

## 短腸症

奥山 宏臣 大阪大学大学院医学系研究科小児育成外科 教授  
和田 基 東北大学大学院医学系研究科 教授  
松浦 俊治 九州大学大学院医学研究院 准教授  
加治 建 久留米大学医学部外科学講座小児外科学部門 教授

研究協力者

田附 裕子 大阪大学大学院医学系研究科 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・多職種の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）。短腸症を含む腸管不全患者の実態調査結果からは、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ることが判明した。そのため、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、ガイドラインを作成継続中である。

### 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した（資料1）。
- 2) この調査で収集された短腸症例に対して、2次調査を行うことを提案し、研究計画書を田口班内に提示した（資料2）。
- 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、クリニカルクエスションを作成し、システマテックレビューを行い、国内外のエビデンスを集積する（資料3）。

- 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（資料4）。

#### （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（資料1）

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随分多くみられた。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（資料2）。

#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を作成中である（資料3、3-1）。

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。

CQ1 . 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し、CQおよび推奨文の案を作成中である。

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 study:15  
Meta-Analysis: 3  
Multicentral study: 14  
Observation study: 12  
Randomized control study : 6

CQ2 . 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。現在、CQおよび推奨文の案を作成中である。

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

CQ3 . 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。  
現在、CQおよび推奨文の案を作成中である。

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

CQ4 . 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。  
現在、CQおよび推奨文の案を作成中である。

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

CQ5 . 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。  
現在、CQおよび推奨文の案を作成中である。

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

#### 4) 短腸症の難病登録にうけた、重症度の策定 (資料4)

中心静脈栄養に依存する短腸症は不可逆性の病態である。現在その重症度の判定基準がなく、日本外科代謝栄養学会の理事会で学会承認を得たが、その後、日本小児外科学会および日本臨床栄養学会にて学会小児をえるために申請中である。

#### 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ン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。また、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。

また、不可逆性の消化吸収不良を有する短腸症の重症度認定が学会で承認後、難病申請をすすめる予定である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ueno T, Toyama C, Deguchi K, Masahata K, Nomura M, Watanabe M, Kamiyama M, Tazuke Y, Bessho K, Okuyama H. Early Use of Everolimus as a Third Immunosuppressive Agent for Intestinal Transplantation: A Report of 2 Cases. Transplant Proc. 54(2):472-475,2022
- 2) Tazuke Y, Udagawa E, Mizushima T, Nakamura S, Fernandez J, Okuyama H. "Real-world etiologies and treatments

- of pediatric short bowel syndrome in Japan. *Pediatr Int.* 64(1) e15258, 2022
- 3) Mizushima T, Udagawa E, Hasegawa M, Tazuke Y, Okuyama H, Fernandez J, Nakamura S. Etiologies and treatments of chronic intestinal failure-short bowel syndrome (SBS) in Japanese adults: a real-world observational study. *SurgToday.* 52(9):1350-1357,2022
  - 4) Nakamura S, Wada M, Mizushima T, Sugita A, Tazuke Y, Ohge H, Udagawa E, Ryohsuke Ken Suzuki KR, Yoon M, Andrew Grimm A, Chen ST, Ikeuchi H. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of teduglutide in adult Japanese patients with short bowel syndrome and intestinal failure: two phase III studies with an extension. *Surgery Today.* *Surgery Today* 52:1350-1357, 2022  
Ueno T, Takase K, Deguchi K, Masahata K, Nomura M, Watanabe M, Kamiyama M, Tazuke Y, Bessho K, Okuyama H. Early detection of liver fibrosis with serum Mac-2 binding protein glycosylation-modified isomer (M2BPGi) during follow-up intestinal failure patients without intestinal failure-associated liver disease (IFALD). *Pediatric Surgery International* volume 38, pages1807-1813, 2022.
  - 5) 田附裕子【小児在宅医療をすすめるために】医療介入、医療的ケアの実際 経腸栄養剤の種類と特徴、注意点. *小児科診療* 85(8) 1046-1053, 2022
  - 6) 田附裕子, 上野豪久, 木村武司, 別所一彦, 奥山宏臣【短腸症候群の診療における問題点】短腸症候群と栄養管理 *小児外科*54(3) 289-295
  - 7) 木村武司、山野由貴、田附裕子. 消化管疾患術後の栄養管理. *周産期医学*2022年52巻増刊号
  - 8) 田附裕子. Q87 小腸閉鎖の術後の栄養管理は、静脈栄養を併用すべきでしょうか？ また、経腸栄養は何を目安に開始すればよいでしょうか？ 消化管疾患術後の栄養管理 *周産期医学*2022年52巻増刊号.
  - 9) 山野由貴、木村武司、田附裕子 Q92 短腸症候群の栄養管理について教えてください。消化管疾患術後の栄養管理. *周産期医学*2022年52巻増刊号
  - 10) 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) ○田附裕子、銭谷成剛、高瀬洪生、吉田眞之、上野豪久、神山雅史、渡邊美穂、野村元成、正畠和典、出口幸一、奥山宏臣. 短腸症候群患者に対する Glucagon-like peptide-2アナログ(GLP-2)製剤の投与の経験. *日本小児外科学会*(59) 東京(虎ノ門) 2022年5月19日
  - 2) ○田附裕子、上野豪久、長井直子、石橋怜奈、木村武司、別所一彦、奥山宏臣. 【静脈栄養のニューノーマル and MIRAI】小児短腸症候群の栄養管理における静脈栄養の重要性. *日本臨床栄養学会*(37)(JSPEN2022) 横浜 2022年5月31日
  - 3) ○田附裕子 短腸症候群のQOLの改善をめざして. *日本臨床栄養学会*(JSPEN2022) 横浜 2022年6月1日
  - 4) 石橋怜奈、竹治香菜、山口智勢、糸賀仁美、中村早織、森本啓太、田中寿江、住本知子、坂本陽子、長井直子、田附裕子. 高LDLコレステロール血症をきっかけに摂食障害となった患者へのNST介入. *栄養アセスメント研究会*(44) 新潟 6/4
  - 5) 田中潔、田附裕子、小林隆、阪龍太、森大樹、加治建、斎藤武、菅沼理江、望月響子、尾花和子. 【移行期医療の現状と課題】*日本小児外科学会*トランジション検討委員会の活動. *日本外科系連合学会* 岩手 2022年6/15-17
  - 6) ○田附裕子. 【3 脂肪製剤使用の現状と今後】腸管不全関連肝傷害における使用. *新生児栄養フォーラム*(21) 大阪(WEB) 2022年6月19日
  - 7) ○田附裕子、松本紗矢香、高瀬洪生、野村元成、上野豪久、石橋怜奈、長井直子、阿部 薫、田中寿江、渡部健二、奥山宏臣 混合結合組織病に合併した腸管不全における腸管リハビリテーションの工夫. *小腸移植研究会*(34) 札幌 2022年7月2日
  - 8) ○田附裕子、木村武司、石橋怜奈、長井直子、松尾玲奈、阿部薫、上野豪久、奥山宏臣. 【小児短腸症候群のQOLの改善を目指した治療戦略】小児短腸症候群のQOLの改善を目指した腸管不全治療センターの取り組み. *日本外科代謝栄養学会*(59) 筑波 2022



年7月8日

- 9) ○田附裕子．腸管不全患者におけるQOLの向上を目指した多職種での在宅栄養管理．日本臨床栄養代謝学会九州支部学術集会（13）佐賀（WEB）2022年9月17日
- 10) ○田附裕子．SBS患者さんの日常生活向上にむけて（自験例・日常生活の変化）．小児短腸症候群Real World Meeting 東京／WEB 2022年9月17日
- 11) 松尾怜奈、木村武司、石橋怜奈、長井直子、田附裕子、奥山宏臣．腸管不全治療センターにおけるMSWの活動～安全なHPNを目指して．日本在宅静脈経腸栄養研究会(18) 東京 2022年10月8日
- 12) ○田附裕子、松井淳、高山慶太、出口幸一、正畠和典、野村元成、渡邊美穂、神山雅史、上野豪久、石橋玲奈、山口智勢、長井直子、奥山宏臣．外科的治療によりQOL改善を認めた成人短腸症の1例．日本小児QOL研究会 筑波 2022年10月15日
- 13) ○田附裕子．小児腸管不全と肝機能障害～栄養管理に注目して．新生児科指導医教育セミナー（23）仙台WEB 2022年10月22日
- 14) 田附裕子、高山慶太、松井淳、正畠和典、岩崎駿、東堂まりえ、高瀬洪生、松木杏子、出口幸一、野村元成、渡邊美穂、神山雅史、上野豪久、木村武司、奥山宏臣．短腸症に対する腸管延長術の周術期におけるGLP2製剤の使用経験．PSJM日本小児外科代謝研究会（51）岡山 2022年10月27日
- 15) 田附裕子、上野豪久、神山雅史、渡邊美穂、正畠和典、野村元成、出口幸一、小川恵子、奥山宏臣．小児外科で日常使用する漢方製剤の成人への応用 PSJM日本小児外科漢方研究会（26）岡山 2022年10月28日
- 16) 銭谷成剛、田附裕子、神山雅史、上野豪久、渡邊美穂、野村元成、正畠和典、出口幸一、奥山宏臣．先天性表皮水疱症に合併した食道狭窄に対するバルーン拡張術の経験．日本臨床外科学会（84）福岡 2022年11月24日
- 17) ○田附裕子．短腸症候群の小腸移植に向けた外科治療．小腸移植・小児肝移植カンファレンス（14）大阪 2022年11月30日

#### 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