

短腸症

奥山 宏臣 大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科 教授
松浦 俊治 九州大学病院総合周産期母子医療センター 准教授
仁尾 正記 東北大学大学院医学系研究科 客員教授

研究協力者

田附 裕子 大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科 准教授

【研究要旨】

短腸症治療の現状として、中心静脈栄養に依存する短小腸による腸管吸収機能不全症候群は稀であり、予後についての調査はない。また腸管リハビリテーション医療の重要性はまだ本邦において認識されていない。欧米ではすでに中心静脈栄養を必須とする患者では、多科・多職種専門のチームによる中心静脈カテーテル管理、栄養評価、薬物療法、外科的治療などを行い、在宅経静脈栄養へむけた家族・地域支援を行うことが推奨されている（腸管リハビリテーションプログラム：IRP）。今回、短腸症を含む腸管不全患者の実態調査を行った。本邦においても腸管不全患者は約380名程度存在しているが、施設としてNST活動は普及しているが腸管不全治療のチーム診療の経験はまだまだ少なく、各施設・主治医の工夫で治療が行われていた。

今後、短腸症患者全体の治療成績の向上には、ガイドラインなどによる治療の標準化や腸管不全治療に関する専門施設（センター）による診療支援体制の制度化などが必要と思われる。

A．研究目的

短腸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。しかし、本邦では、診療ガイドラインは作成されておらず、適切な診療が提供されているとは言い難い。また本邦での疫学調査も行われておらず、短腸症の診療実態は不明である。このような背景のもと、本邦における短腸症の疫学・診療実態調査に基づくエビデンスを創出し、短腸症の標準治療体制を確立することを目的とする。結果として、短腸症患者の予後・QOLの改

善を目指す。

B．研究方法

- 1) 短腸症と含む腸管不全患者の疫学調査、診療実態調査を実施して本邦での患者数や診療実態を明らかにする。まず、第50回日本小児外科代謝研究会において、小児腸管不全患者の診療に関する実態調査を行い、本邦における診療実態の全体像を把握する。
- 2) この調査で収集された短腸症例に対して、2次調査を行う。
- 3) 短腸症に対する内科ならびに外科治療を適正化し、合併症を予防・軽減することを目的とした、クリニカルクエスチョンを作成し、システムチックレビューを行い、国内

外のエビデンスを集積する。

- 4) 得られたエビデンス総体をもとに本邦独自の短腸症診療ガイドラインを作成する。
短腸症における診療ガイドラインを策定する。また、短腸症患者のレジストリを作成し、症例を収集し、診療ガイドラインとともに、短腸症患者における腸管リハビリテーションプログラムのプロトコルの作成を目指す。

(倫理面への配慮)

腸管不全患者の診療に関する実態調査において、施設名・患者個人情報などは含まれない。調査内容は、大阪大学医学部倫理委員会における承認を得、また、日本小児外科代謝栄養研究会の役員会で承認を得て行った。

C. 研究結果

- 1) 短腸症と含む腸管不全患者の疫学調査・診療実態調査報告

消化管機能の問題によりTPNを60日以上要する腸管機能不全患者を対象とし、日本小児外科代謝研究会における幹事および施設代表者：67施設に対し、2020年2月20日～5月15日にアンケートを実施した。回答率は84%（56施設）で、のべ386人のIF患者に対する治療経験の回答があった。アンケート結果を2021年において解析した。主な疾患は短腸症166人、運動機能障害150人であった。NST活動は全施設で実施されていたが、腸管リハビリテーションチームの活動は7%の施設でのみ実施されていた。その他、アンケート調査項目（カテーテル管理方法、輸液処方内容、TPN合併症の有無、HPN指導方法、経腸栄養、外科治療、内科治療、栄養評価方法、就学の状況）について集計を行った。腸管不全患者のカテーテル管理において、使用するカテーテルは皮下トンネル型のカテーテルの使用が標準的で、日常のカテーテルロックやカテーテル血栓予防にはヘパリンが使用されていた。またカテーテル閉塞時の対応としてはウロキナーゼやヘパリンが使用されていたが、入れ替えを優先するという施設も多かった。カテーテル血流感染時の対応として入れ替え/抜去の経験について、エタノールロックの経験を8割の施設で認めた。腸管不全患者における輸液に関して、学童期以後は市販製剤の利用経験が多いが、乳幼児では使用される割合はすくなく、これは小児蛋白製剤としてのプレアミンPの使用頻

度にも一致していた。しかし本邦では小児用蛋白製剤を含む市販輸液は未販売であり、小児高カロリー輸液製剤に対する要望も8割の施設で回答があった。脂肪製剤においては、主として本邦で販売されている大豆由来脂肪製剤を9割の施設で使用しているが、3系脂肪製剤を使用した経験が5割の施設からあった。この3系脂肪製剤については、あれば使用する/すぐに使用するという回答が多く、今後3系脂肪製剤の国内販売が期待される。HPNの指導は医師・看護師により導入され、患者家族に行われて、輸液管理において間欠投与を優先する施設が6割あったが、9割の施設で低血糖の経験もありHPN管理において家族への低血糖に関する知識の提要も重要とおもわれる。腸管不全患者においても経腸栄養は選択され、新生児期には母乳と成分栄養剤、幼児期には成分栄養剤と半消化態栄養剤が多く選択されていた。外科的治療経験としては、胃瘻・腸瘻・癒着手術の経験が多く、腸管延長術も20施設で経験していた。短腸症に対する内科的治療は、整腸剤、制酸剤、止瀉薬の順に多く、本邦では漢方の使用がとくに多くみられた。外来診療において、本邦では栄養状態の評価を小児外科医が実施している施設が51%で、小児科医が主体となる施設は28%のみであった。栄養状態の評価項目は網羅されているが、施設によりばらつきがあり、今後標準化が必要と思われた。社会生活において、普通学校は33%で、支援付の普通学校26%、支援学校（医学的）20%であり、中心静脈栄養を必要とする腸管不全患者における社会支援の充足が切望される結果であった。

- 2) 二次調査：上記実態調査で該当患者の診療経験があると回答した施設を対象とし、今後、二次調査を行う予定である。

#1 プライマリ・アウトカム：生存率（*1）、中心静脈依存度（*2）

*1：生存率（短期：発症後1年、長期：調査時）、*2：中心静脈栄養依存度

#2 セカンダリ・アウトカム：初回退院時の入院期間、中心静脈栄養依存期間、中心静脈カテーテル留置期間、合併症の有無

3) 短腸症における診療ガイドラインの策定
Mindsガイドラインに準じ、CQの設定を行い、1次スクリーニングを行った。1次スクリーニングの結果は表のとおりである。現在、2次スクリーニングの文献を収集し、今後Mindsにそってシステマティックレビューをチームにより行われる予定である。以下に設定したCQを概説する。

CQ 1 . 短腸症の重症度と臨床経過について：短腸症の重症度（残存腸管長さ、回盲弁の有無等）に関するデータを集積し、予後・臨床経過についてレビューする。

2020ver. の CQ1
一次スクリーニング: 597文献
Clinical trial: 24
Comparative study:47
Systematic Review:2
Guidline:8
Evaluation stuy:15
Meta-Analysis: 3
Multicentral study: 14
Observation study: 12
Randomized control study : 6

CQ 2 . 短腸症に対する内科的治療の有効性について：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。こうした個々の症状に対して複数の薬物療法が選択されるが、エビデンスに乏しく、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、消化管ホルモン、止痢剤、制酸剤など）の有用性を検討する。

2020ver. のCQ5= CQ2
一次スクリーニング: 389文献
Clinical trial: 45
Comparative study:8
Systematic Review:19
Guidline:1
Meta-Analysis: 1
Multicentral study: 8
Randomized control study : 31

CQ 3 . 短腸症に対する外科的治療の有効性について：短腸症においては腸管吸収面積の減少、通過時間の短縮などにより、十分な消化吸収が困難となる。そのため、腸管吸収面積の増大、通過時間延長を目的とした種々の外科的治療（腸管連続性の確立、

腸管延長術、小腸移植など）が試みられている。しかし個々の外科的治療の有効性については未だ明らかではない。個々の外科的治療の有効性について検討する。

2020ver. の CQ4= CQ3
一次スクリーニング: 475文献
Clinical trial: 4
Systematic Review:8
Guidline:1
Meta-Analysis: 2
Multicentral study: 10
Randomized control study : 1

CQ 4 . 短腸症の合併症の予防と治療方法について：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。これらの合併症は患者のQOLを低下させ、生命予後にも大きく関与する。近年、カテーテル関連血流感染の予防・治療を目的としたエタノールロックが報告されているが、そ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 -3系脂肪製剤や -3/ -6系脂肪製剤の有効性も報告されているが、本邦ではいまだ未承認薬である。エタノールロック、 -3系脂肪製剤など、文献検索によるシステマティックレビューから、短腸症における合併症の予防と治療方法についてのエビデンスを創出する。

2020ver. の CQ2 =CQ4
一次スクリーニング: 669文献
Clinical trial: 23
Comparative study:33
Systematic Review:19
Guidline:2
Evaluation study:3
Meta-Analysis: 8
Multicentral study: 16
Randomized control study : 13

CQ 5 . 腸管リハビリテーションプログラムの有用性について：短腸症をはじめとした腸管不全に対しては、内科的・外科的治療、各種栄養指標の定期的モニタリング、長期中心静脈カテーテル管理に加えて、在宅医療との連携が必須であり、欧米を中心に多科・多職種によるIRPが実践されている。このIRPの有用性に関する

エビデンスを集積することは、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。システマティックレビューによりIRPに関するエビデンスを創出する。

2020ver.の CQ6 = CQ5
一次スクリーニング: 391文献
Clinical trial: 7
Comparative study:20
Systematic Review:3
Guideline:3
Evaluation study:8
Meta-Analysis: 3
Multicentral study: 5
Randomized control study : 2

D . 考察

短腸症治療の現状として、中心静脈栄養に依存する短小腸による腸管吸収機能不全症候群は稀であり、予後についての調査はない。患者数は、平成23年（2011年）の全国調査で中心静脈栄養に依存している短腸症は約61名であったのに対し、2020年の小児施設を対象とした全国調査では中心静脈栄養に依存している短腸症は166例と増加している。発症機序が不明なうえ根本的治療がないため、患者は年々増加傾向にある。

平成23年（2011年）の腸管不全の全国調査で短腸症128例中90%近くの患者は生存している一方で、51%が年1回以上の敗血症などの重症感染症を併発している。また、年に数例の多臓器不全患者が移植待機中に死亡している。以上より、不可逆性・進行性の疾患であることから、長期的QOLは低く、多臓器不全に至った重症例の生命予後は極めて不良である。

我々の調査においても一定数の短腸症患者が、各々の施設で診療を継続されており、今後標準的な治療ガイドラインは必須と思われる。

しかし、腸管リハビリテーション医療の重要性はまだ本邦において認識されていない。欧米ではすでに中心静脈栄養を必須とする患者では、多科・多職種専門のチームによる中心静脈カテーテル管理、栄養評価、薬物療法、外科的治療などを行い、在宅経静脈栄養へむけた家族・地域支援を行うことが推奨されている（腸管リハビリテーションプログラム：IRP）。小児発症例においては、成人期移行医療（トランジショナルケア）も重要な課題であるがトランジショナル問題の解決には到底至っていない。さらに重症例は小腸移植の適応であり、適切な時期に移植医療機関への紹介が重要であるが、その数は限定的である。今後、本邦でも多科・多職種連携の腸管リハビリテーション医療が、腸

管不全患者診療の主体となることが切望される。

そのためには、ガイドラインの導入が必要である。先述の通り、短腸症に対する治療は、症例の重症度等により異なり、医師主体の治療となっていることが多い。ガイドライン導入により、一定の治療指針に基づいた多職種によるチーム医療の実践が期待される。

E . 結論

短腸症を含む腸管不全患者の実態調査を行った。本邦においても腸管不全患者は約380名程度存在しているが、施設としてNST活動は普及しているが腸管不全治療のチーム診療の経験はまだまだ少なく、各施設・主治医の工夫で治療が行われていた。

今後、短腸症患者全体の治療成績の向上には、ガイドラインなどによる治療の標準化や腸管不全治療に関する専門施設（センター）による診療支援体制の制度化などが必要と思われる。昨年より、本邦でもGLP2アナログの使用が可能になったが、今後、短腸症を含めた腸管不全患者の治療においては、小児市販輸液・3系脂肪製剤などの国内販売が期待されていることがアンケートよりわかった。今後これらの新規治療薬が、本邦における診療ガイドラインに標準掲載されることが期待される。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 田附裕子、米山千寿、塚田 遼、當山千巖、東堂まりえ、岩崎 駿、出口幸一、阪龍太、上野豪久、和佐勝史、奥山宏臣：在宅中心静脈栄養患者における院内セレン製剤の投与量についての検討．外科と代謝・栄養55（2） 100-106, 2021

2. 学会発表

- 1) 奥山宏臣、宇田川恵理、田附裕子、長谷川みゆき、水島恒和、中村志郎 本邦におけるレセプトデータを用いた短腸症候群（SBS）に伴う腸管不全患者の実態に関する調査 日本外科代謝栄養学会（58）神戸 10/7-9 2021
- 2) 田附裕子、堺 貴彬、堺 大地、五味卓、出口幸一、野村元成、正嶋和典、渡邊美穂、神山雅史、上野豪久、奥山宏臣 成人期になってから栄養障害が出現した短腸症．小児外科わからん会（83） 大阪 / WEB 3/6/ 2021
- 3) 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 "腸管リハビリテーションの現状と課題～腸管不全治療センター活動から見えてきたもの～". 日本腸管リハビリテーション・小腸移植研究会 (33) 神田 / WEB 3/13/ 2021
- 4) 田附裕子、堺貴彬、堺大地、五味 卓、上野豪久、渡邊美穂、野村元成、正嶋和典、出口幸一、奥山宏臣 小児超短腸症候群患者に対する Spiral intestinal lengthening and tailoring (SILT) の経験 日本小児外科学会学術集会 (58) 横浜 / WEB 4/28-30/ 2021
- 5) 田附裕子、宇田川恵理、長谷川みゆき、水島恒和、奥山宏臣. 腸管不全を伴う小児短腸症候群の本邦リアルワールドにおける治療実態について. 日本小児外科学会学術集会 (58) 横浜 / WEB, 4/28/ 2021
- 6) 田附裕子: 腸管不全を伴う短腸症における腸管リハビリテーションの現状. 日本小児外科学会学術集会 (58), 横浜 / WEB, 4/29/ 2021
- 7) 田附裕子. 腸管不全治療の現状と工夫. 短腸症の会 WEB 9/19/2021
- 8) 田附裕子、塚田 遼、當山千巖、東堂まりえ、岩崎 駿、上野豪久、奥山宏臣. 在宅中心静脈栄養患者における院内セレン製剤の投与量についての検討. 日本外科代謝栄養学会学術集会 (55) 神戸10/8/2021
- 9) 田附裕子、宇田川恵理、長谷川みゆき、水島恒和、中村志郎、奥山宏臣. 腸管不全を友愛小児短腸症候群の本邦におけるリアルワールドにおける治療実態について. 日本小児外科代謝栄養研究会 (50) 神田 / WEB 11/28/2021
- 10) 田附裕子、奥山宏臣. 「小児腸管不全に対する腸管リハビリテーション」アンケート結果報告 日本小児外科代謝栄養研究会 (50). 神田 / WEB 11/28
- 11) 山野由貴、木村武司、井上泰輔、福井美穂、大沼真輔、里村宜紀、福岡智哉、安田紀恵、橘真紀子、別所一彦、大園恵一、上野豪久、田附裕子、奥山宏臣、石橋怜奈、長井直子 "経静脈栄養の調整により成長障害の改善が得られた超短腸症候群の2例". 日本小児外科代謝栄養研究会 (50) 神田 / WEB 11/28/2021
- 12) 児玉 匡、井深奏司、阪 龍太、田附裕子、奥山宏臣. "青年期に超短腸症となり専門施設と連携した腸管リハビリテーションを行っている一例" 日本小児外科代謝栄養研究会 (50) 神田 / WEB 11/28/2021
- 13) 田附裕子. ご存知ですか? セレン「腸管不全患者におけるセレン製剤の使用経験」. 藤本製薬株式会社 / 静脈栄養WEBセミナー WEB 11/9/2021
- 14) 田附裕子. 短腸症に対する最近の薬物療法 武田薬品工場株式会社 / 短腸症候群 全国Webセミナー WEB 12/2/2021
- 15) 田附裕子、阿部 薫、小谷芳香、上野豪久、渡邊美穂、野村元成、正嶋和典、出口幸一、奥山宏臣. 腸管不全患者における年齢に応じたストーマ位置変更の経験 近畿小児ストーマ管理研究会 (9) 神戸 12/8/2021

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