

小児科診療 UP-to-DATE

2019年3月13日放送

小児における小腸移植の現状

九州大学病院 総合周産期母子医療センター 小児外科
准教授 松浦 俊治

小腸移植の歴史

小腸移植は、腸管不全に対する究極的な治療として確立されてきました。ヒトの臨床における小腸移植の歴史は、1964年に米国で行われたのが最初とされていますが、当初の成績の悪さから1970年以降、10年以上にわたって小腸は移植してはならない臓器として扱われていた時代がありました。その後1986年にサイクロスポリン（Cyclosporine/ Ciclosporin）を用いた初めての小腸移植が施行されて以降、1987年にはピッツバーグのチームが多臓器移植によって初めて小腸移植としての長期生存例を報告しています。更にその後、タクロリムス（Tacrolimus）の出現によって小腸移植の短期成績におけるブレイクスルーが得られるようになり、欧米を中止として症例数が飛躍的に増加していきました。

わが国における最初の臨床小腸移植は、世界で最初の報告から遅れること約30年の1996年のことであり、昨年2018年4月に漸く保険診療として承認されたばかりです。

移植の適応疾患

小腸移植の適応となる疾患は、中腸軸捻転や小腸閉鎖症などが原因となる短腸症と、慢性特発性偽性腸閉塞症などをはじめとした腸管運動機能不全に大別されます。これらの疾患では、経口および経腸栄養だけでは十分な栄養吸収ができないため、中心静脈からの高カロリー輸液による栄養管理が必須となります。しかしながら、こうした栄養管理が長期に及ぶと生命線である中心静脈ルートの閉塞や、繰り返す感染、あるいは高カロリー輸液による肝機能障害が顕在化してく

ることが少なくありません。腸管不全患者に対するこうした栄養管理の維持が困難となった場合に、小腸移植が考慮されます。すなわち、小腸移植の適応基準は、肝機能障害、具体的には血清ビリルビン値が 2.0 以上の持続、または門脈圧亢進症や肝硬変の所見がる状態、2 つめに中心静脈ルート閉塞、具体的には左右それぞれの内径静脈、鎖骨静脈計 4 本のうち 3 箇所以上の閉塞、3 つ目に頻回のカテーテル感染、

具体的には入退院を繰り返すカテーテル敗血症が年 2 回以上、4 つ目に輸液管理によっても頻回の重篤な脱水や腎機能障害を繰り返すといった状態で、小腸移植は考慮されるべきと考えられています。中でも、腸管不全関連の肝機能障害 (IFALD: Intestinal Failure-Associated Liver Disease) については、近年魚油由来の静注用脂肪剤の使用で肝機能の改善が得られることが示されてきているため、6 週間の脂肪剤の使用にても直接ビリルビン値の改善が得られないものという新たな適応基準が推奨されています。

このように、小腸移植適応患者の中には IFALD に伴い、肝臓も同時に移植しなければならない患者が存在するため、小腸移植手術の分類として、単独小腸移植、肝小腸同時移植、多臓器移植があります。肝不全合併の有無はもとより、レシピエントの体格や基礎疾患などに応じて、それぞれのグラフト選択を検討する必要があります。

小腸移植症例数

国際小腸移植レジストリによると、2015 年 2 月までに全世界で 3,067 例の小腸移植が計 84 の施設で施行されています。うち 18 歳未満の小児が約 50~60% を占めています。術式別では、単独小腸移植が最も多いですが、体格の小

さい小児では多臓器移植症例の割合が多くなっています。これは小児例では、肝不全を合併している症例が多いことや、手技的な問題が関係していると考えられています。

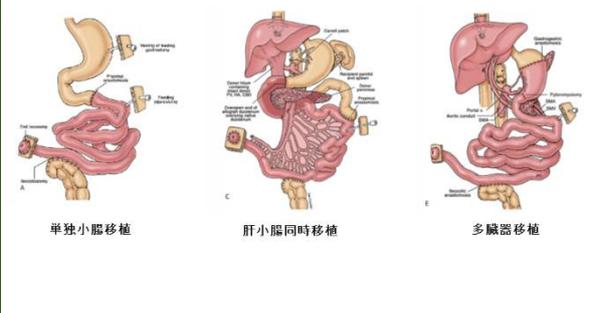
世界における年間小腸移植実施症例数をみますと、2008 年の年間約 250 例をピークに、世界における症例数は減少傾向にあり、現在は年間約 100 例程度となっています。

特に小児症例数の減少幅が大きく、その要因として小腸リハビリテーションプログラムの充実が背景にあるものと推察されます。すなわち、先にも述べたように魚油由来の脂肪剤の使用などにより栄養管理の成績が向上し、肝機能障害を来たす症例が減ってきていることが示唆されます。

表 1. 小腸移植の適応疾患

① 症候群	② 機能的腸管不全
中腸軸捻転	慢性特発性消化器閉塞症
先天性小腸閉鎖症	広汎腸系神経節症
壊死性腸炎	巨大腸状短小腸腸器管構動不全症
腹腔壊裂・腸帯ヘルニア	腸管神経節細胞減少症
上腸間膜動脈静脈血栓症	Micro villus inclusion 病
クローン病	その他
外傷	
デスマインド 症候	
その他	

図 1. 小腸移植の分類



移植小腸の生着率の成績ですが、経年的に向上しており、2000年以降の症例では、患者の1年生存率は77%、5年58%、10年47%でした。また、グラフト生着率については、1年71%、5年50%、10年41%の報告です。移植後の短期成績は向上してきているものの、依然長期のグラフト生着率はいまだ満足できるものではないのが現状です。

日本での小腸移植症例

一方、わが国においては、2017年12月までに24名の患者に対して計27回の小腸移植が5施設で施行されています。ドナー別では、脳死からの移植が14例、生体からの移植が13例とほぼ同数となっています。成績的には、患者生存率は1年88%、グラフト生着率は1年81%となっており、これは先に述べた海外のデータと比較しても同等もしくはそれ以上の結果が得られています。レシピエント24名の性別は、男性が16名、女性8名で、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ですが、19歳以上の成人症例が4割近くを占めており、逆に2歳以下の症例はごく少数にとどまっています。本邦では依然として脳死からの小児ドナーが極めて少ないということから、学童期・成人期まで待機しえた患者のみ移植が受けられるのが現状と考えられます。

原疾患については約1/3の症例が短腸症ですが、海外に比べるとやや腸管運動機能障害による疾患が多く、全症例の半数を占めている特徴があります。また小腸移植患者の増加に伴い移植後グラフト不全による再移植も増加してきているのも現状です。

先に述べたIFALDに対する肝小腸同時移植については、2011年より肝臓と小腸を同時に脳死登録し、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という体制が整いました。小腸移植の待機においては、肝不全の有無が予後を規定するため、肝不全を伴う場合には肝小腸移植も海外では一般的に行われています。肝小腸同時移植においては、肝臓の提供については、通常肝移植にしたがって順位が決められているため、慢性肝障害であるIFALDでは、加点をすることができず脳死ドナーを待機することが困難であるのが現状です。脳死ドナーにおいては、肝小腸同時移植待機の場合の予後を今後明らかにし、肝臓の臓器提供において加点されることが望ましいと考えられます。

図2. 本邦における小腸移植実施件数

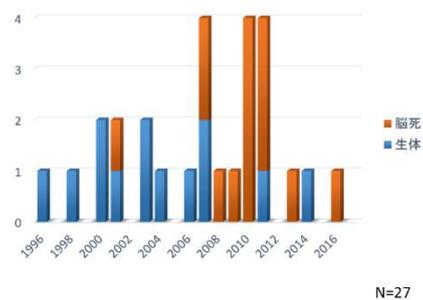
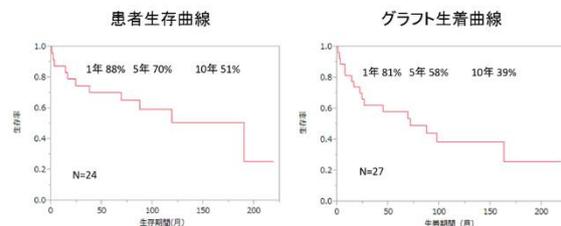


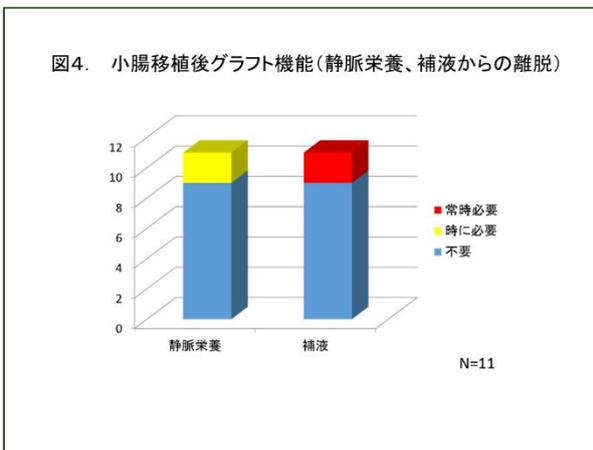
図3. 本邦における小腸移植成績



小腸移植の課題

2018年4月より漸く小腸移植がわが国においても保険診療として承認され、今後小腸移植の症例が増えていくものと期待されています。しかし、一方で免疫抑制剤導入療法として用いる抗胸腺グロブリン製剤や、維持療法として用いるエベロリムス（Everolimus）など、いくつかの薬剤が依然小腸移植に対しては保険外使用となってしまうことが課題として残っています。

小腸移植の最終的なゴールは、腸管不全の患者が静脈栄養から完全離脱することにあります。本邦における小腸移植後の患者のQOLについて、移植後1年以上経過したグラフト生着患者のうち、中心静脈栄養継続の有無、ストーマからの離脱、パフォーマンスステータスを評価すると、全員が少なくとも部分的に静脈栄養から離脱し、約9割の患者が静脈栄養から完全離脱が可能となっています。また、約7割の患者がストーマからも離脱し、約9割の患者のパフォーマンスステータスが全く問題なく日常生活ができるとの回答であることから、小腸移植後の患者の栄養管理、QOLが良好に保たれていることが分かります。しかし、小腸移植後の経腸栄養、静脈栄養管理については、未だ定まったガイドラインがないのが現状です。移植時に増設したストーマを有している場合には、ストーマからの廃液量が多いため、腸液喪失量を考慮した水分管理が依然必要となります。また、小腸移植患者に特有な傾向として、多くの患者が経口摂取に対する抵抗感を元来有しているため、移植腸管に問題がなくても、約半数の症例では最初の2年間は、経管栄養のサポートに依存的であるとの報告もあります。したがって精神的ケアを含めた多職種による長期的な栄養サポートプランを立てていくことも必要であるため、院内における連携サポート体制の整備も必要であると考えられます。



以上、小腸移植の現状について述べてきましたが、わが国において保険診療として始まった小腸移植も、肝小腸移植、多臓器移植の体制整備が今後大きな課題としてのしかかっています。腸管リハビリテーションで有効性が示されている整腸ホルモン、現在治験段階にあるGLP-2アナログであるテデュグルチド（Teduglutide）あるいはヘパトサイトグロースファクター（HGF：Hepatocyte Growth Factor）など、有用性が示されている治療薬の今後小腸移植前後の管理においても期待できるものと考えられています。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>