

## 症例報告に関する連絡

調査時期	事前連絡*1	症例報告書入力期間	督促連絡*2
登録時	-	登録時	登録から3カ月後
1年後	2013年12月	2014年1月	2014年1月
2年後	2014年10月	2014年11月	2014年12月中旬～

■連絡:症例の担当医へe-mail

\*1事前連絡:翌月が一斉調査の時期であることを連絡

\*2督促連絡:期限までに症例報告書の入力を連絡

期限内にご入力いただきますようお願い致します。

## 問合せ

### 【医学的判断を伴う事項に関する問い合わせ】

研究事務局

大阪大学大学院医系研究科 外科学教室 小児成育外科学

上野 豪久先生

TEL : 06-6879-3754

FAX : 06-6879-3759

### 【Web登録及び症例報告書作成の手順に関する問い合わせ】

TRIデータセンター

TEL : 078-303-9116

FAX : 078-303-9117

E-mail : TRIGID1212@tri-kobe.org

受付時間 : 平日 9:00～17:00

お問い合わせの際は「TRIGID1212」の件でとお伝え下さい。

## 〈施設登録手順〉

1. 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」に必要事項を記載の上、データセンターまで FAX にてご送信ください。

〈TRI データセンター〉FAX:078-303-9117

年 月 日

**施設登録依頼書**  
 下記の研究について、倫理審査委員会(又は IRB)の承認が得られたことを連絡します。  
 記

**施設情報**

研究名	腸管不全に対する小腸移植技術の確立に関する研究		
研究コード	TRIGD1212		
倫理委員会承認日	年	月	日
予定登録症例数	例/年(計 例)		
施設名			
診療科名			
研究責任医師名			
連絡先 <sup>※1</sup>	TEL	FAX	

※1 データセンターから電話連絡及び書類を FAX 送信する際の番号をご記入ください。  
 データセンターからの連絡の窓口となっていた医師をご記入ください。(研究責任医師と同じ場合は不要です)

連絡担当医師	氏名		
	TEL	FAX	

**システム環境**

インターネットへの接続	可能 / 不可能	(どちらかに○をお付けください。)
JavaScript と Cookie の使用	可能 / 不可能	(どちらかに○をお付けください。)
システム動作環境を満たす PC の使用 <sup>※2</sup>	可能 / 不可能	(どちらかに○をお付けください。)

※2 システム動作環境(下記印刷)

Windows	Windows XP Service Pack2 以上	Windows Vista	Windows 7	Windows 8
Internet Explorer 8	○	○	○	-
Internet Explorer 9	-	○	○	-
Internet Explorer 10	-	-	-	※3

※3: スタートアップモードのみでのご利用となります。

Macintosh	Mac OS X v10.4	Mac OS X v10.5	Mac OS X v10.6	Mac OS X v10.7	Mac OS X v10.8
Safari 4	○	-	-	-	-
Safari 5	-	○	○	○	-
Safari 6	-	-	-	-	○

システム動作環境以外(Firefox, Opera 等)では症例登録・症例報告書 Web 入力システムをご利用はできません。  
 システム動作環境におきましても、ご利用環境(セキュリティソフトやネットワーク環境等)やブラウザの設定によりご利用がされない場合がありますので、予めご了承ください。PDF の閲覧・出力には Adobe Reader 8 以上のインストールが必要となります。

**電子署名の委任に関するご確認**  
 Web 入力システムに入力終了後、責任医師による内容のご確認及び電子署名(パスワードの入力)をもって、症例登録・症例報告が完了となります。この手順を、責任医師より分担医師へ委任するか否かについて、いずれかに○をご記入の上、責任医師の自筆署名を記入してください。

責任医師による電子署名を分担医師へ委任します	委任する / 委任しない (どちらかに○をお付けください。)
------------------------	-----------------------------------

研究責任医師 自筆署名

日付を記入してください。

施設情報を記入してください。

- ・ 倫理委員会承認日
- ・ 予定登録症例数
- ・ 施設・診療科名
- ・ 研究責任医師名・連絡先
- ・ 連絡担当医師名・連絡先  
(研究責任医師と異なる場合)

症例登録・症例報告 Web 入力システムの動作環境を確認し、全ての条件を満たす PC を準備して○をつけてください。

電子署名を分担医師に付与するか検討して○をつけ、責任医師の署名をしてください。

2. データセンターで施設登録を行い、完了次第「施設登録完了連絡書」を FAX で送付致します。

**FAX**

20 年 月 日

TRI データセンター(TRI) 宛  
(〒650-0047 神戸市中央区港島南町1丁目5番地4  
 Tel: 078-303-9116 Fax: 078-303-9117)

TRI 病院  
 臨床科  
 臨床 太郎 先生御机下  
(Fax:123-456-7890)

**施設登録完了連絡書**

担当: TRI

「施設登録完了連絡書」(TRI) の参加施設として、施設登録が完了したことをご報告申し上げます。

記

倫理審査委員会 承認日 : 20 年 月 日  
 施設の情報 施設名 : TRI 病院  
 診療科名 : 臨床科  
 研究責任医師名 : 臨床 太郎  
 連絡先 TEL : 123-456-7890  
 Fax : 123-456-7890  
 E-mail : taro@\*\*\*\*\*

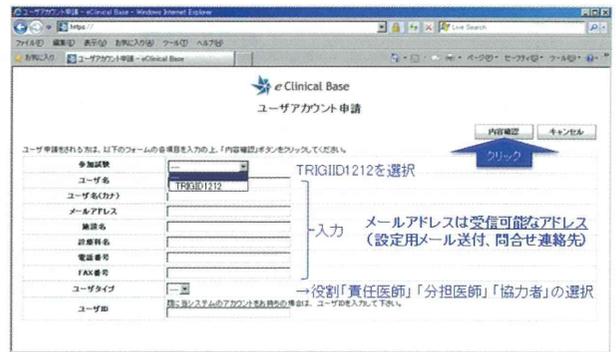
eClinicalBase ウェブサイト URL: \_\_\_\_\_  
 認証用初期パスワード: \_\_\_\_\_

ユーザアカウントの設定に必要なパスワードが記載されていますので、紛失しないように保管してください。

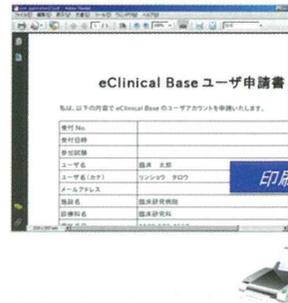
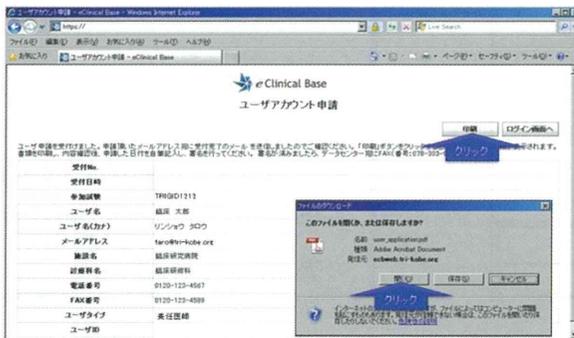
3. 施設登録が完了しました。(ユーザアカウント申請にお進みください)

## 〈ユーザアカウント申請手順〉

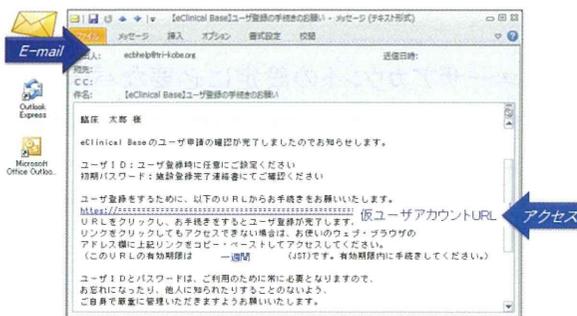
1. eClinical Base ウェブサイト URL (<https://ecbweb.tri-kobe.org/eClinicalBase/>) にアクセスし、「新規ユーザ申請はこちら」をクリックしてください。「ユーザアカウント申請」画面からユーザ情報をご入力の上、「内容確認」をクリックしてください。



2. 入力内容を確認後、「印刷」をクリックしてください。「eClinical Base ユーザ申請書」のファイルが表示されますので、印刷して日付・ご署名の上、データセンターまで FAX をお願い致します。  
 (ご本人確認のため、自筆署名した書類のご提出を Web 申請と合わせてお願いしています。)  
 <TRI データセンター> FAX:078-303-9117



3. データセンターで申請内容を確認し、アカウント設定用の URL をメールでお知らせ致します。メールの URL にアクセスし、ユーザ ID とパスワードを設定してください。



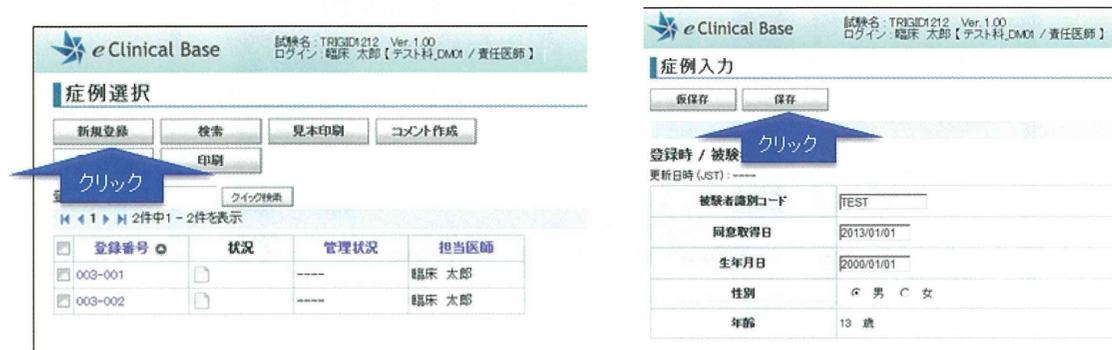
4. ユーザアカウント申請が完了しました。(症例登録にお進みください)

## 〈症例登録手順〉

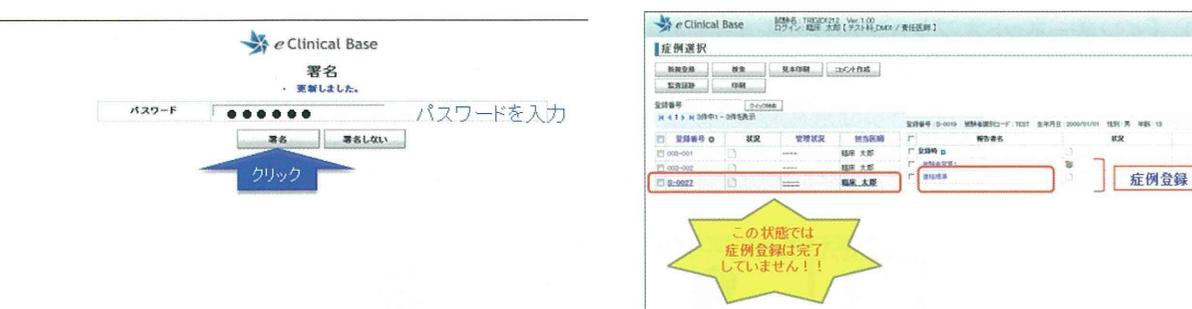
1. eClinical Base ウェブサイト URL (<https://ecbweb.tri-kobe.org/eClinicalBase/>) にアクセスし、設定したユーザ ID とパスワードを入力し、「ログイン」をクリックしてください。スタートページが表示されますので、左側の「症例報告書入力」をクリックしてください。



2. 「新規登録」をクリックし、患者情報を入力してください。「保存」をクリックしてください。



3. 署名画面が表示されますので、ログイン時に使用しましたパスワードを入力してください。  
ここではまだ症例登録が完了していません！！ 引き続き、「適格規準」を入力してください。



4. 「適格規準」画面の上にある「判定」をクリックしてください。  
 判定結果が「適格」と表示されましたら、右側の「判定結果保存」をクリックしてください。



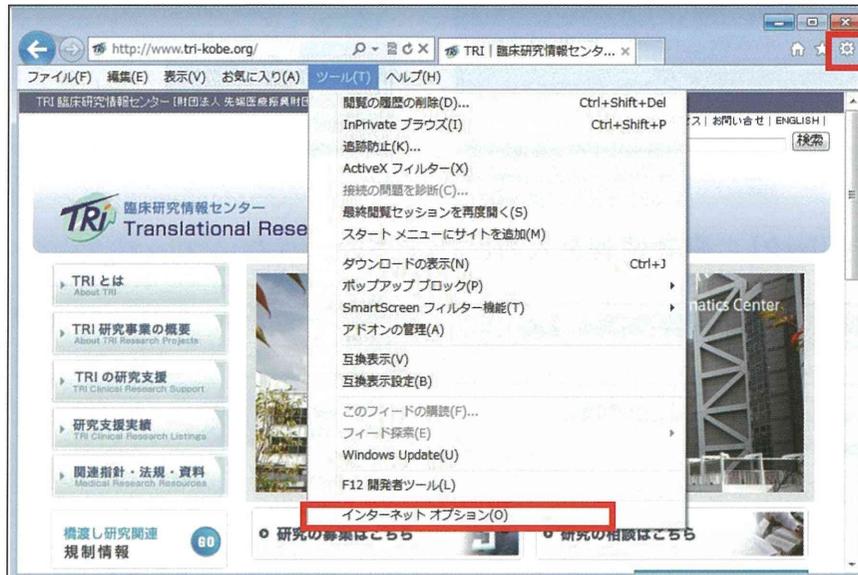
5. 登録番号(数字3桁-数字3桁)が発行されれば症例登録完了です。

# Web 登録及び症例報告書入力システム

## JavaScript と Cookie について

### 1 インターネットオプションの表示

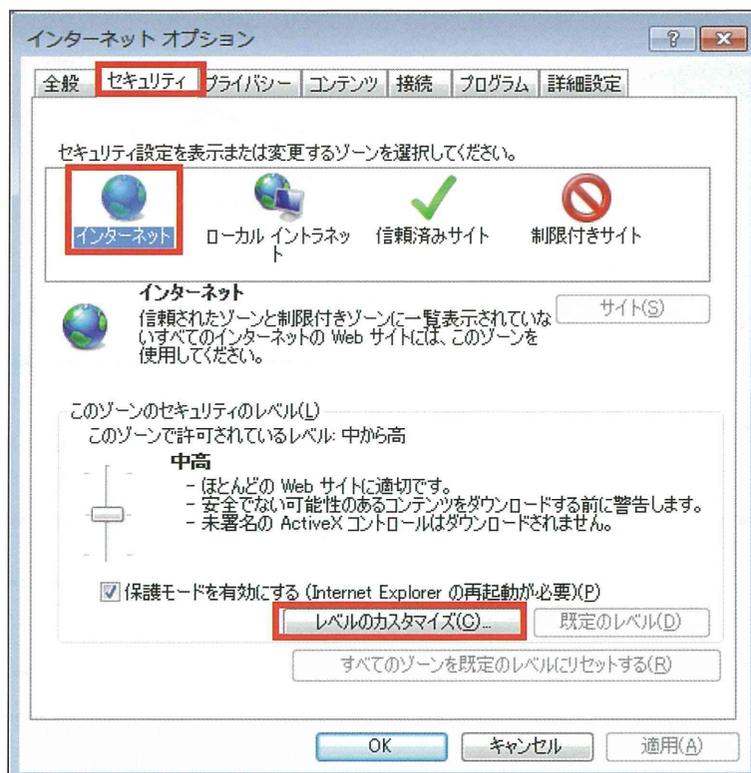
- ① 【Internet Explorer】を起動し、【】をクリック、または Alt キーを押して表示されたメニューの【ツール】をクリックし、表示されたメニューの【インターネットオプション】をクリックします。



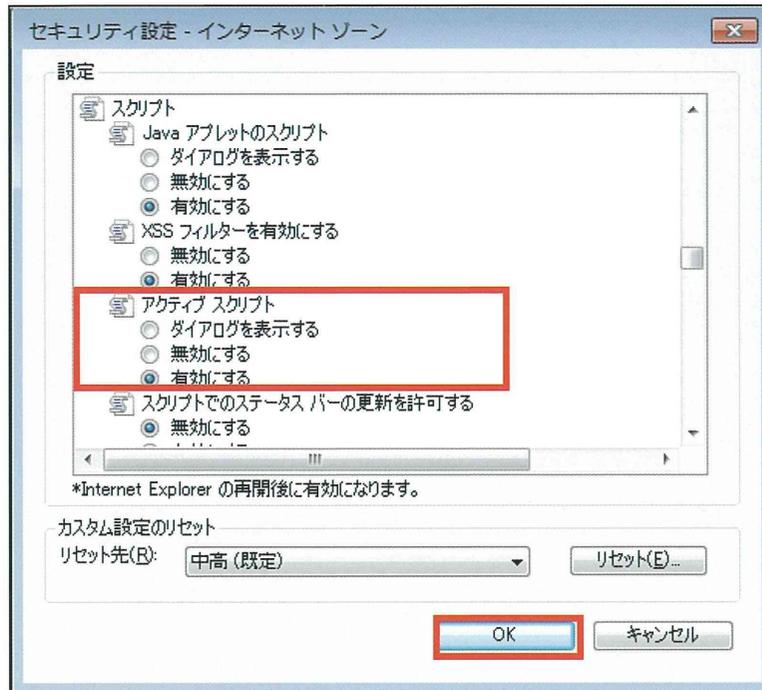
### 2 JavaScript

JavaScript は Web システムなどのボタンが押された場合の処理や、簡単な演算処理などを行います。JavaScript の確認・設定方法は以下になります。

- ① 【インターネットオプション】の【セキュリティ】のタブをクリックし、【インターネット】を選択、【レベルのカスタマイズ】をクリックします。



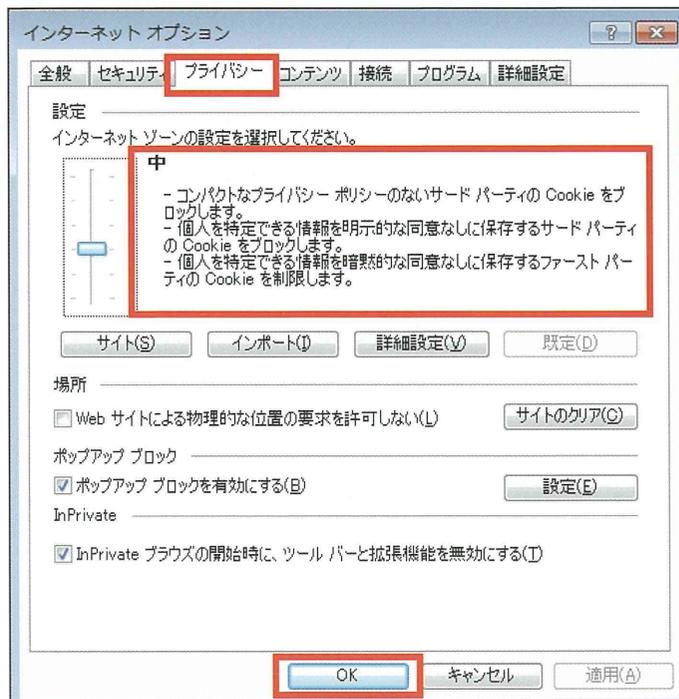
- ② 【セキュリティ設定】が表示されるので、【スクリプト】の【アクティブ スクリプト】の、「有効にする」にチェックを入れて【OK】をクリックしてください(画面は参考です。項目はお使いの PC により異なります)。



### 3 Cookie

Cookie は、1つの Web サイト上でさまざまなページを開くときや、後でその Web サイトに戻るときに、状態情報を維持するために使用されます。Cookie に本システムを利用するためのログイン情報などが保存されます。Cookie の確認・設定方法は以下になります。

- ① 【インターネットオプション】の【プライバシー】のタブをクリックし、設定ゲージが【中〜高】、【中】、【低】、【すべての Cookie を受け入れる】のいずれかに設定されている事を確認し、【OK】をクリックしてください。



※ 設定ゲージが【すべての Cookie をブロック】もしくは【高】に設定されている場合は、【信頼済みサイト】への登録を行って下さい。

### Ⅲ. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）

分担研究報告書

新生児、乳幼児に発症した腸管不全の予後調査

腸管不全関連肝機能障害=intestinal failure associated liver disease (IFALF)の治療とIFALDの発症における静脈栄養の脂質成分の関与に関する研究：

(H24-難治等(難) 一般-015)

分担研究者 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  
研究協力者 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

【研究目的】 小児、特に乳児期発症腸管不全症例（以下、乳児例）における腸管不全関連肝機能障害（intestinal failure associated liver disease =IFALD）の発症と発症に関連する因子について解析を行った。また IFALD の発症における静脈栄養の脂質成分に関連して、国内外の魚油由来静脈注射用脂肪製剤（以下、本剤）の開発、使用状況の調査を企画した。

【研究方法】 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によって調査された腸管不全のうち、発症年齢が 1 歳未満の乳児例 231 例のデータを抽出し、転帰（生存）、IFALD の発症、小腸移植の必要性に関連する因子と観察期間内の経過について後方視的に解析した。本剤の IFALD に対する有効性に関する文献を収集、考察し、評価した。

【研究結果】 乳児例 231 例の内訳は短腸症候群(SB)が 106 例、運動機能障害(MD)が 117 例であった。観察期間中に発症した 119 例の発症後 1 年、3 年、5 年生存率はそれぞれ、85.3%、75.0%、71.7%で、主な死亡原因は肝不全、敗血症であった。乳児例は小児（1 歳以降に発症）及び成人例との比較において生存率、IFALD の発症率に有為差を認めなかったが、有意に MD が多く、回盲弁の無い症例が少なく、腸管切除、減圧用胃瘻、腸瘻造設術を受けていない症例が多かった。また経口摂取が可能で、QOL の保たれている症例が多い一方、肝機能、腎機能異常を認める症例が多かった。IFALD の発症に関与する因子として、残存小腸(cm) (HR 0.97 (0.94-1.00))、身長 (HR 0.96 (0.93-0.99))、経管栄養 (HR 3.13 (1.03-9.55))、および総蛋白 TB (mg/dl) (HR 1.25 (1.11-1.41))、直接ビリルビン DB (mg/dl) (HR 1.35 (1.14-1.60))、ALB (g/dl) (HR 0.50 (0.26-0.98)) 血小板 (万/mm<sup>3</sup>) (HR 0.92 (0.88-0.97)) を認めた。観察期間中に静脈栄養を開始した乳児例の 15.6%に静脈栄養からの離脱が得られた。離脱に関与する因子として、腸管不全の分類(SB) HR 4.64 (0.98-21.89)、カテーテル感染 HR 0.17 (0.05-0.61)、

Alb (g/dl) HR 4.57 (1.17-17.88)との相関を認めた。

**【結論】** 本邦における乳児腸管不全の発生数とその実態はこれまで不明であったが、今回の研究により、生存、IFALDの発症、小腸移植の必要性、静脈栄養からの離脱に関連する因子と経過などについての詳細が明らかとなった。重症例の成績向上には、IFALDなどの合併症を予防・治療するとともに、小腸移植の必要な症例に対しては適切にその適応と時期を考慮する治療戦略が重要と考えられた。腸管不全の治療、特に小児期のIFALDの治療には本剤が有効と考えられ、今後も臨床研究により本剤の医療ニーズと有効性を明らかとし、早期の薬事承認を目的とした（医師主導）治験を企画したいと考えている。

## 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（以下、乳児腸管不全）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小腸移植（肝臓-小腸同時移植あるいは多臓器移植）の適応となるが、小児の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。新生児（特に早産児）・乳児期の肝障害は細胆管での胆汁輸送機構の未熟性や bowel rest、敗血症が主たる原因の胆汁うっ滞が多く、幼児期以降~成人期の肝障害は脂肪化（non alcoholic steatohapatitis=NASH）が主である。IFALD の原因としては栄養（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。

こうした中で、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、以下、本剤）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。

本分担研究では、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（以下、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、解析することにより、先天性あるいは新生児、乳児期（1 歳未満）に発症した腸管不全（乳児腸管不全）症例の治療成績、予後の解析を行うとともに、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】（以下、本研究）において、症例登録された腸管不全症例のうち、18 歳未満発症の小児症例を研究、解析の対象とし、特に乳児腸管不全を主な研究対象とし、腸管不全発症早期（1~2 年以内）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解析を企画した。また IFALD の発症における静脈栄養の脂質成分に関連して、国内外の本剤開発、使用状況の調査を行った。