

201441016A

厚生労働科学研究委託費
難治性疾患等実用化研究事業

生体並びに脳死下小腸移植技術の確立と標準化の研究

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 福澤 正洋

平成 27 (2015) 年 3 月

厚生労働科学研究委託費
難治性疾患等実用化研究事業

生体並びに脳死下小腸移植技術の確立と標準化の研究

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 福澤 正洋

平成 27 (2015) 年 3 月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究
委託事業による委託業務として、福澤正洋が実施
した平成26年度「生体並びに脳死下小腸移植
技術の確立と標準化の研究」の成果を取りまとめた
ものです。

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業）

研究課題：生体並びに脳死下小腸移植技術の確立と標準化の研究

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：八木 孝仁 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 熊本大学医学部附属病院 小児外科・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：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 慶應義塾大学医学部 外科学 小児外科
研究協力者：岡島 英明 京都大学大学院医学系研究科 肝胆膵外科・移植外科
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：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：松浦 俊治 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：榎田 祐三 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科学
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. 委託業務成果報告（総括）

生体並びに脳死下小腸移植技術の確立と標準化の研究-----	1
福澤正洋 上野豪久	
（資料） 1.研究実施計画書-----	9
2.調査症例登録・報告書マニュアル-----	15
3.CRF-----	23

II. 委託業務成果報告（業務項目）

1. 腸管不全患者の登録

《腸管不全の予後に関する研究》

（1）短腸症候群の腸管不全に関する研究-----	29
田口 智章	
（2）成人発症の腸管不全の研究-----	33
八木 孝仁	
（3）クローン病の腸管不全に関する研究-----	37
藤山 佳秀	
（資料） 統計解析図表	
（4）腸管不全の発育・発達に関する研究-----	43
位田 忍	
（5）腸管不全関連肝機能障害の治療指針に関する研究-----	49
仁尾 正記	
《小腸移植技術の適応基準に関する検討会の実施》	
（6）腸管不全の小腸移植の適応基準の研究-----	73
上野 豪久	
（7）小腸移植免疫抑制ガイド-----	81
仁尾 正記	

2. 小腸移植患者の登録

小腸移植登録-----	123
上野 豪久	
（資料） CRF	

3. 小腸移植後病理組織の登録	
腸管不全・小腸移植病理の中央診断に関する研究-----	137
森井 英一	
III. 学会等発表実績-----	141
IV. 研究成果の刊行物・別刷-----	153
V. 資料	
(資料) 1.疾患概要-----	177
2.研究日程-----	178
3.倫理委員会申請資料-----	179
4.調査協力施設-----	189
5.研究班名簿-----	201

I. 委託業務成果報告（総括）

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業）
委託業務成果報告書（総括）

生体並びに脳死下小腸移植技術の確立と標準化の研究

福澤 正洋 大阪府立母子保健総合研究センター 総長
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

【目的】 腸管不全は全国に散在しており、体系的に検討を加えることが困難である。腸管不全の予後が明らかになっていないために、腸管不全に対する究極の治療である小腸移植を検討する適応や時期について明確になっていない。そのため腸管不全の予後を明らかにし小腸移植の成績と比較することによって小腸移植の適応を決定するのが本研究の目的である。

【方法】 患者の同意を得た前向き研究とした。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、応諾した施設と多施設共同研究としての症例登録をおこなった。対象は、経静脈栄養を必要とする、難治性腸管不全と診断された全症例を対象とする。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を難治性と判断した。中枢ルートの状態、肝機能、腎機能等について評価を行った。

【結果】 初回登録では33施設より106症例の腸管不全の登録が行われた。短腸症候群45例、腸管運動障害57例、その他が4例であった。性別は男性54名、女性52名であった。調査時平均年齢は15.9歳であった。初回調査時でカテーテル閉塞があったものが41例、カテーテル感染があったものが59例、肝障害があったものが12例、腎障害があったものが6例であった。1年後の追跡調査で106例全例の結果を得ることができた。経過観察中に腸管運動障害の2例に死亡を認めた。2例とも腸管不全関連肝障害をきたしており、2例のうち1例は3本の中枢ルート閉塞をきたしていた。

【結論】 今回初めて腸管不全の全国追跡調査が行われた。しかしながら追跡調査期間が短いので統計的な結果を出すまでには至っていない。腸管不全の患者登録、並びに小腸移植患者の登録の解析を行うため、統計的な有意差が出るまで追跡調査を行う必要がある。

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
八木 孝仁
名古屋大学医学部附属病院 移植外科
小倉 靖弘
熊本大学医学部附属病院 小児外科・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
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

A. 研究目的

小腸移植は臓器移植法で指定された臓器でありながら未だに保険適用となっておらず、実施総数は26例程度である。先進医療も2施設のみしか認められていない。また、脳死下臓器提供における適切なドナーについても明らかになってはいない。しかし、ヒルシュスプルング病類縁疾患などの〔疾患区分〕(8)の小腸疾患に該当する難治性疾患の重要な治療手段であり、安全かつ成績を向上するため標準的治療の開発を行いガイドラインの作成を日本小腸移植研究会が中心となって進めていく必要がある。

本研究の目的は、全国で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、移植外科のみならず、消化器内科、小児外科、小児科も参加し、治療指針の標準化によって一層救命率の向上を図ることである。それと同時に、小腸移植の対象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、腸管不全の患者に良好な医療を提供することである。また、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。

小腸移植実施患者に対して登録を行う。また、適用疾患である腸管不全の患者登録を行う。小腸移植技術について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、5)脳死ドナーの評価を行う。

小腸移植の患者については、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。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登録票を用いてデータ集積する。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。ヒルシユ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

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) に対しての前方視的観察研究とする。また、小腸生検試料 (C) の結果の共有を行う。腸管不全に対しては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、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。本年度は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：

前方視的観察研究とし、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等は症例登録時に入力しない。症例登録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登録を入力するため、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）にて承認を図っている

(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. 研究結果

初回登録では33施設より106症例の腸管不全の登録が行われた。また、1年後の追跡調査においても全例106例の登録が得られた。

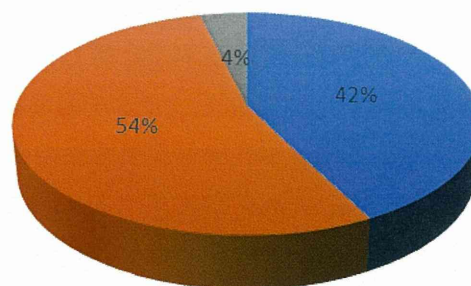
1) 症例と予後

現在の年齢分布は0-73.3歳で平均、15.7歳であった。発症時の年齢分布は0.0-58.0歳であった。短腸症の中にクローン病が多く含まれていることから短腸症での年齢。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45例（42%）であった。

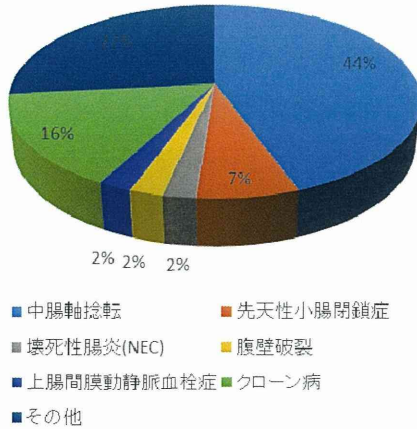
図1 原疾患



■ 短腸症 ■ 腸管運動障害 ■ その他

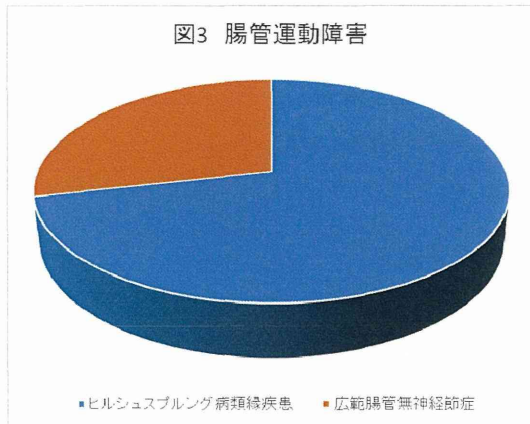
短腸症の中の内訳を図2に示す。中腸軸捻転、先天性小腸閉鎖、壊死性腸炎、腹壁破裂などの乳幼児期の疾患が56%と短腸症候群に至った原因の2/3近くを占めていた。

図2 短腸症



腸管運動障害の内訳について図3に示す。ヒルシュスプルング類縁疾患（CIIPSも含む）が50例となりやはり症例の2/3を占めていた。

図3 腸管運動障害



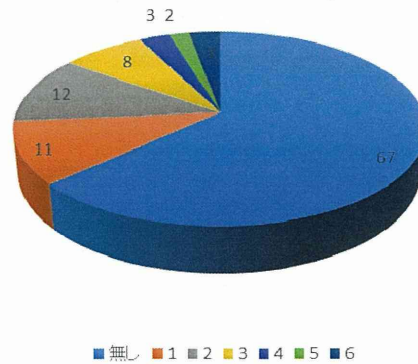
3) 栄養法

栄養法は全例が経静脈栄養を必要としている。

4) 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。41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4に示す。このうち2本以上の静脈が閉塞した症例は28例あり小腸移植を考慮す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59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。

図4 閉塞血管本数



6) 肝障害

肝障害をきたしている症例が14例（13%）に認められた。肝機能障害の原因には静脈栄養法によるものが考えられる。このうち、全例は黄疸が認められ、肝障害がより進んだものと考えられる。

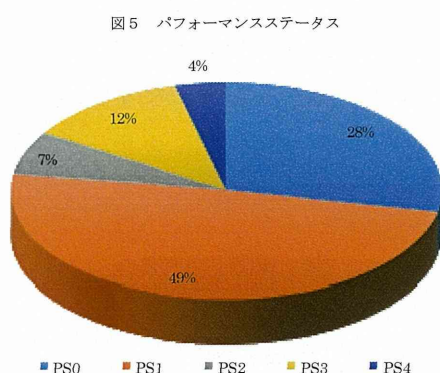
11例については肝生検が行われ、より詳細な情報が得られている。9例には病理上の異常が認められている。

7) 腎障害

腎障害は6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) について図5に示す。PSが3である者が13例、4である症例を4例認め、著しくQOLが阻害されていた。



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。33施設、106症例の登録は今までになく、本疾患をすくい上げることができたと考えられる。

前回の調査で、全国で200例以上の難治性腸管不全が存在すると報告されているため、

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を当てはめて、患者を診療施設に適切に勧告できると考える。

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追跡調査が行われた。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の把握ができた。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. 論文発表

- 1) Ueno T, Wada M, Hoshino K, Uemoto S, Taguchi T, Furukawa H, Fukuzawa M. Impact of intestinal transplantation for

- intestinal failure in Japan. Transplant Proc. 2014; 46(6) 2122-4
- 2) 上野豪久 小腸移植 移植ファクトブック 2014
- 3) 上野豪久 移植療法の現況と今後の展望 小腸移植 診断と治療 2014:102 (10) 1515
- 4) 上野豪久、 福澤正洋 全国調査に基づく我が国におけるIntestinal failureの現状—治療指針策定に向けて— 日本消化器吸収学会誌 2014
- 5) 上野豪久 "わが国の小児移植医療—現状と今後— 小腸移植 小児科 2014; 55(9) 1275-83
- 6) 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.
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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 2013 : 45(7) 761-764
2. 学会発表
- 1) 上野豪久、和田基、星野健、位田忍、藤山佳秀、馬場 重樹、貞森裕、福澤

- | | |
|--|---|
| <p>正洋 ヒルシュスプルング類縁疾患
の小腸移植 第51回 日本小児外科学
会学術集会</p> | <p>1) Ueno T. et.al. Marginal Donor. ECD
for small Intestinal Transplant 2014 p
259-268</p> |
| <p>2) 上野豪久 小児肝・小腸移植 第51
回 日本小児外科学会学術集会</p> | <p>H. 知的財産の出願・登録状況
(予定を含む。)</p> |
| <p>3) 上野 豪久、福澤 正洋” 「腸管
不全に対する小腸移植技術の確立に
関する研究」 の活動報告 小腸移
植研究会</p> | <p>なし</p> |
| <p>4) 上野豪久、松浦玲、出口幸一、奈良
啓吾、大割貢、上原秀一郎、大植孝
治、奥山宏臣” 短腸症の小腸移
植待機中に急速に肝不全の進行した
1例 第44回 日本小児外科代
謝研究会</p> | |
| <p>5) <u>上野豪久</u>、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、<u>上原秀一郎</u>、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</p> | |
| <p>6) <u>上野豪久</u>1, <u>和田基</u> 2, <u>星野健</u> , <u>阪
本靖介</u>, <u>古川博之</u> , <u>福澤正洋</u> 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</p> | |

4. 単行本

研究実施計画書

研究実施計画書

1. 研究の概要

- (1) 「8. 研究の目的、必要性及び特色・独創的な点」から「11. 倫理面への配慮」までの要旨を1,000字以内で簡潔に記入すること。
- (2) 複数年度にわたる研究の場合には、研究全体の計画と当該事業年度の計画との関係が分かるように記入すること。
- (3) 研究の目的、方法及び期待される効果の流れ図を記入又は添付すること。

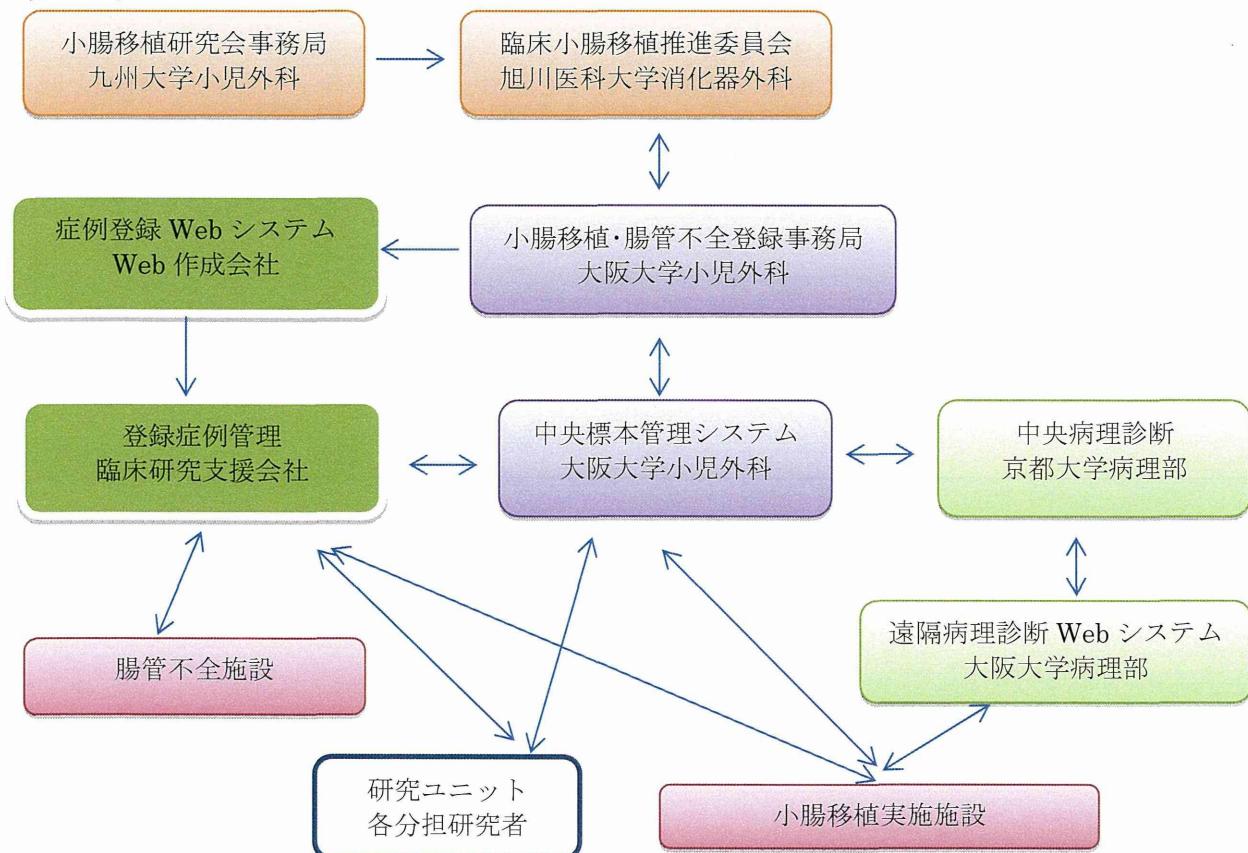
小腸移植は臓器移植法で指定された臓器でありながら未だに保険適用となっておらず、実施総数は25例程度である。先進医療も2施設のみしか認められていない。また、脳死下臓器提供における適切なドナーについても明らかになってはいない。しかし、ヒルシュブルグ病類縁疾患などの「疾患区分」(8)の小腸疾患に該当する難治性疾患の重要な治療手段であり、安全かつ成績を向上するため標準的治療の開発を行いガイドラインの作成を日本小腸移植研究会が中心となって進めていく必要がある。

本研究の目的は、全国で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、移植外科のみならず、消化器内科、小児外科、小児科も参加し、治療指針の標準化によって一層救命率の向上を図ることである。それと同時に、小腸移植の対象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、腸管不全の患者に良好な医療を提供することである。また、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。

小腸移植実施患者に対して登録を行う。また、適用疾患である腸管不全の患者登録を行う。小腸移植技術について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、5)脳死ドナーの評価を行う。

小腸移植の患者については、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。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登録票を用いてデータ集積する。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。ヒルシュブル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。

(流れ図)



2. 研究の目的、必要性及び特色・独創的な点

- (1) 研究の目的、必要性及び特色・独創的な点については、適宜文献を引用しつつ、1,000字以内で具体的かつ明確に記入すること。
- (2) 当該研究計画に関して現在までに行った研究等、研究の最終的な目標を達成するのに必要な他の研究計画と、当該研究計画の関係を明確にすること。
- (3) 研究期間内に何をどこまで明らかにするか、各年度の目標を明確にしたうえで記入すること。
- (4) 当該研究の特色・独創的な点については、国内・国外の他の研究でどこまで明らかになっており、どのような部分が残されているのかを踏まえて記入すること。

【研究の目的】

本研究の目的は、小腸移植技術の成績の向上、治療の標準化を図るべく、生検試料も含めて登録事業を行い、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、脳死臓器提供手技も含め治療指針の策定と、治療の標準化を行うことである。

【研究の必要性】

小腸移植は臓器移植法の対象臓器でありながら保険適用となっておらず、必要な患者に適切に医療を提供されているとは言い難い。そのため、未だ多くの患者は適切な時期に小腸移植が受けられずに死亡するのが現状である。また、小腸移植の実施も散発的に行われているのみである。施設あたりの症例数が希少なため、未だ治療法の標準化は行われていない。また、小腸移植においては脳死ドナーによる臓器提供が一般的であるが、摘出臓器の基準が定まっていない。従って本疾患群では、小腸移植のための適応基準作りが求められる一方で、小腸移植の標準化（マニュアル化）を行って、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。同時に小腸移植の適応疾患である腸管不全は予後不良な小腸運動機能不全と短腸症候群よりなり、重症例においては本邦における患者数が約300例の希少疾患群である。これらの患者が安全に良質かつ適切な治療が受けられることが必要である。

【研究の特色・独創的な点】

本研究の特色・独創的な点は、小腸移植症例に対しては、治療法の標準化・均一化を図ることによって、治療成績の向上を図ることである。また、移植手術のみならず臓器提供についても標準化を図ろうとしているところが特色である。小腸移植の対象である腸管不全の幅広い疾患群に対応し治療指針を作成することにある。すなわち小腸移植の導入基準を明確にする。一方、難治性疾患群である腸管不全に対する治療の標準化と、軽症例に対する治療の軽減化を行うことで、救命率の向上や合併症の軽減と同時に、小腸移植の保険適用をにらんで医療経済的な効率化を企図している点が独創的である。

日本小腸移植登録 日本小腸移植研究会. 移植 48(6):390-394, 2013

3. 期待される成果

(1) 期待される成果については、厚生労働行政の施策等への活用の可能性（施策への直接反映の可能性、政策形成の過程等における参考として間接的に活用される可能性、間接的な波及効果等（民間での利活用（論文引用等）、技術水準の向上、他の政策上有意な研究への発展性など）が期待できるか）を中心に600字以内で記入すること。

(2) 当該研究がどのような厚生労働行政の課題に対し、どのように貢献するのか等について、その具体的な内容や例を極力明確にすること。

【申請研究終了時に期待される成果】

改正臓器移植法が施行され、臓器移植に対する国政の取り組みについての国民の関心と期待度は高い。臓器移植法に認められた臓器でありながら、小腸移植は未だに保険適用となっていない。小腸移植の実施によって救命率向上が期待できる一方、今なお治療レベルの地域格差が大きい疾患のひとつであり、治療の標準化が急務である。本研究の目的は幅の広い本症の疾患群に対応した治療指針を作成することにあるが、疾患別治療指針を確立することで治療法が標準化されれば、移植外科領域の大きな進歩となり、小腸移植の保険適用に対する重要な資料となる。

【長期的に期待される成果を】

腸管不全に対しては、従来から中心静脈栄養による一律の治療が行われてきた。しかし小腸移植によって中心静脈栄養から離脱することが可能になる。日常の社会生活に戻ることによって就労も行うことが可能となる。重症度別の治療指針の確立は、治療成績向上の一方で、救命不可能な症例に対する無制限な医療資源の投入に対する抑制的効果も期待できる。同時に小腸移植の治療の簡素化や軽減化は治療期間の短縮や過剰治療に伴う無用な合併症の回避にも繋がり、医療経済的な効率化が得られる社会的成果も期待される。

4. 研究計画・方法

- (1) 研究目的を達成するための具体的な研究計画及び方法を1, 600字以内で記入すること。
- (2) 研究計画を遂行するための研究体制について、研究代表者、研究分担者及び研究協力者の具体的な役割を明確にすること。
- (3) 複数年度にわたる研究の場合には、研究全体の計画と年次計画との関係がわかるように記入すること。
- (4) 本研究を実施するために使用する研究施設・研究資料・研究フィールドの確保等、現在の研究環境の状況を踏まえて記入すること。
- (5) 臨床・疫学研究においては、基本デザイン、目標症例・試料数及び評価方法等を明確に記入すること。

【研究計画】

本研究では、小腸移植患者の登録を行い、また小腸移植術後小腸生検・血清の試料の登録を行い免疫学研究により、病因の解明・術後免疫抑制療法の改良を行う。さらに脳死臓器提供についても登録解析を行い、ドナーの選択・摘出手技についても標準化を行う。また、小腸移植の適応疾患である腸管不全について小腸移植後も含め登録追跡調査を行い小腸移植のタイミング・成績を明らかにする。登録患者についての、患者の臨床経過、画像所見、肝生検の結果、治療方法、生命予後、短期、長期の合併症について追跡調査の登録票を作成する。

多施設共同研究として症例、試料の登録を行う。目標症例数は小腸移植後20症例、腸管不全100症例とする。観察研究の結果から小腸移植の適応条件、集学的治療指針を作成する。小腸移植技術に関しては、特に1)小腸移植の適切な術後管理指針の策定、2)小腸生検試料の共有化、3)標準的な免疫抑制療法の策定、4)脳死ドナーの選択などに焦点を当てる

腸管不全の症例については、特に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。

最終的には小腸移植技術のガイドラインを作成することを目的とする。

【研究方法】

1) 基本デザイン

小腸移植症例(①)と、腸管不全症例(②)に対しての、3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。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、1試料あたりWeb上で登録を行う。腸管不全に対しては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。各実施施設は連結可能匿名化を行った上でWeb上で登録を行う。

2) 対象

(①) 小腸移植症例：

小腸移植を実施された全症例を対象とする。脳死下小腸移植においてはドナー情報も登録を行う。(目標症例数：20例以上)

(②) 腸管不全症例：

腸管不全と診断された全症例を対象とする。(目標症例数：100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)