

短腸症

奥山 宏臣 大阪大学小児成育外科 教授

松浦 俊治 九州大学小児外科 准教授

仁尾 正記 東北大学小児外科 教授

【研究要旨】

本症の病態の本質は静脈輸液・栄養に依存する腸管吸収機能不全である。短小腸による高度の腸管吸収不全のため長期の中心静脈栄養が必須であり、さらに中心静脈栄養に関連する合併症を併発すれば多臓器不全へと進行し予後は極めて不良である。最重症例では小腸移植の適応となるが、移植医療の成績も限定的である。一方近年、残存腸管機能を最大限に活用し、中心静脈栄養に関連する合併症を軽減することを目的とした腸管リハビリテーションプログラムが提唱されており、欧米では既に多職種によって構成される腸管不全治療センターを中心とした診療体制が整っている。しかし、本邦における短腸症の診療は、個々の医師や単一診療科が中心となっており、腸管リハビリテーションプログラムは整備されておらず、それに基づいた適切な治療・管理も実践されていない。そこで、本邦における短腸症の現状を把握して、診療ガイドラインを作成し、短腸症の診療体制を構築することが喫緊の課題である。

A．研究目的

短腸症の疫学調査、診療状況調査を実施して本邦での患者数や診療実態を明らかにして、患者登録制度を構築する。次に、疫学データと最新のエビデンスを集積することにより、本邦独自の短腸症診療ガイドラインを作成する。最後に、ガイドラインに基づいた腸管リハビリテーションプログラムを作成し、本邦における短腸症の診療体制を整備へと繋げることを目的とする。これらの取り組みから、本邦における短腸症の治療成績やQOLの向上を図る。

B．研究方法

短腸症は2015年に小児慢性特定疾患に認定された。さらに本年11月には日本外科代謝栄養学会にて成人を含めた短腸症の診断基準・重症度分類が承認され、難治性疾患政策研究事業の「難治性小児消化器疾患の医療水準向上および移行期・成人期のQOL向上に関する研究」と連携して指定難病の申請を準備中である。このように短腸症が一つの疾患として認知されつつあ

る一方、短腸症の原因となる複数の病態が存在するため、これまで全国的な疫学調査は実施されていない。

主要施設を対象とした2020年の全国調査では、中心静脈栄養に依存している短腸症は166例であったが、発症機序が不明で根本的治療がないため、患者は年々増加傾向にあると推測される。本研究では学会承認された診断基準・重症度分類をもとに、本邦で初めての疫学調査を実施する。

この疫学データと最新のエビデンスから、本邦独自の短腸症診療ガイドラインを作成することに本研究の独自性がある。また合わせて行う診療実態調査から、短腸症診療拠点施設の整備や未承認薬の早期承認など、行政への提言も行っていく。

具体的には、

- 1．短腸症の疫学調査、診療状況調査
- 2．短腸症患者登録制度の構築
- 3．短腸症診療ガイドラインの作成
- 4．腸管リハビリテーションプログラムの作成

を行う。

(倫理面への配慮)

今年度の実績は短腸症診断基準・重症度基準の策定、指定難病の追加要望の提出、ガイドライン作成であるので倫理面への配慮は必要なかった。

次年度以降の疫学調査研究にあたっては、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に準拠して、倫理審査を行う予定である。

C. 研究結果

1. 短腸症診断基準・重症度基準の策定

「短腸症」の診断基準および重症度区分を作成し、日本外科代謝栄養学会で承認を受けた。

(添付資料1)

2. 指定難病の追加要望の提出

令和3年度実施分の疾病追加要望書類を作成し厚生労働省 難病対策課に提出済み。

3. ガイドライン作成に向けた、スコープ作成、CQ設定・文献検索

静脈栄養依存度の高い短腸症にみられる種々の臓器障害や重症感染症の原因は不明であり、個々の病態に対する根本的な治療法は確立されていない。そのため短腸症に関連する種々の病態に対しては、対症療法が中心であり、エビデンスに基づく標準治療は確立されていなかった。しかし近年、諸外国における腸管リハビリテーションプログラムの広まりとともに、短腸症診療における種々のエビデンスが積み重ねられつつある。こうした背景のもとで、これまで諸外国を中心に報告されてきたエビデンスやガイドラインを参考にして、難治性疾患政策研究班「難治性小児消化器疾患の医療水準向上および移行期・成人期のQOL向上に関する研究」の短腸症担当グループ内で協議して、スコープを作成して、下記クリニカルクエスチョン(CQ)案を設定し、文献検索を行った。

CQ1. 静脈栄養(PN)依存度を下げするために早期経腸栄養法は有効か？

CQ2. PN依存度を下げするために外科的治療は有効か？

CQ3. PN依存度を下げために薬物療法は有効か？

CQ4. PNに関連する合併症(カテーテル関連血流感染/肝機能障害)を減らすために何が有効か？

CQ5. PN離脱を検討するために必要な評価項目は何か？

CQ6. 多職種による腸管リハビリテーショ

ンプログラムは予後を改善するか？

< CQの重要性・臨床的意義 >

CQ1. 静脈栄養(PN)依存度を下げたために経腸栄養法は有効か？

大量腸管切除後の短腸症の早期においては経腸栄養が積極的に選択される。しかし慢性の腸管吸収不良症候群における経腸栄養の有効性は不明である。急性期および慢性期における経腸栄養の有効性について、その投与経路および経腸栄養剤の選択とPN依存性の低下の有無を検討する。このCQの解決により、PN依存性の短腸症における有効な経腸栄養の導入とそれによるPN依存性の低下が期待される。

CQ2. PN依存度を下げたために外科的治療は有効か？

短腸症においては腸管蠕動低下による嘔吐・腸管拡張・うっ滞性腸炎、腸管蠕動亢進による下痢・脱水の双方が出現する。そのため、個々の症状に対して外科的治療が選択される。しかし外科的手術(手術方法)に関する検討は少なく、短腸症におけるPN依存性の低下に関する効果は不明である。外科的治療の有効性について、手術方法(腸管連続性の確立、腸管延長術、小腸移植など)によるPN依存性の低下の有無を検討する。このCQ解決により、有効な手術方法の選択によるPN依存性の低下が期待される。

CQ3. PN依存度を下げたために薬物療法は有効か？

短腸症においては腸管蠕動低下による嘔吐・腸管拡張・うっ滞性腸炎、腸管蠕動亢進による下痢・脱水の双方が出現する。そのため、個々の症状に対して複数の薬物療法が選択されるが、その効果は不明なものが多い。それぞれの薬剤(プロバイオティクス、成長ホルモン、消化管ホルモン、止痢剤、制酸剤など)に関するエビデンスを集積し、その有用性を検討する。このCQ解決により、有効な薬物療法の選択によるPN依存性の低下が期待される。

CQ4 . PNに関連する合併症（カテーテル関連血流感染 / 肝機能障害）を減らすために何が有効か

PN 依存性の短腸症における重症な合併症として、カテーテル関連血流感染および肝機能障害がある。これらの合併は生命予後の低下に大きく関与し、患者の QOL を低下させる。カテーテル関連血流感染に対するエタノールロックや taurolock の有効性については議論が分かれている、また、肝機能障害に対する α -3 系脂肪製剤や α -3 / α -6 系脂肪製剤は欧米ですでに標準使用されているが、本邦ではいまだ未承認薬である。これらの有効性に関するエビデンスを集積する。この CQ の解決により、合併症の低下を目指した未承認薬の認可にもつながり、PN 依存性の短腸症における合併症の回避による QOL の改善が期待される。

CQ5 . PN離脱を検討するために必要な評価項目は何か？

PN 依存性の短腸症における種々の治療の有効性を評価方法は多様である。なかでも PN 依存性は患者の QOL を左右するため重要な予後因子であるが、この PN の減量や離脱を行うための評価方法は一定でない。小児においては成長因子も加わるためその PN の減量の時期の判断は難しい。短腸症における有効な治療後に可能となりうる PN の減量・離脱に関連する、適切な栄養評価方法（体重、ALb、シトルリンなど）を検討する。この CQ の解決により、PN 依存性の短腸症の種々の治療後に、PN を減量あるいは離脱可能と判断する指標が周知され、患者の QOL の改善が期待される。

CQ6 . 多職種による腸管リハビリテーションプログラムは予後を改善するか？

短腸症をはじめとした腸管不全に対しては、疾患に対する内科的・外科的治療に加え、定期的栄養評価や長期中心静脈カテーテル管理、合併症への対応や在宅医療との連携が必須であり、欧米を中心に多職種による腸管リハビリテーションプログラムが実践されている。こうした腸管リ

ハビリテーションプログラムの有用性に関するエビデンスを集積することは、今後我が国で短腸症をはじめとした腸管不全の診療体制を構築する上で、極めて有益な情報をもたらすことが期待できる。

以上の、CQについて現在PIC0を設定し、協議の上、文献検索を開始している。

D . 考察

欧米では短腸症に対する腸管リハビリテーションプログラムが確立され、診療体制も整備されつつある。一方、本邦では診療ガイドラインは作成されておらず、診療体制も確立されていない。また診療拠点となる施設も整備されておらず、症例の集約化も進んでいない。このように短腸症に対する診療は、諸外国に比較して立ち遅れており、最新のエビデンスに基づいた適切な治療が提供されていない。

本邦においても、2020年の調査で腸管不全治療センターとしての活動を開始した施設が3施設ある。当院でも2020年4月に設立したが、患者を集計すると、内訳は小児科5例・小児外科30例・消化器外科13例で、小児外科がトランジション症例を多く診療していた。また疾患内訳は、短腸症20例、機能性腸閉塞12例、難治性下痢7例、ヒルシュスプルング病術後1例、炎症性腸疾患術後13例等、専門性の高い難病が多く、また短腸症および機能性腸閉塞などでは患者年齢が2~34歳、3~32歳と幅が広いこと、包括的に単科で支援することが難しいことが課題であった。そのため、多職種で腸管リハビリテーションとして取り組むことの必要性が示唆された。

E . 結論

本研究の疫学調査により、本邦における短腸症の現状が初めて明らかになる。さらに本研究により作成されたガイドラインを基に、多職種による腸管リハビリテーションプログラムが広まり、短腸症患者の生命予後やQOLの改善が期待できる。また、拠点施設を整備することにより症例の集約化が進み、人材育成やさらなるエビデンスの創出につながる。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 奥山宏臣 「腸管リハビリテーション Update」 腸管リハビリテーション：総説 外科と代謝・栄養 54(6) 217-220 Journal、2020

- 2) 金森 豊、渡辺稔彦 「腸管リハビリテーションUpdate」 腸内細菌叢コントロールと腸管リハビリテーション 外科と代謝・栄養 54(6) 221-228 Journal、2020
 - 3) 武藤 充、加治 建、矢野圭輔、大西峻、山田和歌、Lim DW、長野綾香、松井まゆ、松久保眞、Turner JM、Wales PW、家入里志 「腸管リハビリテーションUpdate」 腸管順応促進ホルモン - ペプチド成長因子を用いた短腸症候群の治療について 外科と代謝・栄養 54(6) 229-233 Journal、2020
 - 4) 田附裕子、上野豪久、奥山宏臣 「腸管リハビリテーションUpdate」 中心静脈カテーテル管理 外科と代謝・栄養 54(6) Journal、2020
 - 5) 加治 建、大西 峻、矢野圭輔、長野綾香、松井まゆ、杉田光土郎、春松敏夫、山田耕嗣、山田和歌、松久保眞、武藤 充、家入里志 「腸管リハビリテーションUpdate」 腸管関連肝障害：脂肪乳剤 外科と代謝・栄養 54(6) 241-244 Journal、2020
 - 6) 増本幸二 「腸管リハビリテーションUpdate」 外科治療：腸管延長術 外科と代謝・栄養 54(6) 245-249 Journal、2020
 - 7) 和田 基 「腸管リハビリテーションUpdate」 腸管リハビリテーションの一環としての小腸移植の現状と課題 外科と代謝・栄養 54(6) 251-255 Journal、2020
 - 8) 田附裕子 在宅感染症対策 中心静脈カテーテルの管理 難病と在宅ケア 26(7) 44-46 Journal、2020
 - 9) 上野豪久 【臓器移植の現状と展望】小腸移植(解説/特集) 日本外科学会雑誌 121(2) 190-195 Journal、2020
 - 10) 上野豪久 空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸(上) 吸収不良・蛋白漏出 短腸症(解説/特集) 【消化管症候群(第3版)-その他の消化管疾患を含めて-】298-302 book、2020
 - 11) Chiba M, Yonekura T, Kaji T, Amai S, Tazuke Y, Oowari M, Obana K, Nakano M, Kuroda T, Fukumoto K, Yamane Y, Yoshino H, Hebiguchi T, Toki A Ethanol lock therapy in pediatric patients: A multicenter prospective study Pediatric International 62(3) 379-385 Journal、2020
2. 学会発表
- 1) 奥山宏臣 教育講演10 [未熟児の外科] 日本産科新生児学会学術集会(56) Web 11/28-30 L
 - 2) 奥山宏臣 小児腸管機能不全に対する腸管リハビリテーションの現状と課題 日本外科学会総会(120) 東京/WEB 8/13-15 S、2020
 - 3) 田附裕子、出口幸一、東堂まりえ、岩崎駿、阪 龍太、渡邊美穂、阿部 薫、田中寿江、奥山宏臣 胃瘻造設術後に発症した唇状瘻に対し保存的治療を行った2例 日本小児ストーマ・排泄・創傷管理研究会(34) 大分/誌上 6/13 0、2020
 - 4) 田附裕子、上野豪久、木村 武、別所一彦、水島恒和、渡部健三、阿部 薫、奥山宏臣 大阪大学における腸管リハビリテーションチームの立ち上げ 日本腸管リハビリテーション・小腸移植研究会(32) 大阪/WEB 8/8 WS、2020
 - 5) 田附裕子、上野豪久、木村 武、別所一彦、水島恒和、渡部健三、田中寿江、阿部 薫、古郷幹彦、松尾玲奈、奥山宏臣 大阪大学における腸管不全治療センターの発足と活動 日本移植学会(56) 秋田/WEB 11/1-30 WS、2020
 - 6) 田附裕子、上野豪久、阪 龍太、渡邊美穂、野村元成、出口幸一、奥山宏臣 大阪大学における腸管不全治療センターの立ち上げ 日本外科代謝栄養学会(57) 愛知/WEB 12/24 S、2020
 - 7) 田附裕子 ステージ1 栄養障害を知る！ 日本外科代謝栄養学会(57) 愛知/WEB 12/25 L、2020
 - 8) 上野豪久、東堂まりえ、岩崎駿、當山千巖、米山知寿、塚田遼、出口幸一、野村元成、阪龍太、渡邊美穂、田附裕子、別所一彦、奥山宏臣 脳死小腸移植後エベロリムスの使用経験 日本腸管リハビリテーション・小腸移植研究会(32) 大阪/WEB 8/8 0、2020
 - 9) 上野豪久、岡島英明、阪本靖介、松浦俊治、山田洋平、和田基 小腸移植と抗HLA抗体 日本移植学会総会(56) 秋田 11/1-30 S
 - 10) 上野豪久 腸管不全治療センター設立が目指すこと Intestinal Rehabilitation Centers of Excellence Expert Meeting 大阪 11/18 L、2020

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

添付資料 1

< 診断基準 >

Definite (確定診断) されたもののうち、多量の栄養素 (炭水化物・タンパク質・脂質・ビタミン・ミネラル) および水分の吸収不全により、中心静脈栄養を必要とする腸管吸収機能不全症候群を呈する、重症例 (註 2) を対象とする。

註 2) 重症例の定義は、重症度分類に記載。

A. 短小腸の定義

1. 画像検査所見腸回転異常、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等の結果、小腸大量切除となったもの
2. 小腸の残存腸管が75cm未満であること (乳幼児期は小腸の残存腸管が30cm未満であること)
3. クロウン病、潰瘍性大腸炎を除外

附) 腸管長の測定について: 先天性短腸症については、消化管造影所見にて小腸長について評価を行う。手術症例では、手術中に測定した残存小腸長にて評価を行う。

B. 症状

1. 継続的な中心静脈栄養への依存がある
2. 難治性の栄養吸収障害や難治性下痢を認める

C. 鑑別診断

1. 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等の小腸大量切除後の急性および一過性の栄養吸収障害や下痢 (重症度 ~ に相当する)
2. 炎症性腸疾患: クロウン病、潰瘍性大腸炎

< 診断のカテゴリー >

Definite: A. の全ての項目 + B. の全ての項目を満たし、C. の鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: 該当なし

Possible: Definiteを満たすが、重症度 度のもの

< 重症度分類 >

1. 成人例:

重症度 度以上でかつ、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、かつ以下の小項目 (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。

【短腸症重症度評価】

重症度:

- 度: 急性期: 腸管吸収機能不全に対し、中心静脈栄養を一過性に必要とする
- 度: 適応期: 腸管吸収機能不全が回復し、中心静脈栄養を離脱する見込みがある
- 度: 慢性期: 腸管吸収機能不全が遷延または悪化し、中心静脈栄養を離脱する見込みがない
 - a: 一部の栄養素あるいは水分の消化吸収機能障害を有するもの
 - b: 殆どの栄養素および水分の消化管吸収機能障害を有するもの

小項目:

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

2. 小児例 (18歳未満):

小児慢性特定疾病の状態の重症例を対象とする。(註 3)

(註 3) 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

(日本外科代謝栄養学会で2020.11に承認済)