

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（業務項目）

腸管不全の発育・発達に関する研究

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 主任部長  
星野 健 慶應義塾大学医学部 外科学 准教授

**研究要旨**

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。

そこで、前向き研究で集積された症例のうち小児期発症の症例 94 例を対象とし基礎疾患別に 3 群に分けた。腸管運動障害群(CIPS 群)59 例(男 25:女 34)(登録時の年齢 1 歳-34 歳)、短腸症候群群(SB 群)31 例(男 20:女 11)(登録時の年齢 1 歳-28 歳)、その他群 4 例(男 1:女 3)(登録時の年齢 11-24 歳)。さらに発達評価と IGF-I 測定がある症例(CIPS 群 13 例、SB 群 11 例)で登録時のデータで発育発達を評価分析した。

結果として、登録時では、CIPS 群で身長-1.4SD、BMI 30.5%、IGF-I は-1.7SD とともに低かったが A1b は 4.0 であった。SB 群では身長-1.7SD、BMI 24.7%、IGF-I は-1.4SD とともに低かったが A1b は 3.8 であった。発達指数(DQ)は CIPS 群で平均 87.7、SB 群で 74.6 であった。CIPS 群では重症な疾患を持ちながらも発達が正常下限に保たれていること、低年齢で低くその後追いつく可能性が示唆された。SB 群で DQ は 74.6 と低く年齢と共に改善する傾向は認めなかった。また SB 群で DQ と身長 SD には有意な正の相関があった。低身長は stunted で慢性栄養障害の指標であり、これが発達に悪影響を与えている可能性が示唆された。CIPS 群に比べて SB 群の DQ は低い傾向にあったが有意差はなかった。

今後前向き研究として、1 年目 2 年目のデータ加えて、腸管不全の小児の発育発達を評価分析し、発達成長に悪影響を与える因子の検討を行い、管理方法を検討する必要がある。

## A . 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。

## B . 研究方法

前向き研究で集積された症例において腸管不全小児の発育発達を評価分析する

1)身長、体重、頭囲の身体計測を行いて、BMI ( 体重kg/身長 $m^2$  ) の算定と男女別年齢別基準値との比較 BMI%評価、身長 Z スコアの算定

2)最終身長、3)二次性徴の評価を診察や所見血液検査により行う、4)発達評価：K 式 DQ 評価

5) 栄養評価：微量元素の評価及び血清アルブミン値、IGF-I 値を栄養指標と考えて身体計測の各パラメーターや発達評価と比較分析する

これらのうち今年度は登録時のデータを用いて上記 1) 4) 5) の解析により腸管不全の小児の実態を把握する。

## 【対象】

前向き研究で集積された症例のうち小児期発症の症例 94 例を対象とし、基礎疾患別に 3 郡に分けて解析した。

腸管運動障害群(CIPS 群)

59 例(男 25 : 女 34)

(登録時の年齢 1 歳-34 歳)

短腸症候群群 (SB 群)

31 例 ( 男 20 : 女 11 )

(登録時の年齢 1 歳-28 歳)

その他群

4 例 ( 男 1 : 女 3 )

(登録時の年齢 11-24 歳)

さらに発達評価と IGF-I 測定がある症例 (CIPS 群 13 例、SB 群 11 例)で登録時のデータを使って発育発達を評価分析した。

## C . 研究結果 D . 考察

表1 小児期発症腸管不全の成長発達に係るパラメータの平均値と範囲（登録時）

	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女
	HtSD	HtSD	BMI%	BMI%	Alb(g/dL)	Zn	Fe	Cu	Se	IGF-	K 式	DQ		
腸管運動障害 (CIPS)	-2.4	-1.5	28.0	31.6	3.8	80.4	85.3	110.3	8.5	113.5	84.4			
	(-7 ~ 1)	(-4.7 ~ 2)	(3 ~ 97)	(3 ~ 75)	(2 ~ 4.7)	(45 ~ 142)	(17 ~ 234)	(40 ~ 175)	(2 ~ 23.8)	(20.5 ~ 382)	(18 ~ 108)			
短腸症候群 (SB)	-2.0	-2.3	23.5	29.6	4.0	85.3	84.1	98.8	6.8	117.6	75.8			
	(-6 ~ 1)	(-7 ~ 1)	(3 ~ 75)	(3 ~ 50)	(3 ~ 4.8)	(60 ~ 138)	(26 ~ 214)	(32 ~ 166)	(3.2 ~ 11.7)	(14 ~ 326)	(42 ~ 107)			
その他	2.3	-2.2	25.0	12.6										89 (1例のみ)
	2.3	(1.8 ~ 2.8)	25.0	(3 ~ 25)										

1) 身体計測：身長、体重、頭囲計測、BMI (体重kg/身長m<sup>2</sup>) と男女別年齢別基準値との比較 BMI%、身長 Z スコアの算定  
身長 Z スコアは CIPS 群で平均男-2.4SD、女-1.5SD、SB 群で平均男-2.0SD、女-2.3SD  
その他で、男 2.3SD(1 例のみ)女-2.2SD でその他の 1 例を除き低身長であった。また BMI の%ではどの疾患群も男女ともに 23.5-28%であり、痩せを示した。

2) 血液検査 (栄養指標関係)  
アルブミン値は CIPS 群で平均 3.8、SB 群で 4.0 であり正常下限であった。成長に影響を与える微量元素亜鉛、鉄、銅、セレンの平均の血中濃度は正常範囲にあったが、低値を示すものもあった。

発達評価と IGF-I 測定がある症例 (CIPS 群 13 例、SB 群 11 例)で登録時のデ

ータを使って発育発達を評価分析した (表 2, 3)。

男女別年齢別の正常値との比較で SD 値を算出した。平均-1.4SD で低値を示した。上記表 1 は絶対値を提示している。身長の Z スコアと BMI%と比較した。SB 群で平均男-2.0SD、女-2.3SD その他で、男 2.3SD(1 例のみ)女-2.2SD で低身長であった。

表2 腸管運動障害群における成長発達に係る各パラメータの比較

CIPS	CIPS	CIPS	CIPS	CIPS	CIPS
年齢(歳)	HtSD	%BMI	Alb	IGF-ISD	DQ
1	0	3	3.9	-2	44
1	1	10	4.1	0	70
4	0.3	50	3.5	-1.5	90
8	-1.5	50	3.93	-1.7	87
8	-2.3	3	3.4	-1.5	93
2	-2	25	3.8	0	94
3	-2.8	50	4	-1.5	70
4	0.3	50	4.1	-3	108
6	-2.6	50	4.15	-1.7	102
7	-2.2	50	4.36	-1.7	100
10	-2.3	3	4.2	-2.2	106
11	-3	3	4.4	-4	75
13	-1	50	4.5	-1	101
平均	-1.3923	30.5385	4.0262	-1.6769	87.6923
標準偏差	1.3617	22.6149	0.3264	1.0686	18.3729

相関行列

	HtSD	%BMI	Alb	IGF-ISD	DQ
HtSD	1.0000	0.0404	-0.1882	0.2702	-0.2224
%BMI	0.0404	1.0000	0.1391	0.1091	0.4192
Alb	-0.1882	0.1391	1.0000	-0.2791	0.1514
IGF-ISD	0.2702	0.1091	-0.2791	1.0000	-0.0225
DQ	-0.2224	0.4192	0.1514	-0.0225	1.0000

SB群でDQの評価も行われている者は13例でありこのうちIGF-Iは11例のみ測定されており、この11例で解析を行った(表3)。

表3 短腸症候群における成長発達に係る各パラメータの比較

年齢(歳)	HtSD	%BMI	Alb	IGF-1SD	DQ
1	1	50	4.3	-1.2	105
2	-2.5	3	3.6	-1.8	67
2	1	50	3	-1.5	81
4	-1.8	25	3.9	0	59
4	0	50	4.3	-1.5	90
5	-1	50	4.5	-0.5	42
5	-4	3	3.9	-2.5	44
11	-3	10	3.7	-3	74
13	0	25	3.9	-2.2	107
15	-2.6	3	4.2	0.5	104
17	-6	3	3.4	-1.8	48
平均	-1.7182	24.7273	3.8818	-1.4091	74.6364
標準偏差	2.1858	21.5875	0.4423	1.0568	24.7478

相関行列

	HtSD	%BMI	Alb	IGF-1SD	DQ
HtSD	1.0000	0.8415	0.2199	0.1804	0.5999
%BMI	0.8415	1.0000	0.2770	0.2037	0.2392
Alb	0.2199	0.2770	1.0000	0.4018	0.1601
IGF-1SD	0.1804	0.2037	0.4018	1.0000	0.1184
DQ	0.5999*	0.2392	0.1601	0.1184	1.0000

\*有意差あり P=0.0001

3) 成長発達評価とその比較(表3, 4)

発達評価とIGF-I測定がある症例(CIPS群13例、SB群11例)で登録時のデータを使って発育発達を評価分析した。

登録時では、CIPS群で身長-1.4SD、BMI30.5%、IGF-Iは-1.7SDとともに低かったがAlbは4.0であった。SB群では身長-1.7SD、BMI 24.7%、IGF-Iは-1.4SDと

ともに低かったがAlbは3.8であった。発達指数(DQ)はCIPS群で平均87.7、SB群で74.6であった。CIPS群では重症な疾患を持ちながらも発達が正常下限に保たれていること、低年齢で低くその後追いつく可能性が示唆された。SB群でDQは74.6と低く年齢と共に改善する傾向は認めなかった。またDQと身長SDには

有意な正の相関があった(表3)。低身長は stunted で慢性栄養障害の指標であり、これが発達に悪影響を与えている可能性が示唆された。CIPS 群に比べて SB 群の DQ は低い傾向にあったが有意差はなかった。

## **E . 結論**

登録時の検討では身長、BMI とともに小さく、発達も低い傾向があった。今後前向き研究として、1年目2年目のデータ加えて、腸管不全の小児の発育発達を評価分析し、発達成長に悪影響を与える因子の検討を行い、管理方法を検討する必要がある。