

20123116A

平成 24～25 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

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 福澤 正洋

平成 25 (2013) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
腸管不全に対する小腸移植技術の確立に関する研究 -----	1
福澤正洋 上野豪久	
(資料) 1.研究実施計画書	
2.統計解析図表	
3.腸管不全の予後因子に関する調査プロトコール	
4.CRF	
5.同意説明文書	
II. 分担研究報告	
1. 乳児発症の腸管不全・肝障害に関する研究 -----	229
和田 基	
2. 小腸機能不全の小腸リハビリにおける外科的内科的治療に関する研究 -----	237
星野 健	
3. クロウン病による腸管不全の調査に関する研究 -----	241
藤山 佳秀	
4. 成人発症の短腸症候群の現況と予後調査に関する研究 -----	243
貞森 裕	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	245
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	253
V. 資料 -----	283
(資料) 1.疾患概要	
2.研究日程	
3.倫理委員会申請資料	
4.施設説明会資料	
5.調査協力施設	
6.研究班名簿	

I. 総括研究報告

腸管不全に対する小腸移植技術の確立に関する研究

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
総括研究報告書

腸管不全に対する小腸移植技術の確立に関する研究：

（H24-難治等（難）一般-015）

研究代表者 福澤 正洋 大阪府立母子保健総合医療センター 総長
分担研究者 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、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、小腸移植技術の成績の向上、治療の標準化を図るべく、全国調査を行ったうえで生検試料も含めて登録事業を行い、治療指針の策定と、治療の標準化を行うことである。

【研究方法】 過去5年の後方視的観察研究とする。並びに2年間の前向き研究とする。腸管不全並びに小腸移植の患者を診療する施設に対して、多施設共同研究としての症例登録を行う。対象は、経静脈栄養を必要とする、腸管不全と診断された全症例を対象とする。前向き研究は、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、並びに小腸移植後の患者を対象とした。

【研究結果】後方視的研究については63施設より354症例の腸管不全に対して検討を加えることができた。小腸運動機能障害132例、短腸症候群177例、その他が12例であった。生存は288例で、44例が死亡していた。218例（76%）が中心静脈栄養から離脱できず、184例は6ヶ月以上離脱ができずに不可逆的腸管不全と判断した。現在生存している不可逆的腸管不全患者のうち1. 黄疸を伴った肝障害 19例 2. 中枢ルートが2本以上閉塞 49例 の合計68例（重複2症例）は、小腸移植の適応だと考えられる。

【結論】 今回初めて腸管不全の全国調査が行われた。また、今回の調査によって、全国の腸管不全の患者の症例数が把握できた。現在、腸管不全の患者登録、並びに小腸移植患者の登録を行っているので、より詳細な結果が明らかになると思われる。

外科系 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

仁尾 正記

東北大学医学系研究科 小児外科

黒田 達夫

慶應義塾大学 外科学 (小児外科)

木内 哲也

名古屋大学大学院医学系研究科 移植内分泌外科学

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

田口 智章

九州大学大学院医学系研究院 小児外科学分野

鈴木 友己

北海道大学大学院医学研究科 外科系外科学講座 消化器外科学分野 I

貞森 裕

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・消化器外科学

佐藤 好信

新潟大学大学院医歯学総合研究科 消化器・一般外科

阪本 靖介

国立成育医療研究センター 移植外科

上野 豪久

大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科

その他 研究分担者

藤山 佳秀

滋賀医科大学 消化器内科

羽賀 博典

京都大学医学部附属病院病理診断科 病理学

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

林 行雄

大阪大学大学院医学系研究科 麻酔学

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

A. 研究目的

ヒルシユ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。

本研究の目的は全国に分布する小腸運動機能不全の患者を調査するのみならず、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である。また、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、移植外科のみならず、消化器内科、小児外科、小児科、麻酔科も参加し、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点に特色がある。

先に行われて小腸運動機能不全の全国調査に引き続いて、平成 24 年度は腸管不全全体の調査を行い、患者登録を行う。また、同時に同疾患群への小腸移植実施患者に対しても登録をおこなう。平成 25 年度は追跡調査に対して解析を行い、特に小腸移植に関しては 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、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。腸管不全の小腸移植後の患者については、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。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

腸管不全症例 (①) と、腸管不全に対する小腸移植実施症例 (②) に対しての、過去5年の後方視的観察研究、および2年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。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

(①) 腸管不全症例：

後方視的観察研究では、腸管不全と診断された全症例を対象とする。(目標症例数：400例以上)

前方視的観察研究では、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：300例以上)

(②) 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)

(③) 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

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。

3) 研究体制

研究総括：福澤（研究代表者）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、プロトコール作成：古川（研究分担者）

脳死小腸移植治療指針の策定：仁尾（研究分担者）

短腸症候群治療指針の策定：黒田（研究分担者）

生体移植治療指針の策定：上本（研究分担者）

小腸運動機能不全の治療指針の策定：田口（研究分担者）日本小児外科学会理事長

腸管不全全国調査：鈴木（研究分担者）

予後解析：貞森（研究分担者）

腸管不全登録事業：佐藤（研究分担者）

小腸移植登録事業：阪本（研究分担者）

データセンター：上野（研究分担者）移植学会登録、ガイドライン委員

腸管免疫機能の解析：藤山（研究分担者）

小腸移植適応評価委員

周術期管理指針の策定：林（研究分担者）

原因解析：位田（研究分担者）

中央病理診断：羽賀（研究分担者）

遠隔病理診断支援システム：石田（研究分担者）

【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 等は症例調査票に記載しない。症例調査票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調査票を

送付するため、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. 結果

63 施設より 354 例の調査票を得ることができた。以降の解析はこの症例を対象として行った。

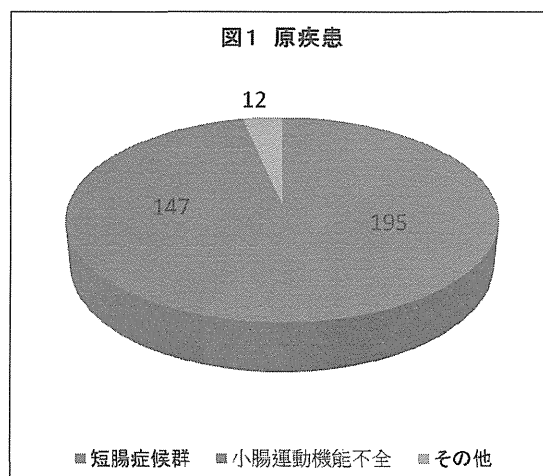
1) 症例と予後

現在の年齢分布は 0-98.4 歳で平均、17.4 歳であった。発症時の年齢分布は 0.0-98.0 歳で、平均 9.7 歳であった。およそ、発症より 7.7 年間経過していた。

354 例中観察期間中の 5 年間のうちに 44 例（12%）が死亡した。

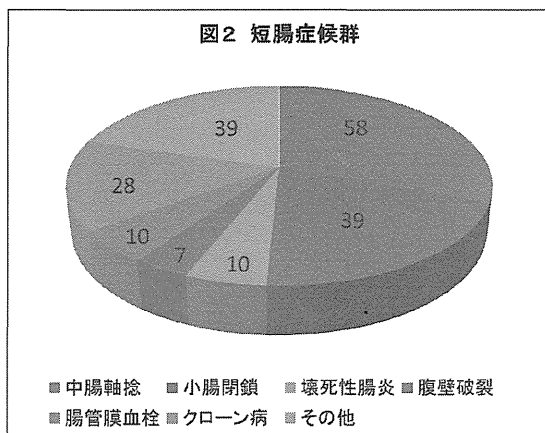
2) 原疾患

原疾患の分布を図 1 に示す。短腸症候群は 195 例（55%）で全体の半数以上を占めた。

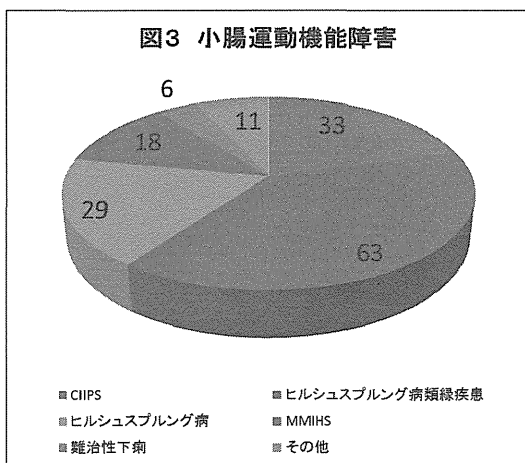


短腸症候群の中の内訳を図 2 に示す。中腸軸捻転、先天性小腸閉鎖、壊死性腸炎、腹壁

破裂などの乳幼児期の疾患が 58%と短腸症候群に至った原因の 2/3 近くを占めていた。



小腸運動機能不全の疾患の内訳について図3に示す。ヒルシュスプルング類縁疾患(CIIPSも含む)が99例となりやはり症例の2/3を占めていた。



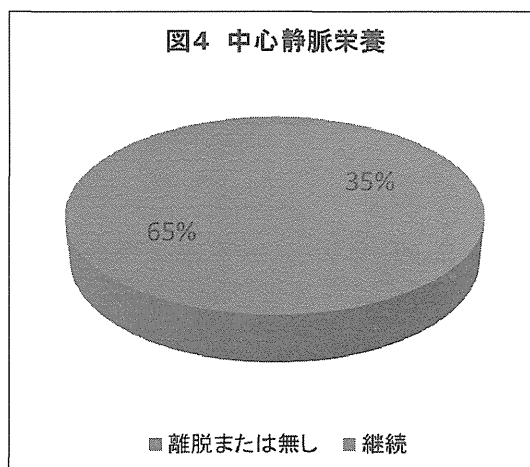
3) 治療と残存小腸

短腸症候群のうち小腸の長さが報告された症例は182例あって、平均残存小腸は52cmであった。

小腸運動機能障害においても6例を除いて何らかの外科治療歴があり、86例(59%)で小腸切除の既往がありは残存小腸の長さが報告された。平均残存小腸の長さは113cmであり、小腸機能不全の患者は短腸症候群も合併している。

4) 栄養法

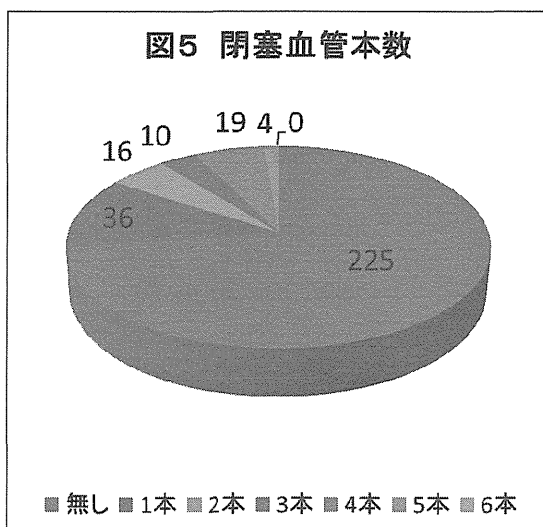
栄養法は経口栄養が274例、経管栄養が71例、経静脈栄養が239例であった(重複あり)。生存症例310例のうち、図4のように210例(67%)は経静脈栄養から離脱できなかった。



また、そのうち184例は6ヶ月以上中心静脈栄養から離脱できずに、不可逆的小腸機能不全と考えられた。

5) 中心静脈ルート

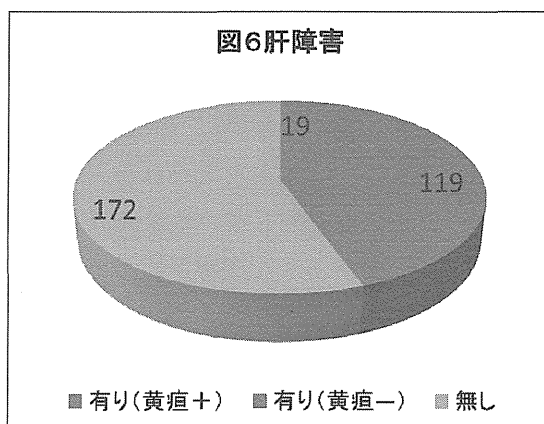
中心静脈に使用できるルートは、左右の内頸静脈、鎖骨下静脈、大腿静脈である。85例が何らかの中枢ルートの閉塞をきたしていた。閉塞血管の本数を図5に示す。このうち2本以上の静脈が閉塞した症例は49例あり小腸移植を考慮すべきだと考えられる。また、カテーテル感染を経験している症例が215例あり将来的にカテーテル閉塞が起こると考えられる。



6) 肝障害

肝障害をきたしている症例が 138 例 (45%) に認められた。肝機能障害の原因には中心静脈栄養法によるものが考えられる。このうち、19 例には黄疸が認められ、肝障害がより進んだものと考えられる。

29 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。23 例には脂肪肝、22 例には繊維化が見られ、3 例は肝硬変にまで至っている。



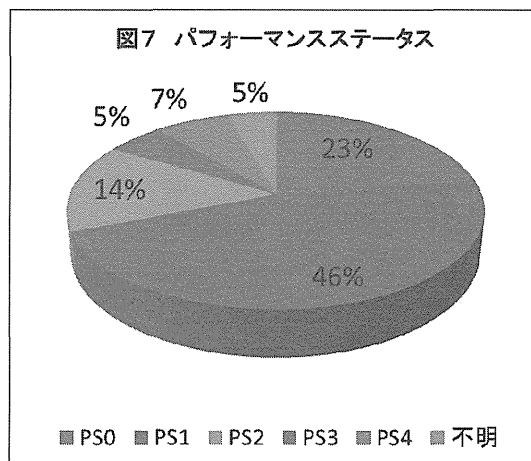
7) 腎障害

腎障害は 16 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。

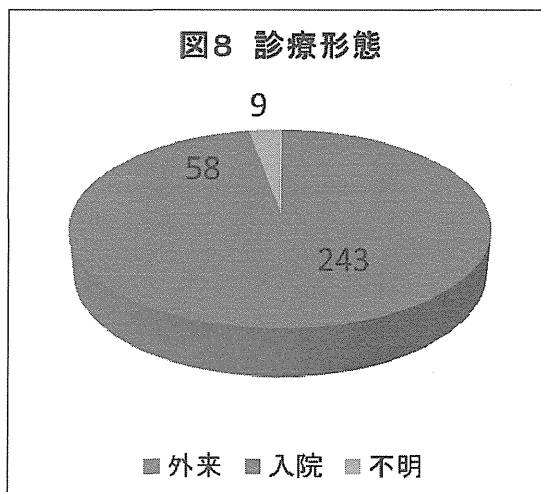
8) QOL

パフォーマンスステータス (PS) について回答を得たところ、PS が 3、ないしは 4 である

症例を 37 例認め、著しく QOL が阻害されていた。



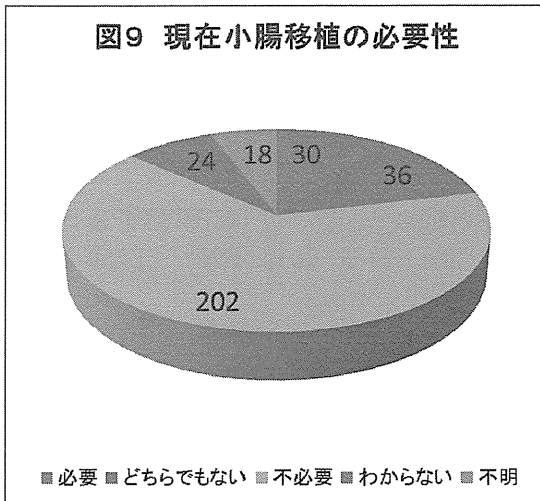
現在、診療形態を図 8 に示す。入院中の患者は 58 例であった。そのうち、37 例は年間 6 ヶ月以上の入院を余儀なくされており、極端に QOL が低いと考えられる。



9) 小腸移植

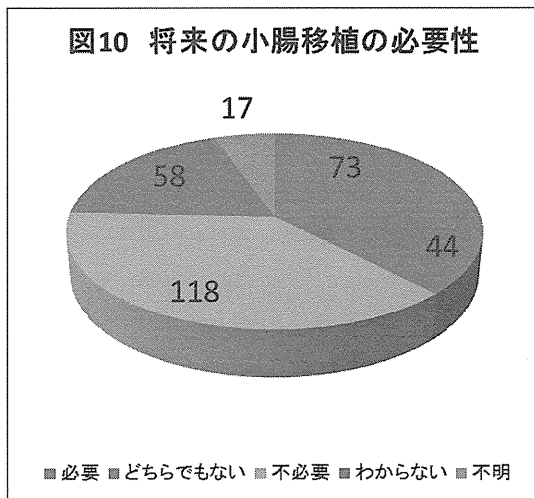
小腸機能不全の重症群に対する治療としては小腸移植が上げられるが、今回、対象施設の回答者がどの程度小腸移植に対する認識があるか確認するために、小腸移植に対する意識調査も行った。その結果、現時点で小腸移植が必要であると答えた症例を図 9 に示す。

図9 現在小腸移植の必要性



また、現時点で小腸移植が必要ではないが、将来的に必要であると回答した症例を図10に示す。

図10 将来の小腸移植の必要性



24%の症例に対して将来的には小腸移植が必要だと考えている施設があるのは、現在の小腸移植の状況を考えてかなり効率だと考えられる。

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。63施設、354

症例の報告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。

184例の不可逆的腸管不全が存在するとのデータは、一次調査で報告された症例数の68%の回答を得たことと合わせると、全国で200例以上の不可逆的腸管不全が存在すると考えられる。

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患者を推計すると68症例が小腸移植の適応になると考えられる。

また、相対的な小腸移植の適応であるQOLの著しい悪化について検討すると。

長期入院が必要である37症例についても相対的に小腸移植の適応となると考えられる。

また、今回は詳細な検討を加えていないが死亡症例も小腸移植が実施できたら救命できた可能性も否定できない。

そのことも考えると、100例程度の小腸移植の適応患者が存在すると考えられる。

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。

今回の調査で30例しか小腸移植が必要であるとの回答を得なかったことを考えると、小腸移植の適応と、調査施設の認識の乖離も小腸移植の実施数が少数にとどまっている理由であると考えられる。

今回の調査では今まで考えられていたよりも多くの小腸移植適応患者が存在することが判明した。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。

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

今回初めて小腸機能不全の全国調査が行われた。また、今回の調査によって、初めて全国の小腸機能不全の患者の症例数が把握できた。不可逆的小腸機能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少なくとも 31 例の小腸移植適応患者が存在することを考えると、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) Miyagawa S, Takama U, Nagashima H, Ueno T, Fukuzawa M. Carbohydrate antigens. *Curr Opin Organ Transplant*.2012: 17 174-9
- 2) 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

- 3) 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) 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
- 2) Ueno T, Fukuzawa M. A REPORT OF JAPANESE PEDIATRICINTESTINAL TRANSPLANT REGISTRY International Pediatric Transplant Association Regional Meeting Nagoya, Japan 2012.9.23
- 3) 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
- 4) 曹英樹、奈良啓悟、中島憲吾、銭谷昌弘、井深奏司、正嶋和典、野村元成、上野豪久、上原秀一郎、大植孝治、白井規朗. 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
- 5) 上原 秀一郎、曹英樹、井深 奏司、奈良 啓悟、上野豪久、大植 孝治、白井 規朗、池田 佳世、近藤 宏樹、三善 陽子 プロビアッ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

- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 上野豪久、中島憲吾、銭谷昌宏、井深奏司、正島和典、野村元成、奈良啓梧、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) 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

なし

腸管不全に対する小腸移植技術の確立に関する研究

研究実施計画書

研究代表者：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

総長 福澤 正洋

研究実施計画書

1. 研究の概要

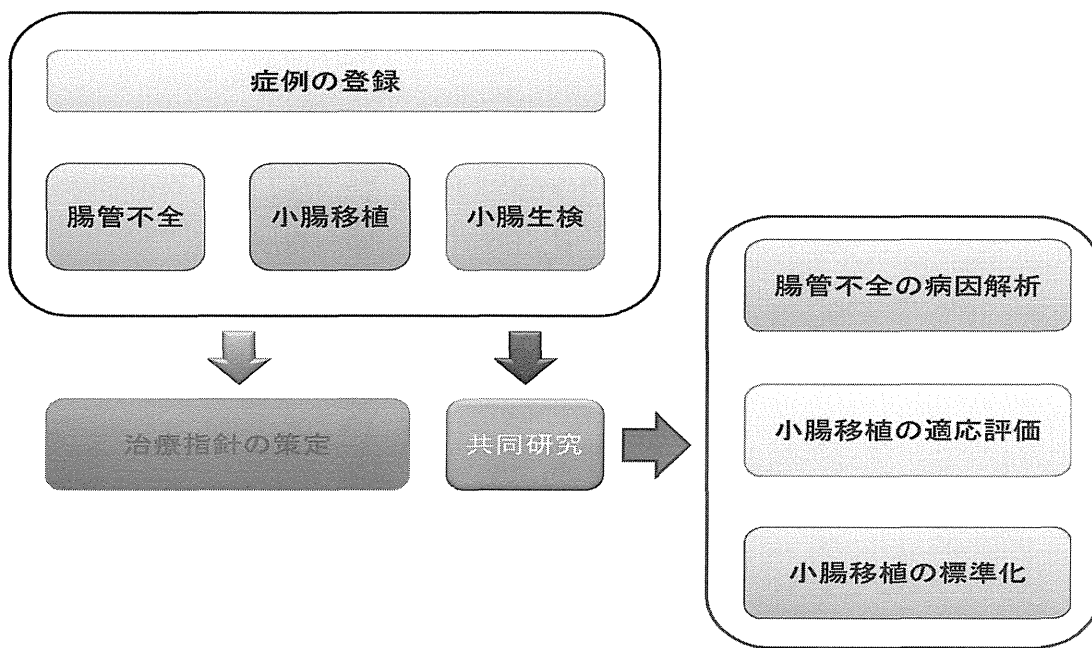
- (1) 「8. 研究の目的、必要性及び特色・独創的な点」から「11. 倫理面への配慮」までの要旨を1,000字以内で簡潔に記入すること。
- (2) 研究全体の計画と年次計画との関係が分かるように記入すること。
- (3) 研究の進捗状況が分かるように記載するとともに、変更点及び当該年度に重点的に取り組むべき部分について下線を付して明示すること。
- (4) 研究の目的、方法及び期待される効果の流れ図を記入又は添付すること。

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。

本研究の目的は全国に分布する小腸運動機能不全の患者を調査するのみならず、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である。また、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、移植外科のみならず、消化器内科、小児外科、小児科、麻酔科も参加し、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点に特色がある。

先に行われて小腸運動機能不全の全国調査に引き続いて、平成24年度より腸管不全全体の調査を行い、患者登録を行う。また、同時に同疾患群への小腸移植実施患者に対しても登録をおこなう。平成25年度は追跡調査に対して解析を行い、特に小腸移植に関しては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、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Web登録を行い患者追跡を行う。腸管不全の小腸移植後の患者については、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。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。

mennek (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。
- (5) 変更点及び当該年度に重点的に取り組むべき部分について下線を付して明示すること。

【研究の目的】

本研究の目的は、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、小腸移植技術の成績の向上、治療の標準化を図るべく、全国調査を行ったうえで生検試料も含めて登録事業を行い、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】

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。しかし、原疾患は大量小腸切除の結果小腸機能が障害された短腸症から、小腸の神経発生異常などによる生理的小腸機能不全など原疾患が多岐にわたるため全容が明らかになっていない。近年、わが国においても最終的な治療として小腸移植が行われその生存率は著明に改善している。¹⁾ しかしながら、未だ多くの患者さんは適切な時期に小腸移植が受けられずに死亡したり、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、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。

【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、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、治療期間の短縮や合併症の回避を目指すことに特色がある。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。

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

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。

【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。

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1,600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) 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。
- (4) 研究全体の計画と年次計画との関係が分かるように記入すること。
- (5) 研究の進捗状況が分かるように記入するとともに、変更点及び当該年度に重点的に取り組むべき部分について下線を付して明示すること。
- (6) 当該年度の研究計画・方法を明確に記入すること。
- (7) 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、中心静脈栄養を必要とす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う。追跡調査過程で検査を行った、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。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、試料の登録をおこなう。目標症例数は腸管不全400症例、小腸移植後30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。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。治療に関しては、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)小腸生検の中央病理診断、4)遠隔病理診断システム、5)標準的な免疫抑制療法の策定、などに焦点を当てる。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、そして本年度登録された症例のデータ解析を行う。

【研究方法】

1) 基本デザイン

腸管不全症例(①)と、腸管不全に対する小腸移植実施症例(②)に対しての、過去5年の後方視的観察研究、および2年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。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

(①) 腸管不全症例：

後方視的観察研究では、腸管不全と診断された全症例を対象とする。(目標症例数：400例以上)、前方視的観察研究では、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：300例以上)

(②) 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)

(③) 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

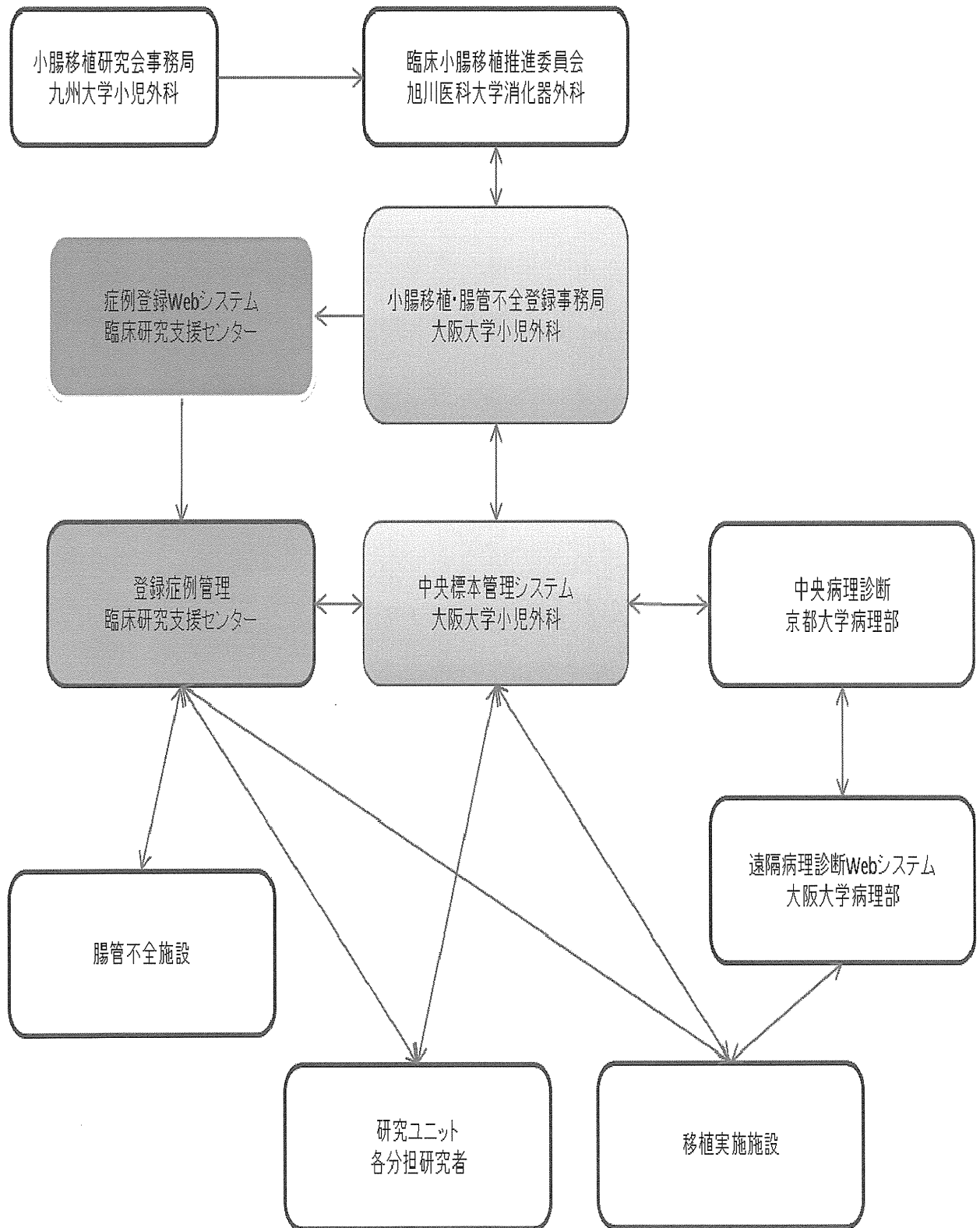
プライマリアウトカム：1年生存、中心静脈栄養離脱、最終生存確認日

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。

【ロードマップ】



【チャート】



統計解析図表