

0 概要

0.1 研究デザイン

多施設共同調査研究、後方視的コホート観察研究、症例対照研究

0.2 目的

低出生体重児にみられる壊死性腸炎、特発性腸穿孔、胎便関連性腸閉塞、胎便性腹膜炎の周産期背景因子から予防要因・予後因子調査を行い、これら4疾患の診断基準ならびに診療ガイドラインを作成する

0.3 対象

NICUならびに小児外科を擁する国内主要8施設ならびにその関連施設において過去10年間に、本疾患群（壊死性腸炎、特発性腸穿孔、胎便関連性腸閉塞、胎便性腹膜炎）に対して開腹手術を施行した症例。

0.4 調査方法

目標とする症例数は300例で、対象例1例に対して2例のmatched controlをおく。以下にあげる観察項目を診療録より収集して疫学的解析を行い、本疾患群に関連した周産期背景因子ならびに予防要因・予後因子を明らかにする。データ収集は共通のデータセンターを設置したうえで疾患毎に作成した症例調査票(CRF)を用いて行う。

過去10年間に入院した低出生体重児（出生体重1500g以下）のうち、本疾患群で新生児期に開腹手術をうけた症例（ドレナージのみは含まない）を対象とする。開腹時の所見により1．特発性腸穿孔、2．壊死性腸炎、3．胎便関連性腸閉塞、4．胎便性腹膜炎、5．その他器質的疾患に伴う穿孔または分類不能の5群に分けて、同時期のすべての低出生体重児数（出生体重1500g以下）を母数として各疾患の発生率（入院症例を母数とした）を求める。重症合併奇形例、致死の染色体異常（13, 18トリソミー）合併例は除外する。本疾患群1例につき2例のmatched control（週数、体重を合わせた誕生日の近い非穿孔症例：原則として週数±1週、体重±50g、性別は問わない）をおく。

調査項目は以下の6つに分類して収集する

- ① 症例の概要
- ② 出生前母体因子
- ③ 出生後～発症前
- ④ 発症～手術
- ⑤ 中期・長期予後
- ⑥ 施設固有因子

0.5 解析と治療指針の作成

本疾患群とmatched control群においてそれぞれの因子を比較することにより、個々の疾患の背景因子を解析する。

疾患の発生、生存退院、中・長期予後をプライマリアウトカムとして、先にあげた観察項目をCRFに基づき評価して、個々の疾患の予防要因・予後因子を明らかにする。

0.6 調査実施施設

国立成育医療センター
神奈川県立こども医療センター
静岡県立こども病院
名古屋大学医学部付属病院周産母子センター

大阪府立母子保健総合医療センター
兵庫県立こども病院
兵庫医科大学病院
九州大学病院

0.7 問い合わせ先

研究事務局：奥山 宏臣（研究代表者）
兵庫医科大学 小児外科
〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1
TEL: 0798-45-6582 FAX: 0798-45-6581
E-mail: okuyama@hyo-med.ac.jp

1. 背景

1.1. 低出生体重児に見られる消化管穿孔の概要

近年の低出生体重児の出生数は増加傾向にある。周産期医療の進歩により低出生体重児の救命率は改善傾向にあるが、その一方で種々の臓器の未熟性に起因する合併症が周産期医療における大きな課題となってきた。なかでも壊死性腸炎、特発性腸穿孔、胎便関連性腸閉塞、胎便性腹膜炎といった疾患は、低出生体重児によくみられる重篤な消化管合併症であり、生命予後だけでなく長期予後を左右する重要な因子となっている。長期フォローに基づく最近の報告では、救命例の半数以上に精神運動発達遅延がみられることが明らかになってきた。そのため個々の疾患の周産期背景因子の解析からその発症機序を明らかにし、予防法を確立することが低出生体重児全体の予後改善に不可欠である。

1.2. 本研究の位置づけと研究デザイン選択の根拠

本研究では多施設共同により多数の症例を集積して、その周産期背景因子の解析結果に基づく各疾患の診断基準ならびに診療ガイドラインを作成することを目的とした

特発性腸穿孔や胎便関連性腸閉塞は最近提唱された新しい疾患概念である。本研究では、日本小児外科学会の定義に基づき、これらの疾患を明確に区別してその背景因子を解析するという点が特色である。

2. 本研究で用いる疾患定義（手術の肉眼所見で分類する）

主な疾患の定義（日本小児外科学会学術・先進医療検討委員会：超低出生体重児における消化管穿孔の実態調査. 日本小児外科学会誌 46:791-796, 2010）

（原則として手術の肉眼所見で分類する）

① 壊死性腸炎 (NEC)：

(1) 腸管の壊死性変化で、病態の本質は、腸管の未熟性、血行障害、腸内細菌叢の異常などを発症要因とする要因腸管の感染症である。

(2) 病期分類は Bell 分類を基本としている。

② 限局性腸穿孔 (LIP または FIP) ①：

(1) 組織学および臨床上 NEC を認めない限局性腸管穿孔。

(2) NEC との違いは、発症後早期は血液検査で炎症所見を認めず、肉眼的および

組織学的に穿孔部周辺に炎症細胞浸潤を認めない。

(3) 組織学的に筋層が途絶していることが多い。

③ 胎便関連性腸閉塞症 (MRI) ¹⁾ :

(1) 腹部膨満および胎便排泄遅延を特徴とする機能的腸閉塞

(2) 腹部 X 線像で腸ガス像の拡張と蛇行が認められ、注腸造影において下部腸管の狭小像あるいは Microcolon を呈する。

(3) 肉眼的にも結腸の狭小化と小腸に caliber change を認める

④ 胎便性腹膜炎 (MP)

(1) 胎生期に何らかの原因により穿孔した腸管から腹腔内に漏出した胎便により引き起こされる無菌性の化学的腹膜炎

(2) 出生後、腸閉鎖症や腸軸捻転症などの閉塞性病変を認めることが多いが、閉塞性病変も穿孔部位も認めないこともある。

3. 目的

本研究では多施設共同により多数の症例を集積して、その周産期背景因子の解析結果に基づく各疾患の診断基準ならびに診療ガイドラインを作成することを目的とした

3.1. アウトカム

プライマリーアウトカム

- ① 疾患の発症
- ② 短期予後 (生存退院、退院時合併症の有無)
- ③ 中・長期予後 (精神発達遅延、身体発育遅延の有無)

3.2. 予後予測モデルの作成

本研究では、各疾患群を発症した患児集団とコントロール群を比較して予防要因調査を行う。さらに各疾患群に置ける生命予後を解析して予後因子調査を行う。

4. 調査方法

4.1. 対象

NICUならびに小児外科を擁する国内主要8施設ならびにその関連施設における過去10年間に入院した低出生体重児 (出生体重1500g以下) のうち、本疾患群で開腹手術を受けた症例を対象とする。開腹時の所見により1. 特発性腸穿孔、2. 壊死性腸炎、3. 胎便関連性腸閉塞、4. 胎便性腹膜炎、5. その他器質的疾患に伴う穿孔または分類不能の5群に分けて、同時期のすべての低出生体重児数を母数として各疾患の発生率 (疾患の発生率ではなく外科的治療が必要となった症例の発生率) を求める。重症合併奇形例、致死的染色体異常 (13, 18トリソミー) 合併例は除外する。本疾患群1例につき2例のmatched control (週数、体重を合わせた誕生日の近い非穿孔症例: 原則として週数±1週、体重±50g、性別は問わない) をおく。

4.2. 調査手順

以下にあげる観察項目を診療録より収集して疫学的解析を行い、本疾患群の発症機序ならびに予防要因・予後因子を明らかにする。データ収集は共通のデータセンターを設置したうえで疾患毎に作

成した症例調査票 (CRF) を用いて行う。

4.3. 調査項目（詳細は症例調査票に記載）

- ① 症例概要
- ② 出生前母体因子
- ③ 出生後～発症前
- ④ 発症～手術
- ⑤ 中期、長期予後
- ⑥ 施設固有因子

4.4. 記録の保管

データ入力・固定前の CRF およびデータベースは、本研究計画書に記載されている研究者（研究協力者を含む）以外がアクセスできないように、研究事務局で管理・保管する。データ入力・固定後の CRF およびデータベースは、データ固定後最低 5 年間は、研究代表者が所属研究機関（兵庫医科大学）内で厳重に保管する。

4.5. 研究実施計画の遵守と変更

本研究を行う者は、本研究実施計画書を遵守する。

4.5.1. 研究実施計画書の内容変更

解析中もしくは解析終了後に追加調査の必要が生じ、診療情報記録のみが用いられる場合は研究実施計画書の内容変更を行うが、本研究グループとしては各実施施設の IRB 等への審査依頼は行わず、内容変更を報告するのみとする。ただし、研究計画書の内容変更について各研究実施施設の IRB 等の審査承認を要するか否かは、各施設の取り決めに従う。

4.5.2. CRFの修正

試験開始後、CRFに必要なデータ項目の欠落や、不適切なカテゴリ分類等の不備が判明した場合、「4.3. 調査項目」で規定した収集データの範囲を超えない限りにおいて、研究代表者（研究事務局）の判断で CRF の修正を行う。研究実施計画書本文の改訂を要さない CRF の修正は、研究実施計画書の変更とはみなさない。CRF の修正に関する IRB 等への報告や改訂申請の要否は、各研究実施施設の規定に従う。

5. 疾患別の背景解析

5.1. 各疾患の背景因子の解析

各疾患群の背景因子をコントロール群と比較して、各疾患の発症要因を明らかにする。

5.2. 各疾患の予防要因・予後因子調査

生存退院ならびに合併症なき退院をプライマリアウトカムとして先にあげた観察項目を CRF に基づき評価して、個々の疾患の予防要因・予後因子を解析する。Logistic 回帰分析。

6. 疾患別治療指針の作成

6.1. 各疾患概念の確立（各疾患定義の見直し）

特発性腸穿孔や胎便関連性腸閉塞を含めた本疾患群の診断基準の作成、個々の疾患概念の確立

6.2 各疾患の診療ガイドラインを作成

各疾患の予防要因・予後因子調査の結果をもとに、日本小児外科学会と協力して診療ガイドラインを作成

7. 倫理

本研究は、「ヘルシンキ宣言」および「疫学研究に関する倫理指針」（平成19年度文部科学省・厚生労働省告示第1号：

<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/ekigaku/0504sisin.html>）に従って実施する。

7.1. 研究参加のメリットとデメリット

メリット：本研究は後方視的観察研究であり、患者に直接のメリットはない。

デメリット：調査対象とする情報は全て診療録から収集し、患者への直接介入は行わない。従って患者の個人情報保護は保護されることとなり、患者に直接のデメリットもない。

7.2. インフォームド・コンセント

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」第3の1の(2)の②のイ「人体から採取された資料を用いない場合」の「既存資料等のみを用いる観察研究の場合」に該当するため、研究対象者からの同意取得は必ずしも必要としない。ただし研究に関する情報公開は、8.5.に示す通り行う。

7.3. 研究参加の自由と撤回

本研究は既存資料のみを用いる観察研究であり、研究対象者に危険・不利益が及ぶ可能性はないと考えられる。しかし、研究対象者がこの研究の実施を認知し、研究参加の撤回を希望した場合、研究結果公表前であれば、調査票を破棄し、集計結果から除外する。調査実施施設は各施設にある対応表をもとに、消去するデータを確認し、研究代表者に連絡することによって行われる。

7.4. プライバシーの保護と患者識別

研究対象者の氏名、イニシャル、カルテIDはCRFには記載しない。CRFに含まれる患者識別情報は、アウトカムや背景因子として研究に必要な性別と生年月日に限られる。CRF送付先となる研究事務局は、各調査実施施設のカルテ情報にアクセスすることはできず、個人を同定できるような情報は入手できない。また、施設名や生年月日など、個人同定が可能な情報の公表は行わない。

注：一般に研究を行う際、実施施設間での情報の授受が発生するが、その際対象者の取り違えを防ぐため、授受される情報に個人識別情報を含めることが必須とされる。本研究では、各調査実施施設で対象者に研究用の識別番号を付与し、それを個人識別情報として用いる。研究用の識別番号と対象者の診療情報とを連結可能にするための対応表は、各調査実施施設で責任医師が管理・保管する。

7.5. 研究に関する情報公開

本研究は介入を行わない観察研究であり、個々の対象患児の治療経過の詳細を公表することは予定していないが、研究内容についての情報公開は行う。本研究の内容、個人情報に関する研究対象者からの依頼・苦情・問い合わせ等への初期対応は、各調査実施施設

設の責任医師が行うこと、本研究が公的助成金で行われていることなどを、研究代表者がもつホームページに掲載する。

7.6. 研究実施施設の倫理審査委員会（IRB）の承認

研究参加開始時の承認：本研究への参加に際し、本研究実施計画書は対象患者の登録開始前に各研究実施施設の IRB等で承認されなければならない。IRB等の承認が得られたら、各研究実施施設は直ちに IRBの承認書の写しを研究代表者に送付する。IRBの承認書は、各研究実施施設で責任を持って保管する。

7.7. 費用負担

平成25年度厚生労働科学研究補助金（難治性疾患克服研究事業）を使用するため、患者に費用負担は発生しない。

8. 研究組織

8.1. 本研究を実施する研究班

本研究は下記の研究班が施行する。研究班を構成する研究代表者・研究分担者、研究協力者を研究者とする。

厚生労働省 難治性疾患克服研究事業：「低出生体重児の消化管機能障害に関する周産期背景因子の疫学調査研究」（25140101）

8.2. 研究代表者

研究代表者：奥山 宏臣

兵庫医科大学 小児外科

〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1

TEL: 0798-45-6582 FAX: 0798-45-6581 E-mail: okuyama@hyo-med.ac.jp

本研究の責任者。本研究の発案、運営・管理および資金等に関する文書作成の最終責任を負う。また、本研究実施計画書の各章で規定する業務を行う。

8.3. 研究事務局

研究事務局：藤田 亜希子

兵庫医科大学 小児外科 研究支援者

〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1

TEL: 0798-45-6582 FAX: 0798-45-6581 E-mail: ak-fujita@hyo-med.ac.jp

研究実施施設間の連絡調整、調査実施施設への連絡、調査実施施設からの調査票の回収・請求、調査票からのデータ入力、入力データのクリーニング、総括報告書の作成、調査中に生じたプロトコル解釈上の疑義の調整等の業務を行う。

8.4. 研究実施施設と研究分担者

施設名（医療機関）	科名	責任医師	代表・分担
兵庫医科大学	小児外科	奥山宏臣	代表
国立成育医療研究センター	新生児科	藤永英志	分担
神奈川県立こども医療センター	外科	武 浩志	分担
静岡県立こども病院	小児外科	漆原直人	分担
名古屋大学医学部付属病院総合周産期母子医療センター	新生児科	早川昌弘	分担
大阪府立母子保健総合医療センター	新生児科	白石 淳	分担
兵庫県立こども病院	小児外科	横井暁子	分担
九州大学大学院医学研究院	小児外科学分野	田口智章	分担
大阪市立大学大学院医学研究科	公衆衛生学	大藤さとし	分担
日本大学医学部	小児外科	大橋研介	分担

8.5. 調査実施施設

調査実施施設の業務は、症例の選定およびCRF の作成（記入）・修正とする。

8.6. 研究協力者

九州大学大学院医学研究院	小児外科学分野	江角元史郎
九州大学病院	小児科	落合正行
静岡県立こども病院	小児外科	三宅 啓
静岡県立こども病院	新生児未熟児科	野上勝司
大阪府立母子保健総合医療センター	小児外科	田附裕子
大阪府立母子保健総合医療センター	新生児科	岡崎容子
国立成育医療研究センター	外科	佐藤かおり
兵庫医科大学	小児科	皆川京子
兵庫医科大学	小児科	三崎真生子
兵庫医科大学	小児外科	野瀬聡子

9. 研究結果の発表

主たる研究論文および分担研究論文は、解析終了後に英文・邦文学術誌に投稿する。筆頭著者は、原則として主たる研究または分担研究をそれぞれ行ったものとする。また共著者は、原則として研究実施施設の8名の責任医師および各分担研究における研究協力者とする。但し、共著者は1施設3名までとし、当該学術誌の投稿規定に著者数の制限がある場合は、その制限に従うものとする。著者の順位の原則は特に定めないが、主たる研究または各分担研究における貢献度に応じて、筆頭著者が判断するものとする。全ての論文は投稿前に共著者が論文内容を確認し、発表内容に合意するものとする。内容に関して異議のある研究者とは議論を行い、それでも合意が得られない場合、その研究者を共著者に含めるかどうかは研究代表者が判断する。

主たる研究結果、および各分担研究結果を学術集会で発表する場合、原則として抄録提出前に、研究実施施設の8名の責任医師が抄録内容を確認し、内容に合意するものとする。ただし、個々の学会発表の準備および内容については、各発表者が責任をもつ。

10. 参考文献

1. 日本小児外科学会学術・先進医療検討委員会：超低出生体重児における消化管穿孔の実態調査. 日本小児外科学会誌 46:791-796, 2010
2. Okuyama H, Kubota A, Oue T, Kuroda S, Ikegami R, Kamiyama M: A comparison of the clinical presentation and outcome of focal intestinal perforation and necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight neonates. *Pediatric Surgery International* 18: 704-706, 2002
3. Kubota A, Shiraishi J, Kawahara H, Okuyama H, Yoneda A, Nakai H, Nara K, Kitajima H, Fujimura M, Kuwae Y, Nakayama M: Meconium-related ileus in extremely low-birth-weight neonates: etiological considerations from histology and radiology. *Pediatr Int* 2011;53:887-91.
4. Fox TP, Godavitarne C: **What really causes necrotising enterocolitis?**, *ISRN Gastroenterol.* 2012;2012:628317. Epub 2012 Dec 17.
5. Gephart SM, McGrath JM, Effken JA, Halpern MD: **Necrotizing enterocolitis risk: state of the science.** *Adv Neonatal Care.* 2012 Apr;12(2):77-87; quiz 88-9.
6. 窪田昭男、川原央好、奥山宏臣、清水義之、渡邊高士、山中宏晃、谷岳人、桑江優子、中山雅弘：Meconium-related ileus の組織と病態 小児外科 38：609-614、2006
7. 奥山宏臣、佐々木隆士、清水義之、窪田昭男、川原央好、長谷川利路、米田光宏、野瀬恵介、三

谷泰之、野村元成、白石淳、北島博之 子宮内発育遅延症例における胎便関連性腸閉塞 小児外科 2009 41: 500-503

8. 奥山宏臣, 佐々木隆士, 清水義之, 窪田昭男, 川原央好, 長谷川利路, 米田光宏, 野瀬恵介, 三谷泰之, 野村元成, 白石淳, 北島博之, 藤村正哲. 胎児発育不全における消化管機能障害—消化管穿孔ならびに胎便関連性腸閉塞に関する検討—. 周産期学シンポジウム 2009;27:43-6.

症例調査票

Ver.1.7 2013.9.9

施設名	
※その他の場合	
施設内管理番号	-
	(例)兵医-05 カルテ番号は使用不可。各施設内で患者様を特定できるような対照表を厳重に管理してください。
調査票作成日	年 月 日
調査票作成者	科

- ※ 背景項目が入力項目です。
 ブルダウンによる選択、あるいは直接入力をお願いします。
- 背景項目は、入力しない項目です。
 入力されませんようお願いします。
- ※ 入力にあたっては、Excel2007、Excel2010、Excel2013をご使用下さい。
 尚、拡張子は.xlsxですので、変更なさいませんようお願いします。

対象:

- 1) 2003年1月1日～2012年12月31日に器質的疾患を伴わない腸穿孔または腸閉塞に対して生後28日未満に開腹術を施行した症例。ドレナージのみ、非開腹症例は含まない。
- 2) 出生体重1500g以下。
- 3) 致死的染色体異常(13,18トリソミー)は除く。
- 4) 日付は西暦で記入
- 5) 対象症例1例につき2例のmatched control
 (週数、体重を合わせた誕生日の近い非穿孔症例:週数±1週、体重±50g、性別不問)
- 6) 患者のID、氏名など個人を特定できる情報は記載しない
- 7) 疾患分類の定義(原則として手術肉眼所見で分類する):
 - ① 壊死性腸炎(NEC):
 - (1) 腸管の壊死性変化で、病態の本質は、腸管の未熟性、血行障害、腸内細菌叢の異常などを発症要因とする要因腸管の感染症である。
 - (2) 病期分類は Bell 分類を基本としている。
 - ② 限局性腸穿孔(LIP または FIP) 1):
 - (1) 組織学的および臨床 NEC を認めない限局性腸管穿孔。
 - (2) NECとの違いは、発症後早期は血液検査で炎症所見を認めず、肉眼的および組織学的に穿孔部周辺に炎症細胞浸潤を認めない。
 - (3) 組織学的に筋層が途絶していることが多い。
 - ③ 胎便関連性腸閉塞症(MRI)1):
 - (1) 腹部膨満および胎便排泄遅延を特徴とする機能的腸閉塞
 - (2) 腹部 X 線像で腸ガス像の拡張と蛇行が認められ、注腸造影において下部腸管の狭小像あるいは Microcolon を呈する。
 - (3) 肉眼的にも結腸の狭小化と小腸に caliber change を認める
 - ④ 胎便性腹膜炎(MP)
 - (1) 胎生期に何らかの原因により穿孔した腸管から腹腔内に漏出した胎便により引き起こされる無菌性の化学的腹膜炎
 - (2) 出生後、腸閉鎖症や腸軸捻転症などの閉塞性病変を認めることが多いが、閉塞性病変も穿孔部位も認めないこともある。
 - ⑤ Matched control
 週数、体重、性別を合わせた誕生日の近い非穿孔、非開腹症例
 (週数、体重を合わせた誕生日の近い非穿孔症例:週数±1週、体重±50g、性別不問)
 - ⑥ その他
 上記5つの分類のどれにも分類できない症例。分類できない理由を記載する。

I 症例の概要(症例・コントロールとも記入)

1) 出生日		年		月		日
2) 入院日		年		月		日
日齢自動計算						
3) 在胎週数		週		日		
妊娠初期の超音波による在胎期間の確認						
4) 出生体重		g				
5) 出生身長		cm				
6) 出生頭囲		cm				
7) 性別						
8) 分娩様式						
9) 院外出生						
10) 先天異常						

(生命予後に影響を与える可能性があるMajorな先天異常の合併の有無を記入)

先天異常疾患名	
11) 疾患の分類	
その他の場合、分類できない理由を記載	

matched controlの場合

① 対応する症例の施設内管理番号		-		(例: 兵医-05)		
② 病名						
③ MRIの有無						
④ 初回排便日		年		月		日
日齢自動計算						

Ⅱ 出生前母体因子(症例・コントロールとも記入)

1) 出産時母親年齢		歳	
2) 妊娠分娩歴 (今回の妊娠・分娩を含まず)	G		P
3) 胎児数			
双胎の場合			
① 絨毛膜／羊膜			
② TTTSの有無			
③ TTTSに対するレーザー治療			
4) 胎盤早期剥離			
5) 臍帯脱出			
6) 糖尿病			
7) 妊娠高血圧			
8) 子癇発作			
9) 喫煙歴			
10) 臨床的絨毛膜羊膜炎			
11) 組織学的絨毛膜羊膜炎			
12) 組織学的絨毛膜羊膜炎分類			胎盤病理組織分類(Blancの分類)
13) 前期破水			
14) 母体ステロイド投与			
15) 母体基礎疾患の有無		あり:疾患名	

Ⅲ 出生後～発症前(コントロールは“出生後～生後28日未満”)

1) Apgar score 1分		点	不明	<input type="checkbox"/>
2) Apgar score 5分		点	不明	<input type="checkbox"/>
3) 蘇生時酸素使用				
4) 蘇生時気管挿管				
5) 臍動脈カテーテル				
6) 臍静脈カテーテル				
7) RDS				
8) 遷延性肺高血圧症				
9) 酸素投与				
10) 人工換気療法				
11) 一酸化窒素療法				
12) サーファクタント投与				
13) ステロイド全身投与				
14) 動脈管開存症(症候性)				
ありの場合				
① 治療的インダシン使用				
② PDA結紮術				
15) 敗血症				
16) 髄膜炎				
17) 骨髄炎				
18) 胎便排泄遅延(初回24時間以降)				
19) グリセリン浣腸				
20) ガストロ注腸				
21) 経腸栄養				
22) Probiotics 投与		あり: 投与内容		
23) 消化管出血の既往				
24) 多血症(Ht \geq 70%)				
25) 輸血				
26) 交換輸血				

	回	不明	<input type="checkbox"/>
他			

IV 発症～手術所見(症例のみ記入)

1) 発症日 年 月 日
日齢自動計算 日

2) 症状

① イレウス	<input type="text"/>	
② free air	<input type="text"/>	
③ 腹満	<input type="text"/>	
④ 嘔吐	<input type="text"/>	
⑤ 体温異常	<input type="text"/>	
⑥ 他	<input type="text"/>	あり <input style="width: 150px;" type="text"/>

3) レントゲン所見

① gasless	<input type="text"/>	
② 拡張腸管	<input type="text"/>	
③ free air	<input type="text"/>	
④ 壁内ガス	<input type="text"/>	
⑤ 門脈ガス	<input type="text"/>	
⑥ 他	<input type="text"/>	あり <input style="width: 150px;" type="text"/>

4) 術直前検査

① WBC	<input type="text"/>	/mm ³
② plt	<input type="text"/>	× 10 ⁴ /mm ³
③ CRP	<input type="text"/>	mg/dℓ

5) 手術日

① 初回	<input type="text"/> 年	<input type="text"/> 月	<input type="text"/> 日	
				<small>日齢自動計算</small>
② 2回目	<input type="text"/> 年	<input type="text"/> 月	<input type="text"/> 日	
				<small>日齢自動計算</small>
③ 3回目以降	<input type="text"/> 年	<input type="text"/> 月	<input type="text"/> 日	
				<small>日齢自動計算</small>

6) 手術術式("ドレナージのみ"以外は複数選択可、腸瘻閉鎖は別項目)

① 初回	<input type="text"/>	腸切除	<input type="checkbox"/> 瘻	<input type="checkbox"/> 合	<input type="checkbox"/> 合	<input type="checkbox"/> 便栓除去	<input type="checkbox"/>
② 2回目	<input type="text"/>	腸切除	<input type="checkbox"/> 瘻	<input type="checkbox"/> 合	<input type="checkbox"/> 合	<input type="checkbox"/> 便栓除去	<input type="checkbox"/>
③ 3回目以降	<input type="text"/>	腸切除	<input type="checkbox"/> 瘻	<input type="checkbox"/> 合	<input type="checkbox"/> 合	<input type="checkbox"/> 便栓除去	<input type="checkbox"/>

7) 初回開腹時の手術所見

① 麻酔方法	<input type="text"/>	
② 腹水	<input type="text"/>	
③ 腹水培養	<input type="text"/>	あり:結果 <input style="width: 150px;" type="text"/>
④ 穿孔部位	<input type="text"/>	
⑤ 穿孔数	<input type="text"/>	
⑥ 胎便栓による閉塞	<input type="text"/>	
⑦ caliber change	<input type="text"/>	あり:穿孔部位との関係 <input style="width: 150px;" type="text"/>
⑧ 術中合併症(重篤)	<input type="text"/>	あり <input style="width: 150px;" type="text"/>

8) 穿孔部組織所見

ありの場合以下を選択

① 神経節細胞の異常	<input type="checkbox"/>	
② 炎症細胞の浸潤	<input type="checkbox"/>	
③ 組織壊死	<input type="checkbox"/>	
④ 筋層欠損	<input type="checkbox"/>	
⑤ 細菌/真菌の浸潤	<input type="checkbox"/>	
⑥ その他	<input type="checkbox"/>	内容記載 <input style="width: 250px;" type="text"/>

9) 腸瘻閉鎖

① 腸瘻閉鎖	<input type="text"/>	
② 腸瘻閉鎖時期	<input type="text"/> 年	<input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日
		<small>日齢自動計算</small>
③ 腸瘻閉鎖時体重	<input type="text"/>	kg

V手術後～退院時まで(コントロールは“生後0日～退院時まで”)

1) 術後経腸栄養開始日	<input type="text"/> 年	<input type="text"/> 月	<input type="text"/> 日	
		日齢自動計算		
2) 経腸栄養100ml/kg/day到達日	<input type="text"/> 年	<input type="text"/> 月	<input type="text"/> 日	
		日齢自動計算		
3) 入院中酸素投与日数	<input type="text"/>			
4) 入院中人工換気日数	<input type="text"/>			
5) 入院中n-CPAP使用日数	<input type="text"/>			DPAPおよびSiPAP含む
6) 慢性肺疾患(日齢28の酸素投与)	<input type="text"/>			
7) 慢性肺疾患(修正36週の酸素投与)	<input type="text"/>			
8) 慢性肺疾患ステロイド療法	<input type="text"/>			
9) 脳室内出血	<input type="text"/>			
10) 脳室内出血重症度	<input type="text"/>			
11) 脳室周囲白質軟化症	<input type="text"/>			

VI退院／転院の有無、退院時の状態(症例・コントロールとも記入)

1) 退院／入院中／転院

2) 死亡退院

3) 退院／転院日／入院確認日

年

月

日

日齢自動計算

日

(死亡退院は死亡日を、入院中の場合は最終入院確認日を記載)

4) 退院(転院)時体重

Kg

5) 退院(転院)時身長

cm

6) 退院(転院)時頭囲

cm

7) 退院(転院)時HOT

8) 退院(転院)時気管切開

9) 退院(転院)時聴力異常

10) 退院(転院)時経管／胃瘻栄養

Ⅱ 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

消化管機能障害を合併した極低出生体重児の生命予後に関する検討

研究分担者 田口智章 九州大学大学院医学研究院小児外科学分野 教授
研究分担者 大藤さとし 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 講師
研究協力者 落合正行 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 助教
研究協力者 江角元史郎 九州大学大学院医学研究院小児外科学分野 助教

研究要旨

【研究目的】 極低出生体重児の壊死性腸炎（NEC）、胎便関連性腸閉塞（MRI）、特発性腸穿孔（FIP）、胎便性腹膜炎（MP）などの消化管機能障害は児の生命予後、長期予後に多大な影響を及ぼす。これら4疾患は新生児外科手術の対象となるが、本邦での疾患の予後はこれまで解析されていない。本研究ではこれら症例の背景因子を解析することにより、各疾患における生命予後とその危険因子を明らかにすることを目的とした。

【研究方法】 2003年1月～2012年12月にNICUと小児外科を擁する国内主要11施設に入院をした極低出生体重児（出生体重1500g以下）のうち、NEC、MRI、FIP、MPなどの消化管機能障害を呈し、開腹手術を行った症例を対象とした。診療録に基づき後方視的に調査を行い、そのデータの中から生命予後とその背景因子について検討を行った。各症例について、在胎期間と出生体重が適合（マッチング）した2例の消化管機能障害非手術例を対照として対照群を設定し、症例対照研究を行った。

【研究結果】 国内11施設から登録を得た症例150例、対照293例の合計443例のデータを解析対象とした。対象症例の疾患内訳は、NEC44例、MRI42例、FIP47例、MP9例、その他8例であった。疾患群と対照群の在胎期間は、それぞれ 26.7 ± 2.5 週、 26.5 ± 2.6 週、出生体重は 790 ± 256 g、 794 ± 257 gであり、マッチング変数とした在胎期間および出生体重は両群間で差はみとめなかった。

結果より算出した1年生存率は、NEC61%、FIP82%、MRI77%、MP78%、対照群93%であり、対照群との比較では、NEC、MRIの生存率が有意に低かった。（それぞれ $p < 0.001$ 、 $p = 0.006$ ）極低出生体重児における消化管機能障害の合併は、有意に生命予後を悪化させると考えられた。また、各群の5年生存率は1年生存率とほぼ同一であり、1歳をすぎれば死亡リスクは低下すると考えられた。各疾患群における解析では、FIP症例のみにおいて出生体重が600g以下で有意（ $p = 0.004$ ）に死亡退院が多かった。MRI、NEC、MPでは出生体重、出生週数と死亡との相関は認められなかった。FIPの予後が児の未熟性と強く相関し、また、NEC、MRIにおいては他の予後因子が存在することを示唆すると考えられた。

【結論】 本研究の結果、極低出生体重児における消化管機能障害の合併は生命予後を悪化させることに加え、その予後不良因子は疾患ごとに異なることが明らかとなった。本研究結果をもとに、各疾患の治療プロトコル作成と前向き臨床研究の計画を行い、疾患予後の改善を目的とした診療ガイドライン作成を行う必要がある。

A. 研究目的

近年の周産期医療の進歩により極低出生体重児の救命率は著しく向上した。しかしながら、未熟性に起因する種々の合併症については未だ解決すべきことが多い。特に壊死性腸炎（NEC）、胎便関連性腸閉塞

（MRI）、特発性腸穿孔（FIP）、胎便性腹膜炎（MP）は早産児、極低出生体重児に合併する消化管機能障害であり、極低出生体重児における死亡率の高さとその改善は、新生児外科が直面した課題であるといえる。しかし、これら4疾患の診断方法、手術方法、治療方法について一定したプロトコルは作成されておらず、各疾患における生命予後、危険因子を含め、これまで本邦では調査・報告されていなかった。本研究はこれら症例の背景因子を解析することにより、各疾患における生命予後とその危険因子を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

新生児集中治療室、小児外科を擁する国内主要11施設（安城更生病院、大阪府立母子保健総合医療センター、神奈川県立こども医療センター、九州大学病院、国立成育医療研究センター、静岡県立こども病院、名古屋第一赤十字病院、名古屋大学医学部附属病院、日本大学医学部附属板橋病院、兵庫医科大学、兵庫県立こども病院）において、以下に示す1)～3)の条件を満たすNEC、MRI、FIP、MPを対象とした。

- 1) 2003年1月1日～2012年12月31日に器質的疾患を伴わない腸穿孔または腸閉塞に対して生後28日未満に開腹術を施行した症例。ドレナージのみ、非開腹症例は含まない。
- 2) 出生体重1500g以下。
- 3) 致死的染色体異常（13,18トリソミー）は除く。

NEC、MRI、FIP、MPの定義は以下の1)～4)とした。

- 1) NEC：腸管の壊死性変化で、病態の本質は、腸管の未熟性、血行障害、腸内細菌叢の異常などを発症要因とする要因腸管の感染症である。病期分類はBell分類を基本とする。
- 2) FIP：組織学および臨床上で壊死性腸炎を認めない限局性腸管穿孔で、壊死性腸炎との違いは発症後早期においては血液検査で炎症所見を認めず、肉眼的および組織学的に穿孔部周辺に炎症細胞浸潤を認めないことである。組織学的に筋層が途絶していることが多い。
- 3) MRI：腹部膨満および胎便排泄遅延を特徴とする機能的腸閉塞で、腹部X線像で腸ガス像の拡張と蛇行が認められ、注腸造影において下部腸管の狭小像あるいはmicrocolonを呈する。肉眼的にも結腸の狭小化と小腸にcaliber changeを認める。
- 4) MP：胎生期に何らかの原因により穿孔した腸管から腹腔内に漏出した胎便により引き起こされる無菌性の化学的腹膜炎であり、出生後、腸閉鎖症や腸軸捻転症などの閉塞性病変を認めることが多いが、閉塞性病変も穿孔部位も認めないこともある。

対象症例1例につき2例の対照（週数（ ± 1 週）と体重（ ± 50 g）を合わせた非手例）を設定し、症例対照研究を行った。観察項目は、疾患名、在胎期間、出生体重、死亡退院の有無、死亡確認日齢、最終生存確認日について検討を行った。

統計学的検討については、名義変数はFisherの直接確率法を用い算出し、生存率/生存曲線はKaplan-Meier法を用いて算出した。生存曲線の検定はLog rank検定にて行

い、有意水準は $p<0.05$ とした。また生命予後については比例ハザードモデルでの比較も行い、95%信頼区間と p 値を算定。 $P<0.05$ を統計学的有意差ありとした。

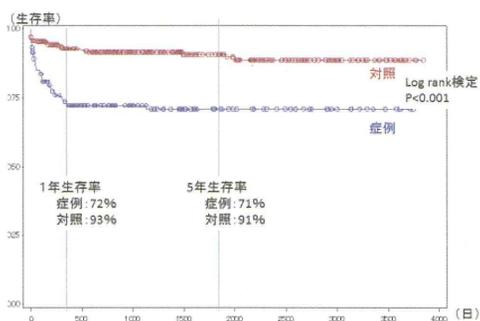
本研究は、研究代表者ならびに研究分担者の所属する各研究施設の倫理委員会の承認を得たうえで実施した。

C. 研究結果

1. 国内 11 施設から登録を得た症例 150 例、対照 293 例の合計 443 例のデータを解析対象とした。対象症例の疾患内訳は、NEC 44 例、MRI 42 例、FIP 47 例、MP 9 例、その他 8 例であった。疾患群と対照群の在胎期間は、それぞれ 26.7 ± 2.5 週、 26.5 ± 2.6 週、出生体重は $790 \pm 256g$ 、 $794 \pm 257g$ であり、マッチング変数とした在胎期間および出生体重は両群間で差はみとめなかった。

2. 症例・対象の生命予後

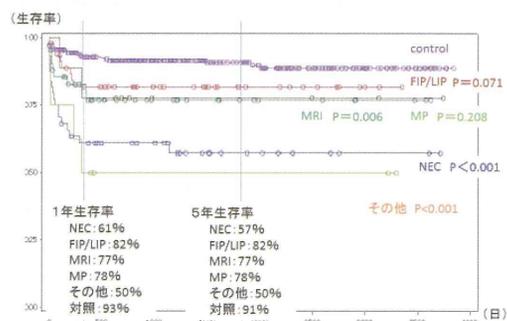
図 1：症例・対象の生命予後



今回集計した症例と対照全体について、Kaplan-Meier法を用いて生命予後を解析した。(図1) 消化管機能障害を呈し、開腹術を行われた症例群は1年生存率72%、5年生存率71%であった。これは消化管機能障害に対して手術を行わなかった対照群が1年生存率93%、5年生存率91%だったのと比較して有意に低い結果となった。(P<0.001)

症例群における生存率の低下は生後1年までが急峻であり、その後は平坦となっており、1年生存率と5年生存率はほぼ同じであった。1歳まで生存すれば生命予後の危機は減少すると推測された。

図2：疾患別の生命予後



疾患別に同様の解析を行った結果を(図2)に示す。今回集計した4疾患に加え、集計時に分類不能とした「その他」の計5群について解析を行った。1年生存率はNEC群が61%と4疾患中最も低く、MRI群で77%、MP群で78%、FIP/LIP群で82%、となった。

また、その他として集計された症例数は8例であったが、1年生存率は50%であった。(その他の内訳は小腸軸捻転、総腸間膜症/空腸捻転、胃穿孔/術後癒着性イレウス、中腸軸捻転、腸重積、腸管Mucor症(NEC様)、内ヘルニアであり、代表4疾患と比較しても重症度が高かったと考えられた。)

各症例の予後を比例ハザードモデルで比較した結果を(表1)に示す。対照群を1とした時のハザード比は症例群全体で3.46 (p<0.001)、NEC 7.84 (p<0.001)、FIP 2.62 (P=0.095)、MRI 2.09 (P=0.149)、MP 判定不能、その他 6.00 (P=0.121)であった。比例ハザードモデルにおいては、対照群と比較して、症例全体、NECの生命予後が有意に