

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 (移植医療技術開発研究分野)  
(英語) Practical Research Project for Allergic Diseases and Immunology (Research on Technology of Medical Transplantation)

研究開発課題名： (日本語) 生体並びに脳死下小腸移植技術の確立と標準化の研究  
(英語) Study for standardization and establishment of living related and cadaveric intestinal transplant

研究開発担当者 (日本語) 大阪大学大学院医学系研究科 教授 奥山宏臣  
所属 役職 氏名： (英語) Osaka university graduate school of medicine, Professor, Hiroomi Okuyama

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

①分担研究 (日本語) 脳死ドナーの解析  
開発課題名： (英語) Analysis of cadaveric donor

研究開発分担者 (日本語) 旭川医科大学 教授 古川博之  
所属 役職 氏名： (英語) Asahikawa medical university, Professor, Hiroyuki Furukawa

②分担研究 (日本語) IFALD 治療指針の策定  
開発課題名： (英語) Development of IFALD threptic protocol

研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院医学系研究科 教授 仁尾正記  
所属 役職 氏名： (英語) Tohoku university school of medicine, Professor, Masaki Nio

③分担研究 (日本語) 短腸症候群治療指針の策定  
開発課題名： (英語) Development of short bowel syndrome threptic protocol

研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学医学部 教授 黒田達夫  
所属 役職 氏名： (英語) Keio university school of medicine, Professor, Tatsuo Kuroda

- ④分担研究 (日本語) 生体移植治療指針の策定  
 開発課題名: (英語) Development of living related liver transplantation threptic protocol
- 研究開発分担者 (日本語) 京都大学医学研究科 教授 上本伸二  
 所属 役職 氏名: (英語) Graduate school of medicine, Kyoto university, Professor, Shinji Uemoto
- ⑤分担研究 (日本語) 腸管運動機能不全の治療指針の策定  
 開発課題名: (英語) Development of intestinal motility disorder threptic protocol
- 研究開発分担者 (日本語) 九州大学 大学院医学研究院 教授 田口智章  
 所属 役職 氏名: (英語) Faculty of medical sciences, Kyusyu university, Professor, Tomoaki Taguchi
- ⑥分担研究 (日本語) 成人症例の腸管不全の研究  
 開発課題名: (英語) A study of intestinal failure of adult onset
- 研究開発分担者 (日本語) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科学 教授 八木孝仁  
 所属 役職 氏名: (英語) Okayama university graduate school of medicine dentisty and pharmaceutical sciences, Professor, Takahito Yagi
- ⑦分担研究 (日本語) 免疫抑制療法の研究  
 開発課題名: (英語) Research for immunosuppression therapy
- 研究開発分担者 (日本語) 名古屋大学医学部附属病院 病院准教授 小倉靖弘  
 所属 役職 氏名: (英語) Nagoya university hospital, Associate Professor, Yasuhiro Ogura
- ⑧分担研究 (日本語) 小腸移植登録事業  
 開発課題名: (英語) Intestinal transplant registry
- 研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター 医長 阪本靖介  
 所属 役職 氏名: (英語) National center for child health and development, Vice-Director, Seisuke Sakamoto
- ⑨分担研究 (日本語) 腸管不全全国調査  
 開発課題名: (英語) Intestinal failure registry
- 研究開発分担者 (日本語) 北海道大学病院 助教 本多昌平  
 所属 役職 氏名: (英語) Hokkaido university hospital, Assistant professor, Shohei Honda

- ⑩分担研究 (日本語) 小腸移植患者の登録  
 開発課題名: (英 語) Intestinal transplant patient registry
- 研究開発分担者 (日本語) 大阪大学大学院医学系研究科 講師 上野豪久  
 所属 役職 氏名: (英 語) Osaka university graduate school of medicine, Senior lecturer, Takehisa Ueno
- ⑪分担研究 (日本語) クロウン病の解析  
 開発課題名: (英 語) Characteristics of patients with Crohn's disease under home parenteral nutrition: a 3-year prospective follow-up
- 研究開発分担者 (日本語) 滋賀医科大学 理事 藤山 佳秀  
 所属 役職 氏名: (英 語) Shiga university of medical science, trustee, Yoshihide Fujiyama
- ⑫分担研究 (日本語) 中央病理診断システム作成  
 開発課題名: (英 語) Development of central intestinal transplant pathology
- 研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科・医学部 病理診断学 教授 羽賀博典  
 所属 役職 氏名: (英 語) Graduate school of medicine and faculty of medicine kyoto university, Professor, Hironori Haga
- ⑬分担研究 (日本語) 小腸移植病理中央診断  
 開発課題名: (英 語) Intestinal transplant pathology central diagnosis
- 研究開発分担者 (日本語) 大阪大学大学院医学系研究科 教授 森井英一  
 所属 役職 氏名: (英 語) Osaka university graduate school of medicine, Eiichi Morii
- ⑭分担研究 (日本語) 病理診断・遠隔システム作成  
 開発課題名: (英 語) Development of remote diagnostic pathology system
- 研究開発分担者 (日本語) 岩手医科大学 医学部 准教授 石田和之  
 所属 役職 氏名: (英 語) Iwate medical university school of medicine, Associate professor, Kazuyuki Ishida
- ⑮分担研究 (日本語) 成長発達の解析  
 開発課題名: (英 語) Analysis of child development
- 研究開発分担者 (日本語) 大阪府立母子保健総合医療センター 副院長 位田忍  
 所属 役職 氏名: (英 語) Osaka women's and children's hospital, Deputy chief, Shinobu Ida

## II. 成果の概要（総括研究報告）

### ・ 研究開発代表者による報告の場合

小腸移植は症例数が限られて、技術的にも標準化されているとはいえない。小腸移植の適応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、小腸移植の技術の向上を図ることを目的として研究がすすめられた。また、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小腸移植技術の向上をはかった。

まず、腸管不全の小腸移植の適応基準の研究においては前方視的観察研究によって集められた 106 例の全例の追跡調査を行い、平均 32 か月の追跡を行った。腸管不全患者のうち肝障害の有無で分けた場合、肝障害なしが 3 年で 97%の生存率なのに比較して、肝障害ありの生存率が 67%と統計的に有意差をもって低かった。そのため、腸管不全の予後因子、すなわち小腸移植の適応としては肝障害の有無が重要な要素であると推測できる。現状では、追跡期間が短期なため長期の調査が必要である。クローン病症例では腸管不全症例のなかでは比較的良好な QOL が保っている可能性がある。しかし、クローン病における残存小腸長が平均で 160cm 程度であり、残存小腸長が 100cm を超えていても短腸症候群を来すため、クローン病手術時の腸管切除長は最小限にとどめる必要がある。成人で発症年齢が 18 歳未満のものは機能的腸管不全が主体であった。年間入院および敗血症頻度が高かったが、これは病期期間の長さとフォロー密度の高さが理由と考えられた。成長については、登録時の解析から最終身長は男女ともに平均より低く、特に男性で-2SD 程度で低かった。BMI も 16~18 程度でやせを認めた。IGF-1 値は身長 SD 非上昇群で有意に低く、低栄養や GH 分泌低下が身長キャッチアップに関与していることが示唆された。発達については、登録時の DQ80 以下の低値群では体重 SD は-1.9SD、肥満度は-12%と有意に低い。DQ を低下させないためには栄養状態を悪化させないことが重要であることが示唆された。

小腸移植の登録としては、2016 年 12 月末までの小腸移植は 24 名に対して 27 例の移植が実施された。ドナー別では脳死小腸移植が 14 例、生体小腸移植が 13 例であった。患者の 1 年生存率は 88%、5 年生存率は 70%、10 年生存率は 62%となっており、海外のデータに比して優れたものとなっている。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 81%、57%、40%と同様な成績を示している。患者生存率、グラフト生着率については 10 年の長期成績が年々低下しており、海外と同様に長期成績の低下が危惧される。rATG はほかの疾患に比較して良好な成績を保っており、統計的にも有意差を示している。このことから rATG を用いた導入療法を今後の小腸移植のプロトコルに含むことが妥当だと考えられる。また、QOL については小腸移植を実施されたものは PS0, 1 合わせて 80%と極めて良好であることがわかった、このことは腸管不全の患者で PS が 3 以上のものが 3 年たってもなお 43%が 3 以上にとどまっていることを考えると極めて治療効果が高いことがわかった。

小腸移植病理情報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向上に寄与すると考える。

Intestinal transplantation has been limited and is technically not standardized. We studied for the cause of intestinal failure, development of indication and improvement of the technique of intestinal transplantation. In addition, we improved the intestinal transplantation technique by registering patients after intestinal transplantation and registering samples for biopsy specimen and developing a central pathological diagnosis and a remote pathological diagnosis support system.

To study for indication for intestinal transfusion small intestinal transplantation, follow-up of all 106

cases was performed during mean 32 months. Among patients with intestinal failure, divided by IFALD, survival rate with IFALD was 67%, statistically significant lower than in 3 years without IFALD: 97% survival rate. Therefore, IFALD is an important prognostic factor of intestinal failure, that is, an indication of intestinal transplantation. Long-term follow up is necessary to figure out the final result.

In Crohn's disease, relatively good quality of life may be maintained among intestinal failure. It is important to minimize the intestinal resection length during Crohn's disease surgery to avoid short bowel syndrome because the remaining small intestinal length in Crohn's disease is on average about 160 cm. Functional intestinal failure was in most cases in adult onset more than 18 years. According to growth, from the analysis at the time of registration, the final height was lower than the average for both males and females, especially low for men at -2 SD. BMI was also low ranged from 16 to 18. It was suggested that the IGF - 1 value was significantly lower in low height group, lower nutrition and decreased GH secretion were involved in height catch up. Regarding development, body weight SD is significantly lower by -1.9 SD, and obesity degree is -12% in the low value group of DQ 80 or lower at the time of registration. The data suggested that it is important not to deteriorate nutritional status in order to prevent low DQ

Based on intestinal transplant registry, 27 transplants were performed for 24 patients until the end of December 2016. There were 14 cadaveric and 13 living related intestinal transplantation. The patient has a one-year survival rate of 88%, a 5-year survival rate of 70% and a 10-year survival rate of 62%, which is superior to overseas data. The graft survival rate also shows similar results as the patient survival 1st, 5th and 10<sup>th</sup> year at 81%, 57% and 40%, respectively. Long-term survivals were not satisfied though short term survival was superior to that of international registry. rATG showed good results compared to other induction and shows statistically significant difference. From this result rATG should be standard induction therapy in the future protocol for intestinal transplantation. For QOL, it was found that intestinal transplant was very good QOL with 80% of PS0 and PS1, whereas 43% of patients grater than PS 3 in intestinal failure stayed at PS 3 or more after 3 years. Central intestinal transplant pathology contributes to the improvement of diagnosis including determination of treatment.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 2 件、国際誌 0 件）

1. 上野豪久、松浦俊治、奥山宏臣、田口智章，本邦小腸移植症例登録報告，移植，2016.8，51 巻 2-3 号，187-192.
2. 上野豪久，VI小腸，移植ファクトブック，2016，57-64

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 小腸移植中央病理診断・遠隔システムについて，口頭，和田直樹，石田和之，和田基，星野健，上野豪久，奥山宏臣，羽賀博典，森井英一，第 29 回日本小腸移植研究会，2017/3/4，国内
2. 小児期発症の腸管機能不全に対する外科的介入の検討，口頭，田附裕子，第 46 回日本小児外科代謝研究会，2016/10/27，国内
3. 腸管不全治療における脂肪製剤の臨床的意義、現状と今後の展望～魚油由来静注用脂肪製剤の臨床治験と保険収載にむけた取り組みを中心に～，口頭，和田基，第 46 回日本小児外科代謝研究会，2016/10/27，国内
4. 全国腸管不全登録患者データベースにおける成人腸管不全の成人発症例と Carry over 症例の比較，ポスター，渡辺信之，八木孝仁，篠浦先，榎田祐三，吉田龍一，信岡大輔，杭瀬 崇，藤智和，高木弘誠，荒木宏之，藤原俊義，第 52 回日本移植学会総会，2016/10/1，国内
5. 当院における腸管不全に対する治療戦略とその効果，口頭，野口侑記，上野豪久，第 52 回日本移植学会総会，2016/9/30，国内
6. 小腸移植の現状と課題，口頭，和田基，上野豪久，星野健，岡島英明，松浦俊治，古川博之，福澤正洋，第 53 回日本小児外科学会学術集会，2016/5/24，国内
7. 全国腸管不全患者の登録と追跡調査報告，口頭，上野豪久，和田基，星野健，松浦俊治，岡島英明，奥山宏臣，福澤正洋，第 53 回日本小児外科学会学術集会，2016/5/24，国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
該当なし

(4) 特許出願  
該当なし