

日本の小腸移植・腸管不全症例登録システム

小腸移植の普及を目指して

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

総合代表者 福澤 正洋

平成26（2014）年 3月

腸管不全に対する小腸移植技術の確立に関する研究

序

小腸運動機能不全は[疾患区分](8)の小腸疾患に該当する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、診断治療に難渋しているのが現状で全体像の把握すらされていない。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ない。しかも、小腸移植はまだ保険適用となっておらず、実施数は25例程度である。

本研究の目的は、小腸移植の適応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、小腸移植の技術の向上を図ることです。また、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中央病理診断と遠隔病理診断支援システムを構築することにより、移植外科のみならず、消化器内科、小児外科、小児科、麻酔科も参加し、治療指針の標準化によって一層救命率の向上が期待でき、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。

先に行われて小腸運動機能不全の全国調査に引き続いて、平成24年度より腸管不全全体の調査を行い、患者登録を行う。また、同時に同疾患群への小腸移植実施患者に対しても登録をおこなう。平成25年度は追跡調査に対して解析を行い、特に小腸移植に関しては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をおこなう。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Web登録により患者追跡を行う。腸管不全の小腸移植後の患者については、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告知する。前方視的研究では、倫理委員会の承認を得た上で実施し、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。ヒルシュブ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研究が行われた。以下に研究結果の概略を述べる。

後方視的観察研究では、過去5年間の354例の腸管不全症例を解析した。その結果、5年間で44例が死亡し、また生存症例の内68例が小腸移植症例であることが明らかになった。即ち、5年間で約100例は小腸移植の適応と考えられる。

前方視的観察研究では、多施設共同観察研究として、腸管不全の原因を把握するのみならず腸管不全の予後因子を特定し、層別化を行う事により、腸管不全の適切な治療法を

特定し、適切な小腸移植例の把握および腸管不全患者の治療技術を把握することを目的にした。その結果、Web症例登録システムを構築し、約120例が登録された。今後はこのシステムを用いて、腸管不全の予後因子が明らかになり小腸移植の適応時期を検討されることが可能になる。

腸管不全に対する小腸移植実施症例のWeb登録システムの構築:後方前方視的観察研究とも、小腸移植を実施された全症例を対象とし、小腸移植技術の向上を目的とする。Web登録システムの構築が完了し、今後は日本移植学会登録システムと連携が可能になった。中央病理診断システムの構築

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して、大阪大学、京都大学、東北大学、岩手医科大学の病理学教室が連携した中央病理診断システムを構築し、拒絶反応の病理診断を迅速に行うことが可能になった。

本書は、本研究班が行った腸管不全に対する後方視的観察研究、前方視的観察研究、Web小腸移植症例登録システム、中央病理診断システムの詳細を記した研究結果である。本研究が、腸管不全患者の治療成績向上と小腸移植技術の向上に寄与するものと確信し、諸家のご批判を仰ぐ次第であります。

2014年3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業



研究代表者 福澤 正洋

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）

研究課題：腸管不全に対する小腸移植技術の確立に関する研究

課題番号：H24 - 難治等（難） - 一般 - 015

研究代表者：福澤 正洋 地方独立行政法人大阪府立病院機構
大阪府立母子保健総合医療センター

研究分担者：古川 博之 旭川医科大外科 外科学講座消化器病態外科学分野
研究分担者：仁尾 正記 東北大学医学系研究科 小児外科
研究分担者：黒田 達夫 慶應義塾大学 外科学 小児外科
研究分担者：上本 伸二 京都大学大学院医学系研究科 肝胆膵外科・移植外科
研究分担者：田口 智章 九州大学大学院医学系研究院 小児外科学分野
研究分担者：貞森 裕 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科学
研究分担者：小倉 靖弘 名古屋大学医学部附属病院 移植外科
研究分担者：阪本 靖介 国立成育医療研究センター 移植外科
研究分担者：本多 昌平 北海道大学病院 消化器外科
研究分担者：上野 豪久 大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科
研究分担者：藤山 佳秀 滋賀医科大学 消化器内科
研究分担者：羽賀 博典 京都大学医学部附属病院病理診断科 病理学
研究分担者：森井 英一 大阪大学大学院医学系研究科 病理学
研究分担者：林 行雄 大阪大学大学院医学系研究科 麻醉学
研究分担者：石田 和之 岩手医科大学医学部 病理学講座分子診断病理学分野
研究分担者：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

研究協力者：和田 基 東北大学医学系研究科 小児外科
研究協力者：星野 健 慶應義塾大学医学部 外科学 小児外科
研究協力者：岡本 晋弥 京都大学医学研究科 小児外科
研究協力者：馬場 重樹 滋賀医科大学 消化器内科
研究協力者：大西 康晴 名古屋大学大学院医学系研究科 移植外科
研究協力者：林田 真 九州大学大学院医学系研究院 小児外科学分野
研究協力者：曹 英樹 大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科
研究協力者：和田 直樹 大阪大学大学院医学系研究科 病理学
研究協力者：上原 秀一郎 大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科

目 次

I . 総合研究報告	
腸管不全に対する小腸移植技術の確立に関する研究-----	1
福澤正洋 上野豪久	
II . 症例登録マニュアル -----	11
III . 分担研究報告	
1 . 腸管不全の肝障害に関する研究 -----	31
和田 基	
2 . 腸管不全の成長に関する研究-----	52
位田 忍、星野 健	
3 . クロウン病による腸管不全の調査に関する研究-----	57
藤山 佳秀	
4 . 成人発症の腸管不全に関する研究-----	63
貞森 裕	
5 . 本邦における小腸移植の現状に関する研究-----	64
上野 豪久	
6 . 腸管不全・小腸移植病理の中央診断に関する研究-----	73
森井 英一	
IV . 研究成果の刊行に関する一覧表-----	75
V . 研究成果の刊行物・別刷-----	81
VI . 調査協力施設-----	143

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
総合研究報告書

腸管不全に対する小腸移植技術の確立に関する研究：

（H24-難治等（難）-一般-015）

研究代表者 福澤 正洋 大阪府立母子保健総合医療センター 総長
分担研究者 上野 豪久 大阪大学大学院 医学系研究科 小児成育外科 助教

研究要旨

【研究目的】本研究の目的は、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、小腸移植技術の成績の向上、治療の標準化を図るべく、全国調査を行ったうえで生検試料も含めて登録事業を行い、治療指針の策定と、治療の標準化を行うことである。

【研究方法】過去5年の後方視的観察研究とする。並びに2年間の前向き研究とする。腸管不全並びに小腸移植の患者を診療する施設に対して、多施設共同研究としての症例登録を行う。対象は、経静脈栄養を必要とする、腸管不全と診断された全症例を対象とする。前向き研究は、経静脈栄養から6か月以上離脱できない腸管不全の患者、並びに小腸移植後の患者を対象とした。

【研究結果】後方視的研究については63施設より354症例の腸管不全に対して検討を加えることができた。小腸運動機能障害132例、短腸症候群177例、その他が12例であった。生存は288例で、44例が死亡していた。218例（76%）が中心静脈栄養から離脱できず、184例は6ヶ月以上離脱ができずに不可逆的腸管不全と判断した。現在生存している不可逆的腸管不全患者のうち1.黄疸を伴った肝障害 19例 2.中枢ルートが2本以上閉塞 49例の合計68例(重複2症例)は、小腸移植の適応だと考えられる。

【結論】今回初めて腸管不全の全国調査が行われた。また、今回の調査によって、初めて全国の腸管不全の患者の症例数が把握できた。現在、腸管不全の患者登録、並びに小腸移植患者の登録を行っているので、より詳細な結果が明らかになるとと思われる。

研究分担者

旭川医科大外科 外科学講座消化器病態外科

古川 博之

東北大学医学系研究科 小児外科

仁尾 正記

慶應義塾大学 外科学（小児外科）

黒田 達夫

京都大学大学院 肝胆膵外科・移植外科

上本 伸二

九州大学大学院医学系研究院 小児外科学

田口 智章

岡山大学大学院 消化器外科学

貞森 裕

名古屋大学医学部附属病院 移植外科

小倉 靖弘

国立成育医療研究センター 移植外科

阪本 靖介

北海道大学病院 消化器外科

本多 昌平

大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科

上野 豪久

滋賀医科大学 消化器内科

藤山 佳秀

京都大学医学部附属病院病理診断科 病理学

羽賀 博典

大阪大学大学院医学系研究科 病理学

森井 英一

大阪大学大学院医学系研究科 麻酔学

林 行雄

岩手医科大学医学部 病理学講座

石田 和之

大阪府立母子保健総合医療センター

位田 忍

ヒルシュスプルング病類縁疾患などの小腸運動機能不全は[疾患区分](8)の小腸疾患に該当する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、診断治療に難渋しているのが現状で全体像の把握すらされていない。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ない。しかも、小腸移植はまだ保険適用となっておらず、実施数は25例程度である。

本研究の目的は全国に分布する腸管不全の患者を調査するのみならず、小腸移植の適応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、小腸移植の技術の向上を図ることである。また、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中央病理診断と遠隔病理診断支援システムを構築することにより、移植外科のみならず、消化器内科、小児外科、小児科、麻酔科も参加し、治療指針の標準化によって一層救命率の向上が期待でき、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。

先に行われて小腸運動機能不全の全国調査に引き続いて、腸管不全全体の調査を行い、患者登録を行う。また、同時に同疾患群への小腸移植実施患者に対しても登録をおこなう。特に小腸移植に関しては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をおこなう。

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

A. 研究目的

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。腸管不全の小腸移植後の患者については、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。前方視的研究では、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。ヒルシウスブル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。

B. 研究方法

1) 基本デザイン

腸管不全症例()と、腸管不全に対する小腸移植実施症例()に対しての、過去5年の後方視的観察研究、および2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。腸管不全に対して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。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症例あたり1部の症例登録票、1試料あたり1部の登録を依頼する。各実施施設は連結可能匿名化を行った上でWeb上でデータセンターのサーバーに症例を登録する。Web症例登録システム、中央病理診断システムの構築を行う。

2) 対象

() 腸管不全症例：

後方視的観察研究では、腸管不全と診断された全症例を対象とする。(目標症例数：400例以上)、

前方視的観察研究では、本研究によって登録された全症例を対象とする。(目標症例数：100例以上)

() 腸管不全に対する小腸移植実施症例：
後方前方視的観察研究とも、小腸移植を実施された全症例を対象とする。(目標症例数：20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おこなう。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。

(倫理面への配慮)

本研究では研究対象者の氏名、イニシアル、診療録ID等は症例調査票に記載しない。症例調査票に含まれる患者識別情報は、アウトカムや背景因子として研究に必要な性別と生年月日に限られる。各施設において、連結可能匿名化を行った上で症例調査票を送付するため、データセンターは各調査施設の診療情報にアクセスすることはできず、個人を同定できるような情報は入手できない。また、施設名や生年月日など個人同定が可能な情報の公開は行わない。本研究は大阪大学医学部附属病院、ならびに各登録施設の倫理委員会の承認を得て行われた。

下記の研究についてそれぞれ大阪大学臨床研究倫理審査委員会(倫理委員会)にて承認を図っている

(ア) 腸管不全の全国調査については2011年8月11日付で承認済みである

(イ) 腸管不全の登録追跡調査については2013年1月9日承認済である。また、各登録施設において倫理委員会の承認を得た後、登録患者より同意を得てから登録作業を行う。

(ウ) 小腸移植登録については2012年11

月26日付で承認済である

C . 結果

総括研究：腸管不全の全国調査と登録

63施設より354例の調査票を得ることができた。以降の解析はこの症例を対象として行った。

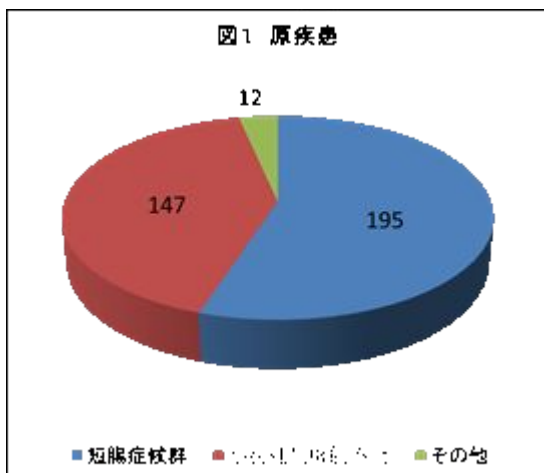
1) 症例と予後

現在の年齢分布は0-98.4歳で平均、17.4歳であった。発症時の年齢分布は0.0-98.0歳で、平均9.7歳であった。およそ、発症より7.7年間経過していた。

354例中観察期間中の5年間のうちに44例(12%)が死亡した。

2) 原疾患

原疾患の分布を図1に示す。短腸症候群は195例(55%)で全体の半数以上を占めた。



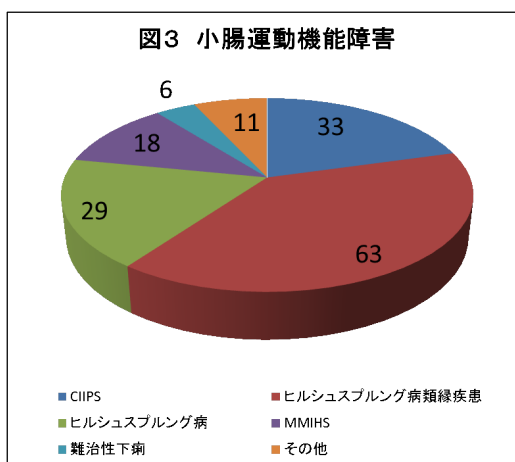
短腸症候群の中の内訳を図2に示す。中腸軸捻転、先天性小腸閉鎖、壊死性腸炎、腹壁破裂などの乳幼児期の疾患が58%と短腸症候群に至った原因の2/3近くを占めていた。

小腸運動機能不全の疾患の内訳について図3に示す。ヒルシュスプルング類縁疾患(CIIPSも含む)が99例となりやはり症例の2/3を占めていた。

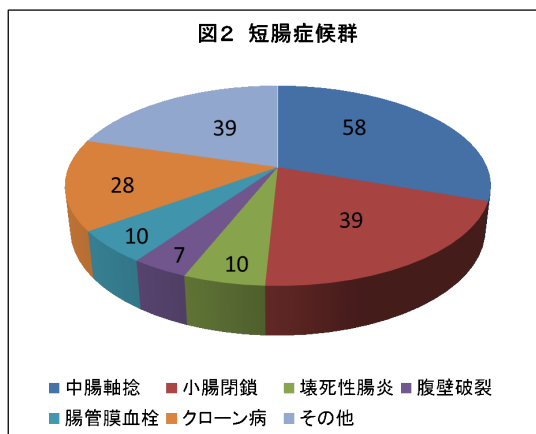
3) 治療と残存小腸

短腸症候群のうち小腸の長さが報告された症例は182例あって、平均残存小腸は52cmであった。

小腸運動機能障害においても6例を除いて



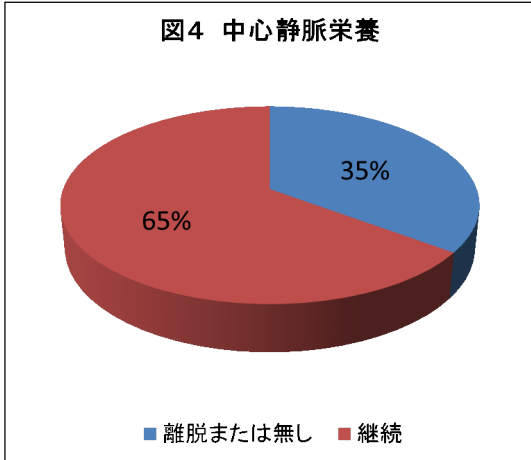
何らかの外科治療歴があり、86例(59%)で小腸切除の既往がありは残存小腸の長さが報告された。平均残存小腸の長さは113cmであり、小腸機能不全の患者は短腸症候群も合併している。



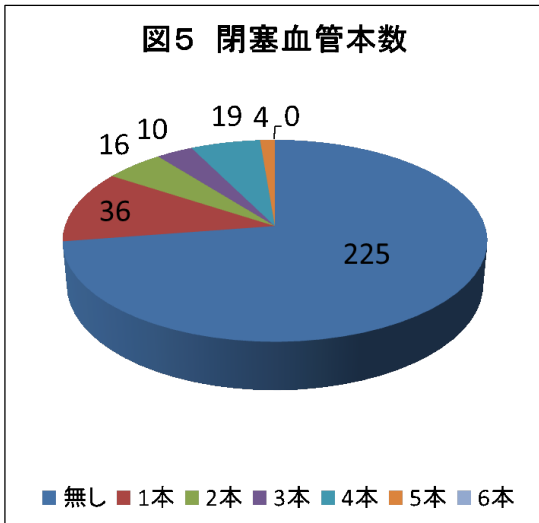
4) 栄養法

栄養法は経口栄養が274例、経管栄養が71例、経静脈栄養が239例であった(重複あり)。生存症例310例のうち、図4のように210例(67%)は経静脈栄養から離脱できなかった。

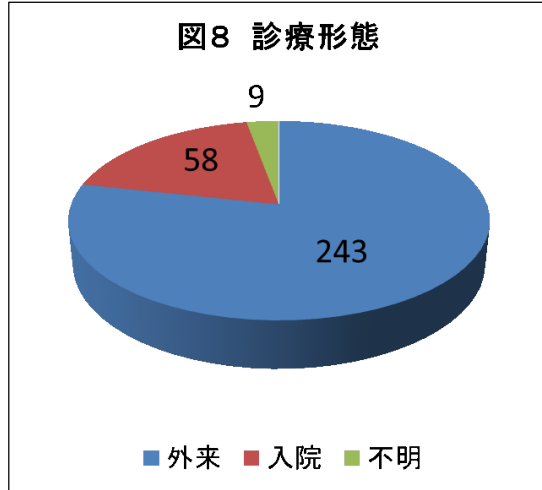
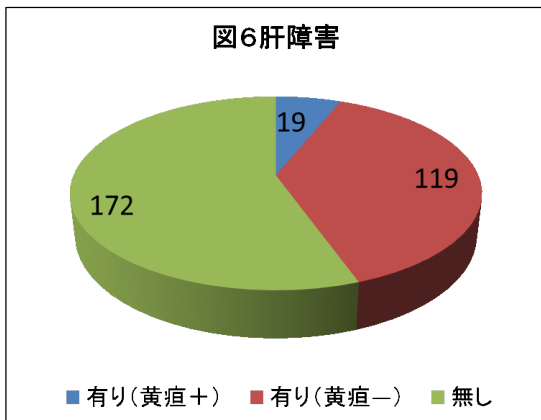
また、そのうち184例は6ヶ月以上中心静脈栄養から離脱できずに、不可逆的小腸機能不全と考えられた。



5) 中心静脈ルート
 中心静脈に使用できるルートは、左右の内頸静脈、鎖骨下静脈、大腿静脈である。85例が何らかの中樞ルートの閉塞をきたしていた。閉塞血管の本数を図5に示す。このうち2本以上の静脈が閉塞した症例は49



例あり小腸移植を考慮すべきだと考えられる。また、カテーテル感染を経験している症例が215例あり将来的にカテーテル閉

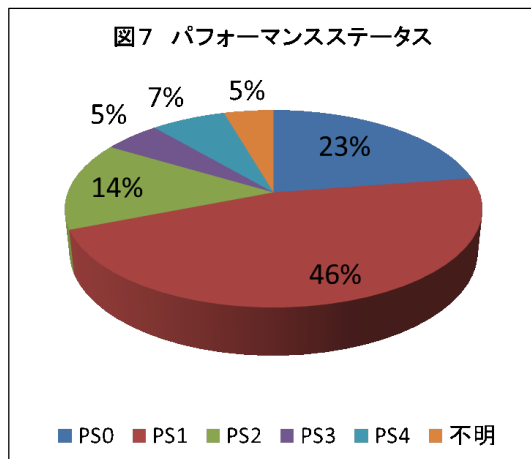


塞が起これると考えられる。

6) 肝障害
 肝障害をきたしている症例が138例(45%)に認められた。肝機能障害の原因には中心静脈栄養法によるものが考えられる。このうち、19例には黄疸が認められ、肝障害がより進んだものと考えられる。29例については肝生検が行われ、より詳細な情報が得られている。23例には脂肪肝、22例には繊維化が見られ、3例は肝硬変にまで至っている。

7) 腎障害
 腎障害は16例に認められた。肝障害に比較すると比較的少ない症例数であった。

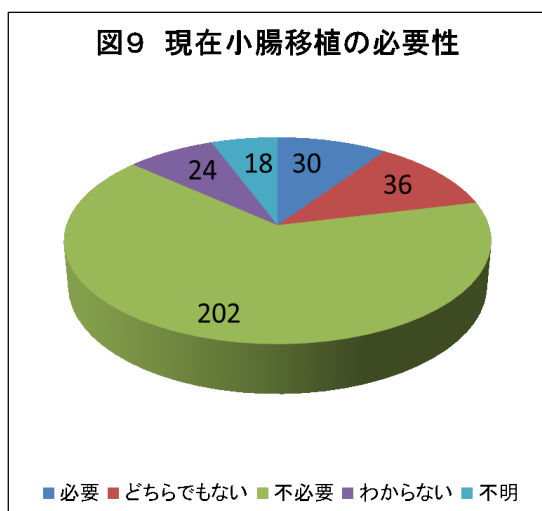
8) QOL
 パフォーマンスステータス(PS)について回答を得たところ、PSが3、ないしは4である症例を37例認め、著しくQOLが阻害されていた。



現在、診療形態を図8に示す。入院中の患者は58例であった。そのうち、37例は年間6ヶ月以上の入院を余儀なくされており、極端にQOLが低いと考えられる。

9) 小腸移植

小腸機能不全の重症群に対する治療としては小腸移植が上げられるが、今回、対象施設の回答者がどの程度小腸移植に対する認識があるか確認するために、小腸移植に対する意識調査も行った。その結果、現時点で小腸移植が必要であると答えた症例を図9に示す。



また、現時点で小腸移植が必要ではないが、将来的に必要なであると回答した症例を図10に示す。

24%の症例に対して将来的には小腸移植が必要だと考えている施設があるのは、現在の小腸移植の状況を考えるとかなり効率だと考えられる。

分担研究1：腸管不全の肝障害に関する研究

2006～2011年に発症した乳児症例122例の後方視的解析により、20例(16.4%)に腸管不全関連肝障害(intestinal failure associated liver disease, IFALD)を発症し、肝不全は乳児発症の腸管不全の最大の死因であることが判明した。また特に乳児発症のIFALDに対し魚油由来 3系脂肪製剤の有効性が近年、報告され、すでに国内でIFALDの数十例に対し使用されていると考え

られるが、この薬剤は国内未承認薬である。IFALDの発症率、死亡率は実際にはもう少し高い可能性があり、日本国内全体の新生児、乳児腸管不全の発症数、IFALDの発症数、死亡数に関する調査を行うとともに、3系脂肪製剤の使用症例数、適応とその効果などに関する全国調査を行う。

分担研究2：成人発症の短腸症候群による腸管不全の研究

[目的]発症時に20歳以上であった成人発症の短腸症候群患者を後方視的に解析し、その全体像を把握することである。[方法]多施設共同による5年間の後方視的観察研究を行った。対象は、高カロリー輸液を必要とする短腸症候群と診断された症例とし、最終生存(または死亡)確認日、残存小腸の状況、栄養療法の内訳および他臓器障害(肝障害、腎障害)の有無について解析した。[結果]発症時に20歳以上であった成人発症の短腸症候群患者は、51症例であり、平均観察期間190ヶ月にて生存43例・死亡8例であった。発症時年齢は中央値で32歳であり、原因疾患はクローン病19例・SMA血栓症9例の順に多かった。残存小腸の長さは中央値で75cmであり、23例(45.1%)が50cm以下であった。44例が中心静脈栄養から離脱できず、肝障害を16例(31.4%)に、腎障害を15例(29.4%)に認めた。[結論]成人発症の短腸症候群患者の症例数と現況を把握し得た。今後は成人発症の短腸症候群患者に対する予後因子を特定するための前方視的観察研究を行うと共に、小腸移植の適応判断に関する検討が必要である。

分担研究3：クローン病の腸管不全に関する研究

クローン病は、消化管に慢性的な炎症を起こす原因不明の疾患である。病状が進行するとしばしば腸管狭窄や瘻孔形成を来し、複数回の手術を必要とする症例がある。広範な小腸切除や複数回の小腸切除が契機となり短腸症候群から腸管不全を来すことがある。

今回、我々は腸管不全の全国調査データのなかからクローン病患者を抽出し、クローン病以外の短腸症候群や運動機能障害などとの比較を行い、クローン病を背景として発症した腸管不全症例の特徴や背景因子・予後などについて検討を加えた。

クローン病患者の残存小腸長はクローン病以外の短腸症候群と比較し、有意に長い

結果が得られた。また、運動機能障害と比較すると有意に短い結果が得られた。

近年、クローン病患者数は増加傾向にあるが、新たな治療薬などの登場により腸管不全に陥る症例は減少傾向である。しかしながら一方で、ヨーロッパからの報告では腸管不全に陥る病因としてクローン病は最も多く、少なからず腸管移植の候補となり、実際小腸移植を実施される症例も報告されている。今後、本邦におけるクローン病における前向きなデータ集積が望まれる。

分担研究4：腸管不全と成長の研究

小児の腸管不全は慢性偽性腸閉塞や短腸症候群に代表され、生後早期あるいは乳児期に発症し長期の栄養管理を要することが多い。腸管内のうっ滞による腸炎（敗血症）と、栄養サポートが生命予後を決める。小児の成人との違いは成長発達することであり、腸管不全の発症時期が若年であることから成長障害を起こし発達障害を起こしうる。原病の治療に加えて長期の適切な栄養管理は患児の生活予後を大きく作用する。

子どもの成長とそれを規定因子を説明するものにICPモデルがある。Karbergが身長発育パターンを数学的分析し3期に分かれることを示した。Infant：成長スピードが最も大きい胎児期後半から乳児期の成長でこれを支えている大きな要素は「栄養」、Child：1歳ごろから穏やかに成長する時期で「成長ホルモン」が関与、そしてPubertyには「性ホルモン」が関与しサポートをかけ成長が完了する。このうちどれが欠けても順調な成長はできない。

本研究の目的は、腸管不全の患児の現状と発育発達を栄養法・栄養状態との関係で評価し、将来的に腸管不全患児のQOLを考慮した治療方法を探ることである。

D．考察

本研究では腸管不全の患者を取り扱っている3学会・研究会を網羅した大規模な全国調査を行うことができた。63施設、354症例の報告は今までになく本疾患をすくい上げることができたと考えられる。

184例の不可逆的腸管不全が存在するとのデータは、一次調査で報告された症例数の68%の回答を得たことと合わせると、全国で200例以上の不可逆的腸管不全が存在すると考えられる。

小腸移植の適応である、

- 1．中枢ルートの欠如

2．進行した肝障害

の観点からこのうち小腸移植の適応患者を推計すると68症例が小腸移植の適応になると考えられる。

また、相対的な小腸移植の適応であるQOLの著しい悪化について検討すると。

長期入院が必要である37症例についても相対的に小腸移植の適応となると考えられる。

また、今回は詳細な検討を加えていないが死亡症例も小腸移植が実施できたら救命できた可能性も否定できない。

そのことも考えると、100例程度の小腸移植の適応患者が存在すると考えられる。

重症腸管不全に対する治療は小腸移植になるが、現在でも年間数例程度にとどまっている。ひとつの原因には保険適用になっていないために医療経済的な問題があると考えられる。

今回の調査で30例しか小腸移植が必要であるとの回答を得なかったことを考えると、小腸移植の適応と、調査施設の認識の乖離も小腸移植の実施数が少数にとどまっている理由であると考えられる。

今回の調査では今まで考えられていたよりも多くの小腸移植適応患者が存在することが判明した。今後、この適応患者がスムーズに小腸移植し切に紹介されるように、患者を治療している施設と小腸移植施設との連携が必要であると考えられる。そのため、今回の研究で構築された腸管不全登録により小腸移植が必要な患者を抽出し、速やかに小腸移植施設に紹介できると考える。

いずれにせよ、小腸移植が適応であったとしても保険適用でなければ治療は経済的な観点から極めて困難であるので、小腸移植の保険適用は速やかになされるべきだと考えられる。

E．結論

今回初めて腸管不全の全国調査が行われた。また、今回の調査によって、初めて全国の腸管不全の患者の症例数が把握できた。腸管不全を重症度別に層別化した重症群に対しては小腸移植が適応となる。現在、小腸移植は保険適用となっていないため、早急な保険適用が望まれる。

F．健康危険情報

該当する情報はなし

< 参考文献 >

日本小腸移植登録 日本小腸移植研究会 .
移植 46(6):101-114, 2011

G . 研究発表

1) 国内

論文発表

1) 上野豪久、福澤正洋 腸管不全患者における小腸移植の適応 小児外科 2013: 45(7) 703-706

2) 上野豪久、正島和典、井深泰司、銭谷昌弘、中畠賢吾、奈良啓悟、上原秀一郎、大植孝治、臼井規朗 小腸移植術(レシビエント手術) 小児外科 2013:45(8)851-858

3) 上野豪久 他 小腸、多臓器移植 系統小児外科 2013:

4) 上野豪久、田口智章、福澤正洋 本邦小腸移植登録 移植 2013:48(6)

5) 井深泰司、上野豪久 小腸移植における急性拒絶反応の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®) 治療 小児外科 2013.45(7) 734-737

6) 萩原邦子、上野豪久 小腸移植の意思決定と看護支援 小児外科 45(7)761-764

7) 星野健、高橋信博、石濱秀雄、藤村匠、富田紘史、阿部雄太、日比造、八木洋、藤野明浩、北郷実、板野理、篠田昌宏、尾原秀明、加藤友朗、北川雄光、黒田達夫 小腸移植後長期生存の管理 小腸移植後術後合併症の諸問題 移植(0578-7947)48巻総会臨時: 254 2013.

8) 下島直樹、星野健、石濱秀雄、清水隆弘、藤村匠、加藤源俊、狩野宏、富田紘史、高里文香、藤野明浩、加藤友朗、田邊稔、広部誠一、北川雄光、黒田達夫 【ここまで来た小児小腸移植】 生体小腸移植における免疫抑制療法の工夫と治療成績(解説/特集) 小児外科(0385-6313)45巻7号:729-733 2013.

9) 位田忍 小腸不全(長期TPN患者、H類縁疾患、CIIPなど) 特集小児科から内科へのシームレスな診療を目指して 診断と

治療社2013: 101; 1867-1872

10) 和田基、工藤博典、山本聡史、仁尾正記 小児臓器移植の最前線 小児小腸移植 医学のあゆみ 2013: 244 (10) 913-918

11) 工藤博典、和田基、佐々木英之、佐藤智行、風間理郎、西功太郎、田中拓、中村恵美、山本聡史、仁尾正記 特集 ここまで来た小児小腸移植 小腸グラフトストーマ閉鎖の経験 小児外科 2013:45(7)745-748

12) 和田基、工藤博典、仁尾正記 特集 ここまで来た小児小腸移植 小腸移植ドナー、グラフトの評価・管理の現状と課題 小児外科 2013:45(7)707-710

13) 和田基、工藤博典、仁尾正記 特集 ここまで来た小児小腸移植 小腸移植における免疫抑制療法 小児外科 2013:45(7)721-724

14) 下島直樹、星野健、石濱秀雄、清水隆弘、藤村匠、加藤源俊、狩野元宏、富田紘史、高里文香、藤野明浩、加藤友朗、田邊稔、広部誠一、北川雄光、黒田達夫 生体小腸移植における免疫抑制療法の工夫と治療成績 小児外科 2013:45(7)729-733

15) 重田孝信、阪本靖介、李小康、黒川亮介、佐藤文平、【ここまで来た小児小腸移植】 小腸虚血再灌流障害に対する水素の効果(解説/特集) 小児外科2013:45(7) 774-778

学会発表

1) 上野豪久、山道拓、梅田聡、奈良啓悟、中畠賢吾、銭谷昌弘、井深泰司、正島和典、大割貢、上原秀一郎、大植孝治、近藤宏樹、臼井規朗 小腸移植後13年目に下痢により発症した重症急性拒絶にサイモグロブリンを投与した1例 第49回日本移植学会総会 京都 2013.9.6

2) 上野豪久1、和田基 2、星野健、阪本靖介、古川博之、福澤正洋 ヒルシュスプルング病類縁疾患の重症度分類と小腸移植適応についての検討 第113回日本外科学会総会 福岡 2013.4.12

2) 海外

論文発表

1)Ueno T, Wada M, Hoshino K, Uemoto S, Taguchi T, Furukawa H, Fukuzawa M. Impact of pediatric intestinal transplantation on intestinal failure in Japan: findings based on the Japanese intestinal transplant registry. *Pediatr Surg Int*.2013;29(10)1065-70.

2)Ueno T, Wada M, Hoshino K, Sakamoto S, Furukawa H, Fukuzawa M. A national survey of patients with intestinal motility disorders who are potential candidates for intestinal transplantation in Japan. *Transplant Proc*.2013;45(5) 2029-31

3)Ueno T, Takama Y, Masahata K, Uehara S, Ibuka S, Kondou H, Hasegawa Y, Fukuzawa M. Conversion to prolonged-release tacrolimus for pediatric living related donor liver transplant recipients. *Transplant Proc*.2013;45(5) 1975-84)

4)Wada M, Kudo H, Yamaki S, Nio M. Life-threatening risk factors and the role of intestinal transplantation in patients with intestinal failure. *Pediatr Surg Int*. 2013 [Epub ahead of print]

5)Nishida N, Sasaki M, Kurihara M, Ichimaru S, Wakita M, Bamba S, Andoh A, Fujiyama Y, Amagai T. Changes of energy metabolism, nutritional status and serum cytokine levels in patients with Crohn's disease after anti-tumor necrosis factor- α therapy. *J Clin Biochem Nutr*. 2013 Sep;53(2):122-7. doi: 10.3164/jcbn.13-18. Epub 2013 Aug 31.

6)Imaeda H, Bamba S, Takahashi K, Fujimoto T, Ban H, Tsujikawa T, Sasaki M, Fujiyama Y, Andoh A. Relationship between serum infliximab trough levels and endoscopic activities in patients with Crohn's disease under scheduled maintenance treatment. *J Gastroenterol*. 2013 May 11. [Epub ahead of print]

7) Imaeda H, Takahashi K, Fujimoto T, Bamba S, Tsujikawa T, Sasaki M, Fujiyama Y, Andoh A. Clinical utility of newly developed immunoassays for serum concentrations of adalimumab and anti-adalimumab antibodies in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol*. 2013 Apr 11. [Epub ahead of print]

8)Watanabe Y, Kanamori Y, Uchida K, Taguchi T. Isolated hypoganglionosis: results of a nationwide survey in Japan. *Pediatr Surg Int* 2013;29(11)1127-1130

学会発表

1)Takehisa Ueno¹, Motoshi Wada², Ken Hoshino³, Shinji Uemoto⁴, Tomoaki Taguchi⁵, Hiroyuki Furukawa⁶ and Masahiro Fukuzawa⁷ IMPACT OF PEDIATRIC INTESTINAL TRANSPLANTATION ON INTESTINAL FAILURE IN JAPAN The 13th International Small Bowel Transplant Symposium2013 Oxford,U.K.2013.6.27

2)Takehisa Ueno¹, Motoshi Wada², Ken Hoshino³, Shinji Uemoto⁴, Tomoaki Taguchi⁵, Hiroyuki Furukawa⁶ and Masahiro Fukuzawa⁷ Improvements in Living versus Cadaveric Donor Intestinal Transplantation for Intestinal Failure: the Japanese experience American Transplant Congress2013 Seattle.U.S.A. 2013.5.19

3)Takehisa Ueno Small Bowel Transplantation for intestinal motility disorders 13th APSPGHAN Tokyo, Japan 2013.11.1

H . 知的財産の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）

分担研究報告書

新生児、乳幼児に発症した腸管不全の予後調査

腸管不全関連肝機能障害 = intestinal failure associated liver disease (IFALF)の治療とIFALDの発症における静脈栄養の脂質成分の関与に関する研究：

(H24 - 難治等 (難) - 一般 - 015)

分担研究者 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
研究協力者 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

【研究目的】 小児、特に乳児期発症腸管不全症例（以下、乳児例）における腸管不全関連肝機能障害（intestinal failure associated liver disease =IFALD）の発症と発症に関連する因子について解析を行った。また IFALD の発症における静脈栄養の脂質成分に関連して、国内外の魚油由来静脈注射用脂肪製剤（以下、本剤）の開発、使用状況の調査を企画した。

【研究方法】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によって調査された腸管不全のうち、発症年齢が 1 歳未満の乳児例 231 例のデータを抽出し、転帰（生存）、IFALD の発症、小腸移植の必要性に関連する因子と観察期間内の経過について後方視的に解析した。本剤の IFALD に対する有効性に関する文献を収集、考察し、評価した。

【研究結果】乳児例 231 例の内訳は短腸症候群(SB)が 106 例、運動機能障害(MD)が 117 例であった。観察期間中に発症した 119 例の発症後 1 年、3 年、5 年生存率はそれぞれ、85.3%、75.0%、71.7%で、主な死亡原因は肝不全、敗血症であった。乳児例は小児（1 歳以降に発症）及び成人例との比較において生存率、IFALD の発症率に有為差を認めなかったが、有意に MD が多く、回盲弁の無い症例が少なく、腸管切除、減圧用胃瘻、腸瘻造設術を受けていない症例が多かった。また経口摂取が可能で、QOL の保たれている症例が多い一方、肝機能、腎機能異常を認める症例が多かった。IFALD の発症に関与する因子として、残存小腸(cm)(HR 0.97 (0.94-1.00))、身長 (HR 0.96 (0.93-0.99))、経管栄養 (HR 3.13 (1.03-9.55))、および総蛋白 TB (mg/dl) (HR 1.25 (1.11-1.41))、直接ビリルビン DB(mg/dl) (HR 1.35 (1.14-1.60))、ALB (g/dl) (HR 0.50 (0.26-0.98))、血小板 (万/mm³) (HR 0.92 (0.88-0.97))を認めた。観察期間中に静脈栄養を開始した乳児例の 15.6%に静脈栄養からの離脱が得られた。離脱に関与する因子として、腸管不全の分類(SB)HR 4.64 (0.98-21.89)、カテーテル感染 HR 0.17 (0.05-0.61)、

Alb (g/dl) HR 4.57 (1.17-17.88)との相関を認めた。

【結論】本邦における乳児腸管不全の発生数とその実態はこれまで不明であったが、今回の研究により、生存、IFALDの発症、小腸移植の必要性、静脈栄養からの離脱に関連する因子と経過などについての詳細が明らかとなった。重症例の成績向上には、IFALDなどの合併症を予防・治療するとともに、小腸移植の必要な症例に対しては適切にその適応と時期を考慮する治療戦略が重要と考えられた。腸管不全の治療、特に小児期のIFALDの治療には本剤が有効と考えられ、今後も臨床研究により本剤の医療ニーズと有効性を明らかとし、早期の薬事承認を目的とした(医師主導)治験を企画したいと考えている。

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（以下、乳児腸管不全）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小腸移植（肝臓-小腸同時移植あるいは多臓器移植）の適応となるが、小児の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。新生児（特に早産児）・乳児期の肝障害は細胆管での胆汁輸送機構の不成熟や bowel rest、敗血症が主たる原因の胆汁うっ滞が多く、幼児期以降～成人期の肝障害は脂肪化（non alcoholic steatohepatitis=NASH）が主である。IFALD の原因としては栄養（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。

こうした中で、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、以下、本剤）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。

本分担研究では、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（以下、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、解析することにより、先天性あるいは新生児、乳児期（1 歳未満）に発症した腸管不全（乳児腸管不全）症例の治療成績、予後の解析を行うとともに、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】（以下、本研究）において、症例登録された腸管不全症例のうち、18 歳未満発症の小児症例を研究、解析の対象とし、特に乳児腸管不全を主な研究対象とし、腸管不全発症早期（1～2 年以内）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解析を企画した。また IFALD の発症における静脈栄養の脂質成分に関連して、国内外の本剤開発、使用状況の調査を行った。

B. 研究方法

平成 23 年度研究の後方視的解析

平成 23 年度研究によって調査され、データセンターに登録された腸管不全のうち、発症年齢が 1 歳未満の症例データを抽出し、解析した。5 年間の後方視的観察研究であり、データの匿名化、対象、評価方法、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。

対象：高カロリー輸液（アミノ酸を含む）を必要とする、腸管不全症例を対象とした。2006 年 1 月 1 日～2011 年 6 月 30 日に各施設で診療した症例を対象とした。全症例 354 例のうち、発症年齢が 1 歳未満の 231 例のデータを抽出し、解析した。

評価方法（項目）

転帰（生存または死亡）

IFALD の発症

小腸移植の必要性

経過時間毎の臨床症状

高カロリー輸液からの離脱

これらの項目に関連する因子として、性別、発症年齢、腸管不全の分類、残存小腸(cm)、回盲弁の有無、身長、体重、BMI、外科治療の有無、内科的治療、栄養管理の内容、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項目について評価を行った。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 値を算出した。

本研究における乳児腸管不全、IFALD に関するコホート研究

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 日間以上の静脈栄養を要する病態

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 1.5 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は今回の解析には IFALD としては含めない。

IFALD の重症度分類は以下の通りとする (試案)。

軽症: 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ので注意が必要である。

中等度（肝機能障害）：d-Bil が 1.0～1.5mg/dl 以上（15.0～20.0mg/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（あるいは 1.5）mg/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。AST、ALT、GTP 値の異常の有無は問わない。

高度（あるいは重症）肝機能障害：d-Bil が 15～20mg/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/mm³ 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（15～20mg/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。

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。

調査項目

1) 患者情報

原疾患（手術所見、病理組織学所見などから得られた診断名）、併存疾患、残存腸管（小腸）の長さ（発症時）、回盲弁の有無、出生児在胎週数、出生時体重、生年月日、腸管不全発症（日）、静脈栄養開始（日）、静脈栄養離脱の場合は離脱（日）、IFALDを発症した場合は発症（日）、軽快した場合は軽快した（日）、死亡の場合は死亡（日）、死亡原因、移植の場合には移植（日）、転帰、

2) 検査所見：腸管不全発症時、IFALD発症時、登録時、調査時における血液生化学所見。その他、アミノ酸分析、脂肪酸分析、ビタミン、微量元素の測定、画像診断などを行っていれば、その所見。身長、体重、頭囲

3) 治療内容：静脈栄養（投与熱量、アミノ酸量、水分量など）の内容と投与方法（投

与ルート、cyclic投与の有無など)、IFALD以外の合併症(カテーテル感染、中心静脈ルート閉塞など)の有無。経腸栄養(経口摂取を含む)の内容と投与量、投与方法など、静脈栄養依存度(静脈栄養の投与熱量/総投与熱量)、静脈注射用脂肪製剤投与の有無、内容と投与量、薬剤(probiotics、腸管運動改善薬、H2blocker、PPIなど)投与の有無とその内容、量。手術治療(人工肛門造設、胃瘻、腸瘻造設、閉鎖、腸管延長手術など)の有無とその内容、手術日

乳児腸管不全、IFALDに関するコホート研究に関しては、研究期間内に解析に必要な症例数とデータを集積することができず、研究期間後に関連する臨床研究の一部として実施することとした。

C . 結果

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、これらを対象に解析を行った。

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

原疾患は中腸軸捻転(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)であった。

発症年齢の平均は 0.1 ± 0.1 歳であることから、ほとんどの症例が先天性あるいは新生児発症であった。

調査票記入時の年齢は 7.9 ± 7.5 (0.4-38.0)歳。発症からの経過期間とほぼ同じであった。

身長は 103.0 ± 32.4 (45.0-173.3)cm、体重は 18.5 ± 13.0 (1.6-57.3)kg、BMI 15.8 ± 5.8 (9.2-89.1)であった。

残存小腸の長さは 60.1 ± 51.1 cm、回盲弁無し(94例40.7%)、有(112例、48.5%)欠側(25例10.8%)であった。

外科治療として、腸管切除が134例(58.0%)に、胃瘻造設が22例(9.5%)、腸瘻造設が146例(63.2%)(このうち減圧用の胃瘻、腸瘻はSBの17例、MDの64例に造設された)、腸管延長術が10例(4.3%)、その他の手術が117例(50.6%)に行われていた。

内科的治療としては、腸運動改善薬が70例(30.3%)、プロバイオティクスが151例(65.4%)、その他(成長ホルモン、グルタミン、漢方薬など)は122例(52.8%)に使用されていた。

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。

QOL(quality of life)については、死亡例を除く199例の解析において、入院中が36例(18.1%)、外来通院中が156例(78.4%)、125例に1年以内に、 3.8 ± 4.0 ヶ月の入院を要していた。

Performance status(PS)は0: 56例(28.1%)、1: 78例(39.2%)、2: 32例(16.1%)、3: 7例(3.5%)、4: 17例(4.0%)であった。

経口摂取は139例（69.8%）で可能、25例（12.6%）で制限あり、20例（10.1%）で少量のみ、8例（4.0%）で不可能であった。ストマ（人工肛門）は76例（38.2%）の症例で有していた。

主治医の意見として、現在小腸移植が必要と回答された症例は16例（8.0%）で、将来的に必要と回答された症例は45例（22.6%）であった。

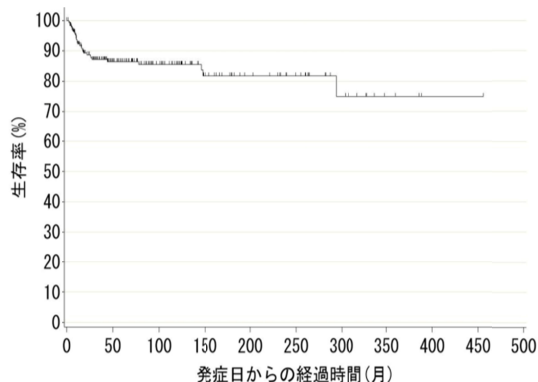
腸管不全関連の合併症は、カテーテル感染症を160例（69.3%）に認め、中心静脈ルートの閉塞を66例（28.6%）に認めた。

肝機能異常は125例（45.5%）に認め、腎機能障害は24例（10.4%）に認めた。IFALDを Bil 2mg/dlの黄疸、食道静脈瘤などの顕性の門脈圧亢進症の存在、肝生検で線維化、肝硬変を認める、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。

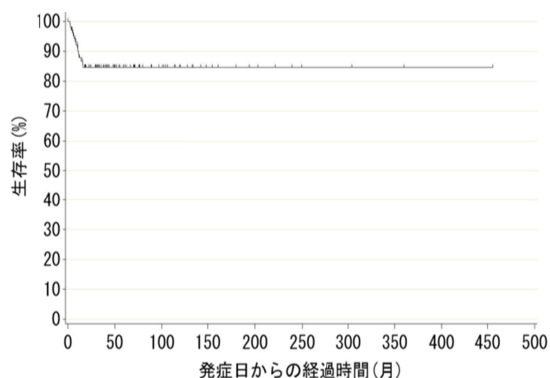
調査期間中32例（SB 15例、MD 17例）に死亡を認めた。主な死亡原因は肝不全10例、敗血症7例であった。消化管出血、多臓器不全を含めると乳児発症腸管不全に関連した死亡の約半数はIFALDに関連した死亡であった。

生存曲線を示す。

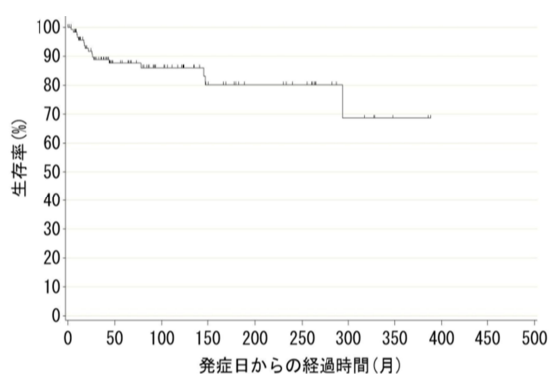
全症例 (n=231)



短腸症候群 SB (n=106)

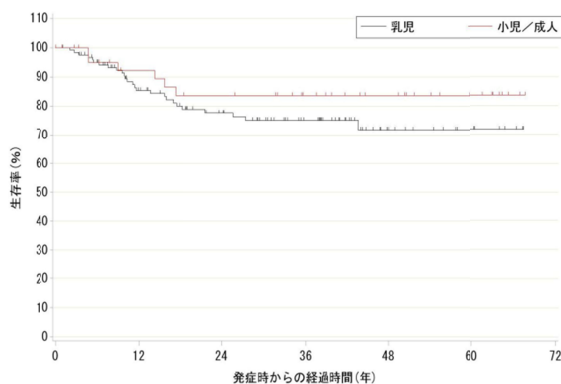


運動機能障害 MD (n=117)



SBが発症より約2年以降、生存曲線がプラトーとなるのに対し、MDでは、ほぼ指数関数的に右下がりの曲線を描く。

Biasを排除し、乳児発症腸管不全の正確な生存率を算出するため、観察期間中に発症し、生存時間解析可能な119例の生存曲線を算定し、小児（1歳以上18歳未満発症）/成人（18歳以上発症）症例と比較した。



乳児症例の発症後1年、3年、5年生存率はそれぞれ、85.3%、75.0%、71.7%であった。

観察期間中に発症した乳児症例 (n=122) と小児及び成人症例 (n=42) との比較において生存率、IFALDの発症率に有為差を認めなかった。患者特性の比較において、乳児症例は小児/成人症例と比較して、有意にMDが多く、回盲弁の無い症例は少なく、腸管切除、減圧用胃瘻、腸瘻造設を受けていない症例が多かった。経口摂取が可能で、QOLの保たれている症例が多い一方、肝機能、腎機能異常を認める症例が多かった。観察期間中に発症した乳児症例(n=122)における生存率に関連する因子として、発症年齢(HR 110.3 95%信頼区間(8.03->999.99, p=0.0004)、身長 (HR 0.88 (0.84-0.92) P<0.0001)、体重 (HR 0.53 (0.42-0.67) P<0.0001)、経口栄養有 (HR 0.16 (0.07-0.35), P<0.0001)、経管栄養有 (HR 3.35 (1.55-7.23) P=0.0021)、静脈栄養有 (HR 12.94 (1.75-95.65) P=0.0121)、肝機能異常有 (HR 8.01 (1.89-33.95) P=0.0047)、腎機能異常有 (HR 5.66 (2.10-15.28) P=0.0006) および総ビリルビン (TB) 値 (mg/dl) (HR 1.20 (1.12-1.28) P<0.0001)、直接ビリルビン (DB) 値 (mg/dl) (HR 1.23 (1.14-1.33) P<0.0001)、AST (UI/L) /100 (HR 1.15 (1.06-1.25) P=0.0015)、総蛋白 (TP) 値 (g/dl) (HR 0.31 (0.21-0.46) P<0.0001)、アルブミン (ALB) (g/dl) (HR 0.16 (0.09-0.29) P<0.0001)、尿素窒素 (BUN) 値 (mg/dl) (HR 1.05 (1.02-1.07) P<0.0001)、PT-INR (HR 1.31 (1.11-1.55) P=0.0002)、血小板 (万/mm³) (HR 0.93 (0.89-0.96) P=0.0001)などの検査値と相関を示した。同様に、IFALDの発症に関与する因子として、残存小腸(cm) (HR 0.97 (0.94-1.00) p=0.0266)、身長 (HR 0.96 (0.93-0.99)

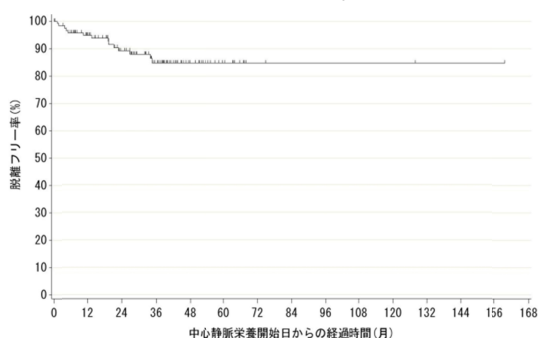
P=0.0249)、経管栄養 (HR 3.13 (1.03-9.55) P=0.0283)、およびTB (mg/dl) (HR 1.25 (1.11-1.41) P=0.0003)、DB (mg/dl) (HR 1.35 (1.14-1.60) p=0.0004)、ALB (g/dl) (HR 0.50 (0.26-0.98) P=0.0438) 血小板 (万/mm³) (HR 0.92 (0.88-0.97) P=0.0001)と相関した。

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。

乳児症例全体 (n=231) における現在の小腸移植の必要性との相関は、診療形態 (入院/外来) のみ入院においてHR 7.13 (1.81-30.60) p=0.0038のみに認めた。

発症から経過時間毎の臨床症状、検査所見を3年毎にみても、診療形態は入院中が44.9% (0-36ヶ月、n=62)、6.3% (36-72ヶ月、n=69)、11.6% (72ヶ月以降、n=100) (p<0.0001)、以下同様に過去1年間の入院なし、16.7%、41.3%、37.6% (p=0.0173)、PS=0 22.9%、39.6%、27.7% (p<0.0001)、中心静脈ルートの閉塞なし 80.7%、82.1%、55.2% (p=0.0001)、中心静脈ルート血管の開存本数 5.8±0.4、5.7±0.7、4.7±1.9 (p<0.0001)、肝機能障害なし 35.5%、39.7%、56.0% (p=0.0196)、AST (UI/L) 146.5±343.6、74.1±76.7、45.4±25.7 (p=0.0001)、TP (g/dl) 5.7±0.8、6.4±1.0、6.7±0.7 (p<0.0001)、Cr (mg/dl) 0.34±0.57、0.34

± 0.41 、 0.56 ± 0.96 ($p < 0.0001$)、血小板(万/ mm^3) 27.1 ± 11.8 、 27.0 ± 13.8 、 24.0 ± 13.0 ($p = 0.0392$)において有意な変化を認めた。観察期間中に静脈栄養を開始した乳児発症腸管不全症例 ($n=87$) の静脈栄養離脱に関する解析結果を下記に示す。



5年間で15.6%の静脈栄養からの離脱が獲得されており、離脱に関与する因子としては、腸管不全の分類としてSBでHR 4.64 (0.98-21.89) $p=0.0527$ 、カテーテル感染歴有でHR 0.17 (0.05-0.61) $p=0.0064$ 、Alb (g/dl) HR 4.57 (1.17-17.88) $p=0.0291$ で相関を認めた。

D. 考察

本邦における小児(乳児)腸管不全、IFALDの発生数の推測

本邦における小児腸管不全症例、特に先天性あるいは新生児、乳児期に発症した腸管不全症例の発生数とその実態はこれまで不明であった。

平成 23 年度研究および本分担研究の結果から、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。また国内の腸管不全の肝不全による死亡数は年間約 30~120 例と推測しているが、その正確な数は定かでない。しかし、この数字は先の文献で、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(日本の乳児死亡数は年間約 3000 例)、1 歳までの乳児だけで年間 20~45 例、4 歳までだと年間 30~85 例、全体で 50~120 例と推定した。

本分担研究により、乳児発症の腸管不全症例における生存、IFALD の発症、小腸移植の必要性、静脈栄養からの離脱に関連する因子と観察期間内の経過についての詳細が明らかとなった。観察期間中に発症した乳児腸管不全症例の生存解析を再検討したところ、生存率はやはり約 70%であった。これは欧米における成績と同等~やや良好な結果であった。

乳児期腸管不全症例の死亡原因の多くは IFALD から進行した肝不全あるいは敗血症であった。肝不全による死亡症例の多くは 2~3 歳以下で、死亡時の体格は体重 10kg 以下である。こうした症例を救命するために、欧米では小児脳死ドナーからの肝臓-小腸移植あるいは多臓器移植が行われるが、本邦では改正臓器移植法施行以後も依然として小児脳死ドナーからの臓器提供はほとんど行われておらず、レシピエントに比し体格の大きい成人ドナーからの肝臓-小腸移植で対応することも技術的にもかなり困難であることを考慮すると、こうした症例

を本邦で欧米と同じように救命することは極めて困難である。

なお、新生児発症の腸管不全症例数（原疾患、IFALDの発症、予後）に関しては、日本小児外科学会学術先進医療検討委員会の新生児外科アンケートおよびNCD (national clinical database)によって調査される見込みである。

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。

- 1) 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。

- 2) 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、 ω 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 ω 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 ω 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。

IFALD に対する本剤の有効性

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) ポストン小児病院におけるコンパッショネートコースの経緯

2002 年にポ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、ポ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、肝臓の脂肪量がかかる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 年にポ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) ポ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ン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（注：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 of 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）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/日で開始し、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。本剤に帰す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/日投与と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 successful intestinal rehabilitation. J Pediatr Surg 2011; 46:150-156.)
- (5) 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 歳 4 月/男	胆道閉塞 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 歳 2 月/女	壊死性胆炎	5	38	6.5 (-5.2)	線維化 (F3)	0.3	80	2.2	0.67/0.87
3	7 歳 11 歳 9 月/男	中間細胞癌	10	95	14.5 (-2.3)	NASH (F3)	0.4	80	5.7	0.78/0.73

NASH: non-alcoholic steatohepatitis.
HH15: ³H-galactosyl human serum albumin (GSA) シンチグラフィにおいて核種貯注 15 分後と 3 分後の心臓カウント比で検種の血中停留の指標。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核種貯注 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の、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/mm³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ポレーション

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 2 >

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200 ml/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0.7 g/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30~40 kcal/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、胆嚢内にエコーフ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300~800 ng/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

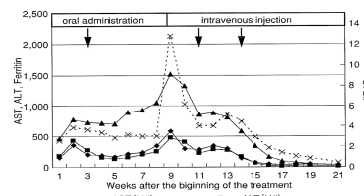


図6 血液生化学所見(症例2)
基準値: AST, 13~33 U/l, ALT, 8~42 U/l, Ferritin, 50~200 ng/ml, D. Bil, 0.1~0.5 mg/dl.

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2>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。

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、小児で顕著で、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、FK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開発を推進するため、FK社とも協議の上、本分担研究に関連した臨床研究と並行した治験を企画している。

<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 . NASH・NAFLD の診療ガイド . Pp14-23 , 文光堂 , 東京 , 2007 .
- 5) Day CP, James OFW : Steatohepatitis: 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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

20) 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 . 知的財産の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

腸管不全の発育・発達に関する研究：

（H24 - 難治等（難） - 一般 - 015）

分担研究者 大阪府立母子保健総合医療センター消化器内分泌科 位田 忍 診療局長
研究協力者 慶応義塾大学医学部 外科学 小児外科 星野 健 准教授

研究要旨

【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。

【研究方法】

上記の背景を踏まえて腸管不全の小児の発育発達を評価分析する

身長、体重、頭囲、の身体計測を行い成長曲線を作成、BMI の算定

二次性徴の評価を身体診察により行う

発達検査

血清アルブミン値、IGF-I 値の測定

【研究結果】

現在 7 歳で PN の依存度は 80%を超えており、腸管不全の状態である。小学校 1 年で昼間に PN をロックし、普通学級に通学、発達指数は 5 歳時に 80 であった。イレウス状態の管理として、1 日 3 回以上胃瘻より排液しその量は 1 日 1000-1500ml になっている。間欠的自己導尿は 1 日 3 回と夜間の持続導尿、経口摂取が進まないため胃瘻からの経腸栄養剤の注入、PN のロックと再開、PN の刺入部の消毒など、家族の多大な努力の中で高度の在宅医療的ケアを行いながら学校生活を送り成長率も良好である。

【結論】

今後は長期的には QOL を考慮した治療法の選択も必要になってくると思われる。

A. 研究目的

1) 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。

2) ヒトの神経系の発達と栄養

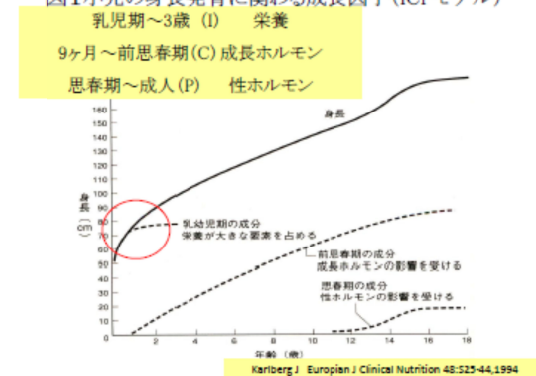
神経系の発達には受抗期 (vulnerable period)がある。発達途上国チリにおけるフィールドワークから、ヒトの乳児の低栄養が永続的な成長障害(脳 DNA と頭囲の減少)と知能低下を招くことが示された¹⁾。脳成長の急進期における成長障害が脳の構造と機能に永続的な障害を残しヒトではその受抗期は胎生後期から 18 ヶ月までである。また子どもの知能と頭囲は正の相関²⁾をすることも示されており、発育障害を見た時に頭囲も測定することが大切であり、逆に言えば、頭囲の発育が阻害されている発育障害は治療を急ぐ必要がある。

3) 子どもの成長とそれを規定する要素 ICP モデル (図 1)

Karberg³⁾ が身長発育パターンを数学的分析し 3 期に分かれることを示した。Infant

(乳児期): 成長スピードが最も大きい胎児期後半から乳児期の成長でこれを支えている大きな要素は「栄養」、Child(子ども期): 1 歳ごろから穏やかに成長する時期で「成長ホルモン」が関与、そして Puberty (思春期)には「性ホルモン」が関与しスタートをかけ成長が完了する。このうちどれが欠けても順調な成長はできない。

図1 小児の身長発育に関わる成長因子 (ICPモデル)



成長ホルモン作用のメカニズム

IGF-I (ソマトメジン C) は成長ホルモン (GH) に反応して肝臓あるいは軟骨細胞から分泌される成長因子で、長管骨の伸長、筋肉の成長を通して成長を促す。IGF-I の作用は睡眠・栄養で促進されストレス・低栄養で作用を抑制する。

栄養障害と GH/IGF-1 系の変化

血清 IGF-1 はヒトの成人、小児、乳児、動物の疾患時、健康個体の実験系ともに非常に敏感な急性栄養障害の指標 (栄養評価) であり、思春期前の小児においては慢性・急性の栄養障害において IGF 蛋白は身体計測を反映する⁴⁾。極端な栄養障害では BMI やほかの体組成を IGF 蛋白が反映する⁵⁾。

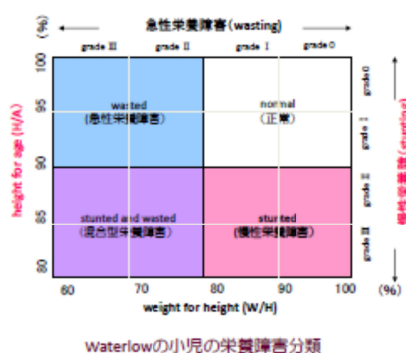
4) 成長障害と栄養

小児の栄養評価法

栄養状態の客観的な指標としてさまざまな栄養評価がある。

- 1) 身体計測：身長、体重、BMI
- 2) 管理栄養士による食事調査
- 3) 血液検査：アルブミン、Rapid turnover proteins (プレアルブミン、トランスフェリン、レチノール結合蛋白、IGF-I など)、BUN/クレアチニン
- 4) 窒素平衡
- 5) 基礎代謝などある。

図2 小児の低身長は慢性栄養障害の指標



低身長児は慢性栄養障害に陥っている Waterlow⁶⁾ の小児の栄養障害分類を図2に示す。当院のNST (Nutritional Support Team) の1次スクリーニング(身長・BMI)の結果解析から、低身長児は普通の体格の児に比べて有意に血清アルブミン値が低く⁷⁾実際に低身長を主訴に外来受診し、重篤な基礎疾患がない2-10歳の思春期発来前の児に6か月の栄養管理を行なった結果、アルブミン、GF-1スコアが有意に増加し、身長スコアも有意に伸びたことより、現代社会においても低身長児は慢性栄養障害に陥っていると考える。

亜鉛とGH/IGF-I

亜鉛の生理作用は成長、皮膚およびその付随器官の新陳代謝、生殖機能、骨格の発育、味覚の維持、行動への影響など様々で、古くから亜鉛欠乏は成長障害をおこすことが報告されている。亜鉛補足により低身長児の成長速度が有意に増加した⁸⁾。亜鉛欠

乏がIGF-1の産生を低下させ、IGFの細胞レベルでの反応性を低下させ、亜鉛欠乏で骨でのGH抵抗性を誘発するなど亜鉛欠乏が直接的間接的にGH/IGF-1軸に影響する。

DICT (小児期移行の遅延)について 前述のICPモデルにおける乳児期と小児期の移行時期に変速点をICT(小児期移行)とよぶ。ICTと成人身長は負の相関が認められ、乳児期から小児期への移行は、最終的な成人身長の最も重要な決定因子である。そしてICTが遅れた状態をDICTと称しこのDICTではIGF-1の上昇が遅い⁹⁾

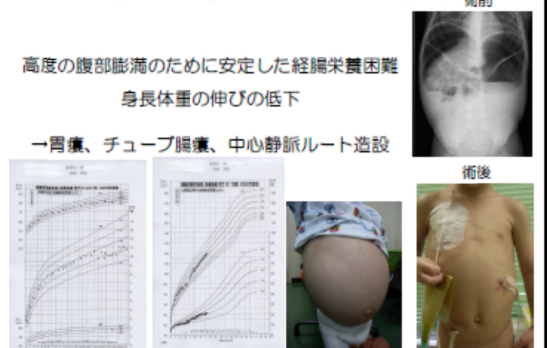
B. 研究方法

上記の背景を踏まえて腸管不全の小児の発育発達を評価分析する

- 身長、体重、頭囲、の身体計測を行い成長曲線を作成、BMIの算定
- 二次性徴の評価を身体診察により行う
- 発達検査
- 血清アルブミン値、IGF-1値の測定

今回はこの報告は検討期間が短く症例を提示し腸管不全の児の成長発達 QOL についての経過を報告する。

図3 症例 3歳 男児 術前



症例提示

腸管不全の定義は、短腸症候群と腸管運動

障害、その他の腸管不全に分類する。

- 1) 短腸症候群(腸管の長さ小児 75cm、成人 150cm 未満)
乳児は 1 歳未満とし、小児は 18 歳未満、成人は 18 歳以上とする。
中腸軸捻転、先天性小腸閉鎖症、壊死性腸炎 (NEC)、腹壁破裂、上腸間膜動静脈血栓症、クローン病、外傷、デスモイド腫瘍、腸癒着症、その他の短腸症候群
- 2) 腸管運動障害
ヒルシュスプルング病類縁疾患(慢性特発性偽性腸閉塞症、腸管神経節減少症、腸管神経節未熟症など)、広範腸管無神経節症(ヒルシュスプルング病)
- 3) その他の腸管不全
Microvilus inclusion病、難治性下痢等

C . 研究結果 D . 考察

症例は在胎 38 週 3010g で出生。慢性特発性偽性腸閉塞症の男児。胎児超音波検査で巨大膀胱を指摘され、生後より間欠的自己導尿開始した。腹満あるも排便はあり、哺乳も普通で成長も認めた。注腸造影でマイクロコロロン、ヒルシュスプルング病の所見は認めなかった。3 か月時に腹部膨満と著明な腸管拡張像が認められ成分栄養剤 (EDP[®]) の経口摂取により栄養管理開始した。離乳食の量が増えてきた 1 歳半ごろから嘔吐が増加さらに 2 歳以降イレウスを繰り返すようになった。高度の腹部膨満のために安定した経腸栄養困難となり、3 歳時に胃瘻とチューブ腸瘻、中心静脈ルート造設した(図 3)。腸管の組織学低異常を認めず、慢性特発性偽性腸閉塞症と診断。以後静脈栄養(PN

)を併用しながら経腸栄養をすすめられるようになった。現在 7 歳で PN の依存度は 80%を超えており、腸管不全の状態である。小学校 1 年で昼間に PN をロックし、普通学級に通学、発達指数は 5 歳時に 80 であった。イレウス状態の管理として、1 日 3 回以上胃瘻より排液しその量は 1 日 1000-1500ml になっている。間欠的自己導尿は 1 日 3 回と夜間の持続導尿、経口摂取が進まないため胃瘻からの経腸栄養剤の注入、PN のロックと再開、PN の刺入部の消毒など、家族の多大な努力の中で高度の在宅医療的ケアを行いながら学校生活を送り成長率も良好である。定期受診は月 1 回当院を受診し泌尿科、小児外科、小児内科、こころ科、皮膚科などの多種の診察を受けている。

E . 結論

今後は長期的には QOL を考慮した治療法の選択も必要になってくると思われる。

F . 研究発表

1. 論文発表
- 1) 位田忍、小腸不全(長期 TPN 患者、H 類縁疾患、CIIP など)特集小児科から内科へのシームレスな診療を目指して 診断と治療社 2013 : 101 ; 1867-1872
- 2) 位田忍、蛇口達造 . Child first Go together! 成長のきせき - 軌跡・奇跡 - をともに歩もう . 小児の在宅栄養支援の問題点と今後の展開 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 . 2013 . 27 (1) 1-5
- 3) Nishimoto Y, Ida S, Etani Y and Miyatani S . Resting energy expenditure in short-stature children . Endocrine Journal, 2012; 59(3) 265-271
- 4) 長谷川泰浩、清原由起、中長摩利子、庄司保子、位田忍、窪田昭男 . Hirschsprung 病類縁疾患に対する synbiotics の投

与経験、日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌、2012：26（1）54

- 5) Shun-ichi Maisawa, Mika Sasaki, Shinobu Ida, Keniichi Uchida, Seiichi Kagimoto, Toshiaki Shimizu and Atsushi Yoden. Characteristics of inflammatory bowel disease with an onset before eight years of age: A multicenter epidemiological survey in Japan, Journal of Gastroenterology and Hepatology . 2013：28 499-504

G . 知的財産権の出願・登録状況

特許取得・実用新案登録なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

クローン病の腸管不全に関する研究：

（H24 - 難治等（難） - 一般 - 015）

分担研究者 藤山 佳秀 滋賀医科大学 医学系研究科 消化器内科 教授
研究協力者 馬場 重樹 滋賀医科大学 医学系研究科 消化器内科 助教

研究要旨

クローン病は消化管に慢性的な炎症を起こす原因不明の疾患である。病状が進行するとしばしば腸管狭窄や瘻孔形成を来し、複数回の手術を必要とする症例がある。広範な小腸切除や複数回の小腸切除が契機となり短腸症候群から腸管不全を来すことがある。

今回、我々は腸管不全の全国調査データのなかからクローン病患者を抽出し、クローン病以外の短腸症候群や運動機能障害などとの比較を行い、クローン病を背景として発症した腸管不全症例の特徴や背景因子・予後などについて検討を加えた。

クローン病患者の残存小腸長はクローン病以外の短腸症候群と比較し、有意に長い結果が得られた。また、運動機能障害と比較すると有意に短い結果が得られた。

近年、クローン病患者数は増加傾向にあるが、新たな治療薬などの登場により腸管不全に陥る症例は減少傾向である。しかしながら一方で、ヨーロッパからの報告では腸管不全に陥る病因としてクローン病は最も多く、少なからず腸管移植の候補となり、実際小腸移植を実施される症例も報告されている。今後、本邦におけるクローン病における前向きなデータ集積が望まれる。

A . 研究目的

クローン病に起因する腸管不全は広範な小腸切除から短腸症候群の病態を呈した患者がほとんどをしめる。腸管狭窄や瘻孔形成を転機として小腸切除を施行することとなるが、粘膜病変を良好にコントロールすることが重要となってくる。

本研究では腸管不全の全国調査データのなかからクローン病患者を抽出し、クローン病以外の短腸症候群や運動機能障害などとの比較を行い、クローン病を背景として発症した腸管不全症例の特徴や背景因子・予後などについて検討を加える。

B . 研究方法

1) 対象

過去5年の後方視的観察研究とした。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一次調査票を送付し、応諾が得られた施設を対象とし本調査票を送付して症例登録を行った。一時調査票で報告された調査対象例数に基づき、データセンターより1症例あたり1部の症例調査票を送付した。各調査対象施設は連結可能匿名化を行った上で調査票にデータを記入し、調査票をデータセンターに送付する。

2) 対 象

高カロリー輸液を必要とする、小腸機能不全と診断された全症例を対象とした。

2006年1月1日～2011年6月30日に診療した。

不可逆的小腸機能不全と診断された。

治療の入院・外来は問わない。

現在生存しているかどうかは問わない。

以下の症例は対象から除外する

小腸機能不全と診断されていたが、最終診断で違うことが判明した。

小腸機能不全と診断されていたが治癒した。

悪性腫瘍に伴った小腸機能不全。

腸管以外の疾患の合併症による小腸機能不全。

3) 評価方法

集積されたデータの中から短腸症候群症例の中からクローン病症例とクローン病以外の症例を抽出し、背景因子、血液生化学所見、予後などについて評価を行った。また、クローン病と運動機能障害症例との比較、解析も同時に行った。

4) 対象

全症例 354 例の中からクローン病症例は 28 症例、短腸症候群症例は 195 症例、運動機能障害は 147 症例であった。

C . 結果

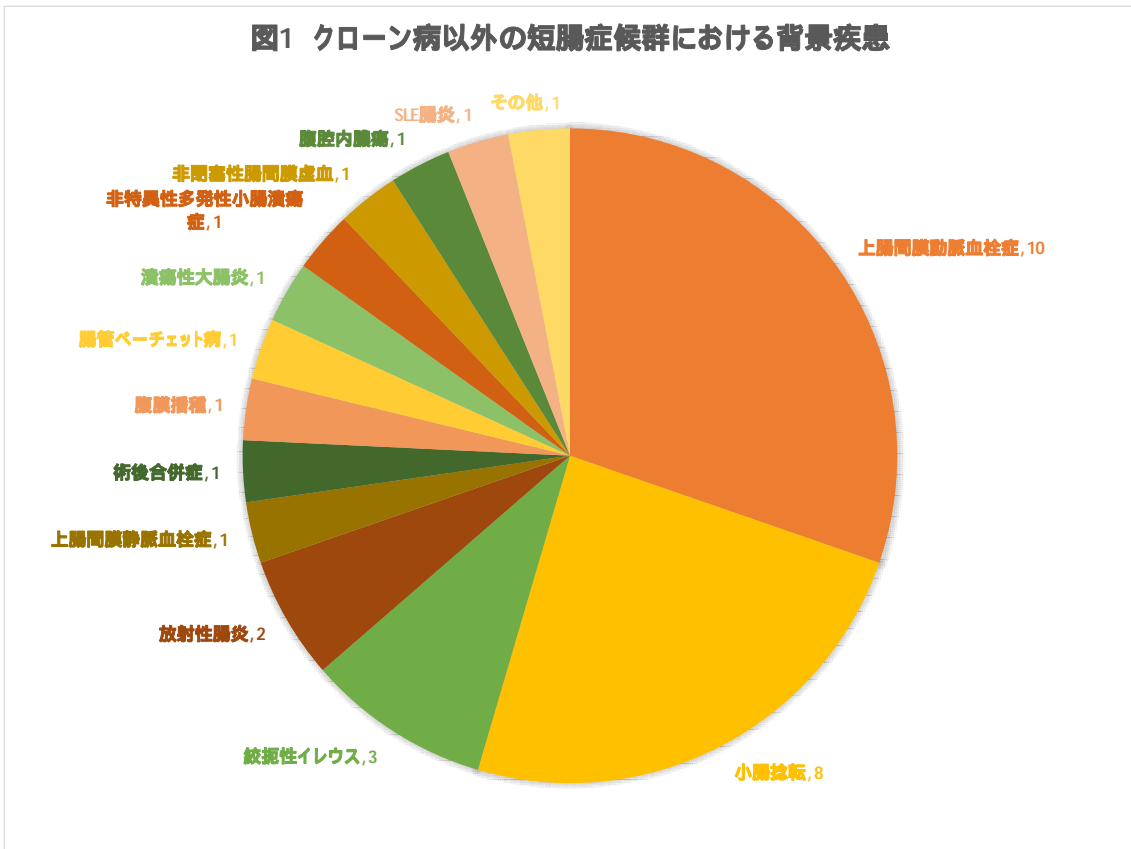
1) 対象・疾患背景

全症例 354 例の中からクローン病症例は 28 症例、短腸症候群症例は 195 症例、運動機能障害は 147 症例であった。クローン病症例、28 症例のうち乳児例は 0 症例、小児例は 5 例、成人例は 23 例と成人例に多く認められた。

小児例のクローン病患者数が少ないため、18 歳以上に症例を絞り解析を行うこととした。

今回、比較検討を行うのは、18 歳以上のクローン病症例とクローン病以外の短腸症候群の比較、18 歳以上のクローン病症例と 18 歳以上の運動機能障害症例の比較検討である。

図1 クローン病以外の短腸症候群における背景疾患



18 歳以上のクローン病以外の短腸症候群症例の疾患内訳を図 1 に、18 歳以上の運動機能障害症例の疾患内訳を図 2 に示す。

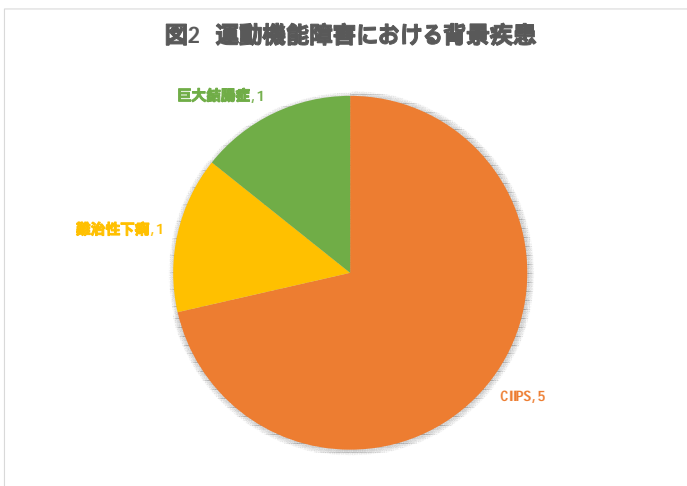
クローン病以外の症例において有意差を持って高く、また、発症から調査までの期間はクローン病において有意に長かった。

残存小腸長についてはクローン病ではクローン病以外の短腸症候群の症例と比較し有意に短いという結果が得られた。

腎機能障害に関してはクローン病以外の症例に多く認めしたが、CRE や BUN、eGFR などでは二群間に差を認めなかった。この他にもクローン病以外の症例で T-Bil 高値や血小板数の低値を認めている。

転帰や IFALD に関しては二群間に差を認めなかったが、クローン病で 2 例、クローン病以外の短腸症候群で 6 症例の死亡を経過中に認めており、その死亡原因の内訳は敗血症 3 例、肺炎 2 例、癌死 1 例であった。

図2 運動機能障害における背景疾患



2) 18 歳以上のクローン病症例(n=23)とクローン病症例以外の短腸症候群症例(n=33)の比較検討

表 1 に示すように、発症時年齢はクロ

3) 18 歳以上のクローン病症例(n=23)と運動機能障害症例(n=7)の比較検討

発症から調査までの期間がクローン病において有意に長かった。

残存小腸長についてはクローン病では運動機能障害症例と比較し有意に長いという結果が得られた。

また、減圧用胃瘻造設、腸運動改善薬投与を有する症例が運動機能障害症例に多くみられた。

PS がクローン病症例では良好であり、経口摂取が可能な症例がクローン病に多くみられた。

転帰や IFALD に関しては二群間に差を認めなかった。運動機能障害症例において、1 例の死亡症例を認めており、死亡原因は敗血症であった。

D . 小括

残存小腸長はクローン病以外の短腸症候群 <クローン病症例 < 運動機能障害の順に有意差を持って長くなった。これは、クローン病症例では残存小腸の腸管炎症や狭窄・瘻孔などの合併症の残存により、比較的残存小腸長が保たれていても十分な吸収が得られない可能性が示唆された。

また、運動機能障害症例では減圧用胃瘻の存在、PS の低下や経口摂取の制限が多い症例が存在するなど QOL の低下に寄与する因子が多く認められた。

また、クローン病以外の短腸症候群では有意ではなかったものの IFALD を 3 例に認め、血小板数の低下や T-Bil の上昇など極端に短い残存小腸長の影響による肝予備能の低下が疑われた。

E . まとめ

近年、クローン病患者数は増加傾向にある

が、新たな治療薬などの登場により腸管不全に陥る症例は減少傾向である。しかしながら一方で、ヨーロッパからの報告では腸管不全に陥る病因としてクローン病は最も多く、少なからず腸管移植の候補となり、実際小腸移植を実施される症例も報告されている。今後、本邦におけるクローン病における前向きデータの集積が望まれる。

表 1

項目	カテゴリー または統計量	クローン病 (n=23)	クローン病以外 (n=33)	P値
性別	男性/女性	14/9	22/11	0.6560
発症時年齢	平均値	28.5	46.9	0.0010
調査票記入時年齢	平均値	51.6	57.6	0.3729
発症から調査までの 期間(月)	平均値	277.4	128.8	0.0001
身長(cm)	平均値	162.9	160.8	0.5227
体重(kg)	平均値	49.4	48.9	0.6536
BMI	平均値	18.5	18.8	0.3236
残存小腸長(cm)	平均値	130.8	54.9	<0.0001
腸管切除	有/無	23/0	28/5	0.0504
減圧用胃瘻腸瘻	有/無	3/19	2/19	0.3779
腸運動改善薬	有/無	3/15	6/25	0.8148
PS	0/1/2/3	1/19/0/1	5/15/4/2	0.0713
経口摂取	可能 制限あり 少量のみ	13 0 8	18 4 4	0.0587
小腸移植 -将来の必要性	必要と思わない どちらでもない 必要と思う わからない	5 4 1 11	7 4 7 6	0.1054
カテーテル感染歴	有/無	13/10	24/9	0.2076
カテーテル血管閉塞	有/無	3/20	7/26	0.6536
肝機能異常	有/無	6/17	12/21	0.4179
腎機能異常	有/無	3/20	13/20	0.0318
T-Bil (mg/dl)	平均値	0.55	1.60	0.0249
D-Bil (mg/dl)	平均値	0.20	1.51	0.6631
AST (UI/L)	平均値	35.3	59.9	0.3376
ALT (UI/L)	平均値	39.3	55.9	0.0990
ALB (g/dl)	平均値	3.5	3.4	0.6630
BUN (mg/dl)	平均値	13.9	20.7	0.3167
Cr (mg/dl)	平均値	0.98	1.25	0.9368
eGFR	平均値	73.38	70.96	0.8465
PT-INR	平均値	1.29	1.20	0.5668
PLTs (x10000/mm3)	平均値	22.3	17.8	0.0435
転帰	死亡/生存	2/21	6/27	0.3183
IFALD	有/無	0/23	3/30	0.1372

表 2

項目	カテゴリー または統計量	クローン病 (n=23)	運動機能障害 (n=7)	P値
性別	男性/女性	14/9	2/5	0.1337
発症時年齢	平均値	28.5	40.2	0.0659
調査票記入時年齢	平均値	51.6	51.2	0.6067
発症から調査までの 期間(月)	平均値	227.41	132	0.0291
身長(cm)	平均値	162.9	162.3	0.9218
体重(kg)	平均値	49.4	49.3	0.3908
BMI	平均値	18.5	18.4	0.2918
残存小腸長(cm)	平均値	130.8	362.5	0.0018
腸管切除	有/無	23/0	28/5	0.0504
減圧用胃瘻腸瘻	有/無	3/19	4/3	0.0191
腸運動改善薬	有/無	3/15	4/3	0.0430
PS	0/1/2/3	1/19/0/1	0/3/2/1	0.0430
経口摂取	可能 制限あり 少量のみ	13 0 8	4 1 1	0.0278
小腸移植 -将来の必要性	必要と思わない どちらでもない 必要と思う わからない	5 4 1 11	3 1 1 1	0.3439
カテーテル感染歴	有/無	13/10	5/2	0.4809
カテーテル血管閉塞	有/無	3/20	1/5	0.8187
肝機能異常	有/無	6/17	0/7	0.1308
腎機能異常	有/無	3/20	1/6	0.9325
T-Bil (mg/dl)	平均値	0.55	0.46	0.4844
D-Bil (mg/dl)	平均値	0.20	0.07	0.1187
AST (UI/L)	平均値	35.3	26.3	0.6053
ALT (UI/L)	平均値	39.3	29.6	0.8636
ALB (g/dl)	平均値	3.5	3.8	0.5224
BUN (mg/dl)	平均値	13.9	14.9	0.5550
Cr (mg/dl)	平均値	0.98	0.90	0.8381
eGFR	平均値	73.38	86.72	0.6465
PT-INR	平均値	1.29	1.06	0.6973
PLTs (x10000/mm ³)	平均値	22.3	22.5	0.9188
転帰	死亡/生存	2/21	1/6	0.666
IFALD	有/無	0/23	0/7	-

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

成人発症の短腸症候群による腸管不全の研究：

（H24 - 難治等（難） - 一般 - 015）

分担研究者 貞森 裕 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 消化器外科 准教授

研究要旨

【研究目的】発症時に20歳以上であった成人発症の短腸症候群によって腸管不全に陥った患者を後方視的に解析し、その病態・合併症および予後を把握することである。

【研究方法】多施設共同による5年間の後方視的観察研究を行った。対象は、高カロリー輸液を必要とする短腸症候群と診断された症例とし、最終生存（または死亡）確認日、残存小腸の状況、高カロリー輸液からの離脱・実施状況、中心静脈ルートの閉塞・カテーテル感染状況および肝障害・腎障害等の他臓器合併症について解析した。

【研究結果】発症時に20歳以上であった成人発症の短腸症候群患者は、51症例であり、平均観察期間190ヶ月にて生存43例・死亡8例であった。発症時年齢は中央値で32歳であり、原因疾患はクローン病19例・SMA血栓症9例の順に多かった。残存小腸の長さは中央値で75cmであり、23例(45.1%)が50cm以下であった。また回盲弁の有無に関しては、回盲弁の残存しない症例が51例中40例(78.4%)を占めていた。中心静脈栄養から離脱できた症例は7例(13.7%)のみであり、44例(86.3%)は中心静脈栄養から離脱できない症例であった。何らかの経口摂取が可能な症例は32例(62.7%)に認められたが、経腸栄養が施行されている症例は4例(7.8%)であった。中心静脈カテーテル合併症では、33例(64.7%)にカテーテル感染を認め、カテーテルによる血管閉塞は8例(15.7%)に認めた。他臓器合併症では、肝障害を16例(31.4%)に、腎障害を15例(29.4%)に認めた。

【結論】本邦における成人発症の短腸症候群による腸管不全患者の症例数・病態・合併症および予後を把握し得た。今後は成人発症の短腸症候群患者に対する予後因子を特定するための前方視的観察研究を行うと共に、小腸移植の適応判断に関する更なる検討が必要である。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

本邦における小腸移植の現状に関する研究

（H24-難治等（難）-一般-015）

分担研究者 上野 豪久 大阪大学大学院 医学系研究科 小児成育外科 助教

研究要旨

【研究目的】 本研究の目的は、小腸移植の成績向上と保険適応に向けての基礎的資料を得るため、また移植医療の社会性からその実態を明らかにする必要があるため、国内での小腸移植の実態を把握し、今後の小腸移植の発展を求めべく小腸移植登録事業を行うことである。

【研究方法】 各小腸移植実施施設に調査依頼状を送付して、各施設よりデータセンターの Web 上の症例調査票に入力を行い、その回答を基に調査をおこなった。本邦に於ける小腸移植は 1996 年に第 1 例目がなされたが、2013 年 6 月末までに本邦において、脳死小腸移植、あるいは生体小腸移植を受けた症例に対して、患者数、年齢、性別、死亡原因、術式、原疾患、免疫抑制剤、術後生存率、移植の効果を調査した。

【研究結果】 1996 年に 1 例目が実施されてから現在までに 5 施設で 25 例の小腸移植が実施された。13 例が脳死小腸移植、12 例が生体小腸移植であった。原疾患は短腸症候群が 9 例、腸管運動障害が 12 例、そのほかの原因が 1 例、そして再移植が 3 例であった。患者の 1 年生存率は 86%、10 年生存率は 65%であった。これは国際小腸移植登録の結果と比較しても良好な成績であった。

【結論】 本邦における小腸移植は、症例数だけを見れば少ないものの海外より優れた成績を示している。特に 2006 年以降の症例と、成人症例については誇るべき成績を誇っている。しかし、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、小腸移植の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がこの優れた成果を得るためには保険適用が必要であると考えられる。

A. 研究目的

ヒルシュスプルング病類縁疾患などの小腸運動機能不全は[疾患区分](8)の小腸疾患に該当する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、診断治療に難渋しているのが現状で全体像の把握すらされていない。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ない。しかも、小腸移植はまだ保険適用となっておらず、実施数は20例程度である。小腸移植は保険適用となっておらず、海外に比してその件数は大きく後れを取っている。小腸移植の症例は散発的に報告されるのみであったが、2007年当時は実施施設が4施設しかなく、また件数も10数例にとどまっていたため各症例は小腸移植施設の中で知られるところであったため、公式な登録制度は近年まで存在しなかった。しかし、小腸移植の成績向上と保険適応に向けての基礎的資料を得るため、また移植医療の社会性からその実態を明らかにする必要があるため、日本小腸移植研究会が中心となって、国内での小腸移植の実態を把握し、今後の小腸移植の発展を求めべく小腸移植登録事業を2007年より開始した。最初に行われた小腸移植の登録は2008年に「移植」誌上で発表された。また、2012年より平成24年度厚生労働科学研究費補助金(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」の一部として登録システムの構築が進められた。

本研究の目的は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中央病理診断と遠隔病理診断

支援システムを構築することにより、治療指針の標準化によって一層救命率の向上が期待でき、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。

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をおこなう。研究の基本デザインは、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。前方視的研究では、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。

B. 研究方法

1) 基本デザイン

小腸移植実施症例に対しての観察研究とする。また、小腸生検試料の結果の共有を行う。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症例あたり1部の症例登録票、1試料あたり1部の登録を依頼する。各実施施設は連結可能匿名化を行った上でWeb上でデータセンターのサーバーに症例を登録する。

2) 対象

小腸移植実施症例：

小腸移植を実施された全症例を対象とする。
(目標症例数：20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

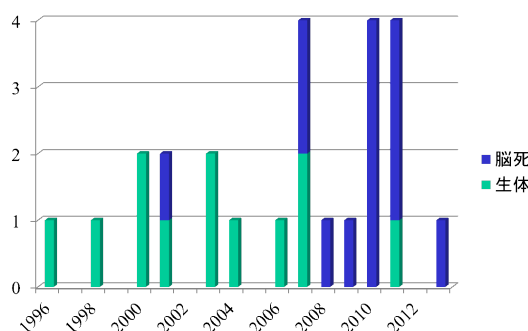
観察項目：腸管機能の所見、中枢静脈ルートする所見、臓器合併症の所見、成長に関する所見、手術に関する所見、投与された薬剤、予後に関する所見などについて観察研究をおこなう。また、実施された小腸生検試料についても病理所見、病理写真、使用している免疫抑制剤等の共有化を行う。本研究は観察研究であるため、研究対象者から同意を受けることを要しないが、研究者代表者はホームページによって必要な事項を情報公開することとする。

【研究対象者のプライバシー確保】

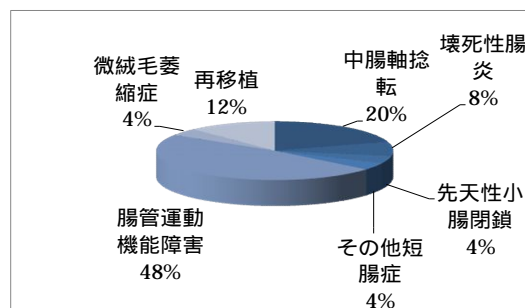
本研究では研究対象者の氏名、イニシアル、診療録 ID 等は症例調査票に記載しない。症例調査票に含まれる患者識別情報は、アウトカムや背景因子として研究に必要な性別と生年月日に限られる。各施設において、連結可能匿名化を行った上で症例調査票を送付するため、データセンターは各調査施設の診療情報にアクセスすることはできず、個人を同定できるような情報は入手できない。また、施設名や生年月日など個人同定が可能な情報の公開は行わない。本研究は大阪大学医学部付属病院、ならびに必要な各分担研究施設の倫理委員会の承認を得て行われた。

C . 結果

2013年6月末までの小腸移植は22名に対して25例の移植が実施された。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。年次毎の脳死、生体ドナー別の小腸移植の実施件数をグラフ1に示す。



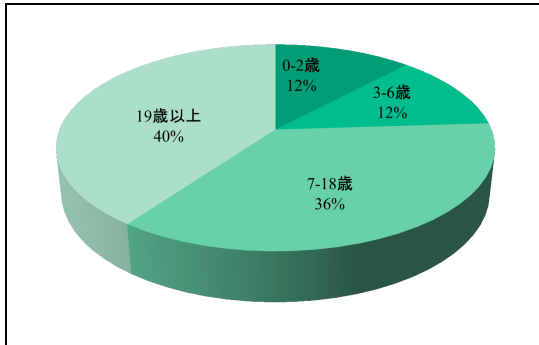
年次の実施小腸移植の件数は臓器移植法の改正後立て続けに4例実施されたが、2012年は1件も実施されなかった。臓器移植法改正後8例の脳死小腸移植が実施されているが、



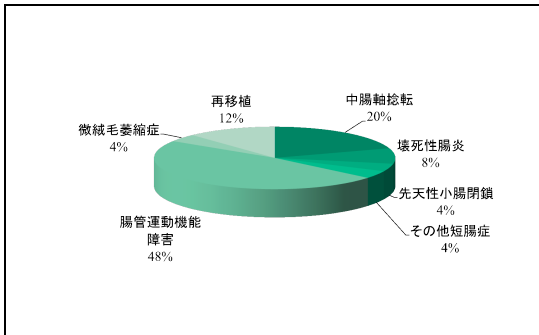
脳死小腸移植の待機患者は2013年9月30日現在2名にとどまっている。平成23年度の厚生労働科学研究費による調査によると、小腸移植の潜在的待機患者は全国で200名弱と推計されている。しかし、保険適用がなされていないことなど経済的要因により依然として件数がのびないものと考えられる。脳死小腸移植の先進医療が認められ、プログラフ®やネオラル®の公知申請が認められたものの、小腸移植には必須である抗胸腺グロブリンなどの製剤は依然として適用が認められていな

いことも問題であると考える。

レシピエント 22 名の性別は男性が 14 名、女性 8 名であった。症例数に対する年齢分布をグラフ 2 に示す。

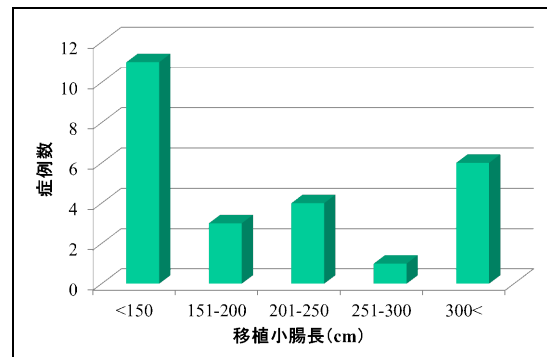


本邦での小腸移植症例は小児期の疾患に基づくものが多いが、19 歳以上の成人症例が 4 割を占める。これは、依然として小児のドナーが極めて少ないことから、成人期まで待機した患者のみ移植を受けることができるのが原因と考える。

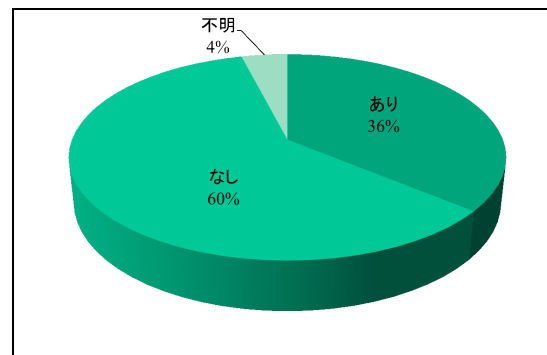


原疾患をグラフ 3 に示す。三分の一が小腸の大量切除による短腸症候群であったが、海外に比べるとやや小腸運動機能障害によるものが多い。また、移植後グラフト不全に伴う再移植も増加してきた。術式は、肝小腸同時移植が 1 例の他は、全例単独小腸移植であった。しかし、小腸移植適応患者には、肝小腸同時移植を必要とする患者が存在するが、2 臓器の摘出は生体ドナーからは医学的、倫理的に難しいことと、脳死ドナーにおいては肝小腸同時移植を想定した臓器配分が行われて

いなかったため、2010 年以降に単独小腸移植となっているものの、生体肝移植を先行して行ない、その後に脳死小腸移植を行った異時性肝・小腸移植が実施されている。しかし、肝移植後待機中に中心静脈栄養を行わなければいけないこともあり、移植肝への影響を考えると肝小腸同時移植が望ましい。2011 年よりは肝臓と小腸を同時に登録し肝臓の提供を受けられれば優先的に小腸の提供を受けられることとなったが、現在のところは肝臓、小腸と同時に待機している患者はいない。

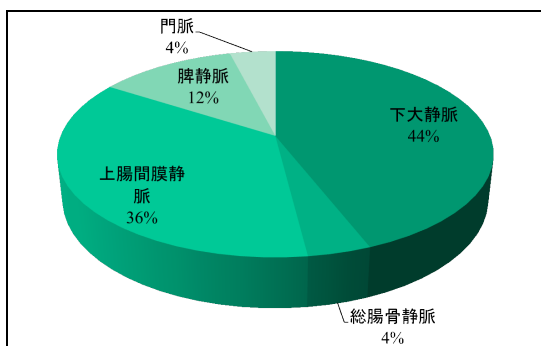


小腸移植では一致のほうが望まれるので、本邦の実施例でもドナーの ABO 血液型は一致が 22 例で、適合が 3 例であった。グラフトとして使用された小腸の長さをグラフ 4 に示す。150cm 以下が半数を占めるのは、生体ドナーを反映していると思われる。グラフトの回盲弁の有無をグラフ 5 にしめす。

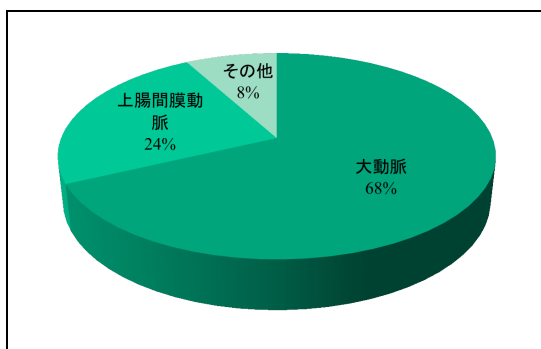


脳死よりのグラフト提供が増えたことより回盲弁付のグラフトも増加したが、回盲弁の有

無と成績についてはまだ議論の余地がある。

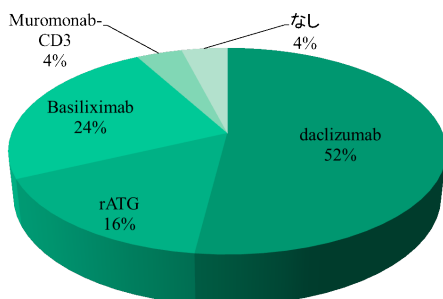


血行再建についてはグラフ 6 に静脈再建方法、グラフ 7 に動脈再建用法を示す。現状で



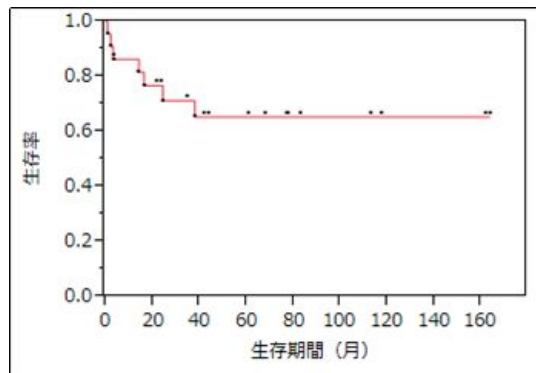
は静脈再建については Systemic return と portal return がほぼ同数となっている。

免疫抑制剤は全例タクロリムスを主体とした免疫抑制剤が使用されている。また、小腸移植は拒絶反応を起こしやすいことから Induction が使用されている。その使用薬剤をグラフ 8 に示す。

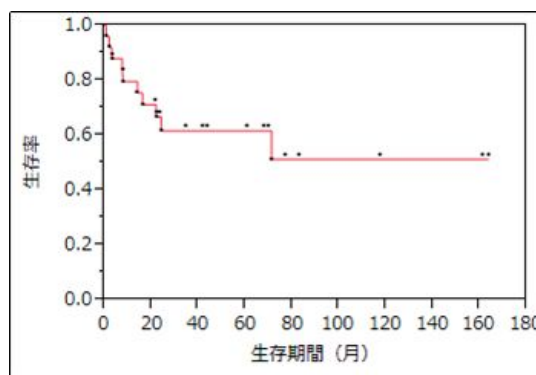


以前は daclizumab が主に用いられていたが、販売中止になったことから Basiliximab と

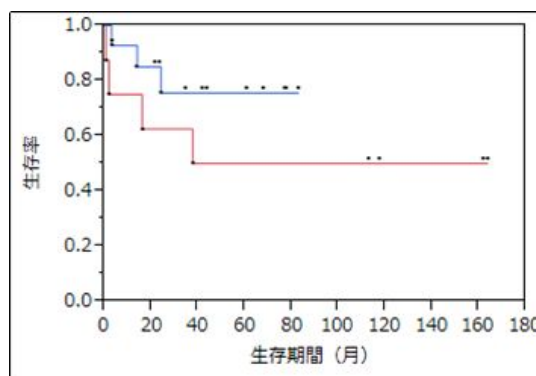
rATG が主流になってきている。



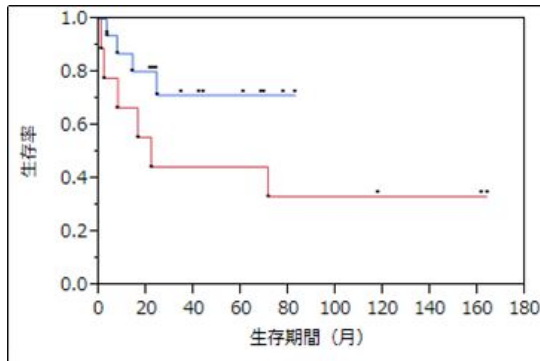
2013年6月までの累積患者生存率をグラフ 9a に示す。患者の1年生存率は86%、5年生存率は65%、10年生存率は65%となっており、海外のデータに比して優れたものとなっている。



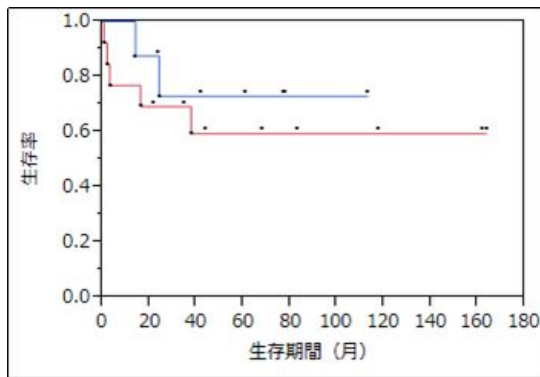
グラフト生着率も1年生着率、5年生着率、10年生着率がそれぞれ80%、62%、51%と同様な成績を示しているグラフ 9b。



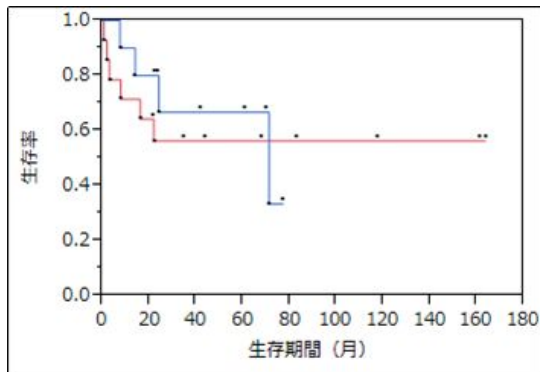
患者生存率と、グラフト生存率を2006年以前と以降にて比較したものがグラフ 10a, b である。



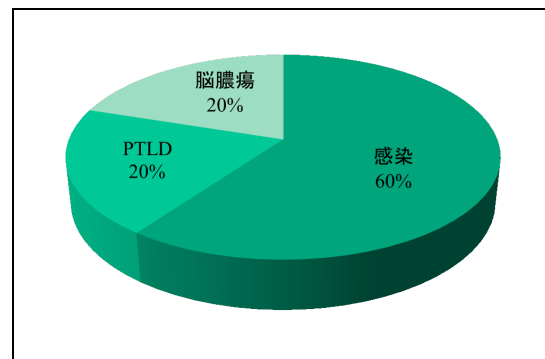
2006年以降の患者の1年生存率は93%、5年生存率は76%、グラフト生着率も1年生着率、5年生着率がそれぞれ87%、71%と非常に高い成績を誇っている。ただし、症例数の数が限られているため統計的な有意差は認められなかった。



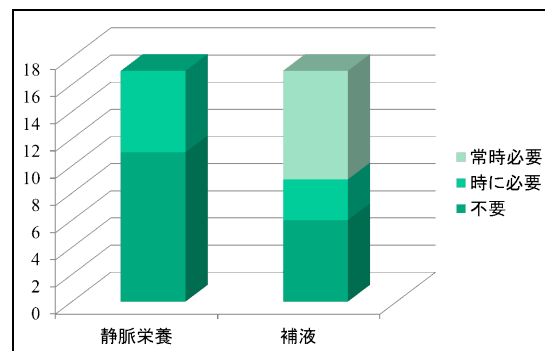
また、18歳以上の成人症例と小児症例とで比較したところ、成人症例においては患者の1年生存率は100%、5年生存率は73%、グラフト生着率も1年生着率、5年生着率がそれぞれ90%、67%と非常に高い成績を誇っているグラフ11 a,b。



死亡原因をグラフ12に示す。拒絶反応の1名もそれに伴う感染症で死亡しており、脳膿瘍や、PTLDの感染症の一部と考えられるので、依然として小腸移植の術後管理においては感染症が重要であると考えられる。



2013年6月現在の小腸移植の効果を示したものをグラフ13に示す。新規登録の患者も含んで、全員が完全経静脈栄養から離脱し、65%が経静脈栄養から完全離脱することが可能であった。



しかし、常時補液を必要とする患者も47%存在し必ずしも輸液から完全に自由になるわけではなかった。ただし、輸液が必要であっても高カロリー輸液ではない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。

また、今回ドナーに関するフォローを初めて行ったがドナーの転帰については8例が報告されており。報告された8例に合併症は認めていなかった。

	生体	脳死	総数
東北大学	3	8	11
京都大学	5	4	9
慶応義塾大学	3	0	3
九州大学	0	1	1
大阪大学	1	0	1
	12	13	25

2013年6月までに小腸移植を実施した施設の数 は 5 施設であった。脳死移植、生体移植別に各施設の肝移植実施報告数を表 1 に示す。

D . 考察

小腸移植の登録事業は現在まで小腸移植研究会によって続けられ、2012年に第5回目の登録集計の公表が行われている。現在、登録事業の参加施設は、東北大学、慶應義塾大学、京都大学、大阪大学、九州大学と5施設にわたり、国内で行われた小腸移植の全症例が登録され追跡調査が行われている。2012年6月末までの小腸移植は20名に対して24例の移植が実施され登録された。ドナー別では脳死小腸移植が12例、生体小腸移植が12例であった。2007年は4件と飛躍的に件数が増加したが他の臓器に比べれば小数にとどまっている。小腸移植の登録年度が6月までと変則的なのも、症例数が少ないため少しでも症例数をすくい上げるためである。臓器移植法改正後は立て続けに実施され、臓器移植法改正後すでに6例の脳死小腸移植が実施されている。脳死小腸移植の待機患者は2013年3月1日現在4名である。

国内の全症例が登録されている事業としては随一のものであり、その成果として小腸移植が先進医療として認められる一助になったと考える。本邦における小腸移

植は、症例数だけを見れば少ないものの海外より優れた成績を示している。特に2006年以降の症例と、成人症例については誇るべき成績を誇っている。しかし、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、小腸移植の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がこの優れた成果を得るためには保険適用が必要であると考え。また、潜在的に小腸移植を必要とする腸管不全の患者の数を考えると、現在小腸移植を待機している患者はまだまた少数にとどまっている。また、生体小腸移植についてはほかの臓器同様に倫理面から透明性が求められるため今回はドナーの予後に関する研究も必要であろう。今回本研究において登録事業のWeb化が実現し、腸管不全患者の登録、追跡調査を行い小腸移植が必要とされている患者が適切に移植施設に紹介されることと考える。

E . 結論

本邦における小腸移植は、症例数だけを見れば少ないものの海外より優れた成績を示している。特に 2006 年以降の症例と、成人症例については誇るべき成績を誇っている。しかし、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、小腸移植の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がこの優れた成果を得るためには保険適用が必要であると考え。

F . 健康危険情報

該当する情報はなし

<参考文献>

上野豪久、田口智章、福澤正洋 本邦小腸移植登録 移植 2013:48(6)390-394

定と看護支援 小児外科 2013 : 45(7) 761-764

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Ueno T, Wada M, Hoshino K, Uemoto S, Taguchi T, Furukawa H, Fukuzawa M. Impact of pediatric intestinal transplantation on intestinal failure in Japan: findings based on the Japanese intestinal transplant registry. *Pediatr Surg Int*. 2013;29(10):1065-70.
- 2) Ueno T, Wada M, Hoshino K, Sakamoto S, Furukawa H, Fukuzawa M. A national survey of patients with intestinal motility disorders who are potential candidates for intestinal transplantation in Japan. *Transplant Proc*. 2013;45(5):2029-31
- 3) Ueno T, Takama Y, Masahata K, Uehara S, Ibuka S, Kondou H, Hasegawa Y, Fukuzawa M. Conversion to prolonged-release tacrolimus for pediatric living related donor liver transplant recipients. *Transplant Proc*. 2013;45(5):1975-84
- 4) 上野豪久、福澤正洋 腸管不全患者における小腸移植の適応 小児外科 2013: 45(7) 703-706
- 5) 上野豪久、正嶋和典、井深泰司、銭谷昌弘、中嶋賢吾、奈良啓悟、上原秀一郎、大植孝治、臼井規朗 小腸移植術(レシピエント手術)小児外科 2013:45(8) 851-858
- 6) 上野豪久 他 小腸、多臓器移植 系統小児外科学 改訂第3版 2013
- 7) 上野豪久、田口智章、福澤正洋 本邦小腸移植登録 移植 2013:48(6)390-394
- 8) 井深泰司、上野豪久 小腸移植における急性拒絶反応の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®)治療小児外科 2013 : 45(7)734-737
- 9) 萩原邦子、上野豪久 小腸移植の意思決

- 10) Miyagawa S, Takama U, Nagashima H, Ueno T, Fukuzawa M. Carbohydrate antigens. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012: 17:174-9
- 11) Ikeda K, Yamamoto A, Nanjo A, Inuinaka C, Takama Y, Ueno T, Fukuzawa M, Nakano K, Matsunari H, Nagashima H, Miyagawa S. A cloning of cytidine monophospho-N-acetylneuraminic acid hydroxylase from porcine endothelial cells. *Transplant Proc*. 2012: 44, 1136-8
- 12) 上野豪久、福澤正洋 本邦小腸移植登録 移植 2012: 47(6) p450-3

2 . 学会発表

- 1) 上野豪久、山道拓、梅田聡、奈良啓悟、中嶋賢吾、銭谷昌弘、井深泰司、正嶋和典、大割貢、上原秀一郎、大植孝治、近藤宏樹、臼井規朗 小腸移植後13年目に下痢により発症した重症急性拒絶にサイモグロブリンを投与した1例 第49回日本移植学会総会京都 2013.9.6
- 2) 上野豪久¹、和田基²、星野健、阪本靖介、古川博之、福澤正洋 ヒルシユスプルング病類縁疾患の重症度分類と小腸移植適応についての検討 第113回日本外科学会総会 福岡 2013.4.12
- 3) Ueno T, Wada M., Hoshino K., Sakamoto S., Furukawa H., Fukuzawa M. National Survey of Patients with Intestinal Motility Disorder Who Are Potential Candidate for Intestinal Transplantation in Japan The Transplant Society Berlin, Germany 2012.7.17
- 4) Ueno T, Fukuzawa M. A REPORT OF JAPANESE PEDIATRIC INTESTINAL

TRANSPLANT REGISTRY
International Pediatric Transplant
Association Regional Meeting
Nagoya, Japan 2012.9.23

- 5) 曹英樹、上原 秀一郎、上野 豪久、和佐 勝史、山田 寛之、近藤 宏樹
小児腸管不全症例にたいする在宅静脈栄養の現状と問題点 30年の経験より 日本小児消化器肝臓学会(39) 大阪市 2012.7.14-15
- 6) 曹英樹、奈良啓悟、中畠憲吾、銭谷昌弘、井深奏司、正畠和典、野村元成、上野豪久、上原秀一郎、大植孝治、臼井規朗 . 小児に対する経皮内視鏡的胃瘻造設術における透視の有用性 日本小児内視鏡外科・手術手技研究会(32) 静岡市 2012.11.1-2
- 7) 上原 秀一郎、曹英樹、井深 奏司、奈良 啓悟、上野 豪久、大植 孝治、臼井 規朗、池田 佳世、近藤 宏樹、三善 陽子 プロビアックカテーテル長期留置後抜去困難となり、カテーテルに対するDLSTが強陽性を示した1例 第42回日本小児外科代謝研究会 静岡 2012.11.2
- 8) 上原秀一郎、曹英樹、和佐勝史、大石雅子、福澤正洋 在宅中心静脈栄養施行症例における経静脈的セレン投与の取り組みとその意義 第23回日本微量元素学会 東京・千代田区 2012.7.6
- 9) 上野 豪久、福澤 正洋 腸管不全患者における小腸移植適応の検討 第24回日本小腸移植研究会 京都 2012.3.17
- 10) 上野 豪久、和田 基、星野 健、阪本靖介、岡本晋弥、松浦 俊治、古川博之、福澤 正洋 小児腸管不全患者における小腸移植適応の検討 第49回日本小児外科学会学術集会 横浜 2012.5.16

- 11) 上野豪久、中畠憲吾、銭谷昌宏、井深奏司、正畠和典、野村元成、奈良啓悟、上原秀一郎、曹英樹、大植孝治、臼井規朗 . 当科における小児生体肝移植後の栄養管理 - 経管栄養と中心静脈栄養 - "第42回 日本小児外科代謝研究会 静岡 2012.11.2

4. 単行本

- 1) 上野豪久、浅野武秀監修 脳死ドナーからの臓器摘出と保存:小腸 移植のための臓器摘出と保存 2012. p144-153

H . 知的財産の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

腸管不全・小腸移植病理の中央診断に関する研究

（H24-難治等（難）-一般-015）

分担研究者 森井 英一 大阪大学大学院 医学系研究科 病理学 教授

研究要旨

【研究目的】 他の臓器と比較して拒絶反応を起こしやすい小腸移植においては、その成績向上を図るためには病理診断は重要である。症例数の少ない小腸移植の知識の共有化と標準化を図るために中央病理診断を導入するものことを目的とする。

【研究方法】 小腸移植登録施設より病理標本を事務局ないしは中央病理診断施設に送付を行う。Web 上で各病理医が小腸移植登録 CRF に入力する。国内において脳死小腸移植、あるいは生体小腸移植を受けた全症例に対して登録を行っている。当面は中央病理診断を必要とする病理標本のみを登録を行う。

【研究結果】 2013年8月より小腸移植症例 Web 登録を開始した。小腸移植症例登録システムが稼働したのちに小腸移植が実施されていないため現在は登録を待っている。

【結論】 今回、初めて小腸移植症例登録、並びに中央病理診断システムを稼働した。現在、腸管不全の患者登録、並びに小腸移植患者の登録を行っているので、より詳細な結果が明らかになると思われる。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ueno T, Wada M, Hoshino K, Uemoto S, Taguchi T, Furukawa H, Fukuzawa M.	Impact of pediatric intestinal transplantation on intestinal failure in Japan: findings based on the Japanese intestinal transplant registry.	Pediatr Surg Int.	29巻 10号	P1065- P1070	2013
Chen W, Oue T, Ueno T, Uehara S, Usui N, Fukuzawa M.	Apelin is a marker of the progression of liver fibrosis and portal hypertension in patients with biliary atresia.	Pediatr Surg Int.	29巻 1号	P79-85	2013
Ueno T, Wada M, Hoshino K, Sakamoto S, Furukawa H, Fukuzawa M.	A national survey of patients with intestinal motility disorders who are potential candidates for intestinal transplantation in Japan.	Transplant Proc.	45巻 5号	P2029- P2031	2013
Ueno T, Takama Y, Masahata K, Uehara S, Ibukawa S, Kondou H, Hasegawa Y, Fukuzawa M.	Conversion to prolonged-release tacrolimus for pediatric living related donor liver transplant recipients.	Transplant Proc.	45巻 5号	P1975- P1984	2013
上野豪久、福澤正洋	腸管不全患者における小腸移植の適応	小児外科	45巻 7号	P703-P706	2013
上野豪久、田口智章、福澤正洋	本邦小腸移植登録	移植	48巻 6号	P390-P394	2013
内田浩一郎、谷口雅彦、今井浩二、永生高弘、渡邊賢二、宮本正之、松坂俊、鈴木和香子、古川博之。	【肝移植-現状と展望】欧米・アジア移植の現状	臨床消化器内科	28巻 9号	P1217- P1226	2013
和田基、工藤博典、仁尾正記	ここまで来た小児小腸移植 小腸移植における免疫抑制療法	小児外科	45巻 7号	P721-P724	2013
和田基、工藤博典、仁尾正記	ここまで来た小児小腸移植 小腸移植ドナー、グラフトの評価・管理の現状と課題	小児外科	45巻 7号	P707-P710	2013

工藤博典、和田基、佐々木英之、佐藤智行、風間理郎、西功太郎、田中拓、中村恵美、山本聡史、仁尾正記	ここまで来た小児小腸移植 小腸グラフト ストーマ閉鎖の経験	小児外科	45巻 7号	P745-P748	2013
和田基、工藤博典、山本聡史、仁尾正記	小児臓器移植の最前線 小児小腸移植	医学のあゆみ	244巻 10号	P913-P918	2013
星野健、高橋信博、石濱秀雄、藤村匠、富田紘史、阿部雄太、日比造、八木洋、藤野明浩、北郷実、板野理、篠田昌宏、尾原秀明、加藤友朗、北川雄光、黒田達夫.	小腸移植後長期生存の管理 小腸移植後術後合併症の諸問題.	移植	48巻 総会臨時	P254	2013
下島直樹、星野健、石濱秀雄、清水隆弘、藤村匠、加藤源俊、狩野元宏、富田 紘史、高里文香、藤野明浩、加藤友朗、田邊稔、広部誠一、北川雄光、黒田達夫.	【ここまで来た小児小腸移植】生体小腸移植における免疫抑制療法の工夫と治療成績	小児外科	45巻 7号	P729-P733	2013
Yamamoto Y, Fukuda K, Fuchimoto Y, Matsuzaki Y, Saikawa Y, Kitagawa Y, Morikawa Y, Kuroda T.	Cetuximab promotes anticancer drug toxicity in rhabdomyosarcomas with EGFR amplification in vitro.	Oncol Rep.	30巻 3号	P1081- P1086	2013
Tsuruyama T, Okamoto S, Fujimoto Y, Yoshizawa A, Yoshitoshi E, Egawa H, Nakase H, Aini W, Miyao M, Tamaki K, Yamabe H, Haeiga H, Uemoto S.	Histology of intestinal allografts: lymphocyte apoptosis and phagocytosis of lymphocytic apoptotic bodies are diagnostic findings of acute rejection in addition to crypt apoptosis.	Am J Surg Pathol	37巻	P178-P184	2013
Watanabe Y, Kanamori Y, Uchida K, Taguchi T.	Isolated hypoganglionicosis: results of a nationwide survey in Japan.	Pediatr Surg Int	29巻 11号	P1127- P1130	2013

Honda S, Miyagi H, Suzuki H, Minato M, Harutani M, Kaneko Y, Hatanaka KC, Hiyanaka E, Kamijo T, Okada T, Taketomi A.	RASSF1A methylation indicates a poor prognosis in hepatoblastoma patients.	Pediatr Surg Int	29巻 11号	P1147- P1152	2013
Honda S, Okada T, Miyagi H, Minato M, Suzuki H, Taketomi A.	Spontaneous rupture of an advanced pancreaticoblastoma: aberrant RASSF1A methylation and CTNNB1 mutation as molecular genetic markers.	J Pediatr Surg.	48巻 4号	P29-P32	2013
Utsumi M, Umeda Y, Sadamori H, Nagasaka T, Takaki A, Matsuda H, Shinoura S, Yoshida R, Nobuoka D, Satoh D, Fuji T, Yagi T, Fujiwara T.	Risk factors for acute renal injury in living donor liver transplantation	evaluation of the RIFLE criteria	26巻 8号	P842-P852	2013
重田孝信、阪本靖介、李小康、黒川亮介、佐藤文平	ここまで来た小児小腸移植】小腸虚血再灌流障害に対する水素の効果	小児外科	45巻 7号	P774-P778	2013
Maeda A, Kawamura T, Ueno T, Usui N, Eguchi H, Miyagawa S.	The suppression of inflammatory macrophage-mediated cytotoxicity and proinflammatory cytokine production by transgenic expression of HLA-E	Transpl Immunol	29巻 1-4号	P76-P81	2013
Ueno T, Wada M, Hoshino K, Uemoto S, Taguchi T, Furukawa H, Fukuzawa M.	Impact of pediatric intestinal transplantation on intestinal failure in Japan: findings based on the Japanese intestinal transplant registry	Pediatr Surg Int	29巻 10号	P1065- P1070	2013
Uehara S, Usui N, Kamiyama M, Masahata K, Narasaka K, Ueno T, Soh H, Que T, Fukuzawa M.	Repair of congenital diaphragmatic hernias through umbilical skin incisions	Pediatr Surg Int	29巻 5号	P529-P532	2013
Ueno T, Wada M, Hoshino K, Sakamoto S, Furukawa H, Fukuzawa M.	A national survey of patients with intestinal motility disorders who are potential candidates for intestinal transplantation in Japan.	Transplant Proc	45巻 5号	P2029- P2031	2013

Ueno T, Takama Y, Masahata K, Uehara S, Ibukawa S, Kondou H, Hasegawa Y, Fukuzawa M.	Conversion to prolonged-release tacrolimus for pediatric living related donor liver transplant recipients	Transplant Proc	45巻 5号	P1975- P1978	2013
上野豪久、正畠和典、井深泰司、銭谷昌弘、中畠賢吾、奈良啓悟、大割貢、上原秀一郎、大植孝治、臼井規朗	新生児嚢胞型総胆管拡張症に対する肝管空腸吻合術	小児外科	45巻 11号	P1185- P1191	2013
上野豪久、正畠和典、井深泰司、銭谷昌弘、中畠賢吾、奈良啓悟、上原秀一郎、大植孝治、臼井規朗	小腸移植術（レシピエント手術）	小児外科	45巻 8号	P851-P858	2013
上野豪久、福澤正洋	腸管不全患者における小腸移植の適応	小児外科	45巻 7号	P703-P706	2013
井深泰司、上野豪久	小腸移植における急性拒絶反応の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®）治療	小児外科	45巻 7号	P734-P737	2013
Nishida N, Sasaki M, Kurihara M, Ichimaru S, Wakita M, Bamba S, Andoh A, Fujiyama Y, Amagai T.	Changes of energy metabolism, nutritional status and serum cytokine levels in patients with Crohn's disease after anti-tumor necrosis factor- therapy	J Clin Biochem Nutr	53巻 2号	P122-P127	2013
Takahashi K, Imaeda H, Fujimoto T, Ban H, Bamba S, Tsujikawa T, Sasaki M, Fujiyama Y, Andoh A.	Regulation of eotaxin-3/CC chemokine ligand 26 expression by T helper type 2 cytokines in human colonic myofibroblasts	Clin Exp Immunol	173巻 2号	P323-P331	2013
Wada N, Zhan M, Horii Y, Honma K, Ikeda J, Mori E.	Characterization of subpopulation lacking both B-cell and plasma cell markers in Waldenstrom macroglobulinemia cell line.	Lab Invest	94巻 1号	P79-P88	2014

位田忍.	小腸不全（長期 T P N 患者、H 類縁疾患、C I I P など）特集小児科から内科へのシームレスな診療を目指して	診断と治療社	101	P1867- P1872	2013
位田忍、蛇口達造 .	Child first Go together! 成長のきせき - 軌跡・奇跡 - をともに歩もう . 小児の在宅栄養支援の問題点と今後の展開	日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌	27巻 1号	P54	2013

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

東北大学大学院医学系研究科 発生・発達医学講座	小児外科学分野
仙台赤十字病院	小児外科
宮城県立こども病院	外科
山形大学医学部附属病院	第2外科
公立置賜総合病院	
茨城県立こども病院	小児外科
獨協医科大学	第一外科
自治医科大学とちぎ子ども医療センター	小児外科
さいたま市民医療センター	
さいたま市立病院	小児外科
埼玉県立小児医療センター	外科
埼玉医科大学	消化器・一般外科
埼玉医科大学総合医療センター	外科
防衛医科大学校	内科学二
深谷赤十字病院	小児外科
総合太田病院	小児外科
群馬県立小児医療センター	外科
長野県立こども病院	外科
聖路加国際病院	小児外科
東京大学医学部附属病院	肝胆膵・人工臓器移植外科
昭和大学	小児外科
東邦大学医療センター大森病院	栄養サポートチーム
東京医科大学	外科学第三講座

慶應義塾大学病院	小児外科
東京女子医科大学	小児外科
日本大学医学部	外科学講座 小児外科学部門
順天堂大学附属練馬病院	小児外科
杏林大学病院	小児外科
聖マリアンナ医科大学	消化器・一般外科
昭和大学横浜市北部病院こどもセンター	小児外科
北里大学東病院	消化器内科
北里大学医学部	外科
東海大学医学部外科学系	小児外科学
千葉大学大学院医学研究院	先端応用外科学
千葉大学医学部附属病院	小児外科
済生会習志野病院 院長	
東京女子医科大学八千代医療センター	小児外科
東京ベイ・浦安市川医療センター	小児外科
君津中央病院	小児外科
共立湖西総合病院	外科
慶応義塾大学医学部	消化器内科
安城更生病院	小児外科
名古屋第一赤十字病院	小児外科
名古屋大学医学部附属病院	小児外科
名古屋第二赤十字病院	小児外科
名古屋市立大学	消化器外科

藤田保健衛生大学	小児外科
JA 厚生連 知多厚生病院	
あいち小児保健医療総合センター	小児外科
愛知県心身障害者コロニー中央病院	小児外科
国民健康保険坂下病院	
金沢医科大学	小児外科学教室
長岡赤十字病院	小児外科
新潟県立中央病院	小児外科
新潟市民病院	小児外科
新潟大学大学院	小児外科
新潟大学大学院	消化器・一般外科
日本歯科大学新潟生命歯学部	外科
しまむらクリニック	
国立病院機構 三重病院	小児外科
三重大学	消化管・小児外科
滋賀医科大学	小児外科
滋賀医科大学	消化器外科
近江八幡市立総合医療センター	小児外科
京都府立医科大学	消化器内科
京都第一赤十字病院	小児外科
京都大学医学部	小児外科
近畿大学医学部奈良病院	小児外科
北野病院	小児外科

大阪市立総合医療センター	消化器外科
トキワクリニック 院長	
かいこうクリニック 院長	
大阪大学大学院医学系研究科	外科学講座消化器外科
大阪大学大学院医学系研究科	外科学講座小児成育外科
医療法人愛仁会高槻病院	小児外科
関西医科大学	外科
近畿大学医学部	外科学教室 小児外科部門
大阪労災病院	外科
大阪府立母子保健総合医療センター	小児外科
神戸大学医学部附属病院	小児外科
兵庫医科大学	消化器内科
兵庫医科大学	小児外科
田村胃腸科内科	
医療法人協和会協立病院	
姫路赤十字病院	小児外科
加東市民病院	
鳥取大学医学部	病態制御外科
山陰労災病院	外科
岡山大学病院	肝胆膵外科
川崎医科大学	小児外科
独立行政法人国立病院機構 岡山医療センター	小児外科
国立病院機構 福山医療センター	小児外科

JA 尾道総合病院	小児外科
広島市立舟入病院	小児外科
県立広島病院	小児外科
広島大学大学院	先進医療開発科学 講座外科学
独立行政法人国立病院機構呉医療センター	小児外科
山口大学	消化器腫瘍外科（第2外科）
高知医療センター	小児外科
愛媛大学大学院医学系研究科	肝胆膵・移植外科
岡山大学	消化器内科
独立行政法人国立病院機構岩国医療センター	消化器外科
福岡市立こども病院・感染症センター	外科
国立病院九州医療センター	小児外科
九州大学大学院	病態機能内科学
福岡大学	外科学講座・小児外科
福岡大学筑紫病院	消化器科
久留米大学医学部	小児外科
久留米大学医学部	外科
医療法人互雲堂齊藤医院	
雪ノ聖母会 聖マリア病院	小児外科
佐賀県立病院好生館	外科
長崎大学医学部歯学部附属病院	小児外科
熊本大学大学院	消化器外科学

熊本大学医学部	小児外科・移植外科
熊本市立熊本市民病院	小児外科
熊本赤十字病院	小児外科
大分県立病院	小児外科
鹿児島大学病院	小児外科
鹿児島市立病院	小児外科・周産期医療センター
沖縄県立南部医療センター・こども医療センター	小児外科

上記施設にご協力頂きました。
心より御礼申し上げます。

腸管不全の予後因子に関する症例調査協力施設

北海道立子ども総合医療・療育センター	小児外科
北海道大学医学部	小児外科
旭川厚生病院	消化器科
旭川医科大学	小児外科
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
弘前大学医学部附属病院	消化器・血液内科学講座
東北大学大学院医学系研究科	小児外科学分野
仙台赤十字病院	小児外科
宮城県立こども病院	外科
福島県立医科大学	臓器再生外科
昭和大学	小児外科
東邦大学医療センター大森病院	栄養サポートチーム
国立成育医療センター	外科
慶応義塾大学医学部	消化器内科
慶應義塾大学病院	小児外科
杏林大学病院	小児外科

聖マリアンナ医科大学	消化器・一般外科
聖マリアンナ医科大学	小児外科
北里大学医学部	外科
聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院	小児外科
東海大学医学部外科学系	小児外科学
千葉大学大学院医学研究院	先端応用外科学
千葉大学医学部附属病院	小児外科
済生会習志野病院	
東京女子医科大学八千代医療センター	小児外科
茨城県立こども病院	小児外科
獨協医科大学	第一外科
自治医科大学とちぎ子ども医療センター	小児外科
さいたま市立病院	小児外科
太田西ノ内病院	小児外科
群馬県立小児医療センター	外科
長野県立こども病院	外科
静岡県立こども病院	
名古屋第二赤十字病院	小児外科
藤田保健衛生大学	小児外科

あいち小児保健医療総合センター	小児外科
金沢医科大学	小児外科学教室
長岡赤十字病院	小児外科
新潟県立中央病院	小児外科
新潟市民病院	小児外科
新潟大学大学院	小児外科
新潟大学大学院	消化器・一般外科
愛知県心身障害者コロニー中央病院	小児外科
三重大学	消化管・小児外科
近江八幡市立総合医療センター	小児外科
大阪市立総合医療センター	消化器外科
大阪大学大学院医学系研究科	外科学講座消化器外科
大阪大学大学院医学系研究科	外科学講座小児成育外科
近畿大学医学部	外科学教室小児外科部門
大阪労災病院	外科
大阪府立母子保健総合医療センター	消化器内分泌科
京都大学医学部	小児外科
近畿大学医学部奈良病院	小児外科
兵庫医科大学	小児外科

姫路赤十字病院	小児外科
県立広島病院	小児外科
独立行政法人国立病院機構岩国医療センター	消化器外科
九州大学大学院医学系研究院	小児外科学分野
福岡大学筑紫病院	消化器内科
熊本市立熊本市民病院	小児外科
大分県立病院	小児外科
鹿児島大学病院	小児外科

上記施設にご協力をいただきました。

心より御礼申し上げます。

小腸移植登録協力施設

東北大学医学系研究科

小児外科

慶應義塾大学医学部

外科学 小児外科

京都大学医学研究科

肝胆膵外科・移植外科

九州大学大学院医学系研究科

小児外科学分野

大阪大学大学院医学系研究科

小児成育外科

上記施設にご協力をいただきました。

心より御礼申し上げます。