

146 例。

2. 発症時期(表 1)

各疾患の発症時期を表 1 に示す。

平均発症日齢は NEC に比して FIP および MRI では有意に早かった。FIP と MRI の間には有意な差を認めなかった。

3. 術前の症状および検査所見(表 2)

症状、検査所見は穿孔の有無で大きく変わるため、MRI は穿孔例と非穿孔例に分けて検討を行った。

発症時にイレウス症状を呈した症例は、NEC の 66%、穿孔のある MRI の 81%に比して FIP では 41%と有意に少なかった(FIP 対 NEC : p=0.025、FIP 対 MRI : p=0.006)。

表 1. 発症日

項目	FIP(N=46)	NEC(N=38)	MRI(N=48)	MP(N=10)	その他(N=4)	P値*
発症日						
平均日齢	6.1	15.1	5.9	2.1	3	<0.001
SD	4.6	14	6	2.5	3.2	
				FIP vs. NEC		0.002
				FIP vs. MRI		NS
				NEC vs. MRI		< 0.001

* Kruskal-Wallis testにより疾患別でP値を算出。

*2疾患間の比較はDunn's multiple comparisons testでP値を算出。

表 2. 術前の症状および検査の所見

項目	FIP(N=46)	NEC(N=38)	MRI穿孔(N=16)	MRI非穿孔(N=32)	MP(N=10)	その他(N=4)	P値*
発症時の症状							
イレウス	19(41%)	25(66%)	13(81%)	32(100%)	6(60%)	3(75%)	<0.001
腹満	37(80%)	34(89%)	16(100%)	32(100%)	10(100%)	4(100%)	0.013
嘔吐	6(13%)	9(24%)	3(19%)	4(13%)	2(20%)	1(25%)	0.044
レントゲン所見							
撮影有	44	34	15	32	9	4	
gasless	1(5%)	3(9%)	1(7%)	0	1(11%)	0	0.422
拡張腸管	23(52%)	22(65%)	14(93%)	32(100%)	7(78%)	4(100%)	<0.001
free air	42(95%)	22(65%)	8(53%)	1(3%)	4(44%)	3(75%)	<0.001
壁内ガス	0	7(21%)	0	0	0	0	<0.001
門脈ガス	0	2(6%)	0	0	0	0	0.184
術前検査							
白血球数(/mm³)							
mean	15314	17189	17431	11404	17014	13200	0.548
SD	14308	16627	16861	10984	9325	8002	
欠損	3			1			
血小板数(万/mm³)							
mean	21.5	16.7	18.4	18.9	21.5	13.2	0.175
SD	11.8	11.5	13.8	9.93	11.3	6.06	
欠損	3			1			
CRP(mg/dl)							
mean	0.644	2.91	1.53	1.73	0.344	3.03	<0.001
SD	0.922	3.58	1.98	6.43	0.534	4.03	
欠損	3	1	1	2	1		

* 連続変数はKruskal-Wallis testによりP値を算出。カテゴリ変数は χ^2 検定により疾患別でP値を算出。

レントゲン所見では、腸管の拡張を認めたものは穿孔のある MRI の 95%に対して FIP は 52%、NEC は 65%と有意に少なかった (FIP 対 MRI: $p=0.005$ 、NEC 対 MRI: $p=0.043$)。また、free air を認めていたものは NEC の 65%、穿孔のある MRI の 53%に比して FIP は 95%と、有意に多かった (FIP 対 NEC: $p<0.001$ 、FIP 対 MRI: $p<0.001$)。術前の血液検査所見では、白血球数および血小板数では各疾患で有意差は認めなかったものの、CRP は FIP に比して NEC で有意に高かった ($p=0.009$)。

4. 初回手術(表 3)

初回手術日齢および初回手術内容を表 3 に示す。

発症日齢と同様に、NEC に比して FIP では初回手術日齢は有意に早かった ($p=0.001$)。MRI に関しては、手術日齢では穿孔例と非穿孔例に有意差は認めなかったが、発症から手術に至る日数は穿孔例の平均 1.2 日にに対し非穿孔例は 5.6 日であり、有意に長かった ($p=0.001$)

初回手術内容に関しては、いずれの疾患においても腸瘻造設が最も多く、一期的根治術を行った症例は FIP、NEC、穿孔のある MRI でそれぞれ 17%、5%、13%といずれも 20%以下にとどまった。MP では、初回手術ではドレナージのみにとどまったものが半数を占めた。

5. 初回手術時所見(表 4)

初回手術時の術中所見を表 4 に示す。

術中腹水を認めたものでは、性状として最も多いのはいずれの疾患でも混濁腹水であった。腹水培養を提出した症例では、NEC は FIP に比して有意に培養陽性率が高かった ($p=0.017$)。培養の陽性率は、MRI と比しても NEC では高い傾向があった ($p=0.06$)。穿孔部位は、FIP、NEC、MRI ともに回腸が

最も多かった。穿孔数は、FIP および MRI に比して NEC で有意に多発穿孔例が多かった (FIP 対 NEC、MRI 対 NEC ともに $p<0.001$)。

6. 腸瘻の有無と閉鎖時期(表 5)

各疾患において、腸瘻を必要とした症例と、その閉鎖時期を表 5 に示す。

各疾患とも 90%前後と高率に腸瘻を必要とした。各疾患の腸瘻閉鎖時期は平均日齢 105~129 日、閉鎖時体重は平均 1.7~2.1kg と、疾患間で有意な差は認めなかった。

D. 考察

周術期管理の進歩、手術器具や技術の向上により、新生児外科領域での治療成績は格段に向上してきた。しかし低出生体重児における穿孔を含む消化管機能異常は、他疾患と比較していまだ十分な治療成績を残せているとは言えず、課題の残る分野である。これは低出生体重児の未熟性、消化管穿孔がもたらす腹膜炎の管理の困難さなどに大きな原因があると思われる、適切な時期に適切な外科的介入を行うことが治療成績の向上に寄与すると思われる。

今回の検討では、発症時期や発症時の症状などで、各疾患における差異が明らかとなった。この結果を踏まえて、今後は術前に病態の把握を行うことで、より適切な介入を行うことができるように検討を進めていく必要があると思われる。また、術中の所見として、腹水培養の検出率の差など、周術期の管理に関係する因子でも疾患による差異が明らかとなったが、これらが適切な周術期抗菌薬の使用など周術期管理の一助となる可能性がある。

MRI に関しては、穿孔例と非穿孔例の双方で検討を行った。穿孔前の MRI に対する手術適応には定まったものはなく、施設、症例によりその適応は異なると思われる。

表3. 初回手術

項目	FIP(N=46)	NEC(N=38)	MRI穿孔(N=16)	MRI非穿孔(N=32)	MP(N=10)	その他(N=4)	P値*
手術日(日齢)							
平均日齢	6.6	16.7	9.3	10.4	3.9	8.3	<0.001
SD	4.5	14.9	6.4	8.4	5	7.5	
手術内容							
ドレナージのみ	8(17%)	7(18%)	1(6%)	0	5(50%)	0	<0.001
腸瘻	30(65%)	29(76%)	13(81%)	28(88%)	4(40%)	3(75%)	
一期閉鎖	8(17%)	2(5%)	2(13%)	0	1(10%)	1(25%)	
胎便除去のみ	0	0	0	4(13%)	0	0	

* 連続変数はKruskal-Wallis testによりP値を算出。カテゴリー変数は χ^2 検定によりP値を算出。

表4. 術中所見

項目	FIP(N=46)	NEC(N=38)	MRI穿孔(N=16)	MRI非穿孔(N=32)	MP(N=10)	その他(N=4)	P値*
腹水							
なし	5(11%)	1(3%)	4(25%)	17(53%)	2(20%)	3(75%)	<0.001
あり: 透明	12(26%)	6(16%)	4(25%)	15(47%)	1(10%)	0	
混濁	29(63%)	27(71%)	8(50%)	0	7(70%)	1(25%)	
血性	0	4(11%)	0	0	0	0	
不明	0	0	0	0	0	0	
腹水培養							
なし	27(59%)	20(53%)	8(50%)	27(84%)	6(60%)	3(75%)	
あり	19(41%)	18(47%)	8(50%)	5(16%)	4(40%)	1(25%)	
培養結果							
陰性	11(58%)	3(17%)	5(63%)	4(80%)	4(100%)	0	0.008
陽性	8(42%)	15(83%)	3(38%)	1(20%)	0	1(100%)	
穿孔部位							
空腸	1(2%)	4(11%)	0	0	0	1(25%)	0.002
回腸	41(89%)	26(68%)	10(63%)	0	4(40%)	2(50%)	
小腸	2(4%)	5(13%)	1(6%)	0	3(30%)	1(25%)	
結腸	0	2(5%)	4(25%)	0	2(20%)	0	
不明	2(4%)	1(3%)	1(6%)	0	1(10%)	0	
なし	0	0	0	32(100%)	0	0	
穿孔数							
なし	0	0	0	32(100%)	3(30%)	0	0.001
単発	41(89%)	17(45%)	15(94%)	0	7(70%)	2(50%)	
多発	5(11%)	21(55%)	1(6%)	0	0	1(25%)	
キャリパーチェンジ							
なし	40(87%)	35(92%)	6(38%)	7(22%)	9(90%)	4(100%)	<0.001
あり	6(13%)	3(8%)	10(63%)	25(78%)	1(10%)	0	
合併症							
なし	43(93%)	36(95%)	15(94)	31(97%)	10(80%)	4(100%)	0.439
あり	3(7%)	2(5%)	1(6%)	1(3%)	2(20%)	0	
	再穿孔 イレウス ストマ合併症	出血 酸素化不良	イレウス	イレウス	出血 腸損傷		

* カテゴリー変数は χ^2 検定あるいはFisher's exact testにより疾患別でP値を算出。

表5. 腸瘻の有無と腸瘻閉鎖

項目	FIP(N=46)	NEC(N=38)	MRI(N=48)	MP(N=10)	その他(N=4)	P値*
腸瘻						
あり	40(87%)	36(95%)	43(90%)	7(70%)	3(75%)	0.229
なし	6(13%)	2(5%)	5(10%)	3(30%)	1(25%)	
腸瘻閉鎖						
あり	30(75%)	25(69%)	32(74%)	6(86%)	2(67%)	0.913
なし	10(25)	11(31%)	11(26%)	1(14%)	1(33%)	
閉鎖日齢						
mean	109.7	123.9	128.9	105.2	185.5	0.812
SD	64.6	91.4	96.6	31.9	122.3	
閉鎖時体重						
mean(kg)	1.7	1.8	1.9	2.1	2.6	0.27
SD	0.5	0.9	0.9	0.6	0.8	

* 連続変数はKruskal-Wallis testによりP値を算出。カテゴリ変数は χ^2 検定によりP値を算出。

今回の検討では穿孔例と非穿孔例で手術時日齢に差は認めなかった。非穿孔例に対して適切な時期に手術を行うことは穿孔による問題を回避する上で重要である。今後さらなる検討を行い、MRIにおける至適手術時期、手術方法を提示する必要があると考えられる。

今回の検討では、いずれの疾患においても多くの症例で腸瘻造設を行った。低出生体重児の消化管機能異常では穿孔の影響も加味した腸管の脆弱性などから吻合の難易度は高く、またMRIなど腸管運動の未熟性が示唆される症例では経腸栄養の確立のためにも腸瘻造設を必要とする症例も多い。一方腸瘻を造設した場合、腸瘻閉鎖を含めた多段階手術が必要となる。可能な症例では一期的根治術を行ってもよいと思われるが、どのような症例がその適応となるかはまだ一定の見解を得ていない。今回の知見をもとに、今後は病態に応じた適切な手術方法のガイドラインを作成し、標準治療の確立を目指すことが治療成績の向上に結び付くと考えられる。

E. 結論

今回の研究により、低出生体重児の消化管

機能異常における周術期の所見、手術内容が明らかとなった。今後は今回得られた知見をもとに、適切な手術介入のあり方を明らかにし、提示していく必要があると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

学会発表

1. 三宅啓, 福本弘二, 光永眞貴, 矢本真也, 納所洋, 森田圭一, 金城昌克, 漆原直人. 超低出生体重児に対する先天性小児外科疾患の治療方針. 第50回日本小児外科学会学術集会 2013.5 東京

2. 三宅啓, 福本弘二, 光永眞貴, 矢本真也, 納所洋, 森田圭一, 金城昌克, 漆原直人. 出生直後に緊急ドレナージを施行したI型CCAMの1例. 第49回日本周産期・新生児医学会学術集会 2013.7 横浜

3. 三宅啓, 福本弘二, 宮野剛, 矢本真也, 納所洋, 森田圭一, 金城昌克, 漆原直人. 超低出生体重児の胃破裂による敗血症性シ

ヨックに対する PMX-DHP 療法の経験. 第
43 回日本小児外科代謝研究会 2013.10 東
京

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腹部単純レントゲン所見の検討

研究分担者 白石 淳 大阪府立母子保健総合医療センター新生児科

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。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を合併した極低出生体重児の腹部単純レントゲン所見を解析し、それぞれの疾患群別にその特徴を明らかにする。

【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腹部単純レントゲン所見について後方視的に調査をした。

観察項目は、腹部単純レントゲン上、gaslessの有無、拡張腸管の有無、free airの有無、壁内ガスの有無、門脈ガスの有無とし、疾患群間で比較検討した。統計学的検討については、4群間の比率をFisherの正確検定とpost-hoc検定（Holm法）で解析した。連続変数はKruskal-Wallis検定とpost-hoc検定（Steel-Dwass法）を用いて解析し、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。

【研究結果】 国内11施設から、過去10年間に極低出生体重児に発症した4疾患（NEC、FIP、MRI、MP）の開腹手術施行例160例のデータを収集した。対象症例の疾患内訳は、NEC群44例、MRI群48例、FIP群50例、MP群10例、その他8例であった。その他（8例）は、単一疾患ではないため、比較検討の対象外とした。在胎期間は、FIP群26.1週（23.0-31.1週）、MRI群27.5週（22.0-35.0週）、NEC群25.4週（23.3-31.1週）、MP群28.2週（23.9-31.0週）で、NEC群はMP群およびMRI群より、有意に未熟であった。出生体重は、FIP群740g（392-1392g）、MRI群684g（332-1372g）、NEC群701g（427-1240g）、MP群1023g（632-1462g）で、NEC群はMP群より有意に低体重であった。SGAの割合は、FIP群22.9%、MRI群50%、NEC群11.4%、MP群30%で、MRI群はFIP群およびNEC群と比較して有意にSGA児の割合が多かった。1分後および5分後アプガースコア、母体年齢は、それぞれの疾患群で平均値に有意差を認めなかった。また、男児の割合、経膈分娩の割合、院内出生の割合、単胎の割合は、それぞれの疾患群で有意差を認めなかった。

腹部レントゲン写真上、gasless、拡張腸管、free air、壁内ガス、門脈ガスの有無について、比較検討した。gaslessは、すべての群において低頻度で群間で有意差は認められなかった。拡張腸管は、MRI群では97.9%と高率に認められ、FIP群およびNEC群と比較して有意に高頻度であった。free airは、FIP群では94%と高率に認められ、MRI群、NEC群およびMP群と比較して有意に高頻度であった。壁内ガスは、NEC群にのみ認められ、FIP群およびMRI群と比較して有意に高頻度であった。門脈ガスは、NEC群にのみ認められ、FIP群およびMRI群と比較して多い傾向が見られた。

【結論】 今回の検討結果から、極低出生体重児にみられる消化管機能障害において、疾患群別にabd. Xp上いくつかの特徴的な所見が確認された。これらの所見をもとに、早期診断・早期対応および疾患群に応じた適切な対応をこころがけ、さらなる予後の改善につなげることが重要である。

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、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。それぞれの病態別にその特徴をとらえ、いかに早期診断・早期対応できるかが課題である。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、特徴的な腹部単純レントゲン (以下 abd. Xp) 所見を明らかにして各疾患の早期診断および適切な対応に役立て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) 致死性的染色体異常 (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。

その他 (8 例) は、単一疾患ではないため、比較検討の対象外とした。

観察項目は、abd. Xp 上、gasless の有無、拡張腸管の有無、free air の有無、壁内ガスの有無、門脈ガスの有無とした。

統計学的検討については、4 群間の比率を Fisher の正確検定と post-hoc 検定 (Holm 法) で解析した。連続変数は Kruskal-Wallis 検定と post-hoc 検定 (Steel-Dwass 法) を用いて解析し、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 11 施設から、過去 10 年間に極低出生体重児に発症した 4 疾患 (NEC、FIP、MRI、MP) の開腹手術施行例 160 例のデータを収集した。対象症例の疾患内訳は、NEC 群 44 例、MRI 群 48 例、FIP 群 50 例、MP 群 10 例、その他 8 例であった。その他 (8 例) は、単一疾患ではないため、比較検討の対象外とした。

在胎期間は、FIP 群 26.1 週 (23.0-31.1 週)、MRI 群 27.5 週 (22.0-35.0 週)、NEC 群 25.4 週 (23.3-31.1 週)、MP 群 28.2 週 (23.9-31.0 週) で、NEC 群は MP 群 (p=0.027) および MRI 群 (p=0.010) より、有意に未熟であった。

出生体重は、FIP 群 740g (392-1392g)、MRI 群 684g (332-1372g)、NEC 群 701g (427-1240g)、MP 群 1023g (632-1462g) で、NEC 群は MP 群 (p=0.030) より有意に低体重であった。

SGA の割合は、FIP 群 22.9%、MRI 群 50%、NEC 群 11.4%、MP 群 30% で、MRI 群は FIP 群 (p=0.048) および NEC 群 (p<0.001) と比較して有意に SGA 児の割合が多かった。

1 分後アプガースコア、5 分後アプガースコア、母体年齢は、それぞれの疾患群で平均値に有意差を認めなかった。

また、男児の割合、経膈分娩の割合、院内出生の割合、単胎の割合は、それぞれの疾患群で有意差を認めなかった。

表 1 : 疾患群別の背景

	FIP (n=50)	MRI (n=48)	NEC (n=44)	MP (n=10)	p
在胎期間 (範囲)	26.1 (23.0-31.1)	27.5 (22.0-35.0)	25.4 (23.3-31.1)	28.2 (23.9-31.0)	0.003*
出生体重 (範囲)	740 (392-1392)	684 (332-1372)	701 (427-1240)	1023 (632-1462)	0.030*
1分後アプガースコア (範囲)	4 (0-10)	5 (0-9)	4 (0-8)	5 (2-8)	0.617
5分後アプガースコア (範囲)	7 (0-10)	7 (1-10)	6 (0-10)	7 (4-9)	0.451
SGA/非SGA児 (SGA児の割合)	11/37 (22.9%)	23/23 (50%)	5/39 (11.4%)	3/7 (30%)	<0.001*
男児/女児 (男児の割合)	33/17 (66%)	28/20 (58.3%)	32/12 (72.7%)	3/7 (30%)	0.075
母体年齢 (範囲)	31 (19-40)	32 (21-40)	32 (15-41)	32 (18-40)	0.868
経膈分娩/帝王切開 (経膈分娩の割合)	6/44 (12%)	8/40 (18.7%)	11/33 (16.7%)	2/8 (20%)	0.402
院内出生/院外出生 (院内出生の割合)	33/17 (66%)	40/8 (83.3%)	31/13 (70.5%)	8/2 (80%)	0.231
単胎/多胎 (単胎の割合)	36/14 (72%)	32/16 (66.7%)	30/14 (68.2%)	7/3 (70%)	0.959

* 有意差 (p<0.05) あり

2. abd. Xp 所見についての検討 (表 2)
gaslessの有無、拡張腸管の有無、free airの有無、壁内ガスの有無、門脈ガスの有無について、比較検討した。

gaslessについては、すべての群において低頻度で群間で有意差は認められなかった。

拡張腸管については、MRI群では97.9%と高率に認められ、FIP群 (p<0.001) および NEC 群 (p<0.001) と比較して有意に高頻度であった。

free airについては、FIP群では94%と高率に認められ、MRI群 (p<0.001)、NEC群 (p<0.001) および MP群 (p=0.001) と比較して有意に高頻度であった。

壁内ガスは、NEC群にのみ認められ、FIP群 (p=0.004) および MRI群 (p=0.004) と比較して有意に高頻度であった。

門脈ガスは、NEC群にのみ認められ、FIP群 (p=0.075) および MRI群 (p=0.075) と比較して多い傾向が見られた。

表 2 : 疾患群別の abd. Xp 所見

	FIP	MRI	NEC	MP	p
gasless	2/49 (4.1%)	1/47 (2.1%)	5/43 (11.6%)	1/10 (10%)	0.1933
拡張腸管	23/49 (46.9%)	47/48 (97.9%)	27/41 (65.9%)	7/10 (70%)	<0.001*
free air	47/50 (94%)	12/48 (25%)	23/43 (53.5%)	4/10 (40%)	<0.001*
壁内ガス	0/49 (0%)	0/47 (0%)	8/37 (21.6%)	0/10 (0%)	<0.001*
門脈ガス	0/49 (0%)	0/47 (0%)	5/37 (13.5%)	0/10 (0%)	0.004*

* 有意差 (p<0.05) あり

D. 考察

日本小児外科学会が 1964 年以降行っている主要新生児外科疾患の死亡率の年次推移によると、殆ど全ての主要疾患の死亡率が低下している中で、「消化管穿孔」の死亡率は 1993 年に最低を記録した後、増加に転じ、2003 年には先天性横隔膜ヘルニアを抜いて最も死亡率の高い疾患となっている¹⁾。また、消化管機能障害は消化管穿孔の原因となるのみならず、術後の経腸栄養確立に大きく長く影響を及ぼし得るため、病態別

にその特徴をとらえ、早期診断および早期対応することが重要である。

各疾患群の特徴的な abd. Xp 所見を検討した。経験的に FIP では穿孔前に gasless 像を呈することが多い²⁾が、今回の調査では gasless 自体を認める症例が少なかった。

拡張腸管は通過障害の結果みられる所見で、MRI では 97.9%と高率に認められた。NEC や FIP では必ずしも通過障害を伴うわけではない。

free air は、FIP では 94%と高率に認められ、いずれの群との間でも有意に高頻度である。free air は消化管穿孔を示唆する所見ではあるが、認められないからといって消化管穿孔が否定されるわけではない。実に、MRI の 75%、NEC の 46.5%、MP の 60%で、free air が認められていない。

MRI においては、拡張腸管の出現率の高さと free air の出現率の低さを考え合わせると、消化管機能障害が結果として胎便貯留および閉塞のきっかけとなり通過障害を起こすと考えられる³⁾⁻⁵⁾。MRI で消化管穿孔をきたした症例が、腸瘻増設後も機能障害が長引くため経腸栄養が進まず、胆汁鬱滞性の肝障害に至ることも経験する。

壁内ガスおよび門脈ガスは、NEC でも 21.6%および13.5%と決して感度は高くないが、NEC にしか認められず、特異度の高い指標といえる。

E. 結論

今回の検討結果から、極低出生体重児にみられる消化管機能障害において、疾患群別に abd. Xp 上いくつかの特徴的な所見が確認された。これらの所見をもとに、早期診断・早期対応および疾患群に応じた長期的な対応をこころがけ、さらなる予後の改善につなげるべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

- 1) 日本小児外科学会学術・先進医療検討委員会. わが国の新生児外科の現況—2003 年新生児外科全国集計—. 日小外会誌, 40, 2004, 919-934
- 2) 白石 淳. 胎便関連性腸閉塞症、壊死性腸炎、限局性消化管穿孔を予防したい! ネオネイタルケ, 23(11), 2010, 1105-1112
- 3) 窪田 昭男, 川原 央好, 奥山 宏臣ほか. Meconium-related ileus の組織と病態. 小児外科, 38(5), 2006, 609-614
- 4) 窪田 昭男, 川原 央好, 長谷川 利路ほか. 胎便関連性腸閉塞の概念と診断・治療. 周産期医学, 37(11), 2007, 1447-1452
- 5) 白石 淳, 望月 成隆, 細川 真一ほか. 胎便関連性腸閉塞症の病因に基づく診断と治療. 日本周産期・新生児学会誌, 45(1), 2008, 14-18

極低出生体重児の消化管機能障害発症に対する多胎の関与と
多胎症例の中長期予後に関する検討

研究分担者 藤永英志 国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター新生児科
医員

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。多胎は早産の発症因子であり、予後悪化因子にもなりえる。消化管機能異常の発症と予後に対する多胎の関与を明らかにすることを目的とした。

【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月に入院し、NEC、FIP、MRI、MPに対して開腹手術を施行した極低出生体重児を対象として、症例対照研究を行った。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た。さらに、症例群を多胎と単胎に分類し、消化管疾患別、多胎の病態別に、1歳6ヶ月および3歳時の予後を比較した。

【研究結果】国内10施設から登録を得た症例160例、対照293例の合計453例のデータを解析対象とした。対象症例群の疾患内訳は、NEC 44例、MRI 48例、FIP 50例、MP 10例、その他8例であった。症例群と対照群の在胎期間は、それぞれ26.3週（22.0～34.1週）、26.4週（22.0～35.1週）、出生体重は731g（332～1462g）、730g（350～1446g）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。症例群の内訳は、単胎が109例、多胎は51例で、そのうち48例が双胎であった。二絨毛膜二羊膜性双胎（DD）が20例、一絨毛膜二羊膜性双胎（MD）が25例、一絨毛膜一羊膜性双胎（MM）が1例であった。TTTSを発症したDonor、Recipientがともに10例ずつで、それぞれ3例ずつが胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術（FLP）を施行されていた。単胎症例と多胎症例、MD+MMとDDの間に消化管機能障害の疾患の内訳に差はみられなかったが、MD+MMではTTTS非発症例でMRI（4例/8例）が、RecipientでNEC（5例/10例）が、DonorでFIP（4例/10例）が多かった。FLP施行例でNECを発症したのはRecipientの1例だけであった。多胎症例と単胎症例の予後の比較では、1歳6ヶ月時、3歳時において、多胎症例で死亡が有意に多かった（1歳6ヶ月時：OR=3.03, 95%CI: 1.37-6.72, p=0.010, 3歳時：OR=3.81, 95%CI: 1.57-9.25, p=0.005）。1歳6ヶ月時、3歳時において、MRIを発症した多胎症例は、単胎症例に比べて死亡例が多かった（1歳6ヶ月時：OR=7.00, 95%CI: 1.45-33.7, p=0.030, 3歳時：OR=8.75, 95%CI: 1.53-50.1, p=0.029）

【結論】多胎は、極低出生体重児の消化管機能障害の発症要因の一つであり、病態により発症疾患に特徴がある。さらに、予後を悪化させる因子でもあることも明らかとなった。多胎の病態の理解は、消化管機能障害発症機序解明や患者管理改善のために重要で、胎児・新生児管理の改善は予後改善に寄与するかもしれない。

A. 研究目的

周産期医療の進歩により極低出生体重児の救命率は向上している。その一方で、種々の臓器の未熟性に起因する合併症については未だ解決すべきことが多い。壊死性腸炎(NEC)、特発性腸穿孔(FIP)、胎便関連性腸閉塞(MRI)、胎便性腹膜炎(MP)は、早産児、極低出生体重児によく合併す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。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。

さらに、多胎は早産の risk factor の一つで、双胎間輸血症候群(TTTS)など予後を悪化させる病態を呈する場合がある。本研究班の奥山らは、極低出生体重児の消化管機能障害の発症因子の一つとして、双胎を見いだした。

そこで本研究では、極低出生体重児の消化管機能障害である4疾患(NEC、FIP、MRI、MP)の発症に関する多胎の関与の詳細と、それらを発症した多胎症例の中長期予後について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(±50g)を合わせた非手術例)を設定し、症例対照研究を行った。観察項目は、疾患名、在胎週数、出生体重、母体の関連因子(分娩方法・場所、出産時年齢、妊娠高血圧、絨毛膜羊膜炎、ステロイド投与)、児の関連因子(性別、先天異常、アブ

ガスコア、臍動静脈カテーテル、症候性動脈管開存在 (PDA)、インドメタシン投与、ステロイド全身投与、輸血、交換輸血)、多胎に関連する因子 (胎児数、膜性、TTTS、Donor・Recipient、胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術 (FLP))、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。

これらの項目を含んだ症例調査票 (CRF) を作成して、診療録よりデータを後方視的に収集した。

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

国内 10 施設から登録を得た症例 160 例、対照 293 例の合計 453 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 50 例、MRI 48 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 (22.0~34.1 週)、26.4 週 (22.0~35.1 週)、出生体重は 731g (332~1462g)、730g (350~1446g) 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。

2. 消化管機能障害発症に対する多胎の関与 (表 1、表 2)

すでに奥山らにより、双胎により消化管機能障害の発症が増加し、特に、NEC と MRI でその関与が大きいことが示された。表 1 に消化管機能障害全般と双胎における膜性、TTTS 発症の有無、それに対する FLP の有無との関連についての単変量解析の結果を示す。一絨毛膜一羊膜性双胎 (MM) の症例数は少なく有意な結果が得られなかったが、他の膜性、TTTS の有無、FLP 施行の有無にかかわらず、双胎において消化管機能障害の発症が有意に増加した。

さらに、NEC に関しても同様の検討を行った結果を表 2 に示す。TTTS 発症例、FLP 施行例に有意な結果は得られず、症例数が少ないことを考慮に入れる必要があると考えられたが、他の結果は消化管機能異常全般の場合と同様であった。同様の検討を MRI についても行って見たが、有意な結果は得られなかった。

表 1. 消化管機能異常発症に対する双胎の関与

		症例 n (%)	対照 n (%)	P	OR (95%CI)	p
膜性	単胎	102 (69)	240 (84)	0.002	1.00	
	DD	18 (12)	20 (7)		2.22 (1.08-4.56)	0.030
	MD	25 (17)	24 (8)		2.53 (1.31-4.89)	0.006
	MM	1 (1)	1 (0)		3.53 (0.21-58.7)	0.379
TTTS	単胎	102 (68)	240 (84)	<0.001	1.00	
	TTTS 無	26 (17)	37 (13)		1.79 (1.00-3.21)	0.049
	Donor	10 (7)	7 (2)		3.05 (1.12-8.31)	0.026
	Recipient	10 (7)	1 (0)		Not calculated	
FLP	単胎	102 (68)	240 (84)	<0.001	1.00	
	TTTS 無	26 (17)	37 (13)		1.82 (1.02-3.25)	0.044
	TTTS 有:FLP 無	14 (9)	6 (2)		5.26 (1.91-14.5)	0.001
	TTTS 有:FLP 有	6 (4)	2 (1)		7.78 (1.51-40.0)	0.014

表 2. NEC 発症に対する双胎の関与

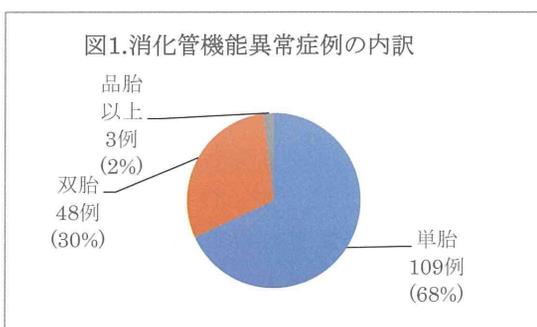
		症例 n (%)	対照 n (%)	P	OR (95%CI)	p
膜性	単胎	30 (70)	77 (91)	0.003	1.00	
	DD	6 (14)	3 (4)		5.17 (1.21-22.1)	0.027
	MD	7 (16)	5 (6)		4.69 (1.07-20.5)	0.040
	MM	0 (0)	0 (0)		Not applicable	
TTTS	単胎	30 (68)	77 (92)	<0.001	1.00	
	TTTS 無	7 (16)	5 (6)		4.61 (1.19-17.9)	0.027
	Donor	2 (5)	1 (1)		7.18 (0.49-106)	0.151
	Recipient	5 (11)	1 (1)		Not applicable	
FLP	単胎	30 (68)	77 (92)	0.001	1.00	
	TTTS 無	7 (16)	5 (6)		5.19 (1.30-20.7)	0.020
	TTTS 有:FLP 無	6 (14)	1 (1)		24.8 (2.22-277)	0.009
	TTTS 有:FLP 有	1 (2)	1 (1)		7.18 (0.21-251)	0.277

3. 多胎に発症する消化管機能障害の特徴

3-1) 消化管機能障害症例における多胎症例の頻度と多胎症例の分類

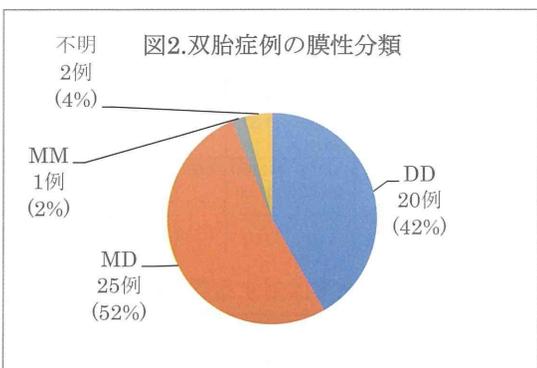
3-1-1) 消化管機能障害症例における多胎症例の頻度 (図1)

全消化管機能障害症例中、多胎症例は32% (51例) で、30% (48例) は双胎、2% (3例) が品胎以上であった。



3-1-2) 双胎症例の膜性による分類 (図2)

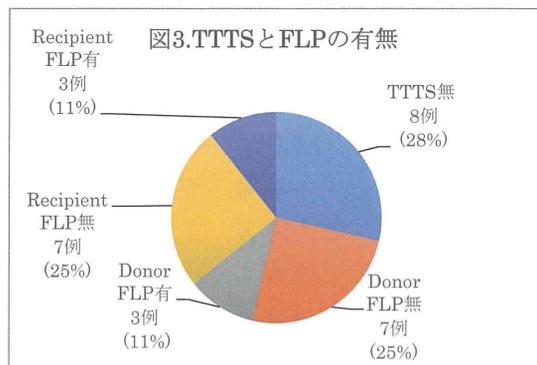
二絨毛膜二羊膜性双胎 (DD) が 42% (20例)、一絨毛膜二羊膜性双胎 (MD) が 52% (25例)、一絨毛膜一羊膜性双胎 (MM) が 2% (1例) であった。



3-1-3) 一絨毛膜性双胎における TTTS の発症症例の頻度と Donor、Recipient の内訳、FLP 施行例・非施行例についての分類 (図3)

MD と MM (計 26 例) をさらに分類した。TTTS 発症なしが 28% (8 例)、TTTS を発症し、Donor であった症例が 36% (10 例) で、

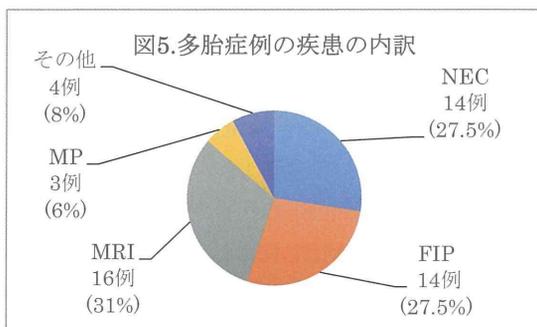
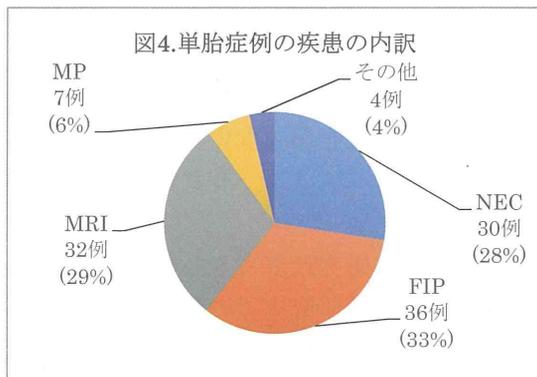
11% (3 例) は FLP を施行されていた。Recipient についても同様であった。



3-2) 多胎における消化管機能障害の内訳

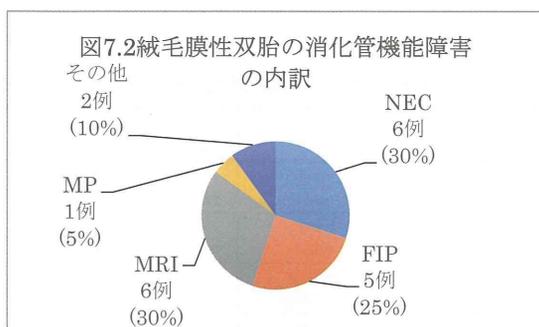
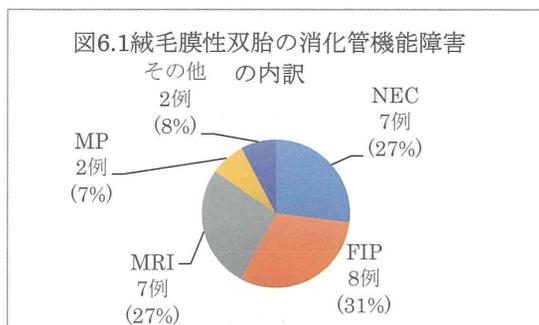
3-2-1) 多胎症例全般における消化管機能障害の内訳 (図4、図5)

図4、図5にそれぞれ単胎、多胎症例の消化管機能障害の内訳を示した。両群間に疾患の種類に差はなかった ($p=0.830$)。



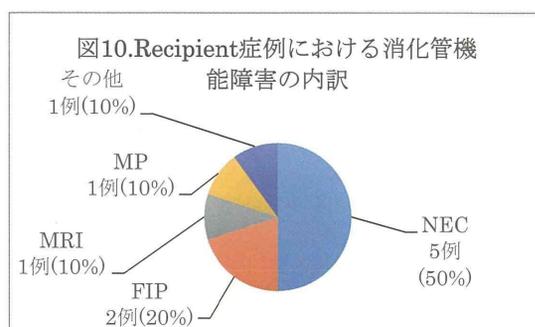
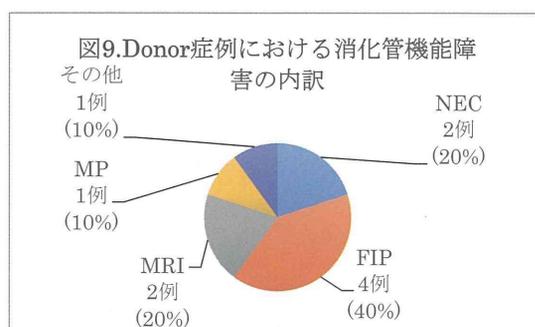
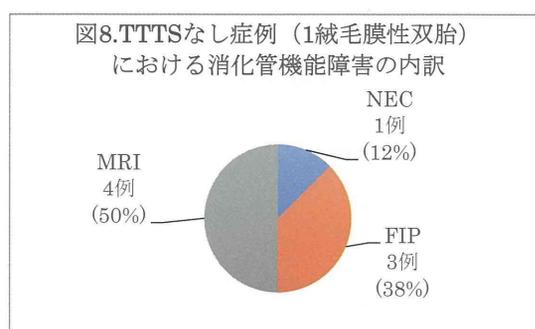
3-2-2) 膜性別の双胎症例における消化管機能障害の内訳 (図6、図7)

図 6、図 7 にそれぞれ一絨毛膜性双胎 (MD+MM)、二絨毛膜性双胎 (DD) における消化管機能障害の分類を示した。両群間に疾患の種類に差はなかった ($p=0.985$)。



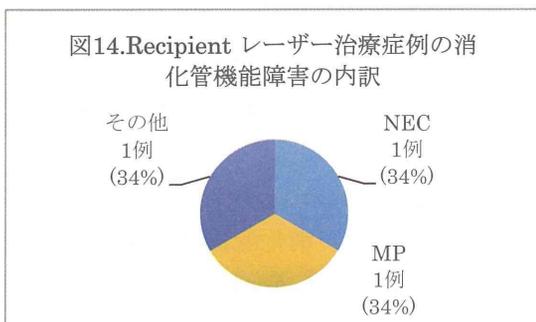
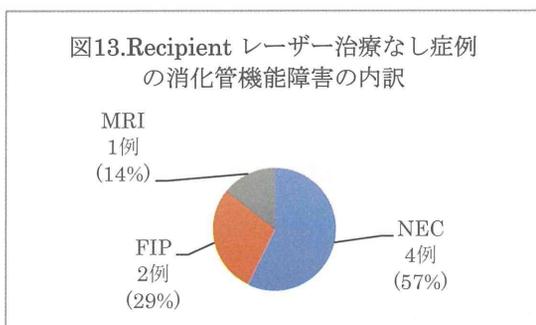
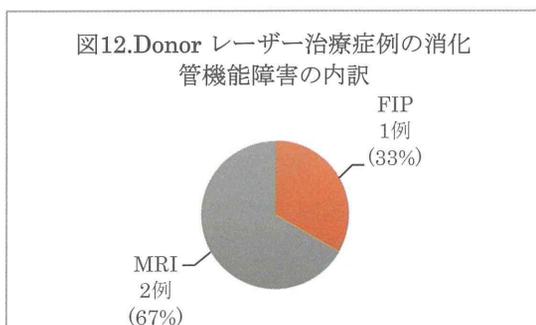
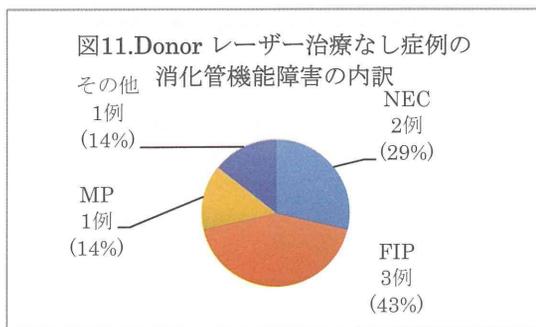
3-2-3) TTTS 発症の有無と双胎症例における消化管機能障害の内訳 (図 8、図 9、図 10)

一絨毛膜性双胎 (MD+MM) をさらに、TTTS を発症しなかった症例と、発症し Donor、Recipient であった症例における消化管機能障害の内訳を図 8-10 に示した。各群間に有意な差は検出できなかった ($p=0.518$) が、TTTS 非発症例では MRI が 50% (4 例/8 例)、Recipient で NEC が 50% (5 例/10 例)、Donor で FIP が 40% (4 例/10 例) と比率が高かった。



3-2-4) TTTS に対する FLP による消化管機能障害発症への影響 (図 11、図 12、図 13、図 14)

Donor、Recipient をさらに FLP 施行の有無により分類し、消化管機能障害の内訳を比較した。Donor も Recipient も FLP を行ったのはそれぞれ 3 例ずつと少なく、有意な変化は検出できなかったが (それぞれ $p=0.271$, $p=0.330$)、FLP 施行例で NEC を発症したのは Recipient の 1 例だけであった。



4. 消化管機能障害を発症した多胎症例の中長期予後の検討

今回の研究で収集した対照症例は、多胎症例の予後に対する消化機能障害の関与を検討する場合の対照症例としては相応しくないと考えられたため、今回は、消化管機能障害の予後に対する多胎の関与の検討を目

的とし、消化管機能障害を発症した症例を多胎と単胎にグループ分けし、その予後を比較した。

4-1) 症例の背景 (表 3)

多胎症例は 51 例、単胎症例は 109 例で、両群間に消化管機能障害の種類に差はなかった (図 4、図 5 前出)。表 3 に消化管機能障害発症前の背景について示した。多胎症例は在胎週数が長く (27.0 週 vs. 25.6 週, $p=0.023$)、母体妊娠高血圧の合併が少なく (2.1% vs. 16.2%, $p=0.013$)、院内出生の頻度が高かった (86.3% vs. 67.9%, $p=0.014$)。

表3.消化管機能障害症例の背景

		多胎 n = 51	単胎 n = 109	p
在胎週数	median (range)	27.0 (22.9-34.1)	25.6 (22.0-35.0)	0.023
出生体重	median (range)	694 (337-1462)	730 (332-1392)	0.497
性別	男児/女児 (男児の割合)	28/23 (54.9%)	70/39 (64.2%)	0.26
母体年齢	median (range)	29 (19-40)	32 (15-41)	0.052
妊娠高血圧	あり/なし (ありの割合)	1/47 (2.1%)	17/88 (16.2%)	0.013
絨毛膜羊膜炎	あり/なし (ありの割合)	20/29 (40.8%)	43/52 (45.3%)	0.61
母体ステロイド投与	あり/なし (ありの割合)	21/27 (43.8%)	38/61 (38.4%)	0.534
分娩場所	院内出生/院外出生 (院内の割合)	44/7 (86.3%)	74/35 (67.9%)	0.014
分娩様式	経膣分娩/帝王切開 (経膣分娩の割合)	8/43 (15.7%)	21/88 (19.3%)	0.584
Apgar score 1分値	median (range)	5 (0-9)	4 (0-10)	0.147
Apgar score 5分値	median (range)	7 (0-10)	6.5 (0-10)	0.454
先天異常	あり/なし (ありの割合)	2/49 (3.9%)	2/107 (1.9%)	0.807
SGA	SGA児/非SGA児 (SGA児の割合)	22/29 (43.1%)	37/72 (33.9%)	0.261
臍動脈カテーテル	あり/なし (ありの割合)	6/44 (12.0%)	14/85 (14.1%)	0.717
臍静脈カテーテル	あり/なし (ありの割合)	10/40 (20.0%)	27/74 (26.7%)	0.365
ステロイド全身投与	あり/なし (ありの割合)	20/30 (40.0%)	30/77 (28.0%)	0.134
症状性PDA	あり/なし (ありの割合)	21/29 (42.0%)	60/47 (56.1%)	0.100
インドメタシン投与	あり/なし (ありの割合)	21/2 (91.3%)	56/5 (91.2%)	0.712
輸血	あり/なし (ありの割合)	31/20 (60.8%)	63/42 (60.0%)	0.925
交換輸血	あり/なし (ありの割合)	6/45 (11.8%)	3/102 (2.9%)	0.061

4-2) 消化管機能障害を発症した多胎症例と単胎症例の中長期予後の比較

4-2-1) 消化管機能障害を発症した多胎症例全般の中長期予後の検討 (表 4、表 5)

表 4 に 1 歳 6 ヶ月時、表 5 に 3 歳時における消化管機能障害を発症した多胎症例全般と単胎症例の比較を示した。

1 歳 6 ヶ月時における比較では、多胎症例で死亡症例が有意に多かった (OR=3.03, 95%CI; 1.37-6.72, p=0.010)。死亡または精神運動発達障害の頻度や酸素投与の必要性、視力・聴覚障害、てんかん、脳性麻痺の頻度に単胎症例との有意な差は認められなかった。

また、3 歳時における比較でも、多胎症例で死亡症例が有意に多かった (OR=3.81, 95%CI; 1.57-9.25, p=0.005)。また、他のいずれの項目も多胎症例と単胎症例の間に有意な差を認めなかった。

表4.消化管機能障害を発症した多胎症例と単胎症例の1歳6ヶ月時の予後の比較

	多胎	単胎	OR (95%CI)	p	
転帰	死亡/生存 (死亡の割合)	19/18 (51.4%)	24/69 (25.8%)	3.03 (1.37-6.72)	0.010
予後	異常/正常 (異常の割合)	26/8 (76.5%)	59/27 (68.6%)	1.49 (0.60-3.71)	0.528
酸素使用	あり/なし (ありの割合)	0/16 (0%)	7/56 (11.1%)	Not applicable	0.366
視力障害	あり/なし (ありの割合)	4/11 (26.7%)	15/46 (24.8%)	1.12 (0.31-4.03)	0.868
聴力障害	あり/なし (ありの割合)	1/14 (6.67%)	5/55 (8.33%)	0.79 (0.08-7.28)	0.750
てんかん	あり/なし (ありの割合)	1/14 (6.67%)	8/55 (12.7%)	0.49 (0.06-4.26)	0.836
脳性麻痺	あり/なし (ありの割合)	2/13 (13.3%)	15/49 (23.4%)	0.50 (0.10-2.48)	0.611

表5.消化管機能障害を発症した多胎症例と単胎症例の3歳時の予後の比較

	多胎	単胎	OR (95%CI)	p	
転帰	死亡/生存 (死亡の割合)	19/11 (63.3%)	24/53 (31.2%)	3.81 (1.57-9.25)	0.005
予後	異常/正常 (異常の割合)	24/4 (85.7%)	52/16 (76.5%)	1.85 (0.56-6.12)	0.461
酸素使用	あり/なし (ありの割合)	0/10 (0%)	2/43 (4.44%)	Not applicable	0.799
視力障害	あり/なし (ありの割合)	5/5 (50.0%)	11/33 (25.0%)	3.00 (0.73-12.3)	0.238
聴力障害	あり/なし (ありの割合)	1/9 (10.0%)	4/39 (9.30%)	1.08 (0.11-10.9)	0.594
てんかん	あり/なし (ありの割合)	1/9 (10.0%)	7/38 (15.6%)	0.60 (0.07-5.54)	0.964
脳性麻痺	あり/なし (ありの割合)	2/8 (20.0%)	13/32 (28.9%)	0.62 (0.11-3.30)	0.858

4-2-2) 各消化管機能障害毎の多胎症例全般の中長期予後の検討

NEC、FIP、MRI、MP それぞれに関して、1 歳 6 ヶ月時、3 歳時における多胎症例と単胎症例の予後の比較を試みたところ、両時期において、MRI を発症した多胎症例は、単胎症例に比べて死亡例が多かった (1 歳 6 ヶ月時 : OR=7.00, 95%CI; 1.45-33.7, p=0.030, 3 歳時 : OR=8.75, 95%CI; 1.53-50.1, p=0.029) (表 6、表 7)。他の疾患においては、1 歳 6 ヶ月時、3 歳時における多胎症例と単胎症例の予後の有意な差は認められなかった。

表6.MRIを発症した多胎症例と単胎症例の1歳6ヶ月時の予後の比較

	多胎	単胎	OR (95%CI)	p	
転帰	死亡/生存 (死亡の割合)	7/5 (58.3%)	4/20 (16.7%)	7.00 (1.45-33.7)	0.030
予後	異常/正常 (異常の割合)	10/0 (100%)	16/6 (72.7%)	Not applicable	0.719

表7.MRIを発症した多胎症例と単胎症例の3歳時の予後の比較

	多胎	単胎	OR (95%CI)	p	
転帰	死亡/生存 (死亡の割合)	7/3 (70.0%)	4/15 (21.1%)	8.75 (1.53-50.1)	0.029
予後	異常/正常 (異常の割合)	9/0 (100%)	13/4 (78.5%)	Not applicable	0.312

4-3) 多胎の分類による消化管機能障害発症例の中長期予後の比較

消化管機能障害を発症した多胎症例を、その膜性、TTTS 発症の有無、FLP 施行の有無で分類し、多胎症例間で 1 歳 6 ヶ月時と

3歳時における生命予後と、死亡または精神運動発達障害の発症の有無の比較を試みたが、全ての比較で有意差を認めなかった。

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は改善している一方で、未熟性に起因する合併症については未だ解決すべき課題は多い。なかでも NEC、FIP、MRI、MPなどの消化管合併症は、早産児・極低出生体重児の生命予後だけでなく長期予後に重大な影響を与えることがわかってきている。

さらに、多胎は双胎間輸血症候群などその特徴的な病態から早産の原因となり、その予後を悪化させる要因となる。消化管合併症との関連を示唆する報告はみられるが、これまでまとまった報告は少なかった。

今回の研究で、多胎が消化管機能障害の主要な risk factor の1つであることが確認され、患児の生命予後・長期予後にさらに大きな影響を及ぼすことが明らかとなった。なかでも、一絨毛膜性双胎においては、TTTSの発症の有無、Donor か Recipient か、FLPの有無などで、その後の消化管機能障害の risk が異なる可能性が示唆された。多胎症例のさらなる蓄積と解析により、極低出生体重児の消化管機能障害の病因・病態に迫り、予後改善のために必要な情報が得られるかもしれない。また、新生児管理だけでなく、胎児管理の重要性を示唆しているのかもしれない。

E. 結論

今回の検討結果から、多胎は、極低出生体重児の消化管機能障害の発症要因の一つである。その病態により発症疾患に特徴があり、さらに予後を悪化させる因子でもあることが明らかとなった。多胎の病態のさらなる理解は、消化管機能障害の発症機序解明や胎児・新生児管理の改善に役立ち、

予後改善に寄与するかもしれない。

F. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 中村知夫, 伊藤裕司, 塚本桂子, 高橋重裕, 藤永英志, 和田友香, 花井彩江, 兼重昌夫, 和田誠司, 住江正大, 左合治彦: 出生前診断から見た小児在宅医療の現状. 第49回日本周産期新生児学会, 横浜, 2013. 7. 15
- 2) 井上毅信, 兼重昌夫, 花井彩江, 和田友香, 高橋重裕, 藤永英志, 塚本桂子, 中村知夫, 伊藤裕司, 松岡健太郎, 左合治彦: 急激に胎児水腫が進行したカテコラミン産生性神経芽細胞腫の1女児例. 第49回日本周産期・新生児医学会学術集会, 横浜, 2013. 7. 15
- 3) 和田友香, 藤野明浩, 兼重昌夫, 花井彩江, 高橋重裕, 藤永英志, 塚本桂子, 瀧本康史, 金森豊, 中村知夫, 伊藤裕司, 左合治彦: 当院における乳糜胸水に対する治療. 第49回日本周産期・新生児医学会学術集会, 横浜, 2013. 7. 15
- 4) 太崎友紀子, 和田友香, 兼重昌夫, 花井彩江, 高橋重裕, 藤永英志, 塚本桂子, 中村知夫, 伊藤裕司, 左合治彦, 瀧本康史, 金森豊: 腹壁破裂・臍帯ヘルニア症例における呼吸・栄養の短期的予後に影響する因子の検討. 第49回日本周産期新生児学会, 横浜, 2013. 7. 14
- 5) 甘利昭一郎, 井上毅信, 太崎友紀子, 濱郁子, 兼重昌夫, 花井彩江, 和田友香, 高橋重裕, 藤永英志, 塚本桂子, 中村知夫, 伊藤裕司: Prostaglandin E1 が寄与したと考えられるCRPの上昇について. 第49回日本周産期新生児学会, 横浜, 2013. 7. 15
- 6) 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：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学会，横浜，2013.7.15
- 7) 秋山聡香，藤永英志，兼重昌夫，花井彩江，和田友香，高橋重裕，塚本桂子，中村知夫，伊藤裕司：シベレスタット投与により低カルニチン血症をきたした新生児例. 第49回日本周産期新生児学会，横浜，2013.7.16
- 8) 花井彩江，甘利昭一郎，井上毅信，太崎友紀子，濱郁子，兼重昌夫，和田友香，藤永英志，塚本桂子，伊藤裕司，中村知夫，左合治彦：胎児水腫を合併した先天性乳び胸の死亡に関する因子の検討. 第49回日本周産期新生児学会，横浜，2013.7.16
- 9) 一宮優子，和田友香，井上毅信，濱郁子，兼重昌夫，高橋重裕，藤永英志，五石圭司，塚本桂子，中村知夫，伊藤裕司：先天性血小板減少症を呈した11q23欠失症候群の1男児例，第58回日本未熟児新生児学会，金沢，2013.12.01
- 10) 甘利昭一郎，井上毅信，濱郁子，兼重昌夫，花井彩江，藤永英志，五石圭司，塚本桂子，中村知夫，伊藤裕司，新関寛徳：出生時から全身に散在する皮疹を認めた児—congenital self-healing reticulohistiocytosisの1例—，第58回日本未熟児新生児学会，金沢，2013.12.01
- 11) 塚本桂子，井上毅信，濱郁子，兼重昌夫，和田友香，高橋重裕，藤永英志，五石圭司，中村知夫，伊藤裕司：重症未熟児網膜症症例の危険因子の検討—当センター10年間の推移—，第58回日本未熟児新生児学会，金沢，2013.12.02
2. 招請・教育講演
- 1) 藤永英志：肺低形成関連疾患へのiNOの有用性，新生児iNO教育セミナー，東京，2014.1.25

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病理組織所見に関する検討

研究分担者 大橋研介 日本大学医学部小児外科 助手

研究要旨

【研究目的】近年、周産期医療の進歩により極低出生体重児の救命率が上昇する一方、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）など消化管機能異常を発症する症例が問題となっている。これまで本邦においては極低出生体重児の消化管機能異常を発症した症例の病理組織所見は詳細な検討がされておらず、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病理組織所見について後方視的に調査をした。対象症例のうち手術の際に腸管組織が得られた症例から、神経節細胞異常の有無、炎症細胞浸潤の有無、組織壊死の有無、筋層欠損の有無、細菌・真菌浸潤の有無について調査票形式でデータを収集し統計学的検討を行った。

【研究結果】国内10施設から、対象症例150例のデータを収集した。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。対象症例のうち手術の際に腸管の病理組織所見が得られた割合は68/143例(48%)と約半数の症例で病理組織が採取されていた。その内訳はNEC:31/44例(72%)、FIP:15/47例(35%)、MRI:13/42例(33%)、MP:4/9(44%)、その他:5/8(63%)でありNECとその他で比較的多く組織が得られた($p=0.002$)。病理組織において神経節細胞の異常を認めた症例はNEC:0/25例(0%)、FIP:0/15例(0%)、MRI:1/12例(8%)、MP:1/4(25%)、その他:0/5(5%)と全群において少なかった($P=0.077$)。炎症細胞浸潤はNEC:26/29例(90%)、FIP:7/14例(50%)、MRI:5/13例(38%)、MP:4/4(100%)、その他:2/4(50%)とNEC,MP群において多くの炎症細胞浸潤が見られた($P=0.003$)。組織壊死はNEC:23/30例(77%)、FIP:3/15例(20%)、MRI:1/13例(8%)、MP:4/4(100%)、その他:3/5(60%)でありNEC,MP群に多く見られた($P<0.001$)。筋層欠損はNEC:4/23例(17%)、FIP:7/13例(54%)、MRI:4/13例(31%)、MP:1/4(25%)、その他:1/4(5%)で観察され、各群に有意差はなかった($P=0.251$)。細菌・真菌浸潤はNEC:4/22例(18%)、FIP:0/12例(0%)、MRI:0/12例(0%)、MP:0/4(0%)、その他:1/3(33%)と各群ともに少なかった($P=0.142$)。

【結論】消化管機能異常から開腹手術を要した症例のうち約半数の症例の病理組織所見を検討した。通説に反し神経節細胞の異常を認める症例は全群で少なく興味深い所見であった。NECでは有意に炎症細胞浸潤および組織壊死を認めた。これはFIPやMRIではそれら所見が少ないことを示しており、出生後早期に発症するFIP・MRIと比較してNECは異なったetiologyを有する疾患であると考えられた。筋層欠損や細菌・真菌の浸潤といった項目では有意な所見が得られなかったがFIPにおいて筋層欠損が比較的多い傾向にあったことから、今後の症例の蓄積がこれら疾患の病態解明を進める上で重要と考えられた。

A. 研究目的

近年、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ている。しかし壊死性腸炎（NEC）、胎便関連性腸閉塞（MRI）、特発性腸穿孔（FIP）、胎便性腹膜炎（MP）といった早産児、極低出生体重児に多く合併する消化管疾患は、一旦発症すると生命予後だけでなく成長・発達と言った長期予後をも左右すると言われる。しかしこれら消化管疾患はその希少性から発症原因や病態の解明に関する研究は充分に行われてこなかった。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、開腹手術の際に得られた腸管の病理組織所見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 10 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、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。

本研究は調査票形式で行った。開腹手術の際に腸管病理組織が得られた症例において、各施設で H-E 標本を作製し、各施設内病理医が以下の観察項目について所見の有無を判定した。観察項目は、疾患名、(穿孔部)組織所見の有無、神経節細胞の異常の有無、炎症細胞浸潤の有無、組織壊死の有無、筋層欠損の有無、細菌/真菌浸潤の有無、その他所見の有無とした。

統計学的検討について、名義変数はカイ二乗検定または Fisher の直接確率法を用い疾患別に P 値を算出した。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。