

# 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。

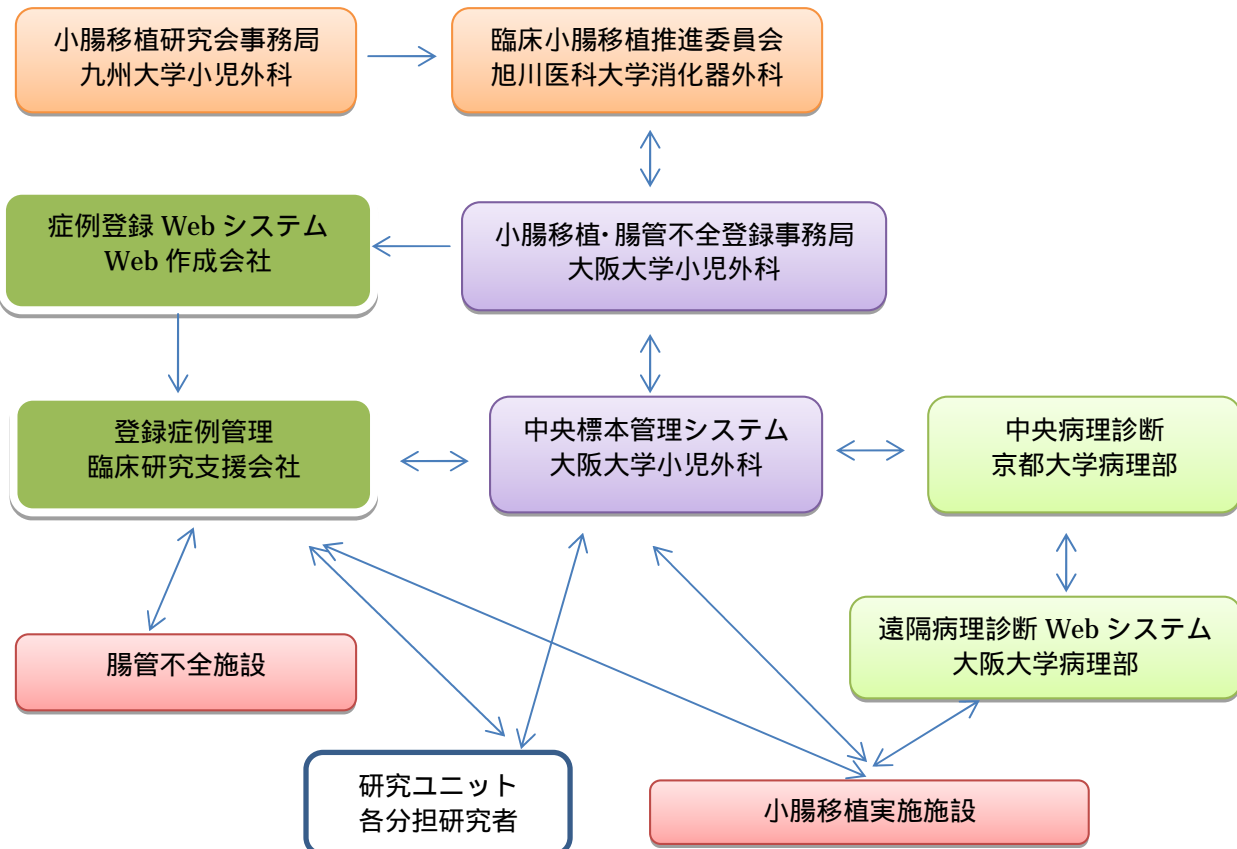
小腸移植は臓器移植法で指定された臓器でありながら未だに保険適用となっておらず、実施総数は25例程度である。先進医療も2施設のみしか認められていない。また、脳死下臓器提供における適切なドナーについても明らかになってはいない。しかし、ヒルシュスプルング病類縁疾患などの〔疾患区分〕(8)の小腸疾患に該当する難治性疾患の重要な治療手段であり、安全かつ成績を向上するため標準的治療の開発を行いガイドラインの作成を日本小腸移植研究会が中心となって進めていく必要がある。

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。

### (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 , 6 0 0 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( )と、腸管不全症例( )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( )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

( ) 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)

( ) 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)

( ) 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行う。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。本研究により作成されたガイドラインについてはホームページ上での公開、冊子としての配布を行う。

#### 【研究体制】

研究総括	：福澤 正洋（研究代表者） 日本小腸移植研究会会長、小腸移植適応評価委員、小腸移植作業班
研究体制の確立、脳死ドナーの解析	：古川 博之（研究分担者）
IFALD治療指針の策定	：仁尾 正記（研究分担者）日本小児外科学会理事長
短腸症候群治療指針の策定	：黒田 達夫（研究分担者）
免疫抑制療法の研究	：小倉 靖弘（研究分担者）
生体移植治療指針の策定	：上本 伸二（研究分担者）
腸管運動機能不全の治療指針の策定	：田口 智章（研究分担者）
腸管不全全国調査	：本多 昌平（研究分担者）
成人症例の解析	：八木 孝仁（研究分担者）
小腸移植登録事業	：阪本 靖介（研究分担者）
データセンター	：上野 豪久（研究分担者）移植学会登録、ガイドライン委員
クローン病の解析	：藤山 佳秀（研究分担者）小腸移植適応評価委員
成長発達の解析	：位田 忍（研究分担者）