

201324053B

# 日本の小腸移植・腸管不全 症例登録システム

小腸移植の普及を目指して

腸管不全に対する小腸移植技術の  
確立に関する研究



総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業)

総合代表者 福澤 正洋

日本の小腸移植・腸管不全症例登録システム

# 小腸移植の普及を目指して

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総合研究報告書

総合代表者 福澤 正洋

平成26（2014）年 3月

# 腸管不全に対する小腸移植技術の確立に関する研究

## 序

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25例程度である。

本研究の目的は、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す。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登録により患者追跡を行う。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告知する。前方視的研究では、倫理委員会の承認を得た上で実施し、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研究が行われた。以下に研究結果の概略を述べる。

- ① 後方視的観察研究では、過去5年間の354例の腸管不全症例を解析した。その結果、5年間で44例が死亡し、また生存症例の内68例が小腸移植症例であることが明らかになった。即ち、5年間で約100例は小腸移植の適応と考えられる。
- ② 前方視的観察研究では、多施設共同観察研究として、腸管不全の原因を把握するのみならず腸管不全の予後因子を特定し、層別化を行う事により、腸管不全の適切な治療法を

特定し、適切な小腸移植例の把握および腸管不全患者の治療技術を把握することを目的にした。その結果、Web症例登録システムを構築し、約120例が登録された。今後はこのシステムを用いて、腸管不全の予後因子が明らかになり小腸移植の適応時期を検討されることが可能になる。

③ 腸管不全に対する小腸移植実施症例のWeb登録システムの構築: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し、小腸移植技術の向上を目的とする。Web登録システムの構築が完了し、今後は日本移植学会登録システムと連携が可能になった。

④ 中央病理診断システムの構築

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して、大阪大学、京都大学、東北大学、岩手医科大学の病理学教室が連携した中央病理診断システムを構築し、拒絶反応の病理診断を迅速に行うことが可能になった。

本書は、本研究班が行った腸管不全に対する後方視的観察研究、前方視的観察研究、Web小腸移植症例登録システム、中央病理診断システムの詳細を記した研究結果である。本研究が、腸管不全患者の治療成績向上と小腸移植技術の向上に寄与するものと確信し、諸家のご批判を仰ぐ次第であります。

2014年3月

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業



研究代表者 福澤 正洋

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）

研究課題：腸管不全に対する小腸移植技術の確立に関する研究

課題番号：H24-難治等（難）-一般-015

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：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  
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 国立成育医療研究センター 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 I  
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：林 行雄 大阪大学大学院医学系研究科 麻酔学  
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 外科学 小児外科  
研究協力者：岡本 晋弥 京都大学医学研究科 小児外科  
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：大西 康晴 名古屋大学大学院医学系研究科 移植外科  
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：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. 総合研究報告	
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	
II. 症例登録マニュアル -----	11
III. 分担研究報告	
1. 腸管不全の肝障害に関する研究 -----	31
和田 基	
2. 腸管不全の成長に関する研究 -----	53
位田 忍、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 -----	59
藤山 佳秀	
4. 成人発症の腸管不全に関する研究 -----	65
貞森 裕	
5. 本邦における小腸移植の現状に関する研究 -----	67
上野 豪久	
6. 腸管不全・小腸移植病理の中央診断に関する研究-----	77
森井 英一	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	79
V. 研究成果の刊行物・別刷 -----	85
VI. 調査協力施設 -----	147

# I .総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
総合研究報告書

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、初め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と思われる。



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

貞森 裕

名古屋大学医学部附属病院 移植外科

小倉 靖弘

国立成育医療研究センター 移植外科

阪本 靖介

北海道大学病院 消化器外科 I

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

大阪大学大学院医学系研究科 麻酔学

林 行雄

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

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25例程度である。

本研究の目的は全国に分布する腸管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、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。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

A. 研究目的

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უს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 (③) の結果の共有を行う。腸管不全に対して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。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：100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。

### (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)にて承認を凶っている

(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日付で承認済である

### C. 結果

#### 総括研究：腸管不全の全国調査と登録

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。

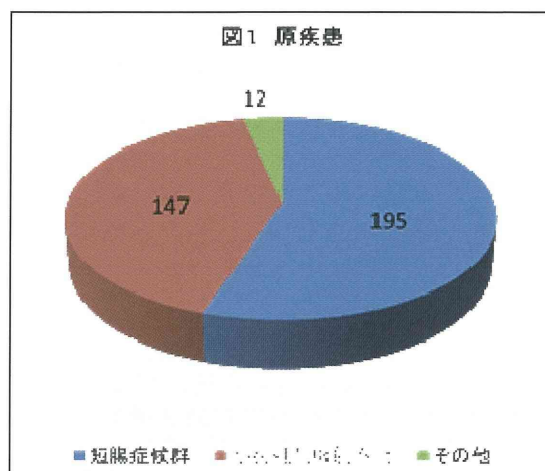
#### 1) 症例と予後

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。



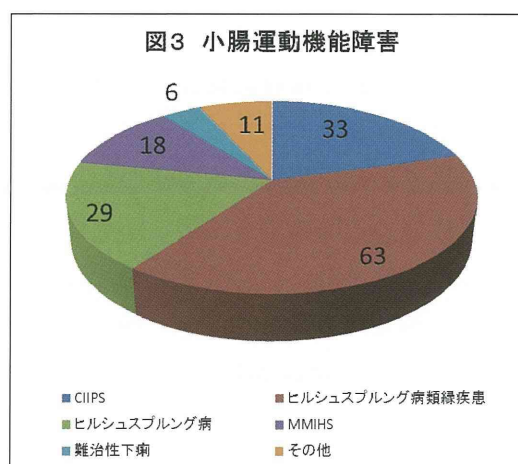
短腸症候群の中の内訳を図2に示す。中腸軸捻転、先天性小腸閉鎖、壊死性腸炎、腹壁破裂などの乳幼児期の疾患が58%と短腸症候群に至った原因の2/3近くを占めていた。

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。

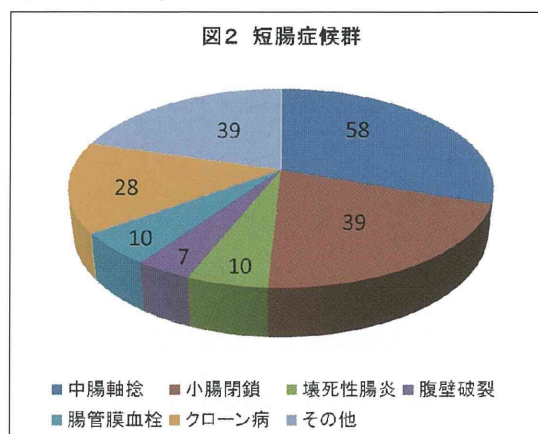
#### 3) 治療と残存小腸

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



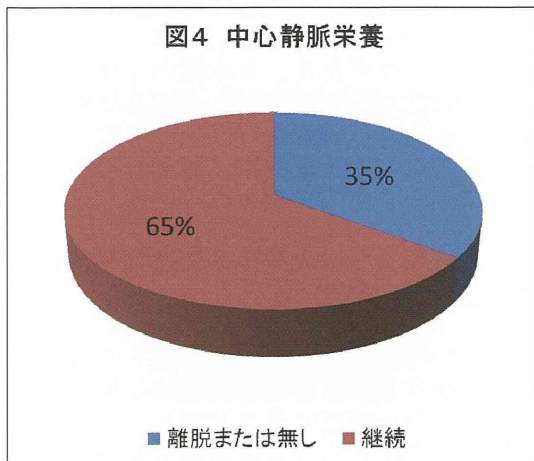
何らかの外科治療歴があり、86例(59%)で小腸切除の既往がありは残存小腸の長さが報告された。平均残存小腸の長さは113cmであり、小腸機能不全の患者は短腸症候群も合併している。



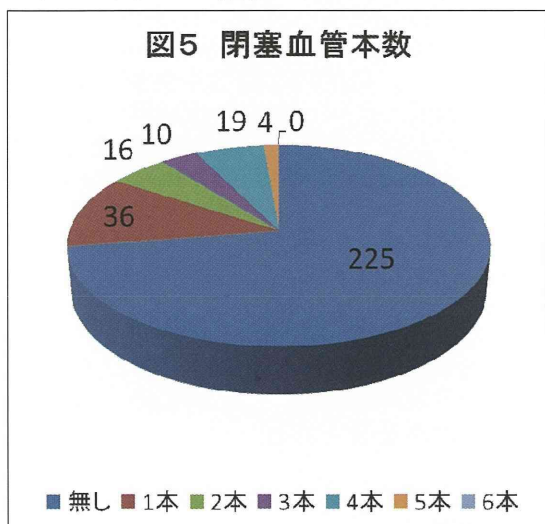
#### 4) 栄養法

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。

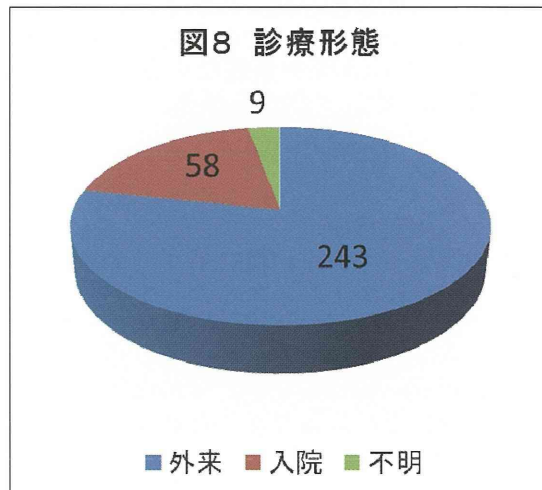
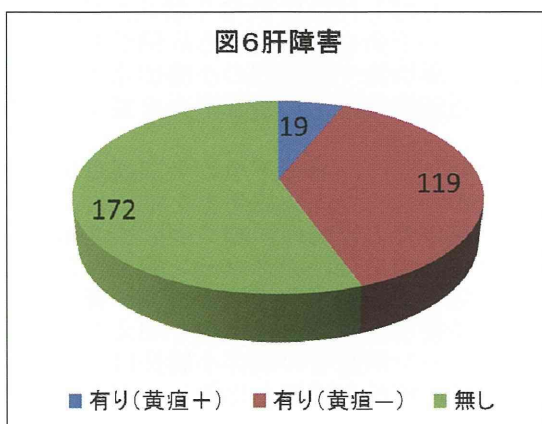
また、そのうち184例は6ヶ月以上中心静脈栄養から離脱できずに、不可逆的小腸機能不全と考えられた。



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215例あり将来的にカテーテル閉

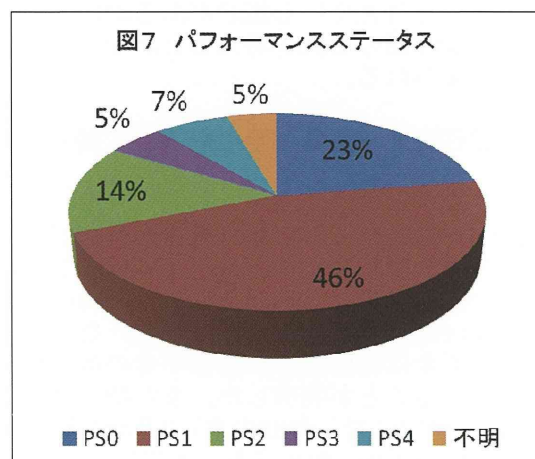


塞が起これると考えられる。

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。

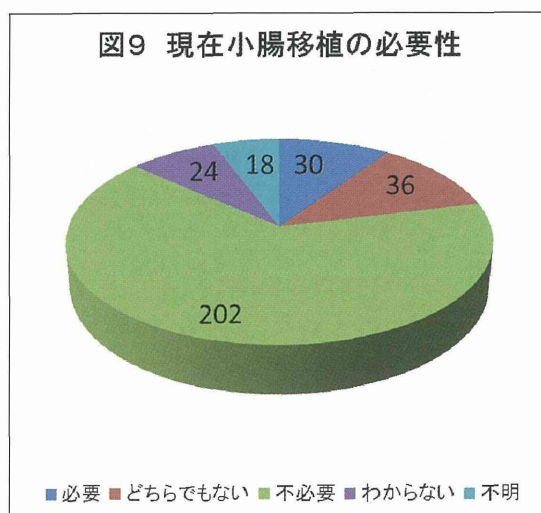
8) QOL  
 パフォーマンスステータス（PS）について回答を得たところ、PSが3、ないしは4である症例を37例認め、著しくQOLが阻害されていた。



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。



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。

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るとかなり効率だと考えられる。

### 分担研究1：腸管不全の肝障害に関する研究

2006～2011年に発症した乳児症例122例の後方視的解析により、20例（16.4%）に腸管不全関連肝障害（intestinal failure associated liver disease, IFALD）を発症し、肝不全は乳児発症の腸管不全の最大の死因であることが判明した。また特に乳児発症のIFALDに対し魚油由来ω3系脂肪製剤の有効性が近年、報告され、すでに国内でIFALDの数十例に対し使用されていると考え

られるが、この薬剤は国内未承認薬である。

IFALDの発症率、死亡率は実際にはもう少し高い可能性があり、日本国内全体の新生児、乳児腸管不全の発症数、IFALDの発症数、死亡数に関する調査を行うとともに、ω3系脂肪製剤の使用症例数、適応とその効果などに関する全国調査を行う。

### 分担研究2：成人発症の短腸症候群による腸管不全の研究

[目的]発症時に20歳以上であった成人発症の短腸症候群患者を後方視的に解析し、その全体像を把握することである。[方法]多施設共同による5年間の後方視的観察研究を行った。対象は、高カロリー輸液を必要とする短腸症候群と診断された症例とし、最終生存（または死亡）確認日、残存小腸の状況、栄養療法の内訳および他臓器障害（肝障害、腎障害）の有無について解析した。[結果]発症時に20歳以上であった成人発症の短腸症候群患者は、51症例であり、平均観察期間190ヶ月にて生存43例・死亡8例であった。発症時年齢は中央値で32歳であり、原因疾患はクローン病19例・SMA血栓症9例の順に多かった。残存小腸の長さは中央値で75cmであり、23例（45.1%）が50cm以下であった。44例が中心静脈栄養から離脱できず、肝障害を16例（31.4%）に、腎障害を15例（29.4%）に認めた。[結論]成人発症の短腸症候群患者の症例数と現況を把握し得た。今後は成人発症の短腸症候群患者に対する予後因子を特定するための前方視的観察研究を行うと共に、小腸移植の適応判断に関する検討が必要である。

### 分担研究3：クローン病の腸管不全に関する研究

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。

クローン病患者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。また、運動機能障害と比較すると有意に短い結果が得られた。

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。今後、本邦におけるクローン病における前向きなデータ集積が望まれる。

#### 分担研究4：腸管不全と成長の研究

小児の腸管不全は慢性偽性腸閉塞や短腸症候群に代表され、生後早期あるいは乳児期に発症し長期の栄養管理を要することが多い。腸管内のうっ滞による腸炎（敗血症）と、栄養サポートが生命予後を決める。小児の成人との違いは成長発達することであり、腸管不全の発症時期が若年であることから成長障害を起し発達障害を起しうる。原病の治療に加えて長期の適切な栄養管理は患児の生活予後を大きく作用する。

子どもの成長とそれを規定因子を説明するものにICPモデルがある。Karbergが身長発育パターンを数学的分析し3期に分かれることを示した。Infant：成長スピードが最も大きい胎児期後半から乳児期の成長でこれを支えている大きな要素は「栄養」、Child：1歳ごろから穏やかに成長する時期で「成長ホルモン」が関与、そしてPubertyには「性ホルモン」が関与しスパートをかけ成長が完了する。このうちどれが欠けても順調な成長はできない。

本研究の目的は、腸管不全の患児の現状と発育発達を栄養法・栄養状態との関係で評価し、将来的に腸管不全患児のQOLを考慮した治療方法を探ることである。

#### 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。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、初めて全国の腸管不全の患者の症例数が把握できた。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) 国内

論文発表

1) 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

2) 上野豪久、正嶋和典、井深泰司、銭谷昌弘、中嶋賢吾、奈良啓悟、上原秀一郎、大植孝治、白井規朗 小腸移植術 (レシピアエント手術) 小児外科 2013:45(8)851-858

3) 上野豪久 他 小腸、多臓器移植 系統小児外科 2013:

4) 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)

5) 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

6) 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 45(7)761-764

7) 星野健、高橋信博、石濱秀雄、藤村匠、富田紘史、阿部雄太、日比造、八木洋、藤野明浩、北郷実、板野理、篠田昌宏、尾原秀明、加藤友朗、北川雄光、黒田達夫. 小腸移植後長期生存の管理 小腸移植後術後合併症の諸問題. 移植(0578-7947)48巻総会臨時: 254 2013.

8) 下島直樹、星野健、石濱秀雄、清水隆弘、藤村匠、加藤源俊、狩野宏、富田紘史、高里文香、藤野明浩、加藤友朗、田邊稔、広部誠一、北川雄光、黒田達夫. 【ここまで来た小児小腸移植】 生体小腸移植における免疫抑制療法の工夫と治療成績(解説/特集). 小児外科(0385-6313)45巻7号:729-733 2013.

9) 位田忍. 小腸不全 (長期TPN患者、H類縁疾患、CIIPなど) 特集小児科から内科へのシームレスな診療を目指して. 診断と

治療社2013: 101; 1867-1872

10) 和田基、工藤博典、山本聡史、仁尾正記 小児臓器移植の最前線 小児小腸移植 医学のあゆみ 2013: 244 (10) 913-918

11) 工藤博典、和田基、佐々木英之、佐藤智行、風間理郎、西功太郎、田中祐、中村恵美、山本聡史、仁尾正記 特集 ここまで来た小児小腸移植 小腸グラフトストーマ閉鎖の経験 小児外科 2013:45(7)745-748

12) 和田基、工藤博典、仁尾正記 特集 ここまで来た小児小腸移植 小腸移植ドナー、グラフトの評価・管理の現状と課題 小児外科 2013:45(7)707-710

13) 和田基、工藤博典、仁尾正記 特集 ここまで来た小児小腸移植 小腸移植における免疫抑制療法 小児外科 2013:45(7)721-724

14) 下島直樹、星野健、石濱秀雄、清水隆弘、藤村匠、加藤源俊、狩野元宏、富田紘史、高里文香、藤野明浩、加藤友朗、田邊稔、広部誠一、北川雄光、黒田達夫 生体小腸移植における免疫抑制療法の工夫と治療成績 小児外科 2013:45(7)729-733

15) 重田孝信、阪本靖介、李小康、黒川亮介、佐藤文平、【ここまで来た小児小腸移植】 小腸虚血再灌流障害に対する水素の効果(解説/特集) 小児外科2013:45(7) 774-778

学会発表

1) 上野豪久、山道拓、梅田聡、奈良啓悟、中嶋賢吾、銭谷昌弘、井深泰司、正嶋和典、大割貢、上原秀一郎、大植孝治、近藤宏樹、白井規朗 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

2) 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

2) 海外  
論文発表

1)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.

2)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

3)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)

4)Wada M, Kudo H, Yamaki S, Nio M. Life-threatening risk factors and the role of intestinal transplantation in patients with intestinal failure. *Pediatr Surg Int.* 2013 [Epub ahead of print]

5)Nishida N, Sasaki M, Kurihara M, Ichimaru S, Wakita M, Bamba S, Andoh A, Fujiyama Y, Amagai T. Changes of energy metabolism, nutritional status and serum cytokine levels in patients with Crohn's disease after anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy. *J Clin Biochem Nutr.* 2013 Sep;53(2):122-7. doi: 10.3164/jcbn.13-18. Epub 2013 Aug 31.

6)Imaeda H, Bamba S, Takahashi K, Fujimoto T, Ban H, Tsujikawa T, Sasaki M, Fujiyama Y, Andoh A. Relationship between serum infliximab trough levels and endoscopic activities in patients with Crohn's disease under scheduled maintenance treatment. *J Gastroenterol.* 2013 May 11. [Epub ahead of print]

7) Imaeda H, Takahashi K, Fujimoto T, Bamba S, Tsujikawa T, Sasaki M, Fujiyama Y, Andoh A. Clinical utility of newly developed immunoassays for serum concentrations of adalimumab and anti-adalimumab antibodies in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol.* 2013 Apr 11. [Epub ahead of print]

8)Watanabe Y, Kanamori Y, Uchida K, Taguchi T. Isolated hypoganglionosis: results of a nationwide survey in Japan. *Pediatr Surg Int* 2013;29(11)1127-1130

#### 学会発表

1)Takehisa Ueno<sup>1</sup>, Motoshi Wada<sup>2</sup>, Ken Hoshino<sup>3</sup>, Shinji Uemoto<sup>4</sup>, Tomoaki Taguchi<sup>5</sup>, Hiroyuki Furukawa<sup>6</sup> and Masahiro Fukuzawa<sup>7</sup> IMPACT OF PEDIATRIC INTESTINAL TRANSPLANTATION ON INTESTINAL FAILURE IN JAPAN The 13th International Small Bowel Transplant Symposium 2013 Oxford, U.K. 2013.6.27

2)Takehisa Ueno<sup>1</sup>, Motoshi Wada<sup>2</sup>, Ken Hoshino<sup>3</sup>, Shinji Uemoto<sup>4</sup>, Tomoaki Taguchi<sup>5</sup>, Hiroyuki Furukawa<sup>6</sup> and Masahiro Fukuzawa<sup>7</sup> Improvements in Living versus Cadaveric Donor Intestinal Transplantation for Intestinal Failure: the Japanese experience American Transplant Congress 2013 Seattle, U.S.A. 2013.5.19

3)Takehisa Ueno Small Bowel Transplantation for intestinal motility disorders 13th APSPGHAN Tokyo, Japan 2013.11.1

#### H. 知的財産の出願・登録状況

なし



## Ⅱ.症例登録マニュアル

# 腸管不全の予後因子に関する調査

(試験コード: TRIGID1212)

## 登録調査のデザイン

### 背景と根拠

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、重症例に対す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。

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、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。

# 腸管不全の分類

腸管不全は、  
短腸症候群と腸管運動障害、その他の腸管不全に分類される。

1. 短腸症候群（腸管の長さ小児 75cm, 成人 150cm 未満）  
乳児は1歳未満とし、小児は18歳未満、成人は18歳以上とする。  
中腸軸捻転、先天性小腸閉鎖症、壊死性腸炎（NEC）、腹壁破裂、  
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、その他の短腸症候群
2. 腸管運動障害  
ヒルシュスプルング病類縁疾患（慢性特発性偽性腸閉塞症、腸管神  
経節減少症、腸管神経節未熟症など）、  
広範腸管無神経節症（ヒルシュスプルング病）
3. その他の腸管不全  
Microvilus inclusion病、難治性下痢等

## 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  
適応となる患者を登録し、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。

## 試験デザイン

多施設共同前方視的観察研究

## シエーマ

静脈栄養を6ヵ月以上継続して実施  
している腸管不全患者

インフォームド・コンセント

症例登録

登録期間 : 2013/2/1~2014/4/30

目標症例数: 100例以上

データ収集 (登録後1, 2年)

データ解析

不可逆的腸管不全患者の全国調査評価

## 適格規準

### [選択規準]

(1) 静脈栄養を6ヵ月以上継続して実施している腸管不全患者。

### [除外規準]

- (1) 腸管以外の疾患の合併症による腸管不全
- (2) その他、研究者等が不相当と判断した患者

## 試験実施予定期間

2013年2月1日から2016年3月31日

(登録期間: 2013年2月1日から2014年4月30日)

※症例登録数次第で登録を制限させていただく場合があります。