

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/mm³) (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不成熟や 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 steatohepatitis=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。

B. 研究方法

平成 23 年度研究の後方視的解析

平成 23 年度研究によって調査され、データセンターに登録された腸管不全のうち、発症年齢が 1 歳未満の症例データを抽出し、解析した。5 年間の後方視的観察研究であり、データの匿名化、対象、評価方法、研究体制、研究対象者のプライバシー保護などの詳細は主研究に準じる。

対象：高カロリー輸液（アミノ酸を含む）を必要とする、腸管不全症例を対象とした。2006 年 1 月 1 日～2011 年 6 月 30 日に各施設で診療した症例を対象とした。全症例 354 例のうち、発症年齢が 1 歳未満の 231 例のデータを抽出し、解析した。

評価方法（項目）

転帰（生存または死亡）

IFALD の発症

小腸移植の必要性

経過時間毎の臨床症状

高カロリー輸液からの離脱

これらの項目に関連する因子として、性別、発症年齢、腸管不全の分類、残存小腸(cm)、回盲弁の有無、身長、体重、BMI、外科治療の有無、内科的治療、栄養管理の内容、カテーテル関連合併症、腎機能障害、肝機能障害、総、間接ビリルビン(TB, DB)、AST, ALT, 総蛋白(TP)、BUN, Cre, PT-INR, 血小板数などの検査項目について評価を行った。生存率、静脈栄養離脱率は Kaplan-Meier 法を用い、生存、IFALD 発症などに関連する因子の解析は単変量 Cox 回帰分析を行い、ハザード比 (HR) (95%信頼区間) Wald 検定の p 値を算出した。発症からの経過時間毎の臨床症状、検査所見では、定性変数に 2 検定、定量変数には Wilcoxon-Mann-Whitney

検定の p 値を算出した。

本研究における乳児腸管不全、IFALD に関するコホート研究

定義

腸管不全 (intestinal failure): 何らかの原因、疾病により腸管切除を受け、あるいは先天性の疾患により生まれつき腸管の一部が欠損あるいは壊死に陥っており、残存小腸の長さが 75 cm (40 cm)以下となる病態 (短腸症候群) あるいは、何らかの消化器疾患により 42 日間以上の静脈栄養を要する病態

静脈栄養 (parenteral nutrition, PN): アミノ酸を含む輸液。投与ルート、投与熱量は問わない。

腸管不全の発症 (時期): 先天性の短腸症候群の場合には誕生日、短腸症候群の場合には腸管切除を受けた日、その他 (機能的腸管不全など) は (継続的な) 静脈栄養が必要となった日をもって腸管不全発症の時期を定義する。

腸管不全関連肝機能障害 (IFALD): 腸管不全により生じる肝機能障害。血清直接ビリルビン値が 1.5 mg/ml 以上、1 週間以上間隔を置いた 2 回以上の採血で認める場合 (胆汁うっ滞) あるいは、門脈圧亢進症 (脾腫など) に伴う血小板の減少、消化管出血などを認める場合 (肝線維化)。トランスアミラーゼ、GTP、アルカリフォスファターゼなどの持続高値を認める軽症のものは今回の解析には IFALD としては含めない。

IFALD の重症度分類は以下の通りとする (試案)。

軽症: AST, ALT, GTP 値が正常値から 1.5 倍以上の状態が 1 週間以上持続する状

態で、黄疸、胆汁うっ滞はなく（直接ビリルビン、d-Bil<1.0mg/dl）、脾腫、血小板などの血球減少、消化管静脈瘤、腹水の貯留などの門脈圧亢進症に伴う症状を来していない状態。壊死性腸炎、繰り返すカテーテル感染、クローン病など炎症と炎症性サイトカインに肝臓が長期にわたり曝されている病態では、AST、ALT、GTP 値の上昇や黄疸、胆汁うっ滞はない、あるいは軽度にも関わらず肝線維化に伴う病態が潜在的に進行し、肝硬変、肝不全に至る場合があるので注意が必要である。

中等度（肝機能障害）：d-Bil が 1.0～1.5mg/dl 以上（15.0～20.0mg/dl 未満）の黄疸、胆汁うっ滞が 1 週間以上持続し（1 週間以上はなれた 2 回以上の採血で、d-Bil 1.0（あるいは 1.5）mg/dl）、脾腫、血小板などの血球減少、消化管静脈瘤、腹水の貯留などの門脈圧亢進症に伴う症状を来していない状態。AST、ALT、GTP 値の異常の有無は問わない。

高度（あるいは重症）肝機能障害：d-Bil が 15～20mg/dl 以上の黄疸、胆汁うっ滞が 1 週間以上持続する場合、あるいは脾腫、血小板（血小板数 5 万/mm³ 以下）などの血球減少、消化管静脈瘤、腹水の貯留などの門脈圧亢進症に伴う症状を来す、いずれかの病態。

末期肝不全：高度の（15～20mg/dl 以上の）黄疸、胆汁うっ滞が持続し、内科的治療により制御困難な、血球減少、腹水の貯留、消化管静脈瘤からの出血、繰り返す感染、腹膜炎、高アンモニア血症、肝性脳症、腎不全の合併などを来している病態。

IFALD の軽快：上記の IFALD に伴う症状（胆汁うっ滞、肝線維化に伴う門脈圧亢進症状）

が 1 週間以上認めなくなった状態。

静脈栄養からの離脱：臨床的に静脈栄養（アミノ酸を含む輸液）の必要性が 1 週間に 1 回未満となった状態が持続し、かつ静脈栄養中止に伴い栄養欠乏に伴う成長発育障害などを認めない状態。補液や電解質の補正、ビタミン、微量元素のみの定期的な投与はなってもよい。

本研究は前向きコホート（観察）研究であり、腸管不全の治療には介入しない。治療方法の選択については、患者の年齢、全身状態、対象疾患の組織学的所見等に基づいた、医師の判断に一任するものとする。行われた治療について、治療方法、薬剤などの投与量、投与期間等、検査所見の情報（データ）を収集する。

調査項目

1) 患者情報

原疾患（手術所見、病理組織学所見などから得られた診断名）、併存疾患、残存腸管（小腸）の長さ（発症時）、回盲弁の有無、出生児在胎週数、出生時体重、生年月日、腸管不全発症（日）、静脈栄養開始（日）、静脈栄養離脱の場合は離脱（日）、IFALDを発症した場合は発症（日）、軽快した場合は軽快した（日）、死亡の場合は死亡（日）、死亡原因、移植の場合には移植（日）、転帰、

2) 検査所見：腸管不全発症時、IFALD発症時、登録時、調査時における血液生化学所見。その他、アミノ酸分析、脂肪酸分析、ビタミン、微量元素の測定、画像診断などを行っていれば、その所見。身長、体重、頭囲

3) 治療内容：静脈栄養（投与熱量、アミノ酸量、水分量など）の内容と投与方法（投

与ルート、cyclic投与の有無など)、IFALD以外の合併症(カテーテル感染、中心静脈ルート閉塞など)の有無。経腸栄養(経口摂取を含む)の内容と投与量、投与方法など、静脈栄養依存度(静脈栄養の投与熱量/総投与熱量)、静脈注射用脂肪製剤投与の有無、内容と投与量、薬剤(probiotics、腸管運動改善薬、H2blocker、PPIなど)投与の有無とその内容、量。手術治療(人工肛門造設、胃瘻、腸瘻造設、閉鎖、腸管延長手術など)の有無とその内容、手術日

乳児腸管不全、IFALDに関するコホート研究に関しては、研究期間内に解析に必要な症例数とデータを集積することができず、研究期間後に関連する臨床研究の一部として実施することとした。

C . 結果

63施設より354例の調査票を得た。発症年齢が1歳未満の症例(乳児例)は231例で、これらを対象に解析を行った。

男女比は108例(46.8%):123例(53.2%)
短腸症候群(SB)が106例、運動機能障害(MD)が117例であった。

原疾患は中腸軸捻転(38)、小腸閉鎖症(37)、壊死性腸炎(10)、腹壁破裂(7)、その他SB(14)、ヒルシュスプルング病類縁疾患(58)、CIIPS(16)、ヒルシュスプルング病(30)、MMIHS(14)、難治性下痢(3)、その他MD(3)であった。

発症年齢の平均は 0.1 ± 0.1 歳であることから、ほとんどの症例が先天性あるいは新生児発症であった。

調査票記入時の年齢は 7.9 ± 7.5 (0.4-38.0)歳。発症からの経過期間とほぼ同じであった。

身長は 103.0 ± 32.4 (45.0-173.3)cm、体重は 18.5 ± 13.0 (1.6-57.3)kg、BMI 15.8 ± 5.8 (9.2-89.1)であった。

残存小腸の長さは 60.1 ± 51.1 cm、回盲弁無し(94例40.7%)、有(112例、48.5%)欠側(25例10.8%)であった。

外科治療として、腸管切除が134例(58.0%)に、胃瘻造設が22例(9.5%)、腸瘻造設が146例(63.2%)(このうち減圧用の胃瘻、腸瘻はSBの17例、MDの64例に造設された)、腸管延長術が10例(4.3%)、その他の手術が117例(50.6%)に行われていた。

内科的治療としては、腸運動改善薬が70例(30.3%)、プロバイオティクスが151例(65.4%)、その他(成長ホルモン、グルタミン、漢方薬など)は122例(52.8%)に使用されていた。

栄養法は経口栄養が185例、経管栄養が53例、中心静脈栄養は147例、静脈注射用脂肪製剤は82例(回答の得られた55.8%)で施行されていた。

中心静脈栄養は133例(回答の得られた90.5%)で継続中であり、離脱が得られたのは5例(SB 4例、MD 1例、3.4%)のみであった。

QOL(quality of life)については、死亡例を除く199例の解析において、入院中が36例(18.1%)、外来通院中が156例(78.4%)、125例に1年以内に、 3.8 ± 4.0 ヶ月の入院を要していた。

Performance status(PS)は0: 56例(28.1%)、1: 78例(39.2%)、2: 32例(16.1%)、3: 7例(3.5%)、4: 17例(4.0%)であった。

経口摂取は139例（69.8%）で可能、25例（12.6%）で制限あり、20例（10.1%）で少量のみ、8例（4.0%）で不可能であった。ストマ（人工肛門）は76例（38.2%）の症例で有していた。

主治医の意見として、現在小腸移植が必要と回答された症例は16例（8.0%）で、将来的に必要と回答された症例は45例（22.6%）であった。

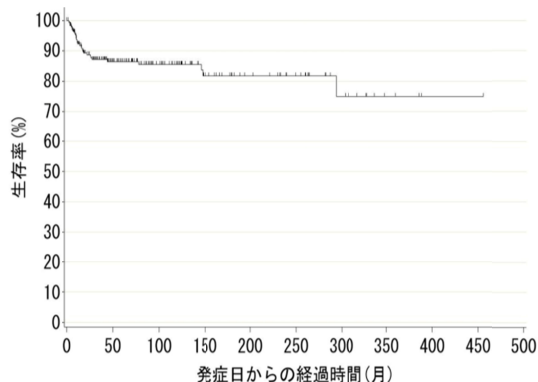
腸管不全関連の合併症は、カテーテル感染症を160例（69.3%）に認め、中心静脈ルートの閉塞を66例（28.6%）に認めた。

肝機能異常は125例（45.5%）に認め、腎機能障害は24例（10.4%）に認めた。IFALDを Bil 2mg/dlの黄疸、食道静脈瘤などの顕性の門脈圧亢進症の存在、肝生検で線維化、肝硬変を認める、いずれかを認める場合と定義すると、調査期間中に発症した乳児腸管不全122例中、20例（16.4%）に発症した。

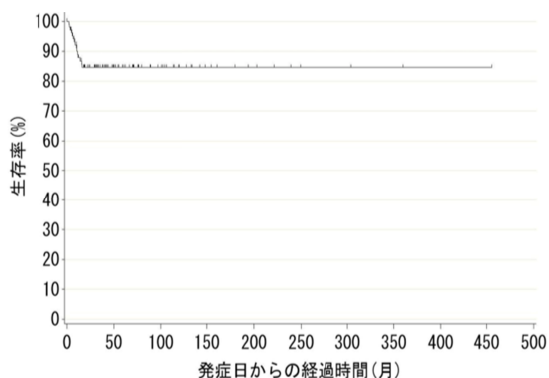
調査期間中32例（SB 15例、MD 17例）に死亡を認めた。主な死亡原因は肝不全10例、敗血症7例であった。消化管出血、多臓器不全を含めると乳児発症腸管不全に関連した死亡の約半数はIFALDに関連した死亡であった。

生存曲線を示す。

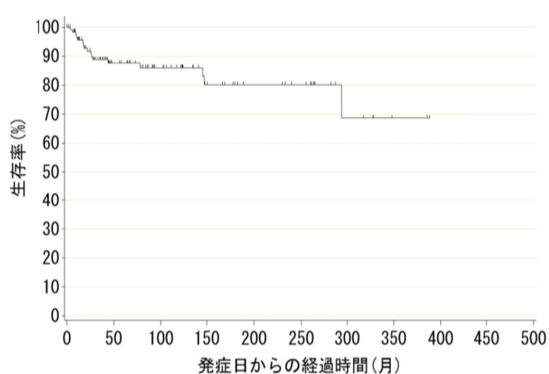
全症例 (n=231)



短腸症候群 SB (n=106)

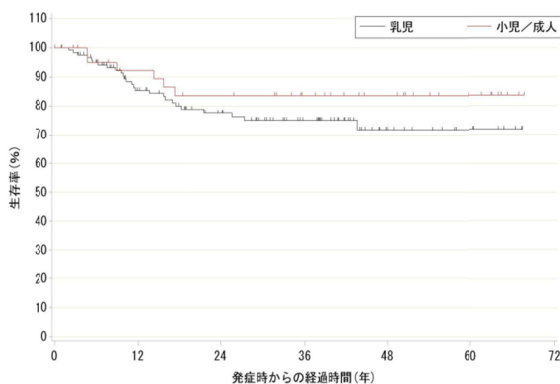


運動機能障害 MD (n=117)



SBが発症より約2年以降、生存曲線がプラトーとなるのに対し、MDでは、ほぼ指数関数的に右下がりの曲線を描く。

Biasを排除し、乳児発症腸管不全の正確な生存率を算出するため、観察期間中に発症し、生存時間解析可能な119例の生存曲線を算定し、小児（1歳以上18歳未満発症）/成人（18歳以上発症）症例と比較した。



乳児症例の発症後1年、3年、5年生存率はそれぞれ、85.3%、75.0%、71.7%であった。

観察期間中に発症した乳児症例 (n=122) と小児及び成人症例 (n=42) 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。患者特性の比較において、乳児症例は小児/成人症例と比較して、有意にMDが多く、回盲弁の無い症例は少なく、腸管切除、減圧用胃瘻、腸瘻造設を受けていない症例が多かった。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。観察期間中に発症した乳児症例(n=122)における生存率に関連する因子として、発症年齢(HR 110.3 95%信頼区間(8.03->999.99, p=0.0004)、身長 (HR 0.88 (0.84-0.92) P<0.0001)、体重 (HR 0.53 (0.42-0.67) P<0.0001)、経口栄養有 (HR 0.16 (0.07-0.35), P<0.0001)、経管栄養有 (HR 3.35 (1.55-7.23) P=0.0021)、静脈栄養有 (HR 12.94 (1.75-95.65) P=0.0121)、肝機能異常有 (HR 8.01 (1.89-33.95) P=0.0047)、腎機能異常有 (HR 5.66 (2.10-15.28) P=0.0006) および総ビリルビン (TB) 値 (mg/dl) (HR 1.20 (1.12-1.28) P<0.0001)、直接ビリルビン (DB) 値 (mg/dl) (HR 1.23 (1.14-1.33) P<0.0001)、AST (UI/L) /100 (HR 1.15 (1.06-1.25) P=0.0015)、総蛋白 (TP) 値 (g/dl) (HR 0.31 (0.21-0.46) P<0.0001)、アルブミン (ALB) (g/dl) (HR 0.16 (0.09-0.29) P<0.0001)、尿素窒素 (BUN) 値 (mg/dl) (HR 1.05 (1.02-1.07) P<0.0001)、PT-INR (HR 1.31 (1.11-1.55) P=0.0002)、血小板 (万/mm³) (HR 0.93 (0.89-0.96) P=0.0001)などの検査値と相関を示した。同様に、IFALDの発症に関連する因子として、残存小腸(cm) (HR 0.97 (0.94-1.00) p=0.0266)、身長 (HR 0.96 (0.93-0.99)

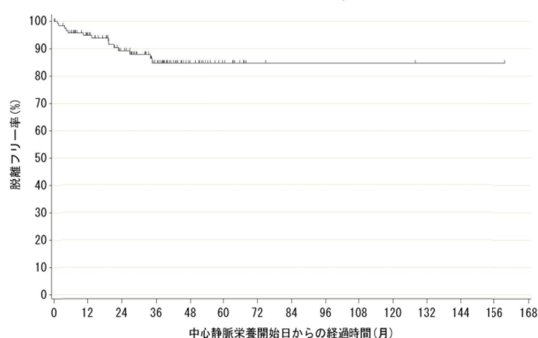
P=0.0249)、経管栄養 (HR 3.13 (1.03-9.55) P=0.0283)、およびTB (mg/dl) (HR 1.25 (1.11-1.41) P=0.0003)、DB (mg/dl) (HR 1.35 (1.14-1.60) p=0.0004)、ALB (g/dl) (HR 0.50 (0.26-0.98) P=0.0438) 血小板 (万/mm³) (HR 0.92 (0.88-0.97) P=0.0001)と相関した。

乳児症例全体 (n=231) では、上記の他に体重 (HR 0.96 (0.92-1.00) P=0.0465)、静脈栄養 (HR 2.65 (1.00-8.27) P=0.0491)、経口摂取可能 (P=0.0056)、PS (P=0.0033)、腎機能異常 (HR 5.23 (1.79-14.71) P=0.0022) およびAST (UI/L) (HR 1.00 (1.00-1.01) P=0.0333)、ALT (UI/L) (HR 1.01 (1.00-1.01) P=0.0081)、TP (g/dl) (HR 0.49 (0.31-0.74) p=0.0007)とも相関した。

乳児症例全体 (n=231) における現在の小腸移植の必要性との相関は、診療形態 (入院/外来) のみ入院においてHR 7.13 (1.81-30.60) p=0.0038のみに認められた。

発症から経過時間毎の臨床症状、検査所見を3年毎にみても、診療形態は入院中が44.9% (0-36ヶ月、n=62)、6.3% (36-72ヶ月、n=69)、11.6% (72ヶ月以降、n=100) (p<0.0001)、以下同様に過去1年間の入院なし、16.7%、41.3%、37.6% (p=0.0173)、PS=0 22.9%、39.6%、27.7% (p<0.0001)、中心静脈ルートの閉塞なし 80.7%、82.1%、55.2% (p=0.0001)、中心静脈ルート血管の開存本数 5.8±0.4、5.7±0.7、4.7±1.9 (p<0.0001)、肝機能障害なし 35.5%、39.7%、56.0% (p=0.0196)、AST (UI/L) 146.5±343.6、74.1±76.7、45.4±25.7 (p=0.0001)、TP (g/dl) 5.7±0.8、6.4±1.0、6.7±0.7 (p<0.0001)、Cr (mg/dl) 0.34±0.57、0.34

± 0.41 、 0.56 ± 0.96 ($p < 0.0001$)、血小板(万/ mm^3) 27.1 ± 11.8 、 27.0 ± 13.8 、 24.0 ± 13.0 ($p = 0.0392$)において有意な変化を認めた。観察期間中に静脈栄養を開始した乳児発症腸管不全症例 ($n=87$) の静脈栄養離脱に関する解析結果を下記に示す。



5年間で15.6%の静脈栄養からの離脱が獲得されており、離脱に関与する因子としては、腸管不全の分類としてSBでHR 4.64 (0.98-21.89) $p=0.0527$ 、カテーテル感染歴有でHR 0.17 (0.05-0.61) $p=0.0064$ 、Alb (g/dl) HR 4.57 (1.17-17.88) $p=0.0291$ で相関を認めた。

D. 考察

本邦における小児(乳児)腸管不全、IFALDの発生数の推測

本邦における小児腸管不全症例、特に先天性あるいは新生児、乳児期に発症した腸管不全症例の発生数とその実態はこれまで不明であった。

平成 23 年度研究および本分担研究の結果から、平成 23 年度研究におけるアンケートは本邦小児腸管不全の 20~40%を網羅していると推測され、1 歳未満に発症の腸管不全の発生数を年間 70~200 例と推定した。カナダからの報告では、先天性/新生児発症の短腸症候群の発生頻度は 10 万出生に 24.7 例とされており、これを本邦の年間出

生数 107 万人に当てはめると先天性/新生児発症の短腸症候群だけで年間約 250 例発生すると算定される。また国内の腸管不全の肝不全による死亡数は年間約 30~120 例と推測しているが、その正確な数は定かでない。しかし、この数字は先の文献で、4 歳までに 10 万出生あたり年間 2.0 例が新生児短腸症候群に関連した原因(その多くが肝障害)で死亡し、乳児(小児)全体の死亡の 1.3%を占めると言う結果からも、妥当と考えられ(日本の乳児死亡数は年間約 3000 例)、1 歳までの乳児だけで年間 20~45 例、4 歳までだと年間 30~85 例、全体で 50~120 例と推定した。

本分担研究により、乳児発症の腸管不全症例における生存、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観察期間内の経過についての詳細が明らかとなった。観察期間中に発症した乳児腸管不全症例の生存解析を再検討したところ、生存率はやはり約 70%であった。これは欧米における成績と同等~やや良好な結果であった。

乳児期腸管不全症例の死亡原因の多くは IFALD から進行した肝不全あるいは敗血症であった。肝不全による死亡症例の多くは 2~3 歳以下で、死亡時の体格は体重 10kg 以下である。こうした症例を救命するために、欧米では小児脳死ドナーからの肝臓-小腸移植あるいは多臓器移植が行われるが、本邦では改正臓器移植法施行以後も依然として小児脳死ドナーからの臓器提供はほとんど行われておらず、レシピエントに比し体格の大きい成人ドナーからの肝臓-小腸移植で対応することも技術的にもかなり困難であることを考慮すると、こうした症例

を本邦で欧米と同じように救命することは極めて困難である。

なお、新生児発症の腸管不全症例数（原疾患、IFALDの発症、予後）に関しては、日本小児外科学会学術先進医療検討委員会の新生児外科アンケートおよびNCD (national clinical database)によって調査される見込みである。

IFALDの発症機序

IFALDの発症機序に関連する2つの説について以下に示す。

- 1) エイコサノイドと呼ばれる一連の脂質メディエーターは細胞侵襲後の炎症反応に関与する。生物学的に活性な必須脂肪酸のうち最も興味深いのが6系脂肪酸であるアラキドン酸(AA)と3系脂肪酸であるエイコサペンタエン酸(EPA)である。長鎖脂肪酸からリポキシゲナーゼによって産生されるエイコサノイドは、その由来に応じ炎症において異なる作用を発揮する。3系脂肪酸由来エイコサノイドは6系脂肪酸由来エイコサノイドよりもはるかに炎症や免疫抑制を起こしにくい。炎症作用も免疫抑制作用もない最適な6系脂肪酸/3系脂肪酸比は約2:1と考えられる。ペニバナ油(370:1)やそれほどではないがダイズ油(7:1)のような6系脂肪酸比率の超過は、免疫抑制反応や炎症性反応を惹起しやすい。従来のダイズ油由来脂質エマルジョンを補う本剤は刺激後の多形核白血球でEPA由来エイコサノイドを増やすことが証明されている。

静脈栄養レジメン外の本剤単独使用は乾癬、アトピー性皮膚炎、慢性腸疾患、関節リウマチといった炎症性疾患患者の病態を改善した一方で、嚢胞性線維症患者には意味のある作用を及ぼさなかった。非アルコール性脂肪肝患者の組織脂質において6系脂肪酸/3系脂肪酸比の増加が判明した。つまり6系脂肪酸の過剰摂取とそれに由来する炎症メディエーターがIFALDの発症に寄与している可能性がある。

- 2) 植物油に由来する静注用脂質エマルジョンは、胆汁うっ滞性肝損傷に直接寄与する可能性のあるフィトステロールを少量含む。植物油由来脂質エマルジョンが投与されている患者のフィトステロール血中濃度は高く、このフィトステロール血中濃度上昇と脂質エマルジョン用量がIFALDの発現および重症度に関係するようである。*in vitro*試験および*in vivo*動物試験から、フィトステロールの静脈内投与が胆汁酸分泌の減少および分泌機能の低下に関係することが示されている。しかし、ヒトにおける肝異常との特異的な相関はまだ立証されていない。植物油由来の市販脂質エマルジョンに含まれるフィトステロール量は季節によって変動するのに対し、本剤のような純粋魚油由来脂質エマルジョンはフィトステロールをまったく含まない。

上記の仮説はまだ十分証明されていない。疾患としてのIFALDは十分記述されているが、その原因は未だ明らかでない。最近の

研究は、 ω 3 系脂肪酸を多く含む本剤のような静脈栄養が有益である可能性を示している。

本剤は ω 3 系脂肪酸を多く含んだ脂肪製剤で、魚油が原料となっている。胆汁流出の改善、脂肪化の減少、免疫抗炎症作用、といった機序により胆汁うっ滞、肝炎、線維化を減らすと考えられている。同剤の肝障害に対する臨床効果は海外で報告されており、Diamond らは 75%、Gura らは 61% で高ビリルビン血症の改善が見たと報告している。しかし、大豆油由来製剤の中止と ω 3 系の導入のどちらに効果があるか結論は出ておらず、必須脂肪酸の補充に大豆油由来製剤を少量継続したほうがよいとの指摘もあり、今後、検討すべき点は多い。

IFALD に対する本剤の有効性

本剤の IFALD に対する有用性示す国内外の臨床研究とその経緯に関して、その概要を下記に示す。

海外での IFALD に対する IND (Investigational New Drug Application) 臨床試験

(1) ポストン小児病院におけるコンパッショネートユースの経緯

2002 年にポストン小児病院の研究チームが緊急 IND により、米国で初めて栄養補給目的で小児患者に本剤を投与した。この患者はダイズアレルギーで、必須脂肪酸欠乏を起こしはじめており、本剤がダイズ油を含まない唯一入手可能な脂質エマルジョンであった。投与は 0.2 g/kg/日 で開始され、0.67 g/kg/日 まで増量された。本剤投与は計 57 日に及び、患者の必須脂肪酸欠乏は改善され、本剤に帰しうる有害事象は発現し

なかった。

(Gura KM, Parsons SK, Bechard LJ, Henderson T, Dorsey M, Phipatanakul W, Duggan C, Puder M, Lenders C. Use of a fish oil-based lipid emulsion to treat essential fatty acid deficiency in a soy allergic patient receiving parenteral nutrition. Clin Nutr. 2005 Oct; 24(5):839-847.)

この最初の治療成功例において、本剤投与期間中に肝酵素およびビリルビンが減少したのを見て、ポストン小児病院の研究チームは、本剤が肝臓に及ぼす影響を動物モデルで研究した。その結果、魚油を静脈内投与したマウスでは、ダイズ油を静脈内投与したマウスに比べて、肝臓の脂肪量がかかるに少ないことがわかった。魚油の静注は、肝臓を脂肪による障害から守ることが分かった。

(Alwayn IPJ, Andersson C, Zauscher B, Gura K, Nose V, Puder M. Omega-3 fatty acids improve hepatic steatosis in a murine model: Potential implications for the marginal steatotic liver donor. Transplantation 2005b; 79: 606-608.)

2004 年にポストン小児病院において、IFALD 患者が本剤による治療に初めて成功した。この患者とその後の IFALD 患者 32 名に対し、個別の緊急 IND により本剤が投与された。これらの患者では、ダイズ油由来脂質エマルジョン (3 g/kg/日) に代えて、唯一の静注用脂肪として本剤 (1 g/kg/日) が投与された。

(2) ポストン小児病院におけるコンパッショネートユースの概要

1) Gura ら (2006) は、ダイズ油由来脂質エマルジョン 3 g/kg/日を含む静脈栄養施行後に胆汁うっ滞を発現した早産児 2 名の治療における本剤のコンパッショネートコース使用を報告した。直接ビリルビン濃度 2 mg/dL 以上が胆汁うっ滞と定義された。症例 1 には熱量の 50%以上、症例 2 には 100%が静脈栄養として投与された。どちらの患者においても肝障害治療目的で本剤を漸増し、目標とする 1 g/kg/日まで投与した。どちらの患者においても 60 日以内に胆汁うっ滞は軽快し、肝酵素および直接ビリルビン濃度は正常化した。治療開始時に高かった CRP 値は、肝酵素値が正常化する直前に低下した。どちらの患者の腸管不全（静脈栄養）関連肝障害も改善したが、その後も静脈栄養が続く限り本剤が継続使用された。症例 1 は移植待機リストから除外されたが、まだ静脈栄養を受けている。症例 2 はその後静脈栄養から離脱することができた。

(Gura KM, Duggan CP, Collier SB, Jennings RW, Folkman J, Bistran BR, Puder M. Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease in two infants with short bowel syndrome using parenteral fish oil: implications for future management. *Pediatrics* 2006; 118: e197-e201.)

2) 引き続き Gura ら (2008) は、静脈栄養施行中に胆汁うっ滞（血清中直接ビリルビン 2 mg/dL 以上）を発現した乳児 18 名における本剤投与の安全性および有効性を、静脈栄養施行中に胆汁うっ滞を発現した乳児 21 名の歴史対照と比較した。本剤投与群の患者には、まず 0.5 g/kg/日の本剤を 2 日

間投与して様子を見、その後維持用量として、1 g/kg/日、12 時間投与まで増量した。試験組入れ基準を静脈栄養施行期間 30 日以上とした。対照群は、ダイズ油投与例およびベニバナ油とダイズ油を投与した例とし、それらの例では 1~4 g/kg/日が 24 時間で投与されていた。本剤投与群における胆汁うっ滞再発までの期間は 9.4 週で、歴史対照群の 44.1 週に比べて有意に短かった ($p = 0.002$)。FRE 3 群では 2 名が死亡し、肝移植に至った例はなかった。歴史対照群では 7 名が死亡し、2 名が肝移植されたと記録されている。本剤投与群における肝関連死亡はなかったが、歴史対照群の 6 名が肝関連の原因で死亡した。高用量（1 g/kg/日）の長期（4 週）使用にもかかわらず、必須脂肪酸欠乏も出血時間の延長も生じなかった。

(Gura KM, Lee S, Valim C, Zhou J, Kim S, Modi BP, Arsenault DA, Strijbosch RA, Lopes S, Duggan C, Puder M. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatrics*. 2008; 121:e678-86.)

(3) 歴史対照との比較（ボストン小児病院およびベイラー医科大学の IND 試験）

1) 対象および方法

腸管不全（静脈栄養）関連肝障害は患者数の少ない希少疾病であり、臨床試験実施が難しい。その後ボストン小児病院およびベイラー医科大学で行った IND 試験が比較的まとまった症例を集積している。後ろ向きではあるが、歴史対照（ヒストリカルコントロール）との比較を行っている。

•IND#73,488 による、ボストン小児病院における 137 例（個別の緊急使用 IND から移行した患者 6 例を含む）の試験

•IND #73,488 および IND #102,843 による、ベイラー医科大学における計 61 例の試験
以下のような比較により評価した。

ボストン小児病院で 2000～2007 年に静脈栄養投与を受けた 2 歳未満の小児から歴史対照を選んだ。これら 47 名の歴史対照はいずれも 2～4 g/kg/日の Intralipid（注：ダイズ油製剤）投与を受け（1～2 例が 1 g/kg/日）、腸管不全（静脈栄養）関連肝障害（直接ビリルビン濃度 2 mg/dL 以上と定義）を発現した患者であった。ボストン小児病院で本剤約 1 g/kg/日による治療を受けた腸管不全（静脈栄養）関連肝障害患者 137 例と、上記歴史対照群とを比較する。

ベイラー医科大学の試験では、患者計 61 例名のうち最近の 17 例においては、最初に Intralipid を 1 g/kg/日に減量することが行われた。この Intralipid 投与はこれら 17 例に奏効せず、FRE 3 1 g/kg/日に切り替えられた。この Intralipid 減量患者 17 例を対照として、ベイラー 医科大学で本剤 1 g/kg/日投与のみを受けた患者 44 例と比較する。

加えてボストン小児病院では、2007 年 1 月から 2011 年 6 月までに新生児集中治療室で Intralipid 投与を受けた全患者のカルテを後向きに調査した。29 例が 1 g/kg/日以下、31 例が 3 g/kg/日以上 of Intralipid 投与を受けていた。これら 2 群の比較を補助データとして用い、Intralipid を減量投与することで IFALD を予防または治療できるものかどうかを評価し、本剤でみられた効果が投与された脂肪量の減量によるもの

ではなく、本剤自体によるものかどうかを検討する。

ボストン小児病院で実施された試験は、これまで米国を含む世界中で行われた IFALD 臨床試験の中で患者数が最も多い試験である。本剤は約 1 g/kg/日の用量で投与され、ダイズ油は 2～4 g/kg/日の用量で投与されていた。

直接ビリルビン濃度 2 mg/dL 以上と定義した IFALD 患者において、ベイラー医科大学とボストン小児病院で行った臨床試験から、本剤の有効性および安全性が示された。

ベイラー医科大学では、本剤投与により腸管不全（静脈栄養）関連肝障害が軽快するまでの期間は、平均 46 日であった。

ボストン小児病院では、本剤投与により腸管不全（静脈栄養）関連肝障害が軽快するまでの期間は、平均 72 日であった（プロトコール適合集団）。

ダイズ油を投与した歴史対照では、腸管不全（静脈栄養）関連肝障害軽快までの期間は有意に長く、平均 140 日であった。

ベイラー医科大学では、本剤投与により腸管不全（静脈栄養）関連肝障害が最終的に軽快した率は、73%であった。

ボストン小児病院では、本剤投与により腸管不全（静脈栄養）関連肝障害が最終的に軽快した率は、85%であった（プロトコール適合集団）。

ダイズ油を投与した歴史対照では、腸管不全（静脈栄養）関連肝障害が最終的に軽快した率は、54%であった。

ボストン小児病院における本剤投与群のベースラインにおける直接および総ビリルビン濃度また肝酵素は、歴史対照に比べて高かった。本剤投与群はすでに胆汁うっ滞が

より進行していたにもかかわらず、ダイズ油投与群よりも多くの患者の IFALD をより早く軽快した。

多くの場合 IFALD が軽快後も栄養補給目的で本剤投与が続けられるため、長期にわたる安全性データの利用が得られる。ボストン小児病院では 44.5%の患者が 6 ヶ月間まで本剤を投与され、25%の患者では 6~12 ヶ月間投与を受けていた。

ボストン小児病院での本剤投与群（プロトコール適合集団）における死亡率は 5.8%（86 例中 5 例）、ダイズ油歴史対照群における死亡率は 17%（47 例中 8 例）であった。本剤投与群の安全性評価可能集団における死亡率は 24%であった（51 例中 12 例）。死亡率が高く出た理由は、重篤な患者が含まれていたためと思われる。

また、本剤投与群の移植率もダイズ油歴史対照群に比べて低かった。しかしながら、移植の実施はドナー臓器の入手可能性、待機リスト中の患者順位、ドナーとレシピエントの適合性その他様々な因子に左右される。

同一施設（ボストン小児病院）内で、Intralipid 1 g/kg/日以下の投与と、高用量の Intralipid 投与とを比較した補助データからは、ダイズ油の投与量を減らしても結果は向上しなかった。さらにベイラー医科大学の経験からは、ダイズ油を本剤と同等の用量（1 g/kg/日）で使用しても IFALD に対する効果はなく、IFALD を軽快するには本剤に切り替えることが必要であった。

（４）その他の施設での IFALD に対する臨床報告

本剤による IFALD 治療成功の最初の報告が

ボストン小児病院から発表されたのち、北米を中心に、幾つかの症例報告が発表されている。

1) Ekema ら 2008（イタリア、症例報告）：ダイズ油を含む静脈栄養を 3 ヶ月受けて IFALD を発現した短腸症候群患者 1 名の症例報告。本剤投与 0.2 g/kg/日で開始し、その後最高 1.5 g/kg/日まで漸増した。直接ビリルビン濃度 2 mg/dL 以上と定義した胆汁うっ滞は、静脈栄養中断（周期的静脈栄養）後に長期の静脈栄養を要したものの、8 ヶ月の本剤療法後に軽快した。発表時点ではまだ投与継続中であった。

（Ekema G et al. Reversal of severe parenteral nutrition-associated liver disease in an infant with short bowel syndrome using parenteral fish oil (Omega-3 fatty acids) J Ped Surg 2008; 43:1191-1195.）

2) Calhoun & Sullivan 2009（米国、症例報告）：ダイズ油を含む静脈栄養の投与期間中に腸管不全（静脈栄養）関連肝障害を発現した短腸症候群の 17 ヶ月児に本剤が投与された。当初ビリルビン濃度およびアミノトランスフェラーゼ濃度が高かったが、本剤投与開始から 2 ヶ月後に低下し続け、その後正常化した。連続 7 ヶ月の治療後に経口摂取が可能になり、本剤による静脈栄養が中止された。報告時点で静脈栄養中止から 2 ヶ月が経過していた。

（Calhoun AW, Sullivan JE. Omegaven for the treatment of parenteral nutrition associated liver disease: a case study. J Ky Med Assoc.

- 2009;107:55-57.)
- 3) Cheung ら 2009 (香港、4例の報告): 腸管不全で静脈栄養が必要な乳児4名で、Intralipid 3 g/kg/日投与期間中に胆汁うっ滞が発現し、本剤 1 g/kg/日への切り替えが行われた。4名中3名の胆汁うっ滞は完全になくなり生存したが、腸炎が完治せずに敗血症を繰り返した1名は本剤が奏効せず、末期肝不全で死亡した。本剤の忍容性は良好で、脂肪酸欠乏を起こした乳児はいなかった。
(Cheung HM et al. Rescue treatment of infants with intestinal failure and parenteral nutrition-associated cholestasis (PNAC) using a parenteral fish-oil-based lipid. Clin Nutr 2009;28:209-212.)
- 4) Diamond ら 2009 (カナダ、12例): 腸管不全(静脈栄養)関連肝障害発現後に本剤 1 g/kg/日の単独投与または Intralipid 1 g/kg/日との併用投与を受けた乳児12名の後向き解析。本剤と Intralipid が併用された患者4名、および Intralipid が中止さ本剤 1 g/kg/日だけを脂質投与とした5例の計9例において胆汁うっ滞が軽快した。残る3例は本剤 3 投与継続中に腸移植を受けた。腸管不全(静脈栄養)関連肝障害が軽快した9例での軽快までの期間(直接ビリルビン濃度が0 mg/dLになるまでに要した期間)の中央値は24週であった。本剤に帰する合併症が認められた患者はいなかった。
(Diamond IR et al. Changing the paradigm: Omegaven for the treatment of liver failure in pediatric short bowel syndrome. JPGN 2009; 48:209-215.)
- 5) Chung ら 2010 (香港、本剤による治療を受けた4例): 重度短腸症候群で静脈栄養投与を受けている間に胆汁うっ滞を発現した小児患者4名に本剤による治療が行われた。4例全員のビリルビン濃度が本剤 3 1 g/kg/日投与と開始後に有意に低下した。3例の胆汁うっ滞がなくなり、静脈栄養の最初から本剤が使われた1例では胆汁うっ滞が発現しなかった。2例の静脈栄養が12ヵ月後および15ヵ月後に打ち切られた。それ以外の患者は5ヵ月後および6ヵ月後に退院したが、静脈栄養を継続したかどうかは報告されていない。
(Chung PHY et al. Clinical experience in managing pediatric patients with ultra-short bowel syndrome using omega-3 fatty acids. Eur J Pediatr Surg 2010; 20:139-42.)
- 6) Mallah ら 2010 (米国、本剤による治療を受けた1例): IFALD 治療のために本剤投与を受けた短腸症候群の乳児1例において、有棘赤血球貧血1例が報告された。本剤投与中止後も貧血は持続したが、輸血は不要であった。有棘赤血球貧血は本剤中止から6ヵ月後に軽快し、因果関係を否定することができなかった。この患者は23週にわたって本剤 1 g/kg/日投与を受けたが、この投与期間は Puder ら(2009)が報告した範囲内であった。その後、有棘赤血球貧血の新たな報告例はない。
(Mallah HS et al. Parenteral fish oil-associated burr cell anemia J

Pediatr 2010;156:324-326.)

- 7) Soden ら 2010 (米国、本剤による治療を受けた 2 例): IFALD および慢性腸管不全の患者 2 例に本剤を使用した報告。患者 1 はヒルシュスプルング病で、敗血症を繰り返していた。生後 7 ヶ月で胆汁うっ滞が発現し、本剤が投与された。生後 24 ヶ月で再度行われた 2 回目の肝生検で、ステージ 3~4 の肝線維症に進行しており、ビリルビンが 2 mg/dL 未満に減少したにもかかわらずアミノトランスフェラーゼの上昇が持続した。患者 2 は微絨毛封入体病 (microvillus inclusion disease) で静脈栄養を必要とした。生後 9 ヶ月で本剤投与が開始された。生後 12 ヶ月で再度行われた肝生検で広範囲の線維性架橋形成が見られたが、炎症および胆汁うっ滞は改善していた (直接ビリルビン 2 mg/dL 未満)。どちらの患者においても胆汁うっ滞の生化学的および組織学的徴候は改善していたが、肝生検では肝線維症の所見が認められた。両例とも胆汁うっ滞が最もひどかった本剤投与開始時には生検を行っていない。腸管不全 (静脈栄養) 関連肝障害未治療のあいだに肝障害は進行するものであり、本剤投与開始時の肝障害の程度は初回生検時より大きかったものと推定される。したがって投与開始時の線維症がその後の生検時と同程度だったか判断することはできない。
- (Soden JS et al. Failure of resolution of portal fibrosis during omega-3 fatty acid lipid emulsion therapy in two patients with irreversible intestinal failure. J

Pediatr 2010; 156:327-331.)

- 8) Sigalet ら 2011 (カナダ、本剤による治療を受けた 14 例): 2006~2009 年に定められたプロトコールに基づき、前向きに静脈栄養施行した腸管不全患者 31 名を、1998~2006 年に Intralipid 投与を受けた IFALD 患者 33 名の歴史コホートと比較した報告。集学的治療チームおよびプロトコールに基づく治療戦略を導入した 2006 年以降、胃壁破裂および新生児腸手術の患者における生存率は 100%に上昇し、どの患者にも IFALD は発現しなかった。プロトコールに基づく治療を受けた患者 31 例中 14 例が本剤 1 g/kg/日の投与を受けた。そのうち 7 例の本剤投与は 60 日を超えた。重度短腸症候群の患者 1 例において、4 ヶ月間の本剤投与後に必須脂肪酸の欠乏を示す生化学的所見 (トリエン/テトラエン比の上昇) が得られ、再び Intralipid (1 g/kg/日) に切り替えられた。それ以外のすべての患者のトリエン/テトラエン比は正常なままで、容認可能な脂肪酸プロファイルが示唆された。これらの患者の血液検査および生化学検査ではビリルビンおよび ALT に改善が見られ、血小板、出血パラメータ、トリグリセリドおよび成長プロファイルへの悪影響はなかった。
- (Sigalet D, Boctor D, Brindle M, Lam V, Robertson M. Elements of successful intestinal rehabilitation. J Pediatr Surg 2011; 46:150-156.)
- (5) 日本での IFALD に対する臨床使用例
本剤は日本では未承認薬であるが、医師

が個人輸入によって入手し、IFALD の患者に使われている。公表文献から、5 例についてその内容がつかめたので、文献よりその部分を引用する。

1) 東北大学 小児外科 (3 例)

和田基、他「肝機能障害を伴う短腸症候群に対する 3 系脂肪製剤の効果」小児外科 42(9)975-978,2010)

表 患者背景 (入院時)

症例	年齢/性	原疾患	残存小腸 (cm)	PN (月)	体重 (kg) (SD)	肝病理	D-Bil (mg/dl)	ALT (IU/l)	血小板数 (万/μl)	HH15/LHL15
1	2 歳 4 月/男	胆道閉塞 小腸壊死	8	2	2.7	胆汁鬱滞 肝細胞障害 線維化 (F2)	5.3	39	13.6	0.75/0.80
2	3 歳 2 歳 2 月/女	壊死性胆炎	5	38	6.5 (-5.2)	線維化 (F3)	0.3	80	2.2	0.67/0.87
3	7 歳 11 歳 9 月/男	中間輸送症	10	95	14.5 (-2.3)	NASH (F3)	0.4	80	5.7	0.78/0.73

NASH: non-alcoholic steatohepatitis.

HH15: ³⁵S-methionine-galactosyl human serum albumin (GSA) シンチグラフィにおいて核種計数 15 分後と 3 分後の心臓カウント比で検出される血清 albumin の指標。正常は 0.61 以下で、数値が高いほど肝障害は高度。

LHL15: GSA シンチグラフィにおいて核種計数 15 分後の肝臓のカウントと心臓+肝臓のカウントで除したものの、肝予備能の指標。正常は 0.91 以上。数値が低いほど肝障害は高度。

本剤の投与期間は 0.5~11 カ月であった。本剤の投与期間中、本剤の投与に関連した副作用や合併症を認めなかった。

<症例 1> は本剤の投与開始時にはすでにカテーテル感染を契機に肝機能障害が急速に進行し、低血糖や消化管出血、心不全を合併した末期の肝不全をきたしており、十分な投与を行うことができず、その効果を確認できないまま、生後 9 カ月時に肝不全で死亡した。

<症例 2> は当科紹介入院後ただちに本剤の投与を 0.5g/kg/日から開始し、1.4 g/kg/日まで増量した。本剤投与開始後、体重は増加、栄養指標も改善した。肝機能も改善傾向にあり、血小板数も 5 万/mm³前後で安定している。一時ダイズ由来脂肪製剤を併用したが、血中脂肪酸分画は本剤の単独投与でも良好なプロファイルを示した。本剤の効果により IFALD は軽快し、経口、経腸栄養も少しずつではあるが増量できているが、静脈栄養への依存度は已然高く、腸管からのバクテリアルトランスロケーション

によると考えられるカテーテル感染を繰り返している。現在、本剤の投与を継続しつつ、脳死ドナーからの小腸単独移植を待機している。

<症例 3> は本剤投与による著明な肝機能障害の改善は認めないものの、進行は抑制されたと考えられ、本剤投与期間中体重は徐々にではあるが増加しており、肝機能障害の進行症例でも本剤は一定の効果があるものと考えられた。しかし繰り返す消化管出血などのため、経口、経腸栄養を増量することができず、静脈栄養への依存度は高く、本剤投与開始後数ヶ月後より感染を契機に肝機能障害は急速に進行し、現在脳死あるいは生体ドナーからの肝臓 - 小腸移植を予定している。

2) 秋田大学 小児外科 (1 例)

森井真也子、他「腸管不全合併肝障害に対して 3 系脂肪製剤を投与した 2 症例の検討」小児外科 43(4)380-387,2011

<症例 2>

6 カ月の男児、37 週 6 日、体重 3,162g で出生。広範囲型 Hirschsprung 病による短腸症候群、残存小腸 35cm であり、空腸人工肛門で管理している。術後 7 日目より母乳および成分栄養剤による経腸栄養を開始した。しかし、便量は投与量の 2 倍から 3 倍、体重あたり 100 g 以上におよび、経腸栄養を増量できなかった。

(中略)

従来使用していた大豆油由来脂肪製剤 (1g/kg/日)の投与に加え、エパデール(EPA)の内服を 40mg/kg より開始し、100mg/kg まで増加したが、血漿中の脂肪酸組成に変化はなく、腸管吸収不全のため有効に作用しないと考えられた。内服開始から 9 週目に

大豆由来脂肪製剤およびエパデル内服を中止し、本剤の投与を開始した。この際、腸炎、中心静脈カテーテル感染があり、カテーテルを抜去した。しかし、腸液漏出を補うため、1日の水分投与量は200 ml/kg以上を必要としており、腸液還元液を10%ブドウ糖液および電解質で作成し、静脈栄養量を減ずることなく管理し体重減少もほとんどなかった。本剤は0.7 g/kg/日から開始し、3週間で1g/kg/日まで増量した。投与開始8週ころより、緩やかに体重が増加し始めた。経過中、経腸栄養は、明治MCTフォーミュラを約30~40 kcal/kg/日で投与し、投与量の2~3倍の排便が続いている。

(中略)

腹部超音波検査を-3系脂肪酸投与開始から3週、11週、15週に施行した。内服加療中の3週には、無収縮胆嚢と、肝内胆管拡張、胆嚢内に充満する胆泥(図5A)を認めた。本剤開始後の11週には、胆嚢内にエコーフリースペースを認め始め(図5B)、15週には超音波検査で胆嚢内の胆泥は完全に消失し、哺乳後には十分に収縮するようになった。胆内胆管の拡張も消失した(図5C)。このあいだ、便には胆砂が断続的に排池された。

生化学検査において、AST、ALT、D.Bil値は徐々に改善し17週には正常化した(図6)。その後も現在にいたるまで8カ月間、ほぼ正常範囲を保っている。また、血中フェリチン濃度は300~800 ng/mlを推移し一度も正常化したことはなかった。9週に輸血を施行し、一時異常高値となったが急速に改善し、肝機能の改善と同時に正常化した。



図5 腹部超音波所見(症例2)
A. 3週。胆嚢内に胆泥が充満している。
B. 11週。胆嚢内に echo free space が出現した。
C. 15週。胆泥は完全に消失した。
GB: gall bladder

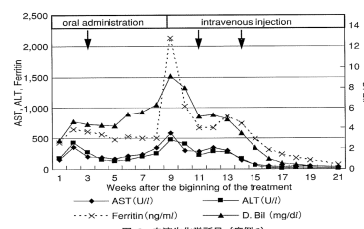


図6 血液生化学所見(症例2)
基準値: AST, 13~33 U/l, ALT, 8~42 U/l, Ferritin, 50~200 ng/ml, D. Bil, 0.1~0.5 mg/dl.

3) 宮城県立こども病院 外科(1例)

天江新太郎、他「短腸症候群のリハビリテーションプログラム」小児外科43(4)440-445,2011

<症例2>ではGOT/GPT/-GTPの上昇が持続しているため本剤を使用し、一時的な軽快が認められた。現在、低身長であるためGH療法を行っているが、改善がなくENを促進する目的でSTEPの適応について検討中である。

本剤は国内未承認薬であるが、すでに国内20~30の施設で数十例のIFALD症例に対し、使用されていると推測される。本分担研究において、本剤使用症例の詳細や効果についての調査を企画したが、研究期間内には実施することができなかった。

今後、企画している臨床研究と治験

本剤は1998年にドイツで承認されてから、欧州を中心に世界35カ国で承認されている。ただし、その承認内容は静脈栄養における3系長鎖系脂肪酸の補給であり、IFALDの治療を目的とする場合に比べて用量も少な

い。また小児に対する適応も有せず、4週間以内という投与期間制限もある。

栄養技術の進歩により、腸管機能が著しく障害されても、静脈栄養によって生命を維持することが可能となった。しかし上述のごとく、静脈栄養の経過で、大豆油を中心とした静脈栄養が長期間続けられていると、肝障害（IFALD）を引き起こすことが判明してきた。IFALDの発現は特に新生児、小児で顕著で、死に至ることも少なくない。肝硬変に至ると、腸管および肝臓の移植以外に救命の道はない。しかし日本では小児の脳死ドナーは極めて少なく、こうした移植手術を実施することは、実際には極めて困難である。

こうしたなかで、IFALDに対する本剤の有効性が国内外から報告され、3の脂肪酸を豊富に含む本剤が、IFALDに対する唯一の薬剤治療として期待された。

ボストン小児病院などにおけるIND試験を受けて、米国では2007年10月10日に、本剤は、IFALDを適応とするオーファン医薬品の申請を行い、2008年2月27日にオーファン医薬品としての指定を受けている。

ボストン小児病院などにおけるIND試験は2012年に終了予定で、その後本剤のFDA承認が期待されたが、比較対照群であるIntralipid投与群が後方視的な歴史対照であるためバイアスがかかるとしてFDAは承認に難色を示しており、本剤の開発は難航している。

日本では2012年の未承認薬・適応外薬要望として、日本外科学会より厚生労働省に本剤の要望書が提出され、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、開発すべきとの要請が出された。

<http://www.mhlw.go.jp/topics/2012/03/dl/youbousyo-110.pdf>

<http://www.mhlw.go.jp/topics/2012/03/dl/kigyoudenkai-103.pdf>

これを受けて、開発企業、フレゼニウスカービ ジャパン株式会社（以下、FK社）は本剤をIFALDに対する治療薬として2012年7月に希少疾病用医薬品指定申請を行った。しかしIFALDの適応に対する作業が進まず、2014年2月現在、希少疾病用医薬品指定承認は受けていない。本分担研究施設である東北大学は2013年10月医師主導治験について薬事戦略事前相談を行った。

このような状況のもと、IFALDに対する本剤の医療ニーズと有用性を明らかとし、日本国内における本剤の開発を推進するため、FK社とも協議の上、本分担研究に関連した臨床研究と並行した治験を企画している。

<参考文献>

- 1) Kelly DA : Intestinal failure-associated liver disease: What do we know today? . Gastroenterology ,130:S70-S77 2006 .
- 2) 田中芳明, 朝川貴博: TPN に伴う肝障害の病因・病態 . 日本医事新報 , 4442 : 80-83 , 2009 .
- 3) 加藤純子, 橋本悦子, 高崎健: 中心静脈栄養による NASH . 肝胆膵 , 44 : 477-484 , 2002 .
- 4) 日本肝臓学会編: NAFLD の病因・病態 . NASH・NAFLD の診療ガイド . Pp14-23 , 文光堂 , 東京 , 2007 .
- 5) Day CP, James OFW : Steatohepatitis: A tale of Two“ Hits ” . Gastroenterology ,114:842-845 ,1998 .

- 6) 吉田英生, 黒田浩明, 松永正訓, 他: 短腸症候群患児に対する高カロリー輸液時の敗血症、肝障害の予防. 小児外科, 32: 198-203, 2000
- 7) 和田 基、工藤博典、山木聡史、他: 小腸移植の歩みと世界の趨勢と展望. 移植, 46: 100-105, 2011
- 8) Wales PW, de Silva N, Kim J, *et al*. Neonatal short bowel syndrome: population-based estimates of incidence and mortality rates. *J Pediatr Surg* 2004; 39:690-695.
- 9) Sondheimer JM, Asturias E, Cadnapaphornchai M, *et al*: Infection and cholestasis in neonates with intestinal resection and long-term parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:131-137.
- 10) Teitelbaum D, Drongowski R, Spivak D, *et al*: Rapid development of hyperbilirubinemia in infants with the short bowel syndrome as a correlate to mortality: possible for early small bowel transplantation. *Transplantation Proc.* 28: 2699-2700, 1996
- 11) 平成 23 年度厚生労働省科学研究補助金(難治性疾患克服研究事業)「小腸機能不全の治療指針作成に関する研究」総括・分担研究報告書
- 12) 和田基, 工藤博典, 西功太郎、他: 小腸移植と腸管機能回復支援プログラムの現状と課題 日本臨床 68 巻増刊号 3 静脈・経腸栄養 353-357, 2009
- 13) 工藤博典、和田 基、佐々木英之、他: 腸管不全合併肝障害(intestinal failure-associated liver disease; IFALD)に対する包括的治療戦略. 日本小児外科学会雑誌 46(7), 1108-1114, 2010
- 14) 和田基, 工藤博典, 西功太郎 他: 肝機能障害を伴う短腸症候群に対する 3 系脂肪製剤の効果. 小児外科 42 (9), 975-978, 2010
- 15) 森井 真也子、吉野 裕顕、蛇口 琢、他: 腸管不全合併肝障害に対して 3 系脂肪製剤を投与した 2 症例の検討: 小児外科 43: 380-387, 2011
- 16) 工藤博典、石田和之、和田 基、他: 小腸不全、小腸移植症例の肝組織病理所見. 小児外科 42 (9), 912-918, 2010
- 17) Diamond IR, Sterescu A, Pencharz PB, *et al*: Changing the paradigm: Omegaven for the treatment of liver failure in pediatric short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 48:209-215, 2009.
- 18) Gura KM, Lee S, Valim C, *et al*: Safety and efficacy of a fish-oil based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition associated liver disease. *Pediatrics*, 121:e678-686, 2008.
- 19) Puder M, Valim C, Meisel JA, *et al*: Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. *Ann Surg.* 250(3):395-402 2009

20) de Meijer VE, Gura KM, Meisel JA, Le HD, Puder M: Parenteral fish oil monotherapy in the management of patients with parenteral nutrition-associated liver disease. Arch Surg.45(6):547-51 2010

H . 知的財産の出願・登録状況

なし