

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

腸管不全の発育・発達に関する研究：

（H24 - 難治等（難） - 一般 - 015）

分担研究者 大阪府立母子保健総合医療センター消化器内分泌科 位田 忍 診療局長
研究協力者 慶応義塾大学医学部 外科学 小児外科 星野 健 准教授

研究要旨

【研究目的】

腸管不全の重症例は、わが国で約 300 例の希少疾患群であり重症例に対する治療法である小腸移植はまだ保険適用となっておらず、施設あたりの症例数が希少なため、治療法の標準化が行われていない。全国の不可逆的腸管不全と診断された患者を調査し、腸管不全の原因の把握し、小腸移植例の把握および小腸移植の適応判断と不可逆的腸管不全患者の治療技術の詳細を把握することは、今後の治療法の確立に重要である。多施設共同による観察研究で 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が、対象が小児であることから、慢性疾患の治療経過の中で、成長と発達、QOL についての検討は不可欠である。

【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

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

二次性徴の評価を身体診察により行う

発達検査

血清アルブミン値、IGF-I 値の測定

【研究結果】

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。

【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。

A. 研究目的

1) 腸管不全の重症例は、わが国で約 300 例の希少疾患群であり重症例に対する治療法である小腸移植はまだ保険適用となっておらず、施設あたりの症例数が希少なため、治療法の標準化が行われていない。全国の不可逆的腸管不全と診断された患者を調査し、腸管不全の原因の把握し、小腸移植例の把握および小腸移植の適応判断と不可逆的腸管不全患者の治療技術の詳細を把握することは、今後の治療法の確立に重要である。多施設共同による観察研究で 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が、対象が小児であることから、慢性疾患の治療経過の中で、成長と発達、QOL についての検討は不可欠である。

2) ヒトの神経系の発達と栄養

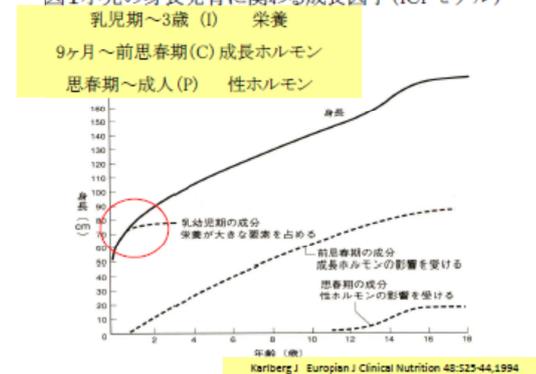
神経系の発達には受抗期 (vulnerable period)がある。発達途上国チリにおけるフィールドワークから、ヒトの乳児の低栄養が永続的な成長障害(脳 DNA と頭囲の減少)と知能低下を招くことが示された¹⁾。脳成長の急進期における成長障害が脳の構造と機能に永続的な障害を残しヒトではその受抗期は胎生後期から 18 ヶ月までである。また子どもの知能と頭囲は正の相関²⁾をすることも示されており、発育障害を見た時に頭囲も測定することが大切であり、逆に言えば、頭囲の発育が阻害されている発育障害は治療を急ぐ必要がある。

3) 子どもの成長とそれを規定する要素 ICP モデル (図 1)

Karberg³⁾ 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

(乳児期): 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(子ども期): 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 (思春期)には「性ホルモン」が関与しスタ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。

図1 小児の身長発育に関わる成長因子(ICPモデル)



成長ホルモン作用のメカニズム

IGF-I (ソマトメジン C) は成長ホルモン (GH) に反応して肝臓あるいは軟骨細胞から分泌される成長因子で、長管骨の伸長、筋肉の成長を通して成長を促す。IGF-I の作用は睡眠・栄養で促進されストレス・低栄養で作用を抑制する。

栄養障害と GH/IGF-1 系の変化

血清 IGF-1 はヒトの成人、小児、乳児、動物の疾患時、健康個体の実験系ともに非常に敏感な急性栄養障害の指標 (栄養評価) であり、思春期前の小児においては慢性・急性の栄養障害において IGF 蛋白は身体計測を反映する⁴⁾。極端な栄養障害では BMI やほかの体組成を IGF 蛋白が反映する⁵⁾。

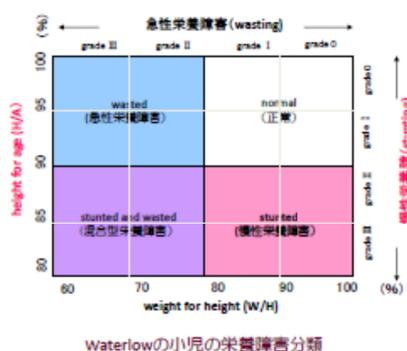
4) 成長障害と栄養

小児の栄養評価法

栄養状態の客観的な指標としてさまざまな栄養評価がある。

- 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



低身長児は慢性栄養障害に陥っている Waterlow⁶⁾ 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⁷⁾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る。

亜鉛とGH/IGF-I

亜鉛の生理作用は成長、皮膚およびその付随器官の新陳代謝、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⁸⁾。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。

DICT (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⁹⁾

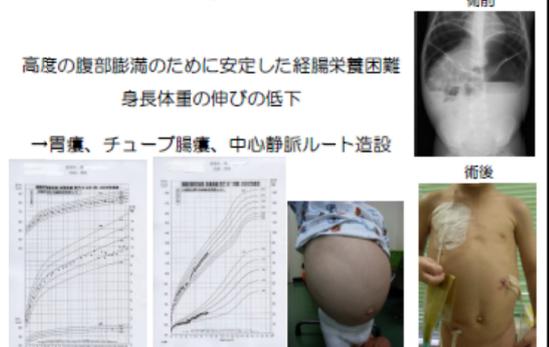
B. 研究方法

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

- 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
- 二次性徴の評価を身体診察により行う
- 発達検査
- 血清アルブミン値、IGF-1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 術前



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
Microvillus 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 回当院を受診し泌尿科、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