海道大学医学部           | 小児外科        |
| 旭川厚生病院             | 消化器科        |
| 旭川医科大学             | 小児外科        |
| 秋田大学医学部            | 小児外科        |
| 岩手医科大学医学部          | 外科学講座       |
| 弘前大学医学部附属病院        | 消化器・血液内科学講座 |
| 東北大学大学院医学系研究科      | 小児外科学分野     |
| 仙台赤十字病院            | 小児外科        |
| 宮城県立こども病院          | 外科          |
| 福島県立医科大学           | 臓器再生外科      |
| 昭和大学               | 小児外科        |
| 東邦大学医療センター大森病院     | 栄養サポートチーム   |
| 国立成育医療センター         | 外科          |
| 慶応義塾大学医学部          | 消化器内科       |
| 慶應義塾大学病院           | 小児外科        |
| 杏林大学病院             | 小児外科        |

|                    |          |
|--------------------|----------|
| 聖マリアンナ医科大学         | 消化器・一般外科 |
| 聖マリアンナ医科大学         | 小児外科     |
| 北里大学医学部            | 外科       |
| 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院  | 小児外科     |
| 東海大学医学部外科学系        | 小児外科学    |
| 千葉大学大学院医学研究院       | 先端応用外科学  |
| 千葉大学医学部附属病院        | 小児外科     |
| 済生会習志野病院           |          |
| 東京女子医科大学八千代医療センター  | 小児外科     |
| 茨城県立こども病院          | 小児外科     |
| 獨協医科大学             | 第一外科     |
| 自治医科大学とちぎ子ども医療センター | 小児外科     |
| さいたま市立病院           | 小児外科     |
| 太田西ノ内病院            | 小児外科     |
| 群馬県立小児医療センター       | 外科       |
| 長野県立こども病院          | 外科       |
| 静岡県立こども病院          |          |
| 名古屋第二赤十字病院         | 小児外科     |
| 藤田保健衛生大学           | 小児外科     |

|                  |             |
|------------------|-------------|
| あいち小児保健医療総合センター  | 小児外科        |
| 金沢医科大学           | 小児外科学教室     |
| 長岡赤十字病院          | 小児外科        |
| 新潟県立中央病院         | 小児外科        |
| 新潟市民病院           | 小児外科        |
| 新潟大学大学院          | 小児外科        |
| 新潟大学大学院          | 消化器・一般外科    |
| 愛知県心身障害者コロニー中央病院 | 小児外科        |
| 三重大学             | 消化管・小児外科    |
| 近江八幡市立総合医療センター   | 小児外科        |
| 大阪市立総合医療センター     | 消化器外科       |
| 大阪大学大学院医学系研究科    | 外科学講座消化器外科  |
| 大阪大学大学院医学系研究科    | 外科学講座小児成育外科 |
| 近畿大学医学部          | 外科学教室小児外科部門 |
| 大阪労災病院           | 外科          |
| 大阪府立母子保健総合医療センター | 消化器内分泌科     |
| 京都大学医学部          | 小児外科        |
| 近畿大学医学部奈良病院      | 小児外科        |
| 兵庫医科大学           | 小児外科        |



|                      |         |
|----------------------|---------|
| 姫路赤十字病院              | 小児外科    |
| 県立広島病院               | 小児外科    |
| 独立行政法人国立病院機構岩国医療センター | 消化器外科   |
| 九州大学大学院医学系研究院        | 小児外科学分野 |
| 福岡大学筑紫病院             | 消化器内科   |
| 熊本市立熊本市民病院           | 小児外科    |
| 大分県立病院               | 小児外科    |
| 鹿児島大学病院              | 小児外科    |

上記施設にご協力をいただきました。

心より御礼申し上げます。

## 小腸移植登録協力施設

東北大学医学系研究科

小児外科

慶應義塾大学医学部

外科学 小児外科

京都大学医学研究科

肝胆膵外科・移植外科

九州大学大学院医学系研究科

小児外科学分野

大阪大学大学院医学系研究科

小児成育外科

上記施設にご協力をいただきました。

心より御礼申し上げます。