

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)

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

(H28-難治等(難)-一般-013)

平成 29 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 松浦 俊治

平成 30(2018) 年 3 月

目 次

・ 総括研究報告

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

松浦 俊治 九州大学 小児外科

・ 分担研究報告

1. 小児外科疾患における小児慢性特定疾患と指定難病の現状

田口 智章 九州大学 小児外科

2. 短腸症の定義と重症度分類の提案

上野 豪久 大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科

3. 小腸リハビリテーションとしての外科的治療（腸管延長術）

新開 真人 神奈川県立こども医療センター 外科

4. 短腸症候群における中心静脈カテーテル管理の現状と対策

江角 元史郎 九州大学 小児外科

5. 腸管不全関連肝障害

和田 基 東北大学 小児外科

6. 3系脂肪乳剤の有効性と安全性

渡邊 稔彦 国立成育医療研究センター 外科

・ 研究成果の刊行に関する一覧表

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患克服研究事業）

委託業務成果報告（総括）

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が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要件をみたま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的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. クロウン病、潰瘍性大腸炎、ヒルシュスプルング病^{注1)}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。

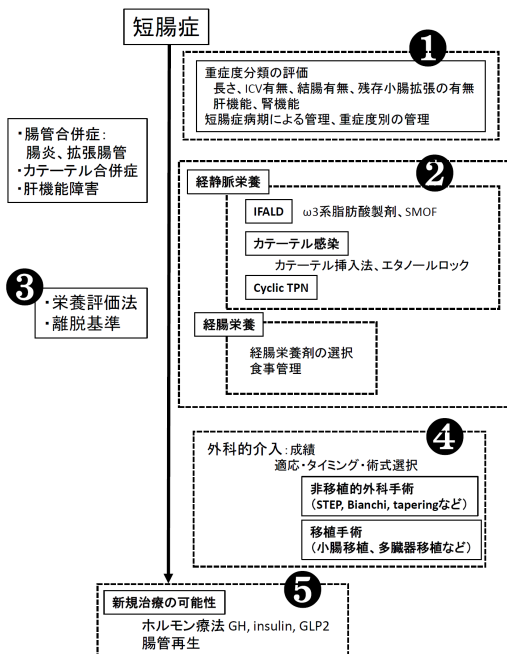
栄養学的アセスメントが重要であることは言うまでもないが、短腸症に対する外科的介入についてもその効果とタイミングについて定まった指標がない。腸管延長術とくにSTEPは自己腸管がある程度残存している症例に対しては有効で、腸管栄養の増進、静脈栄養からの離脱やうっ滞性腸炎の予防などに効果を示すという結果が得られた。

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依存度を下げするために、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
なし
2. 学会発表
なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

小児外科疾患における小児慢性特定疾患と指定難病の現状

研究分担者 田口 智章 九州大学大学院医学研究院小児外科学分野 教授

【研究要旨】小児期から移行期・成人期にまたがる希少難治性消化管疾患のうち小児外科で担当する疾患は小慢の4条件ならびに指定難病の4要件をみたすものが多い。いままで田口班が消化管、仁尾班が肝胆道系、白井班が呼吸器系、窪田班が泌尿器系疾患の小慢や指定難病の窓口として、全国調査による実態調査、疾患概要や診断基準や重症度の作成、文献のシステムティックレビューによるガイドラインの作成を行い、いままで小慢にも難病にも指定されていなかった疾患の実態を明らかにし、2015年から2016年の小慢および指定難病の見直しにより、ヒルシュスプルング病、ヒルシュスプルング病類縁疾患のうち重症の3疾患、総排泄腔遺残、総排泄腔外反、先天性横隔膜ヘルニア、胆道閉鎖症などが難病に指定された。

短腸症は小慢の4要件および指定難病の4要件をみたす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。

またこの疾患には患者および家族会「短腸症の会」が存在し積極的に活動しているので家族会との連携を図り、日本小児外科学会や日本小児栄養消化器肝臓学会はもとより、移行期もふまえて成人も含めた学会である日本外科学会等と連携して事業をすすめていく予定である。

A．研究目的

小児慢性特定疾患である短腸症は成人になってもQOLが不良で生命を著しくおびやかすことがあるため指定難病になるように4要件を再検討する。現時点の短腸症の疾患概要、診断基準、重症度、等の整備を再検討していく必要がある。

B．研究方法

小児慢性特定疾患および指定難病のいまま

での認定基準のピックアップ、および現在まで提示してきた短腸症の疾患概要、診断基準、重症度のピックアップする。

C．研究結果

【小児慢性特定疾病】の要件は

[1] 4要件をすべてみたすこと

発症後6ヵ月以上にわたって症状が持続する
(慢性に経過する疾患)

無治療でいると死に至る

(生命を長期にわたって脅かす疾患)

症状や治療による生活の制限により、長期にわたり、生活の質が低下する

長期にわたって高額な医療費の負担が続く
[2]診断基準、治療指針に関するガイドラインのあること

【指定難病】の要件は

発病の機構が明らかでない

治療方法が確立していない

希少な疾患

長期の療養を必要とするもの、という4つの条件に

患者数が本邦において一定の人数（人口の約0.1%程度）に達しないこと

6客観的な診断基準（またはそれに準ずるもの）が成立していること。

現在の小児慢性特定疾病情報センターの「短腸症」は以下の記述である。

【概念・定義】

短腸症は小腸の大量切除に伴う吸収不良の状態と定義される。一般的に小腸の70-80%が切除すると嚴重な栄養管理を要するとされる。小児における短腸症の原因としては壊死性腸炎、中腸軸捻転、小腸閉鎖など先天性腸疾患や外傷が原因となる。下痢、体重減少、脱水、栄養障害などが見られ、小児ではしばしば成長障害に陥る。

【疫学】

短腸症の小児例は、本邦での平成23年の全国調査では128例であり、中腸軸捻転が49例、小腸閉鎖が38例、壊死性腸炎が10例であった。男女比は79:49（男児62%）であった。診断時年齢は新生児期64%、乳児期13%、幼児期14%、学童以上で9%であった。

【病因】

中腸軸捻転は腸回転異常症から、小腸閉鎖は虚血性壊死から発生すると考えられている。残存小腸の長さや、部位、回盲弁の有無によって吸

収障害の程度は影響を受ける。残存小腸に機能的、形態的なadaptationが起こるが、栄養吸収が不十分である場合は、初期の間もしくは永続的に中心静脈栄養法により管理することが必要である。

【症状】

症状は下痢、体重減少、脱水、栄養障害などが見られ、著しい場合は成長障害に陥る。症状は大きく分けると三期に分けることができる。第一期は多量の下痢に伴う水分と電解質の喪失である。第二期は残存腸管の再生が促進され、吸収能の改善と共に下痢が改善していく。第三期は腸管が十分に適応され、下痢がコントロールされて中心静脈栄養から離脱できるようになる。

【治療】

治療の一つは栄養管理で初期の段階では中心静脈栄養管理を行う。急性期が過ぎ病状が安定した段階で可及的速やかに経腸栄養を開始する。必須脂肪酸や脂溶性ビタミンの欠乏に注意する。中心静脈栄養の離脱が困難と判断された場合は在宅経静脈栄養への移行を考慮する。外科的にはSTEP手術など腸管の長さを延長させ、吸収能を改善させる手技が報告されている。難治性の重症例などでは小腸移植の適応となる。

【予後】

平成23年の全国調査128例では90%近くの症例は生存しているものの、48%とおよそ半数近い症例が、中心静脈栄養に依存している。

【参考文献】

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）総括研究報告書

小腸機能不全の治療指針の作成に関する研究（H23 - 難治 - 一般 - 041）

また、第三次指定難病に向けて我々が準備し提出したものは以下のものである。

(研究病名) 先天性短腸症

一、指定された疾病の病名等に関する資料

当該疾病は行政的に1つの疾病として取り扱うことが適当である(注1)

はい

別名がある場合は全て記載して下さい

短腸症候群

表記の病名も含めて医学的に最も適切な病名を記載して下さい(注2)

短腸症

主として関係する学会(注3)

日本外科学会、日本小児科学会、日本小児外科学会

その他関係する学会(注4)

日本消化器病学会、日本消化器外科学会、日本静脈経腸栄養学会

二、指定された疾病について、指定難病の要件に関する資料

悪性腫瘍と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(b)

a. 悪性腫瘍である b. 全く関係ない c. その他 d. 定まった見解がない

精神疾患と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(b)

a. 精神疾患である b. 精神疾患ではない c. その他 d. 検討中、定まった見解がない

「発病の機構が明らかでない」ことについて以下のいずれに該当するか 答(e)

a. 外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって発症する
b. ウイルス等の感染が原因(一般的に知られた感染症状と異なる場合はチェック)
c. 何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかな二次性の疾病
d. 生活習慣が原因とされている
e. 原因不明または病態が未解明

f. 検討中、定まった見解がない

(混在している場合は重複回答可)

ただしクローン病、潰瘍性大腸炎を除外する

関連因子の有無について以下のいずれに該当するか 答(e)

(関連因子は、原因とは断定されないものの疫学的に有意な相関関係があるもの)

a. 遺伝子異常 b. 薬剤 c. 生活習慣 d. その他 e. 特になし

「治療方法が確立していない」ことについて以下のいずれに該当するか 答(b)

(混在している場合は複数回答可)

a. 治療方法が全くない。
b. 対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。
c. 一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要。
d. 治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する

e. 定まった見解がない

注) 移植医療については、機会が限定的であることから現時点では完治することが可能な治療方法には含めないこととする。

「長期の療養を必要とする」ことについて以下のいずれに該当するか 答(d)

(通常の治療を行った場合に多くの症例がたどる転帰をお答え下さい)

a. 急性疾患
b. 妊娠時など限られた期間のみ罹患
c. 治療等により治癒する
d. 発症後生涯継続または潜在する
e. 症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない
f. 定まった見解がない

「患者数が本邦において一定の人数に達しないこと」について以下のいずれに該当するか 答(a)

a. 疫学調査等により患者数が推計できる
本邦における患者数の推計： 約200人 このうち成人の患者数の推計： 約20人
根拠となった調査：平成23年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「小腸機能不全の治療指針作成に関する研究」班による調査

b. 本邦での確定診断例は極めて少なく、本邦での症例報告の累計からも、患者数は100人未満と予想される。また、成人の患者が確認できている。

c. 本邦での確定診断例は極めて少なく、本邦での症例報告の累計からも、患者数は100人未満と予想される。成人の患者については確認できていない。

d. 疫学調査を行っておらず患者数が推計できない

e. 複数の疫学調査があり、ばらつきが多く推計が困難

三、指定された疾病の診断基準、重症度分類等についての資料

診断基準について以下のいずれに該当するか
答(a, b)

- a. 学会で承認された診断基準あり（学会名：日本外科学会、日本小児外科学会）
- b. 研究班で作成した診断基準あり（研究班名：厚生労働科学研究費補助金（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（H23 - 難治 - 一般 - 041）、（c）静脈経腸栄養ガイドライン）
- c. 広く一般的に用いられている診断基準あり
- d. 診断基準未確立または自覚症状を中心とした診断基準しかない

重症度分類等について以下のいずれに該当するか 答(b)

- a. 学会で承認された重症度分類あり
- b. 研究班で作成した重症度分類あり
- c. 広く一般的に用いられている重症度分類あり
- d. 重症度分類がない

四、指定された疾病について、概要などのとりまとめられた資料（次ページ）

先天性短腸症

概要

1. 概要

先天性短腸症は小腸の先天性欠損に伴う吸収不良の状態と定義される。一般的に小腸の70-80%が欠損すると嚴重な栄養管理を要するとされる。先天性短腸症の原因としては腸回転異常、小腸閉鎖、壊死性腸炎、ヒルシュスプルング病、腹壁異常などの原因の明らかになっていない先天性の腸疾患である。下痢、体重減少、脱水、栄養障害などが見られ、小児ではしばしば成長障害に陥る。

2. 原因

腸回転異常、小腸閉鎖、壊死性腸炎、ヒルシュスプルング病、腹壁異常は発生の異常と考えられているが発症機序は不明である。残存小腸の長さや、部位、回盲弁の有無によって吸収障害の程度は影響を受ける。残存小腸に機能的、形態的なadaptationが起こるが、栄養吸収が不十分である重症例では永続的に静脈栄養により管理することが必要である。

3. 症状

症状は下痢、体重減少、脱水、栄養障害などが見られ、著しい場合は成長障害に陥る。症状は大きく分けると三期に分けることができる。第一期は多量の下痢に伴う水分と電解質の喪失である。第二期は残存腸管の再生が促進され、吸収能の改善と共に下痢が改善していく。第三期は腸管が十分に適応され、下痢がコントロールされ、軽症例では静脈栄養から離脱できることもある。

4. 治療法

治療の一つは栄養管理で初期の段階では静脈栄養を行う。急性期が過ぎ病状が安定した段階で可及的速やかに経腸栄養を開始する。必須脂肪酸や脂溶性ビタミンの欠乏に注意する。静脈栄養の離脱が困難と判断された場合は在宅経静脈栄養への移行を考慮する。外科的にはSTEP手術など腸管の長さを延長させ、吸収能を改善させる手技が報告されている。難治性の重症例などでは小腸移植の適応となる。

5. 予後

平成23年の全国調査で先天性短腸症は114例であった。そのうち生存は102例と90%近くの症例は生存しているものの、58%とおよそ半数以上の症例が、中心静脈栄養を必要としている。また成人の患者は12例であった。

要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約200人
2. 発病の機構
発症機構が不明な先天性のもの
3. 効果的な治療方法
未確立（対症療法のみである）
4. 長期の療養
必要（改善が見込まれないため）
5. 診断基準
あり（研究班が作成し、学会が承認した診断基準あり）
6. 重症度分類
研究班作成の重症度分類を用いて項目を満たすものとする。

情報提供元

日本小児科学会、日本小児外科学会
当該疾病担当者 大阪大学小児成育外科 助教
(外来医長)、移植医療部副部長 上野豪久
日本外科学会
当該疾病担当者 九州大学 小児外科
教授 田口 智章
厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)総括研究報告書
小腸機能不全の治療指針の作成に関する研究
(H23-難治-一般-041)研究代表者 大阪府立母子保健総合医療センター 総長 福澤正洋

<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的の腸疾患によるもの
- 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 クロウン病、潰瘍性大腸炎、ヒルシュスプルング病を除外する(これらの疾患については原疾患で申請を行う)

<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

D. 考察

第三次指定難病に関して、厚労省から提示された現時点で指定難病の要件を満たしていないと考えられる疾病一覧によると、A「発病の機構が明らかでない」との要件を満たしていないと考えられる疾病、B「治療法が確立していない」との要件を満たしていないと考えられる疾病、C「長期の療養を必要とする」との要件を満たしていないと考えられる疾病、D「患者数が本邦において一定の人数に達しない」との要件を満たしていないと考えられる疾病、E「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分類されている。この中で短腸症は「E-49短腸症」つまり「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。しかしこの分類は「提出資料から十分な情報が得られないものも含む」となっているため、この研究班で「診断に関し客観的な指標による一定の基準」の見直しを行い定めることにより、第4次指定難病にノミネートされ指定される可能性がある。

E. 結論

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」をこの研究班で再検討し定める必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

別紙4-1

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

短腸症の定義と重症度分類の提案

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

【研究要旨】短腸症は小腸の大量切除（あるいは先天的欠損）に伴う吸収不良の状態と定義される。一般的に小腸の70-80%が切除（欠損）すると嚴重な栄養管理を要するとされる。短腸症の原因としては原因の明らかになっていない腸回転異常、小腸閉鎖、壊死性腸炎、ヒルシュスプルング病、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などの結果小腸大量切除となった後天性のものがある。下痢、体重減少、脱水、栄養障害などが見られ、小児ではしばしば成長障害に陥る。本研究は短腸症の定義を規定し、重症度分類を策定するものである。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当たっては、短腸症の定義を決定し、重症度分類を策定する必要がある。先行研究として「小腸機能不全の治療指針の作成に関する研究」が行われて、小腸機能不全の中で短腸症が取り扱われてきた。本研究においては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することとする。また、短腸症の指定難病を目指すために、基礎資料を作成するものである。

A．研究目的

短腸症は小腸の大量切除（あるいは先天的欠損）に伴う吸収不良の状態と定義される。一般的に小腸の70-80%が切除（欠損）すると嚴重な栄養管理を要するとされる。短腸症の原因としては原因の明らかになっていない腸回転異常、小腸閉鎖、壊死性腸炎、ヒルシュスプルング病、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などの結果小腸大量切除となった後天性のものがある。下痢、体重減少、脱水、栄養障害などが見られ、小児ではしばしば成長障害に陥る。本研究は短腸症の定義を規定し、重症度分類を策定するものである。

B．研究方法

研究方法については先行研究によるデータを利用した。

C．研究結果

1．短腸症の原因

腸回転異常、小腸閉鎖、壊死性腸炎、ヒルシュスプルング病、腹壁異常は発生の異常と考えられているが発症機序は不明である。外傷や腸間膜血栓症や腸間膜難治性良性腫瘍によるものは大量小腸切除に伴って発症する。残存小腸の長さや、部位、回盲弁の有無によって吸収障害の程度は影響を受ける。残存小腸に機能的、形態的なadaptationが起こるが、栄養吸収が不十分である重症例では永続的に静脈栄養により管理することが必要である。

2．短腸症の症状

症状は下痢、体重減少、脱水、栄養障害などが見られ、著しい場合は成長障害に陥る。症状は大きく分けると三期に分けることができる。第一期は多量の下痢に伴う水分と電解質の喪失である。

第二期は残存腸管の再生が促進され、吸収能の改善と共に下痢が改善していく。第三期は腸管が十分に適応され、下痢がコントロールされ、軽症例では静脈栄養から離脱できることもある。

3．短腸症の治療法

治療の一つは栄養管理で初期の段階では静脈栄養を行う。急性期が過ぎ病状が安定した段階で及時的速やかに経腸栄養を開始する。必須脂肪酸や脂溶性ビタミンの欠乏に注意する。静脈栄養の離脱が困難と判断された場合は在宅経静脈栄養への移行を考慮する。外科的にはSTEP手術など腸管の長さを延長させ、吸収能を改善させる手技が報告されている。難治性の重症例などでは小腸移植の適応となる。

4．短腸症の予後

平成23年の全国調査128例では90%近くの症例は生存しているものの、48%とおよそ半数近い症例が、中心静脈栄養に依存している。

要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約200人
2. 発病の機構
発病機構が不明な先天性のものと、外傷や腸間膜血栓症や腸間膜根部腫瘍による後天性のものがある
3. 効果的な治療方法
未確立（対症療法のみである）
4. 長期の療養
必要（改善が見込まれないため）
5. 診断基準
あり（研究班作成の診断基準）
6. 重症度分類
研究班作成の重症度分類を用いて項目を満たすものとする。

<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. クロウン病、潰瘍性大腸炎、ヒルシュスプルング病^{注1)}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

E．結論

今回、短腸症の先行研究による重症度分類を提示した。今後の研究によって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を作成していくことになる。

別紙4-2

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

小腸リハビリテーションとしての外科的治療（腸管延長術）

研究分担者 新開 真人 神奈川県立こども医療センター 外科 部長
望月 響子 神奈川県立こども医療センター 外科
武 浩志 神奈川県立こども医療センター 外科
北河 徳彦 神奈川県立こども医療センター 外科

【研究要旨】短腸症候群に対する静脈栄養は極めて有効であるが、無視できない合併症がありうるため、可及的に自己腸管の活用が望まれる。そのひとつの方法として腸管延長術がある。神奈川県立こども医療センターで腸管延長術を施行した3例について検討した。基礎疾患は先天性空腸閉鎖・回腸盲腸欠損 1例（14歳）、腸回転異常症・中腸軸捻転 1例（20歳）、総排泄腔外反・小腸閉鎖 1例（4ヶ月）でいずれも在宅中心静脈栄養に依存していた。いずれもSerial Transverse Enteroplasty (STEP)手術をおこなった。2例で有効であり、術後3ヶ月～2.5年に静脈栄養からの離脱が可能となった。一方、残存腸管がいわゆるultra-shortタイプの1例では無効であった。いずれも手術に伴う合併症は認めなかった。なお、離脱例の1例が術後6年目にビタミンB12欠乏症、脱水などの症状を呈した。

短腸症候群に対する腸管延長術、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つ滞性腸炎の予防などに効果を示した。しかし、消化吸収能には限界もあり、栄養学的には術後も長期的なモニタリングが必要である。

A．研究目的

短腸症候群に対して静脈栄養は極めて有効な治療法ではあるが、中心静脈内留置カテーテル感染症や静脈栄養関連ないし腸管不全関連肝障害（IFALD）などの合併症が無視できない。たとえばIFALDに対して 3 脂肪製剤が開発されているが、根本的には可及的な自己腸管活用が理想的な解決法である。これを旨とした外科的なアプローチとして腸管延長術がある。そのひとつ Serial Transverse Enteroplasty (STEP) の自験例をもとに腸管延長術の適応と限界について検討する。

B．研究方法

神奈川県立こども医療センターにて短腸症

候群に対して腸管延長術を施行した3例について、その適応、治療成績、術後経過を後方視的に検討する。

侵襲や介入のない観察研究である。

C．研究結果

症例1：胎児診断された先天性空腸閉鎖の男児。在胎36週、体重3008gにて出生。小腸の長さは24cmと短く、回盲部も失われていた。空腸結腸吻合をおこなった。中心静脈カテーテルを挿入し、経静脈栄養を開始した。静脈カテーテル感染や閉塞を繰り返し、頻回のカテーテル入れ替えを要した。徐々に静脈栄養からの離脱を試みたが、成長発育遅延（身長-

2.0 SD、体重-1.7 SD)や電解質異常をきたし、離脱は不成功であった。小腸は著しく拡張していたので、14歳10ヶ月にSTEP手術を施行した。腸管径は最大9cmであった。4cm間隔でEndo-GIAを13回用いて切離を行い、小腸の長さを67cmから119cmに延長させた。術後約3ヶ月で静脈栄養から離脱できた。その後、約6年経過したが、身長は-2SD、体重は-1SDを維持しているものの、Vit B12欠乏症による貧血や低カリウム、低リン血症、CK上昇(横紋筋融解)を認め、治療を要している。

症例2: 9歳時に腸回転異常症・中腸軸捻転、大量腸管壊死をきたしたため、他院で壊死腸管切除、十二指腸・結腸吻合が行われるとともに静脈栄養管理となった。20歳に腸管延長を目的に当科に紹介となり、STEPを施行された。ただし臍頭部下端から結腸吻合部まで約5cm程度しか残存しておらず、STEPによっても10cmまで延長するのが限界であった。術後も便量、便性に変化がなく静脈栄養からも離脱できていない。

症例3: 総排泄腔外反・小腸閉鎖の女兒。日齢0に臍帯ヘルニア根治術、回盲部腸管形成、小腸吻合、結腸人工肛門造設、外反膀胱修復術を施行した。小腸の長さは65cm、結腸10cmであった。術後に水様便が持続したため、静脈栄養の継続を余儀なくされた。4ヶ月時、腸管拡張・癒着性腸閉塞を発症時に開腹・癒着剥離術とともに拡張小腸部に対してSTEPを適用した。同部は約2倍に延長された。その後、徐々に静脈栄養を減量し、3歳時に離脱できた。その後は栄養学的に異常を認めず経過良好である。

D. 考察

自己腸管活用法として臨床応用された腸管延長術の最初は Bianchiらの longitudinal intestinal lengthening and tailoring

(LILT) であるが、確実に腸管長が2倍になるものの、腸間膜の操作が複雑であること、拡張腸管の長さや太さに必要条件がある(>20cm長、>3cm径)こと、縫合不全や瘻孔などの外科的な合併症の頻度が高いことなどから、広く行われる手技にはなっていない。一方、STEP手術は拡張腸管(>3cm径)があれば長さにかかわらず適用でき、腸間膜操作が容易で、後日繰り返して実施可能であることから、広く普及している手術である。国際的な症例登録事業がおこなわれており、2004年から2010年までの111例のうち、55%が静脈栄養から完全離脱、16%が経腸栄養の増加に成功した。術前の自己腸管の長さが離脱を規定する因子であった。最近、Cserniらは新しい腸管延長術としてSpiral intestinal lengthening and tailoring (SLIT)を報告している。腸管径を自由に調整でき、腸間膜の取り扱いが比較的容易で、消化管筋線維の走行変化が少ないとの特徴があるが、腸管内腔を全長にわたって開かなければならないこと、自動縫合器を使えないなどの不利な点もあり、報告例はまだ少ない。

当院の3例にはSTEP手術を適用したが、外科的な合併症はなく経過しており、安全な手術といえる。その治療効果は比較的腸管長が保たれていた2例では静脈栄養から離脱できたが、いわゆるultra-shortタイプの症例2では有効な腸管延長には至らず現在も全面的に静脈栄養に依存している。このような症例に対しては拡張した十二指腸にSTEPを適応して有効であったとの報告がある。報告数は少ないが考慮すべき方法であろう。一方、離脱した2例のうち短腸症候群の症例1は長期フォロー中にビタミンB12や電解質、脱水、低リン血症、あるいはカルニチンなどの欠乏と思われる症状を呈しており、静脈栄養離脱後も慎重なモニタリングが必要である。

別紙4-3

	症例1	症例2	症例3
手術時年齢	14歳10ヶ月	20歳9ヶ月	4ヶ月
残存小腸長	24 cm	0~5 cm	65 cm
回盲弁	なし	なし	あり?
結腸長	半分	半分	10 cm
シトルリン値	24.1	4.9	-
静脈栄養	離脱(3ヶ月)	離脱不可	離脱(2.5年)

E . 結論

短腸症候群にたいする腸管延長術、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した。しかし、消化吸収能には限界もあり、栄

養学的には術後も長期的なモニタリングが必要である。

F . 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

短腸症候群における中心静脈カテーテル管理の現状と対策

研究分担者 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

【研究要旨】短腸症候群（SBS）の予後において、経静脈栄養による栄養管理は非常に重要な役割を占める。持続的な栄養管理のためには中心静脈カテーテル（CVカテーテル）を用いる必要があるが、このカテーテル管理の現状と課題について検討した。

短腸症候群の管理においては限られた中心静脈ルートを使用して管理を行う必要があり、カテーテルの入れ替えはルート閉塞の一つのリスクであることより、カテーテルを長期に維持できることが重要である。カテーテル抜去の原因としては、感染、破損、閉塞が大きな位置を占め、特にSBSにおいては、文献的にも、自験例においてもカテーテル寿命がほか疾患のカテーテルと比較して短いことが確認された。これに対し、文献的には様々な方法が検討されているが、現状では研究段階であるものも多く、また、決定的とされているものも未だない状況である。

SBSの予後改善のためには、中心静脈カテーテルの維持管理についてさらなる検討が必要であると考えられた。

A．研究目的

短腸症候群（SBS）の予後において、経静脈栄養による栄養管理は非常に重要な役割を占める。持続的な栄養管理のためには中心静脈カテーテル（CVカテーテル）を用いる必要があるが、このカテーテル管理の現状と課題について検討を行った。

B．研究方法

SBSにおけるCV管理について、文献的に現状を解析した。また、当科におけるSBSの中心静脈カテーテルの管理と寿命についても解析を行った。

C．研究結果

SBSにおける中心静脈カテーテルとしては、BroviacカテーテルとCVポートが現実的に使われていたが、特に持続的な管理が必要な場合

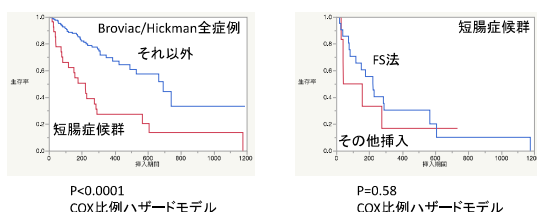
は、Broviacカテーテルが用いられていた。CVカテーテルを挿入可能な静脈は上下肢あわせて6本のみであるが、これらにCVカテーテルを挿入留置することで経時的に血管閉塞がおこる。その為、SBSの管理においてはいかに残存血管を維持しながら管理を行うか、というのが予後を規定する因子となっていた。CVカテーテル入れ替えは血管閉塞の一つのリスクであると考えられ、入れ替えの原因は、感染、破損、閉塞がその主要因であった。

感染は、体表から、もしくは、血流からの起炎菌の侵入によると考えられ、その予防法としては、クロルヘキシジン含有貼付剤、非開口タイプのカテーテルコネクタの使用が検討されていた。また、血流感染については腸管トラブルによるBacterial Translocation（BT）が原因の一つとして検討されており、特に短腸症候群の児ではカテーテル感染の頻度が高い、と報

告されていた。これに対し、予防的に抗菌薬の内服を行う方法、抗生剤、エタノール、NaOH等でカテーテル内を充満させ留置する（ロックする）方法が検討されており、また、カテーテルを入れ替える際にも、抜去した血管に付着したフィブリンシース（カテーテルの周囲に形成される）内に新しいカテーテルを挿入する方法が検討されていた。

当科におけるカテーテル寿命の解析では、Kaplan Meier法で解析を行ったところ、有意に短腸症候群の児のカテーテル寿命が短いことが確認された。また、フィブリンシース法（FS法）でカテーテルを入れ替えた場合のカテーテル寿命は、それ以外の方法で入れ替えた場合と有意な差は認めなかった。（図）

カテーテル寿命とFS法



※当科データ(2009-2015)に基づく

カテーテル寿命を規定するもう一つの因子として、破損があるが、Broviacカテーテルの場合、破損に対してはカテーテルリペアキットが使用されていたが、このカテーテルについては高頻度に破損する部位が存在していた。

また、短腸症候群においては必須脂肪酸欠乏症の回避のため、経静脈的に脂肪乳剤が投与されることが多いが、この脂肪乳剤投与のルートとして、CVカテーテルを使用した場合、内腔への残渣の残存の可能性からカテーテル感染のリスクが上がると考えられており、脂肪性剤投

与には末梢ルートを別に確保して投与することが検討されていた。

D. 考察

SBSの管理においてはカテーテル寿命の維持が一つの重要な要素であることは間違いない。SBSのカテーテル寿命を左右する因子としての感染については、治療と予防に様々な試みがなされている。近年、SBSに対する治療の伸展から、小腸移植に依存せずに治療をすすめることも検討されてきているが、カテーテル維持管理は依然として治療の重要な位置を占めている。今回の検討では、特にSBSでカテーテル寿命が短いことが確認されており、これに対してはエタノール、NaOHなどでのロックの効果が報告されてきているが、これらは薬事承認されておらず研究段階である。SBSの診療予後改善のためには今後のさらなる対策と検討が必要であると考えられた。

E. 結論

SBSの予後改善のためには、中心静脈カテーテルの維持管理についてさらなる検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

腸管不全関連肝障害

研究分担者 和田 基 東北大学小児外科 准教授

【研究要旨】短腸症は、様々な誘因が関連し、未だ治療困難な病態の一つである。今回、短腸症の致命的合併症の一つである腸管不全関連肝障害（Intestinal failure-associated liver disease、IFALD）における病態・病理像・移植を含む治療法について文献的に解析し、予防や治療法を検討した。

IFALDの発症には多くの病因が報告され、宿主的・栄養的要素を含めた複数因子の相互作用によって発症すると考えられていた。小児IFALDの病理像は、胆汁うっ滞が主体で、組織所見では胆汁うっ滞、細胆管の増生を主体とし、門脈域の線維化を伴い進行した。一方成人では、脂肪化が主で長期化に伴い胆汁うっ滞、胆石症を併発するケースが多いが、最近では非アルコール性脂肪肝炎を呈する症例も見られた。治療は、基盤となる短腸症の管理に加えて、3系脂肪酸製剤や腸管延長術が施行されていた。病態や重症度に応じて、肝・小腸移植が単独、ないしは両者が検討、施行されていた。しかし、3系脂肪酸製剤や小腸移植が保険適用でない事や、肝小腸同時移植の障壁の高さなどの問題点がみられた。

IFALDの予防・治療は、近年緒に就いたばかりで、その克服は短腸症の成績全体の向上に直結する。IFALDのさらなる病態の解明と治療法の確立が期待される。

A．研究目的

短腸症の致命的合併症である腸管不全関連肝障害（IFALD）を解析し、予防や治療法を検討した。

長期化に伴い胆汁うっ滞、胆石症を併発するが、非アルコール性脂肪肝炎症例も見られた。治療は、基盤となる短腸症管理に加え、3系脂肪酸製剤や腸管延長術が行われ、病態や重症度に応じて、肝・小腸移植が単独、或いは両者で施行された。

B．研究方法

IFALDにおける病態・病理・移植を含む治療法について、文献的に解析した。

D．考察

3系脂肪酸製剤や小腸移植が保険適用でない事、肝小腸同時移植の障壁が問題であった。

C．研究結果

IFALDは、宿主的・栄養的要素を含めた複数因子の相互作用によって発症すると考えられていた。小児の病理像は、胆汁うっ滞が主で、組織所見では胆汁うっ滞、細胆管の増生から、門脈域の線維化を伴っていた。成人では、脂肪化が主で長

E．結論

IFALDの予防・治療のさらなる病態の解明と治療法の確立が期待される。

別紙4-5

F．研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

3系脂肪乳剤の有効性と安全性

研究分担者 渡邊 稔彦 国立成育医療研究センター外科

【研究要旨】小腸機能不全肝機能障害（Intestinal failure associated liver disease：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い。肝・小腸移植適応の可能性のある小腸機能不全の予後を調査することを目的とし、当センターで治療を行った外科的疾患による小腸機能不全14例を対象として、3系脂肪乳剤の効果とその治療成績を後方視的に検討した。従来の内科的治療に抵抗性の新生児外科疾患に合併したIFALD症例に対してOmegaven®を投与し、合併症なく安全に使用できた。早期に対応したできた症例では効果があったが、対応が遅れた症例では肝機能の改善は見られたものの救命し得なかったことから、不可逆的な肝障害や全身状態の悪化が起こる前に導入したい治療法と考えられる。今後、本邦でのOmegaven®の薬事承認を目指した、治験・多施設共同研究が必要である。

A．研究目的

小腸機能不全肝機能障害（Intestinal failure associated liver disease：IFALD）は、100,000出生に対して24.5人の頻度で発生し[1]、その30-60%で長期静脈栄養管理が必要とされる[2]。長期静脈栄養、新生児の未熟性、頻回におよぶ手術、経腸栄養の不足、敗血症が、黄疸・肝機能障害のリスクファクターとされ[3]、その致死率は37.5%に及ぶ重篤な疾患である[1]。近年、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[4, 5]。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い。

B．研究方法

肝・小腸移植適応の可能性のある小腸機能不全

の予後を調査することを目的とした。2011年9月から2015年12月まで当センターで治療を行った外科的疾患による小腸機能不全14例を対象として、特に3系脂肪乳剤の効果と、その治療成績を後方視的に検討した。

内科治療に抵抗性のIFALD（直接ビリルビン2.0mg/dl以上が2週間以上継続）を治療の適応とした。緩徐に中心静脈栄養カテーテル、または末梢ラインから12時間かけて投与した。6系脂肪乳剤（Intralipid®）の併用は行わないこととした。経口摂取の制限は行わず、静脈栄養と併用した。3系脂肪酸の摂取を目的とした油脂・薬剤（シソ油、エゴマ油、エパデール、ロトリガ）との併用は避けた。

IFALDに対する3系脂肪乳剤の治療は国立成育医療研究センター倫理委員会で承認され、家族には書面にて説明と同意が得られた。

C. 研究結果

原疾患は、腸閉鎖症3例、中腸軸捻転2例、ヒルシュスプルング病類縁疾患3例、限局性腸穿孔3例、ミルクアレルギーによる壊死性腸炎・腹壁破裂・広範囲ヒルシュスプルング病が1例ずつであった。在胎週数は中央値31週(22-39週)、出生時体重は中央値1130g(415-3380g)、と早期産、低出生体重の傾向があった。3系脂肪乳剤は、12例が小腸機能不全肝機能障害(IFALD:直接ビリルビン2.0mg/dl以上)を発症したため治療的に、2例は予防的に投与された。14例は生後5ヶ月(1.3-9.0ヶ月)、体重2560g(1646-3748g)、直接ビリルビン値4.7mg/dl(0.13-20.2mg/dL)で3系脂肪乳剤の治療が開始された。(表1)

治療期間は70日(28-214日)であった。(表2)

3系脂肪乳剤に伴う有害事象は認めなかった。黄疸が消失した11例は生存し、うち8例が中心静脈栄養を離脱した。(図1) 静脈栄養から離脱できなかった2例では、黄疸が消失した後、3系脂肪乳剤から6系脂肪乳剤へと変更されたが、再び黄疸を呈することはなかった。3例は肝硬変が進行し肝不全で死亡した。(図2) 予防的に投与した1例では肝機能障害を認めず安定した静脈栄養が施行された。製剤は12回に渡り600本が輸入され、¥4,232,300-のコストを要した。

図1.

効果を認めた11例の直接ビリルビンの推移

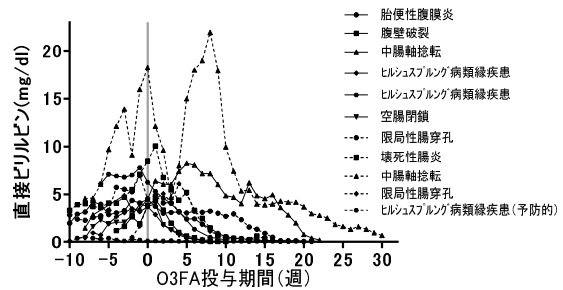


図2.

効果を認めなかった3例の直接ビリルビンの推移

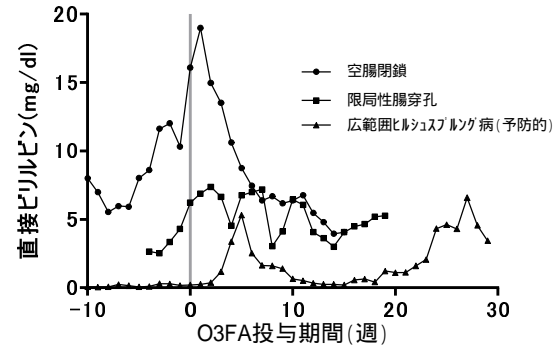


表1. 患者背景

	14例
在胎週数(週)	31.5 (22-39)
性別(男/女,%男)	6/8 (42.8%)
出生時体重(g)	1130 (415-3380)
診断	腸閉鎖症:3 ヒルシュスプルング病類縁疾患:3 限局性腸管穿孔:3 中腸軸捻転:2 腹壁破裂:1 壊死性腸炎:1 広範囲型ヒルシュスプルング病:1
ω3系脂肪乳剤の目的	IFALDの治療:12例、予防:2例
直接ビリルビン値(mg/dl)	4.7 (0.13-20.2)

表2 . 3系脂肪乳剤の効果

	14例
投与期間(日)	70 (28-214)
治療前 直接ビリルビン値 (mg/dl)	4.7 (0.13-20.2)
治療後 直接ビリルビン値 (mg/dl)	0.5 (0.10-5.2)
p	0.001
奏効率	11/14 (79%)
予後	死亡:2例(肝不全)
静脈栄養の離脱	8/12 (67%)
ω3系脂肪乳剤に伴う有害事象	なし

D . 考察

IFALDIは短腸症候群における致死的な合併症であるが、近年 3系脂肪乳剤の有効性が報告されている。ボストンのグループは、IFALDの乳児に対して、魚油由来と大豆由来の脂肪乳剤を用いた比較試験を行い、魚油を用いた群では胆汁うっ滞が9.4週で改善し、大豆油を用いた群より4.8倍早く改善したと報告した[5]。また死亡例や肝移植例も魚油使用群で少なく、必須脂肪酸欠乏や高トリグリセリド血症、凝固能異常、感染症、発達遅滞を認めなかった。トロントのグループは、6系と3系脂肪酸の比率を1:1~2:1と併用して使用し、同様の効果と安全性を報告している[4]。さまざまな油脂由来の5種類の脂肪乳剤の比較を行った動物実験でも、魚油は組織学的に脂肪肝を予防し、必須脂肪酸欠乏を起ささないことが報告された[6]。

しかしながら、Omegeven®が黄疸を改善するメカニズムについては明らかとされていない。新生児では、EPAやDHAの生合成に必要な不飽和化や鎖長延長のための酵素活性が低下していること、未熟児では胎盤を介した母体からの供給が不十分で体内保留量が少ないこと[7]から容易にIFALDに陥りやすい。また未熟児ではカルニチンの貯蔵量が少なく、成熟新生児でも長期静脈栄養でカルニチン欠乏を呈するため[8, 9]、投与した脂質を効果

的に利用させることにも注意する必要がある。これまで黄疸・肝障害の発生には、細胞膜における脂肪酸組成の不均衡が細胞機能に悪影響を及ぼし胆汁うっ滞を来す[7]、脂肪乳剤投与に伴うリン脂質の蓄積や製剤に含まれる植物ステロール(フィトステロール)の胆汁うっ滞作用・肝毒性[5]、アラキドン酸代謝物である炎症惹起性エイコサノイドの産生、などが影響していると説明されてきた。最近、炎症を収束させる新たな抗炎症性脂質メディエーターが同定され、3系脂肪酸の多彩な作用を分子レベルで説明し、さらに炎症性疾患や感染症などに対する新しい創薬への応用が期待されている[10]。EPAからレゾルビンEシリーズが、DHAからレゾルビンDシリーズとプロテクチンが産生され、その強力な抗炎症作用と組織保護効果が、IFALDの慢性肝炎としての炎症を収束に導いていると説明できる可能性がある。3系脂肪酸は腸管粘膜免疫にも深く関わっていることが報告されている[11]。今回の分析からOmegeven®投与によりシトルリン血中濃度の上昇が認められたが、直接腸管上皮細胞へ作用してシトルリン産生を促進するメカニズムが推測され、Omegeven®の多臓器への影響がIFALDの治療に相乗効果をもたらしている可能性を考える。小児のIFALDに対するOmegeven®の安全性と効果に関する報告が増えつつあるが、そのメカニズムとともに、至適投与量、中止時期、6系脂肪酸との理想的比率、IFALD以外の原発性胆汁うっ滞症に対する適応、などについては明確にされておらず、今後の課題といえる。

小児の小腸機能不全は高率にIFALDを発症するため、3系脂肪乳剤を中心とした静脈栄養管理が必須である。3系脂肪乳剤の本邦での薬事承認、本邦独自の製剤の開発が喫緊の課題である。

E . 結論

今回我々は、従来の内科的治療に抵抗性な新生

児外科疾患に合併した IFALD 症例に対して Omegaven®を投与し、合併症なく安全に使用できた。早期に対応したできた症例では効果があったが、対応が遅れた症例では肝機能の改善は見られたものの救命し得なかったことから、不可逆的な肝障害や全身状態の悪化が起こる前に導入したい治療法と考えられる。血中EPA値の上昇による抗炎症効果から、消化管機能を賦活化する、肝線維化を改善・予防する可能性が示唆された。IFALD に対してomegaven®は高い奏効率を認めたが、どのようなIFALDで効果が発揮できるのか、全国調査によりomegaven®使用例の現状把握と適応症例を調査する必要がある。本邦でのomegaven®の薬事承認を目指した、治験・多施設共同研究が必要である。また、新規脂肪乳剤 (SMOF) とomegaven®のIFALDにおける各々の役割、薬事承認の方向性についても見極めていく必要がある。

文 献

1. Wales, P.W., et al., Neonatal short bowel syndrome: population-based estimates of incidence and mortality rates. *J Pediatr Surg*, 2004. **39**(5): p. 690-5.
 2. Buchman, A., Total parenteral nutrition-associated liver disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2002. **26**(5 Suppl): p. S43-8.
 3. Beath, S.V., et al., Parenteral nutrition-related cholestasis in postsurgical neonates: multivariate analysis of risk factors. *J Pediatr Surg*, 1996. **31**(4): p. 604-6.
 4. Diamond, I.R., et al., Changing the paradigm: omegaven for the treatment of liver failure in pediatric short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2009. **48**(2): p. 209-15.
 5. Gura, K.M., et al., Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatrics*, 2008. **121**(3): p. e678-86.
 6. Meisel, J.A., et al., Comparison of 5 intravenous lipid emulsions and their effects on hepatic steatosis in a murine model. *J Pediatr Surg*, 2011. **46**(4): p. 666-73.
 7. 東海林宏道, 清水俊明, and 山城雄一郎, PUFA (高度不飽和脂肪酸), 栄養-評価と治療. 2004: p. 53-55.
 8. 長谷川史郎, et al., 小児の栄養管理 小児の栄養療法と代謝特性, 栄養-評価と治療. 2010: p. 320-325.
 9. Tibboel, D., et al., Carnitine deficiency in surgical neonates receiving total parenteral nutrition. *J Pediatr Surg*, 1990. **25**(4): p. 418-21.
 10. Lee, H.N. and Y.J. Surh, Therapeutic potential of resolvins in the prevention and treatment of inflammatory disorders. *Biochem Pharmacol*, 2012. **84**(10): p. 1340-50.
 11. 穂苅量太, et al., 栄養と腸管免疫 PUFA(polyunsaturated fatty acid;多価不飽和脂肪酸)と腸管粘膜免疫, 栄養-評価と治療. 2008: p. 54-58.
- F . 研究発表
1. 論文発表
なし
 2. 学会発表
なし

別紙4-6

G . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍・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
該当なし					