

小腸移植

- ◎腸管不全
- ◎短腸症候群
- ◎腸管運動機能障害
- ◎経静脈栄養
- ◎腸管不全関連肝障害

Author うえの のりひさ 上野 豪久

大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科学

Headline

1. 短腸症候群や腸管運動機能障害などの腸管不全は経静脈栄養の発達で予後は改善した。
2. 小腸移植は経静脈栄養の合併症で生命が脅かされるときに必要となる。
3. 小腸移植の成績は近年大きく改善した。
4. 小腸移植の適応の判断は難しく、早い段階での移植外科のコンサルトが必要である。
5. 保険適用が認められていないこと、肝小腸同時移植が現実的に行えないことが問題である。

はじめに

短腸症候群や腸管運動機能障害などの腸管不全は、経静脈栄養（parenteral nutrition:PN）の発達で予後は著しく改善した。しかし、中枢ルートの喪失や、中心静脈栄養による肝障害などで予後不良な例も少なくはない。腸管不全の根本的な治療として小腸移植があるが、わが国では現在までに25例が行われたに過ぎず、一般的な治療とはいえない。

症例数だけでみれば他の臓器移植に比べると少数にとどまっているが、現在のところ日本の小腸移植の成績は海外に比べて良好であり、腸管不全に対する治療となり得るものである。そこで、本項では小腸移植の現状と今後の展望について述べる。

小腸移植の歴史

小腸移植の歴史は意外と古く、最初の小腸移植の実験は1902年にフランスのCarrelがイヌの頸部に小腸の一部を移植したことが最初とされている。臨床応用では1964年にアメリカのDeterlingが最初の人に対する小腸移植を実施したとされており、実際に報告された

のはそれから3年後の1967年、アメリカのLilliheiによってであった。腸管不全の患者が長期に生存できるようになるtotal parenteral nutrition（TPN）が導入されたのは、小腸移植の実施に遅れること4年、1968年にアメリカのDudrickらによってであった。1988年に第1回国際小腸移植シンポジウムがロンドンにて開催され、ドイツのDeltzらによって最初の小腸移植の長期生存例が報告された。同年に、日本でも第1回の日本小腸移植研究会が開催され、わが国においても小腸移植の黎明期となっている。しかしながら、臨床的にわが国で最初の小腸移植が実施されるには1996年を待たなければならなかった。

海外での現状

2013年にイギリスのケンブリッジで発表された国際小腸移植登録¹⁾によると小腸移植は2013年2月までに世界で2,887例が行われた。小腸移植を実施した施設は世界で83施設に上る。全症例数では単独小腸移植が1,309例、肝小腸同時移植が898例、多臓器移植が680例行われた。年間症例数は2008年の年間約250例をピークとして、現在は100例を超

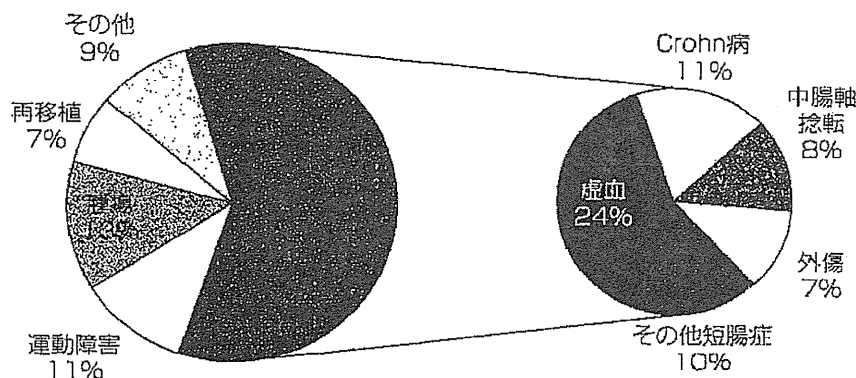


図1 国際小腸移植登録の成人小腸移植の原疾患 (文献1)より)

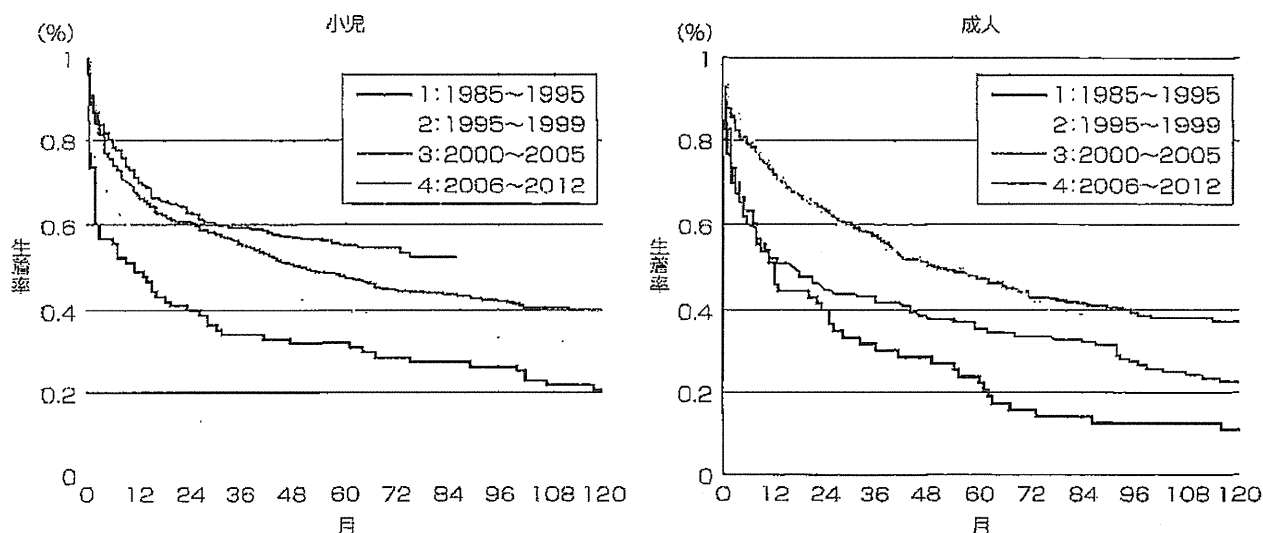


図2 国際小腸移植登録の年代別小腸移植生着率 (文献1)より)

える程度の移植が行われている。適応疾患は成人、小児ともに短腸症候群は2/3を占めている (図1)¹⁾。

移植小腸の生着率は年々向上し、1年で70%台、5年で50%台程度の成績を維持している (図2)¹⁾。

2001~2010年の間の予後因子には、6歳以下の小児例であること、移植の在宅待機があげられており、また肝臓が含まれた移植 (肝小腸移植、多臓器移植) があげられている。また、免疫抑制薬にRapamycineを使用した症例の成績がよいことがわかった。

短期的な成績は良好なもの、長期成績については満足できる水準とはいえない。今後

の長期成績の改善が求められている。

わが国の現状

2013年6月末までに、わが国では22名に対して25例の小腸移植が実施された (図3)²⁾。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。臓器移植法改正後に、小腸移植の実施数は他の臓器と違って著明に増加したとはいえない。また、現在のところ実際の脳死小腸移植の待機患者は2014年5月30日現在で3名にとどまっている。

国内で小腸移植が実施された年齢の内訳をみると、19歳以上のほぼ成人に対して実施された症例数は10例であるのに対し、2歳以下

の乳幼児に対する症例は3例と非常に限られている。

小腸移植の原疾患の36%は、おもに中腸軸捻転などの小児外科疾患における小腸大量切除後による短腸症候群によるものである。それに対して腸管運動障害がおよそ半数と、海外に比べるとわが国の小腸移植は腸管運動機能障害によるものの割合が多い(図4)²⁾。

術式は、肝・小腸同時移植が1例のほかは全例単独小腸移植であった。しかし、生体肝移植を先行して行い、ドナーが出現し次第その後脳死小腸移植を行った異時性肝・小腸移植といえるものが実施されている。

小腸移植の成績(図5)²⁾をみると、患者の

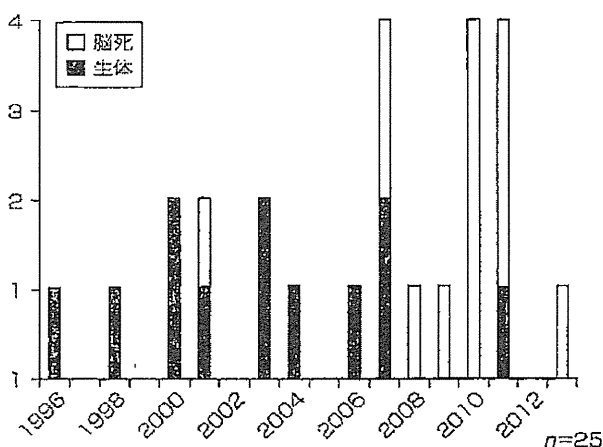


図3 国内小腸移植の年代別推移 (文献2)より)

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。

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では、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。

この成績をみれば、小腸移植は難治性腸管不全の標準的治療の一つとなりうるものと考えられる。特に、PNの合併症を引き起こし予後が不良な患者に対してならば十分検討するに値するといえる。しかし、長期成績は短期成績に比べると満足するものとはいえない。

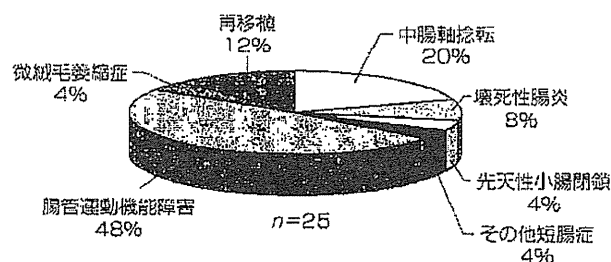


図4 国内小腸移植の原疾患 (文献2)より)

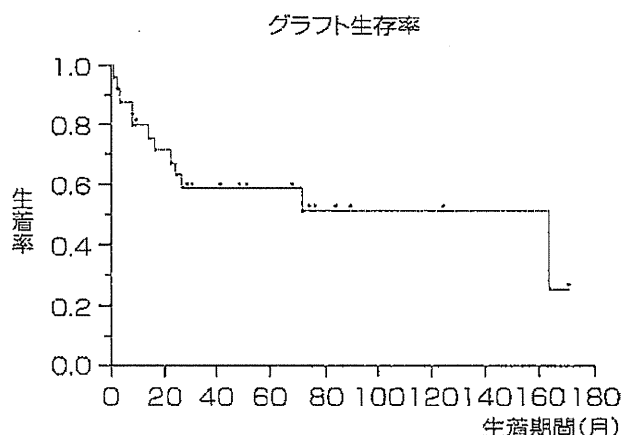
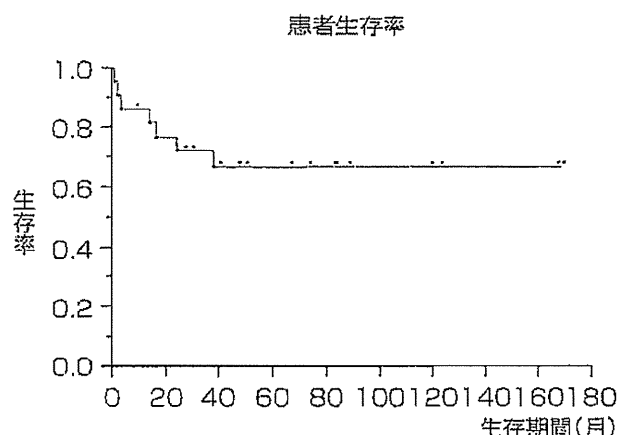


図5 国内小腸移植の成績 (文献2)より)

小腸移植の全例が、移植後にPNから部分的には離脱することが可能であった。しかし、補液を必要とする患者も半数程度は存在し、輸液から完全に自由になるわけではなかった。そのため、小腸移植後でも長期にわたって外来入院管理が必要な場合もある。ただし、輸液が必要であっても中心静脈に依存する必要や合併症の恐れは低下するため、生命予後の観点からは大いに評価することができる。

現在の問題点

臓器移植法が改正されても、小腸移植の実施総数は依然として少ないままである。小腸移植の潜在的待機患者は多数存在すると考えられるものの、適応の判断と経済的問題によって、小腸移植の実施にまで至らないのである。

難治性腸管不全の患者に対する小腸移植の適応の問題であるが、移植施設まで紹介がなされていないことが考えられる。かつては、小腸移植は成績が悪く治療の選択として考えられてこなかった。実際、筆者らも小腸移植のために紹介を受けた時には、既に手遅れであるというケースが多々ある。

これは、腸管不全がただちに小腸移植の適応とならないことが判断を困難にしている。腸管不全であってもPNが維持できれば小腸移植を考える必要はなく、PNの合併症をきたして初めて適応となる場所に移植施設への紹介時期の難しさがある。

難治性腸管不全の患者のうちPNで生命維持を行うことが困難、または著しく生活の質が落ちている患者が対象となる。

①PNを行う中枢ルートがなくなることが予測されること

②肝障害を始め他の臓器に障害がもたらされて、それが進行していること

③生活の質が著しく落ちていること

①の中枢ルートの残存本数については、小児においては左右内頸、鎖骨下静脈の4本のうち、成人においてはこれに左右の大腿静脈も含めた残存ルートが2本になった時点で小腸移植を考えなければならない。小腸移植を実施するためにも中枢ルートは必要なので、中枢ルートがなくなってしまうと、小腸移植そのものが実施できなくなってしまう。

肝障害についても、肝硬変に至ってしまうと肝・小腸同時移植を検討しなければいけないため、肝の線維化が進行し始めた段階で肝移植を検討しなければならない。また、腎障害についても同様に進行していない段階で移植の適応を評価する必要がある。

生活の質については、頻回な感染症などで入院期間が長期にわたる場合、または腹痛が強くて内科的にコントロールできない場合に移植の適応について評価を行うべきである。

いずれにせよ、小腸移植の適応時期の評価については難しいため、腸管不全でPNから離脱できない場合は早期に移植施設にコンサルトを行うべきである。

次に、小腸移植の件数が伸びない理由は経済的理由、特に保険が認められていないことにある。

現在、臓器移植法で認められた臓器のなかで小腸移植のみが保険適用でないため、この費用を自費で補う必要がある。2011年に、一部施設で先進医療が認められたもののほかの臓器移植に比べるとハードルはかなり高いものとなっている。

小腸移植に使用される免疫抑制薬は国内では全例タクロリムス（プロGRAF®）を主体としたものが使用されている。タクロリムスについては2011年に公知申請が認められた。しかし、小腸移植は拒絶反応を起こしやすいことから、タクロリムスとステロイド以外にも様々な薬剤が導入療法として使用されている。現在、IL-2レセプター抗体であるバシリ

キシマブ (シムレクト®) や、抗胸腺抗体である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®) などがあげられる。ただし、これらの薬剤も国内で販売はされているものの、小腸移植の適用が認められているわけではないため、移植学会などで認められるべく努力がされている。

本来小腸移植を必要とする患者は、中心静脈栄養の合併症によって肝不全をきたした例が少なからずあるため、肝・小腸同時移植や多臓器移植など、肝移植を同時に行う必要がある。わが国では生体肝移植を先行して行い、その後に脳死小腸移植を実施するような異時性肝・小腸移植が試みられてきた。現在、肝臓と小腸を同時に登録して、肝臓が提供を受けられれば優先的に小腸を提供されるように制度が変更されたが、腸管不全による慢性的な肝硬変で肝臓の提供を受けることは難しいため、依然として肝・小腸同時移植は非現実的である。

小さな乳幼児では手技的に実施することが困難であることから、十二指腸や膵臓も含んだ多臓器臓器移植が海外では一般的に行われているが、わが国では認められていないことは小児領域では大きな問題となっている。

Hirschsprung 病類縁疾患のような腸管運動障害の患者では部分多臓器移植が必要であるが、こちらも同様に現状では道が開かれていない。

臓器移植法の改正によって小児の臓器提供の可能性が出てきたため、今までは渡航移植しか方法のなかったこのような患児に対して国内で小腸移植を行って救命することが可能になったが、現状では小さな小児の臓器提供が行われていないことを考えるとまだまだ困難が多いと思われる。

また、小腸移植に限らず脳死臓器提供が増えてきて臓器移植が一般治療になった現在では、人材の育成も重要な課題であると考えられる。

今後の展望

小腸移植の今後の発展のためには、まず国内での腸管不全の患者を把握し、小腸移植の適応患者が適切に小腸移植の実施施設に紹介される体制をとらなければならない。そのため、平成23年度には厚生労働科学研究費補助金を得て小腸機能不全全国調査が行われ、全体像の把握に努めている。初期調査の段階でも300人以上の難治性腸管不全でPNに依存している患者がいるため、少なく見積もっても200人以上の小腸移植の適応患者が存在していると考えられる。

今後はこのような潜在的小腸移植適応患者の実態を把握し、登録を行い、適切な時期に移植施設に紹介するために、平成24年度からは「腸管不全に対する小腸移植技術の確立に関する研究 (福澤班)」として、腸管不全の患者を登録し移植施設に適切に紹介できるようにする研究事業も進めている。

もちろん、今後保険適用となり一般的治療として認められ、公費負担も肝移植と同様に得られる方向へ進めていくことは依然として大きな課題であり、日本移植学会も含めた関係者の協力を得て、保険適用に向けて働きかけている。

小腸移植を安全に実施していくためには、国内では手に入らない、もしくは保険適用になっていない様々な薬剤が必要である。一例では導入療法に必要なサイモグロブリン®、シムレクト®, また維持免疫抑制療法としてはシロリムス (ラパマイシン®) やエベロリムス (サーティカン®) なども必要な薬剤である。感染症では、移植小腸がサイトメガロ腸炎を起こした場合には腸管機能が著しく落ちることがあることから、その予防や治療としての抗CMVグロブリン (Cytogam®) も必要とされるが、この薬剤も現在国内では手に入ることができない。また、移植後リンパ増

殖性疾患 (posttransplantation lymphoproliferative disorder:PTLD) も他臓器に比べると比較的高率に起こることから、その治療薬としてのリツキシマブ (リツキサン[®]) も保険適用となることが望まれる。これらの薬剤については、日本移植学会からも全臓器移植に対しての適用として適用拡大を要望している。

先に述べたように、肝・小腸同時移植が可能になった今、今後は乳幼児の腸管不全を救命するために多臓器移植の実施に向けて動いていかなければならない。現状で、多臓器移植を必要とするのは乳幼児であり、この年齢の膵臓移植は行われていないことから、多臓器移植において膵臓を必要としても、膵臓の待機患者に対して影響を与えることはない。臓器移植法に規定された臓器でない結腸や胃を同時に移植するという点に問題になっているが、多臓器移植において胃や結腸は吻合に必要な程度の部分で十分なため、胃は膵臓に付属する部分、ないしは結腸は小腸に付属する部分として解釈をすれば問題ないと考える。

- 文献 1) 国際小腸移植登録. 国際小腸移植シンポジウム. 2013
2) 日本小腸移植研究会: 本邦小腸移植登録. 2013

著者連絡先 (〒565-0871) 大阪府吹田市山田丘2-2
大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科学 上野豪久

臓器移植法が改正された現在、小児からの臓器提供が可能になった。これは乳児期に急速に進行する肝不全を伴った腸管不全の患者に対して、小腸移植が可能になったことを意味している。今後、小児科とも協調していきながら乳幼児も含めた小児の臓器提供ができる環境を整えていく必要がある。

おわりに

わが国の小腸移植は、症例は少ないものの優れた成績を示している。これは小腸移植に関与する医療スタッフの、日本的な細やかな管理の成果だと思われる。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、小腸移植においては臓器移植法で認められた臓器の中で唯一保険が適用されていないことから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に希望の光が差し伸べられるためには、早期の保険適用が望まれる。

V.資料

腸管不全

1. 概要

腸管不全は小腸機能が障害を受け腸管からの栄養吸収が不十分となった状態である、中心静脈栄養にて生命維持が可能であるが、合併症をきたし死に至ることもある。大きな分類としては小腸の物理的な短縮による短腸症候群と、小腸の蠕動運動の障害による腸管運動障害よりなる。予後不良のものもあり、特に腸管運動障害は診断・治療に難渋しているのが現状である。

2. 疫学

平成 23 年の全国調査によると中心静脈栄養に依存している腸管不全の患者はおよそ 200 名、そのうちで短腸症候群と腸管運動障害がそれぞれ 100 名程度と推計されている。

3. 原因

本疾患群は短腸症候群と腸管運動機能障害に分けられ、原因もそれぞれによって異なる。短腸症候群は先天性疾患やクローン病などで大量腸切除を行った結果、小腸の長さが短縮し腸管機能が損なわれたものである。腸管運動障害の原因はいまだ不明の点も多く、本疾患の定義・分類にはまだ定まったものはない。基本的には腸壁内の神経細胞は全長にわたって認められるため、神経細胞の機能障害と考えられる。

4. 症状

原因疾患によって大きく異なるが、腸管不全の症状としては慢性の下痢や、腹部膨満、腹痛、嘔吐、経口摂取困難などの慢性の腸閉塞症状を示すものが一般的である。亜系として巨大膀胱やマイクロコロンが新生児期からみられる発症する病態もある (MMIHS)。経口摂取が不十分であることも多く、栄養障害 (体重増加不良、成長障害) を来たす。

5. 合併症

経口摂取、経腸栄養だけでは十分に栄養を投与できないため長期間の静脈栄養が必要とされる症例が多いが、静脈栄養の合併症として、肝機能障害、腎結石、カテーテル感染、大静脈血管の閉塞があげられる。前述のごとく栄養状態不良例が多く、成長障害を来たす。重症例では重篤な鬱滞性腸炎を繰り返す。

6. 治療法

軽症例では内科的に食事療法や投薬治療をおこなう。根本的な治療方法はなく、対症療法を行う。腹部膨満、嘔吐、腹痛が強い場合には、経口摂取を制限し、中心静脈栄養を行う。減圧目的に腸瘻を造設することもある。合併症により中心静脈栄養の継続が困難な場合は小腸移植の適応となる

7. 研究班

腸管不全に対する小腸移植技術の確立に関する研究班

【平成26年度 小腸移植技術研究班 研究日程表】

	班会議	臨床小腸移植委員会	学会	討議項目	作業
7月11日	第1回				
8月					
9月12日		第11回	移植学会		
10月					
11月26日	小腸移植 プロトコル作成WG				
12月					2年目登録報告
1月7日	第2回				来年度申請 小腸移植登録
2月					報告書作成
2015/3/13 2015/3/14		第12回	小腸移植研究会		報告書印刷
3月下旬					報告書送付

研究計画書

1. 課題名	腸管不全の予後因子に関する調査			
公開用課題名				
2. 研究の目的及び実施計画の概要	本研究の目的は全国に分布する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をするのみならず、腸管不全の予後因子を特定し層別化を行うことにより、腸管不全の適切な治療法を特定し、特に重症群に関しては登録することにより、適切な小腸移植例の把握および不可逆的腸管不全患者の治療技術の詳細を把握する。			
3. 研究責任者（公開） 氏名・所属・職	上野豪久・小児成育外科・助教			
4. 研究実施予定期間 （公開）	実施承認後 ～ 西暦 2016 年 3 月 31 日			
5. 研究分担者 氏名・所属・職	曹英樹・小児成育外科・助教			
6. 研究協力者 氏名・所属・職	実施計画書参照			
7. 申請者の連絡先	氏名	上野 豪久	所属・職	小児成育外科・助教
	内線番号	3753	PHS 番号	7264
	E-mail:ueno@ped surg. med. osaka-u. ac. jp			
8. 研究の実施場所と役割				
<input type="checkbox"/> 単施設 ※研究責任者の講座外で実施する項目がある場合は下記に記載。 <input checked="" type="checkbox"/> 多施設共同研究				
代表施設	大阪大学			
事務局	大阪大学			
データセンター	臨床研究情報センター			
検体の測定	なし			
解析	臨床研究情報センター			
分担施設	実施計画書参照			
効果安全性評価委員会を設置している場合は■として下さい。 <input type="checkbox"/> 効果安全性評価委員会を設置している。（実施計画書参照）				
9. 研究の背景				
腸管不全の重症例は、わが国における患者数が約 300 例の希少疾患群である。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るとは言えない。また、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、小腸移植の実施数は 20 例程度である。なお、海外での小腸移植の実施数は、2009 年の国際登録によると 2000 例以上を行われている。				

しかし、近年のわが国における小腸移植の成績は急速に向上してきている。また、ヒルシュスプルング病類縁疾患などの小腸運動不全は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。しかしながら、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し、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。従って本疾患群では、重症群選別のために層別化が求められる一方で、重症群を適切な治療施設に導くことで、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。

本研究の目的は、全国に分布する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をするのみならず、小腸移植の適応疾患を登録し、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である。更に小腸移植の技術の向上を図ることにつなげるための研究である。

また、小腸移植に至らない腸管不全に関してもω-3系製剤による肝硬変の予防などにより新たなる治療の開発が進んでいるが症例数が少ないため有意な研究をすることがなかなか難しくなっている。そのためわが国における腸管不全の実態を調査することを目的に多施設共同研究を行うこととした。多施設共同研究として目標症例数は不可逆的腸管不全 100 症例とする。本研究の結果から腸管不全の層別化、階層化小腸移植の適応条件、集学的治療指針の作成を目指す。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。

10. 研究計画

1. 目的

本研究の目的は全国に分布する不可逆的腸管不全と診断された患者を調査するのみならず、小腸移植の適応となる疾患を登録し、腸管不全の原因把握、小腸移植の把握および小腸移植の技術の詳細を把握することである。

2. 対象

【選択基準】

(1) 静脈栄養を 6 ヶ月以上継続して実施している腸管不全患者。

(2) 【除外基準】

(1) 腸管以外の疾患の合併症による腸管不全

(2) その他、研究者等が不相当と判断した患者

3. 予定症例数と設定根拠 ※システムと数を合わせて下さい。

予定症例数：①当院 10 例 ②全体（多施設の場合） 100 例

予定症例数の設定根拠：目標登録症例数は、実施可能性の面から 100 例と設定した。以前に実施された「厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）総括研究報告書：小腸機能不全の治療指針の作成に関する研究（H23-難治一般 041）」の後方視野的観察研究において、2006 年 1 月から 2011 年 6 月までの 4.5 年間に診療された小腸機能不全症例 147 症例が観察された。結果 147 症例中 126 症例が生存症例であった。

これら全ての患者を本研究でも調査可能と仮定し、さらに現在までの死亡症例を考慮し調査不能症例を 20% と見込んでも、100 症例は調査実施可能と考えられた。そのため、目標登録症例数を 100 例と設定した。

4. 医薬品・機器情報等

なし

5. 方法

本研究への参加登録はデータセンター（以下、データセンター）における中央登録制とする。データセンターは 公益財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター におく。

施設登録及び参加医師登録は以下の手順で行う。

- 1)研究責任医師は、所属する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」に必要事項を記入の上、データセンターに FAX 等で送付する。
- 2)データセンターは受領した書類をもとに施設登録を行い、完了後「施設登録完了連絡書」を研究責任医師に送付する。
- 3)研究責任医師及び研究分担医師は症例登録・報告を行うためのシステム利用登録のため、eClinical Base ウェブサイト URL にアクセスし、Web サイト上で必要事項を入力の上、ユーザー申請を行う。
- 4)研究責任医師及び研究分担医師は、ユーザー申請後、自筆署名確認フォームを印刷し自筆署名を行い、データセンターに FAX で送付する
- 5)データセンターは、ユーザーID、パスワード設定用の「仮ユーザーアカウント URL」を、ユーザー申請した研究責任医師又は研究分担医師にメールで送付する。
- 6)研究責任医師及び研究分担医師は Web サイト上でユーザーID、パスワードの設定を行う。なお、研究責任医師の監督のもと、研究協力者が症例報告書データを入力する場合は同様の手順でユーザー申請を行う。
- 7)研究責任医師又は研究分担医師は、患者が本研究に参加するかどうかを意思決定するために、説明文書を用いて十分説明し、本研究への参加について自由意思による同意を患者本人から文書として得る。また、患者が 15 歳以下の場合は、代諾者（患者の両親／法的保護者）に本試験の内容等を十分説明し、本試験への参加について文書による同意を得るものとする。また、6 歳以上 15 歳以下の患者に対しても平易な文言で説明し、可能な限りインフォームドアセントを得るようにする。
- 8)研究責任医師又は研究分担医師は、記名捺印又は署名した同意書の写しを説明文書と共に患者あるいは代諾者に交付し、同意書原本は当該医療機関で保管する。
- 9)研究参加中の患者が同意の撤回を申し出た場合、その旨をカルテに記載する。作成が可能な場合は、「同意撤回書」を作成する。患者および代諾者は、同意撤回日及び記名捺印又は署名し、研究責任医師又は研究分担医師は確認日及び記名捺印又は署名する。研究責任医師又は研究分担医師は、記名捺印又は署名した同意撤回書の写しを患者および代諾者に交付し、同意撤回書原本は当該医療機関で保管する。
- 10)以下の項目を登録する。
 - 1)被験者背景
初診日、発症日、生年月日、性別、出生時身長（18 歳まで）・出生時体重（18 歳まで）・出生時 BMI（18 歳まで）、出生時頭囲（6 歳まで）、在胎週数（乳児のみ）
（乳児は 1 歳未満とする。）

原疾患（腸管不全：短腸症候群の有無、腸管運動障害の有無、その他の腸管不全の有無）

2) 身体所見

身長・体重・BMI、頭囲（6歳まで）、小腸切除の有無（有りの場合は残存小腸の長さ、回盲弁の有無）、カテーテル閉塞の有無（有の場合は閉塞ルート、閉塞日）、過去1年間のカテーテル感染の有無（有の場合は回数）

Performance status・検査日

入院期間 入院の有無（有の場合は、過去1年以内の入院日数）

BMD(g/cm²)

骨年齢（左手根骨 X-P）（18歳まで）

思春期の評価（Tanner stage(1-5)）（18歳まで）

3) 臨床検査

血液検査（血小板）

生化学検査（AST、ALT、 γ GTP、T-Bil、D-Bil、TP、ALB、BUN、Cr、PT-INR）

尿検査（血尿の有無、尿蛋白の有無、GFR(mL/分)、

肝生検（肝生検の有無、有の場合は正常／異常、異常の場合は脂肪肝、線維化(F0~F4)）

4) 治療

栄養法

経口・経管栄養摂取の有無（有の場合は開始日・終了日、内容（一日平均投与熱量、一日平均アミノ酸量、一日平均水分量、一日平均摂取回数一週間あたりのおよその平均投与日数）、

絶食の有無、医学的な経口摂取の可/不可

静脈栄養の有無（有の場合は開始日、内容（一日平均投与熱量、一日平均アミノ酸量、一日平均水分量、静脈注射用脂肪製剤の有無（脂肪乳剤、Omegaven®、その他の脂肪酸高含有製剤の名称）、一日平均投与時間、一週間あたりのおよその平均投与日数）、

人工肛門の肛門側からの再注入施行の有無

薬剤（probioticsの有無、腸管運動改善薬の有無、H2blockerの有無、PPIの有無）

外科的治療の有無（有の場合人工肛門造設の有無（さらに有の場合は実施時期）、胃瘻造設の有無（さらに有の場合は実施時期）、胃瘻閉鎖の有無（さらに有の場合は実施時期）、腸瘻の造設の有無（さらに有の場合は実施時期）腸瘻閉鎖の有無（さらに有の場合は実施時期）、腸管延長の有無（さらに有の場合は実施時期）、腸管切除の有無（さらに有の場合は実施時期）

静脈栄養投与時の処置手技（静脈栄養投与時の TauroLock™ の使用の有無、エタノールロックの使用の有無）

5) 特殊検査

特殊血液検査（Se、Zn、Fe、Cu、IGF-1※1、テストステロン※2、LH※3、FSH※3、エストラディオール E2※3）

新版 K 式発達検査 2001 (DQ)（18歳まで）

6) 合併症

① 肝障害関連情報

② 腎障害関連情報

③ 過去1年間の敗血症の有無

7) 治療関連情報

小腸移植に対する現在の必要性の内訳（必要と思わない／どちらでもない／必要と思う／わからない）
小腸移植に対する将来の必要性の内訳（必要と思わない／どちらでもない／必要と思う／わからない）

6. 評価方法

以下の項目を持って評価を行う。

主要評価項目

1.登録日からあらゆる原因による死亡までの期間

.副次評価項目

1.登録日から小腸移植適応までの期間

2.登録日から静脈栄養離脱までの期間

3.IFALD 発生の有無

4.重度のカテーテル閉塞の有無

5.小児における身長・体重・頭囲（6歳まで）及び発達指数の Z スコア

7. 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、小腸移植はいま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。

8. 研究対象者の安全に関する問題点とその対策

本研究は観察研究であるので安全性に関する問題点は生じない。

9. 重篤な有害事象の定義と報告（臨床試験の場合）

本研究は観察研究であるので該当しない。

10. その他の研究に伴う問題点とその対策（研究者が費用負担する内容等も含む）

特になし

11. 研究結果の公表（①～③から選択）

①研究成果は、研究対象者を特定できないようにした上で、学会や学術雑誌等で公表する

②公表しない

③その他（具体的に： ）

11. 医学的意義

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、小腸移植はいま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。

12. 社会的意義

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。

13. 試料・資料の保存と利用

1. 試料・資料の利用について該当するものは■として下さい

1) 人体から採取された試料を利用する場合

(1) 試料の種類 () ※血液の場合は1回量と回数を記載して下さい。

(2) 試料の分類 (不明な点は臨床試験部に問い合わせして下さい。)

①過去に採取された試料を利用する (既存試料)

包括同意あり (承認番号:)

その他 (詳細:) ※同意を得た同意・説明文書を提出

②研究開始後に採取する試料を利用する (新規試料) 該当する項目を■として下さい

イ) 余剰検体 (試料の採取は、研究のために行うのではなく、研究対象者の診断・治療に必要な検査等のために採取される試料のうち、残余(医療廃棄物として処分されるもの)を研究用試料として使用する)

ロ) 余分検体 (試料の採取は、研究対象者の診断・治療に必要な検査等を実施する際に、研究に使用する量を増量して行う)

ハ) 研究検体 (試料の採取は、本研究を実施するためだけに行う)

(3) 試料の提供について (共同研究の場合) 該当する項目を■として下さい。

①他施設に (提供する 提供しない)

②他施設から提供を (受ける 受けない)

③その他 (具体的に:)

2) 診療情報 (資料) の利用について

(1) 資料の分類

- すでに収集された診療情報（検査結果のデータ・画像等）を利用する（既存資料）
- 研究開始後に診療・検査等で収集する（新規資料） ※背景等の基本情報は含みます

(2) 資料の提供について（共同研究の場合）該当する項目を■として下さい。

- ①他施設に（■提供する □提供しない）
- ②他施設から提供を（■受ける □受けない）
- ③その他（具体的に： _____ ）

2. 研究終了後の試料・資料の保存について

1) 人体から採取された新たな試料（検体）（①～③から選択）

□①研究対象者の試料は、廃棄する。

大阪大学医学部附属病院感染性医療廃棄物規定及び大阪大学医学部附属病院感染性医療廃棄物の処理要項に従って専門業者に処理を依頼し廃棄する。

□②研究対象者の試料は研究対象者の同意のもと保存する。（破棄する場合は①と同様）

（保存する理由： _____ ）

（保存する場所： _____ ）

⇒この場合は包括同意説明文書・包括同意書・撤回書が必要です。

■③その他（具体的に： 試料を収集しない _____ ）

2) 診療情報より得た資料（症例報告書等）（①～③から選択）

□①研究対象者のデータは完全に廃棄する。（電子データについては完全に消去する）

■②研究対象者のデータは個人情報 を 厳重に管理（匿名化など）した上で保存する。

（保存期間： 5 年間）

□③その他

（具体的に： _____ ）

14. インフォームド・コンセントの手続き

1. インフォームド・コンセントの有無について

※該当するすべての項目を■として下さい

■1) 研究対象者本人から、文書によるインフォームド・コンセントを得て研究を行う。

（19. 記入）

□2) インフォームド・コンセントを省略して研究を行う。

（15. へ）

■3) 代諾者等から、文書によるインフォームド・コンセントを得て研究を行う。

（下記2. 1) ～3) 記入、19.④記入）

* 「同意書・同意撤回書作成についての留意点」を参照して下さい

2. 代諾者等からインフォームド・コンセントを得る場合

1) 代諾者の選定方針

*代諾者として選定可能な者については、以下①②より選択して下さい

*死亡した研究対象者の代諾者として選定可能な者については、以下②より選定し、代諾者の選定方針を記載して下さい

①当該研究対象者の法定代理人であって、研究対象者の意思および利益を代弁できると考えられる者

②被験者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者

2) 代諾者が必要な者の研究参加が必要不可欠な理由

腸管不全は乳児発症の症例が半数近くを占めるため、十分な症例を集めるには代諾者が必要である。

3) 本研究の重要性

新生児、乳児の重症腸管不全は治療法がなく死亡する例も多い。本研究に年少児を含めることによって研究の質が高まり予後を改善することができる。

15. インフォームド・コンセントを省略して研究を行う場合の措置

(不明な点は臨床試験部に問い合わせして下さい。)

1) 研究開始前に研究の目的を含む研究の実施についての以下の情報を当科ホームページ (アドレスを記載して下さい) 上で公開する

①対象、②研究機関名、③目的、④方法、⑤意義、⑥個人情報の扱い、⑦問い合わせ先

2) 研究開始前に研究の目的を含む研究の実施についての以下の情報を当科ホームページ (アドレスを記載して下さい) 上で公開し、研究対象者が対象者になることを拒否できるようにする

①対象、②研究機関名、③目的、④方法、⑤意義、⑥個人情報の扱い、⑦問い合わせ先
⑧研究対象者に研究への参加を拒否する権利を与える方法

3) 情報を公開しない

①連結不可能匿名化のため (対応表を作成しない)

②その他 (具体的に:)

4) その他 (具体的に:)

16. 研究対象者への対応

(該当するものに として下さい)

1. 研究終了後、研究対象者 (代諾者) に対する試料・資料の分析結果の開示予定 (①か②を選択)

①原則として開示する (開示方法: 文書 その他)

②開示しない (理由:)

2. 介入研究の場合 (①か②を選択) ※未承認医薬品・医療機器、適応外使用等の継続使用を含む。

①研究対象者へ研究終了後の最善の予防、診断、治療の提供が可能 (現時点の予定で可)

②研究対象者へ研究終了後の最善の予防、診断、治療の提供は困難
(理由：)

17. プライバシーの確保に関する対策

①～③で該当するものを■として下さい

■①「連結可能匿名化」を行い、個人情報を保護する。

(研究対象者のデータや検体から氏名等の個人情報を削り、代わりに新しく符号又は番号をつけて匿名化を行う。研究対象者との符号(番号)を結びつける対応表は外部に漏れないように厳重に保管する。多施設共同研究の場合は各施設で管理する。)

(対応表の管理方法) 1)～3)からひとつ選択して下さい。

1) ネットワークから切り離されたコンピューターを使用して、外部記憶媒体(USBなど)に記録され、それは鍵をかけて厳重に保管する。

■2) 筆記による紙媒体として、鍵をかけて厳重に保管する。

3) その他(具体的に：)

②「連結不可能匿名化」を行い、個人情報を保護する。

(研究対象者のデータや検体から氏名等の個人情報を削り、代わりに新しく符号又は番号をつけて匿名化を行う。研究対象者との符号(番号)を結びつける対応表は作成しない。)

③その他

(具体的に：)

18. 個人情報管理者 ※当院の研究者から決定して下さい

氏名	上野 豪久	所属・職	小児成育外科・上野豪久
----	-------	------	-------------

19. 説明文書に記載したインフォームド・コンセントの内容

※説明文書への記載事項を■として下さい。

■①研究への参加は任意であること、同意しない場合も不利益を受けないこと

■②いつでも同意を撤回しても何ら不利益を受けないこと

■③研究の目的、意義及び研究期間(研究全体の期間)

■④研究の方法(研究対象者として選定された理由等)

⑤他の治療方法の有無

■⑥研究により期待される結果及び起こりうる危険性・不便

■⑦個人情報の取扱い

■⑧研究終了後の対応・研究成果の公表について

■⑨試料(資料)の保存及び使用方法並びに保存期間(研究終了後の試料(資料)取扱いについて)

■⑩費用負担に関すること

■⑪健康被害が発生した場合の対処と補償の有無

■⑫当該臨床研究に係る資金源

<input type="checkbox"/> ⑬起こりうる利害の衝突及び研究者等と関連組織との関わり <input checked="" type="checkbox"/> ⑭研究の開示 <input checked="" type="checkbox"/> ⑮当研究の結果を他の機関へ提供する可能性 <input checked="" type="checkbox"/> ⑯知的財産権等の帰属 <input checked="" type="checkbox"/> ⑰共同研究の場合のその内容 <input checked="" type="checkbox"/> ⑱研究に関する問い合わせ先 <input checked="" type="checkbox"/> ⑲研究機関名・研究者等の氏名・職名・連絡先 <input checked="" type="checkbox"/> ⑳【被験者からインフォームド・コンセントを得ることが困難な場合】研究の重要性、被験者の参加が研究実施に当たり必要不可欠な理由
20. 研究に伴い研究対象者に生じた健康被害の補償のための保険等必要な措置
<input checked="" type="checkbox"/> ①補償なし。 <input type="checkbox"/> ②補償あり (具体的内容：) <input type="checkbox"/> ③その他 (具体的内容：)
21. 本研究の資金源、実施により起こりうる利害の衝突
1. 資金源 該当するものを <input checked="" type="checkbox"/> として下さい <input checked="" type="checkbox"/> 科研費・学会費等の公的資金を使用する <input type="checkbox"/> 金銭以外の提供あり (具体的に：) 2. 起こり得る利害の衝突があるか <input checked="" type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり →対処方法 (具体的に：) 説明文書へ記載されている場合についてはその旨も記載して下さい。
22. 本研究課題についての他機関等による審査状況 (多施設共同研究の場合に記入)
<input type="checkbox"/> ①代表施設を含む他施設で承認済み ※代表施設の審査結果通知書等 (承認された書類) を添付 <input checked="" type="checkbox"/> ②当院承認後、各施設で審査予定 <input type="checkbox"/> ③他施設の審査を当院で行う (当院が代表施設で他施設に倫理委員会が設置されていない場合) <input type="checkbox"/> ④その他 (具体的に：)
23. その他参考となる事項 (ある場合に記入)

小腸機能不全の治療指針調査協力施設 142 施設

北海道立子ども総合医療・療育センター	外科
日鋼記念病院	外科
医療法人譲人会聖ヶ丘病院	
札幌厚生病院	消化器科
北海道大学医学部	小児外科
旭川赤十字病院	
旭川厚生病院	消化器科
旭川医科大学	小児外科
旭川医科大学	外科学講座 消化器外科分野
秋田赤十字病院	第一内科
秋田大学医学部	小児外科
岩手医科大学医学部	外科学講座
社会福祉法人済生会北上済生会病院 院長	
岩手県立宮古病院	外科
八戸市立市民病院	外科
弘前大学医学部附属病院	光学医療診療部
福島県立医科大学医学部	小児外科
福島県立医科大学	消化管外科
(財)太田総合病院附属太田西ノ内病院	小児外科
東北大学	胃腸外科
東北大学大学院医学系研究科	先進外科学分野