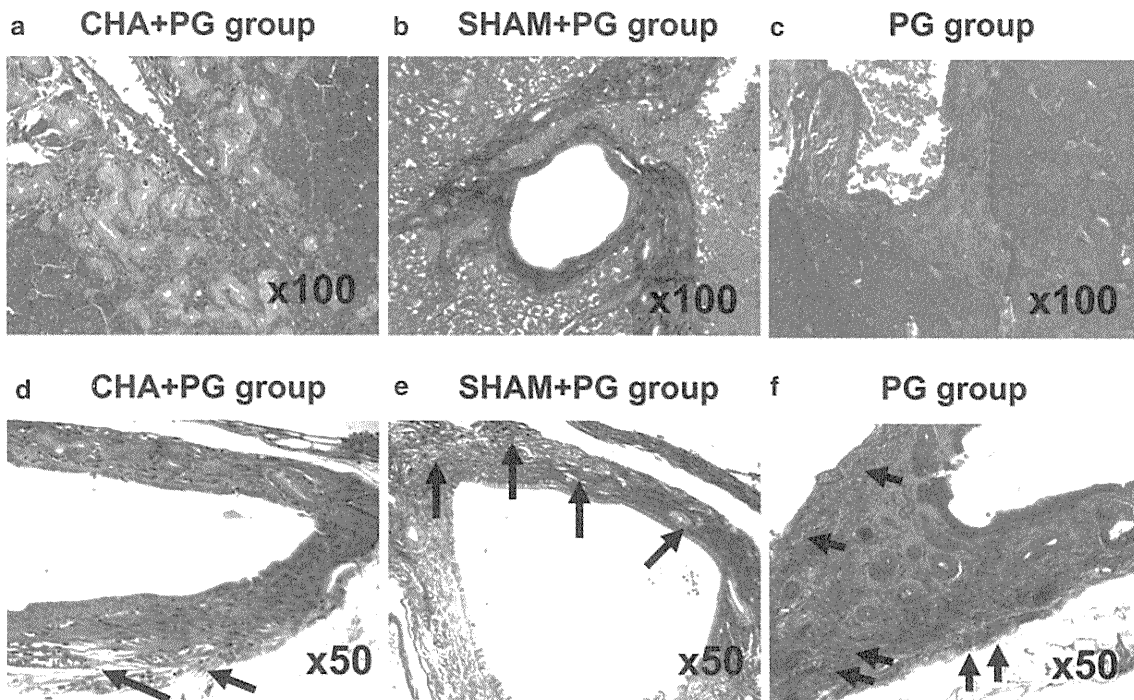
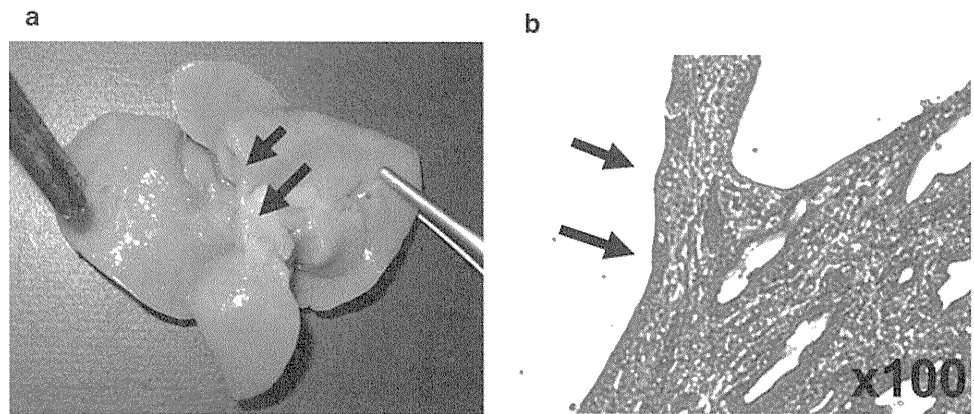


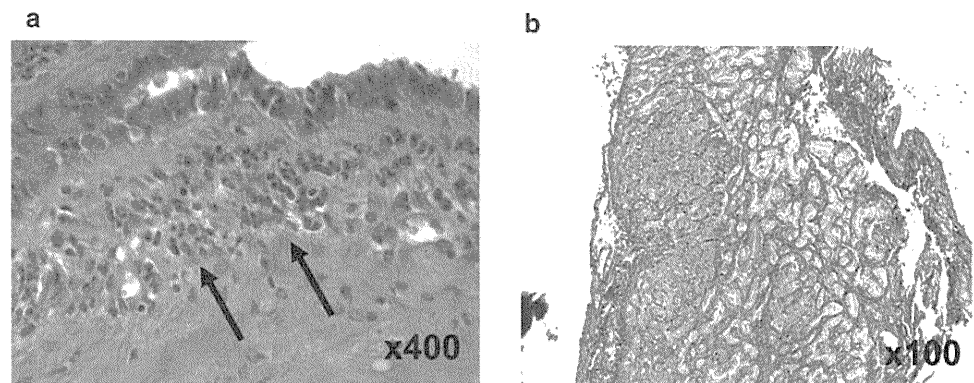
**Fig. 5** Representative images of cyst formation in the porta hepatis in a rat in the CHA + PG group. **a** Enlarged image of cyst formation in the porta hepatis (indicated by arrows). **b** The cyst wall after Azan-Mallory staining. Arrows indicate the cells of the cyst wall



**Fig. 6** Representative images of Azan-Mallory staining of the porta hepatis in the CHA + PG (**a**, **d**), SHAM + PG (**b**, **e**), and PG (**c**, **f**) groups. The original magnifications of the images were  $\times 100$  and  $\times 50$ , respectively. **a** Bile duct proliferation in the porta hepatis

and **d** decrease in the number of peribiliary vascular plexuses (PVPs) in the extrahepatic bile duct in the CHA + PG group. CHA Coagulation of the hepatic artery, PG Prostaglandin injection. The arrows indicate the PVP in the outer layer of the EBD

**Fig. 7** Representative images of H&E and Azan-Mallory staining in the porta hepatis in a rat in the the CHA + PG group. **a** Infiltration of inflammatory cells in the wall of the extrahepatic bile duct. **b** Bile duct proliferation in the porta hepatis. The arrows indicate the infiltration of inflammatory cells in the inner layer of the EBD



**Table 1** Results of histological analysis of specimens from the porta hepatis in each group

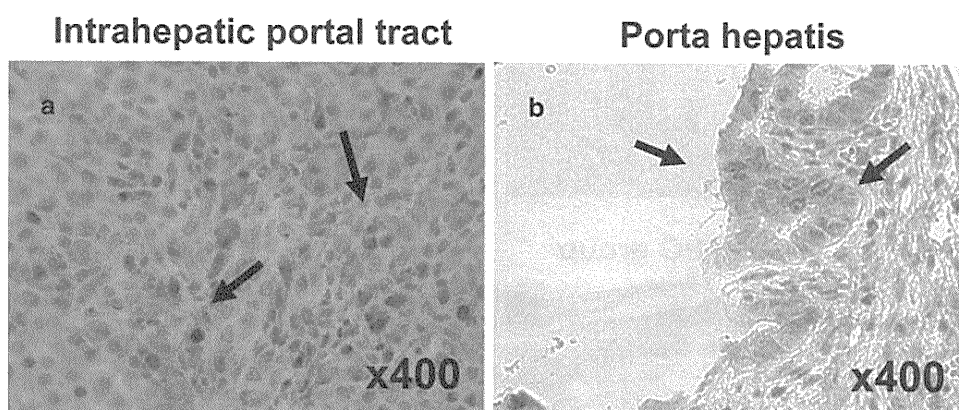
Group	BD proliferation around EBD (grade: 0–3)	Distribution of PVP (number/AUL)	Defect rate of lining cells in EBD (%)
C ( <i>n</i> = 7)	0.07 ± 0.27 <sup>†</sup>	3.79 ± 1.28 <sup>‡,b</sup>	1.2 ± 2.2 <sup>‡</sup>
SHAM – PG ( <i>n</i> = 4)	0.00 ± 0.00 <sup>†,a</sup>	2.36 ± 0.87 <sup>‡,b,c</sup>	2.5 ± 4.2 <sup>‡,d</sup>
CHA ( <i>n</i> = 5)	1.63 ± 1.19 <sup>†,a</sup>	1.51 ± 0.57 <sup>‡,c</sup>	40.0 ± 34.5 <sup>‡,d</sup>
PG ( <i>n</i> = 6)	0.10 ± 0.32 <sup>‡,e</sup>	3.79 ± 1.62 <sup>#</sup>	2.4 ± 4.2 <sup>b,g</sup>
SHAM + PG ( <i>n</i> = 6)	0.10 ± 0.32 <sup>‡,e</sup>	2.79 ± 1.28 <sup>#,f</sup>	2.0 ± 3.3 <sup>b</sup>
CHA + PG ( <i>n</i> = 7)	1.77 ± 0.73 <sup>‡,e</sup>	1.55 ± 0.50 <sup>#,f</sup>	28.4 ± 21.5 <sup>b,g</sup>

The values are expressed as means ± SD

BD, bile duct, EBD extrahepatic bile duct, PVP peribiliary vascular plexus, AUL arbitrary unit length, C control group, SHAM – PG sham operation without prostaglandin injection group, CHA coagulation of the hepatic artery group, PG prostaglandin injection group, SHAM + PG sham operation with prostaglandin injection group, CHA + PG coagulation of the hepatic artery and prostaglandin injection group

<sup>†</sup> *p* < 0.001; <sup>‡</sup> *p* < 0.001; <sup>‡</sup> *p* < 0.001; <sup>‡</sup> *p* < 0.001; <sup>#</sup> *p* = 0.001; <sup>b</sup> *p* = 0.002 by Kruskal–Wallis test; <sup>a</sup> *p* = 0.006; <sup>b</sup> *p* = 0.022; <sup>c</sup> *p* = 0.048; <sup>d</sup> *p* = 0.022; <sup>e</sup> *p* = 0.006; <sup>f</sup> *p* < 0.001; <sup>g</sup> *p* = 0.001 by Student's *t*-test

**Fig. 8** Representative images of the immunohistochemical staining of Ki-67 in the CHA + PG group. The original magnification of the images was ×400. **a** Image of the intrahepatic portal tract. **b** Image of the porta hepatis. The arrows indicate the immunohistochemical staining pattern

**Table 2** Results of Ki-67 immunohistochemical staining: positive expression rate of Ki-67

Group	Hepatocytes (%)	BD cells (%)	
		PTBD	EBD
C ( <i>n</i> = 7)	16.7	0.0 <sup>†,a</sup>	0.0 <sup>‡,b</sup>
SHAM – PG ( <i>n</i> = 4)	0.0	0.0 <sup>†</sup>	0.0 <sup>‡</sup>
CHA ( <i>n</i> = 5)	60.0	60.0 <sup>†,a</sup>	60.0 <sup>‡,b</sup>
PG ( <i>n</i> = 6)	33.3 <sup>‡</sup>	0.0 <sup>‡,d</sup>	16.7 <sup>#</sup>
SHAM + PG ( <i>n</i> = 6)	33.3 <sup>‡,c</sup>	33.3 <sup>‡,d</sup>	33.3 <sup>#,e</sup>
CHA + PG ( <i>n</i> = 7)	85.7 <sup>‡,c</sup>	85.7 <sup>‡,d</sup>	85.7 <sup>#,e</sup>

BD bile duct, PTBD BD in the intrahepatic portal tract, EBD extrahepatic BD, C control group, SHAM – PG sham operation without prostaglandin injection group, CHA coagulation of the hepatic artery group, PG prostaglandin injection group, SHAM + PG sham operation with prostaglandin injection group, CHA + PG coagulation of the hepatic artery and prostaglandin injection group

<sup>†</sup> *p* = 0.030; <sup>‡</sup> *p* = 0.004; <sup>‡</sup> *p* = 0.012; <sup>‡</sup> *p* = 0.007; <sup>#</sup> *p* = 0.008 by Kruskal–Wallis test; <sup>a</sup> *p* = 0.024; <sup>b</sup> *p* = 0.040; <sup>c</sup> *p* = 0.007; <sup>d</sup> *p* = 0.001; <sup>e</sup> *p* = 0.007 by Student's *t*-test

were significantly higher than those in the C and PG groups, respectively. The concentrations of some markers in the SHAM groups were significantly higher than those in the C and PG groups.

## Discussion

We used neonatal and infantile rats in this study and detected BDPF in the intrahepatic portal tract in the CHA and CHA + PG groups. These histopathological changes were more pronounced in the CHA + PG group than those in the CHA group. We also examined the extent of BDPF; in the PG group; the extent of BDPF in this group was low as compared to the extents in the CHA and CHA + PG groups. In addition, Ki-67 was expressed in the intrahepatic BD and EBD cells in almost all the rats in the CHA + PG group. These results indicate that the BDPF in our model was mainly induced by the CHA, and partly by PG injection.

**Table 3** Results of histological analysis in adult rats according to the examination site

Group/histology	Fibrosis (grade 0–3)	BD proliferation (number/field) or (grade 0–3)	Distribution of PVP (number/AUL)
Intrahepatic portal tract			
C ( <i>n</i> = 8)	0.13 ± 0.23	3.95 ± 1.15 <sup>†</sup>	
CHA ( <i>n</i> = 8)	0.19 ± 0.26	6.04 ± 1.93 <sup>†</sup>	
Porta hepatis			
C ( <i>n</i> = 6)		0.17 ± 0.41	2.67 ± 0.87
CHA ( <i>n</i> = 5)		0.20 ± 0.45	1.73 ± 0.49

The values are expressed as means ± SD

BD bile duct, PVP peribiliary vascular plexus, AUL arbitrary unit length, C control group, CHA coagulation of the hepatic artery group

<sup>†</sup> *p* = 0.020 by Student's *t*-test

**Table 4** Results of the serum liver function tests in the rat groups

Group/parameter	T-bil (mg/dl)	ALT (IU/l)	γ-GTP (IU/l)	BA (mol/l)
C ( <i>n</i> = 9)	0.02 ± 0.04 <sup>†</sup>	36.4 ± 9.3 <sup>b,c</sup>	1.2 ± 0.7 <sup>d</sup>	66.1 ± 11.7 <sup>e,f</sup>
SHAM – PG ( <i>n</i> = 6)	0.00 ± 0.00 <sup>†,a</sup>	45.2 ± 4.4 <sup>b</sup>	1.8 ± 0.8	108.0 ± 28.7 <sup>e</sup>
CHA ( <i>n</i> = 7)	0.44 ± 0.56 <sup>†,a</sup>	51.4 ± 19.7 <sup>c</sup>	24.7 ± 32.9 <sup>d</sup>	392.6 ± 437.2 <sup>f</sup>
PG ( <i>n</i> = 8)	0.00 ± 0.00 <sup>g</sup>	49.0 ± 19.7	0.8 ± 0.5 <sup>†,h</sup>	35.2 ± 12.0 <sup>†,i</sup>
SHAM + PG ( <i>n</i> = 5)	0.00 ± 0.00	46.2 ± 10.1	1.8 ± 0.8 <sup>†,h</sup>	92.0 ± 18.9 <sup>†,i,j</sup>
CHA + PG ( <i>n</i> = 8)	2.00 ± 2.84 <sup>g</sup>	106.4 ± 104.4	106.4 ± 175.2 <sup>‡</sup>	435.9 ± 572.2 <sup>†,j</sup>

The values are expressed as means ± SD

T-bil total bilirubin, ALT alanine transaminase; γ-GTP γ-glutamyl transpeptidase, BA bile acid, C control group, SHAM – PG sham operation without prostaglandin injection group, CHA coagulation of the hepatic artery group, PG prostaglandin injection group, SHAM + PG sham operation with prostaglandin injection group, CHA + PG coagulation of the hepatic artery and prostaglandin injection group

<sup>†</sup> *p* = 0.047; <sup>‡</sup> *p* = 0.004; and <sup>†</sup> *p* = 0.002 by Kruskal–Wallis test; <sup>a</sup> *p* = 0.040; <sup>b</sup> *p* = 0.027; <sup>c</sup> *p* = 0.031; <sup>d</sup> *p* = 0.024; <sup>e</sup> *p* = 0.001; <sup>f</sup> *p* = 0.020; <sup>g</sup> *p* = 0.034; <sup>h</sup> *p* = 0.007; <sup>i</sup> *p* < 0.001; and <sup>j</sup> *p* = 0.034 by Student's *t*-test

Further, there were no remarkable histopathological changes in the hepatic parenchyma in any groups, and the expression of Ki-67 in the hepatocytes was low. These results indicate that, in the present study, PG injection and/or CHA did not have a marked histopathological effect on the hepatic parenchyma and hepatocytes. The BDPF observed in the present study may represent early cholestasis without fibrous change in the liver parenchyma.

We administered PGE<sub>1</sub> to rats just after birth because PGE<sub>1</sub> has a dilatatory effect on the ductus venosus and ductus arteriosus [19–21] and because the blood flow to the BD would be decreased due to the decreased patency of these vessels [22]. Of note, the PG-induced BDPF was not remarkable, as described before. The PG injection in the neonatal stage did not affect the survival rate. Although PG-induced hypoxic injury of BD cells and liver may have occurred in the present study, the clinical and histological effects of PG on the liver function of the neonatal and infantile rats may have been mild.

To induce histopathological changes in the liver and BDs of rats, we performed CHA about 3 weeks after birth. BDPF was observed in the CHA and CHA + PG groups. The rats in the SHAM groups showed reduced PVP

distribution and elevated serum levels of liver function parameters. These results suggest that laparotomy and the separation of the EBD and hepatic artery had some effects on the liver function and caused histological changes in the rats in the SHAM groups. However, BDPF was not observed in the SHAM groups, and the decreases in the number of PVPs in the rats in the SHAM groups was lower than those in the CHA and CHA + PG groups. Although some of these histopathological changes were caused by the surgical procedures and stress, we assume that the main histopathological changes in the CHA and CHA + PG groups were induced by CHA.

In an adult rat model, Beaussier et al. [17] demonstrated that complete ligation of the hepatic artery, which included ligation of the PVP, induced a proliferative response in the BD similar to that observed in our model. The arterial vascularization of the BD is characterized by abundant collateral vessels [23–25], and the PVP is an important factor in the function of the biliary epithelium [16]. CHA did not induce BDPF and decreased the number of PVPs in the adult CHA rats in our study. Therefore, ligation of the hepatic artery alone could not induce hypoxia/ischemia in the BDs of the adult animals.

In contrast, in the neonatal and infantile rats in the present study, CHA with or without the injection of PG induced BDPF. This difference from the findings in the adult rats may have resulted from the differences in the rats' ages when CHA was performed. Haratake et al. [26] studied the postnatal development of the PVP in rats using corrosion cast procedures. They showed that the PVPs in the EBDs of the porta hepatis developed gradually and that the structure of the PVP formed at 4 weeks after birth resembled that of adult rats [26]. In the present study, the number of PVPs in the EBD was decreased in the CHA and CHA + PG groups. These results indicate that CHA reduced the blood flow to a greater degree in infantile rats than in adult rats. Therefore, we postulate that the CHA-induced hypoxia/ischemia in the EBDs of the infantile rats may have promoted obstructive changes in the EBD because of the immaturity of the PVP at the time of performance of the CHA.

In addition, some rats in the CHA and CHA + PG groups developed cysts in the porta hepatis. BD proliferation was also observed at this site in both these groups. The liver function tests using serum samples indicated an obstructive change in the BD. These results also supported the existence of obstructive changes in the EBD, which contributed to the formation of BDPF.

With regard to the proliferation of the BD, Slott et al. [27] summarized studies on BD proliferation and postulated that 2 forms of BD proliferation; namely, typical and atypical, have been defined in human liver disease. Typical BD proliferation refers to hyperplasia, mainly associated with acute liver injury, and this may involve true replication of the preexisting biliary epithelial cells [27]. Atypical BD proliferation has been described as an increase in the number of abnormal ductular structures observed in chronic forms of liver disease, particularly in longstanding incomplete biliary obstruction [27]. In addition, vascular endothelial growth factor (VEGF) expression was observed in the Beaussier model [17]. VEGF can be directly induced due to hypoxia/ischemia in various cells [17, 28–30]. Although VEGF is also induced by complete BD ligation [31], it is assumed that the hypoxia/ischemia induced by CHA promotes VEGF expression in BD cells, resulting in BD proliferation. We postulate that our BDPF showed typical BD proliferation as described by Slott et al. [27].

On the other hand, in the CHA and CHA + PG groups in our model, some BDPF was extended in the peripheral zone of the portal tract. The inflammatory cells infiltrated the EBD wall in the CHA + PG groups. These histopathological changes were observed in atypical BD proliferation as described by Slott et al. [27]. Some BDPF in our model showed atypical BD proliferation. In addition, the inflammatory response corresponded with the formation of BDPF. Hypoxia/ischemia in the tissue may directly induce

an inflammatory response [32]. Therefore, it seems that some BDPF is induced by the direct effect of hypoxia/ischemia on the BD cells, concomitantly with an inflammatory response in the EBD wall.

With regard to fibrosis with BD proliferation, it has been reported that a fibrogenic response consistently accompanies BD hyperplasia [17, 33]. In addition, it has been suggested that a marked increase in the pressure in the BDs may not only trigger BD proliferation but may also directly cause fibrogenesis, through increased synthesis and decreased degradation of the extracellular matrix [27, 34]. Therefore, hypoxia/ischemia would have had a direct effect on the fibrous changes in our model as well as on the fibrogenesis that accompanied bile BD proliferation. However, the BDPF in our model may not be similar to that in chronic liver cirrhosis.

With regard to the persistence of cholestasis for a long time in our model, the BDPF in the CHA and CHA + PG groups at 2 weeks after the operation was more prominent than that at 1 or 3 weeks after the operation (data not shown). Beaussier et al. [17] reported the alleviation of cholestasis in adult rats at 6 weeks after the ischemic event and suggested that the BD proliferation may, without generating an extensive fibrogenic response, help to normalize biliary function in ischemia-induced cholestasis. Although the long-term survival of rats with cyst formation in the porta hepatis must be poor, alleviation of the cholestasis in the rats in the CHA + PG group over an extended period would be possible.

We think that the histopathological findings in our model could be similar to those observed in patients with biliary atresia during the postoperative period [5, 35]. Although the cause of biliary atresia may be multifactorial, a hypoxic event not being one of the main causes of biliary atresia [36], we postulate that the pathological features of our experimental model in infantile rats may be similar to those observed postoperatively in patients with biliary atresia.

In conclusion, reduced blood flow in the EBD during infancy leads to BDPF and obstructive changes in the EBD, which may, along with immature PVP and inflammatory changes in the EBD, contribute to hypoxia/ischemia of the EBD.

**Acknowledgments** The authors wish to acknowledge Machiko Yokota of the Department of Human Pathology, Gunma Graduate School of Medicine, for technical assistance in the immunohistological procedures.

## References

1. Jacquemin E, Lykavieris P, Chaoui N, Hadcbouel M, Bernard O. Transient neonatal cholestasis: origin and outcome. *J Pediatr*. 1998;133:563–7.

2. Beath SV. Hepatic function and physiology in the newborn. *Semin Neonatol.* 2003;8:337–46.
3. Balistreri WF, Bezerra JA. Whatever happened to “neonatal hepatitis”? *Clin Liver Dis.* 2006;10:27–53.
4. Ho CW, Shioda K, Shirasaki K, Takahashi S, Tokimatsu S, Maeda K. The pathogenesis of biliary atresia: a morphological study of the hepatobiliary system and the hepatic artery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993;16:53–60.
5. Takahashi A, Tsuchida Y, Suzuki N, Kuroiwa M, Ikeda H, Hirato J, et al. Incidence of intrahepatic biliary cysts in biliary atresia after hepatic portoenterostomy and associated histopathologic findings in the liver and porta hepatis at diagnosis. *J Pediatr Surg.* 1999;34:1364–8.
6. Sokol RJ, Mack C, Narkewicz MR, Karrer FM. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37:4–21.
7. Bell RL, Ferry GD, Smith EO, Shulman RJ, Christensen BL, Labarthe DR, et al. Total parenteral nutrition-related cholestasis in infants. *J Parenter Enter Nutr.* 1986;10:356–9.
8. Briones ER, Iber FL. Liver and biliary tract changes and injury associated with total parenteral nutrition: pathogenesis and prevention. *J Am Coll Nutr.* 1995;14:219–28.
9. Jacquemin E, Muraige C, Borderon JCL, Gold F, Laugier J, Rolland JC. Early cholestasis in premature infants receiving total parenteral nutrition: a possible consequence of shock and hypoxia. *Eur J Pediatr Surg.* 1995;5:259–61.
10. Dosi PC, Raut AJ, Chelliah BP, Brown EG, Karmel BZ, Krouskop RW, et al. Perinatal factors underlying neonatal cholestasis. *J Pediatr.* 1985;106:471–4.
11. Wolf A, Pohlandt F. Bacterial infection: the main cause of acute cholestasis in newborn infants receiving short-term parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1989;8:297–303.
12. Srivastava M, Perez-Atayde A, Jonas MM. Drug-associated acute-onset vanishing bile duct and Stevens-Johnson syndrome in a child. *Gastroenterology.* 1998;115:743–7.
13. Vajro P, Amelio A, Stagni A, Paludetto R, Genovese E, Giuffrè M, et al. Cholestasis in newborn infants with perinatal asphyxia. *Acta Paediatr.* 1997;86:895–8.
14. Batts KP. Ischemic cholangitis. *Mayo Clin Proc.* 1998;73:380–5.
15. Howden B, Jablonski P, Grossman H, Marshall VC. The importance of the hepatic artery in rat liver transplantation. *Transplantation.* 1989;47:428–43.
16. Gaudio E, Onori P, Pannarale L, Alvaro D. Hepatic microcirculation and peribiliary plexus in experimental biliary cirrhosis: a morphological study. *Gastroenterology.* 1996;111:1118–24.
17. Beaussier M, Wendum D, Fouassier L, Fouassier L, Rey C, Barbu V, et al. Adaptive bile duct proliferative response in experimental bile duct ischemia. *J Hepatol.* 2005;42:257–65.
18. Pickett LK, Briggs HC. Biliary obstruction secondary to hepatic vascular ligation in fetal sheep. *J Pediatr Surg.* 1969;4:95–101.
19. Coceani F, Adeagbo A, Bishai I, Hamilton D, Huhtanen D, Jhamandas V, et al. Involvement of prostaglandins in the ductus arteriosus and the ductus venosus of the lamb. In: Samuelsson B, Paoletti R, Ramwell P, editors. *Advances in prostaglandin, thromboxane, and leukotriene research*, vol. 12. New York: Raven Press; 1983. p. 471–5.
20. Frederick CM III. Prostaglandin E1 opens the ductus venosus in the newborn lamb. *Pediatr Res.* 1987;21:225–8.
21. Yokozawa M. Dilating effect of prostaglandin E1 for ductus venosus in neonatal rat. *J Jn Soc Perinatal Neonatal Med.* 1994;30:407–17.
22. Klippel CH. A new theory of biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 1972;6:651–4.
23. Haratake J, Hisaoka M, Yamamoto O, Horie A. Morphological changes of hepatic microcirculation in experimental rat cirrhosis: a scanning electron microscopic study. *Hepatology.* 1991;13:952–6.
24. Gaudio E, Pannarale L, Onori P, Riggio O. A scanning electron microscopic study of liver microcirculation disarrangement in experimental rat cirrhosis. *Hepatology.* 1993;17:477–85.
25. Itai Y, Matsui O. Blood flow and liver imaging. *Radiology.* 1997;202:306–14.
26. Haratake J, Hisaoka M, Furuta A, Horie A, Yamamoto O. A scanning electron microscopic study of postnatal development of rat peribiliary plexus. *Hepatology.* 1991;14:1196–200.
27. Slott PA, Liu MH, Tavoloni N. Origin, pattern, and mechanism of bile duct proliferation following biliary obstruction in the rat. *Gastroenterology.* 1990;99:466–77.
28. Ankoma-Sey V, Wang Y, Dai Z. Hypoxia stimulation of vascular endothelial growth factor expression in activated rat hepatic stellate cells. *Hepatology.* 2000;31:141–8.
29. Corpechot C, Barbu V, Wendum D, Kinnman N, Rey C, Poupon R, et al. Hypoxia-induced VEGF and collagen I expression are associated with angiogenesis and fibrogenesis in experimental cirrhosis. *Hepatology.* 2002;35:1010–21.
30. Rosmorduc O, Wendum D, Corpechot C, Galy B, Sebbagh N, Raleigh J, et al. Hepatocellular hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in experimental biliary cirrhosis. *Am J Pathol.* 1999;155:1065–73.
31. Gaudio E, Barbaro B, Alvaro D, Glaser S, Francis H, Ueno Y, et al. Vascular endothelial growth factor stimulates rat cholangiocyte proliferation via an autocrine mechanism. *Gastroenterology.* 2006;130:1270–82.
32. Prince JM, Ming MJ, Levy RM, Liu S, Pinsky DJ, Vodovotz Y, et al. Early growth response 1 mediates the systemic and hepatic inflammatory response initiated by hemorrhagic shock. *Shock.* 2007;27:157–64.
33. Kinnman N, Francoz C, Barbu V, Wendum D, Rey C, Hultcrantz R, et al. The myofibroblastic conversion of peribiliary fibrogenic cells distinct from hepatic stellate cells is stimulated by platelet-derived growth factor during liver fibrogenesis. *Lab Invest.* 2003;83:167–73.
34. Kessler D, Dethlefsen S, Haase I, Plomann M, Hirche F, Krieg T, et al. Fibroblasts in mechanically stressed collagen lattices assume a ‘synthetic’ phenotype. *J Biol Chem.* 2001;276:36575–85.
35. Takahashi A, Masuda N, Suzuki M, Shimura T, Nomoto K, Suzuki N, et al. Evidence for segmental bile drainage by hepatic portoenterostomy for biliary atresia: cholangiographic, hepatic venographic, and histological evaluation of the liver taken at liver transplantation. *J Pediatr Surg.* 2004;39:1–5.
36. Bezerra JA. The next challenge in pediatric cholestasis: deciphering the pathogenesis of biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43(Suppl 1):S23–9.

■ 特集 こんなときどうすればよいの (その2)

## 消化管閉鎖または腸穿孔を合併した腹壁破裂

西 明\* 山本 英輝\* 土岐 文彰\*  
 黒岩 実\*\* 鈴木 則夫\*

### はじめに

腹壁破裂 (gastroschisis : GS) の根治手術には、最近では臍帯被覆法など簡便で整容性のある手術法が選択されるようになってきているが GS に腸管合併症を併発した際の治療方針に関しては、病態が多彩であることや、一次的腹壁閉鎖が必ずしも行えるとは限らないことなどから、未だ確立していない。本稿では自験例を呈示し、文献的考察を交えた当院における治療方針につき言及する。

### 1. 症 例

過去 26 年間に治療した GS の 37 例中 5 例 (13.5%) が腸管合併症を有した。各症例の治療法、

治療経過および転帰などを示す (表)。

#### 症例 1 : 男児, 日齢 0

在胎 18 週に GS と診断, 35 週で拡張腸管が虚脱し腸穿孔が疑われた。在胎 36 週に帝王切開 (CS) され体重 1,660 g で出生した。腸管穿孔を伴う GS と診断され当院に搬送された。

臍右側の欠損孔 (2×1.5 cm) から胃と小腸が脱出していた。小腸に大きな穿孔を認め、その末梢で腸管は 2 カ所で索状となっており索状間の腸管は壊死していた (図 1)。

日齢 0 に壊死腸管と穿孔部を含む拡張腸管を切除し二連続式腸瘻を造設し、腹壁欠損部は一次的に閉鎖した。

表 当院で経験した腸管合併症のある腹壁破裂症例

No.	性	在胎 (週)	BBW (g)	出生前診断 (腸管合併症)	出生時 診断	初回術式	腹壁閉鎖	腸閉鎖	吻合 日齢	合併症	転帰
1	男	36	1,660	穿孔	小腸穿孔	二連続式腸瘻	一期閉鎖	上行結腸閉鎖*	37 日	腸瘻脱出	生
2	男	37	2,176	(-)	小腸穿孔	二連続式腸瘻	一期閉鎖	(-)	48 日	腸瘻脱出	生
3	女	35	2,426	(-)	高位空腸閉鎖	未処置 整復	一期閉鎖	多発小腸閉鎖*	17 日	短小腸, 脳梗塞	生
4	女	33	1,312	閉鎖	上行結腸閉鎖	単孔式腸瘻	一期閉鎖	上行結腸閉鎖	119 日	短小腸	生
5	女	33	1,277	閉鎖	小腸捻転壊死	siló 造設 →二連続式腸瘻	二期閉鎖 (臍帯被覆)	多発回腸膜様閉鎖*	36 日	短小腸, 縫合不全 吻合部通過障害	生

\*腸瘻閉鎖時に初めて気づかれた。

Akira Nishi Hideki Yamamoto Fumiaki Toki Minoru Kuroiwa Norio Suzuki

\* 群馬県立小児医療センター外科 [〒377-8577 渋川市北橋町下箱田 779]

\*\* 東邦大学医療センター大森病院小児外科



穿孔部 壊死腸管

図 1 症例 1 の出生時所見

口側と肛門側に索状腸管を有する壊死腸管とその口側腸管の穿孔を認めた。

日齢 37 に腸瘻閉鎖術施行。術中に結腸閉鎖を 1 カ所認め、同時に切除吻合も行った。経過良好で日齢 87 に退院した。

#### 症例 2：男児，日齢 0

在胎 22 週で GS と診断され、在胎 37 週、CS で出生した（体重 2,176 g）。GS と腸管穿孔を認め当院に搬送された。

臍右側の欠損孔 (2×2 cm) より肝左葉外側区域、胃、小腸、結腸が脱出し、回盲弁から 85 cm の小腸に穿孔と腸間膜裂傷を認めた。

出生当日に穿孔部を二連銃式腸瘻とした。腹壁は一期的閉鎖可能であった。

日齢 46 に腸瘻閉鎖を施行し経過良好で、日齢 72 に退院した。

#### 症例 3：女児，日齢 0

在胎 28 週で GS と診断された。診断時に胎児腸管の拡張は認めなかった。前期破水のため、在胎 35 週で緊急 CS され、体重 2,426 g で院内出生した。

臍右側の欠損孔 (2.5×2.5 cm) より、胃、小腸、結腸が脱出し、上部空腸の拡張と末梢腸管の狭小化から空腸閉鎖の合併を疑ったが浮腫癒着が著明で確定は不可能であった。

出生当日に腸管をそのまま還納し腹壁を一期的に閉鎖した。経鼻胃管で減圧して待機したが腹部

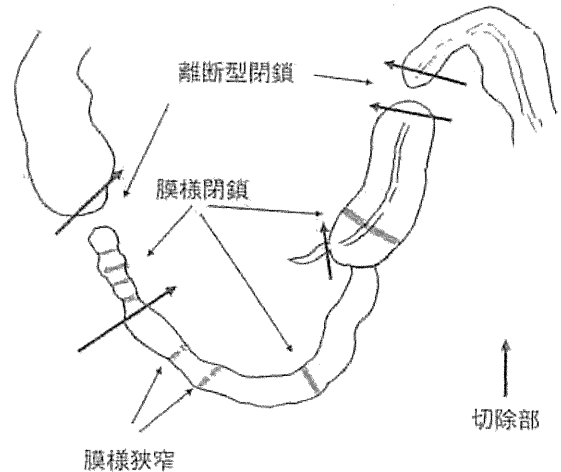


図 2 症例 3 根治術中所見

単純 X 線検査上、上部空腸より肛門側へのガス移動を認めず。

日齢 17 に再手術を行った。腸管の浮腫は軽減し多発腸閉鎖（空腸，回腸，横行結腸）の合併を診断しえた。膜様閉鎖部は縦切開横縫合 (4 カ所)、離断型閉鎖部は切除端々吻合 (2 カ所) を施行した (図 2)。

日齢 32 に中心静脈カテーテル感染から多発性脳梗塞をきたしたが日齢 177 に退院した。外来にてリハビリテーションを続行している。経口摂取は良好だが腸管拡張と腹部膨満があり、体重増加は不良である。

#### 症例 4：女児，日齢 0

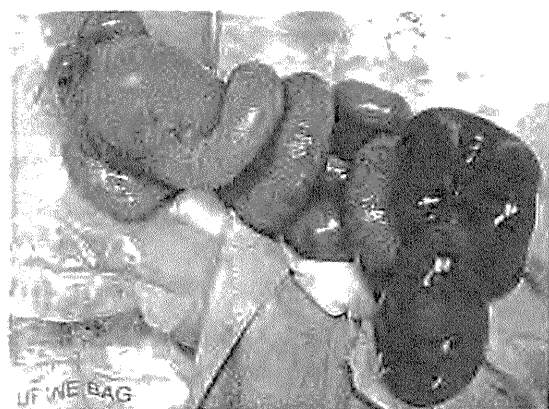
在胎 12 週で GS と診断され、32 週に腸管拡張が出現し腸閉鎖合併が疑われた。在胎 33 週で CS され、体重 1,312 g にて院内出生した。

臍右側の欠損孔 (2×1.5 cm) より、胃、小腸が脱出していた。上行結腸に離断型閉鎖があり、盲腸拡張と回盲部循環障害を認めた (図 3)。

出生当日に回盲部切除、単孔式回腸瘻を造設、腹壁は一期的に閉鎖した。

日齢 119 に腸瘻閉鎖 (回腸結腸吻合) を行ったが短小腸 (残存小腸 60 cm) となった。術後は腸管運動障害、体重増加不良が遷延したが、日齢 227 に退院し以後経過は良好である。

#### 症例 5：女児，日齢 0



拡張した上行結腸

図 3 症例 4 出生時所見  
拡張した上行結腸と循環不全の回盲部を認める。

在胎 17 週に GS と診断された。33 週に胃泡、腸管の拡張と胎動消失があり、胎児機能不全にて緊急 CS で出生した。体重 1,277 g, Apgar score 1-9 点, 脱出腸管全体に循環障害を認めたため緊急手術を施行。時計回転約 720 度の小腸捻転を認め (図 4) 捻転を解除したが改善が得られず second look operation とした。wound retractor を用いて silo を造設し、24 時間後に再手術を行った。トライツ靭帯から 10 cm の空腸と回腸末端口側 10 cm は色調が回復していた。壊死小腸を切除、二連続式腸瘻を造設して腹壁は臍帯を用いて被覆した。臍帯被覆部は順調に経過し自然な臍の形となった。

日齢 36 に腸瘻を閉鎖したが吻合部通過不良が遷延し日齢 60 に再開腹を余儀なくされた。高度の吻合部狭窄と回腸の多発膜様閉鎖を認め、吻合部切除・再吻合と 5 カ所の膜様閉鎖部に縦切開横縫合を施行した。しかし術後吻合部狭窄、縫合不全が発生し最終的に残存小腸 8 cm となった。現在日齢 190 ながら体重 1,590 g と身体発育はきわめて不良で、経静脈栄養に伴う肝機能障害も高度で治療に難渋している。

## II. 考 察

GS は臍帯ヘルニアに比し重症合併奇形の頻度が少ないことが知られているが、5~25%に腸閉鎖を合併する<sup>1~4)</sup>。その主な原因は腹壁欠損孔に



図 4 症例 5 出生時所見  
小腸全体が捻転し循環不全を呈している。

おける圧迫、絞扼による血流障害や脱出腸管の捻転とされる。GS に腸閉鎖、穿孔が合併すると腸管機能不全や短腸症候群、そして長期経静脈栄養の合併症などから死亡率が上昇することが以前より知られている。

腸閉鎖の合併部位は照井ら<sup>5)</sup>のわが国による集計によれば小腸 49%, 結腸 32%, 小腸および結腸 19%と報告されている。また腸壊死、穿孔の頻度について安福ら<sup>2)</sup>は腸閉鎖合併 8 例中 3 例 (37.5%), 内藤ら<sup>3)</sup>は結腸閉鎖合併 12 例中 2 例 (16.7%) に生じたと報告している。

GS に腸管合併症がある場合の腸管吻合の時期と、腹壁の閉鎖法につき考察する。

まず腸管切除吻合については、一期吻合、待機的一期吻合、二期の吻合が選択肢となる。一期の吻合可能との報告も散見されるが、藤川ら<sup>6)</sup>は吻合時の合併症発生率が一期吻合では 60%に認められる一方、待機的一期吻合と二期の吻合では認められなかったと報告している。二期の吻合はストーマトラブルなどが憂慮されるが吻合後は良好な経過をとることから一期吻合は無理なく施行しうる場合にのみ限定されたとした。

一方、自検例 5 例中 3 例 (13.5%) においてのちに腸閉鎖が判明していた。生直後は浮腫、peel のため、腸閉鎖について肉眼的な検索を行うことは不可能であったが、同様の報告も多い。Snyder ら<sup>1)</sup>は 25 例中 3 例 (12%), Kronfli ら<sup>7)</sup>は 23 例中 4 例 (17.4%) でのちに腸閉塞が判明したと述べ



ており、さらに GS は術後の腸管蠕動の麻痺が遷延する傾向を有するため腸閉鎖の存在を疑うタイミングは遅れがちであると述べている。

したがって出生後の初回術式としては、壊死腸管切除や腸瘻造設など最低必要な処置にとどめ、後日腸瘻閉鎖などの再開腹時に全腸管の詳細な目視と生理食塩水注入による内腔開存の確認をすることが肝要と思われる。

以上述べた事実から当科では腸管合併症のある GS では腸瘻造設、腹壁一期的閉鎖を基本とし、高位空腸閉鎖合併例では腸瘻造設することなく経鼻胃管での減圧をはかり待機的一期吻合を行う治療方針としている。

腸瘻造設後の待機期間に関しては、安福ら<sup>2)</sup>は 2~4 週間で十分であると報告している。当科での腸瘻造設例では 36~119 日の待機後に腸瘻閉鎖術が行われ、36 日での手術で吻合部合併症をきたしたが、回腸閉鎖の見落としが影響したと思われ吻合時期の問題はなかったと考えている。

待機的一期吻合では、17 日間の待機後の再手術で腸管浮腫は改善し吻合に支障はなかった。照井ら<sup>5)</sup>も生後 9 日で待機的一期吻合を行い、問題を生じなかったと述べている。腸管の状態や腸閉鎖の部位、全身状態、体重などから吻合時期を決定するべきである。

腹壁閉鎖法に関しては、感染のリスクなどを考えると可能なら一期的閉鎖が望ましいことは論をまたない。腸管合併症のある GS で一期的腹壁閉鎖が困難な場合の初回術式については議論がある。藤川ら<sup>6)</sup>の集計報告では腸閉鎖を合併し silo 造設が行われた 13 例のうち、7 例は腸瘻造設が行われ、5 例では待機的一期吻合がされた。silo と腸瘻を併設することで感染の可能性が懸念されるが、腹膜炎発生の増加はないとしている。

なお腸瘻造設例での silo 作成に、最近頻用される wound retractor<sup>®</sup> は腹腔内で ring と人工肛門が干渉することが危惧されるため、人工布を筋膜に縫着して silo を作成するほうがよいと考える。

また、腸穿孔を合併する GS において著明な腸管浮腫や穿孔多発などにより腸瘻造設が困難と判断された例で、チューブ腸瘻造設により silo 管理し、数日待機したのちに腸瘻造設と腹壁閉鎖を

施行し問題はなかったとの報告<sup>8)</sup>もある。穿孔部の腸管の状態で初回術式を臨機応変に決定することも必要と思われる。

近年、腹壁欠損部の閉鎖に臍帯を用いた閉鎖法 (sutureless 法を含む) が報告され<sup>9,10)</sup>、当科でも 2009 年より行っている。腸管合併症を伴う GS での臍帯被覆法の報告はなかったが、腸捻転壊死を伴った 1 例 (症例 5) では腸瘻造設と同時に同法を行い、非常に簡便なうえに臍部創の整容性にも優れ、腸瘻管理上も問題を認めなかった。今後も腸管合併症を伴う GS の欠損孔閉鎖の際に用いていく予定である。

## おわりに

腸閉鎖症または腸穿孔合併の腹壁破裂では一期的吻合は限定された症例に適応があるのみと考える。もっとも安全なのは腸瘻造設、一期的腹壁閉鎖を行ったのちに至適時期を逸せず行われる二期的吻合と考える。

二期的吻合は腸管浮腫、peel や癒着の軽減から腸管検索を可能かつ容易とし、多発性腸閉鎖狭窄例の発見や対処にきわめて有用である。

## 文 献

- 1) Snyder CL, Miller KA, Sharp RJ, et al : Management of intestinal atresia in patients with gastroschisis. *J Pediatr Surg* 36 : 1542-1545, 2001
- 2) 安福正男, 前田貢作, 西川宏信, 他 : 多発腸穿孔を伴う腹壁破裂症例の手術のタイミング. *小児外科* 31 : 813-815, 1999
- 3) 内藤 稔, 辻 尚志, 名和清人, 他 : 結腸閉鎖・盲腸閉鎖を伴った腹壁破裂の 1 例. *日小外会誌* 38 : 787-791, 2002
- 4) Payne NR, Pflieger K, Assel B, et al : Predicting the outcome of newborns with gastroschisis. *J Pediatr Surg* 44 : 918-923, 2009
- 5) 照井慶太, 田辺政裕, 吉田英生, 他 : 待機的一期的腸閉鎖根治術にて救命した腸閉鎖合併腹壁破裂の 1 例. *日小外会誌* 35 : 981-985, 1999
- 6) 藤川裕之, 井上幹大, 内田恵一, 他 : 先天性小腸閉鎖を合併した腹壁破裂の 1 例 : 報告例からみた術式選択の検討. *日小外会誌* 44 : 972-975, 2008
- 7) Kronfli R, Bradnock TJ, Sabharwal A : Intestinal atresia in association with gastroschisis : a 26-year review. *Pediatr Surg Int* 26 : 891-894, 2010

- 8) Yahata E, Yoshida H, Matsunaga T, et al : Successful treatment of two cases of gastroschisis with intestinal atresia. 千葉医学 83 : 145-148, 2007
- 9) Sandler A, Lawrence J, Meehan J, et al : A "plastic" sutureless abdominal wall closure in gastroschisis. J Pediatr Surg 39 : 738-741, 2004
- 10) 中田光政, 菱木知郎, 齋藤 武, 他 : 腹壁破裂に対する多段階式腹壁閉鎖における臍帯温存手術. 小児外科 42 : 549-553, 2010

## 特集 これが大切！ 1カ月以内の新生児疾患

## I. 症候からみた鑑別診断のしかた

## 嘔吐

た ぐち とも あき  
田 口 智 章 九州大学大学院医学研究院小児外科学分野

## 要

新生児の嘔吐は生理的嘔吐、外科的嘔吐、内科的嘔吐の3種類に大別される。鑑別診断には、病歴や吐物の性状、全身状態、腹部膨満の程度、外表所見の十分な観察などに加え、胸腹部単純X線検査でかなりの器質的疾患を診断することが可能である。また、ベッドサイドでの超音波検査も有用である。さらに、確定診断や病型診断および手術適応決定のため消化管造影が必要な場合もある。一方、内科的な疾患も頭に入れておく必要がある。

## 旨

Key words 腹部膨満、血便、胸腹部単純X線検査、注腸造影、上部消化管造影

## はじめに

新生児の嘔吐には生理的なものと病的なものの2種類がある。生理的な嘔吐はとくに治療の必要はなく、体位を変えたりゲップを十分させることで自然に治癒していくものである。病的な嘔吐は、消化管の閉塞による外科的な疾患が原因でおこる嘔吐（外科的嘔吐）と、感染症などの一症状としておこる嘔吐（内科的嘔吐）の2種類に分けられる。

## 生理的嘔吐、外科的嘔吐、内科的嘔吐の定義と分類

## 1. 生理的嘔吐

哺乳を開始して最初の数回の授乳後に嘔吐するのは、分娩の際に嚥下した母体血や羊水の刺激によるものなので初期嘔吐とよばれる。生理食塩水などで胃洗浄をしてもよいが、放置しても自然に消失する。溢乳や吐乳もそのほとんどは生理的と考えてよい。生理的に噴門機能が未熟なため、胃

食道逆流現象（gastroesophageal reflux, 以下GERと略す）がおこりやすいためである。授乳開始前から多量の嘔吐、胆汁や血液を混じる嘔吐、腹部膨満を伴う嘔吐は病的である。

## 2. 外科的嘔吐

消化管閉塞が原因の嘔吐で、閉塞部位により嘔吐の性状が異なる。唾液をだらだら吐いて呼吸が通常と異なる場合は食道閉鎖が疑われるので、すぐに胃管の挿入を試みる。挿入できない場合は食道閉鎖の可能性が高い。十二指腸閉鎖では、 Vater乳頭より近位に閉鎖があると非胆汁性嘔吐、遠位に閉鎖があると胆汁性嘔吐となる。胆汁性嘔吐を呈するものとしては、空腸閉鎖、回腸閉鎖、結腸閉鎖、Hirschsprung病（以下、H病と略す）および類縁疾患、鎖肛があげられる。閉塞部位が下部であるほど、嘔吐よりもまず腹部膨満を呈することが多い。鎖肛は外表所見から診断されるので、肛門の有無や位置異常の確認を忘れないようにする。H病では胎便排泄遅延を呈することが多い。ミルクアレルギーでも器質的な消化管の狭窄

をきたし、消化管閉塞症状がおこることがある。腹部に腫瘍性病変が存在する場合も、圧迫により消化管閉塞症状をきたす場合がある。壊死性腸炎や消化管穿孔では腹部膨満が著明であり、腹膜炎のため陰嚢の発赤を伴う。

血便を伴う場合は、腸回転異常による中腸軸捻転、ヘルニア嵌頓による腸管の血行障害、ミルクアレルギー、まれではあるが腸重積などを念頭において鑑別を進める。

### 3. 内科的嘔吐

内科的基礎疾患が原因で嘔吐がおこる。発熱がある場合はまず感染症を疑い、尿路感染症、髄膜炎や敗血症を鑑別する。頭蓋内圧が亢進する頭蓋内出血や髄膜炎も除外する必要がある。発熱や全身状態不良を伴い“not doing well”（ベテランの医師や看護師の目で「なんとなく元気がない」「何となくいつもと違って様子がおかしい」と思われる場合は敗血症など重篤な症状の初発症状であることが多い）の場合は要注意である。嘔吐が続くのに外科的疾患が否定され感染症もない場合は、代謝性疾患や内分泌疾患を考える必要がある。

## 生理的嘔吐、外科的嘔吐、内科的嘔吐の原因疾患

それぞれの嘔吐の原因となる疾患を以下にあげる。

### 1. 生理的嘔吐

初期嘔吐、溢乳、過剰授乳、空気嚥下症、GER、胃軸捻転（軽度）。

### 2. 外科的嘔吐

食道閉鎖、十二指腸閉鎖、輪状暈、空腸閉鎖、回腸閉鎖、結腸閉鎖、胎便病（胎便性イレウスを含む）、H病および類縁疾患、鎖肛、腸回転異常、腸管重複症、ミルクアレルギー、肥厚性幽門狭窄症、鼠径ヘルニア嵌頓、横隔膜ヘルニア、腫瘍性病変（神経芽腫、奇形腫、水腎症、胆道拡張症）、新生児壊死性腸炎（neonatal necrotizing enterocolitis、以下NECと略す）、消化管穿孔。

### 3. 内科的嘔吐

髄膜炎、脳炎、頭蓋内出血、水頭症、敗血症、尿路感染症、呼吸器感染症、副腎過形成（食塩喪失型）、ガラクトース血症。

## 吐物による鑑別診断

### 1. 泡沫状吐物

唾液の嘔吐であり、食道閉鎖を考える。

### 2. 胆汁性吐物

Vater乳頭よりも肛門側の閉塞であり、腸閉鎖（Vater乳頭より肛門側の十二指腸、空腸、回腸）、腸回転異常、胎便病（胎便性イレウスを含む）、H病および類縁疾患、鼠径ヘルニア嵌頓など。なお、下部消化管閉塞（H病、直腸肛門奇形など）では腹部膨満が先行し、24時間以後に嘔吐が出現する。

### 3. 血性吐物

母体血を混じるかどうかAptテストを行う。新生児では急性胃粘膜病変や消化性潰瘍もある。

### 4. ミルク

初期嘔吐が多い。胃軸捻転も比較的多い。生後2週を過ぎると肥厚性幽門狭窄症も鑑別に入る。肥厚性幽門狭窄症は噴水状嘔吐が特徴的であるが、飲まない嘔吐しない。

## 外表所見の観察

肛門の有無、鼠径ヘルニアや臍ヘルニアの有無、臍周囲や陰嚢、大陰唇の色調の変化、腹部膨満の程度などを観察する。肛門があっても位置異常があると排便が困難となり嘔吐がおこる。鼠径ヘルニアや臍ヘルニアが嵌頓すると腸閉塞がおこり嘔吐がおこる。消化管穿孔を合併すると腹膜炎となり、臍周囲や陰嚢、大陰唇の色調が暗緑色に変化する。

## 胸腹部単純X線検査

新生児は侵襲に弱いので、造影CTなどの侵襲的な検査はできるだけ避け、画像診断としては胸

腹部単純X線写真を基本に診断をすすめていく。外科的嘔吐の鑑別および除外のために最低限必要な検査である。この検査を基本に、図1のフローチャートに沿って鑑別をすすめる。

食道閉鎖では、挿入した胃管がUターンするコイルアップ像が胸部にみられる(図2)。さらに、腹部をみて消化管のガス像があればGross C型、消化管のガス像がなければGross A型である。

十二指腸閉鎖はdouble bubble sign、高位空腸閉鎖ではtriple bubble signが特徴である。

消化管穿孔ではフリーエアがみられ、フリーエアの量が多いとfoot ball signやsaddle bag signを呈する。フリーエアの証明は、仰臥位側面像が保育器の中でも撮影可能でわかりやすい(図3)。

通常型のH病では結腸の拡張像がみられる。拡張した小腸ガスがたくさんみられる場合は、回腸閉鎖、胎便病(胎便性イレウスを含む)、全結腸型H病などを鑑別しなければならない。

生後1~2週以後に胃泡の拡張像がみられる場合は、腸回転異常、十二指腸狭窄、輪状腺、肥厚

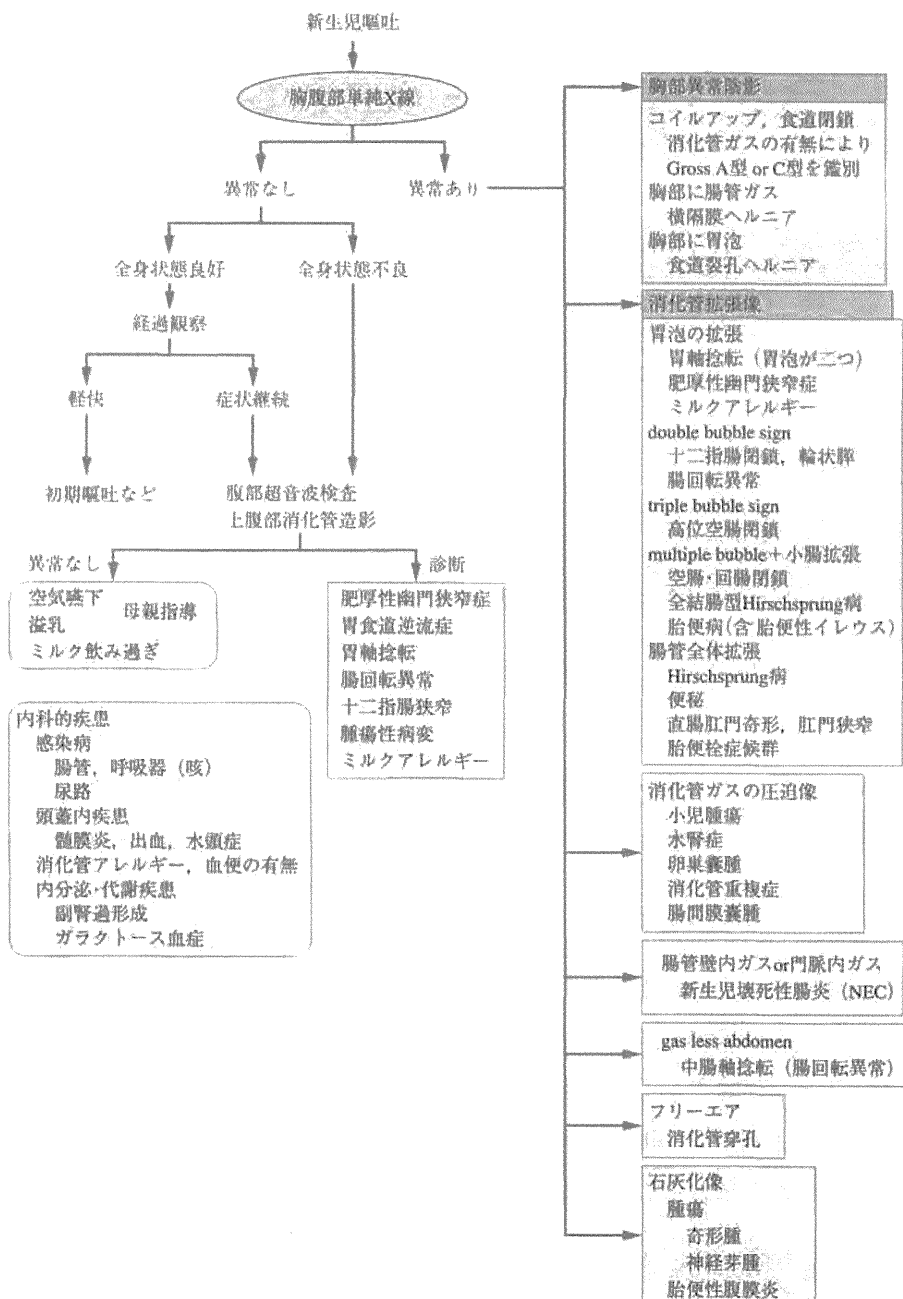


図1 新生児嘔吐診断フローチャート

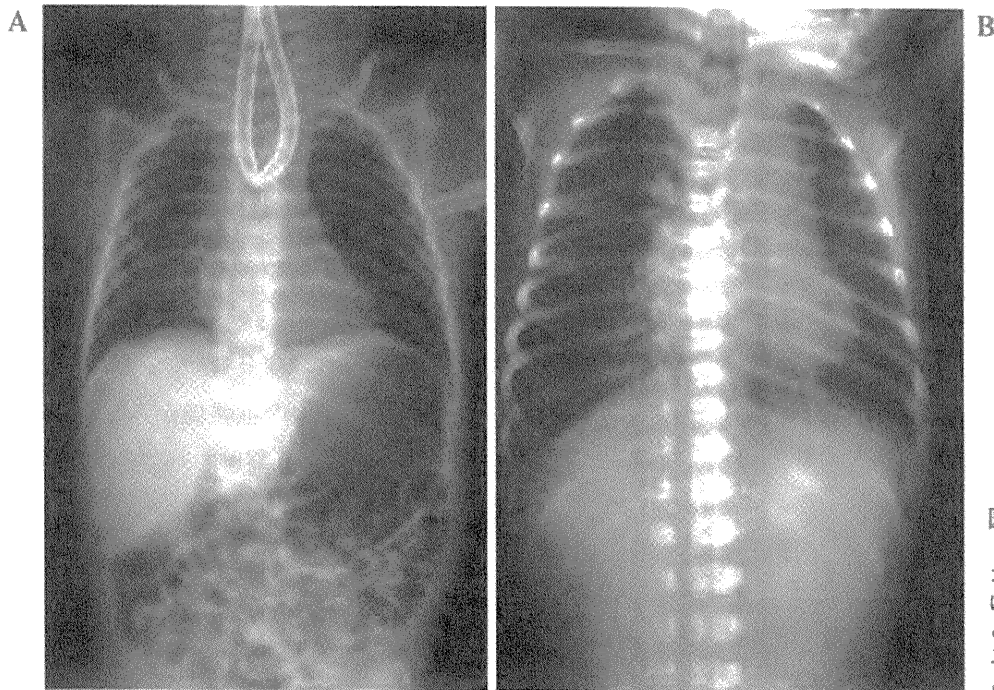


図2 食道閉鎖症胸腹部単純X線像  
コイルアップを認め、腹部に消化管ガス像がみられるとGross C型(A)、消化管ガス像がないとGross A型(B)と診断される

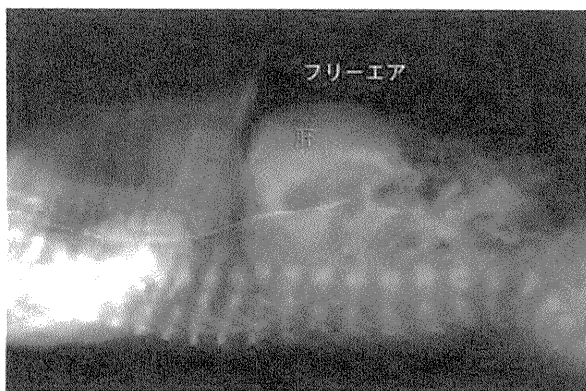


図3 超低出生体重児の消化管穿孔  
仰臥位の側面像がフリーエアの証明に有用である。肝前面にフリーエアがみられる。保育器の中で撮影可能である

性幽門狭窄症、ミルクアレルギーなどを考える。

NECでは腸管の拡張像と腸管壁内のガス貯留(pneumatosis intestinalis)、および門脈内のガス像が特徴である。

腫瘍性病変では腫瘍により腸管のガスが圧迫されて、腫瘍の部分に一致して腸管ガスの欠如がみられる。石灰化像も貴重な情報である。胎便性腹膜炎では囊胞壁全体が石灰化する。神経芽腫や奇形腫では腫瘍内に石灰化がみられることが多い。

### 鑑別診断のための補助検査

超音波検査は、ベッドサイドで保育器のままで

可能な検査である。また、手術が必要な疾患かどうかの判断や病型診断、術式の決定のため消化管造影が必要な場合がある。その場合は透視室を暖め、造影剤は温めた非イオン性水溶性造影剤(イオバミロン®注、オムニパーク®注など)を3倍に薄めて浸透圧1になるよう調製して用いる。

#### 1. 腹部超音波検査

児が保育器やコットにいても、ベッドサイドで簡単に行える検査で便利である。腫瘍性病変(神経芽腫、奇形腫、腸管重複症、胆道拡張症、水腎症、卵巣嚢腫、胎便性腹膜炎)の診断には威力を発揮する。さらに、腸回転異常では上腸間膜動脈と静脈の走行異常やwhorl like patternなどから診断される。肥厚性幽門狭窄症では幽門筋の厚さ4 mm以上、長さ15 mm以上が診断基準になる。また絞扼性イレウスでは、絞扼された腸管に一致して単純X線ではガスレスになり、超音波検査では拡張して動かさず壁の肥厚した腸管がみられ、診断に有用である。

#### 2. 注腸造影

注腸造影では、結腸の走行、microcolonの有無、caliber changeなどが診断のポイントになる。腸回転異常では虫垂が上腹部正中に存在する<sup>1)</sup>



図4 腸回転異常の注腸造影 (日齢6, 男児)  
虫垂を上腹部正中に認めるので診断の決め手となる。  
通常、虫垂は右下腹部に存在する

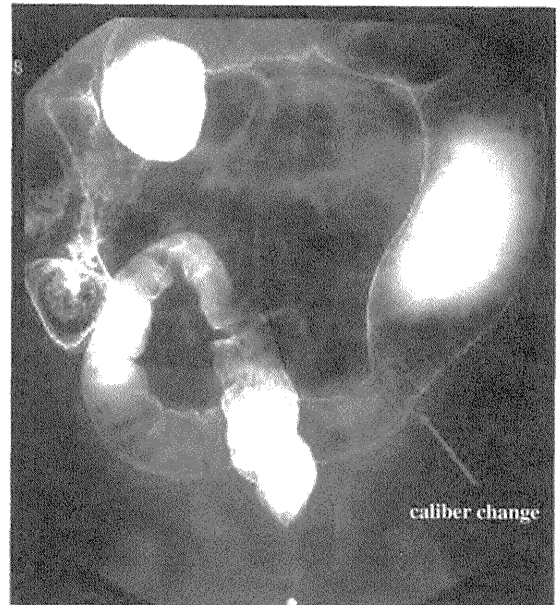


図5 Hirschsprung病の注腸造影  
S状結腸に caliber change を認める。short segment aganglionosis である

(図4). microcolonを呈するのは空腸閉鎖, 回腸閉鎖, 胎便病(胎便性イレウスを含む), 全結腸型以上のH病, H病類縁疾患のimmaturity of gangliaなどである。H病のmicrocolonは脾彎曲が鈍角を呈し, 直腸がまったく拡張しないことから鑑別できる。結腸に caliber change を認める場合はH病が疑われる(図5)。H病の確定診断には直腸粘膜生検のアセチルコリンエステラーゼ染色が決め手となる<sup>2)</sup>。

### 3. 上部消化管造影

GERの診断, 胃軸捻転の診断, 腸回転異常における十二指腸狭窄の証明, 肥厚性幽門狭窄における string sign, ミルクアレルギーにおける十二指腸と空腸の狭窄像(図6)<sup>3)</sup>などが有意な情報として得られる。

### 4. 血液検査, 尿検査, 髄液検査, 細菌培養

内科的疾患の診断に必須である。重症感染症では血小板の減少がみられる。原因不明の発熱を伴い“not doing well”の場合は髄膜炎を疑い, 髄液検査を行う。代謝性疾患のスクリーニングも必要である。

### 5. 頭部超音波検査

これもベッドサイドで容易に行える検査であ

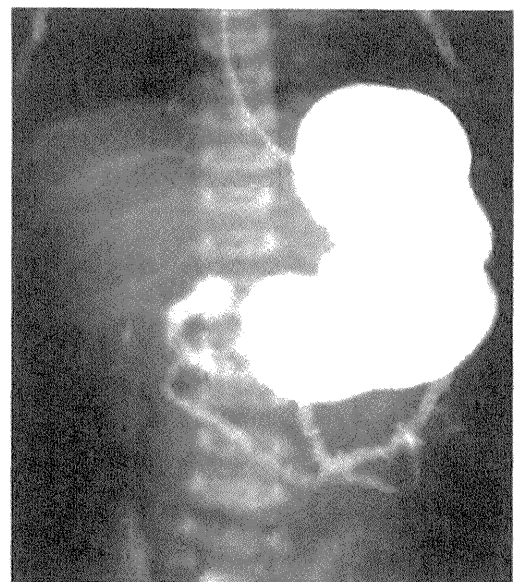


図6 ミルクアレルギー症例の上部消化管造影 (日齢9, 女児) (文献3)より引用  
十二指腸狭窄症状が強く, 十二指腸から空腸にかけて ribbon-like cord 様の狭窄を呈している

り, 有用である。大泉門から良好な画像が得られる。水頭症や頭蓋内出血など, 頭蓋内病変のスクリーニングに威力を発揮する。カラードブラを併用すると脳の血流の状態も判断できる。

## おわりに

新生児の嘔吐の原因疾患は, 病歴(発症時期や吐物の性状)および観察(全身状態, 腹部膨満の

程度，外表所見) に加え，胸腹部単純X線検査でかなりの外科(器質)的疾患を鑑別することが可能である。しかし，生理的嘔吐も多いことや内科的疾患の可能性の有無も念頭におくことが大切である。

### 文 献

1) 田口智章，増本幸二：腸回転異常。周産期医学 36 (増刊号):621-623, 2006

2) 田口智章，家入里志：ヒルシユスブルング病。周産期医学 36 (増刊号):624-627, 2006  
3) Masumoto K, Takahashi Y, Nakatsuji T et al.: Radiological findings in two patients with cow's milk allergic enterocolitis. Asian J Surg 27:238-240, 2004

### 著者連絡先

〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1  
九州大学大学院医学研究院小児外科学分野  
田口智章



特集 **これが大切！ 1カ月以内の新生児疾患**

Ⅱ. 見落としてはならない重症疾患・対応に迷う疾患

# 新生児消化管アレルギー

のむらいちろう  
野村伊知郎

国立成育医療研究センターアレルギー科，同・研究所免疫アレルギー研究部

**要  
旨**

新生児～乳児の消化管アレルギーは、1990年代後半から症例報告が増加してきた。新生児～乳児期に牛由来ミルク、米、大豆、母乳をはじめ、原因となる食物を摂取することにより発症する。本症は、消化管におけるアレルギー性炎症が本態である。

嘔吐、血便をはじめとするさまざまな消化器症状を呈するが、哺乳力低下、不活発などの非特異的のみの場合もある（このグループの診断がもっともむずかしい）。特異的IgE抗体は検出されないことも多い。急性期に確定診断可能な検査法は未開発である。イレウス、成長発達障害をはじめとする重大な合併症をおこすこともあるため、診断に時間を費やさず、ある程度、鑑別が行えたら治療的診断へと進むべきである。

**Key words**

新生児～乳児消化管アレルギー， food protein-induced enterocolitis syndrome, IgE, 好酸球，リンパ球刺激試験

## 症例呈示

症 例 2,600 g, 満期産の女児。

現病歴 日齢1より人工乳（牛由来）を、日齢3から母乳を開始した。日齢5から食欲が減退、日齢10から1日数回の嘔吐と下痢が始まった。翌日には血便も出現した。いったん、絶食としたところ、症状は改善、日齢14からはエレンタール<sup>®</sup>Pとし、体重は増加に転じた。そのころ、末梢血好酸球が増加し始め、最大25%に達した。日齢26に、母親の乳製品除去のうえで母乳を飲ませたが、嘔吐と下痢が出現したため母乳は使用できなかった。その後、体重は順調に増え、5カ月時点で負荷テストを行った。人工乳、米、大豆にて嘔吐と血便が再現された。しかし、Aカットごはん<sup>®</sup>、魚、肉、野菜などをよく食べ、体重増加は良好であった。

米、大豆は1歳時点で食べられるようになり、牛乳は2歳で摂取できるようになった。現在は4歳で、成長発達も正常である（嘔吐と血便が両方

みられたクラスター1の症例）。

## 欧米における疾患概念（表）

欧米ですでに確立されている疾患概念としては、新生児～乳児期のIgE非依存型（細胞性免疫が関与）消化管食物アレルギーにあたる以下の①～④があり、とくに①～③は、わが国の患者も症状検査があてはまることが少なくない、一方、これらの概念に厳密にはあてはまらない患者も存在し、その場合は欧米の病名に合せなくてもよい。

1. 新生児～乳児の疾患<sup>2)3)</sup>

① food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES)

新生児～乳児において、原因食物摂取数時間後の嘔吐、下痢を主徴とする。診断のgold standardは診断的治療への反応と負荷試験である<sup>4)5)</sup>。

② food protein-induced proctocolitis syndrome (proctocolitis)<sup>6)</sup>

新生児～乳児において、血便のみを主徴とし、

表 欧米において確立された疾患概念のまとめ (文献1) より引用, 一部改変)

	FPIES	proctocolitis	enteropathy	eosinophilic gastroenteritis
発症時期	生後1日～1歳	生後1日～6カ月	～2歳	乳児期～学童期
原因抗原 (主要)	牛乳・大豆	牛乳・大豆	牛乳・大豆	牛乳・大豆・卵白・小麦・ピーナッツ
発症時の栄養法	人工乳	50%以上が母乳	人工乳	人工乳
アレルギーの家族歴	40～70%	25%	不明	～50%
アレルギーの既往歴	30%	22%	22%	～50%
嘔吐	顕著	なし	間歇的	間歇的
下痢	重度	なし	中等度	中等度
血便	(重度*)	中等度	まれ	中等度
浮腫	急性期のみ	なし	中等度	中等度
ショック症状	15%	なし	なし	なし
体重増加不良	中等度	なし	中等度	中等度
貧血	中等度	軽度	中等度	軽度～中等度
メトヘモグロビン血症	認めることがある	なし	なし	なし
アンドーシス	認めることがある	なし	なし	なし
ブリックテスト	陰性	陰性	陰性	～50% 陽性
特異的IgE抗体	正常	正常	正常	正常～上昇
末梢血好酸球増加	なし	時折	なし	～50% あり
負荷試験時の症状	嘔吐 (3～4時間) 下痢 (5～8時間)	血便 (6～72時間)	嘔吐・下痢 (40～72時間)	嘔吐・下痢 (数時間～数日)
治療	カゼイン加水分解乳 で80%改善	カゼイン加水分解乳 母乳(母親の乳除去)	カゼイン加水分解乳 アミノ酸乳	カゼイン加水分解乳 アミノ酸乳
症状消失	除去後3～10日で症 状消失 牛乳:60%が2歳ま でに治癒	除去後3日以内に症 状消失 9～12カ月までに治 癒	除去後1～3週間で 症状消失 2～3歳までに治癒	除去後2～3週間で 症状消失 遷延する

\*: FPIESの血便については筆者(注: Nowak-Wegrzyn Aのこと)と同じ施設のドクターに問い合わせたところ, ほとんどないとのことであった. これまでの報告をみても強調されることは少ない

下痢や体重増加不良などはなく全身状態は侵されない. allergic colitisとは同一の疾患概念と考えられる. 比較的早期に寛解する.

③ food protein-induced enteropathy syndrome (enteropathy)<sup>7)</sup>

乳児において, 慢性下痢, 体重増加不良を主徴とする. 診断はおもに, 病理組織における炎症細胞浸潤による.

④ celiac disease<sup>8)</sup>

前述のenteropathyの類似疾患であり, enteropathyよりもより重篤な症状を示す. 乳児において, 吸収不良, 体重増加不良を主徴とし, 原因が小麦蛋

白であるもの, とくにグリアジンに反応することが多い.

また, 疾患概念の連続性がある疾患として, 以下の二つも視野に入れておく必要がある.

2. おもに幼児以上が罹患し, IgE, 細胞性免疫の混合型と考えられる疾患

⑤ allergic eosinophilic esophagitis

幼児～成人において, 食道のみが侵されると定義されている. 欧米で急激な患者数の増加をみている. おもに組織検査で食道粘膜の好酸球増加を観察して診断を行う.

### (6) allergic eosinophilic gastroenteritis

幼児～成人において、侵される部位は食道から大腸までさまざまである。これもやはり、消化管組織検査で好酸球の増加を観察し診断する。

## わが国における新生児～乳児の消化管アレルギー

わが国でのいくつかの症例集積研究により、その実態は欧米の疾患概念ですべてを説明できないことが指摘されてきた。そこでいったん、本疾患を「新生児～乳児消化管アレルギー」という呼称で包括することにした。現時点での暫定的な呼び名であり、今後、研究が進むにつれて適切な病名に代ることも予想される。

以下、わが国の消化管アレルギーは本症とし、欧米の報告は欧米の疾患名によって区別して述べさせていただく。

### 1. 病名について

わが国における本症の病像は、前述の欧米での①～③と合致する場合もある。この場合は欧米をそのまま使用してよいと考える。ただし、症状や検査所見に相違がある場合は欧米に無理に当てはめるのではなく、新生児～乳児消化管アレルギーという広い範囲を示す病名を使用するのがよいと考える。最終的な病名決定には、大規模な症例集積研究結果や消化管組織の遺伝子発現プロファイル研究などの結果を参考に、疾患グループ間の詳細な特徴について知見を集積し、国際的な研究会で検討を重ねるプロセスが必要であろう。

### 2. 疫学、発症率

ハイリスク新生児施設での入院患者の調査で発症率0.21%との報告があり、東京都の一般新生児、乳児を対象とした全数調査でも同じく0.21%と報告された。

### 3. 発症時期、症状と出現頻度

約70%が新生児期に発症するが、生後数カ月経って発症する症例もある。新生児期発症症例の約半数は日齢7頃までに発症し、出生当日、最初

のミルク摂取で発症することもある。症状についてわが国の三つの報告<sup>9-11)</sup>をまとめると、嘔吐(50.9%)、血便(50.2%)、下痢(31.7%)、腹部膨満(24.9%)がよくみられる症状である。そのほか、ショック、脱水、不活発、発熱、低体温、アシドーシス、メトヘモグロビン血症などがみられることもある。

注意すべきそれ以外の症状として、以下の報告がある。発熱、CRP陽性がみられ、細菌性腸炎など重症感染症と鑑別が困難な症例や、多発する口腔潰瘍をおこした症例、また、NTEC (neonatal transient eosinophilic colitis) という、出生直後(哺乳前)から血便を呈する疾患概念もあり、胎内での発症が疑われる場合もある。

そのほか重大な症状、合併症としては、壊死性腸炎、輸血を必要とする大量の下血、消化管閉鎖、消化管破裂、播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation, 以下DICと略す) などが報告されている。

### 4. 病型分類の方法と有用性

本症はいくつかの病型に分れると考えられており、現時点で以下のような分類を使用してもよいと考える<sup>12)</sup>。病型を念頭において患者の診断検査を進めることは利益が大きい。この分類はある程度、欧米の疾患概念と対応させることが可能である。ただし今後、詳細な臨床研究が完成するにつれ、より正確な分類へと改良されるであろう。

グループ分けのおもな判別症状として嘔吐と血便を使用しているが、その理由としては、それ以外の症状、つまり下痢、腹部膨満、ショック、発熱、体重増加不良などと比して出現頻度が高いことである。しかも、明白な症状であるために見逃されることがないこと、上部消化管(食道、胃、十二指腸など)、下部消化管(小腸下部、大腸)の症状をそれぞれ代表していることなどがあげられる。負荷試験によって誘発される症状は、初期の症状が再現されることが多い。

1) クラスタ-1 [嘔吐 (+), 血便 (+) の患者グループ]

①概観

欧米における FPIES に相当する可能性があるが, FPIES においては血便の頻度は高くないため<sup>5) (13)~17)</sup>, 同一グループとしてよいか否かについては疑問がある。

②症状

嘔吐が先行し, 血便がそれに引き続いておきることが多い。

③検査

粘血便があるため, 便好酸球検査の陽性率は高い。欧米の FPIES と違って, 特異的 IgE 抗体が検出されたり末梢血好酸球が高値をとることがある。

④負荷テスト

原因食物負荷後, 早ければ0.5~3時間後に嘔吐が始まる。血便まで再現されることもある。

2) クラスタ-2 [嘔吐 (+), 血便 (-) の患者グループ]

①概観

欧米における FPIES に相当するといえるであろう。

②症状

嘔吐, 下痢などを主体とする。

③検査

欧米の FPIES と違って特異的 IgE 抗体が陽性の患者が珍しくはなく, 末梢血好酸球が高値をとることがある。

④負荷テスト

原因食物を負荷後, 早ければ0.5~3時間後に嘔吐が始まる。

3) クラスタ-3 [嘔吐 (-), 血便 (-) の患者グループ]

①概観

欧米における enteropathy に近い。症状がはっきりとしないため診断がむずかしい。長期にわたる栄養障害から発達遅滞をおこす症例もまれではな

い。

②症状

体重増加不良, 下痢などで発症する。

③検査

末梢血好酸球が非常に高値をとることもあれば正常のこともある。特異的 IgE 抗体も陽性である場合がある。

④負荷テスト

症状誘発までに数日~2週間程度かかることが多い。

⑤治療

症状は気づかれにくい。なるべく早く原因食物を推定して除去を行い, 栄養不良や体重増加不良を改善させる。

4) クラスタ-4 [嘔吐 (-), 血便 (+) の患者グループ]

①概観

症状は血便のみで, そのほかの症状がみられなければ proctocolitis と診断できる。体重増加不良, 頻回の下痢などあれば enteropathy, もしくは allergic eosinophilic gastroenteritis に相当する症例もある。欧米の概念に当てはめるのがむずかしい場合も多い。

②症状

血便, 下痢, 体重増加不良など。

③検査

粘血便があるため, 便好酸球検査の陽性率が高い。

④負荷テスト

嘔吐をおこすグループと違って, 症状誘発までに24時間~数日, 最長2週間程度かかる場合もある。やはり初期症状である血便が誘発されることが多い。

## 原因アレルゲンについて

発症時の栄養法については, 牛由来ミルク 41.8%, 混合栄養 40.7%, 完全母乳栄養 15.2% であった<sup>9)~11)</sup>。加水分解乳で発症した例もある。