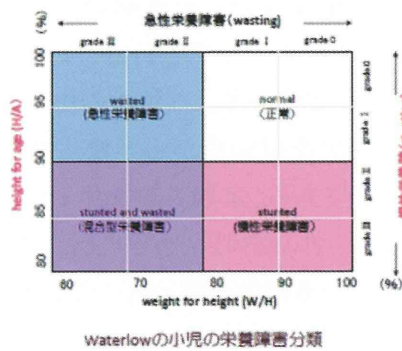


- 1) 身体計測：身長、体重、BMI
- 2) 管理栄養士による食事調査
- 3) 血液検査：アルブミン、Rapid turnover proteins (プレアルブミン、トランスフェリン、レチノール結合蛋白、IGF-I など)、BUN/クレアチニン 4) 窒素平衡 5) 基礎代謝などある。

図2 小児の低身長は慢性栄養障害の指標



②低身長児は慢性栄養障害に陥っている

Waterlow<sup>6)</sup>の小児の栄養障害分類を図2に示す。当院のNST (Nutritional Support Team)の1次スクリーニング(身長・BMI)の結果解析から、低身長児は普通の体格の児に比べて有意に血清アルブミン値が低く<sup>7)</sup>実際に低身長を主訴に外来受診し、重篤な基礎疾患がない2-10歳の思春期発来前の児に6か月の栄養管理を行なった結果アルブミン、GF-1スコアが有意に増加し、身長スコアも有意に伸びたことより、現代社会においても低身長児は慢性栄養障害に陥っていると考えられる。

③亜鉛とGH/IGF-I

亜鉛の生理作用は成長、皮膚およびその付属器官の新陳代謝、生殖機能、骨格の発育、味覚の維持、行動への影響など様々で、古くから亜鉛欠乏は成長障害をおこすことが報告されている。亜鉛補足により低身長児の成長速度が有意に増加した<sup>8)</sup>。亜鉛欠

乏がIGF-1の産生を低下させ、IGFの細胞レベルでの反応性を低下させ、亜鉛欠乏で骨でのGH抵抗性を誘発するなど亜鉛欠乏が直接的間接的にGH/IGF-1軸に影響する。

④DICT (小児期移行の遅延)について

前述のICPモデルにおける乳児期と小児期の移行時期に変速点をICT(小児期移行)とよぶ。ICTと成人身長は負の相関が認められ、乳児期から小児期への移行は、最終的な成人身長の最も重要な決定因子である。そしてICTが遅れた状態をDICTと称しこのDICTではIGF-1の上昇が遅い<sup>9)</sup>

B. 研究方法

上記の背景を踏まえて腸管不全の小児の発育発達を評価分析する

- ① 身長、体重、頭囲、の身体計測を行い成長曲線を作成、BMIの算定
- ② 二次性徴の評価を身体診察により行う
- ③ 発達検査
- ④ 血清アルブミン値、IGF-I値の測定

今回はの報告は検討期間が短く症例を提示し腸管不全の児の成長発達 QOL についての経過を報告する。

図3 症例 3歳 男児



症例提示

腸管不全の定義は、短腸症候群と腸管運動

障害、その他の腸管不全に分類する。

- 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

### C. 研究結果 D. 考察

症例は在胎 38 週 3010g で出生。慢性特発性偽性腸閉塞症の男児。胎児超音波検査で巨大膀胱を指摘され、生後より間欠的自己導尿開始した。腹満あるも排便はあり、哺乳も普通で成長も認めた。注腸造影でマイクロコロン、ヒルシュスプルング病の所見は認めなかった。3 か月時に腹部膨満と著明な腸管拡張像が認められ成分栄養剤 (EDP®) の経口摂取により栄養管理開始した。離乳食の量が増えてきた 1 歳半ごろから嘔吐が増加さらに 2 歳以降イレウスを繰り返すようになった。高度の腹部膨満のために安定した経腸栄養困難となり、3 歳時に胃瘻とチューブ腸瘻、中心静脈ルート造設した(図 3)。腸管の組織学低異常を認めず、慢性特発性偽性腸閉塞症と診断。以後静脈栄養 (PN

)を併用しながら経腸栄養をすすめられるようになった。現在 7 歳で PN の依存度は 80%を超えており、腸管不全の状態である。小学校 1 年で昼間に PN をロックし、普通学級に通学、発達指数は 5 歳時に 80 であった。イレウス状態の管理として、1 日 3 回以上胃瘻より排液しその量は 1 日 1000-1500ml になっている。間欠的自己導尿は 1 日 3 回と夜間の持続導尿、経口摂取が進まないため胃瘻からの経腸栄養剤の注入、PN のロックと再開、PN の刺入部の消毒など、家族の多大な努力の中で高度の在宅医療的ケアを行いながら学校生活を送り成長率も良好である。定期受診は月 1 回当院を受診し尿器科、小児外科、小児内科、こころ科、皮膚科などの多種の診察を受けている。

### E. 結論

今後は長期的には QOL を考慮した治療法の選択も必要になってくると思われる。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 位田忍、蛇口達造. Child first Go together! 成長のきせき-軌跡・奇跡-をともに歩もう. 小児の在宅栄養支援の問題点と今後の展開 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌. 2013. 27 (1) 1-5
- 3) Nishimoto Y, Ida S, Etani Y and Miyatani S. Resting energy expenditure in short-stature children. Endocrine Journal, 2012;59(3)265-271
- 4) 長谷川泰浩、清原由起、中長摩利子、庄司保子、位田忍、窪田昭男. Hirschsprung 病類縁疾患に対する synbiotics の投

与経験、日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌、2012：26（1）54

- 5) Shun-ichi Maisawa, Mika Sasaki, Shinobu Ida, Keniichi Uchida, Seiichi Kagimoto, Toshiaki Shimizu and Atsushi Yoden. Characteristics of inflammatory bowel disease with an onset before eight years of age: A multicenter epidemiological survey in Japan, Journal of Gastroenterology and Hepatology . 2013 : 28 499-504

**G. 知的財産権の出願・登録状況**

特許取得・実用新案登録なし

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

クローン病の腸管不全に関する研究：

（H24－難治等（難）－一般－015）

分担研究者 藤山 佳秀 滋賀医科大学 医学系研究科 消化器内科 教授  
研究協力者 馬場 重樹 滋賀医科大学 医学系研究科 消化器内科 助教

**研究要旨**

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。

## A. 研究目的

クローン病に起因する腸管不全は広範な小腸切除から短腸症候群の病態を呈した患者がほとんどをしめる。腸管狭窄や瘻孔形成を転機として小腸切除を施行することとなるが、粘膜病変を良好にコントロールすることが重要となってくる。

本研究で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る。

## B. 研究方法

### 1) 対象

過去5年の後方視的観察研究とした。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一次調査票を送付し、応諾が得られた施設を対象とし本調査票を送付して症例登録を行った。一時調査票で報告された調査対象例数に基づき、データセンターより1症例あたり1部の症例調査票を送付した。各調査対象施設は連結可能匿名化を行った上で調査票にデータを記入し、調査票をデータセンターに送付する。

### 2) 対象

高カロリー輸液を必要とする、小腸機能不全と診断された全症例を対象とした。

- ① 2006年1月1日～2011年6月30日に診療した。
- ② 不可逆的小腸機能不全と診断された。
- ③ 治療の入院・外来は問わない。
- ④ 現在生存しているかどうかは問わない。

以下の症例は対象から除外する

- ① 小腸機能不全と診断されていたが、最終診断で違うことが判明した。
- ② 小腸機能不全と診断されていたが治癒した。
- ③ 悪性腫瘍に伴った小腸機能不全。
- ④ 腸管以外の疾患の合併症による小腸機能不全。

### 3) 評価方法

集積されたデータの中から短腸症候群症例の中からクローン病症例とクローン病以外の症例を抽出し、背景因子、血液生化学所見、予後などについて評価を行った。また、クローン病と運動機能障害症例との比較、解析も同時に行った。

### 4) 対象

全症例 354 例の中からクローン病症例は 28 症例、短腸症候群症例は 195 症例、運動機能障害は 147 症例であった。

## C. 結果

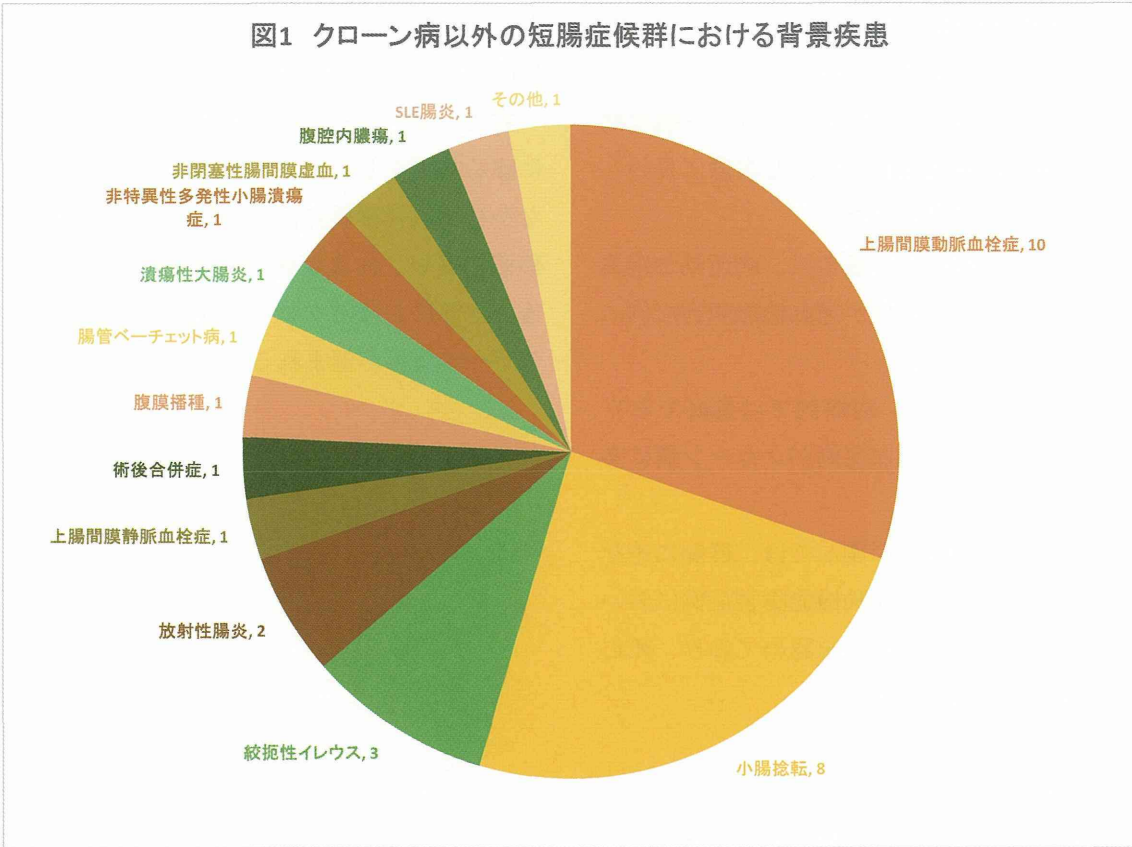
### 1) 対象・疾患背景

全症例 354 例の中からクローン病症例は 28 症例、短腸症候群症例は 195 症例、運動機能障害は 147 症例であった。クローン病症例、28 症例のうち乳児例は 0 症例、小児例は 5 例、成人例は 23 例と成人例に多く認められた。

小児例のクローン病患者数が少ないため、18 歳以上に症例を絞り解析を行うこととした。

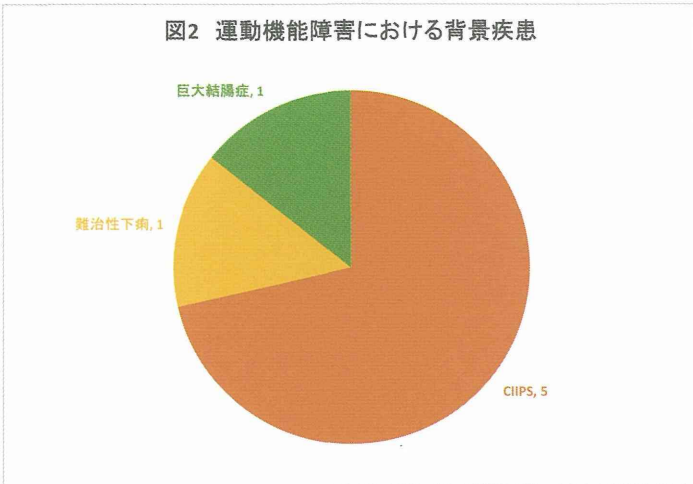
今回、比較検討を行うのは、①18 歳以上のクローン病症例とクローン病以外の短腸症候群の比較、②18 歳以上のクローン病症例と 18 歳以上の運動機能障害症例の比較検討である。

図1 クロウン病以外の短腸症候群における背景疾患



18 歳以上のクロウン病以外の短腸症候群症例の疾患内訳を図 1 に、18 歳以上の運動機能障害症例の疾患内訳を図 2 に示す。

図2 運動機能障害における背景疾患



2) 18 歳以上のクロウン病症例 (n=23) とクロウン病症例以外の短腸症候群症例 (n=33) の比較検討

表 1 に示すように、発症時年齢はクロ

ウン病以外の症例において有意差を持って高く、また、発症から調査までの期間はクロウン病において有意に長かった。

残存小腸長についてはクロウン病ではクロウン病以外の短腸症候群の症例と比較し有意に短いという結果が得られた。

腎機能障害に関してはクロウン病以外の症例に多く認めたが、CRE や BUN、eGFR などでは二群間に差を認めなかった。この他にもクロウン病以外の症例で T-Bil 高値や血小板数の低値を認めている。

転帰や IFALD に関しては二群間に差を認めなかったが、クロウン病で 2 例、クロウン病以外の短腸症候群で 6 症例の死亡を経過中に認めており、その死亡原因の内訳は敗血症 3 例、肺炎 2 例、癌死 1 例であった。

3) 18 歳以上のクロウン病症例 (n=23) と運動機能障害症例 (n=7) の比較検討

発症から調査までの期間がクローン病において有意に長かった。

残存小腸長についてはクローン病では運動機能障害症例と比較し有意に長いという結果が得られた。

また、減圧用胃瘻造設、腸運動改善薬投与を有する症例が運動機能障害症例に多くみられた。

PS がクローン病症例では良好であり、経口摂取が可能な症例がクローン病に多くみられた。

転帰や IFALD に関しては二群間に差を認めなかった。運動機能障害症例において、1 例の死亡症例を認めており、死亡原因は敗血症であった。

#### D . 小括

残存小腸長はクローン病以外の短腸症候群 <クローン病症例 <運動機能障害の順に有意差を持って長くなった。これは、クローン病症例では残存小腸の腸管炎症や狭窄・瘻孔などの合併症の残存により、比較的残存小腸長が保たれていても十分な吸収が得られない可能性が示唆された。

また、運動機能障害症例では減圧用胃瘻の存在、PS の低下や経口摂取の制限が多い症例が存在するなど QOL の低下に寄与する因子が多く認められた。

また、クローン病以外の短腸症候群では有意ではなかったものの IFALD を 3 例に認め、血小板数の低下や T-Bil の上昇など極端に短い残存小腸長の影響による肝予備能の低下が疑われた。

#### E . まとめ

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データの集積が望まれる。

表 1

項目	カテゴリー または統計量	クローン病 (n=23)	クローン病以外 (n=33)	P値
性別	男性/女性	14/9	22/11	0.6560
発症時年齢	平均値	<b>28.5</b>	<b>46.9</b>	<b>0.0010</b>
調査票記入時年齢	平均値	51.6	57.6	0.3729
発症から調査までの 期間(月)	平均値	<b>277.4</b>	<b>128.8</b>	<b>0.0001</b>
身長(cm)	平均値	162.9	160.8	0.5227
体重(kg)	平均値	49.4	48.9	0.6536
BMI	平均値	18.5	18.8	0.3236
残存小腸長(cm)	平均値	<b>130.8</b>	<b>54.9</b>	<b>&lt;0.0001</b>
腸管切除	有/無	23/0	28/5	0.0504
減圧用胃瘻腸瘻	有/無	3/19	2/19	0.3779
腸運動改善薬	有/無	3/15	6/25	0.8148
PS	0/1/2/3	1/19/0/1	5/15/4/2	0.0713
経口摂取	可能 制限あり 少量のみ	13 0 8	18 4 4	0.0587
小腸移植 -将来の必要性	必要と思わない どちらでもない 必要と思う わからない	5 4 1 11	7 4 7 6	0.1054
カテーテル感染歴	有/無	13/10	24/9	0.2076
カテーテル血管閉塞	有/無	3/20	7/26	0.6536
肝機能異常	有/無	6/17	12/21	0.4179
腎機能異常	有/無	<b>3/20</b>	<b>13/20</b>	<b>0.0318</b>
<b>T-Bil (mg/dl)</b>	平均値	<b>0.55</b>	<b>1.60</b>	<b>0.0249</b>
D-Bil (mg/dl)	平均値	0.20	1.51	0.6631
AST (UI/L)	平均値	35.3	59.9	0.3376
ALT (UI/L)	平均値	39.3	55.9	0.0990
ALB (g/dl)	平均値	3.5	3.4	0.6630
BUN (mg/dl)	平均値	13.9	20.7	0.3167
Cr (mg/dl)	平均値	0.98	1.25	0.9368
eGFR	平均値	73.38	70.96	0.8465
PT-INR	平均値	1.29	1.20	0.5668
<b>PLTs (x10000/mm3)</b>	平均値	<b>22.3</b>	<b>17.8</b>	<b>0.0435</b>
転帰	死亡/生存	2/21	6/27	0.3183
IFALD	有/無	0/23	3/30	0.1372



表 2

項目	カテゴリー または統計量	クローン病 (n=23)	運動機能障害 (n=7)	P値
性別	男性/女性	14/9	2/5	0.1337
発症時年齢	平均値	28.5	40.2	0.0659
調査票記入時年齢	平均値	51.6	51.2	0.6067
発症から調査までの 期間(月)	平均値	<b>227.41</b>	<b>132</b>	<b>0.0291</b>
身長(cm)	平均値	162.9	162.3	0.9218
体重(kg)	平均値	49.4	49.3	0.3908
BMI	平均値	18.5	18.4	0.2918
残存小腸長(cm)	平均値	<b>130.8</b>	<b>362.5</b>	<b>0.0018</b>
腸管切除	有/無	23/0	28/5	0.0504
減圧用胃瘻腸瘻	有/無	<b>3/19</b>	<b>4/3</b>	<b>0.0191</b>
腸運動改善薬	有/無	<b>3/15</b>	<b>4/3</b>	<b>0.0430</b>
PS	0/1/2/3	<b>1/19/0/1</b>	<b>0/3/2/1</b>	<b>0.0430</b>
経口摂取	可能 制限あり 少量のみ	<b>13</b> <b>0</b> <b>8</b>	<b>4</b> <b>1</b> <b>1</b>	<b>0.0278</b>
小腸移植 -将来の必要性	必要と思わない どちらでもない 必要と思う わからない	5 4 1 11	3 1 1 1	0.3439
カテーテル感染歴	有/無	13/10	5/2	0.4809
カテーテル血管閉塞	有/無	3/20	1/5	0.8187
肝機能異常	有/無	6/17	0/7	0.1308
腎機能異常	有/無	3/20	1/6	0.9325
T-Bil (mg/dl)	平均値	0.55	0.46	0.4844
D-Bil (mg/dl)	平均値	0.20	0.07	0.1187
AST (UI/L)	平均値	35.3	26.3	0.6053
ALT (UI/L)	平均値	39.3	29.6	0.8636
ALB (g/dl)	平均値	3.5	3.8	0.5224
BUN (mg/dl)	平均値	13.9	14.9	0.5550
Cr (mg/dl)	平均値	0.98	0.90	0.8381
eGFR	平均値	73.38	86.72	0.6465
PT-INR	平均値	1.29	1.06	0.6973
PLTs (x10000/mm <sup>3</sup> )	平均値	22.3	22.5	0.9188
転帰	死亡/生存	2/21	1/6	0.666
IFALD	有/無	0/23	0/7	-

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

成人発症の短腸症候群による腸管不全の研究：

(H24-難治等（難）—一般—015)

分担研究者 貞森 裕 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 消化器外科 准教授

**研究要旨**

【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によって腸管不全に陥った患者を後方視的に解析し、その病態・合併症および予後を把握することである。

【研究方法】 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、高カロリー輸液からの離脱・実施状況、中心静脈ルートの閉塞・カテーテル感染状況および肝障害・腎障害等の他臓器合併症について解析した。

【研究結果】 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。また回盲弁の有無に関しては、回盲弁の残存しない症例が 51 例中 40 例(78.4%)を占めていた。中心静脈栄養から離脱できた症例は 7 例(13.7%)のみであり、44 例(86.3%)は中心静脈栄養から離脱できない症例であった。何らかの経口摂取が可能な症例は 32 例(62.7%)に認められたが、経腸栄養が施行されている症例は 4 例(7.8%)であった。中心静脈カテーテル合併症では、33 例(64.7%)にカテーテル感染を認め、カテーテルによる血管閉塞は 8 例(15.7%)に認められた。他臓器合併症では、肝障害を 16 例(31.4%)に、腎障害を 15 例(29.4%)に認められた。

【結論】 本邦における成人発症の短腸症候群による腸管不全患者の症例数・病態・合併症および予後を把握し得た。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更なる検討が必要である。

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

本邦における小腸移植の現状に関する研究

（H24-難治等（難）一般-015）

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、小腸移植の成績向上と保険適応に向けての基礎的資料を得るため、また移植医療の社会性からその実態を明らかにする必要があるため、国内での小腸移植の実態を把握し、今後の小腸移植の発展を求めべく小腸移植登録事業を行うことである。

【研究方法】 各小腸移植実施施設に調査依頼状を送付して、各施設よりデータセンターの Web 上の症例調査票に入力を行い、その回答を基に調査をおこなった。本邦に於ける小腸移植は 1996 年に第 1 例目がなされたが、2013 年 6 月末までに本邦において、脳死小腸移植、あるいは生体小腸移植を受けた症例に対して、患者数、年齢、性別、死亡原因、術式、原疾患、免疫抑制剤、術後生存率、移植の効果を調査した。

【研究結果】 1996 年に 1 例目が実施されてから現在までに 5 施設で 25 例の小腸移植が実施された。13 例が脳死小腸移植、12 例が生体小腸移植であった。原疾患は短腸症候群が 9 例、腸管運動障害が 12 例、そのほかの原因が 1 例、そして再移植が 3 例であった。患者の 1 年生存率は 86%、10 年生存率は 65%であった。これは国際小腸移植登録の結果と比較しても良好な成績であった。

【結論】 本邦における小腸移植は、症例数だけを見れば少ないものの海外より優れた成績を示している。特に 2006 年以降の症例と、成人症例については誇るべき成績を誇っている。しかし、臓器移植法が改正され脳死下ドナー提供が増加したものの、小腸移植の症例数は依然として少数にとどまっている。小腸移植を必要とする患者がこの優れた成果を得るためには保険適用が必要であると考えられる。

## A. 研究目的

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。小腸移植は保険適用となっておらず、海外に比してその件数は大きく後れを取っている。小腸移植の症例は散発的に報告されるのみであったが、2007年当時は実施施設が4施設しかなく、また件数も10数例にとどまっていたため各症例は小腸移植施設の中で知られるところであったため、公式な登録制度は近年まで存在しなかった。

しかし、小腸移植の成績向上と保険適応に向けての基礎的資料を得るため、また移植医療の社会性からその実態を明らかにする必要があるため、日本小腸移植研究会が中心となって、国内での小腸移植の実態を把握し、今後の小腸移植の発展を求めべく小腸移植登録事業を2007年より開始した。最初に行われた小腸移植の登録は2008年に「移植」誌上で発表された。

また、2012年より平成24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」の一部として登録システムの構築が進められた。

本研究の目的は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、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。

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、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

小腸移植実施症例に対しての観察研究とする。また、小腸生検試料の結果の共有を行う。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。

### 2) 対象

小腸移植実施症例：

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)

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

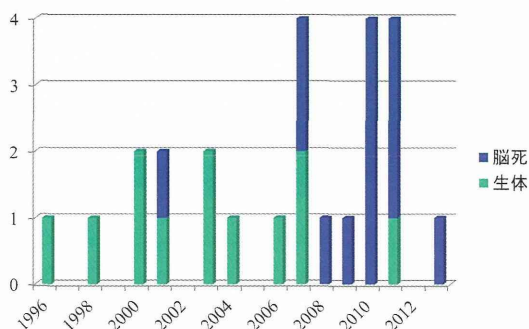
観察項目：腸管機能の所見、中枢静脈ルートする所見、臓器合併症の所見、成長に関する所見、手術に関する所見、投与された薬剤、予後に関する所見などについて観察研究をおこなう。また、実施された小腸生検試料についても病理所見、病理写真、使用している免疫抑制剤等の共有化を行う。本研究は観察研究であるため、研究対象者から同意を受けることを要しないが、研究者代表者はホームページによって必要な事項を情報公開することとする。

#### 【研究対象者のプライバシー確保】

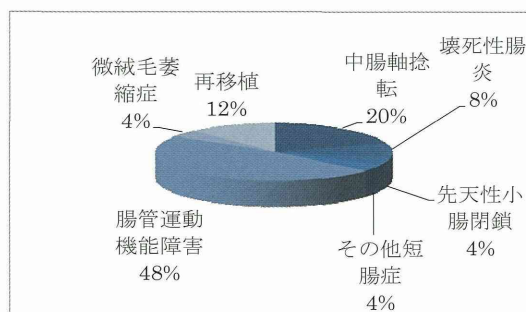
本研究では研究対象者の氏名、イニシアル、診療録 ID 等は症例調査票に記載しない。症例調査票に含まれる患者識別情報は、アウトカムや背景因子として研究に必要な性別と生年月日に限られる。各施設において、連結可能匿名化を行った上で症例調査票を送付するため、データセンターは各調査施設の診療情報にアクセスすることはできず、個人を同定できるような情報は入手できない。また、施設名や生年月日など個人同定が可能な情報の公開は行わない。本研究は大阪大学医学部付属病院、ならびに必要な各分担研究施設の倫理委員会の承認を得て行われた。

## C. 結果

2013年6月末までの小腸移植は22名に対して25例の移植が実施された。ドナー別では脳死小腸移植が13例、生体小腸移植が12例であった。年次毎の脳死、生体ドナー別の小腸移植の実施件数をグラフ1に示す。



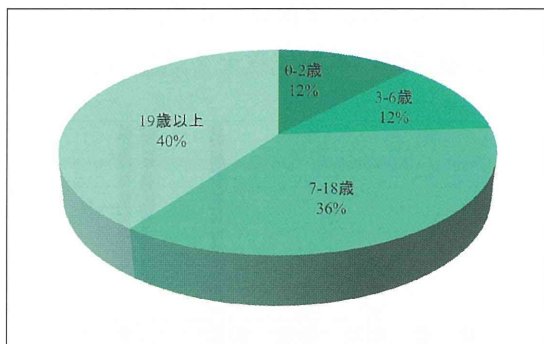
年次の実施小腸移植の件数は臓器移植法の改正後立て続けに4例実施されたが、2012年は1件も実施されなかった。臓器移植法改正後8例の脳死小腸移植が実施されているが、



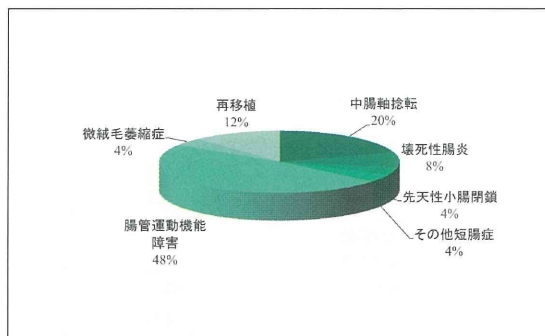
脳死小腸移植の待機患者は2013年9月30日現在2名にとどまっている。平成23年度の厚生労働科学研究費による調査によると、小腸移植の潜在的待機患者は全国で200名弱と推計されている。しかし、保険適用がなされていないことなど経済的要因により依然として件数がのびないものと考えられる。脳死小腸移植の先進医療が認められ、プログラフ®やネオオーラル®の公知申請が認められたものの、小腸移植には必須である抗胸腺グロブリンなどの製剤は依然として適用が認められていな

いことも問題であると考える。

レシピエント 22 名の性別は男性が 14 名、女性 8 名であった。症例数に対する年齢分布をグラフ 2 に示す。

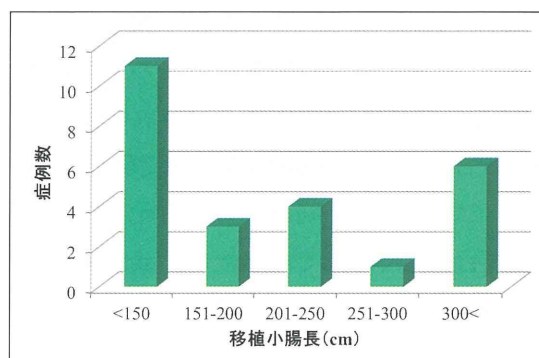


本邦での小腸移植症例は小児期の疾患に基づくものが多いが、19 歳以上の成人症例が 4 割を占める。これは、依然として小児のドナーが極めて少ないことから、成人期まで待機した患者のみ移植を受けることができるのが原因と考える。

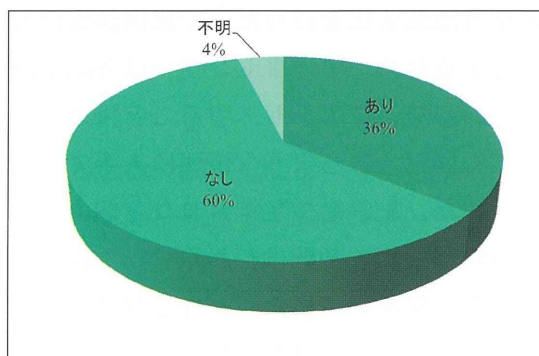


原疾患をグラフ 3 に示す。三分の一が小腸の大量切除による短腸症候群であったが、海外に比べるとやや小腸運動機能障害によるものが多い。また、移植後グラフト不全に伴う再移植も増加してきた。術式は、肝小腸同時移植が 1 例の他は、全例単独小腸移植であった。しかし、小腸移植適応患者には、肝小腸同時移植を必要とする患者が存在するが、2 臓器の摘出は生体ドナーからは医学的、倫理的に難しいことと、脳死ドナーにおいては肝小腸同時移植を想定した臓器配分が行われて

いなかったため、2010 年以降に単独小腸移植となっているものの、生体肝移植を先行して行ない、その後に脳死小腸移植を行った異時性肝・小腸移植が実施されている。しかし、肝移植後待機中に中心静脈栄養を行わなければいけないこともあり、移植肝への影響を考えると肝小腸同時移植が望ましい。2011 年よりは肝臓と小腸を同時に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こととなったが、現在のところは肝臓、小腸と同時に待機している患者はいない。

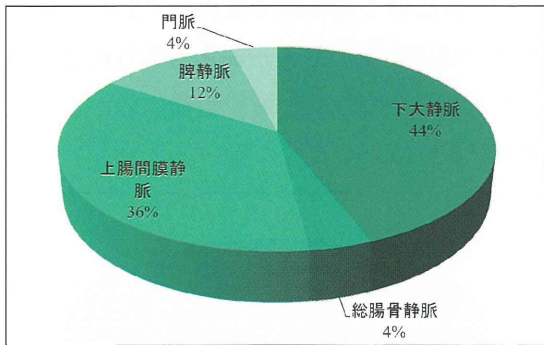


小腸移植では一致のほうが望まれるので、本邦の実施例でもドナーの ABO 血液型は一致が 22 例で、適合が 3 例であった。グラフトとして使用された小腸の長さをグラフ 4 に示す。150cm 以下が半数を占めるのは、生体ドナーを反映していると思われる。グラフトの回盲弁の有無をグラフ 5 にしめす。

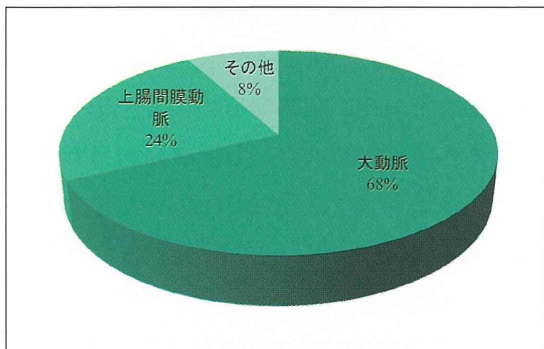


脳死よりのグラフト提供が増えたことより回盲弁付のグラフトも増加したが、回盲弁の有

無と成績についてはまだ議論の余地がある。

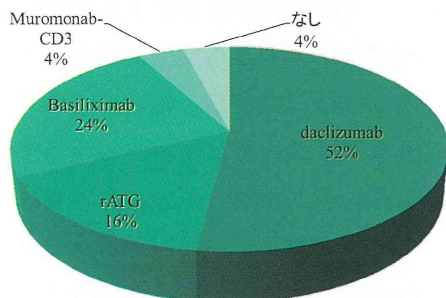


血行再建についてはグラフ 6 に静脈再建方法、グラフ 7 に動脈再建用法を示す。現状で



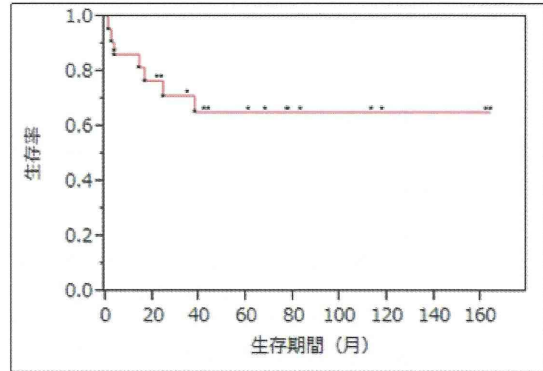
は静脈再建については Systemic return と portal return がほぼ同数となっている。

免疫抑制剤は全例タクロリムスを主体とした免疫抑制剤が使用されている。また、小腸移植は拒絶反応を起こしやすいことから Induction が使用されている。その使用薬剤をグラフ 8 に示す。

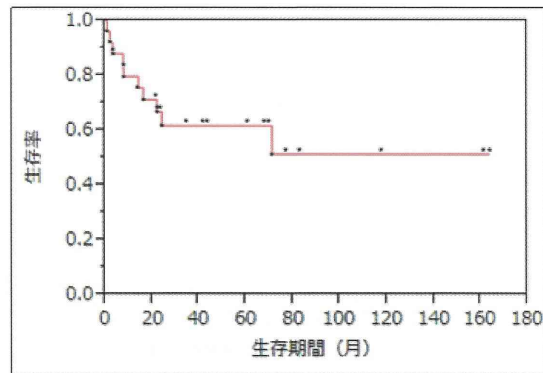


以前は daclizumab が主に用いられていたが、販売中止になったことから Basiliximab と

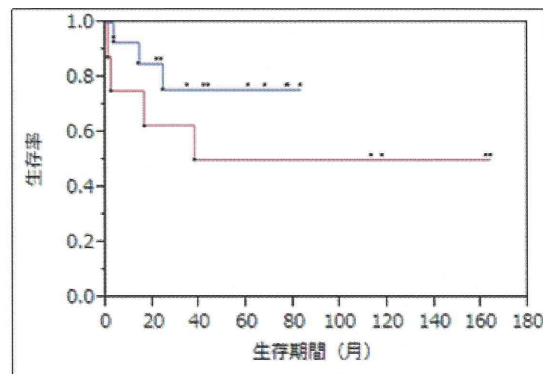
rATG が主流になってきている。



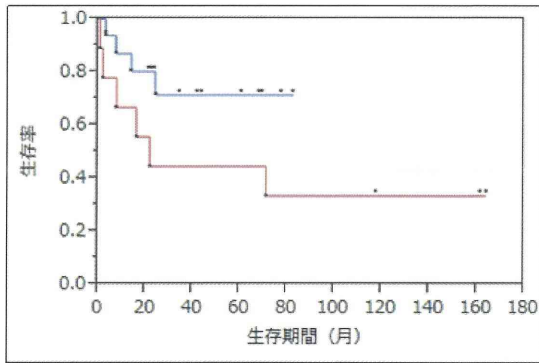
2013年6月までの累積患者生存率をグラフ 9a に示す。患者の1年生存率は86%、5年生存率は65%、10年生存率は65%となっており、海外のデーターに比して優れたものとなっている。



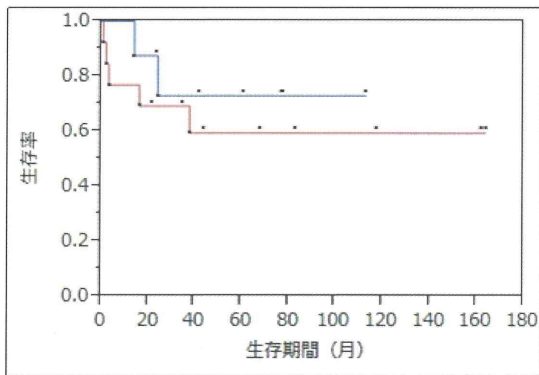
グラフト生着率も1年生着率、5年生着率、10年生着率がそれぞれ80%、62%、51%と同様な成績を示しているグラフ 9b。



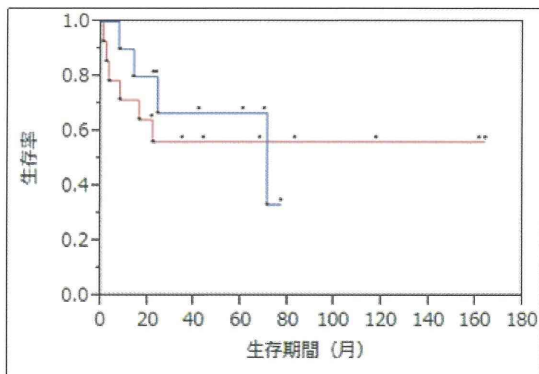
患者生存率と、グラフト生存率を2006年以前と以降にて比較したものがグラフ 10a, b である。



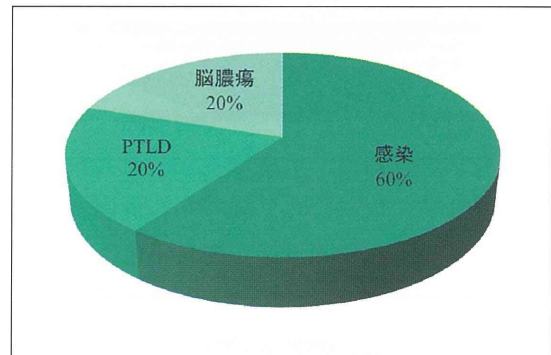
2006 年以降の患者の 1 年生存率は 93%、5 年生存率は 76%、グラフト生着率も 1 年生着率、5 年生着率がそれぞれ 87%、71%と非常に高い成績を誇っている。ただし、症例数の数が限られているため統計的な有意差は認められなかった。



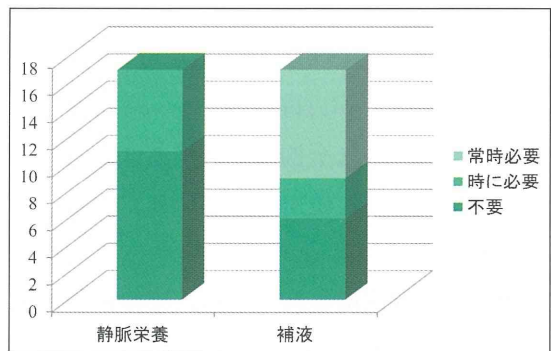
また、18 歳以上の成人症例と小児症例とで比較したところ、成人症例においては患者の 1 年生存率は 100%、5 年生存率は 73%、グラフト生着率も 1 年生着率、5 年生着率がそれぞれ 90%、67%と非常に高い成績を誇っているグラフ 11 a, b。



死亡原因をグラフ 12 に示す。拒絶反応の 1 名もそれに伴う感染症で死亡しており、脳膿瘍や、PTLD の感染症の一部と考えられるので、依然として小腸移植の術後管理においては感染症が重要であると考えます。



2013 年 6 月現在の小腸移植の効果を示したものをグラフ 13 に示す。新規登録の患者も含んで、全員が完全経静脈栄養から離脱し、65%が経静脈栄養から完全離脱することが可能であった。



しかし、常時補液を必要とする患者も 47% 存在し必ずしも輸液から完全に自由になるわけではなかった。ただし、輸液が必要であっても高カロリー輸液ではないため生命予後の観点からは大いに評価することができる。

また、今回ドナーに関するフォローを初めて行ったがドナーの転帰については 8 例が報告されており。報告された 8 例に合併症は認めていなかった。



	生体	脳死	総数
東北大学	3	8	11
京都大学	5	4	9
慶応義塾大学	3	0	3
九州大学	0	1	1
大阪大学	1	0	1
	12	13	25

2013年6月までに小腸移植を実施した施設の数 は 5 施設であった。脳死移植、生体移植別に各施設の肝移植実施報告数を表 1 に示す。

#### D. 考察

小腸移植の登録事業は現在まで小腸移植研究会によって続けられ、2012年に第5回目の登録集計の公表が行われている。現在、登録事業の参加施設は、東北大学、慶應義塾大学、京都大学、大阪大学、九州大学と5施設にわたり、国内で行われた小腸移植の全症例が登録され追跡調査が行われている。2012年6月末までの小腸移植は20名に対して24例の移植が実施され登録された。ドナー別では脳死小腸移植が12例、生体小腸移植が12例であった。2007年は4件と飛躍的に件数が増加したが他の臓器に比べれば少数にとどまっている。小腸移植の登録年度が6月までと変則的なのも、症例数が少ないため少しでも症例数をすくい上げるためである。臓器移植法改正後は立て続けに実施され、臓器移植法改正後すでに6例の脳死小腸移植が実施されている。脳死小腸移植の待機患者は2013年3月1日現在4名である。

国内の全症例が登録されている事業としては随一のものであり、その成果として小腸移植が先進医療として認められる一助になったと考える。本邦における小腸移

植は、症例数だけを見れば少ないものの海外より優れた成績を示している。特に2006年以降の症例と、成人症例については誇るべき成績を誇っている。しかし、臓器移植法が改正され脳死下ドナー提供が増加したものの、小腸移植の症例数は依然として少数にとどまっている。小腸移植を必要とする患者がこの優れた成果を得るためには保険適用が必要であると考え。また、潜在的に小腸移植を必要とする腸管不全の患者の数を考えると、現在小腸移植を待機している患者はまだまた少数にとどまっている。また、生体小腸移植についてはほかの臓器同様に倫理面から透明性が求められるため今回はドナーの予後に関する研究も必要であろう。今回本研究において登録事業のWeb化が実現し、腸管不全患者の登録、追跡調査を行い小腸移植が必要とされている患者が適切に移植施設に紹介されることと考える。

#### E. 結論

本邦における小腸移植は、症例数だけを見れば少ないものの海外より優れた成績を示している。特に2006年以降の症例と、成人症例については誇るべき成績を誇っている。しかし、臓器移植法が改正され脳死下ドナー提供が増加したものの、小腸移植の症例数は依然として少数にとどまっている。小腸移植を必要とする患者がこの優れた成果を得るためには保険適用が必要であると考え。

#### F. 健康危険情報

該当する情報はなし

<参考文献>

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)390-394

定と看護支援 小児外科 2013 : 45(7) 761-764

## G. 研究発表

### 1. 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) 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

5) 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、臼井規朗 小腸移植術(レシピエント手術) 小児外科 2013:45(8) 851-858

6) 上野豪久 他 小腸、多臓器移植 系統小児外科学 改訂第3版 2013

7) 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)390-394

8) 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

9) 萩原邦子、上野豪久 小腸移植の意思決

10) Miyagawa S, Takama U, Nagashima H, Ueno T, Fukuzawa M. Carbohydrate antigens. *Curr Opin Organ Transplant.* 2012; 17:174-9

11) 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

12) 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) 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、臼井規朗 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<sup>1</sup>、和田基<sup>2</sup>、星野健、阪本靖介、古川博之、福澤正洋 ヒルシユ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

3) 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

4) Ueno T, Fukuzawa M. A REPORT OF JAPANESE PEDIATRIC INTESTINAL

TRANSPLANT REGISTRY  
International Pediatric Transplant  
Association Regional Meeting  
Nagoya, Japan 2012.9.23

- 5) 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
- 6) 曹英樹、奈良啓悟、中嶋憲吾、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、臼井規朗. 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
- 7) 上原 秀一郎、曹英樹、井深 奏司、奈良 啓悟、上野 豪久、大植 孝治、臼井 規朗、池田 佳世、近藤 宏樹、三善 陽子 ブ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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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

- 11) 上野豪久、中嶋憲吾、銭谷昌宏、井深奏司、正嶋和典、野村元成、奈良啓悟、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 ー経管栄養と中心静脈栄養ー "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

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

腸管不全・小腸移植病理の中央診断に関する研究

（H24-難治等（難）-一般-015）

分担研究者 森井 英一 大阪大学大学院 医学系研究科 病理学 教授

**研究要旨**

【研究目的】 他の臓器と比較して拒絶反応を起こしやすい小腸移植においては、その成績向上を図るためには病理診断は重要である。症例数の少ない小腸移植の知識の共有化と標準化を図るために中央病理診断を導入するものことを目的とする。

【研究方法】 小腸移植登録施設より病理標本を事務局ないしは中央病理診断施設に送付を行う。Web 上で各病理医が小腸移植登録 CRF に入力する。国内において脳死小腸移植、あるいは生体小腸移植を受けた全症例に対して登録を行っている。当面は中央病理診断を必要とする病理標本のみを登録を行う。

【研究結果】 2013年8月より小腸移植症例 Web 登録を開始した。小腸移植症例登録システムが稼働したのちに小腸移植が実施されていないため現在は登録を待っている。

【結論】 今回、初めて小腸移植症例登録、並びに中央病理診断システムを稼働した。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。