

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
総合研究報告書

## 短腸症の重症度分類・集学的小腸リハビリテーション 指針作成に関する研究

研究代表者 松浦 俊治 国立大学法人九州大学医学研究院 講師

【研究要旨】短腸症は、先天性あるいは後天性に小腸の大量切除を余儀なくされた結果生じる腸管不全である。小児期から成人期をこえて長期的に中心静脈栄養に依存し、生命にかかわる重篤な合併症を生じるリスクも常に抱えているものの、いまだ指定難病には認定されておらず社会的支援体制は十分でない。本研究では（１）短腸症の疾患概念、診断基準、重症度評価基準の作成、（２）小腸リハビリテーションプログラムの実態調査とガイドライン作成、（３）患者および家族会への情報提供、社会福祉支援体制の見直しを行うことにより、短腸症に纏わる様々な医療・社会福祉の改善を図る。今年度は、短腸症の診断基準と重症度についての提案と小腸リハビリテーションの現状と課題について検討した。また、小児慢性特定疾患および指定難病の現状、短腸症における身体障害者手帳認定基準の現状などにおける問題点についても検討を行った。

### 研究分担者

田口 智章	九州大学医学研究院・小児外科学分野 教授
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 副院長
中島 淳	横浜市立大学医学研究科・肝胆膵消化器病学 教授
増本 幸二	筑波大学医学医療系・小児外科 教授
渡邊 稔彦	国立成育医療研究センター・外科 医師
新開 真人	神奈川県立こども医療センター・外科 部長
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
上野 豪久	大阪大学大学院医学系研究科・小児成育外科 講師
横井 暁子	兵庫県立こども病院・小児外科 部長
吉丸耕一郎	九州大学医学研究院・小児外科学分野 共同研究員
高橋 良彰	九州大学病院・小児外科 医員
江角元史郎	九州大学病院・総合周産期母子医療センター 助教
柳 佑典	福岡大学医学部・小児外科 助教
松藤 凡	聖路加国際病院・小児総合医療センター長

## A．研究目的

短腸症は、先天性に腸が短いか後天性に小腸の大量切除を余儀なくされた結果生じる腸管不全である。多くは小児期から成人期をこえて中心静脈栄養に依存し長期的医療ケアを必要としている。また、生命にかかわる重篤な合併症を生じるリスクを常に抱えている。2015年1月に短腸症は小児慢性特定疾患に認定されたが、指定難病には現在認定されておらず、また短腸症に関する身体障害者手帳の交付基準の見直しも必要な状況にあるなど短腸症患者および家族支援体制は十分とは言い難い。

本研究では、全国の短腸症治療を担当している施設から症例登録システムを構築しデータを集積したうえで、以下の点について指針作成を行う。(1)短腸症の疾患概念、診断基準、重症度評価基準の作成：腸炎、敗血症、肝機能障害など重篤な合併症を来すrisk factorを大規模調査により評価を行い、短腸症の重症度分類を規定する。(2)小腸リハビリテーションプログラムの実態調査とガイドライン作成：近年、集学的な小腸リハビリテーションプログラムの重要性が報告されているが、本邦ではごく限られた少数の施設が独自のプログラムで行っているのが現状である。中心静脈カテーテル管理、栄養管理指針の作成、短腸症に対する非移植的外科的治療指針の作成、腸管不全関連肝機能障害への対策を中心としたガイドラインを作成する。(3)患者および家族会への情報提供、社会福祉支援体制の見直し：患者および家族会を積極的に啓蒙し、本研究で得られた情報を提供することで患者家族が不安のない生活を送れるよう家族支援として活用していく。さらに指定難病や身障者手帳の交付など短腸症医療に纏わる様々な医療・社会福祉の改善を図ることを目的とする。

## B．研究方法

1．短腸症の疾患概念、診断基準、重症度評価基準の作成

短腸症の診断基準、予後予測因子(残存小腸の長さ、回盲弁の有無など)は明確にはわかっていない。また、腸炎、敗血症、肝機能障害など重篤な合併症を来すrisk factorを大規模調査により評価を行い、短腸症の重症度分類を規定する。

(1)-1 短腸症の疾患概念、診断基準、重症度評価基準の策定

(1)-2 短腸症の疾患概念、診断基準、重症度評価基準の学会による承認

日本静脈経腸栄養学会、日本小児外科学会、日本小児栄養消化器肝臓学会

2．小腸リハビリテーションプログラムの実態調査とガイドライン作成

・ 中心静脈カテーテル管理、栄養管理指針の作成

中心静脈ルート管理ガイドライン：ルート閉塞や感染リスクを可能な限り軽減するための指針

栄養管理ガイドライン：小児から成人に至るまで短腸症の重症度と発症時期を加味した指針

・ 外科的治療指針の作成

短腸症に対する外科的治療の介入は、その適応や手術時期、有効性などの面でコンセンサスが得られていない。外科的治療として、Serial Transverse Enteroplasty (STEP)やBianchiらが報告したLongitudinal intestinal lengthening and tailoring (LILT)が知られている。それぞれの治療の適応、施行タイミングなどについて指針を作成する。

・ 腸管不全関連肝機能障害への対策

肝機能障害は中心静脈栄養に伴う重大な合併症であり短腸症死亡例に占める割合も多

い。しかし、肝障害に対する治療手段および治療介入の至適時期についてはいまだコンセンサスが得られていない。

(1)-3 小腸リハビリテーションプログラムの実態調査

(1)-4 小腸リハビリテーションプログラムガイドライン策定

(1)-5 小腸リハビリテーションプログラムガイドラインの学会による承認

日本静脈経腸栄養学会、日本小児外科学会、日本小児栄養消化器肝臓学会

(1)-6 小腸リハビリテーションプログラムガイドラインの有用性に関するフォローアップシステムの構築

3. 患者および家族会への情報提供、社会福祉支援体制の見直し

本研究に基づいて得られた知見は、患者および家族会へ積極的に情報提供し、短腸症に関連する社会・医療福祉の充実へ繋がる基盤データとして活用する。

(1)-7 上記成果の論文化および家族会への情報提供、および医療福祉制度見直しへの働きかけ

短腸症にエビデンスのある未承認薬認可へ向けた活動や指定難病をはじめとした短腸症の医療福祉制度見直しへの働きかけ

## C. 研究結果

これまでのところ、平成28年10月28日に全体会議を行い、疾患概念（小児・成人）作成メンバー決定、診断基準、重症度評価基準（小児・成人）作成メンバー決定、重症度分類についての提案、短腸症の疫学的調査、予後についての検討報告、短腸症治療に関わる医療保健制度についての考察、これらの項目につい

て今後の課題点とその対策についてディスカッションした。

1) 小児慢性特定疾病と指定難病

短腸症は小慢の4要件および指定難病の4要件をみたく疾患と考えられるが、現時点では小慢には認定されたものの、指定難病に関しては第三次指定難病の候補にあがったものの指定には至っていない。その理由として「診断に関し客観的な指標による一定の基準が定まっている」との要件を満たしていないと考えられる疾病としてカテゴライズされているが、その原因としてこの疾患を取り扱う窓口としての研究班が存在しないことがあげられる。この研究班で疾患の現状把握、疾患概要や診断基準や重症度の再検討、ガイドラインの作成などを行い指定難病の4要件に合致するように整備をすすめることが大切である。

2) 身体障害者手帳交付の現状

小腸機能障害の身体障害者対象となると考えられる症例について、日本小児外科認定施設、日本小腸移植研究会、日本在宅静脈経腸栄養研究会から得られている登録症例約100例（厚労科研（難治性疾患等克服研究事業）「腸管不全に対する小腸移植技術の確立に関する研究」（研究代表者：福澤正洋））について、その身体障害者手帳を有する者の数および障害程度等級の実態調査を行った結果、104例中99例（95.2%）で回答が得られた。99例中86例（86.9%）が調査時に身体障害者手帳の交付を受けており、残りの13例は交付を受けていない、もしくは以前交付を受けていたが取り消されたなどの回答であった。86例における障害程度等級の内訳として、1級：61例（70.9%）、2級：3例（3.5%）、3級：19例（22.1%）、4級：3例（3.5%）であった。原疾患との整合が

現時点で取れた身体障害者手帳を有する41例の原疾患は、Hirschsprung病類縁疾患（16例）、短腸症候群（10例）、Hirschsprung病（9例）、クローン病（6例）であった。施設間での身体障害者手帳認定状況を比較すると原疾患の内容には殆んど差を認めないにも拘らず、7/8例が1級での交付を受けていると回答している施設もある一方で、逆に7/8例が全く交付を受けていないと回答している施設もあった。

### 3) 短腸症の定義と重症度分類

先行研究における短腸症の重症度分類を土台として、その重症度と予後との相関を検討した。現行の診断基準および重症度分類は以下の通りである。

#### < 診断基準 >

#### 診断方法

以下の項目を満たすもの

1. 腸回転異常、小腸閉鎖、壊死性腸炎、腹壁異常などの先天性の腸疾患や外傷や腸間膜血栓症や腸間膜根部腫瘍のため小腸大量切除を受けたもの
2. 小腸の残存腸管が 75cm 未満であること
3. 乳幼児期は小腸の残存腸管が 30cm 未満であること
4. クローン病、潰瘍性大腸炎、ヒルシュスプルング病<sup>注1)</sup>を除外する

#### < 重症度分類 >

静脈栄養を必要とすることにより、日常生活が著しく障害されており、かつ以下の5項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを、重症例とする。

1. 静脈栄養への依存性が高く、あらゆる手段をもってしても離脱が期待できな

い

2. 中心静脈アクセスルートが減少している
3. 頻回なカテーテル関連血流感染症を来す
4. 肝障害や腎障害などを合併している
5. 難治性の下痢など著しいQOLの低下

### 4) 小腸リハビリテーションの現状と課題

現行の「静脈経腸栄養ガイドライン（第3版）」における短腸症候群に対する項目は以下の9項目で構成されている。

- Q1 短腸症候群患者に栄養管理は必要か？
- Q2 短腸症候群の栄養管理に静脈栄養は必要か？
- Q3 経腸栄養の開始時期および経腸栄養剤の選択は？
- Q4 どのような場合に中心静脈栄養からの離脱が可能か？
- Q5 水・電解質補給における注意点は？
- Q6 消化液喪失・下痢に対する対策は？
- Q7 短腸症候群における食事の注意点は？
- Q8 ビタミン・微量元素供給における注意点は？
- Q9 その他の合併症予防対策は？

短腸症患者の経過は個々の症例によるばらつきもあり、その治療について一律に規定することは難しい面もあるが、現在欧米を中心として小腸リハビリテーションの重要性が認識されている。しかしながら、現在そのガイドラインは存在していない。

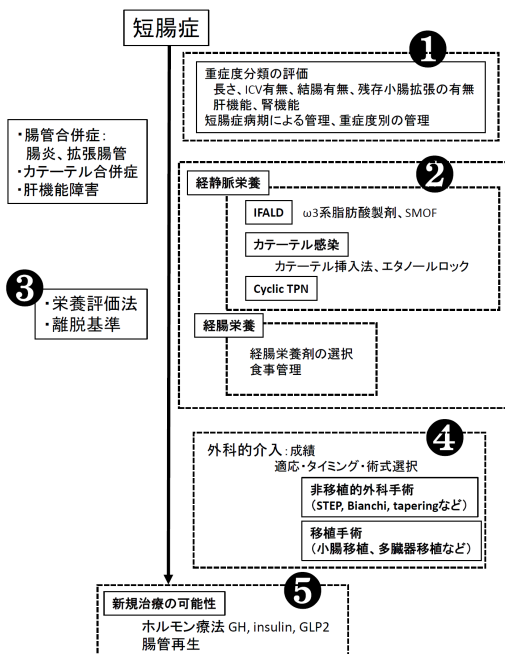
栄養学的アセスメントが重要であることは言うまでもないが、短腸症に対する外科的介入についてもその効果とタイミングについて定まった指標がない。腸管延長術とくにSTEPは自己腸管がある程度残存している症例に対しては有効で、腸管栄養の増進、静脈栄養からの離脱や

うっ滞性腸炎の予防などに効果を示すという結果が得られた。

短腸症を管理していく上で最も注意を払わなければならない合併症の一つに小腸機能不全肝機能障害 (Intestinal failure associated liver disease : IFALD) がある。IFALDに対する新たな治療選択肢として、魚油由来の 3系脂肪乳剤 (Omegaven®) が登場し、欧米ではIFALDを呈する新生児・乳児において安全で有効であると報告されているが、本邦においては Omegaven®は未だ承認されておらず、3系脂肪乳剤の使用経験とその効果についての報告は少なく、今後本研究班でエビデンスを確立し承認へ向けた土台づくりが必要であると考えられた。

短腸症に対する治療のアルゴリズムとして以下のフローチャートを作成した。

短腸症における  
集学的小腸リハビリテーション診療ガイドライン  
—診療アルゴリズム—



上図のように、短腸症に対する治療アルゴリズムを作成し以下の5点に大別して検討することとした。重症度分類の評価法、経静脈栄

養管理、栄養状態評価項目、PN離脱基準、外科的手術介入の適応、タイミング、術式別生存率、新規治療としてホルモン療法や腸管再生などの問題とした。

また、上記に基づくCQとして以下の5つのCQを作成した。エンドポイントはPN依存度を下げることが達成することとした。

- CQ1. 短腸症のPN依存度を下げのために、早期経腸栄養法は有効か？
- CQ2. 短腸症のPN依存度を下げのために、外科的治療介入は有効か？
- CQ3. 短腸症のPN依存度を下げのために、薬物療法は有効か？
- CQ4. 短腸症管理における合併症を少なくするために、何が有効か？
- CQ5. 短腸症管理においてPN離脱を検討するために、必要な評価項目は何か？

以上のCQに対し、特にCQ2：腸管延長術 (STEP, LILT)、小腸移植など、CQ3：プロバイオティクス、成長ホルモン、GLP2製剤など、CQ4：オメガベン、SMOF、カテーテル管理法など、CQ5：成長評価、シトルリンなどのサブ項目を選定した。

## D. 考察

短腸症における栄養管理や外科的治療の介入の目標は初期のTPN主体の管理から徐々に経腸栄養の比率を増加させ、最終的にはTPNから離脱し、経口栄養で自立させていくことである。そのためにどのような治療戦略が推奨されるのか、近年その重要性が広く認識されている小腸リハビリテーションについて、その指針作成は急務であると考えられる。実際には、TPNからの離脱が困難な症例も少なくなく、こうした症例では、長期TPN管理に伴う重篤な合併症のリスクを常に抱えている。しかしながら、合併症とくに生命予後に大きく関連する肝機能障害を併発した場合に有効とされる栄養製剤の中には

国内未承認で使用できないものが多い。また、こうした患者家族に対する社会福祉的な支援体制も十分とはいえない。

総じて、短腸症の診断、治療および社会的制度に対して本研究会での成果が今後重要となると考えている。

## E . 結論

今回初めて短腸症に関する研究班が発足し第四次指定難病に向けて「診断に関し客観的な指標による一定の基準」を検討する体制が構築された。これまでの先行研究で得られた短腸症に対する結果を踏まえながら、その診断基準および重症度分類について規定する必要がある。また、小腸リハビリテーション指針についても臨床現場ですぐに役立てられるようなガイドライン作成が今後本研究班の成果目標として必須であると考えている。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 松浦俊治、林田 真、上野豪久、和田基、阪本靖介、星野 健、岡島英明、福澤正洋、田口智章.短腸症による腸管不全に関する全国調査結果報告.移植.51(2-3):317,2016
- 2) 吉丸耕一朗、山座孝義、梶岡俊一、高橋良彰、柳 佑典、松浦俊治、田口智章.先天性機能的腸管不全に対する間葉系幹細胞を用いた新規治療法の開発.移植.51(2-3):313,2016
- 3) 松浦俊治、永田公二、江角元史郎、高橋良彰、吉丸耕一朗、柳 佑典、木下義晶、田口智章.施設における小腸機能不全に対する管理 九州大学における腸管不全症例の検討.移植.51(2-3):308,2016

- 4) 上野豪久、松浦俊治、奥山宏臣、田口智章.本邦小腸移植症例登録報告.日本小腸移植研究会.移植.51(2-3):187-192,2016
- 5) 吉丸耕一朗、山座孝義、梶岡俊一、高橋良彰、柳 佑典、松浦俊治、田口智章.間葉系幹細胞を用いたヒルシユスプルング病類縁疾患に対する新規治療法の開発.日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌.30(Suppl):89,2016
- 6) 松浦俊治、林田 真、上野豪久、和田基、阪本靖介、星野 健、岡島英明、福澤正洋、田口智章.短腸症による腸管不全に関する全国調査結果報告.移植.51(2-3):317,2016
- 7) 吉丸耕一朗、山座孝義、梶岡俊一、高橋良彰、柳 佑典、松浦俊治、田口 章.先天性機能的腸管不全に対する間葉系幹細胞を用いた新規治療法の開発.移植.51(2-3):313,2016
- 8) 松浦俊治、永田公二、江角元史郎、高橋良彰、吉丸耕一朗、柳 佑典、木下義晶、田口智章.施設における小腸機能不全に対する管理 九州大学における腸管不全症例の検討.移植.51(2-3):308,2016
- 9) 上野豪久、松浦俊治、奥山宏臣、田口智章、日本小腸移植研究会.本邦小腸移植症例登録報告.移植.51(2-3):187-192,2016
- 10) 吉丸耕一朗、山座孝義、梶岡俊一、高橋良彰、柳 佑典、松浦俊治、田口智章.間葉系幹細胞を用いたヒルシユスプルング病類縁疾患に対する新規治療法の開発.日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌.30(Suppl):89,2016.
- 11) 上野豪久、和田 基、星野 健、松浦俊治、岡島英明、奥山宏臣、福澤正洋.全国腸管不全患者の登録と追跡調査報告.日本小児外科学会雑誌.52(3):528,2016

- 12) 和田 基、上野豪久、星野 健、岡島英明、松浦俊治、古川博之、福澤正洋. 小児における移植医療のさらなる発展と再生医療の展開 小腸移植の現状と課題. 日本小児外科学会雑誌. 52(3):481, 2016
2. 学会発表
- 1) 吉丸耕一郎、山座孝義、梶岡俊一、高橋良彰、柳 佑典、松浦俊治、田口智章. 体性幹細胞を用いたヒルシユスプルング病とその類縁疾患の新規治療開発. 第116回日本外科学会定期学術集会. 平成28年4月14日～16日、大阪
- 2) Matsuura T, Takahashi Y, Yoshimaru K, Yanagi Y, Taguchi T. Surgical strategy based on the anatomical types of congenital portosystemic shunts in children. The 49th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons. April 24-28, Na Pali coast, Kauai, Hawaii
- 3) 吉丸耕一郎、山座孝義、梶岡俊一、高橋良彰、柳 佑典、松浦俊治、田口智章. 間葉系幹細胞を用いたヒルシユスプルング病類縁疾患に対する新規治療法の開発. 第43回日本小児栄養消化器肝臓学会. 平成28年9月16日～18日、茨城
- 4) 松浦俊治、小幡 聡、木下義晶、田口智章. 腋窩皺切開による先天性食道閉鎖症根治術. 第78回日本臨床外科学会総会. 平成28年11月24日～26日、東京
- G . 知的財産権の出願・登録状況  
なし