

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 20 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21592277

研究課題名（和文）短腸症候群における腸管延長術ステップ法の有用性についての基礎的研究  
研究課題名（英文）Basic studies regarding the usefulness of STEP procedure in short bowel syndrome

研究代表者

増本 幸二 (MASUMOTO KOUJI)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：20343329

研究成果の概要（和文）：腸閉鎖症による短腸症候群ラットモデルを作成し、腸管延長術 STEP (Serial Transverse Enteroplasty) 法を術後 1 ヶ月で行い、術後の腸管壁内構造の経時的变化を検討した。その結果、短腸症候群が生じた場合、腸管拡張が極端な拡張とならないうちに、STEP 法などの腸管延長術を行うことで、腸管の壁内構造異常の改善が望めることが示された。

研究成果の概要（英文）：The rat neonatal short bowel syndrome (SBS) model related to intestinal atresia was made at first. STEP (Serial Transverse Enteroplasty) procedure was performed for the SBS rat model one month after short bowel was made. The chronological changes of intramural components in dilated intestine after STEP procedure was investigated and compared using immunohistological stains between SBS-STEP models and SBS models. The results showed the abnormal change of intramural components (ganglion cells, nerve fibers, smooth muscle cells, and pacemaker cells) relatively improved in SBS-STEP models, compared to those in SBS models. Therefore, based on our studies, the early STEP procedure, performing before the proximal dilatation will be extremely, might induce the early improvement of the intramural abnormal changes in SBS.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：小児外科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・小児外科学

キーワード：短腸症候群、小児、腸管延長術、有用性、腸閉鎖症

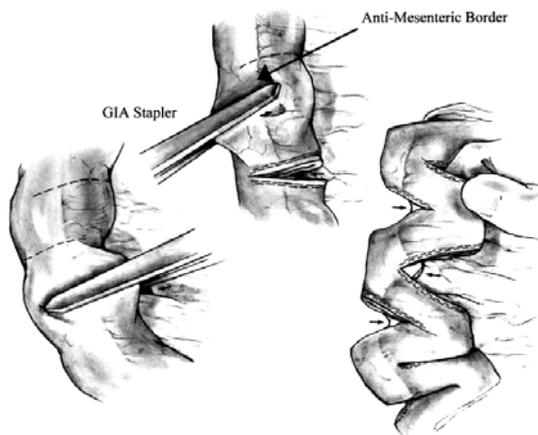
## 1. 研究開始当初の背景

短腸症候群は、先天的もしくは後天的に残存小腸が 75cm 以下となった疾患であり、長期の栄養管理を余儀なくされる疾患である。長期の静脈栄養が必要とな

り、短腸症候群となったあとの腸管の適応が不十分であれば、経腸栄養のみでの管理には時間を要し、長期の静脈栄養が必要となる。そのため、長期の静脈栄養に伴う栄養障害、肝障害や微

量栄養素欠乏など様々な合併症が生じてくる。また、短腸症候群となった小腸は適応の過程で、腸管の長さや径の増加が生じるが、腸管の長さが伸びる過程には相当な時間を要する。一方、腸管の径は栄養素の吸収面積を増加させるため著しく拡張してくることが多く、この拡張は残存腸管自身の蠕動障害や拡張腸管内容物の停滞などに関連し、相対的な腸閉塞症状や腸管内の病原性細菌に関連した腸炎、肝障害、敗血症などから患者の予後を著しく悪化させる (Wales PW, J Pediatr Surg, 2007)。そのため、長期予後改善のため、Bianchi が考案した腸管延長術の施行 (Bianchi A, J Pediatr Surg 1980) や、小腸移植へと移行するなどの方針がとられてきた。

本研究で用いる STEP 法は下図に示すような、短小腸の拡張部分に自動吻合器を用いて、腸管縦軸に対して横軸方向に切開縫合を行い、腸管の長さを延長する術式である。2003 年に Kim ら (Kim HB, J Pediatr Surg, 2003) により発表されて以来、2007 年の報告では、国内外あわせて 38 例がこの術式を用いた腸管の延長がなされている (Modi BP, J Am Coll Surg, 2007)。この術式を用い、長期静脈栄養からの離脱が可能となるような症例や小腸移植への移行を阻止できたことが報告されている。この術式は、Bianchi 法や小腸移植に比べ、患者への侵襲が極めて低く、その効果も期待できる方法であるが、Kim の発表以来、臨床での応用が中心に報告されているが、術後の腸管適応過程は不明なままである。



## 2. 研究の目的

STEP 法の基礎的な研究は報告が少なく (Kim HB, J Pediatr Surg, 2003, Chang RW, Ann Surg, 2006)、ブタモデルでの STEP 術後腸管の体重の変化、安全性を見たものにすぎない。これらの短腸症候群モデルは健常なブタでの多量腸管切除での検討である。臨床の場では、短腸症候群の多くが、先天性小腸閉鎖症や中腸軸捻転を原因とするものであるため、それらのモデルを用いた検討が必要である。また、拡張した腸管では腸管の壁内構造が大きく変化し、蠕動障害が著しいことがわかっている (Masumoto K, Pediatr Res 1999, J Pediatr Surg, 1999, 2003, J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008)。STEP 法施行後の腸管の壁内構造の変化などがどのような過程をとるのか、メカニズムを含めた解明を行うことが目的であり、臨床での STEP 法施行後の栄養管理や合併症の予防に大いに役立つものと考えられた。

## 3. 研究の方法

妊娠 15 日目の胎仔ラットに腸間膜クランプを行い、腸閉鎖モデルを作成。妊娠 20 日目に帝王切開にて分娩させ、生後 2 日目にその新生仔腸閉鎖ラットを用い大量小腸切除を行い、新生仔短腸症候群モデルを作成する。1 生月に STEP 法を用いた腸管延長術を行い、その後生じる腸管の壁内構造の変化について検討を加えた。

## 4. 研究成果

妊娠 15 日目の胎仔ラットの腸間膜クランプにより作成した腸閉鎖モデルを 2 生日に開腹し、約 85% の大量小腸切除を行った。その後 1 ヶ月で STEP 法を行い、10 例の STEP 施行生存例を得、同じ月例の正常コントロール群および SBS 群と、この STEP を行った群 (STEP 群) との間で、腸管壁内の神経分布、筋線維分布、ペースメーカー細胞の構造変化を検討した。実際には、免疫組織化学法を用いて、NSE、 $\alpha$ -SMA、c-kit をマーカーとして比較検討を行った。

この検討では、STEP法による腸管延長を行って1カ月後の腸管と2生月のコントロールラットの空腸、SBSラットで2ヶ月経過した群との間で比較検討した。STEP群では、コントロール群に比べて、神経節細胞の分布は軽度減少しており、さらに筋層への神経分布の著明な減少、筋層の高度の肥厚、ペースメーカー細胞の減少を認めた。これらの変化はSBSラットでも認められた所見であるが、その変化の程度はSBSラットの壁内変化に比べると軽度であることが確認された。またSTEP群での術後1ヶ月の所見は前年の行ったSTEP術後2週間後の群の所見と比べて、神経分布や筋層の肥厚、ペースメーカー細胞分布の異常が改善傾向にあることも確認できた。そのため、STEP群術後ではコントロール群に比べ腸管壁内構造の変化は残っているが、腸閉鎖後の短腸症候群で認められた所見は、STEP術後に経時的に改善傾向があると考えられた。これらの所見からは短腸症候群が生じた場合、腸管拡張が極端な拡張とならないうちに、STEP法などの腸管延長術を行うことで、腸管の壁内構造異常の改善が望めることが示された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計9件)

1. Masumoto K, et al, A case of cystic biliary atresia with an antenatally detected cyst: the possibility of changing from a correctable type with a cystic lesion (I cyst) to an uncorrectable one (IIIc). *Pediatr Surg Int* 27: 99-102, 2011 査読有
2. Masumoto K, et al, Successful treatment of an infected wound in infants by a combination of negative pressure wound therapy and arginine supplementation. *Nutrition* 27: 1141-1145, 2011 査読有
3. Masumoto K, et al, Usefulness of exchanging a tunneled central venous catheter using a subcutaneous fibrous sheath. *Nutrition* 27: 526-529, 2011 査読有
4. 増本幸二, 他, ヒルシユスプルング病類縁疾患患児の在宅における QOL 向上への

栄養管理の工夫, 小児外科 42: 420-425, 2010 査読無

5. 増本幸二, 他, 超短腸症候群に合併したミルクアレルギー, 小児外科 42: 946-951, 2010 査読無
6. Takahashi Y, Masumoto K, et al. Umbilical crease incision for duodenal atresia achieves excellent cosmetic results. *Pediatr Surg Int* 26: 963-966, 2010 査読有
7. Masumoto K, Teshiba R, Esumi G, et al. Improvement in the outcome of patients with antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia using gentle ventilation and circulatory stabilization. *Pediatr Surg Int* 25(6): 487-492, 2009 査読有
8. Masumoto K, Teshiba R, Esumi G, et al. Duodenal stenosis resulting from a preduodenal portal vein and an operation for scoliosis. *World J Gastroenterol* 15(31): 3590-3593, 2009 査読有
9. Masumoto K, Esumi G, Teshiba R, et al. Need for thiamine in the peripheral parenteral nutrition after abdominal surgery in children. *JPEN: J Parent Enteral Nutr* 33(4): 417-422, 2009 査読有

[学会発表] (計3件)

1. 増本幸二, ほか3名, 小児術後静脈栄養時における微量元素製剤の必要性の検討, 第111回日本外科学会, 平成23年5月26-28日, 東京(誌上開催)
2. 増本幸二, 他3名, 残存小腸10cm以下の超短腸症候群患児に対するSTEP(serial transverse enteroplasty)手術の有用性, 第47回日本外科代謝栄養学会, 平成22年7月8日, 横浜
3. 増本幸二, 他4名, 残存小腸10cm以下の超短腸症候群患児に対するSTEP(serial transverse enteroplasty)手術の有用性, 第109回日本外科学会, 平成21年4月4日, 福岡

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

増本 幸二 (MASUMOTO KOUJI)  
筑波大学・医学医療系・教授  
研究者番号: 20343329

(2) 研究分担者

田口 智章 (TAGUCHI TOMOAKI)  
九州大学・医学研究院・教授  
研究者番号：20197247

中村 晶俊 (NAKAMURA MASATOSHI)  
福岡大学・医学部・助教  
研究者番号：10580285

(3) 連携研究者

なし