

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）

腸管不全関連肝機能障害 = intestinal failure associated liver disease  
(IFALD)の治療指針に関する研究

仁尾 正記 東北大学大学院 医学系研究科 小児外科学分野 教授  
和田 基 東北大学大学院 医学系研究科 小児外科学分野 准教授

### 研究要旨

新生児、乳児期に発症した腸管不全は難治性の肝機能障害（腸管不全関連肝機能障害 = intestinal failure associated liver disease (IFALD)）を来し、死亡率も高率であることが知られている。

本研究事業の登録症例を対象とし、前方視的観察研究を行い、IFALD の発症とその発症に關与する因子、重症度別の予後、静脈注射用脂肪製剤との關連について解析した。

また既存の研究成果、国内外の文献情報を収集した。

2013年4月30日より2014年3月31日までに34施設より107例の腸管不全症例が本研究事業に登録され、2014年12月31日まで275～609日間のフォローが継続されているが、フォローアップのデータは集積中、IFALD発症などに関する因子は解析中。

登録時の検査所見で、ALT>80 IU/Lの症例は33例、直接 Bil>1.0 mg/dl以上の黄疸を3例、10万/mm<sup>3</sup>未満の血小板減少を5例、5万/mm<sup>3</sup>未満を1例に認めた。PT-INR>1.5は4例であった。

経過中1週間以上持続する直接 Bil>1.0 mg/dl以上の黄疸を認めた症例は14例、中等度以上のIFALD症状を認めた症例は15例、脾腫を2例、肝性脳症を1例に認め、腹水、食道静脈瘤を認めた症例はなかった。

肝生検は11例に施行され、9例に異常を、4例にF2以上の線維化、2例に30%以上の脂肪化を認めた。

IFALDは特に小児腸管不全の予後に関わる重篤な病態で、魚油由来脂肪製剤や肝臓を含めた小腸移植などの治療法の開発が急務である。

## A . 研究目的

日本国内における腸管不全症例数やその死亡率、治療成績の実態は不明である。小児の腸管不全、なかでも先天性あるいは新生児、乳児期に発症した腸管不全は早期に肝機能障害（腸管不全関連肝機能障害 = intestinal failure associated liver disease (IFALD)）を来たしやすく、その治療が困難で、死亡率も高率であることが知られている。IFALD から不可逆的肝不全を来した腸管不全症例は肝臓-小腸同時移植あるいは多臓器移植の適応となるが、脳死ドナーからの移植が制限されている日本国内ではこれらの症例を救命することは極めて困難である。

乳児における IFALD の発症率は報告により 15~85%と非常に幅があるが、成人に比べて高く、静脈栄養（PN）施行期間が長いほど発症率が高いとされている。

Sondheimer et al. は静脈栄養施行中の乳児の 67%に胆汁うっ滞が発現し、17%が顕性の肝不全まで進行すると報告している。また Teitlebaum らは短腸症候群の乳児例では直接ビリルビン 3mg/dl 以上の胆汁うっ滞が 3 ヶ月以上継続した症例の死亡率は 78%と報告している。

IFALD は多くの病因が報告されているが、単独より複数の因子の相互作用によって発症すると考えられている。乳児期の IFALD は細胆管での胆汁輸送機構の未熟性や敗血症が主たる原因の胆汁うっ滞型が多く、幼児期以降~成人期の肝障害は脂肪化（non alcoholic steatohapatitis=NASH 型）が主である。IFALD の原因として栄養（タンパク質、必須脂肪酸、カルニチン、コリン、ビタミン E、セレン、グルタミン、タウリ

ン）の不足、栄養（ブドウ糖、脂質、アミノ酸、特に methionine）の過剰、またはさまざまな毒性（フィトステロール、細菌の異常繁殖、マンガン）が考えられている。

IFALD の発症について最近、静脈栄養の脂質成分の関与が注目されており、魚油由来静脈注射用脂肪製剤 Omegaven®, Fresenius Kabi Deutschland GmbH) の IFALD に対する有効性が報告され、その効果が期待されているが、本剤は国内未承認薬で IFALD に対する適応は海外でもとられていない。

## 参考

### 日本小児外科学会の新生児外科集計

日本小児外科学会 2013 年の新生児外科症例の全国調査（心臓血管外科、泌尿器科を含む総 217 施設、3753 例を対象とした調査）によると、静脈栄養（アミノ酸を含む輸液）を必要とした症例は 2352 例で、このうち肝機能障害（程度は不明）を 244 例（10.4%）に認めた。中でも 6 週間以上要した症例は 388 例で、このうち 143 例（36.9%）に肝機能障害を認めた。

## 参考

### 日本小児外科代謝研究会の Omegaven®使用症例調査

2014 年 10 月 31 日に行われた第 44 回日本小児外科代謝研究会における天江らの Omegaven®使用症例調査の報告によると、18 施設を対象とした調査で 13 施設から 74 例の Omegaven®使用例の回答が得られた。内訳は、新生児期の胆汁鬱滞を伴う IFALD に対する投与例が 30 例、乳児期以降の IFALD に対する投与例が 35 例、新生児、乳児期以降を含めた IFALD に対する予防的投与が 9 例であった。改善率は、それぞれ、66,7%、

68.6%、100%で、非改善例の多くは非代償性肝硬変をすでに来している症例であった。

## 参考

### 平成 23、24 年度の研究事業成果、後方視的解析

平成 23 年度厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業、小腸機能不全の治療指針の作成に関する研究(平成 23 年度研究)によって得られた腸管不全症例のデータのうち、発症年齢が 1 歳未満の症例(以下、乳児腸管不全)のデータを抽出し、これらの症例の治療成績、予後後方視的に解析した。また平成 24 年度厚生労働省科学研究費補助金【腸管不全に対する小腸移植技術の確立に関する研究】(平成 24 年度研究)では、腸管不全発症早期に発症する IFALD と IFALD による死亡に関連する因子についての後方視的解析(多変量解析)を実施した。これらの結果を以下に示す。

63 施設より 354 例の調査票を得た。発症年齢が 1 歳未満の症例(乳児例)は 231 例で、これらを対象に後方視的に解析を行った。

男女比は 108 例(46.8%):123 例(53.2%)  
短腸症候群(SB):106 例、運動機能障害(MD):117 例

原疾患:中腸軸捻転(38)、小腸閉鎖症(37)、壊死性腸炎(10)、腹壁破裂(7)、その他 SB(14)、ヒルシュスプルング病類縁疾患(58)、CIIPS(16)、ヒルシュスプルング病(30)、MMIHS(14)、難治性下痢(3)、その他 MD(3)  
発症年齢の平均は  $0.1 \pm 0.1$  歳

調査票記入時の年齢は  $7.9 \pm 7.5$  (0.4-38.0) 歳

調査時、身長:  $103.0 \pm 32.4$  (45.0-173.3)cm、  
体重:  $18.5 \pm 13.0$  (1.6-57.3)kg、BMI:  $15.8$

$\pm 5.8$  (9.2-89.1)

残存小腸長:  $60.1 \pm 51.1$  cm

回盲弁無し(94 例 40.7%)、有(112 例、48.5%)  
欠側(25 例 10.8%)

栄養法は経口栄養が 185 例、経管栄養が 53 例、中心静脈栄養は 147 例、静脈注射用脂肪製剤は 82 例(回答の得られた 55.8%)で施行されていた。

中心静脈栄養は 133 例(回答の得られた 90.5%)で継続中であり、離脱が得られたのは 5 例(SB 4 例、MD 1 例、3.4%)のみであった。

肝機能異常は 125 例(45.5%)に認めた。

IFALD を Bil 2mg/dl の黄疸、食道静脈瘤などの顕性門脈圧亢進症、肝生検で線維化/肝硬変、いずれかを認める場合と定義すると、調査期間中に発症した乳児腸管不全 122 例中、20 例(16.4%)に発症した。

調査期間中 32 例(SB 15 例、MD 17 例)に死亡を認めた。主な死亡原因は肝不全 10 例、敗血症 7 例であった。消化管出血、多臓器不全を含めると乳児発症腸管不全に関連した死亡の約半数は IFALD に関連した死亡であった。

観察期間中に発症した乳児症例(n=122)における IFALD の発症に関連する因子として、残存小腸(cm)(HR 0.97 (0.94-1.00)  $p=0.0266$ )、身長(HR 0.96 (0.93-0.99)  $P=0.0249$ )、経管栄養(HR 3.13 (1.03-9.55)  $P=0.0283$ )、および TB(mg/dl)(HR 1.25 (1.11-1.41)  $P=0.0003$ )、DB(mg/dl)(HR 1.35 (1.14-1.60)  $p=0.0004$ )、ALB(g/dl)(HR 0.50 (0.26-0.98)  $P=0.0438$ )、血小板(万/mm<sup>3</sup>)(HR 0.92 (0.88-0.97)  $P=0.0001$ )と関連した。

乳児症例全体(n=231)では、上記の他に体

重 (HR 0.96 (0.92-1.00) P=0.0465)、静脈栄養 (HR 2.65 (1.00-8.27) P=0.0491)、経口摂取可能 (P=0.0056)、PS (P=0.0033)、腎機能異常 (HR 5.23 (1.79-14.71) P=0.0022) および AST (UI/L) (HR 1.00 (1.00-1.01) P=0.0333)、ALT (UI/L) (HR 1.01 (1.00-1.01) P=0.0081)、TP (g/dl) (HR 0.49 (0.31-0.74) p=0.0007)とも相関した。

## B. 研究方法

### 腸管不全登録症例の前方視的解析

本研究事業の腸管不全登録症例107例を対象とし、前方視的観察研究を行い、腸管不全関連肝障害 (IFALD) の発症とその発症に関与する因子、重症度別の予後、静脈注射用脂肪製剤との関連について解析する。

データの匿名化、対象、研究体制、研究対象者のプライバシー保護などの詳細は主研究に準じる。

### 主評価項目

IFALDの発症

関連する因子として、性別、腸管不全発症年齢、IFALD発症年齢、腸管不全の分類 (原疾患)、残存小腸 (cm)、回盲弁の有無、身長、体重、BMI、入院の有無、外科治療の有無、内科的治療、およびこれらの内容、人工肛門の有無、栄養管理 (静脈および経腸栄養) の内容、カテーテル関連合併症、腎機能障害、肝機能障害、総、間接ビリルビン (TB, DB)、AST, ALT, 総蛋白 (TP)、BUN, Cre, PT-INR, 血小板数などの検査所見、敗血症の有無について評価を行う。

またその重症度として、検査所見、臨床所見、肝生検の所見などを総合した指標を検

討し、その予後、(肝)小腸移植の適応との関連を検討する。

静脈注射用脂肪製剤の使用の有無、量、頻度、内容 (ダイズ由来製剤vs.魚油製剤)との関連を評価し、Omegaven®治療の必要性、適応と限界について検討する。

### 副次評価項目

転帰 (生存または死亡)

高カロリー輸液 (静脈栄養) からの離脱経過時間毎の臨床症状

(肝臓)小腸移植の必要性

### 統計処理、解析方法

生存率、静脈栄養離脱率はKaplan-Meier法を用い、生存、IFALD発症などに関連する因子の解析は単変量Cox回帰分析を行い、ハザード比 (HR) (95%信頼区間) Wald検定のp値を算出した。発症からの経過時間毎の臨床症状、検査所見では、定性変数に2検定、定量変数にはWilcoxon-Mann-Whitney検定のp値を算出する。

### 定義

**腸管不全** (intestinal failure):

何らかの原因、疾病により腸管切除を受け、あるいは先天性の疾患により生まれつき腸管の一部が欠損あるいは壊死に陥っており、残存小腸の長さが75 cm (40 cm)以下となる病態 (短腸症候群) あるいは、何らかの消化器疾患により42日間 (6週間) 以上の静脈栄養を要する病態 (本研究登録では6ヶ月以上静脈栄養を要する症例を登録対象としている)。

**静脈栄養** (parenteral nutrition, PN):

アミノ酸を含む輸液。投与ルート、投与熱量は問わない。

### **腸管不全の発症（時期）:**

先天性の短腸症候群の場合には誕生日、短腸症候群の場合には腸管切除を受けた日、その他（機能的腸管不全など）は（継続的な）静脈栄養が必要となった日をもって腸管不全発症の時期を定義する。

### **腸管不全関連肝機能障害（IFALD）:**

腸管不全により生じる肝機能障害。血清直接ビリルビン値が1.0 mg/ml以上、1週間以上間隔を置いた2回以上の採血で認める場合（胆汁うっ滞）あるいは、門脈圧亢進症（脾腫など）に伴う血小板の減少、消化管出血などを認める場合（肝線維化）。トランスアミラーゼ、GTP、アルカリフォスファターゼなどの持続高値を認める軽症のものについても今回の解析ではIFALDに含めて解析する。

**IFALDの重症度分類**は以下の通りとする（試案）

軽度：AST, ALT, GTP値が正常値から1.5倍以上の状態が1週間以上持続する状態で、黄疸、胆汁うっ滞はなく（直接ビリルビン, d-Bil < 1.0mg/dl）、脾腫、血小板などの血球減少、消化管静脈瘤、腹水の貯留などの門脈圧亢進症に伴う症状を来していない状態。

壊死性腸炎、繰り返すカテーテル感染、クローン病など炎症と炎症性サイトカインに肝臓が長期にわたり曝されている病態では、AST, ALT, GTP値の上昇や黄疸、胆汁うっ滞はない、あるいは軽度にも関わらず肝線維化に伴う病態が潜在的に進行し、肝硬変、肝不全に至る場合があるされており、そのリスクについて今回の検討では前方視的に解析する。

中等度：d-Bilが1.0 mg/dl以上5.0mg/dl未満の黄疸、胆汁うっ滞が1週間以上持続し（1週間以上はなれた2回以上の採血で、d-Bil 1.0 mg/dl）でかつ、脾腫、血小板などの血球減少、消化管静脈瘤、腹水の貯留などの門脈圧亢進症に伴う症状を来していない状態。AST, ALT, GTP値の異常の有無は問わない。

高度：d-Bilが5.0 mg/dl以上の黄疸、胆汁うっ滞が1週間以上持続する場合、あるいは脾腫、血小板（血小板数5万/mm<sup>3</sup>以下）などの血球減少、消化管静脈瘤、腹水の貯留などの門脈圧亢進症に伴う症状を来す、いずれかの病態。

末期肝不全：高度の5.0 mg/dl以上の黄疸、胆汁うっ滞が持続し、内科的治療により制御困難な、血球減少、腹水の貯留、消化管静脈瘤からの出血、繰り返す感染、腹膜炎、高アンモニア血症、肝性脳症、腎不全の合併などを来している病態。

AST と血小板の比(aspartate aminotransferase platelet ratio index= APRI)  
(APRI は(AST/正常上限)/血小板数 [109/l] × 10で算出)

NAFLD fibrosis score、Pediatric end-stage liver disease (PELD, 12歳未満) score、MELD Score (Model For End-Stage Liver Disease, 12歳以上)などの従来の重症度スコア、予後予測因子と比較し、検討する。  
IFALDの軽快：上記のIFALDに伴う症状（胆汁うっ滞、肝線維化に伴う門脈圧亢進症状）が1週間以上認めなくなった状態。

静脈栄養からの離脱：臨床的に静脈栄養（アミノ酸を含む輸液）の必要性が1週間に1回未満となった状態が持続し、かつ静脈栄養中止に伴い栄養欠乏に伴う成長発育障害

などを認めない状態。補液や電解質の補正、ビタミン、微量元素のみの定期的な投与はなってもよい。

本研究は前向きコホート（観察）研究であり、腸管不全の治療には介入しない。治療方法の選択については、患者の年齢、全身状態、対象疾患の組織学的所見等に基づいた、医師の判断に一任するものとする。行われた治療について、治療方法、薬剤などの投与量、投与期間等、検査所見の情報（データ）を収集する。

## C . 研究結果

### 登録データの集積状況：

2013年4月30日より2014年3月31日までに34施設より107例の腸管不全症例が本研究事業に登録され、2014年12月31日まで275～609日間のフォローが継続されているが、フォローアップのデータは集積、解析中である。

### 登録症例の内訳：

男/女 = 55/52、年齢は11ヶ月～73歳、平均15.6歳、中央値10歳、19歳未満の小児症例が78例、2歳未満の乳児症例が11例であった。短腸症候群が45例、腸管運動機能障害が60例（2例は短腸症候群を合併）、その他の腸管不全が4例であった。

短腸症候群の内訳は、中腸軸捻転が20例と最も多く、先天性腸閉鎖症が3例、壊死性腸炎（NEC）が1例、腹壁破裂が2例と欧米に比べ少なく、上腸間膜同静脈血栓症が1例、クローン病が7例、その他の短腸症候群（原因不明の捻転、腸管壊死、放射線腸炎、ベーチェット病など）が11例であった。

腸管運動機能障害の内訳は広範腸管無神経節症（ヒルシュスプルング病）が10例、ヒル

シュスプルング病類縁疾患が50例と多く、慢性特発性偽性腸閉塞症（CIIPS）22例、腸管神経節減少症21例、巨大膀胱・小結腸・腸管蠕動低下症候群（MMHS）が5例であった。その他の腸管不全は2例が難治性下痢、潰瘍性大腸炎と潰瘍性大腸炎からクローン病に移行した症例がそれぞれ1例であった。

### 登録時データの集計結果：

7例を除く100例に何らかの（腸管切除、人工肛門造設など、中心静脈カテーテル留置を除く）外科手術が行われていた。

登録時前例に静脈栄養が施行されており、静脈注射用脂肪製剤を投与されている症例が59例、うち6例にOmegaven®が投与されており、1例ではダイズ由来脂肪製剤と併用されていた。

経腸・経口栄養は88例に施行されていた。経口摂取なしの症例は22例、医師により絶食が指示されている症例を8例に認めた。登録時の検査所見で、ALT>80 IU/Lの症例は33例、直接Bil>1.0 mg/dl以上の黄疸、胆汁うっ滞は3例、血小板数10万/mm<sup>3</sup>未満は5例、血小板数5万/mm<sup>3</sup>未満を1例に認めた。PT-INR>1.5は4例であった。血清アルブミン3.0g/dL未満は4例。

経過中1週間以上持続する直接Bil>1.0 mg/dl以上の黄疸、胆汁うっ滞を認めた症例は14例、中等度以上、F2以上のIFALD症状を認めた症例は15例、脾腫を2例、肝性脳症を1例、腹水、食道静脈瘤を認めた症例はなかった。

肝生検は11例に施行され、9例に異常を、4例にF2以上の線維化、2例に30%以上の脂肪化を認めた。

60例に登録1年以内に敗血症を認め、うち58例はカテーテル関連血流感染症であった。

中心静脈ルートの閉塞を42例に認めた。

### **多変量解析とフォローアップデータの解析：**

IFALD、死亡/生存、静脈栄養離脱に関する因子の解析とフォローアップデータの解析は、現在解析中である。

## **D . 考察**

### **1 ) 本邦における腸管不全、IFALDの発生数の推測**

本邦における腸管不全症例の発生数とその実態はこれまで不明である。

平成 23 年度および 24 年度の研究の結果から、平成 23 年度研究におけるアンケートは本邦小児腸管不全の 20~40%を網羅していると推測され、1 歳未満に発症の腸管不全の発生数を年間 70~200 例と推定した。カナダからの報告では、先天性/新生児発症の短腸症候群の発生頻度は 10 万出生に 24.7 例とされており、これを本邦の年間出生数 107 万人に当てはめると先天性/新生児発症の短腸症候群だけで年間約 250 例発生すると算定される。

また腸管不全の肝不全による死亡率から、国内の IFALD から肝不全に至り死亡する症例数を年間約 30~120 例(乳児年間 20~45 例、4 歳まで年間 30~85 例、全体で 50~120 例と推定)、これは先の文献で、4 歳までに 10 万出生あたり年間 2.0 例が新生児短腸症候群に関連した原因(その多くが肝障害)で死亡し、乳児(小児)全体の死亡の 1.3%を占めると言う結果からも、妥当と考えられた。

日本小児外科学会学術先進医療検討委員会の 2013 年新生児外科症例登録および NCD (national clinical database)によって調

査される新生児腸管不全の発生数および本研究登録事業からもより正確な腸管不全の発生数、と肝不全などによる死亡数に関するデータがえられるものと期待される。

Omegaven®は国内未承認薬であるが、すでに少なくとも 80 例近い患者(おそらく実際には 100 例以上)に対し使用され、その奏効率は 70%と極めて高い。Omegaven®を含めた腸管不全管理の向上により、腸管不全による死亡率は今後減少することが予想されるが、一方で静脈栄養への依存度が高く、離脱が困難な重症でかつ、長期にわたる静脈栄養管理を要する症例は今後、増加するものと考えられる。(肝)小腸移植の適切な時期での適応を含めた腸管不全管理は、今後極めて重要な課題となるであろう。

### **2 ) IFALDの発症機序**

IFALDの発症機序に関連する2つの説について以下に示す。

エイコサノイドと呼ばれる一連の脂質メディエーターは細胞侵襲後の炎症反応に関与する。生物学的に活性な必須脂肪酸のうち最も興味深いのが 6系脂肪酸であるアラキドン酸(AA)と 3系脂肪酸であるエイコサペンタエン酸(EPA)である。長鎖脂肪酸からリポキシゲナーゼによって産生されるエイコサノイドは、その由来に応じ炎症において異なる作用を発揮する。3系脂肪酸由来エイコサノイドは 6系脂肪酸由来エイコサノイドよりもはるかに炎症や免疫抑制を起こしにくい。炎症作用も免疫抑制作用もない最適な 6系脂肪酸/3系脂肪酸比は約2:1と考えられる。ペニバナ油(370:1)やそれほどではないがダイズ

油（7：1）のような 6系脂肪酸比率の超過は、免疫抑制反応や炎症性反応を惹起しやすい。従来のダイズ油由来脂質エマルジョンを補う本剤は刺激後の多形核白血球でEPA由来エイコサノイドを増やすことが証明されている。静脈栄養レジメン外の本剤単独使用は乾癬、アトピー性皮膚炎、慢性腸疾患、関節リウマチといった炎症性疾患患者の病態を改善した一方で、嚢胞性線維症患者には意味のある作用を及ぼさなかった。非アルコール性脂肪肝患者の組織脂質において 6系脂肪酸/ 3系脂肪酸比の増加が判明した。つまり 6系脂肪酸の過剰摂取とそれに由来する炎症メディエーターがIFALDの発症に寄与している可能性がある。

植物油に由来する静注用脂質エマルジョンは、胆汁うっ滞性肝損傷に直接寄与する可能性のあるフィトステロールを少量含む。植物油由来脂質エマルジョンが投与されている患者のフィトステロール血中濃度は高く、このフィトステロール血中濃度上昇と脂質エマルジョン用量がIFALDの発現および重症度に関係するようである。*in vitro*試験および*in vivo*動物試験から、フィトステロールの静脈内投与が胆汁酸分泌の減少および分泌機能の低下に関係することが示されている。しかし、ヒトにおける肝異常との特異的な相関はまだ立証されていない。植物油由来の市販脂質エマルジョンに含まれるフィトステロール量は季節によって変動するのに対し、本剤のような純粋魚油由来脂質エマルジョンはフィトステロールをまったく含まない。

上記の仮説はまだ十分証明されていない。疾患としての IFALD は十分記述されているが、その原因は未だ明らかでない。最近の研究は、 3 系脂肪酸を多く含む本剤のような静脈栄養が有益である可能性を示している。

本剤は 3 系脂肪酸を多く含んだ脂肪製剤で、魚油が原料となっている。胆汁流出の改善、脂肪化の減少、免疫抗炎症作用、といった機序により胆汁うっ滞、肝炎、線維化を減らすと考えられている。同剤の肝障害に対する臨床効果は海外で報告されており、Diamondらは75%、Guraらは61%で高ビリルビン血症の改善が見たと報告している。しかし、大豆油由来製剤の中止と 3 系の導入のどちらに効果があるか結論は出ておらず、必須脂肪酸の補充に大豆油由来製剤を少量継続したほうがよいとの指摘もあり、今後、検討すべき点は多い。

### 3 ) IFALD に対する Omegaven®の有効性(文献的考察)

本剤の IFALD に対する有用性示す国内外の臨床研究とその経緯に関して、その概要を下記に示す。

海外での IFALD に対する IND( Investigational New Drug Application ) 臨床試験

(1) ボストン小児病院におけるコンパッショネートユースの経緯

2002年にボストン小児病院の研究チームが緊急 INDにより、米国で初めて栄養補給目的で小児患者に本剤を投与した。この患者はダイズアレルギーで、必須脂肪酸欠乏を起こしはじめており、本剤がダイズ油を含まない唯一入手可能な脂質エマルジョンであった。投与は 0.2 g/kg/日で開始され、



0.67 g/kg/日まで増量された。本剤投与は計 57 日に及び、患者の必須脂肪酸欠乏は改善され、本剤に帰しうる有害事象は発現しなかった。

( Gura KM, Parsons SK, Bechard LJ, Henderson T, Dorsey M, Phipatanakul W, Duggan C, Puder M, Lenders C. Use of a fish oil-based lipid emulsion to treat essential fatty acid deficiency in a soy allergic patient receiving parenteral nutrition. Clin Nutr. 2005 Oct; 24(5):839-847. )

この最初の治療成功例において、本剤投与期間中に肝酵素およびビリルビンが減少したのを見て、ボストン小児病院の研究チームは、本剤が肝臓に及ぼす影響を動物モデルで研究した。その結果、魚油を静脈内投与したマウスでは、ダイズ油を静脈内投与したマウスに比べて、肝臓の脂肪量のはるかに少ないことがわかった。魚油の静注は、肝臓を脂肪による障害から守ることが分かった。

( Alwayn IPJ, Andersson C, Zauscher B, Gura K, Nose V, Puder M. Omega-3 fatty acids improve hepatic steatosis in a murine model: Potential implications for the marginal steatotic liver donor. Transplantation 2005b; 79: 606-608. )

2004 年にボストン小児病院において、IFALD 患者が本剤による治療に初めて成功した。この患者とその後の IFALD 患者 32 名に対し、個別の緊急 IND により本剤が投与された。これらの患者では、ダイズ油由来脂質エマルジョン ( 3 g/kg/日 ) に代えて、唯一の静注用脂肪として本剤 ( 1 g/kg/日 ) が投与された。

(2) ボストン小児病院におけるコンパッショネートコースの概要

1) Gura ら ( 2006 ) は、ダイズ油由来脂質エマルジョン 3 g/kg/日を含む静脈栄養施行後に胆汁うっ滞を発現した早産児 2 名の治療における本剤のコンパッショネートコース使用を報告した。直接ビリルビン濃度 2 mg/dL 以上が胆汁うっ滞と定義された。症例 1 には熱量の 50%以上、症例 2 には 100%が静脈栄養として投与された。どちらの患者においても肝障害治療目的で本剤を漸増し、目標とする 1 g/kg/日まで投与した。どちらの患者においても 60 日以内に胆汁うっ滞は軽快し、肝酵素および直接ビリルビン濃度は正常化した。治療開始時に高かった CRP 値は、肝酵素値が正常化する直前に低下した。どちらの患者の腸管不全 ( 静脈栄養 ) 関連肝障害も改善したが、その後も静脈栄養が続く限り本剤が継続使用された。症例 1 は移植待機リストから除外されたが、まだ静脈栄養を受けている。症例 2 はその後静脈栄養から離脱することができた。

( Gura KM, Duggan CP, Collier SB, Jennings RW, Folkman J, Bistran BR, Puder M. Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease in two infants with short bowel syndrome using parenteral fish oil: implications for future management. Pediatrics 2006; 118: e197-e201. )

2) 引き続き Gura ら ( 2008 ) は、静脈栄養施行中に胆汁うっ滞 ( 血清中直接ビリルビン 2 mg/dL 以上 ) を発現した乳児 18 名における本剤投与の安全性および有効性を、静脈栄養施行中に胆汁うっ滞を発現した乳児

21名の歴史対照と比較した。本剤投与群の患者には、まず 0.5 g/kg/日の本剤を 2 日間投与して様子を見、その後維持用量として、1 g/kg/日、12 時間投与まで増量した。試験組入れ基準を静脈栄養施行期間 30 日以上とした。対照群は、ダイズ油投与例およびベニバナ油とダイズ油を投与した例とし、それらの例では 1~4 g/kg/日が 24 時間で投与されていた。本剤投与群における胆汁うっ滞再発までの期間は 9.4 週で、歴史対照群の 44.1 週に比べて有意に短かった ( $p = 0.002$ )。FRE 3 群では 2 名が死亡し、肝移植に至った例はなかった。歴史対照群では 7 名が死亡し、2 名が肝移植されたと記録されている。本剤投与群における肝関連死亡はなかったが、歴史対照群の 6 名が肝関連の原因で死亡した。高用量 (1 g/kg/日) の長期 (4 週) 使用にもかかわらず、必須脂肪酸欠乏も出血時間の延長も生じなかった。

(Gura KM, Lee S, Valim C, Zhou J, Kim S, Modi BP, Arsenault DA, Strijbosch RA, Lopes S, Duggan C, Puder M. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatrics*. 2008; 121:e678-86.)

### (3) 歴史対照との比較 (ボストン小児病院およびベイラー医科大学の IND 試験)

#### 1) 対象および方法

腸管不全 (静脈栄養) 関連肝障害は患者数の少ない希少疾病であり、臨床試験実施が難しい。その後ボストン小児病院およびベイラー医科大学で行った IND 試験が比較的まとまった症例を集積している。後ろ向き

ではあるが、歴史対照 (ヒストリカルコントロール) との比較を行っている。

• IND #73,488 による、ボストン小児病院における 137 例 (個別の緊急使用 IND から移行した患者 6 例を含む) の試験

• IND #73,488 および IND #102,843 による、ベイラー医科大学における計 61 例の試験  
以下のような比較により評価した。

ボストン小児病院で 2000~2007 年に静脈栄養投与を受けた 2 歳未満の小児から歴史対照を選んだ。これら 47 名の歴史対照はいずれも 2~4 g/kg/日の Intralipid (註: ダイズ油製剤) 投与を受け (1~2 例が 1 g/kg/日)、腸管不全 (静脈栄養) 関連肝障害 (直接ビリルビン濃度 2 mg/dL 以上と定義) を発現した患者であった。ボストン小児病院で本剤約 1 g/kg/日による治療を受けた腸管不全 (静脈栄養) 関連肝障害患者 137 例と、上記歴史対照群とを比較する。

ベイラー医科大学の試験では、患者計 61 例名のうち最近の 17 例においては、最初に Intralipid を 1 g/kg/日に減量することが行われた。この Intralipid 投与はこれら 17 例に奏効せず、FRE 3 1 g/kg/日に切り替えられた。この Intralipid 減量患者 17 例を対照として、ベイラー 医科大学で本剤 1 g/kg/日投与のみを受けた患者 44 例と比較する。

加えてボストン小児病院では、2007 年 1 月から 2011 年 6 月までに新生児集中治療室で Intralipid 投与を受けた全患者のカルテを後向きに調査した。29 例が 1 g/kg/日以下、31 例が 3 g/kg/日以上 Intralipid 投与を受けていた。これら 2 群の比較を補助データとして用い、Intralipid を減量投与することで IFALD を予防または治療でき

るものかどうかを評価し、本剤でみられた効果が投与された脂肪量の減量によるものではなく、本剤自体によるものかどうかを検討する。

ボストン小児病院で実施された試験は、これまで米国を含む世界中で行われた IFALD 臨床試験の中で患者数が最も多い試験である。本剤は約 1 g/kg/日の用量で投与され、ダイズ油は 2~4 g/kg/日の用量で投与されていた。

直接ビリルビン濃度 2 mg/dL 以上と定義した IFALD 患者において、ベイラー医科大学とボストン小児病院で行った臨床試験から、本剤の有効性および安全性が示された。

ベイラー医科大学では、本剤投与により腸管不全（静脈栄養）関連肝障害が軽快するまでの期間は、平均 46 日であった。

ボストン小児病院では、本剤投与により腸管不全（静脈栄養）関連肝障害が軽快するまでの期間は、平均 72 日であった（プロトコール適合集団）。

ダイズ油を投与した歴史対照では、腸管不全（静脈栄養）関連肝障害軽快までの期間は有意に長く、平均 140 日であった。

ベイラー医科大学では、本剤投与により腸管不全（静脈栄養）関連肝障害が最終的に軽快した率は、73%であった。

ボストン小児病院では、本剤投与により腸管不全（静脈栄養）関連肝障害が最終的に軽快した率は、85%であった（プロトコール適合集団）。

ダイズ油を投与した歴史対照では、腸管不全（静脈栄養）関連肝障害が最終的に軽快した率は、54%であった。

ボストン小児病院における本剤投与群のベースラインにおける直接および総ビリルビ

ン濃度また肝酵素は、歴史対照に比べて高かった。本剤投与群はすでに胆汁うっ滞がより進行していたにもかかわらず、ダイズ油投与群よりも多くの患者の IFALD をより早く軽快した。

多くの場合 IFALD が軽快後も栄養補給目的で本剤投与が続けられるため、長期にわたる安全性データの利用が得られる。ボストン小児病院では 44.5%の患者が 6 ヶ月間まで本剤を投与され、25%の患者では 6~12 ヶ月間投与を受けていた。

ボストン小児病院での本剤投与群（プロトコール適合集団）における死亡率は 5.8%（86 例中 5 例）、ダイズ油歴史対照群における死亡率は 17%（47 例中 8 例）であった。本剤投与群の安全性評価可能集団における死亡率は 24%であった（51 例中 12 例）。死亡率が高く出た理由は、重篤な患者が含まれていたためと思われる。

また、本剤投与群の移植率もダイズ油歴史対照群に比べて低かった。しかしながら、移植の実施はドナー臓器の入手可能性、待機リスト中の患者順位、ドナーとレシピエントの適合性その他様々な因子に左右される。

同一施設（ボストン小児病院）内で、Intralipid 1 g/kg/日以下の投与と、高用量の Intralipid 投与とを比較した補助データからは、ダイズ油の投与量を減らしても結果は向上しなかった。さらにベイラー医科大学の経験からは、ダイズ油を本剤と同等の用量（1 g/kg/日）で使用しても IFALD に対する効果はなく、IFALD を軽快するには本剤に切り替えることが必要であった。

(4)PNAC/IFALD を呈した乳児の治療における魚油由来静注用脂肪製剤 (FOLP) とダイズ由来製剤 (SLP) との二重盲検無作為比較試験 (RCT)

2 週間以上の静脈栄養を要し、直接ビリルビン濃度 2 mg/dL 以上の黄疸、胆汁鬱滞を来した PNAC/IFALD 患者を対象に FOLP と SLP の効果を比較する二重盲検無作為比較試験を実施した。それぞれ FOLP と SLP 1.5g/kg/日投与した。主要評価項目は治療 4 ヶ月間での PNAC の軽快、副次評価項目として、肝機能検査値の改善速度 (率)、患児の成長関連指標、血中脂質分画と晩期の敗血症について検討した。FOLP 群 9 例、SLP 群 7 例の比較を行った (試験期間中に FOLE の効果が明確となり、試験に参加する患児がいなくなったため途中で計画していた試験を打ち切り解析した)。治療 4 ヶ月間の PNAC 改善率に有意差を認めなかったが、直接ビリルビン、ALT の改善速度は SLP 群に比べ FOLP 群で有意に速かった (13.5 vs. 0.6  $\mu\text{mol/l/week}$ , 9.1 vs. 1.1 IU/l/week,  $p=0.03$ )。PNAC の改善に伴う経腸栄養の増量は FOLP 群の患児で有意にはやかった。静脈栄養に依存している患児における PNAC の進行は SLP を FOLP に置き換えることにより軽快し、経腸栄養の割合を増量することが可能となる。静脈栄養に依存している患児においては、SLP を FOLP に置き換えることを考慮すべきである。

(Lam HS1, Tam YH, Poon TC, et al. A double-blind randomised controlled trial of fish oil-based versus soy-based lipid preparations in the treatment of infants with parenteral nutrition-associated cholestasis.

Neonatology. 2014;105(4):290-6.)

(5)その他の施設での IFALD に対する臨床報告

本剤による IFALD 治療成功の最初の報告がボストン小児病院から発表されたのち、北米を中心に、幾つかの症例報告が発表されている。

1) Ekema ら 2008 (イタリア、症例報告):  
ダイズ油を含む静脈栄養を 3 ヶ月受けて IFALD を発現した短腸症候群患者 1 名の症例報告。本剤投与 0.2 g/kg/日を開始し、その後最高 1.5 g/kg/日まで漸増した。直接ビリルビン濃度 2 mg/dL 以上と定義した胆汁うっ滞は、静脈栄養中断 (周期的静脈栄養) 後に長期の静脈栄養を要したものの、8 ヶ月の本剤療法後に軽快した。発表時点ではまだ投与継続中であった。

(Ekema G et al. Reversal of severe parenteral nutrition-associated liver disease in an infant with short bowel syndrome using parenteral fish oil (Omega-3 fatty acids) J Ped Surg 2008; 43:1191-1195.)

2) Calhoun & Sullivan 2009 (米国、症例報告):  
ダイズ油を含む静脈栄養の投与期間中に腸管不全 (静脈栄養) 関連肝障害を発現した短腸症候群の 17 ヶ月児に本剤が投与された。当初ビリルビン濃度およびアミノトランスフェラーゼ濃度が高かったが、本剤投与開始から 2 ヶ月後に低下し続け、その後正常化した。連続 7 ヶ月の治療後に経口摂取が可能になり、本剤による静脈栄養が中止された。報告時点で静脈栄養中止から 2 ヶ月が

経過していた。

(Calhoun AW, Sullivan JE. Omegaven for the treatment of parenteral nutrition associated liver disease: a case study. J Ky Med Assoc. 2009;107:55-57.)

- 3) Cheung ら 2009 (香港、4例の報告): 腸管不全で静脈栄養が必要な乳児4名で、Intralipid 3 g/kg/日投与期間中に胆汁うっ滞が発現し、本剤 1 g/kg/日への切り替えが行われた。4名中3名の胆汁うっ滞は完全になくなり生存したが、腸炎が完治せずに敗血症を繰り返した1名は本剤が奏効せず、末期肝不全で死亡した。本剤の忍容性は良好で、脂肪酸欠乏を起こした乳児はいなかった。

(Cheung HM et al. Rescue treatment of infants with intestinal failure and parenteral nutrition-associated cholestasis (PNAC) using a parenteral fish-oil-based lipid. Clin Nutr 2009; 28:209-212.)

- 4) Diamond ら 2009 (カナダ、12例): 腸管不全(静脈栄養)関連肝障害発現後に本剤 1 g/kg/日の単独投与または Intralipid 1 g/kg/日との併用投与を受けた乳児12名の後向き解析。本剤と Intralipid が併用された患者4名、および Intralipid が中止さ本剤 1 g/kg/日だけを脂質投与とした5例の計9例において胆汁うっ滞が軽快した。残る3例は本剤 3 投与継続中に腸移植を受けた。腸管不全(静脈栄養)関連肝障害が軽快した9例での軽快までの期間(直接ビリルビン濃度が0 mg/dLになるまでに要した期間)の中央値は24週であっ

た。本剤に帰しうる合併症が認められた患者はいなかった。

(Diamond IR et al. Changing the paradigm: Omegaven for the treatment of liver failure in pediatric short bowel syndrome. JPGN 2009; 48:209-215.)

- 5) Chung ら 2010 (香港、本剤による治療を受けた4例): 重度短腸症候群で静脈栄養投与を受けている間に胆汁うっ滞を発現した小児患者4名に本剤による治療が行われた。4例全員のビリルビン濃度が本剤 3 1 g/kg/日投与開始後に有意に低下した。3例の胆汁うっ滞がなくなり、静脈栄養の最初から本剤が使われた1例では胆汁うっ滞が発現しなかった。2例の静脈栄養が12ヵ月後および15ヵ月後に打ち切られた。それ以外の患者は5ヵ月後および6ヵ月後に退院したが、静脈栄養を継続したかどうかは報告されていない。

(Chung PHY et al. Clinical experience in managing pediatric patients with ultra-short bowel syndrome using omega-3 fatty acids. Eur J Pediatr Surg 2010; 20:139-42.)

- 6) Mallah ら 2010 (米国、本剤による治療を受けた1例): IFALD 治療のために本剤投与を受けた短腸症候群の乳児1例において、有棘赤血球貧血1例が報告された。本剤投与中止後も貧血は持続したが、輸血は不要であった。有棘赤血球貧血は本剤中止から6ヵ月後に軽快し、因果関係を否定することができなかった。この患者は23週にわたって本剤 1 g/kg/日投与を受けたが、この投与期間

は Puder ら (2009) が報告した範囲内であった。その後、有棘赤血球貧血の新たな報告例はない。

(Mallah HS et al. Parenteral fish oil-associated burr cell anemia J Pediatr 2010; 156:324-326.)

- 7) Soden ら 2010 (米国、本剤による治療を受けた 2 例): IFALD および慢性腸管不全の患者 2 例に本剤を使用した報告。患者 1 はヒルシュスプルング病で、敗血症を繰り返していた。生後 7 ヶ月で胆汁うっ滞が発現し、本剤が投与された。生後 24 ヶ月で再度行われた 2 回目の肝生検で、ステージ 3~4 の肝線維症に進行しており、ビリルビンが 2 mg/dL 未満に減少したにもかかわらずアミノトランスフェラーゼの上昇が持続した。患者 2 は微絨毛封入体病 (microvillus inclusion disease) で静脈栄養を必要とした。生後 9 ヶ月で本剤投与が開始された。生後 12 ヶ月で再度行われた肝生検で広範囲の線維性架橋形成が見られたが、炎症および胆汁うっ滞は改善していた (直接ビリルビン 2 mg/dL 未満)。どちらの患者においても胆汁うっ滞の生化学的および組織学的徴候は改善していたが、肝生検では肝線維症の所見が認められた。両例とも胆汁うっ滞が最もひどかった本剤投与開始時には生検を行っていない。腸管不全 (静脈栄養) 関連肝障害未治療のあいだに肝障害は進行するものであり、本剤投与開始時の肝障害の程度は初回生検時より大きかったものと推定される。したがって投与開始時の線維症がその後の生検時と同程度だったか判断することはできない。

(Soden JS et al. Failure of resolution of portal fibrosis during omega-3 fatty acid lipid emulsion therapy in two patients with irreversible intestinal failure. J Pediatr 2010; 156:327-331.)

- 8) Sigalet ら 2011 (カナダ、本剤による治療を受けた 14 例): 2006~2009 年に定められたプロトコールに基づき、前向きに静脈栄養施行した腸管不全患者 31 名を、1998~2006 年に Intralipid 投与を受けた IFALD 患者 33 名の歴史コホートと比較した報告。集学的治療チームおよびプロトコールに基づく治療戦略を導入した 2006 年以降、胃壁破裂および新生児腸手術の患者における生存率は 100% に上昇し、どの患者にも IFALD は発現しなかった。プロトコールに基づく治療を受けた患者 31 例中 14 例が本剤 1 g/kg/日の投与を受けた。そのうち 7 例の本剤投与は 60 日を超えた。重度短腸症候群の患者 1 例において、4 ヶ月間の本剤投与後に必須脂肪酸の欠乏を示す生化学的所見 (トリエン/テトラエン比の上昇) が得られ、再び Intralipid (1 g/kg/日) に切り替えられた。それ以外のすべての患者のトリエン/テトラエン比は正常なままで、容認可能な脂肪酸プロファイルが示唆された。これらの患者の血液検査および生化学検査ではビリルビンおよび ALT に改善が見られ、血小板、出血パラメータ、トリグリセリドおよび成長プロファイルへの悪影響はなかった。
- (Sigalet D, Boctor D, Brindle M, Lam V, Robertson M. Elements of success

sful intestinal rehabilitation.  
J Pediatr Surg 2011; 46:150-156.)

#### (6) 日本での IFALD に対する臨床使用例

本剤は日本では未承認薬であるが、医師が個人輸入によって入手し、IFALD の患者に使われている。公表文献から、5 例についてその内容がつかめたので、文献よりその部分を引用する。

##### 1) 東北大学 小児外科 (3 例)

和田基、他「肝機能障害を伴う短腸症候群に対する 3 系脂肪製剤の効果」小児外科 42(9)975-978, 2010)

表 患者背景 (入院時)

症例	年齢/性	原疾患	残存小腸 (cm)	PN (月)	体重 (kg) (SD)	肝病理	D-Bil (mg/dl)	ALT (IU/L)	血小板数 (万/μl)	HH15/LHL15
1	2ヶ月/男	胆道閉鎖 小腸壊死	8	2	2.7	胆汁鬱滞 肝細胞障害 線維化 (F2)	5.3	39	13.6	0.75/0.80
2	3歳 2ヶ月/女	壊死性膵炎	5	38	6.5 (-5.2)	線維化 (F3)	0.3	80	2.2	0.67/0.87
3	7歳 11ヶ月/男	中腸軸捻転	10	95	14.5 (-2.3)	NASH (F3)	0.4	89	5.7	0.78/0.73

NASH: non-alcoholic steatohepatitis.  
HH15: <sup>125</sup>I-galactosyl human serum albumin (GSA) シンチグラフィにおいて換算後 15 分後と 3 分後の心臓カウント比で検出の血中停留の指標。正常は 0.61 以下で、数値が高いほど肝障害は高度。  
LHL15: GSA シンチグラフィにおいて換算後 15 分後の肝臓のカウントと心臓+肝臓のカウントで除したものを、肝予備能の指標。正常は 0.91 以上。数値が低いほど肝障害は高度。

本剤の投与期間は 0.5 ~ 11 カ月であった。本剤の投与期間中、本剤の投与に関連した副作用や合併症を認めなかった。

< 症例 1 > は本剤の投与開始時にはすでにカテーテル感染を契機に肝機能障害が急速に進行し、低血糖や消化管出血、心不全を合併した末期の肝不全をきたしており、十分な投与を行うことができず、その効果を確認できないまま、生後 9 カ月時に肝不全で死亡した。

< 症例 2 > は当科紹介入院後ただちに本剤の投与を 0.5g/kg/日 から開始し、1.4g/kg/日まで増量した。本剤投与開始後、体重は増加、栄養指標も改善した。肝機能も改善傾向にあり、血小板数も 5 万/mm<sup>3</sup> 前後で安定している。一時ダイズ由来脂肪製剤を併用したが、血中脂肪酸分画は本剤の単独投

与でも良好なプロファイルを示した。本剤の効果により IFALD は軽快し、経口、経腸栄養も少しずつではあるが増量できているが、静脈栄養への依存度は已然高く、腸管からのバクテリアルトランスロケーションによると考えられるカテーテル感染を繰り返している。現在、本剤の投与を継続しつつ、脳死ドナーからの小腸単独移植を待機している。

< 症例 3 > は本剤投与による著明な肝機能障害の改善は認めないものの、進行は抑制されたと考えられ、本剤投与期間中体重は徐々にではあるが増加しており、肝機能障害の進行症例でも本剤は一定の効果があるものと考えられた。しかし繰り返す消化管出血などのため、経口、経腸栄養を増量することができず、静脈栄養への依存度は高く、本剤投与開始後数ヶ月後より感染を契機に肝機能障害は急速に進行し、現在脳死あるいは生体ドナーからの肝臓 - 小腸移植を予定している。

##### 2) 秋田大学 小児外科 (1 例)

森井真也子、他「腸管不全合併肝障害に対して -3 系脂肪製剤を投与した 2 症例の検討」小児外科 43(4)380-387, 2011

##### < 症例 1 >

6 カ月の男児、37 週 6 日、体重 3,162g で出生。広範囲型 Hirschsprung 病による短腸症候群、残存小腸 35cm であり、空腸人工肛門で管理している。術後 7 日目より母乳および成分栄養剤による経腸栄養を開始した。しかし、便量は投与量の 2 倍から 3 倍、体重あたり 100 g 以上におよび、経腸栄養を増量できなかった。

(中略)

従来使用していた大豆油由来脂肪製剤

(1g/kg/日)の投与に加え、エパデール(EPA)の内服を40mg/kgより開始し、100mg/kgまで増加したが、血漿中の脂肪酸組成に変化はなく、腸管吸収不全のため有効に作用しないと考えられた。内服開始から9週目に大豆由来脂肪製剤およびエパデール内服を中止し、本剤の投与を開始した。この際、腸炎、中心静脈カテーテル感染があり、カテーテルを抜去した。しかし、腸液漏出を補うため、1日の水分投与量は200ml/kg以上を必要としており、腸液還元液を10%ブドウ糖液および電解質で作成し、静脈栄養量を減ずることなく管理し体重減少もほとんどなかった。本剤は0.7g/kg/日から開始し、3週間で1g/kg/日まで増量した。投与開始8週ころより、緩やかに体重が増加し始めた。経過中、経腸栄養は、明治MCTフォーミュラを約30~40kcal/kg/日で投与し、投与量の2~3倍の排便が続いている。

(中略)

腹部超音波検査を-3系脂肪酸投与開始から3週、11週、15週に施行した。内服加療中の3週には、無収縮胆嚢と、肝内胆管拡張、胆嚢内に充満する胆泥(図5A)を認めた。本剤開始後の11週には、胆嚢内にエコーリースペースを認め始め(図5B)、15週には超音波検査で胆嚢内の胆泥は完全に消失し、哺乳後には十分に収縮するようになった。胆内胆管の拡張も消失した(図5C)。このあいだ、便には胆砂が断続的に排池された。

生化学検査において、AST、ALT、D.Bil値は徐々に改善し17週には正常化した(図6)。その後も現在にいたるまで8カ月間、ほぼ正常範囲を保っている。また、血中フェリチン濃度は300~800ng/mlを推移し

一度も正常化したことはなかった。9週に輸血を施行し、一時異常高値となったが急速に改善し、肝機能の改善と同時に正常化した。



図5 腹部超音波所見(症例2)  
A. 3週、胆嚢内に胆泥が充満している。  
B. 11週、胆嚢内に echo free space が出現した。  
C. 15週、胆泥は完全に消失した。  
GB: gall bladder

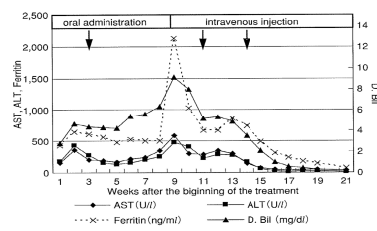


図6 血液生化学所見(症例2)  
基準値: AST, 15~38 U/l, ALT, 8~42 U/l, Ferritin, 50~200 ng/ml, D. Bil, 0.1~0.5 mg/dl.

### 3) 宮城県立こども病院 外科(1例)

天江新太郎、他「短腸症候群のリハビリテーションプログラム」小児外科43(4)440-445,2011

<症例1>ではGOT/GPT/-GTPの上昇が持続しているため本剤を使用し、一時的な軽快が認められた。現在、低身長であるためGH療法を行っているが、改善がなくENを促進する目的でSTEPの適応について検討中である。

本剤は国内未承認薬であるが、すでに国内20~30の施設で数十例のIFALD症例に対し、使用されていると推測される。本分担研究において、本剤使用症例の詳細や効果についての調査を企画したが、研究期間内には実施することができなかった。



(7) 最近の IFALD/PNAC/Fish oil lipid emulsion に関する報告

欧州の乳児腸管不全/肝機能障害 (IFALD) の治療成績に関する報告

【背景】小児の腸管不全、なかでも先天性あるいは新生児、乳児期に発症した腸管不全は早期に肝機能障害 (腸管不全関連肝機能障害 = intestinal failure associated liver disease (IFALF)) を来たしやすく、その治療が困難であることが知られている。

【目的】外科(手術を受けた)乳児症例で、静脈栄養管理を必要とした症例を対象に IFALD の発症頻度、重症度、予後 (予測因子) 原疾患

【対象と方法】

対象: PN を 28 日以上必要とした外科症例  
短腸症候群 (+ 腸管機能不全)

年齢: ~乳児以下の症例

方法: retrospective single-center cohort study

期間: 2006 年 1 月~2010 年 12 月

IFALD の定義: Type 1 (early): 6 週間以上持続する alkaline phosphatase (ALP) の上昇 (正常上限の 1.5 倍以上)

Type 2 (established): 上記に加え、総ビリルビン 50  $\mu\text{mol/L}$  以上 (直接ビリルビンは総ビリルビンの 50% 以上) の上昇

Type 3 (late): 上記に加え末期の臨床的に肝病態を呈するもの

(British Society of paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines)

静脈栄養は ESPEN などの guidelines に則り、個々の症例に応じた tailor made の処方  
静脈用脂肪製剤は 20% Intralipid (ダイズ油由来) が基本

ALP,  $\gamma$ -GTP が正常上限の 1.5 倍以上が 2 週間 (未熟児の場合は 1 週間) 持続した場合には Lipofundin (MCT) あるいは SMOF (MCT, ダイズ, オリーブ, 魚油) に変更した。  
経腸栄養はなるべく早期に開始し、順応を促した。

診断 (原疾患), PN 期間, 敗血症 (血液培養陽性) などについて検討

【結果】

87 例 (男 50 例, 女 47 例)

49 例 (56%) が未熟児

PN 開始: 27 日 (中央値: 1~347 日)

PN 期間: 62 日間 (中央値: 28~310 日間)

53 例 (61%) が 1 回以上の敗血症を来した

原疾患: NEC: 37 例 (43%)

腹壁欠損: 21 例 (24%)

先天性腸閉鎖: 25 例 (29%)

IFALD: 29 例 (33%) に発症

重症度は Type 1 (7 例)

Type 2 (13 例)

Type 3 (9 例)

IFALD (と重症度) は、PN 期間、性別と関連あり

IFALD (と重症度) は、敗血症、原疾患、未熟児との関連はなし

(Table 1, Fig. 1)

予後 (臨床経過) フォローアップの中央値 24 ヶ月 (5-62 ヶ月)

小腸、肝臓移植への紹介はなし

IFALD は 2 例を除き内科的に管理された  
2 例に STEP を施行 (1 例は敗血症で死亡、もう 1 例は IFALD 軽快し、HPN に移行後、

PN から離脱した)

IFALD は 17 例 (59%) で軽快した

長期 PN 例 (全例) のうち 61 例 (70%) は  
PN から離脱した

12 例 (14%) は HPN を要した

13 例 (15%) が死亡したが、9 例が PN に関  
連したものであった

(8 例が敗血症、1 例が肝不全)

13 例のうち 5 例が IFALD 発症症例であった

13 例のうち 8 例は未熟児症例であった

この他 2 例は横隔膜ヘルニアで重度の肺高  
血圧であった

(Bishay M, Pichler J, Horn V, et al.  
Intestinal failure-associated liver disea  
se in surgical infants requiring long-te  
rm parenteral nutrition. Journal of Pedi  
atric Surgery (2012) 47, 359-362)

(8) 米國小児外科学会 Outcomes and  
Clinical Trials Committee による PNAC/I  
FALD に関する systematic review

1. Parenteral nutrition-associated chol  
estasis (PNAC) に関連した栄養以外  
のリスク因子

・早期産/低体重出生は PNAC 発症のリ  
スクを増大するか?

未成熟は PNAC の独立した危険因子  
とするいくつかの報告はあるが  
(class III) 多変量解析を含む別の  
報告ではこれを支持していない  
(classes II and III)

PN を受けた 267 例の新生児、32 週  
未満の新生児は、36 週以降に比べ  
高ビリルビン血症の発症が有意に高  
く (13.7% vs 1.4%)、ビリルビン値  
の最大値も高かった。

多変量解析においても早期産は胆汁  
鬱滞発症に関連した。

1366 例の 14 日間以上 PN を受けた  
新生児の解析で、29% に高ビリルビ  
ン血症を認め、低体重出生はリスク  
因子であった。

79 例の胆汁鬱滞症例の case control  
study では、胆汁鬱滞群において低体  
重出生時の割合が高かった。

PNAC に対するタウリンの効果に関  
する前方視的試験では、早期産  
PNAC の発症には関連がなかった。

低体重出生児に対するフルコナゾル  
の予防的投与の研究では、胆汁鬱滞  
の発症頻度は 31% で、胆汁鬱滞例で  
は有意に出生体重が低かったが、多  
変量解析では胆汁鬱滞の発症と出生  
体重の間に関連を認めなかった。

(多変量解析で出生週数/出生時体重  
が独立した因子とならないのは、  
他により関連の強い因子 (NEC)

が存在するためか?)

・どのような外科的原疾患/病態が

PNAC の発症に関連するか?

壊死性腸炎は PNAC の有意な危険因  
子である (classes II and III)

いくつかの報告によると、特定の原  
疾患が PNAC 発症のリスク因子とな  
ることを示している。

Spencer らは、壊死性腸炎 (NEC)  
は PNAC 発症の有意な予測因子であ  
ると報告している。

腹壁破裂と腸閉鎖は PNAC 発症のリ  
スク因子ではなかった、しかしこれ  
は解析した症例数の不足による結果

であろう。

Christensen らは、外科的 NEC、腹壁破裂、腸閉鎖は臍帯ヘルニア、横隔膜ヘルニアと比べ、PNAC の発症リスクが高いと報告している。

前述の胆汁鬱滞症例の case control study では、NEC の 51% は胆汁鬱滞を呈し、胆汁鬱滞なし群における NEC の割合は 7% であった。

フルコナゾルの予防的投与の研究でも、単変量および多変量解析において、NEC は胆汁鬱滞発症に有意に関連していた。

- PN 期間は IFALD の発症に関与するか？

PN 期間は PNAC 発症の有意な予測因子であることを利用可能な多くのデータは支持している (class III)。

- 敗血症の発症頻度は IFALD の発症に関与するか？

敗血症は PNAC の発症において重要な役割を果たしていることを多くの研究は支持している (class III)。

- 腸内細菌叢の制御は IFALD の発症や重症度に関与するか？

小規模の preliminary なデータではあるが、抗生剤治療によるバクテリアトランスロケーションの予防は、肝細胞障害を軽減するとしている。PNAC 予防のためにルーチンにこの治療を推奨するだけの、データは現在のところ不十分である (class III, level U)。

## 2. PNAC と脂肪エマルジョン製剤

- 通常のダイズ由来脂肪製剤に含まれる特定の成分が胆汁鬱滞、肝障害を

起こす？

- ダイズ由来脂肪製剤の投与制限は IFALD/PNAC の発症頻度を減らすか？

静注用脂肪製剤の制限 (IFER) 1g/kg 週 2~3 回投与は、有害な成長障害を来すことなく、総ビリルビンの上昇を軽減する (Class III, Grade B)。ダイズ由来脂肪製剤 (SLE) の制限は PNAC を来した患児 (新生児/乳児) に対し適応されるべきである (Class III, Grade B)。

- 非ダイズ由来の脂肪製剤は IFALD/PNAC の発症頻度を減らすか？

魚油由来脂肪製剤 (fish oil-based lipid emulsion, FOLE) は必須脂肪酸を十分に含み必須脂肪酸欠乏を予防し、PN に完全に依存している患児の成長を促すことが可能である (Class IV)。

FOLE の PNAC/PNALD を来した患児への使用は安全で、PNAC/PNALD の回復に有効である (Class II/III, Grade B)。

PNAC の治療として、一時的な SLE の静脈投与と魚油の経腸投与の併用を推奨するエビデンスは比較的弱い (Class III)。

- 混合脂肪製剤は IFALD/PNAC の発症頻度を減らすか？

PNAC の治療として、SMOF などの混合脂肪製剤の使用を推奨するエビデンスは比較的弱い (Class II, Grade U)。

- ## 3. PNAC の予防における脂肪以外の栄養的配慮

- ・アミノ酸/タンパク質の初期投与量、増量速度、最終投与量は総投与熱量とは独立して、IFALD 発症に影響を与えるか？

タンパク質の初期投与量、増量速度、最終投与量は PN を受けている。

新生児の PNAC 発症リスクを増加しないことを支持する比較的強いエビデンスが存在する (Class I/II)。PN 期間、累積総量が PNAC 発症において主に関与することを示している。

- ・どのようなアミノ酸製剤が IFALD/PNAC の発症頻度を減らすか？

Aminosyn が trophamine や他の市販されているアミノ酸製剤と比べ PNAC 発症を予防するかに関しては、相反する Class III の根拠が存在し、エビデンスは比較的弱い。

- ・通常の静脈栄養処方に肝機能改善効果を期待できるアミノ酸を補助的に添することによって、IFALD/PNAC の発症頻度と重症度を軽減するか？

肝機能改善効果を期待できる特定のアミノ酸や choline などをルーチンに添加することは、PN を受けている新生児 PNAC 発症の戦略的予防を支持するエビデンスは比較的弱い (Class IV, Grade C)。しかし NEC のような PNAC 発症リスクの高い集団に対し、trophamine を添加することは、PNA 発症率を軽減する可能性を示す Class III のエビデンスが存在する。

- ・どのような微量元素や微量栄養素を、IFALD/PNAC の発症頻度を減らすために付加あるいは除去すべきか？

PNAC の発症を予防するために銅やマグネシウムをルーチンに PN 処方から除去すべきであるとするを支持する論拠は比較的弱い (Class III/IV, Grade B)。しかしながら PNAC を発症した PN 依存患児においては、これら微量元素の血清濃度はこまめに測定し、過剰投与のないよう監視すべきである。

- ・患児が早期からの経腸栄養に耐えるのであれば、経腸栄養を早期に開始することは、IFALD/PNAC の発症頻度と重症度を軽減するか？

PNAC の発症率と重症度を軽減するための戦略として経腸栄養の有用性を支持する比較的強いエビデンスが存在する (Class II, Grade B)。

- ・cyclic PN は IFALD/PNAC の発症頻度と重症度を軽減するか？

予防的な cyclic PN の PNAC 発症率軽減に関してはやや弱いエビデンスしか存在しない (Class III, Grade C)。新生児など、特にグリコーゲンの貯蓄のない未成熟児においては、低血糖発症リスクに配慮し、ある程度の補助的な経腸栄養なしには cyclic PN を行わない方が無難であろう。

#### 4. PNAC の予防、治療における補助的の内

## 科治療

- ・CCK-OP (Sincalide)は乳児 IFALD の予防/治療として有効か？

PNAC の予防、治療のためにルーチンに新生児/乳児に対し CCK-OP を使用することは推奨されない( Class I/III, Grade A )

- ・胆汁酸の補充的経口投与は乳児 IFALD の予防/治療として有効か？

胆汁酸の補助低経口投与はPNAC の検査成績を改善する可能性がある ( Class III, Grade C )

- ・エリスロマイシンは乳児 IFALD の予防/治療として有効か

エリスロマイシンの投与は新生児/乳児の消化管運動を促し、経腸栄養への耐性を促進することにより、PNAC 発症を防ぐ可能性がある ( Class II, Grade C )

- ・その他( コレスチラミン、ステロイド、フェノバルビタールなど) これらの薬剤の使用を推奨する根拠はほとんどない。

(S.J.Rangel, C.M.Calkinsb, R.A.Cowlesc, et al. Parenteral nutrition-associated cholestasis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. Journal of Pediatric Surgery (2012) 47, 225-240)

## 今後、企画している臨床研究と治験

本剤は1998年にドイツで承認されてから、欧州を中心に世界35カ国で承認されている。ただし、その承認内容は静脈栄養における3系長鎖系脂肪酸の補給であり、IFALDの

治療を目的とする場合に比べて用量も少ない。また小児に対する適応も有せず、4週間以内という投与期間制限もある。

栄養技術の進歩により、腸管機能が著しく障害されても、静脈栄養によって生命を維持することが可能となった。しかし上述のごとく、静脈栄養の経過で、大豆油を中心とした静脈栄養が長期間続けられていると、肝障害( IFALD )を引き起こすことが判明してきた。IFALDの発現は特に新生児、乳児で顕著で、死に至ることも少なくない。肝硬変に至ると、腸管および肝臓の移植以外に救命の道はない。しかし日本では小児の脳死ドナーは極めて少なく、こうした移植手術を実施することは、実際には極めて困難である。

こうしたなかで、IFALDに対する本剤の有効性が国内外から報告され、3の脂肪酸を豊富に含む本剤が、IFALDに対する唯一の薬剤治療として期待された。

ボストン小児病院などにおけるIND試験を受けて、米国では2007年10月10日に、本剤は、IFALDを適応とするオーファン医薬品の申請を行い、2008年2月27日にオーファン医薬品としての指定を受けている。

ボストン小児病院などにおけるIND試験は2012年に終了予定で、その後本剤のFDA承認が期待されたが、比較対照群である Intralipid投与群が後方視的な歴史対照であるためバイアスがかかるとしてFDAは承認に難色を示しており、本剤の開発は難航している。

日本では2012年の未承認薬・適応外薬要望として、日本外科学会より厚生労働省に本剤の要望書が提出され、医療上の必要性

の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、開発すべきとの要請が出された。

<http://www.mhlw.go.jp/topics/2012/03/dl/youbousyo-110.pdf>

<http://www.mhlw.go.jp/topics/2012/03/dl/kigyoudenkai-103.pdf>

これを受けて、開発企業、フレゼニウスカービ ジャパン株式会社（以下、FKJ社）は本剤をIFALDに対する治療薬として2012年7月に希少疾病用医薬品指定申請を行った。しかしIFALDの適応に対する作業が進まず、2014年2月現在、希少疾病用医薬品指定承認は受けていない。本分担研究施設である東北大学は2013年10月医師主導治験について薬事戦略事前相談を行った。

このような状況のもと、IFALDに対する本剤の医療ニーズと有用性を明らかとし、日本国内における本剤の治験、開発を推進するため、FKJ社および国内の連携企業とも協議を継続している。

#### <参考文献>

- 1 ) Kelly DA: Intestinal failure-associated liver disease: What do we know today? . *Gastroenterology* , 130:S70-S77 , 2006 .
- 2 ) 田中芳明, 朝川貴博: TPNに伴う肝障害の病因・病態 . *日本医事新報* , 4442 : 80-83 , 2009 .
- 3 ) 加藤純子, 橋本悦子, 高崎健: 中心静脈栄養によるNASH . *肝胆膵* , 44 : 477-484 , 2002 .
- 4 ) 日本肝臓学会編: NAFLDの病因・病態 . *NAASH・NAFLDの診療ガイド* . Pp14-23 , 文光堂 , 東京 , 2007 .
- 5 ) Day CP, James OFW : *Steatohepatitis*

*is: A tale of Two " Hits " . *Gastroenterology* , 114:842-845 , 1998 .*

- 6 ) 吉田英生, 黒田浩明, 松永正訓, 他: 短腸症候群患児に対する高カロリー輸液時の敗血症、肝障害の予防 . *小児外科* , 32 : 198-203 , 2000
- 7 ) 和田 基, 工藤博典, 山木聡史, 他: 小腸移植の歩みと世界の趨勢と展望 . *移植* , 46 : 100-105 , 2011
- 8 ) Wales PW, de Silva N, Kim J, *et al* . Neonatal short bowel syndrome: population-based estimates of incidence and mortality rates. *J Pediatr Surg* 2004; 39:690-695.
- 9 ) Sondheimer JM, Asturias E, Cadnapaphornchai M, *et al* : Infection and cholestasis in neonates with intestinal resection and long-term parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:131-137.
- 10 ) Teitelbaum D, Drongowski R, Spivak D, *et al* : Rapid development of hyperbilirubinemia in infants with the short bowel syndrome as a correlate to mortality: possible for early small bowel transplantation. *Transplantation Proc.* 28: 2699-2700, 1996
- 11 ) 平成 23 年度厚生労働省科学研究補助金( 難治性疾患克服研究事業 ) 「小腸機能不全の治療指針作成に関する研究」総括・分担研究報告書
- 12 ) 和田基, 工藤博典, 西功太郎,

- 他：小腸移植と腸管機能回復支援プログラムの現状と課題 日本臨床 68 巻増刊号 3 静脈・経腸栄養 353-357, 2009
- 1 3 ) 工藤博典、和田 基、佐々木英之、  
他：腸管不全合併肝障害 (intestinal failure-associated liver disease; IFALD) に対する包括的治療戦略. 日本小児外科学会雑誌 46(7), 1108-1114, 2010
- 1 4 ) 和田基, 工藤博典, 西功太郎  
他: 肝機能障害を伴う短腸症候群に対する 3 系脂肪製剤の効果. 小児外科 42 (9), 975-978, 2010
- 1 5 ) 森井 真也子、吉野 裕顕、蛇口 琢、  
他: 腸管不全合併肝障害に対して 3 系脂肪製剤を投与した 2 症例の検討: 小児外科 43: 380-387, 2011
- 1 6 ) 工藤博典、石田和之、和田 基、  
他: 小腸不全、小腸移植症例の肝組織病理所見. 小児外科 42 (9), 912-918, 2010
- 1 7 ) Diamond IR , Sterescu A , Pencharz PB , et al : Changing the paradigm : Omegaven for the treatment of liver failure in pediatric short bowel syndrome . J Pediatr Gastroenterol Nutr , 48:209-215 , 2009 .
- 1 8 ) Gura KM , Lee S , Valim C , et al : Safety and efficacy of a fish-oil based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition associated liver disease . Pediatrics , 121:e678-686 , 2008 .
- 1 9 ) Puder M, Valim C, Meisel JA, *et al*: Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. Ann Surg. 250(3):395-402 2009
- 2 0 ) de Meijer VE, Gura KM, Meisel JA, Le HD, Puder M: Parenteral fish oil monotherapy in the management of patients with parenteral nutrition-associated liver disease. Arch Surg. 45(6):547-51 2010

#### H . 知的財産権の出願・登録状況 ( 予定を含む。 )

なし