

表1. 疾患別の死亡率を比較

項目	人数	死亡数 / 追跡期間(日)	死亡率 (/1,000人日)	ハザード比 (95%信頼区間)	P値**
症例・対照の別	対照 症例	293 150	26 / 408,815.5 41 / 158,160	1.00 3.46 (2.11-5.65)	<0.001
疾患名	NEC FIP MRI MP その他*	44 47 42 9 8	18 / 40,197 8 / 55,493 9 / 41,738 2 / 12,841 4 / 7,891	0.448 0.144 0.216 0.156 6.00 (0.62-57.7)	<0.001 0.095 0.149 Not applicable 0.121

*小腸軸捻転 1人、総腸間腹症/空腸捻転 1人、胃穿孔/術後癒着性イレウス 1人、中腸軸捻転 1人、腸重積 1人、腸管Mucor症 (NEC様) 1人、内ヘルニア 1人、穿孔場所不明 1人

**マッチングを考慮した比例ハザードモデルにより、ハザード比(95%信頼区間)およびP値を算出。

不良であると判定された。

3. 各疾患の解析

本解析では、生存の有無（死亡退院の有無）と、出生週数、出生体重の相関に重点をおき解析を行った。

出生週数、出生体重について、IUGRの診断基準を参考に2003年に日本超音波学界から公示された「超音波胎児計測の標準化と日本人の基準値」と照らし合わせ、-1.5SD以下となる児の数を疾患ごとに現したものを表に示す。(表2)

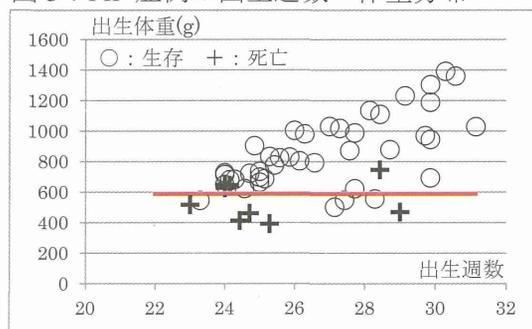
表2: 各疾患におけるの IUGR 児の割合

	症例数	-1.5SD 以下	%
NEC	44	8	18%
MRI	48	26	54%*
FIP	50	13	26%
MP	10	4	40%

MRIにおける体重-1.5SD以下の児は54%であり、これは、NECの18%、FIPの26%と比較して有意に多い結果となった。

また、生存の有無では各疾患の生存症例、死亡症例の出生週数、出生体重を検討したところ、FIP症例の死亡は出生体重の小さい児に集中しており、出生体重600gを基準とした場合、それ以下の症例の死亡が有意に多かった。(図3、表3)

図3: FIP 症例の出生週数・体重分布



(※出生体重 600g を赤線で示している。)

表3: FIP 症例の予後

(出生体重 600g を基準として)

	600g 以上	600g 未満
生存	38	4
死亡	3	5
合計	41	9
死亡率	7%	56%*

(*p=0.004)

NEC、MRIの症例にはそのような相関は認めなかった。(図4、図5)

図4: NEC 症例の出生週数・体重分布

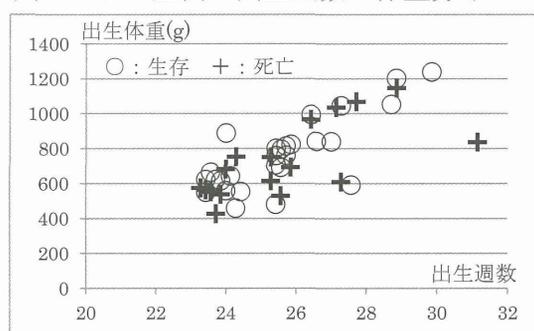
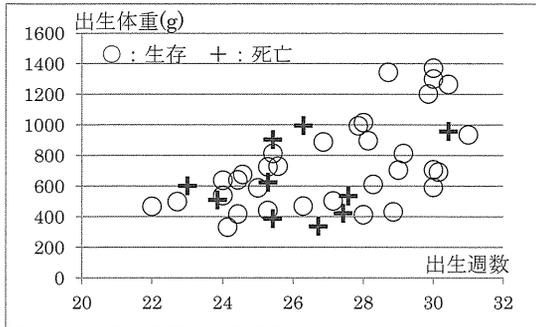


図 5 : MRI 症例の出生週数・体重分布



D. 考察

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が改善傾向にある一方で、これら極低出生体重児における消化管機能障害を経験する頻度も増加してきた。消化管機能障害が極低出生体重児の予後不良因子であることについては、以前より報告されているが、今回のように開腹時の所見に基づいた疾患別の症例対象研究の報告はなく、個々の疾患ごとの生命予後についてもまとめて比較されたものはなかった。

今回の研究の結果、開腹手術を行われた NEC、MRI、FIP、MP において、NEC が最も生命予後が不良であり、MRI では IUGR 児の割合が多かったが、これらの群で出生体重と生命予後に直接の相関は認められなかった。一方、FIP では出生体重 600g 以下の児の生命予後が有意に不良であったことが明らかになった。これら結果は、FIP における生命予後が児の未熟性と強く相関するのに対し、NEC、MRI においては他の予後因子が存在することを示唆していると考えられた。極低出生体重児における消化管機能障害の生命予後は不良であるため、疾患・病態ごとの発症因子、予後因子を検討し、それらの病態にあわせた診断・治療のプロトコルの作成、診療ガイドラインの作成が必要であると考えられた。

E. 結論

今回の検討結果から、極低出生体重児に消化管機能障害が発症すると、生命予後が悪化することに加え、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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Nagata K, Usui N, Kanamori Y, Takahashi S, Hayakawa M, Okuyama H, Inamura N, Fujino Y, Taguchi T. The current profile and outcome of congenital diaphragmatic hernia: A nationwide survey in Japan. *J Pediatr Surg* 48(4):738-44, 2013
- Takahashi S, Sago H, Kanamori Y, Hayakawa M, Okuyama H, Inamura N, Fujino Y, Usui N, Taguchi T. Prognostic factors of congenital diaphragmatic hernia accompanied by cardiovascular malformation *Pediatr Int* 55(4):492-7, 2013
- Nagata K, Esumi G, Teshiba R, Kinoshita Y, Taguchi T. Current profile and outcome of 100 esophageal atresia patients in the Kyushu area of Japan *Open Journal of Pediatrics* 3 (3):239-242, 2013
- Yoneda A, Usui N, Taguchi T, Kitano Y, Sago H, Kanamori Y, Nakamura T, Nosaka S, Oba MS. Impact of the histological type on the prognosis of patients with prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: the results of a

- nationwide Japanese survey. *Pediatr Surg Int* 29(11) : 1119-1125, 2013
5. Watanabe Y, Kanamori Y, Uchida K, Taguchi T. Isolated hypoganglionosis: results of a nationwide survey in Japan. *Pediatr Surg Int* 29(11) : 1127-1130, 2013
 6. Usui N, Nagata K, Hayakawa M, Okuyama H, Kanamori Y, Takahashi S, Inamura N, Taguchi T. Pneumothoraces As a Fatal Complication of Congenital Diaphragmatic Hernia in the Era of Gentle Ventilation. *Eur J Pediatr Surg*, 2013
 7. 宗崎 良太, 木下 義晶, 臼井 規朗, 左合 治彦, 左 勝則, 米田 光宏, 中村 知夫, 野坂 俊介, 金森 豊, 齊藤 真梨, 北野 良博, 田口 智章. 胎児診断された仙尾部奇形腫の胎児治療の適応と予後 *小児外科* 45 (1) : 74-79, 2013
 8. 木下 義晶, 手柴 理沙, 江角元史郎, 永田公二, 田口 智章. 当科における腹壁破裂の治療戦略 *日本周産期・新生児医学会雑誌* 49(1) : 40-42, 2013
 9. 臼井 規朗, 早川 昌弘, 奥山 宏臣, 金森 豊, 高橋 重裕, 稲村 昇, 藤野裕士, 田口 智章. 新生児横隔膜ヘルニア全国調査からみた治療方針の収束化と施設間差異 *日本周産期・新生児医学会雑誌* 49(1) : 149-152, 2013
2. 学会発表
 1. 家入里志, 手柴理沙, 永田公二, 三好きな, 田口智章. 本邦における Immaturity of Ganglia の病態と臨床像—厚労科研全国 2 次調査結果より—. 第 25 回日本小腸移植研究会. 平成 25 年 3 月 16 日, 福岡.
 2. 永田公二, 林田 真, 手柴理沙, 江角元史郎, 柳 佑典, 増本幸二, 田口智章. 腸管機能不全長期生存例の問題点. 第 25 回日本小腸移植研究会. 平成 25 年 3 月 16 日, 福岡.
 3. 永田公二, 林田 真, 手柴理沙, 江角元史郎, 柳 佑典, 増本幸二, 田口智章. 当科における超短腸症候群の栄養管理の実際. 第 25 回日本小腸移植研究会. 平成 25 年 3 月 16 日, 福岡.
 4. 永田公二, 手柴理沙, 江角元史郎, 木下義晶, 田口智章. 当科における最近の新生児外科疾患の治療戦略. 第 113 回日本外科学会定期学術集会 平成 25 年 4 月 11~13 日, 福岡.
 5. 永田公二, 臼井規朗, 金森 豊, 早川昌弘, 奥山博臣, 稲村 昇, 中村智夫, 高橋重裕, 増本幸二, 漆原直人, 川滝元良, 木村 修, 横井暁子, 照井慶太, 田附裕子, 田口智章. 新生児横隔膜ヘルニア研究班における多施設共同研究の取り組み. 第 50 回日本小児外科学会学術集会. 平成 25 年 5 月 30 日~6 月 1 日, 東京.
 6. 江角元史郎, 手柴理沙, 永田公二, 木下義晶, 落合正行, 原 寿郎, 田口智章. 当院 NICU 入室患者における染色体異常と外科治療. 第 50 回日本小児外科学会学術集会. 平成 25 年 5 月 30 日~6 月 1 日, 東京.
 7. 江角元史郎, 手柴理沙, 永田公二, 木下義晶, 田口智章. 当院総合周産期母子医療センターにおける小児外科周産期管理の取り組み. 第 50 回日本小児外科学会学術集会. 平成 25 年 5 月 30 日~6 月 1 日, 東京.
 8. 永田公二, 江角元史郎, 手柴理沙, 木下義晶, 増本幸二, 田口智章. 出生前診断された CDH に対する当科標準治療プロトコル確立への取り組み. 第 49 回日本周産期新生児医学会. 平成 25 年 7 月 14~16 日, 横浜.
 - H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

消化管機能障害を合併した極低出生体重児の中長期予後に関する検討

研究分担者 早川昌弘 名古屋大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター 病院教授

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）などの消化管機能異常は児の生命予後、長期予後に多大な影響を及ぼす。本邦における極低出生体重児の消化管機能異常の中～長期的予後に関する検討は未だないため、日本の現状を多施設共同研究で調査することを目的として本研究をおこなった。

【研究方法】2003年1月～2012年12月に新生児集中治療室および小児外科を擁する国内主要10施設に入院をした極低出生体重児のうち、NEC、MRI、FIP、MPなどの消化管機能異常を呈した症例の1歳6ヶ月および3歳時の予後について後方視的に調査をした。各症例について、在胎期間と出生体重を合わせた2例の消化管機能障害非合併例を対照群として、症例対照研究を行った。

【研究結果】国内10施設から、対象症例160例、対照293例の合計453例のデータを収集した。対象症例の疾患内訳は、NEC 44例、MRI 48例、FIP 50例、MP 10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26.3週（23.9～30.1週）、26.4週（23.4～30.0週）、出生体重は724g（468～1186g）、730g（509～1192g）であり、在胎期間および出生体重には両群間で差はみとめなかった。1歳6ヶ月時における転帰では、疾患群が対照群にくらべて有意に死亡の割合が高く（OR=50.4, 95%CI; 2.82～8.98, p<0.001）、疾患群が対照群にくらべて有意に予後異常の割合が高かった（OR=2.88, 95%CI; 1.79～4.62, p<0.001）。疾患別の検討では、NECにおいて疾患群が対照群にくらべて有意に死亡の割合が高く（OR=8.93, 95%CI; 3.10～25.7, p<0.001）、また有意に予後異常の割合が高かった（OR=4.25, 95%CI; 1.68～11.08, p=0.002）。MRIにおいても疾患群が対照群にくらべて有意に死亡の割合が高く（OR=3.63, 95%CI; 1.33～11.02, p=0.009）、有意に予後異常の割合が高かった（OR=4.75, 95%CI; 1.73～13.08, p=0.002）。3歳時における転帰では、疾患群が対照群にくらべて有意に死亡の割合が高く（OR=4.86, 95%CI; 2.69～8.76, p<0.001）、有意に予後異常の割合が高かった（OR=3.87, 95%CI; 2.20～6.83, p<0.001）。NECにおいては、疾患群が対照群にくらべて有意に死亡の割合が高く（OR=6.02, 95%CI; 2.02～17.93, p<0.001）、有意に異常予後の割合が高かった（OR=4.25, 95%CI; 1.68～11.08, p=0.002）MRIにおいても疾患群が対照群にくらべて有意に死亡の割合が高く（OR=3.21, 95%CI; 1.16～9.3, p=0.028）、有意に予後異常の割合が高かった（OR=4.97, 95%CI; 1.62～15.26, p=0.002）。

【結論】消化管機能異常を来した極低出生体重児は、中～長期的な予後不良であった。特にNEC、MRIにおいてはその傾向が顕著であった。極低出生体重児において消化管機能異常が発症した場合は中長期予後に大きく影響を及ぼすため、疾病ごとの発症リスク因子を同定し、消化管機能異常の発症を予防する新生児管理をおこなうことが重要と考えられた。

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、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。近年の報告では、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

本研究では多施設共同により、極低出生体重児の NEC、MRI、FIP、MP などの消化管疾患症例を集積して、その中～長期的予後を検討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: 組織学の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、胎児発育、性別、アプガースコア、母体年齢、分娩様式、出生場所、胎児数、1 歳 6 ヶ月および 3 歳における児の転帰、予後、酸素の使用、視力障害、聴力障害、てんかん、脳性麻痺とした。胎児発育については出生体重が在胎期間の 10% タイル未満のものを SGA と定義した。1 歳 6 ヶ月および 3 歳時の予後については、精神運動発達が正常の症例を予後正常群、死亡または精神運動発達が異常の症例を予後異常群と定義した。

統計学的検討については、名義変数はカイ二乗検定またはFisherの直接確率法を用いlogistic regression modelによりオッズ比 (OR) および95%信頼区間 (95% CI) を算出した。連続変数はMann Whiteny-U検定を用いて検定をおこない、集計データは中央値 (範囲) で示した。有意水準は $p<0.05$ 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. 症例の背景 (表1)

国内10施設から、疾患症例160例、対照293例の合計453例のデータを収集した。疾患症例の疾患内訳は、NEC 44例、MRI 48例、FIP 50例、MP 10例、その他8例であった。疾患群と対照群の在胎期間は26.3週 (23.9~30.1週)、26.4週 (23.4~30.0週) で、出生体重は724g (468~1186g)、730g (509~1192g) で、在胎期間および出生体重には両群間で差はみとめなかった。

表1: 疾患群と対照群の背景

	疾患群 (n=160)	対照群 (n=293)	p
在胎期間 (範囲)	26.3週 (23.9~30.1)	26.4週 (23.4~30.0)	0.570
出生体重 (範囲)	724g (468~1186)	730g (509~1192)	0.620
1分後Apgarスコア (範囲)	4 (1~8)	4 (1~7)	0.874
5分後Apgarスコア (範囲)	7 (3~9)	7 (3~9)	0.710
SGA児/非SGA児 (SGA児の割合)	59/101 (36.9%)	88/205 (30.0%)	0.137
男児/女児 (男児の割合)	98/62 (61.3%)	147/142 (50.2%)	0.024
母体年齢 (範囲)	31歳 (23~37)	31歳 (24~38)	0.705
経陰分娩/帝王切開 (経陰分娩の割合)	29/131 (18.1%)	47/219 (25.3%)	0.084
院内出生/院外出生 (院内出生の割合)	118/42 (73.8%)	247/46 (84.3%)	0.007
単胎/多胎 (単胎の割合)	109/51 (68.1%)	240/53 (81.9%)	0.001

また、1分後アプガースコア、5分後アプガースコア、SGAの割合、母体年齢、分娩様式は有意差を認めなかったが、疾患群で男児の割合が多く (61.3% vs. 50.2% ;

$p=0.024$)、院内出生の割合が低かった (73.8% vs. 84.3% ; $p=0.007$)。また、疾患群では単胎の割合が低かった (68.1% vs. 81.9% ; $p=0.001$)。

2. 1歳6ヶ月時の予後

1歳6ヶ月時における転帰では、疾患群が対照群にくらべて有意に死亡の割合が高く (OR=50.4, 95%CI; 2.82~8.98, $p<0.001$)、予後に関しても、疾患群が対照群にくらべて有意に予後異常の割合が高かった (OR=2.88, 95%CI; 1.79~4.62, $p<0.001$)。また、疾患群が対照群にくらべて有意に視力障害の割合が高かった (OR=3.51, 95%CI; 1.71~7.20, $p<0.001$) (表2)。

表2: 1歳6ヶ月の予後 (全体)

	疾患群	対照群	OR (95%CI)	p
転帰	死亡/生存 (43/87) (33.1%)	21/214 (8.9%)	5.04 (2.82~8.98)	<0.001
予後	異常/正常 (85/35) (70.8%)	122/103 (45.8%)	2.88 (1.79~4.62)	<0.001
酸素の使用	あり/なし (7/71) (9.0%)	12/191 (5.9%)	1.57 (0.59~4.14)	0.360
視力障害	あり/なし (19/57) (25.0%)	17/179 (8.7%)	3.51 (1.71~7.20)	<0.001
聴力障害	あり/なし (6/69) (8.0%)	7/185 (3.7%)	2.30 (0.75~7.08)	0.137
てんかん	あり/なし (8/70) (10.3%)	10/192 (5.0%)	2.19 (0.83~5.78)	0.105
脳性麻痺	あり/なし (17/61) (21.8%)	27/175 (13.4%)	1.81 (0.92~3.54)	0.082

疾患別では、NECにおいて疾患群が対照群にくらべて有意に死亡の割合が高く (OR=8.93, 95%CI; 3.10~25.7, $p<0.001$)、疾患群が対照群にくらべて有意に異常予後の割合が高かった (OR=4.25, 95%CI; 1.68~11.08, $p=0.002$) (表3a)。

表3a: 1歳6ヶ月の予後 (NEC)

	NEC群	対照群	OR (95%CI)	p
転帰	死亡/生存 (17/20) (46.0%)	6/63 (8.7%)	8.93 (3.10~25.7)	<0.001
予後	異常/正常 (28/7) (80.0%)	32/34 (48.5%)	4.25 (1.68~11.08)	0.002
酸素の使用	あり/なし (2/16) (11.1%)	6/55 (9.8%)	1.15 (0.21~6.24)	0.875
視力障害	あり/なし (4/14) (22.2%)	8/50 (13.8%)	1.79 (0.47~6.81)	0.392
聴力障害	あり/なし (1/17) (5.6%)	3/53 (5.4%)	1.04 (0.10~10.66)	0.974
てんかん	あり/なし (3/15) (16.7%)	4/56 (6.7%)	2.80 (0.56~13.89)	0.193
脳性麻痺	あり/なし (5/13) (27.8%)	9/51 (15.0%)	2.18 (0.62~7.62)	0.215

MRIにおいてもNECと同様に疾患群が対照群にくらべて有意に死亡の割合が高く (OR=3.63, 95%CI;1.33~11.02, p=0.009)、疾患群が対照群にくらべて有意に異常予後の割合が高かった (OR=4.75, 95%CI; 1.73~13.08, p=0.002) (表3b)。

表3b : 1歳6ヶ月の予後 (MRI)

	MRI群	対照群	OR (95%CI)	p	
転帰	死亡/生存	11/25	7/61	3.83	0.009
	(死亡の割合)	(35.6%)	(10.3%)	(1.32~11.02)	
予後	異常/正常	26/6	31/34	4.75	0.002
	(異常の割合)	(81.3%)	(47.7%)	(1.73~13.08)	
酸素の使用	あり/なし	2/20	3/54	1.80	0.531
	(ありの割合)	(9.1%)	(5.3%)	(0.28~11.58)	
視力障害	あり/なし	6/14	1/55	23.6	<0.001
	(ありの割合)	(30.0%)	(1.8%)	(2.62~212.1)	
聴力障害	あり/なし	1/18	3/52	0.96	0.975
	(ありの割合)	(5.3%)	(5.5%)	(0.09~9.86)	
てんかん	あり/なし	3/19	2/55	4.34	0.098
	(ありの割合)	(13.6%)	(3.5%)	(0.67~28.0)	
脳性麻痺	あり/なし	6/16	5/52	3.90	0.033
	(ありの割合)	(27.3%)	(13.9%)	(1.05~14.50)	

FIPおよびMPでは1歳6ヶ月の予後に有意な差は認めなかった (表3c、表3d)

表3c : 1歳6ヶ月の予後 (FIP)

	FIP群	対照群	OR (95%CI)	p	
転帰	死亡/生存	9/33	6/68	3.09	0.040
	(死亡の割合)	(21.4%)	(8.1%)	(1.02~9.41)	
予後	異常/正常	26/16	33/39	1.70	0.186
	(異常の割合)	(59.0%)	(45.8%)	(0.77~3.74)	
酸素の使用	あり/なし	3/27	3/63	2.33	0.306
	(ありの割合)	(10.0%)	(4.6%)	(0.44~12.30)	
視力障害	あり/なし	7/23	8/57	2.17	0.170
	(ありの割合)	(23.3%)	(12.3%)	(0.70~6.67)	
聴力障害	あり/なし	3/27	1/63	7.00	0.060
	(ありの割合)	(10.0%)	(1.6%)	(0.70~70.35)	
てんかん	あり/なし	2/28	4/62	1.11	0.910
	(ありの割合)	(6.7%)	(6.1%)	(0.19~6.40)	
脳性麻痺	あり/なし	6/24	10/56	1.40	0.555
	(ありの割合)	(20.0%)	(15.2%)	(0.46~4.29)	

表3d : 1歳6ヶ月の予後 (MP)

	MP群	対照群	OR (95%CI)	p	
転帰	死亡/生存	2/7	0/12	NA	0.086
	(死亡の割合)	(22.2%)	(0.0%)		
予後	異常/正常	4/4	3/8	2.67	0.311
	(異常の割合)	(50.0%)	(27.3%)	(0.39~18.16)	
酸素の使用	あり/なし	0/6	0/6	NA	NA
	(ありの割合)	(0.0%)	(0.0%)		
視力障害	あり/なし	2/4	0/8	NA	0.077
	(ありの割合)	(33.3%)	(0.0%)		
聴力障害	あり/なし	1/5	0/8	NA	0.231
	(ありの割合)	(20.0%)	(0.0%)		
てんかん	あり/なし	0/6	0/10	NA	NA
	(ありの割合)	(0.0%)	(0.0%)		
脳性麻痺	あり/なし	0/6	3/7	NA	0.137
	(ありの割合)	(0.0%)	(30.0%)		

2. 3歳時の予後

3歳時における転帰では、疾患群が対照群にくらべて有意に死亡の割合が高かった

(OR=4.86, 95%CI; 2.69~8.76, p<0.001)。予後に関しても、疾患群が対照群にくらべて有意に異常予後の割合が高かった

(OR=3.87, 95%CI; 2.20~6.83, p<0.001)。また、疾患群が対照群にくらべて有意に視力障害の割合が高かった (OR=3.09, 95%CI; 1.49~6.33, p=0.003) (表4)。

表4 : 3歳の予後 (全体)

	疾患群	対照群	OR (95%CI)	p	
転帰	死亡/生存	43/64	22/159	4.86	<0.001
	(死亡の割合)	(40.2%)	(12.2%)	(2.69~8.76)	
予後	異常/正常	76/21	85/91	3.87	<0.001
	(異常の割合)	(78.5%)	(48.0%)	(2.20~6.83)	
酸素の使用	あり/なし	2/53	3/152	1.91	0.477
	(ありの割合)	(3.6%)	(1.9%)	(0.31~11.8)	
視力障害	あり/なし	16/38	18/132	3.09	0.003
	(ありの割合)	(29.6%)	(12.0%)	(1.49~6.63)	
聴力障害	あり/なし	6/48	6/140	2.91	0.064
	(ありの割合)	(11.1%)	(4.1%)	(0.90~9.47)	
てんかん	あり/なし	8/47	11/142	2.20	0.110
	(ありの割合)	(14.6%)	(9.1%)	(0.83~5.79)	
脳性麻痺	あり/なし	15/40	20/134	2.51	0.082
	(ありの割合)	(27.3%)	(13.0%)	(1.18~5.36)	

疾患別では、NECにおいて疾患群が対照群にくらべて有意に死亡の割合が高く

(OR=6.02, 95%CI; 2.02~17.93, p<0.001)、疾患群が対照群にくらべて有意に異常予後の割合が高かった (OR=4.25, 95%CI; 1.68~11.08, p=0.002) (表5a)。

表5a : 3歳の予後 (NEC)

	NEC群	対照群	OR (95%CI)	p	
転帰	死亡/生存	17/18	6/50	7.87	<0.001
	(死亡の割合)	(45.6%)	(10.7%)	(2.69~23.07)	
予後	異常/正常	27/5	26/29	6.02	<0.001
	(異常の割合)	(84.4%)	(60.9%)	(2.02~17.93)	
酸素の使用	あり/なし	1/14	1/48	3.43	0.368
	(ありの割合)	(6.7%)	(2.0%)	(0.20~58.39)	
視力障害	あり/なし	4/14	8/50	1.08	0.933
	(ありの割合)	(22.2%)	(13.8%)	(0.19~6.00)	
聴力障害	あり/なし	1/14	4/42	0.75	0.803
	(ありの割合)	(6.7%)	(8.7%)	(0.08~7.28)	
てんかん	あり/なし	3/12	5/44	2.20	0.315
	(ありの割合)	(20.0%)	(10.2%)	(0.46~10.54)	
脳性麻痺	あり/なし	5/10	6/43	3.56	0.058
	(ありの割合)	(33.3%)	(12.2%)	(0.91~14.13)	

MRIにおいてもNECと同様に疾患群が対照群にくらべて有意に死亡の割合が高く (OR=3.21, 95%CI; 1.16~9.3, p=0.028)、疾患群が対照群にくらべて有意に異常予後の割合が高かった (OR=4.97, 95%CI; 1.62~15.26, p=0.002) また、疾患群が対照群にくらべて有意に視力障害の割合が高く (OR

=22.2, 95%CI; 2.31~21.1, p<0.001)、視力障害の割合が高かった (OR =9.75, 95%CI; 1.64~57.87, p=0.004) (表5b)。

表5b: 3歳の予後 (MRI)

	MRI群	対照群	OR (95%CI)	p	
転帰	死亡/生存 (死亡の割合)	11/18 (37.9%)	8/42 (16.0%)	3.21 (1.16~9.31)	0.028
予後	異常/正常 (異常の割合)	22/5 (81.5%)	23/26 (46.9%)	4.97 (1.62~15.26)	0.002
酸素の使用	あり/なし (ありの割合)	0/15 (0.0%)	0/42 (0.0%)	NA	NA
視力障害	あり/なし (ありの割合)	5/9 (35.7%)	1/40 (2.4%)	22.2 (2.31~214.1)	<0.001
聴力障害	あり/なし (ありの割合)	2/12 (14.3%)	1/39 (2.5%)	6.50 (0.54~78.09)	0.098
てんかん	あり/なし (ありの割合)	3/12 (20.0%)	1/40 (7.1%)	10.0 (0.95~105.2)	0.054
脳性麻痺	あり/なし (ありの割合)	5/10 (33.3%)	2/39 (12.5%)	9.75 (1.64~57.87)	0.004

表5c: 3歳の予後 (FIP)

	FIP群	対照群	OR (95%CI)	p	
転帰	死亡/生存 (死亡の割合)	9/22 (29.0%)	6/51 (10.5%)	3.48 (1.10~11.0)	0.027
予後	異常/正常 (異常の割合)	19/8 (70.4%)	30/24 (55.6%)	1.90 (0.71~5.09)	0.200
酸素の使用	あり/なし (ありの割合)	1/18 (5.3%)	2/46 (4.2%)	1.28 (0.11~15.0)	0.844
視力障害	あり/なし (ありの割合)	7/12 (36.8%)	9/38 (19.2%)	2.46 (0.76~8.03)	0.130
聴力障害	あり/なし (ありの割合)	2/17 (10.5%)	1/45 (2.2%)	5.29 (0.45~62.24)	0.144
てんかん	あり/なし (ありの割合)	2/17 (10.5%)	4/44 (8.3%)	1.29 (0.22~7.73)	0.777
脳性麻痺	あり/なし (ありの割合)	5/14 (26.3%)	9/39 (18.8%)	1.55 (0.44~5.41)	0.492

表5d: 3歳の予後 (MP)

	MP群	対照群	OR (95%CI)	p	
転帰	死亡/生存 (死亡の割合)	2/4 (33.3%)	0/9 (0.0%)	NA	0.063
予後	異常/正常 (異常の割合)	3/3 (50.0%)	3/6 (33.3%)	2.00 (0.24~16.61)	0.519
酸素の使用	あり/なし (ありの割合)	0/4 (0.0%)	0/9 (0.0%)	NA	NA
視力障害	あり/なし (ありの割合)	2/2 (50.0%)	0/7 (0.0%)	NA	0.039
聴力障害	あり/なし (ありの割合)	1/3 (25.0%)	0/7 (0.0%)	NA	0.165
てんかん	あり/なし (ありの割合)	0/4 (0.0%)	1/7 (12.5%)	NA	0.460
脳性麻痺	あり/なし (ありの割合)	0/4 (0.0%)	3/6 (33.3%)	NA	0.188

FIPの転帰については、疾患群が有意に死亡例が多かった (OR =3.48, 95%CI; 1.10~11.0, p=0.027) (表5c)。また、MPにおいて視力障害の頻度が有意に疾患群で高かった (p=0.039) (表5d)

D. 考察

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が改善傾向にある一方、

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。なかでも消化管機能障害は、長期予後不良の重要な原因となる。長期予後が不良の原因は、急性期栄養障害に加えて手術侵襲が原因と考えられる。

疾患別の検討では、NECとMRIにおいて1歳6ヶ月、3歳時の予後不良が顕著であった。NEC、MRIにおいては他の2疾患にくらべて、疾病そのものが重篤であり、特にNECにおいては生命の危機に直面する疾患であることが疾患による中長期予後の違いに現れたと推測される。

周産期管理の進歩により消化管機能障害の手術例の救命率は改善してきたが、1歳6ヶ月の予後異常例は70.8%、3歳時においては84.4%と極めて高率であり、消化管機能障害が中長期予後に及ぼすインパクトが示された。

E. 結論

今回の検討結果から、極低出生体重児に消化管機能障害が発症すると、中長期予後が極めて不良になることが明らかとなった。予後改善には消化管機能障害のリスク因子を明らかにして、発症を予防する新生児管理を行うことが重要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. [Hayakawa M](#), Ito M, Hattori T, Kanamori Y, Okuyama H, Inamura N, et al. Effect of hospital volume on the mortality of congenital diaphragmatic hernia in Japan. *Pediatr Int.* 2013; **55**: 190-6.
2. [Hayakawa M](#), Ito Y, Saito S, Mitsuda N, Hosono S, Yoda H, et al. Incidence and prediction of outcome in hypoxic-ischemic

- encephalopathy in Japan. *Pediatr Int.* (in press)
3. Watanabe Y, Tsuda H, Kotani T, Sumigama S, Mano Y, Hayakawa M, et al. Amniotic lamellar body count and congenital diaphragmatic hernia in humans and in a rat model. *Pediatr Res.* 2013; **73**: 344-8.
 4. Torii Y, Kimura H, Ito Y, Hayakawa M, Tanaka T, Tajiri H, et al. Clinicoepidemiologic Status of Mother-to-Child Infections: A Nationwide Survey in Japan. *Pediatr Infect Dis J.* 2013.
 5. Takahashi S, Sago H, Kanamori Y, Hayakawa M, Okuyama H, Inamura N, Hayakawa M, et al. Prognostic Factors of Congenital Diaphragmatic Hernia Accompanied by Cardiovascular Malformation. *Pediatr Int.* 2013.
 6. Sato Y, Kawataki M, Hirakawa A, Toyoshima K, Kato T, Itani Y, Hayakawa M, et al. The diameter of the inferior vena cava provides a noninvasive way of calculating central venous pressure in neonates. *Acta Paediatr.* 2013; **102**: e241-6.
 7. Nagata K, Usui N, Kanamori Y, Takahashi S, Hayakawa M, Okuyama H, et al. The current profile and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a nationwide survey in Japan. *J Pediatr Surg.* 2013; **48**: 738-44.
 8. Ito Y, Kimura H, Torii Y, Hayakawa M, Tanaka T, Tajiri H, et al. Risk factors for poor outcome in congenital cytomegalovirus infection and neonatal herpes on the basis of a nationwide survey in Japan. *Pediatr Int.* 2013.
 9. Ichinohashi Y, Sato Y, Saito A, Ito M, Watanabe K, Hayakawa M, et al. Dexamethasone administration to the neonatal rat results in neurological dysfunction at the juvenile stage even at low doses. *Early Hum Dev.* 2013; **89**: 283-8.
 10. Ibi D, Nagai T, Nakajima A, Mizoguchi H, Kawase T, Tsuboi D, Hayakawa M, et al. Astroglial IFITM3 mediates neuronal impairments following neonatal immune challenge in mice. *Glia.* 2013; **61**: 679-93.
 11. 杉山裕一郎, 早川昌弘. 【脳性麻痺と産科医療補償制度】低酸素性虚血性脳症による脳性麻痺 脳波. *周産期医学.* 2013; **43**: 191-94.
 12. 臼井規朗, 早川昌弘, 奥山宏臣, 金森豊, 高橋重裕, 稲村昇, 他. 先天性横隔膜ヘルニア診療の施設間差異とそれぞれの質向上を目指して 新生児横隔膜ヘルニア全国調査からみた治療方針の収束化と施設間差異. *日本周産期・新生児医学会雑誌.* 2013; **49**: 149-52.
 13. 茨聡, 和田尚弘, 大曾根義輝, 加藤英二, 澤田真理子, 長和俊, 徳久琢也, 中澤祐介, 早川昌弘 他. 体外循環による新生児急性血液浄化療法ガイドライン. *日本未熟児新生児学会雑誌.* 2013; **25**: 89-97.
 14. 一ノ橋祐子, 早川昌弘. 【水・電解質・糖の働きがまるわかり!新生児輸液管理なるほどQ&A】(第5章)ケースで学ぶ新生児輸液療法 ECMO・血液浄化療法中の水分管理と輸液療法. *Neonatal Care.* 2013: 286-91.
 15. 津田弘之, 炭竈誠二, 伊藤美春, 早川昌弘【産科とのカンファレンスで生かせる! 疾患別 胎児管理の基礎知識と最新トピックス】先天性横隔膜ヘルニア *Neonatal Care* 26 巻 11 号 Page1117-1123
 16. 林誠司, 松沢要, 山本ひかる, 藤巻英彦, 伊東真隆, 加藤英子, 安田彩子, 加

- 藤徹, 早川昌弘 成熟児の asphyxia と cerebral palsy その疫学と治療/予後 低酸素性虚血性脳症の神経学的予後予測における慢性期 MRI と経時的脳波所見の有用性について 周産期学シンポジウム 31号 Page87-91
17. 佐藤義朗, 岩田欧介, 加藤徹, 早川文雄, 久保田哲夫, 丸山幸一, 長谷川正幸, 大城誠, 鬼頭修, 奥村彰久, 早川昌弘 成熟児の asphyxia と cerebral palsy その疫学と治療/予後 出生前・出生時は軽微な異常だが、遅発性・進行性の症状を呈する周産期脳障害 周産期学シンポジウム 31号 Page83-86
 18. 早川昌弘 周産期学シンポジウム アンケート調査報告 本邦における新生児低酸素性虚血性脳症の現状と病態に関する研究 周産期学シンポジウム 31号 Page23-27
 19. 杉山裕一朗, 早川昌弘 低酸素性虚血性脳症による脳性麻痺 脳波 周産期医学 43巻2号 Page191-194
2. 学会発表
 1. Hayakawa M, Ito Y, Saito S, Mitsuda N, Hosono S, Yoda H, et al. Incidence and prediction of outcome in hypoxic-ischemic encephalopathy in Japan. Hotpoics in Neonatology 2014. Dec 8-11, 2013. Washington DC
 2. 一ノ橋祐子, 見松はるか, 杉山裕一朗, 近藤大貴, 伊藤美春, 服部哲夫, 齋藤明子, 藤巻英彦, 佐藤義朗, 早川昌弘. 新生児において栄養チューブを用いた漢方投与方法. 第49回日本周産期・新生児医学会. 平成25年7月14日～16日 横浜市
 3. 濱郁子, 高橋重裕, 中村知夫, 稲村昇, 奥山宏臣, 金森豊, 早川昌弘, 藤野裕士, 田口智章, 臼井規朗, 新生児横隔膜ヘルニア研究班. 出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアに対する分娩方法の検討. 第49回日本周産期・新生児医学会. 平成25年7月14日～16日 横浜市
 4. 近藤大貴, 佐藤義朗, 杉山裕一朗, 見松はるか, 伊藤美春, 齋藤明子, 服部哲夫, 藤巻英彦, 一ノ橋祐子, 中西圭子, 早川昌弘. 新生児低酸素性虚血性脳症モデルラットを用いた移植細胞体内動態の検討. 第49回日本周産期・新生児医学会. 平成25年7月14日～16日 横浜市
 5. 杉山裕一朗, 見松はるか, 伊藤美春, 近藤大貴, 齋藤明子, 服部哲夫, 藤巻英彦, 一ノ橋祐子, 佐藤義朗, 早川昌弘. 晩期循環不全に関連した amplitude-integrated EEG 所見の変化. 第49回日本周産期・新生児医学会. 平成25年7月14日～16日 横浜市
 6. 池田一成, 内山温, 高橋尚人, 早川昌弘, 大浦訓章, 大槻克文, 石井桂介, 亀井良政, 松田義雄, 楠田聡, 専門医制度暫定措置検討ワーキンググループ. 専門医制度委員会暫定措置検討ワーキンググループによるアンケート調査報告. 第49回日本周産期・新生児医学会. 平成25年7月14日～16日 横浜市
 7. 永田公二, 臼井規朗, 金森豊, 早川昌弘, 奥山宏臣, 稲村昇, 中村知夫, 高橋重裕, 増本幸二, 漆原直人, 川滝元良, 木村修, 横井暁子, 照井慶太, 田附裕子, 田口 智章. 新生児横隔膜ヘルニア研究班における多施設共同研究の取り組み. 第50回日本小児外科学会 平成25年5月30日～6月1日 東京
 8. 臼井規朗, 奥山宏臣, 金森豊, 永田公二, 早川昌弘, 稲村昇, 高橋重裕, 田口智章. 胎児横隔膜ヘルニアにおける重症度指標 O/E LHR と L/H 比との相関関係. 第50回日本小児外科学会 平成25年5月30日～6月1日 東京

9. 塩野展子, 稲村昇, 早川昌弘, 高橋重裕. 合併疾患を伴う先天性横隔膜ヘルニアの検討 わが国における全国調査より. 第 116 回日本小児科学会. 平成 25 年 4 月 19 日～21 日 広島市
10. 杉山裕一郎, 伊藤早苗, 兵藤玲奈, 安田彩子, 一ノ橋祐子, 伊藤美春, 藤巻英彦, 佐藤義朗, 早川昌弘, 小島 勢二. SGA 性低身長症に対する成長ホルモン治療の治療効果と血清 IGF-1 値に関する検討. 第 116 回日本小児科学会. 平成 25 年 4 月 19 日～21 日 広島市
11. 林誠司, 松沢要, 山本ひかる, 藤巻英彦, 伊東真隆, 加藤英子, 安田彩子, 加藤徹, 早川昌弘. 成熟児の asphyxia と cerebral palsy その疫学と治療/予後 低酸素性虚血性脳症の神経学的予後予測における慢性期 MRI と経時的脳波所見の有用性について. 第 31 回周産期学シンポジウム 平成 25 年 1 月 25 日～26 日 大阪市

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

消化管機能障害を合併した極低出生体重児の予後に関する検討

研究分担者 横井暁子 兵庫県立こども病院外科 外科部長

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）などの消化管機能異常は児の生命予後、長期予後に多大な影響を及ぼす。本邦における極低出生体重児の消化管機能異常の予後に関する検討は未だないため、日本の現状を多施設共同研究で調査することを目的として本研究をおこなった。

【研究方法】NICUならびに小児外科を擁する国内主要 11 施設で、2003 年 1 月から 2012 年 12 月までの過去 10 年間に極低出生体重児（出生体重 1500g 以下）に発生した消化管機能障害である 4 疾患（NEC、FIP、MRI、MP）に対して開腹手術を施行した症例を対象とした。初回入院時の児の予後関連因子を診療録よりデータを後方視的に収集した。各症例について、在胎期間と出生体重を合わせた 2 例の消化管機能障害非手術例を対照とした。全対象症例と全対照群及び、NEC、FIP、MRI、MP とそれぞれの対照群を比較し、解析を行った。なお連続変数の集計データは平均±標準偏差(SD)で表し、 $p<0.05$ を統計学的有意差ありとした。

【研究結果】国内 10 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 ± 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。全症例と全対照群の比較では、疾患群が対照群にくらべて有意に生存退院が少なくなり、人工呼吸器離脱、経腸栄養開始、経腸栄養確立（100ml/kg/day）が遅れていた。また、頭蓋内出血の割合が多くなっていた。入院日数も長くなっていた。疾患別においても全疾患において、経腸栄養開始及び確立は対照と比べて遅れていた。NEC、FIP において人工呼吸管理が長くなり、NEC において頭蓋内出血の割合が多かった。FIP において入院日数が長くなっていた。生存退院する割合は MP 以外の疾患において対照と比べて有意に低くなっていた。

【結論】消化管機能障害を来した極低出生体重児は、人工呼吸管理が長くなり経腸栄養の確立も遅れるため、その後の成長発達に影響が及ぶ可能性が示唆された。また NEC においては頭蓋内出血の頻度も増え予後不良であった。極低出生体重児において消化管機能障害が発症した場合は予後に大きく影響を及ぼす可能性があるため、疾病ごとの発症リスク因子を同定し、消化管機能障害の発症を予防する新生児管理をおこなうことが重要と考えられた。

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、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。近年の報告では、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

本研究では多施設共同により、極低出生体重児の NEC、MRI、FIP、MP などの消化管疾患症例を集積して、その予後に影響を及ぼす因子を検討し、発症を予防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: 組織学の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) を合わせた消化管機能障害非合併例) 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、入院中の経腸栄養開始日、経腸栄養 100ml/kg/day と到達日齢、酸素投与日数、人工換気日数、CPAP 使用日数、慢性肺疾患 (日齢 28 の酸素投与及び修正 36 週の酸素投与、ステロイド投与) の有無、頭蓋内出血の有無及びその重症度、脳室周囲白質軟化症の有無、退院時の状態、死亡退院の有無、退院时日齢、入院日数、退院時の身長、体重、頭囲、在宅酸素 (HOT) 導

入の有無、気管切開の有無、聴力異常の有無、経管胃瘻栄養の有無を全対象及び各疾患群において症例対照研究を行った。

統計学的検討については、名義変数はカイ二乗検定またはFisherの直接確率法を用い、連続変数はWilcoxon rank-sum testを用いて検定をおこない、集計データは平均値 (SD) で示した。有意水準は $p<0.05$ 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. 症例の背景 (表 1)

国内 10 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。疾患症例の疾患内訳は、NEC 44 例、FIP 47 例、MRI 42 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 26.7 ± 2.5 週、 26.5 ± 2.6 週で、出生体重は 790 ± 256 g、 795 ± 257 g で、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。

表 1. 疾患内訳・在胎週数・出生体重 (症例 vs 対照)

項目	症例 (N=150)	対照 (N=293)	P
疾患名			
NEC	44 (29%)	86 (33%)	1.000
FIP	47 (31%)	92 (36%)	
MRI	42 (28%)	81 (31%)	
MP	9 (6%)	18 (7%)	
その他*	8 (5%)	16 (6%)	
在胎週数 (週)	Mean±SD 26.7±2.5 median (range) 26.3 (22.0-34.1)	26.5±2.6 26.4 (22.0-35.1)	0.680
出生体重 (g)	Mean±SD 790±256 median (range) 731 (332-1462)	795±257 730 (350-1446)	0.916

2. 入院中の予後関連因子及び退院時の状態；全対象症例 vs 対照群 (表 2、3)

疾患群と対照群の経腸栄養開始日齢は 24.4 ± 37.7 日、 3.7 ± 6.4 日 $p<0.001$ 、経腸栄養確立 (100ml/kg/day 到達) 日齢は 52.2 ± 48.4 日、 21.9 ± 21.1 日 $p<0.001$ で、疾患群が有意に遅延していた。入院中の酸素投与日数に差は認めなかったが、人工換気日数は疾患群で有意に長かった (57.9 ± 53.6 日、 43.3 ± 49.3 日 $p<0.001$)。CPAP 使用日数は疾患群で有

意に短かった (9.5 ± 19.9 日、 15.5 ± 17.1 日 $p<0.001$)。慢性肺疾患の指標として日齢 28 の酸素投与、修正 36 週の酸素投与、ステロイドの投与の有無は疾患群と対照群では差を認めなかった。頭蓋内出血の有無は疾患群で有意に出血ありが多く (38%、26% $p=0.012$) 重症度 (1 度 8%、11%、2 度 11%、7%、3 度 9%、2%、4 度 10%、6% $p=0.002$) も高かった。脳室周囲白質軟化症の有無は疾患群と対照群に差はなかった。死亡退院となったのは疾患群で 27%、対照群では 6% ($p<0.001$) と有意に疾患群で高かった。また退院時の日齢 (164.5 ± 128.8 日、 140.9 ± 157.2 日) や入院日数 (162.4 ± 129.5 日、 139.1 ± 157.7

表 2. 疾患の入院中の予後

項目	全症例 (N=150)	全対照 (N=293)	P 値*
経腸栄養開始日 (日齢)	mean (SD) 24.4 (37.7)	3.7 (6.4)	<0.001
経腸栄養 100ml/kg/day 到達日 (日齢)	mean (SD) 52.2 (48.4)	21.9 (21.1)	<0.001
入院中酸素投与日数	mean (SD) 57.9 (53.6)	43.3 (49.3)	0.574
入院中 CPAP 使用日数	mean (SD) 9.5 (19.9)	15.5 (17.1)	<0.001
慢性肺疾患	なし 38 (28%)	79 (28%)	0.959
(日齢 28 の酸素投与)	あり 101 (72%)	207 (72%)	
慢性肺疾患	なし 77 (59%)	184 (65%)	0.257
(修正 36 週の酸素投与)	あり 54 (41%)	101 (35%)	
慢性肺疾患	なし 113 (80%)	237 (82%)	0.593
(ステロイド投与)	あり 29 (20%)	53 (18%)	
脳室内出血	なし 87 (62%)	214 (74%)	0.012
あり	54 (38%)	77 (26%)	
重症度			0.002
1 度	11 (8%)	31 (11%)	
2 度	15 (11%)	20 (7%)	
3 度	12 (9%)	7 (2%)	
4 度	14 (10%)	17 (6%)	
脳室周囲白質軟化症	なし 107 (87%)	248 (89%)	0.521
あり	18 (13%)	30 (11%)	
退院時の状態	退院 135 (90%)	273 (93%)	0.330
入院中	0 (0%)	1 (0.3%)	
転院	15 (10%)	19 (6%)	
死亡退院	なし 110 (73%)	274 (94%)	<0.001
あり	40 (27%)	19 (6%)	
退院時日齢	mean (SD) 164.5 (128.8)	140.9 (157.2)	0.004
入院日数	mean (SD) 162.4 (129.5)	139.1 (157.7)	0.004

日) も疾患群で有意に長くなっていた。

退院時の状態では体重、頭囲に差は無かったが身長は 48.0 ± 6.4 cm、 46.7 ± 4.7 cm、 $p=0.019$ と有意に疾患群が大きく、入院日数が長くなっていたためと考えられた。その他 HOT 導入、気管切開の有無、聴力異常の有無、経管・胃瘻の有無には両群に差は認めなかった。

表 3. 生存退院児における退院時の状態

項目	全症例 (N=110)	全対照 (N=274)	P 値*
体重 (kg)	mean (SD) 2.88 (1.02)	2.78 (0.89)	0.410
	2.732 (0.52-8.23)	2.655 (0.437-10.97)	
身長 (cm)	mean (SD) 48.0 (6.4)	46.7 (4.7)	0.019
	47.35 (31-77.5)	46.5 (28.8-67.0)	
頭位 (cm)	mean (SD) 34.7 (3.7)	34.9 (2.8)	0.868
	35 (21.7-43.6)	35 (20.5-49.8)	
HOT	なし 94 (87%)	241 (88%)	0.806
あり	14 (13%)	33 (12%)	
気管切開	なし 110 (100%)	269 (98%)	0.327
あり	0 (0%)	5 (2%)	
聴力異常	なし 85 (89%)	231 (89%)	0.939
あり	10 (11%)	28 (11%)	
経管・胃瘻栄養	なし 102 (93%)	260 (95%)	0.329
あり	8 (7%)	13 (5%)	

3. 入院中の予後関連因子及び退院時の状態；疾患別症例 vs 対照群(表4、5)

疾患別の因子としては、経腸栄養開始日(対照：NEC：FIP：MRI；MP：その他、3.4±6.4日：41.1±63.8日：15.6±9.4日：22.8±28.8日：15.0±9.7日：18.2±12.1日)経腸栄養100ml/kg/day到達日(対照：NEC：FIP：MRI；MP：その他、21.94±21.1日：72.2±78.0日：44.7±30.6日：43.8±23.1日：50.4±46.8日：

43.8±34.0日)は全疾患において対照よりも有意に延長していた。入院中の酸素投与日数はどの疾患においても差は無かったが、人工換気日数はNEC(63.9±44.2日 p<0.01)及びFIP(52.0±42.8日 p<0.01)は対照(43.3±49.3日)と比較して有意に長かった。またNECにおいては脳内出血ありが有意に多く(50%、26%、p<0.01)また重症度も2度(20%、7%、p<0.01)、3度(10%、2%、p<0.01)、

表4. 疾患別でみた入院中の状態

項目		全対照(N=293)	NEC(N=44)	FIP or LIP(N=47)	MRI(N=42)	MP(N=9)	その他(N=8)
経腸栄養開始日(日齢)	mean (SD)	3.7(6.4)	41.1(63.8)**	15.6(9.4)**	22.8(28.8)**	15.0(9.7)**	18.2(12.1)**
経腸栄養100ml/kg/day到達日	mean (SD)	21.9(21.1)	73.2(78.0)**	44.7(30.6)**	43.8(23.1)**	50.4(46.8)**	43.8(34.0)*
入院中酸素投与日数	mean (SD)	59.9(62.8)	75.4(60.3)	57.2(62.4)	67.8(83.3)	53.7(35.5)	86.4(125.8)
入院中人工換気日数	mean (SD)	43.3(49.3)	63.9(44.2)**	52.0(42.8)*	52.8(54.6)	56.3(48.3)	88.1(122.9)
入院中OPAP使用日数	mean (SD)	15.5(17.1)	12.7(27.1)**	11.0(17.5)*	7.5(16.7)**	3.0(4.8)*	1.1(3.2)**
慢性肺疾患	なし	79(28%)	7(17%)	10(23%)	15(38%)	3(38%)	4(57%)
(日齢28の酸素投与)	あり	207(72%)	35(83%)	33(77%)	25(63%)	5(63%)	3(43%)
慢性肺疾患	なし	184(65%)	20(53%)	26(60%)	21(58%)	5(63%)	5(83%)
(修正36週の酸素投与)	あり	101(35%)	18(47%)	17(40%)	15(42%)	3(38%)	1(17%)
慢性肺疾患	なし	237(82%)	32(73%)	37(84%)	32(80%)	6(75%)	6(100%)
(ステロイド投与)	あり	53(18%)	12(27%)	7(16%)	8(20%)	2(25%)	0(0%)
脳室内出血	なし	214(74%)	21(50%)	30(70%)	25(61%)	6(75%)	5(71%)
	あり	77(26%)	21(50%)**	13(30%)	16(39%)	2(25%)	2(29%)
	不明	2	2	4	1	1	1
重症度	1度	31(11%)	4(10%)	3(7%)	4(10%)	0(0%)	0(0%)
	2度	20(7%)	8(20%)**	4(10%)	2(5%)**	0(0%)	1(14%)
	3度	7(2%)	4(10%)**	1(2%)	6(15%)**	1(13%)	0(0%)
	4度	17(6%)	4(10%)**	4(10%)	4(10%)**	1(13%)	1(14%)
脳室周囲白質軟化症	なし	248(89%)	37(93%)	32(86%)	26(76%)	7(100%)	5(100%)
	あり	30(11%)	3(8%)	5(14%)	8(24%)*	0(0%)	0(0%)
退院時の状態	退院	273(93%)	43(98%)	40(85%)	37(88%)	8(89%)	7(88%)
	入院中	1(0.3%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
	転院	19(6%)	1(2%)	7(15%)	5(12%)	1(11%)	1(13%)
死亡退院	なし	274(94%)	27(61%)	39(83%)	33(79%)	7(78%)	4(50%)
	あり	19(6%)	17(39%)**	8(17%)*	9(21%)**	2(22%)	4(50%)**
退院時日齢	mean (SD)	140.9(157.2)	160.0(113.5)	163.8(109.7)*	171.2(170.8)	152.9(87.2)	170.4(121.6)
入院日数	mean (SD)	139.1(157.7)	155.5(114.4)	162.9(110.2)*	169.9(171.6)	152.4(86.4)	169.4(121.4)

* P<0.05

** P<0.01

表5. 生存退院児における退院時の状態(疾患別に検討)

項目		全対照(N=274)	NEC(N=27)	FIP or LIP(N=39)	MRI(N=33)	MP(N=7)	その他(N=4)
体重(kg)	mean (SD)	2.78(0.89)	3.0(0.82)	2.83(0.95)	2.8(1.3)	2.85(1.31)	3.15(0.39)
身長(cm)	mean (SD)	46.7(4.7)	48.8(5.9)	48.0(6.4)	47.9(7.2)	42.0(3.2)**	51.6(2.4)*
頭位(cm)	mean (SD)	34.9(2.8)	35.1(3.2)	34.5(3.8)	34.4(4.3)	33.6(2.3)	37.4(2.0)*
HOT	なし	241(89%)	23(85%)	33(85%)	29(91%)	5(83%)	4(100%)
	あり	33(12%)	4(15%)	6(15%)	3(9%)	1(17%)	0(0%)
気管切開	なし	269(98%)	27(100%)	39(100%)	33(100%)	7(100%)	4(100%)
	あり	5(2%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
聴力異常	なし	231(89%)	21(91%)	30(88%)	25(89%)	6(100%)	3(75%)
	あり	28(11%)	2(9%)	4(12%)	3(11%)	0(0%)	1(25%)
経管・胃瘻栄養	なし	260(95%)	27(100%)	35(90%)	30(91%)	6(86%)	4(100%)
	あり	13(5%)	0(0%)	4(10%)	3(9%)	1(14%)	0(0%)

* P<0.05

** P<0.01

4度(10%、6%、 $p<0.01$)重症の頻度が高かった。慢性肺疾患や脳室周囲白質軟化症は有意な差はどの疾患にも認めなかった。死亡退院はMP以外の疾患において対照群よりも頻度が高かった。(対照6%、NEC39% $p<0.01$ 、FIP17% $p<0.05$ 、MRI21% $p<0.01$ 、その他50% $p<0.01$)。また入院日数はFIPにおいて対照と比べて有意に長くなっていた。

(139.1±157.7日、162.9±110.2日 $p<0.05$)

疾患別の退院時の状態ではMP(42.0±3.2cm $p<0.01$)及びその他(51.6cm±2.4cm $p<0.05$)で対照(46.7cm±4.7cm)と比較して身長に有意差が見られた以外は体重、頭囲、HOT、気管切開、経管・胃瘻の有無に差を認めなかった。

D. 考察

周産期医療の進歩により極低出生体重児の救命率が向上するに伴い、消化管機能障害は増加傾向にあり、周術期の合併症が生命予後及び長期予後に大きな影響を与えると考えられる。

今回、体重、週数をそろえた対照群と比較検討したところ、消化管機能障害症例は人工呼吸管理が長引き、経腸栄養の開始、確立が有意に遅れ、長期予後に影響を及ぼすと考えられた。また死亡退院の割合もMP以外の消化管機能障害症例では増加することが明らかになった。疾患別ではより重篤な病態を呈するNECにおいて脳内出血が増加し、また重症度が高くなり、生命予後及び長期予後に重大な影響を及ぼしていると考えられた。

E. 結論

消化管機能障害は重篤な転帰をとることが多く、また救命後も長期的予後異常を認める可能性があり、可及的に手術侵襲を減じ、早期の栄養確立を目指す周術期管理を行うとともに、発症のリスクを明らかにし予防に努めることが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yokoi A, Nakao M, Bitoh Y, Arai H, Oshima Y, Nishijima E: Treatment of postoperative tracheal granulation tissue with inhaled budesonide in congenital tracheal stenosis. Journal of Pediatric surgery 2014, 49(2):293-295
2. Hasegawa T, Oshima Y, Maruo A, Matsuhisa H, Yokoi A, Okata Y, Nishijima E, Yamaguchi M: Pediatric Cardiothoracic Surgery in Patients With Unilateral Pulmonary Agenesis or Aplasia. The Annals of thoracic surgery 2014.
3. Hasegawa T, Oshima Y, Hisamatsu C, Matsuhisa H, Maruo A, Yokoi A, Bitoh Y, Nishijima E, Okita Y: Innominate artery compression of the trachea in patients with neurological or neuromuscular disorders. European journal of cardio-thoracic surgery : Eur J Cardiothorac Surg 2014, 45(2):305-311.
4. Yokoi A, Arai H, Bitoh Y, Nakao M, Oshima Y, Nishijima E: Aortopexy with tracheal reconstruction for postoperative tracheomalacia in congenital tracheal stenosis. Journal of Pediatric Surgery 2012, 47(6):1080-1083.
5. ゴアテックスパッチを用いて段階的に腹壁閉鎖した巨大臍帯ヘルニアの1例 岡本 光正, 横井 暁子, 洲尾 昌伍, 園田 真理, 荒井 洋志, 尾藤 祐子, 中尾 真, 西島 栄治 日本小児外科学会雑誌 49巻5号 Page1003-1007(2013.08)
6. 【プロが見せる手術シリーズ(1):難易度の高い胸部手術】 Long-gap A型食道閉鎖症に対する胸壁内延長術を付加した多段階手術 横井 暁子, 西島 栄治 小児外科 45巻5号

- Page560-563(2013.05)
7. 【プロが見せる手術シリーズ(1):難易度の高い胸部手術】 気管軟化症に対する大動脈吊り上げ術 尾藤 祐子, 西島 栄治, 横井 暁子, 中尾 真, 荒井 洋志 小児外科 45 卷 5 号 Page512-514(2013.05)
 8. 【小児NST病態栄養シリーズ:中心静脈栄養法の諸問題】 小腸機能不全に対する長期ルート保存のコツ 中尾 真 (兵庫県立こども病院 外科), 横井 暁子, 西島 栄治 小児外科45巻4号 Page398-402(2013.04)
 9. 胸壁内に遺残した胎児胸腔羊水腔シャントチューブに対し、2方向より剥離を行い抜去した1例 田村 亮(兵庫県立こども病院 小児外科), 横井 暁子, 喜吉 賢二, 船越 徹, 坂井 仁美, 中尾 秀人, 荒井 洋志, 尾藤 祐子, 中尾 真, 西島 栄治 日本小児外科学会雑誌49巻1号 Page44-47(2013.02)
 10. 【胎児治療の最前線と今後の展望】 胎児治療 胸壁内遺残ダブルバスケットカテーテル 田村 亮(京都大学 医学部 小児外科), 横井 暁子, 西島 栄治, 上本 伸二 外科(0385-6313)45巻1号 Page84-87(2013.01)
2. 学会発表
1. Yokoi A, Arai H, Bitoh Y, Nakao M, et al: The Treatment of Postoperative Tracheal Granulation Tissue with Inhalant Budesonide in Congenital Tracheal Stenosis. the 60th Annual Meeting of the British Association of Paediatric Surgeons, Bournemouth, UK, July 16-20, 2013
 2. Yokoi A, Hasegawa D, Kawasaki K et al: The Role of Surgery for High-Risk Neuroblastoma. The 46th Annual Meeting Of The Pacific Association Of Pediatric Surgeons Hunter Valley, Australia, April 7-11, 2013
 3. 谷本 光隆, 横井 暁子, 岩城 隆馬, 吉田 拓哉, 園田 真理, 岩出 珠幾, 大片 祐一, 福澤 宏明, 尾藤 祐子, 中尾 真, 香川 哲郎, 藤岡 一路, 中尾 秀人, 西島 栄治、頸顔面の巨大奇形腫に対して EXIT 法を施行した一例 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会 平成 25 年 11 月 29 日~12 月 1 日 福岡市
 4. 高リスク神経芽細胞種に対する局所遅延療法臨床試験における化学療法後の組織学的治療効果の検討 横井 暁子 吉田 牧子, 長谷川 大一郎, 吉田 拓哉, 岩出 珠幾, 谷本 光隆, 園田 真理, 大片 祐一, 福澤 宏明, 尾藤 祐子, 西島 栄治, 川崎 圭一郎, 小阪 嘉之 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会 平成 25 年 11 月 29 日~12 月 1 日 福岡市
 5. 洲尾 昌伍, 荒井 洋志, 横井 暁子, 中尾 真, 尾藤 祐子, 福澤 宏明, 大片 祐一, 園田 真理, 谷本 光隆, 吉田 拓哉, 河原 仁守, 西島 栄治 臍動脈カテーテル挿入時の臍動脈損傷による新生児腹腔内出血の 1 例 第 27 回日本小児救急医学会学術集会 平成 25 年 6 月 14 日~15 日 宜野湾市
 6. 尾藤 祐子, 橘木 由美子, 西島 栄治, 横井 暁子, 中尾 真, 荒井 洋志, 岡本 光正, 馬場 勝尚, 田村 亮, 園田 真理, 洲尾 昌伍 超早産・超低出生体重で出生した腹壁破裂患児の治療過程における腹部皮膚管理の経験-腸瘻および創傷管理 第 30 回日本ストマ排泄リハビリテーション学会総会 平成 25 年 2 月 15 日~16 日 名古屋市
 7. 横井 暁子, 中尾 真, 尾藤 祐子, 荒井 洋志, 杉多 良文, 西島 栄治. 総排泄腔外反症の病型の検討 第 50 回日本

小児外科学会総会 平成 25 年 5 月 30
日～6月1日 東京

8. 永田公二, 白井規朗, 金森豊, 早川昌弘, 奥山宏臣, 稲村昇, 中村知夫, 高橋重裕, 増本幸二, 漆原直人, 川滝元良, 木村修, 横井暁子, 照井慶太, 田附裕子, 田口 智章. 新生児横隔膜ヘルニア研究班における多施設共同研究の取り組み. 第 50 回日本小児外科学会 平成 25 年 5 月 30 日～6 月 1 日 東京
9. 河原 仁守, 西島 栄治, 横井 暁子, 中尾 真, 尾藤 祐子, 荒井 洋志, 福澤 宏明, 大片 祐一, 園田 真理, 谷本 光隆, 洲尾 昌吾, 吉田 拓哉 先天性横隔膜ヘルニアにおいて手術時期の検討 第 50 回日本小児外科学会 平成 25 年 5 月 30 日～6 月 1 日 東京
10. 尾藤 祐子, 横井 暁子, 中尾 真, 荒井 洋志, 福澤 宏明, 大片 祐一, 谷本 光隆, 園田 真理, 洲尾 昌伍, 吉田 拓哉, 河原 仁守, 西島 栄治 先天性外科疾患を持って出生した超低出生体重児の外科治療の特徴 平成 25 年 5 月 30 日～6 月 1 日 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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外科的治療の現状

研究分担者	漆原直人	静岡県立こども病院小児外科	科長
研究協力者	三宅 啓	静岡県立こども病院小児外科	副医長
研究協力者	野上勝司	静岡県立こども病院未熟児新生児科	副医長

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）などの消化管機能異常は新生児外科領域でも予後は悪く、課題の残る分野である。本研究では多施設共同により、極低出生体重児の NEC、MRI、FIP、MP などの消化管疾患症例を集積して、各疾患における周術期の症状の特徴および外科治療の現状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月に本研究参加12施設に入院をした極低出生体重児のうち、NEC、MRI、FIP、MPなどの消化管機能異常を呈し手術を必要とした症例を後方的に調査した。各症例について、手術関連の因子を疾患ごとに検討した。

【研究結果】検討症例は集積された症例のうち、消化管(小腸および結腸)穿孔が確認された FIP、NEC およびその他の疾患と、手術を行った MRI および MP の症例で、対象は FIP46 例、NEC 38 例、MRI 48 例、MP 10 例、その他 4 例の計 146 例。MRI に関しては非穿孔の手術例が 32 例、穿孔後の手術例が 16 例であった。平均発症日齢は FIP、NEC、MRI、MP、その他疾患でそれぞれ 6.1 ± 4.6 日、 15.1 ± 14.0 日、 5.9 ± 6.0 日、 2.1 ± 2.5 日、 3.0 ± 3.2 日で、FIP および MRI に比して NEC では優位に発症日齢が遅かった。術前の血液検査で NEC では FIP、MRI に比して優位に CRP が高値であった。FIP に比して NEC の症例では有意に初回手術日齢が遅かった。穿孔部位はいずれの疾患においても回腸が最も多く、穿孔数は FIP、MRI では単発例が多く、NEC では有意に多発例が多かった。初回手術内容としては、FIP、NEC、MRI とも腸瘻造設が最も多く、FIP では 65%、NEC では 76%、穿孔のある MRI では 81%、穿孔のない MRI で 88%であった。治療過程のいずれかの時期で腸瘻を必要とした症例は FIP で 87%、NEC で 95%、MRI で 90%といずれの疾患においても高い割合を示した。腸瘻造設を行った症例では、腸瘻閉鎖に至った割合、閉鎖日齢、閉鎖時体重に疾患による有意差は認めなかった。

【結論】今回検討対象とした症例の中では、発症のタイミング、発症時の症状などで疾患の臨床的特徴に応じた差異を認めた。しかしいずれの疾患でも腸瘻造設を必要とする症例が多く、結果として多段階手術を必要とするなど治療の困難さが推測された。同疾患内であっても全身状態等で適切な外科的治療は異なるが、今回得られた知見を礎として今後は病態ごとの標準的外科治療法の提示を行っていきたいと考えている。

A. 研究目的

近年の周産期医療の進歩、外科手術手技の向上により、新生児外科領域の治療成績は著しく向上した。しかしながら、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) などの消化管穿孔、消化管機能異常は、低出生体重児に発生しやすいこともあり、いまだ十分な治療成績が得られているとは言い難い。

本研究では多施設共同により、極低出生体重児の NEC、MRI、FIP、MP などの消化管疾患症例を集積して、各疾患における周産期の症状の特徴および外科治療の現状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 (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、安生更生病院、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。

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. 症例の背景

国内 11 施設から、疾患症例 160 例のデータを収集した。検討対象は、集積された症例のうち、消化管(小腸および結腸)穿孔が術中の所見で確認された症例とした。MP に関しては出生後には穿孔部位が自然閉鎖しているものもあるため、穿孔を認めなかった症例も検討対象とした。また、MRI に関しては非穿孔例も検討対象に含めた。対象は FIP46 例、NEC 38 例、MRI 48 例(穿孔 16 例、非穿孔 32 例)、MP 10 例、その他 4 例の計