

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）
総括研究報告書

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

研究代表者 奥山宏臣 兵庫医科大学小児外科 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。これら4疾患に関連した周産期背景因子を解析することにより、各疾患の発症危険因子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。母体の関連因子ならびに児の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群として、症例対照研究を行った。データ解析にあたっては、症例と対照における各要因の分布を比較（特性比較）して、特性比較で差を認めた要因について、conditional 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。以上の解析を全対象症例 vs. matched controlのみならず、NEC、FIP、MRI、MPをそれぞれ対象として同様の解析を行うことで、疾患ごとの発症危険因子を検討した。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、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。疾患全体の発症危険因子として、院外出生OR=2.74(1.43-5.24)、双胎OR=2.38(1.44-3.93)、母体ステロイド投与OR=0.53(0.33-0.87)、性別（女児）OR=0.64(0.42-0.96)、サーファクタント投与OR=3.51(1.70-7.23)、胎便排泄遅延OR=2.34(1.46-3.76)、経腸栄養（母乳）OR=0.14(0.07-0.30)などとの関連がみられた。疾患別危険因子として、NECで双胎、男児、RDS、サーファクタント投与、動脈管開存、FIPで院外出生、MRIで母体ステロイド非投与、前期破水、サーファクタント投与、胎便排泄遅延、などの因子が明らかとなった。

【結論】消化管機能障害の発症に関連がみられた因子は、母体の関連因子（院外出生、双胎、母体ステロイド投与）、児の関連因子（女児、サーファクタント投与、胎便排泄遅延、経腸栄養（母乳））であった。疾患別発症危険因子は、NEC：双胎、男児、母体へのステロイド未投与、RDS、サーファクタント投与、動脈管開存；FIP：院外出生；MRI：母体へのステロイド未投与、前期破水、サーファクタント投与、胎便排泄遅延であった。本研究結果をもとに、疾患毎のハイリスク群や予防法を明らかにして、診療ガイドラインならびに新たな診断基準を作成する予定である。

A．研究目的

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(NEC)、特発性腸穿孔(FIP)、胎便関連性腸閉塞(MRI)、胎便性腹膜炎(MP)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関連因子を明らかにし、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。しかしながら、これまで低出生体重児の消化管機能障害に関する本邦での大規模な疫学研究は実施されていない。多施設共同研究により多数の症例を集積し、消化管機能障害の周産期背景因子が明らかになれば、低出生体重児の短期・長期予後の改善が期待できる。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)に関連した周産期背景因子を解析することにより、各疾患の発症危険因子ならびに予後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(±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（出産時年齢、妊娠・分娩歴、胎児数、胎盤早期剥離、臍帯脱出、糖尿病、妊娠高血圧、喫煙歴、絨毛膜羊膜炎、基礎疾患の有無、ステロイド投与）、児の関連因子（性別、先天異常、アプガースコア、蘇生時酸素投与・気管内挿管、RDS、遷延性肺高血圧、酸素投与、人工呼吸療法、一酸化窒素療法、サーファクタント投与、ステロイド全身投与、Probiotics 投与、消化管出血、多血症、輸血、交換輸血）とした。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。

データ解析にあたっては、症例と対照における各要因の分布を比較（特性比較）して、特性比較で差を認めた要因について、conditional 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。

以上の解析を全対象症例 vs. matched control のみならず、NEC、FIP、MRI、MP をそれぞれ対象として同様の解析を行うことで、疾患ごとの発症危険因子を検討した。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。

（倫理面への配慮）

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。本研究では、研究対象者の氏名、イニシアル、診療録ID等は症例調査票(CRF)に記載しないようにした。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上必要な性別と生年月日に限った。各施設において連結可能匿名化を行った上でCRFを送付するため、本研究者は個々の調査施設の診療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。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、各調査施設内で外部に漏れないように厳重に保管した。本研究は介入を行わない観察研究であり、個々の研究対象者の治療経過の詳細を公表することは行わないが、研究内容についての情報公開は行っている。また、本研究の内容、個人情報に関する研究対象者および保護者からの依頼・苦情・問い合わせ等への初期対応は、各調査施設の責任医師が行うこと、研究対象者および保護者は拒否権を有すること、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した。研究対象者および保護者から責任医師にデータ非使用の要請があった場合には、研究代表者を通じてCRFを破棄し、データ集計前であればデータの集計や解析にはその情報を除外して行った。

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、NEC44例、FIP47例、MRI42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 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。

2．母体の関連因子(1)(2)（表2,3）

母体の関連因子では、院外出生(OR=2.74, 95%CI: 1.43-5.24, $p=0.002$)、双胎(OR=2.38, 95%CI: 1.44-3.93, $p<0.001$)において発症リスクは増加し、母体ステロイド投与(OR=0.53, 95%CI: 0.33-0.87, $p=0.011$)において発症リスクは低下した。出産時年齢、分娩様式、胎

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 median (range)	26.7±2.5 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 median (range)	790±256 731 (332-1462)	795±257 730 (350-1446)	0.916

表2:母体の関連因子(1)

項目		症例 (N=150)	対照 (N=293)	P	単変量解析 OR (95%CI)	p
出産時年齢 (歳)	Mean±SD median (range)	30.9±5.4 31 (15-41)	31.1±5.1 31 (18-44)	0.835		
院外出生	なし	112(75)	247(84)	0.014	1.00	0.002
	あり	38(25)	46(16)			
分娩様式	経膣	28(19)	74(25)	0.108	1.00	
	予定帝切	7(5)	15(5)			
	緊急帝切	115(77)	204(70)			
胎児の数	単胎	102(68%)	240(82%)	0.005	1.00	<0.001
	双胎	46(31%)	47(16%)			
	品胎以上	2(1%)	6(2%)			
胎盤早剥	なし	141(97%)	274(94%)	0.226	1.00	
	あり	5(3%)	18(6%)			
臍帯脱出	なし	142(97%)	279(96%)	0.468	1.00	
	あり	4(3%)	12(4%)			

盤早期剥離、臍帯脱出、糖尿病、妊娠高血圧、喫煙歴、臨床的絨毛膜炎、組織的絨毛膜炎、前期破水などの因子とは関連性を認めなかった。

3. 児の関連因子(1)-(4) (表4~7)

児の関連因子では、サーファクタント投与 (OR=3.51, 95%CI:1.70-7.23, p<0.001)、胎便排泄遅延 (OR= 2.34, 95%CI: 1.46-3.76, p<0.001)、ガストロ注腸 (OR= 5.40, 95%CI:2.89-10.1, p<0.001)、消化管出血 (OR=

表3:母体の関連因子(2)

項目		症例 (N=150)	対照 (N=293)	P	単変量解析 OR (95%CI)	p
糖尿病	なし	141(99%)	283(98%)	0.724	1.00	
	あり	2(1%)	7(2%)		0.74(0.11-1.20)	0.753
妊娠高血圧	なし	125(87%)	242(83%)	0.249	1.00	
	あり	18(13%)	49(17%)		0.60(0.30-1.20)	0.151
喫煙歴	なし	103(88%)	202(87%)	0.798	1.00	
	あり	14(12%)	30(13%)		0.79(0.35-1.829)	0.583
臨床的絨毛膜羊膜炎	なし	92(70%)	213(76%)	0.209	1.00	
	あり	40(30%)	69(24%)		1.57(0.93-2.67)	0.091
組織学的絨毛膜羊膜炎	なし	54(56%)	132(53%)	0.614	1.00	
	あり	42(44%)	116(47%)		0.83(0.43-1.60)	0.569
前期破水	なし	87(60%)	173(60%)	0.978	1.00	
	あり	58(40%)	116(40%)		1.04(0.66-1.64)	0.876
母体ステロイド投与	なし	84(61%)	142(49%)	0.019	1.00	
	あり	53(39%)	147(51%)		0.53(0.33-0.87)	0.011

表4:児の関連因子(1)

項目		症例 (N=150)	対照 (N=293)	P	単変量解析 OR (95%CI)	p
性別	男	92(61%)	147(50%)	0.026	1.00	
	女	58(39%)	146(50%)		0.64(0.42-0.96)	0.032
入院日例	Mean(SD) Median(range)	2.1(7.1) 0(0-66)	1.8(14.4) 0(0-192)	<0.001		
SGA判定	SGA	52(35)	88(30)	0.240	1.00	
	AGA	97(65)	197(67)		0.56(0.26-1.22)	0.146
	LGA	1(1)	8(3)		0.13(0.01-1.18)	0.069
先天異常	なし	146(97%)	280(96%)	0.359	1.00	
	あり	4(3%)	13(4%)		0.54(0.17-1.72)	0.300
Apスコア (1分)	Mean±SD (range)	4.2±2.5 4(0-10)	4.1±2.2 4(0-9)	0.981		
Apスコア (5分)	Mean±SD (range)	6.3±2.3 7(0-10)	6.4±2.0 7(1-10)	0.698		
臍動脈カテ	なし	119(86%)	231(83%)	0.369	1.00	
	あり	19(14%)	48(17%)		0.66(0.32-1.35)	0.256
臍静脈カテ	なし	104(74%)	202(72%)	0.603	1.00	
	あり	36(26%)	79(28%)		0.76(0.39-1.46)	0.402

表5: 児の関連因子(2)

項目		症例 (N=150)	対照 (N=293)	P	単変量解析 OR (95%CI)	p
RDS	なし	28(19%)	69(24%)	0.219	1.00	0.125
	あり	122(81%)	221(76%)		1.59(0.88-2.88)	
遷延性肺高血圧	なし	133(90%)	270(93%)	0.237	1.00	0.187
	あり	15(10%)	20(7%)		1.62(0.79-3.32)	
酸素投与	なし	6(4%)	8(3%)	0.567	1.00	0.497
	あり	143(96%)	285(97%)		0.68(0.22-2.07)	
人工換気療法	なし	12(8%)	25(9%)	0.848	1.00	0.686
	あり	138(92%)	285(91%)		1.18(0.53-2.63)	
一酸化窒素療法	なし	138(92%)	268(91%)	0.848	1.00	0.854
	あり	12(8%)	25(9%)		0.93(0.45-1.94)	
サーファクタント投与	なし	18(12%)	69(24%)	0.004	1.00	<0.001
	あり	132(88%)	223(76%)		3.51(1.70-7.23)	
ステロイド全身投与	なし	99(67%)	195(68%)	0.860	1.00	0.965
	あり	48(33%)	91(32%)		0.99(0.59-1.66)	

表6: 児の関連因子(3)

項目		症例 (N=150)	対照 (N=293)	P	単変量解析 OR (95%CI)	p
動脈管開存症	なし	71(48%)	160(55%)	0.211	1.00	0.163
	あり	76(52%)	133(45%)		1.38(0.88-1.66)	
敗血症	なし	119(80%)	249(85%)	0.173	1.00	0.167
	あり	30(23%)	44(15%)		1.45(0.86-2.46)	
胎便排泄遅延	なし	63(45%)	171(64%)	<0.001	1.00	<0.001
	あり	78(55%)	98(36%)		2.34(1.46-3.76)	
グリセリン洗腸	なし	30(21%)	19(7%)	<0.001	1.00	<0.001
	あり	116(79%)	225(93%)		0.29(0.15-0.59)	
ガストロ注腸	なし	95(64%)	245(88%)	<0.001	1.00	<0.001
	あり	54(36%)	34(12%)		5.40(2.89-10.1)	
経腸栄養	なし	34(23%)	9(3%)	<0.001	1.00	<0.001
	母乳	109(73%)	251(86%)		0.14(0.07-0.30)	
	人工乳	4(3%)	21(7%)		0.006(0.02-0.26)	
	その他	3(2%)	12(4%)		0.12(0.03-0.50)	

表7: 児の関連因子(4)

項目		症例 (N=150)	対照 (N=293)	P	単変量解析 OR (95%CI)	p
Probiotics投与	なし	52(37%)	72(27%)	0.030	1.00	
	あり	89(63%)	199(73%)		0.36(0.16-0.80)	0.012
消化管出血	なし	142(95%)	289(99%)	0.049	1.00	
	あり	7(5%)	4(1%)		3.50(1.03-12.0)	0.046
多血症	なし	145(99%)	286(100%)	1.000	1.00	
	あり	1(1%)	1(0%)		2.00(0.13-32.0)	0.624
輸血	なし	56(38%)	111(38%)	0.992	1.00	
	あり	91(62%)	180(62%)		0.96(0.59-1.57)	0.867
交換輸血	なし	138(94%)	288(98%)	0.019	1.00	
	あり	9(6%)	5(2%)		3.97(1.21-13.0)	0.023

表8: 全症例: 消化管機能障害に関連した因子のまとめ

・母体の関連因子

- ・院外出生 ↑
- ・双胎 ↑
- ・ステロイド投与 ↓

・児の関連因子

- ・女児 ↓
- ・Surfactant投与 ↑
- ・胎便排泄遅延 ↑
- ・浣腸 ↓
- ・母乳投与 ↓
- ・Probiotics投与 ↓
- ・消化管出血 ↑
- ・交換輸血 ↑

下した。SGA判定、先天異常の有無、Apgar score、臍動 / 静脈カテーテル留置の有無、RDS、遷延性肺高血圧、酸素投与、人工呼吸療法、一酸化窒素療法、ステロイド全身投与、動脈管開存症、敗血症、多血症、輸血の有無との関連性はみ

3.50, 95%CI: 1.03-12.0, p=0.046)、交換輸血 (OR= 3.97, 95%CI: 1.21-13.0, p=0.023)で発症リスクが増加し、経腸栄養(母乳投与) (OR= 0.14, 95%CI: 0.07-0.30, p<0.001)、性別(女児) (OR=0.64 95%CI: 0.42-0.96, p=0.032)、Probiotics投与 (OR= 0.36, 95%CI: 0.16-0.80, p=0.012)で発症リスクは低

られなかった。

まとめを表8に示した。院外出生、双胎、男児、サーファクタント投与、胎便排泄遅延を認める症例はハイリスク群と考えられた。一方、母体ステロイド投与、浣腸施行、母乳投与、Probiotics投与例では発症リスクが低下する傾向にあり、消化管機能障害の予防法としての有用性が示唆された。

4 . 疾患別の検討

1)NEC

単変量解析(表 9)では、双胎(OR=5.21, 95%CI:1.68-16.2, p=0.004)、RDS(OR=16.3, 95%CI(2.09-128, p=0.008)、surfactant 投与 (OR=11.6, 95%CI:1.46-92.0, p=0.021)、動脈管開存 (OR=2.33, 95%CI:1.00-5.41, p=0.050)で NEC の発症が増加し、女児 (OR=0.40, 95%CI:0.18-0.89, p=0.008)、グリセリン浣腸 (OR=0.27, 95%CI:0.08-0.87, p=0.028)で NEC の発症が低かった。多変量解析(表 10)では、RDS (OR=35.7, 95%CI:2.48-514, p=0.009)、動脈管開存 (OR=2.33, 95%CI:1.00-5.41, p=0.050)で NEC の発症が増加し、女児 (OR=0.40, 95%CI:0.18-0.89, p=0.008)、グリセリン浣腸(OR=0.27, 95%CI:0.08-0.87, p=0.028)で NEC の発症が低かった。

2)FIP

単変量解析では(表 11)院外出生 (OR=5.47, 95%CI:1.48-20.2, p=0.011)で FIP の発症が増加し、グリセリン浣腸 (OR=0.11, 95%CI:0.03-0.52, p=0.005)、経腸栄養

(OR=0.04, 95%CI:0.01-0.35, p=0.003)で FIP の発症が低かった。多変量解析(表 12)では、院外出生(OR=10.5, 95%CI: 1.61-67.8, p=0.014)で FIP の発症が増加し、経腸栄養 (OR=0.05, 95%CI:0.01-0.048, p=0.009)で FIP の発症が低かった。

3)MRI

単変量解析では(表 13)前期破水 (OR=3.10, 95%CI:1.05-9.13, p=0.040)、Surfactant 投与 (OR=4.83, 95%CI:1.01-23.1, p=0.049)、胎便排泄遅延(OR=18.1, 95%CI:4.25-76.9, p<0.001)、ガストロ注腸(OR=13.4, 95%CI:4.00-44.6, p<0.001)、で MRI の発症が増加し、母体ステロイド投与(OR=0.38, 95%CI:0.15-0.96, p=0.042)、経腸栄養(OR=0.31, 95%CI: 0.10-0.98, p=0.045)で MRI の発症が低かった。多変量解析(表 14)では、双胎 (OR=4.25, 95%CI: 1.06-17.1, p=0.042)、前期破水 (OR=6.85, 95%CI: 1.33-35.4, p=0.019)、で MRI の発症が増加し、母体ステロイド投与 (OR=0.23, 95%CI:0.07-0.079, p=0.019)で MRI の発症が低かった。

表9: NECの発症関連因子(単変量解析)

項目		症例 (N=44)	対照 (N=86)	P	単変量解析 OR (95%CI)	p
胎児数	単胎	30(68)	77(90)	0.008	1.00	
	双胎	14(32)	18(21)		5.21(1.68-16.2)	0.004
性別	男	32(73)	44(51)	0.018	1.00	
	女	12(27)	42(49)		0.40(0.18-0.89)	0.026
RDS	なし	2(5)	22(26)	0.003	1.00	
	あり	42(95)	63(74)		16.3(2.09-128)	0.008
Surfactant使用	なし	1(2)	16(19)	0.008	1.00	
	あり	43(98)	69(81)		11.6(1.46-92.0)	0.021
動脈管開存	なし	19(43)	51(59)	0.081	1.00	
	あり	25(57)	35(41)		2.33(1.00-5.41)	0.050
グリセリン浣腸	なし	11(26)	7(9)	0.015	1.00	
	あり	32(74)	70(91)		0.27(0.08-0.87)	0.028
交換輸血	なし	39(89)	83(97)	0.119	1.00	
	あり	5(11)	3(3)		4.33(0.82-22.8)	0.084

表10: NECの発症関連因子(多変量解析)

項目		症例 (N=44)	対照 (N=86)	多変量解析 OR (95%CI)	p
胎児数	単胎	30(68)	77(90)	1.00	
	双胎	14(32)	18(21)	2.33(0.41-13.1)	0.340
ステロイド投与	なし	28(65)	44(52)	1.00	
	あり	15(35)	41(48)	0.40(0.09-1.71)	0.215
性別	男	32(73)	44(51)	1.00	
	女	12(27)	42(49)	0.23(0.06-0.89)	0.033
RDS	なし	2(5)	22(26)	1.00	
	あり	42(95)	63(74)	35.7(2.48-514)	0.009
動脈管開存	なし	19(43)	51(59)	1.00	
	あり	25(57)	35(41)	10.9(1.51-79.3)	0.018
グリセリン浣腸	なし	11(26)	7(9)	1.00	
	あり	32(74)	70(91)	0.14(0.02-0.99)	0.049
交換輸血	なし	39(89)	83(97)	1.00	
	あり	5(11)	3(2)	60.8(0.81-4548)	0.062

表11: FIPの発症関連因子(単変量解析)

項目		症例 (N=47)	対照 (N=92)	P	単変量解析 OR (95%CI)	p
院外出生	なし	33(79)	79(86)	0.027	1.00	
	あり	14(39)	13(14)		5.47(1.48-20.2)	0.011
グリセリン浣腸	なし	12(26)	3(4)	<0.001	1.00	
	あり	35(74)	82(96)		0.11(0.03-0.52)	0.005
経腸栄養(母乳)	なし	12(26)	1(1)	<0.001	1.00	
	あり	32(68)	77(84)		0.04(0.01-0.35)	0.003

表12: FIPの発症関連因子(多変量解析)

項目		症例 (N=47)	対照 (N=92)	多変量解析 OR (95%CI)	p
院外出生	なし	33(79)	79(86)	1.00	
	あり	14(39)	13(14)	10.5(1.61-67.8)	0.014
グリセリン浣腸	なし	12(26)	3(4)	1.00	
	あり	35(74)	82(96)	0.12(0.01-1.49)	0.099
経腸栄養(母乳)	なし	12(26)	1(1)	1.00	
	あり	32(68)	77(84)	0.05(0.01-0.48)	0.009

表13: MRIの発症関連因子(単変量解析)

項目		症例 (N=42)	対照 (N=81)	P	単変量解析 OR (95%CI)	p
前期破水	なし	24(60)	59(74)	0.124	1.00	
	あり	16(40)	21(26)		3.10(1.05-9.13)	0.040
母体ステロイド投与	なし	25(66)	38(48)	0.063	1.00	
	あり	13(34)	42(53)		0.38(0.15-0.96)	0.042
Surfactant投与	なし	6(14)	21(26)	0.139	1.00	
	あり	36(86)	60(74)		4.83(1.01-23.1)	0.049
胎便排泄遅延	なし	5(13)	51(66)	<0.001	1.00	
	あり	35(88)	26(34)		18.1(4.25-76.9)	<0.001
ガストロ注腸	なし	8(20)	58(78)	<0.001	1.00	
	あり	33(80)	16(22)		13.4(4.00-44.6)	<0.001
経腸栄養(母乳)	なし	8(19)	5(6)	0.111	1.00	
	あり	31(74)	69(85)		0.31(0.10-0.98)	0.045

表14: MRIの発症関連因子(多変量解析)

項目		症例 (N=42)	対照 (N=81)	多変量解析 OR (95%CI)	p
胎児数	単胎	29(69)	65(80)	1.00	
	双胎	11(26)	13(16)	4.25(1.06-17.1)	0.042
前期破水	なし	24(60)	59(74)	1.00	
	あり	16(40)	21(26)	6.85(1.33-35.4)	0.022
母体ステロイド投与	なし	25(66)	38(48)	1.00	
	あり	13(34)	42(53)	0.23(0.07-0.79)	0.019
Surfactant使用	なし	6(14)	21(26)	1.00	
	あり	36(86)	60(74)	17.7(0.94-333)	0.055

4)まとめ

疾患別発症関連因子のまとめを示す。単変量解析(表15)では発症危険因子として、NEC: 双胎、男児、RDS、サーファクタント投与、動脈管開存、グリセリン浣腸未施行、FIP: 院外出生、グリセリン浣腸未施行、母乳非投与、MRI: 母体ステロイド非投与、前期破水、サーファクタント投与、胎便排泄遅延、ガストロ注腸、母乳非投与が明ら

かとなった。多変量解析(表16)では発症危険因子として、NEC: 男児、RDS、動脈管開存、グリセリン浣腸未施行、FIP: 院外出生、グリセリン浣腸未施、母乳非投与、MRI: 母体ステロイド非投与、前期破水、双胎、サーファクタント投与が明らかとなった。

表15: 疾患別発症関連因子まとめ(単変量解析)

	NEC	FIP	MRI
院外出生		↑	
母体へのステロイド投与			↓
前期破水			↑
双胎	↑		
性別(男児)	↑		
RDS	↑		
サーファクタント投与	↑		↑
動脈管開存	↑		
胎便排泄遅延			↑
グリセリン浣腸	↓	↓	
ガストロ注腸			↑
経腸栄養(母乳)		↓	↓

表16: 疾患別発症関連因子まとめ(多変量解析)

	NEC	FIP	MRI
院外出生		↑	
母体へのステロイド投与			↓
前期破水			↑
双胎			↑
性別(男児)	↑		
RDS	↑		
サーファクタント投与			↑
動脈管開存	↑		
胎便排泄遅延			
グリセリン浣腸	↓	↓	
ガストロ注腸			
経腸栄養(母乳)		↓	

↑ : p<0.05, ↑ : p<0.10

D. 考察

極低出生体重児の出生数の増加とともに、消化管機能障害である4疾患(NEC、FIP、MRI、MP)は増加傾向にある。これまでに発

症要因として種々の報告がみられるが、今回のように開腹時の所見に基づいた疾患別の症例対照研究は報告されておらず、未熟性以外の発症要因は明らかではなかった。

今回の研究では、消化管機能障害の発症に関連がみられた因子として、出生前母体因子（院外出生、双胎、ステロイド投与）出生から発症までの因子（女児、サーファクタント投与、胎便排泄遅延、グリセリン浣腸、経腸栄養、Probiotics投与、消化管出血の既往、交換輸血）などとの関連性が明らかとなった。院外出生、双胎、サーファクタント投与例、胎便排泄遅延、交換輸血施行例はハイリスク群として慎重なフォローが必要である。一方、母体へのステロイド投与、グリセリン浣腸、経腸栄養（母乳）Probiotics投与は発症リスクを減らす可能性があり、予防法の確立につながると考えられた。疾患別の検討では NEC、FIP、MRI でそれぞれ異なった発症危険因子が明らかとなり、それぞれが異なった病態であることが明らかになった。この結果より、疾患別のハイリスク群の設定や予防法の確立が期待できる。

今後手術所見や穿孔部の病理組織所見、予後との関連因子、さらには疾患ごとの詳細な解析を行ってゆく方針である。これらの検討を加えることにより、疾患別の発症関連因子や病態、予後に関する因子がよりいっそう明らかとなり、各疾患の診療ガイドラインの作成、診断基準の確立が期待できる。

E. 結論

今回の検討結果から、極低出生体重児における消化管機能障害の発症関連因子が明らかとなった。この結果をもとに診療ガイドラインを作成し、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. Saka R, Okuyama H, Sasaki T, Nose S, Yoneyama C: Safety and efficacy of laparoscopic percutaneous extraperitoneal closure for inguinal hernias and hydroceles in children: a comparison with traditional open repair. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2013(Epub2013Nov1)
2. Okuyama H, Sasaki T, Nose S, Saka R, Kubota A, Kawazu Y.: Use of an expandable metallic stent with a silicon stent in the treatment of extrinsic tracheal obstruction: a safe method for long-term endotracheal stenting. Eur J Pediatr Surg Eur J Pediatr Surg 2013;23:411-4
3. 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
4. Miyano G, Okuyama H, Koga H, Okawada M, Doi T, Takahashi T, Nakamura H, Suda K, Lane G, Okazaki T, Yamataka A. Type-A long-gap esophageal atresia treated by thoracoscopic esophagoesophagostomy after sequential extrathoracic esophageal elongation (Kimura's technique). Pediatr Surg Int 2013;29:1171-5
5. Shimizu Y, Okuyama H, Sasaki T, Nose S, Saka R. Laparoscopic-assisted percutaneous endoscopic gastrostomy: a simple and efficient technique for disabled elderly patients. JPEN J Parenter Enteral

- Nut 2013
6. 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.
 7. 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.
 8. 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.
 9. Nakajima Y, Sakata H, Yamaguchi T, Yoshie N, Yamada T, Osako T, Terashima M, Mambo N, Saka R, Nose S, Sasaki T, Okuyama H, Nakao A, Kotani J. Successful treatment of a 14-year-old patient with intestinal malrotation with laparoscopic Ladd procedure: case report and literature review. *World J Emerg Surg* 2013;8:19
 10. Nose S, Okuyama H, Sasaki T, Nishimura M. Torsion of Meckel's diverticulum in a child. *Case Rep Gastroenterol* 2013;7:14-8
 11. Uehara S, Hasegawa T, Okuyama H, Kawahara H, Kubota A, Osuga K, Morii E. Prenatally detected giant congenital hemangioma of the fetal neck. *J Ped Surg Case Reports* 2013;1:29-31
 12. 佐々木隆士, 阪龍太, 野瀬聡子, 奥山 宏臣. 小児虫垂炎における単孔式腹腔鏡下虫垂切除術の経験. *日本小児外科学会雑誌* 2013;49:201-6
 13. 佐々木隆士, 奥山宏臣, 野瀬聡子, 阪龍太. 当科における喉頭気管分離術の工夫. *日本小児外科学会雑誌* 2013;49:1091-5
 14. 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.
 15. Ohfuji S, Fukushima W, Tamori A, Maeda K, Maeda A, Hirota Y. Immunogenicity of influenza A(H1N1)pdm09 vaccine and the associated factors on lowered immune response in patients with hepatitis C. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013; 7(3): 456-65.
 16. Saida T, Fukushima W, Ohfuji S, Kondo K, Matsunaga I, Hirota Y. Effect modification of body mass index and body fat percentage on fatty liver disease in a Japanese population. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014 Jan;29(1):128-36.
 17. Ohfuji S, Fukushima W, Sasaki Y, Tamori A, Kurai O, Kioka K, Maeda K, Maeda A, Hirota Y. Influenza A(H1N1)pdm09 vaccine effectiveness and other characteristics associated with hospitalization in chronic liver disease patients. *Liver Int.* 2013 (in press)
 18. Hagihara Y, Ohfuji S, Watanabe K, Yamagami H, Fukushima W, Maeda K,

- Kamata N, Sogawa M, Shiba M, Tanigawa T, Tominaga K, Watanabe T, Fujiwara Y, Hirota Y, Arakawa T. Infliximab and/or immunomodulators inhibit immune responses to trivalent influenza vaccination in adults with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013 (in press)
19. Sasaki Y, Ohfuji S, Fukushima W, Tamori A, Enomoto M, Habu D, Iwai S, Uchida-Kobayashi S, Fujii H, Shiomi S, Kawada N, Hirota Y. Effect of Caffeine-containing Beverage Consumption on Serum Alanine Aminotransferase Levels in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Hospital-based Cohort Study. *Plos One* 2013 Dec 11;8(12): e83382
 20. Hara M, Ohfuji S, Fukushima W, Hirota Y. Principles and Methods for Vaccine Epidemiology: Evaluation of Immunogenicity and Effectiveness of Pandemic H1N1 Influenza Vaccine. *Nihon Eiseigaku Zasshi*. 2013; 68(3): 153-60.
 21. 福島若葉、大藤さとこ、廣田良夫．臨床医のための疫学と統計学の基本．*日本整形外科学会雑誌* 2013; 87 (7): 563-71.
- 2 . 学会発表
- 1 . Okuyama H, Usui N, Fujino Y, Taguchi T, Kanamori Y, Takahashi S, Hayakawa M, Inamura N. Risk Factors for central nerve disorders in infants with congenital diaphragmatic hernia: a retrospective study based on a nationwide survey in Japan. The 46th Annual Meeting of Pacific Association of Pediatric Surgeons together with the Annual Scientific Meeting of the Australian and New Zealand Association of Paediatric Surgeons (PAPS & ANZAPS2013) 2013.4 Hunter Valley
 - 2 . Okuyama H, Sasaki T, Nose S, Saka R. Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy in a 6-year-old girl with recurrent pancreatitis due to an annular pancreas. The 46th Annual Meeting of Pacific Association of Pediatric Surgeons together with the Annual Scientific Meeting of the Australian and New Zealand Association of Paediatric Surgeons (PAPS & ANZAPS2013) 2013.4 Hunter Valley
 - 3 . Okuyama H, Sasaki T, Nose S, Saka R. Laparoscopic percutaneous extraperitoneal closure for inguinal hernias in children: a single-institute series of 277 consecutive patients. IPEG's 22nd Annual Congress for Endosurgery in Children 2013.6 Beijing
 - 4 . Okuyama H, Sasaki T, Nose S, Saka R. Laparoscopic resection of retroperitoneal extralobar pulmonary sequestration: a case report. IPEG's 22nd Annual Congress for Endosurgery in Children 2013.6 Beijing
 - 5 . 奥山宏臣, 西信一, 堀直人, 佐々木隆士, 野瀬聡子, 阪龍太 . 小児外科症例の術後鎮痛・鎮静管理について 内視鏡手術と開胸・開腹手術の比較 . 第113回日本外科学会定期学術集会 2013.4 福岡
 - 6 . 奥山宏臣, 佐々木隆士, 野瀬聡子, 阪

- 龍太・輪状瘻を伴う十二指腸閉鎖症術後の瘻炎に対して幽門輪温存瘻頭十二指腸切除を施行した1女児例。(ビデオセッション)第50回日本小児外科学会学術集会 2013.5 東京
7. 奥山宏臣, 佐々木隆士, 野瀬聡子, 阪龍太, 池原久朝, 三輪洋人. 腹腔鏡・内視鏡合同手術(LECS)にて胃粘膜下腫瘍切除を施行した1男児例.第50回日本小児外科学会学術集会 2013.5 東京
8. 奥山宏臣, 佐々木隆士, 野瀬聡子, 阪龍太, 塚田遼, 米山知寿. 先天性食道閉鎖症に対する胸腔鏡下根治術の標準化へむけて.(パネルディスカッション)第26回日本内視鏡外科学会総会 2013.11 福岡
9. 奥山宏臣, 佐々木隆士, 野瀬聡子, 阪龍太, 塚田遼, 米山知寿, 池原久朝, 三輪洋人. 超音波内視鏡により狭窄部の評価を行った先天性食道狭窄症の1例.第40回日本小児内視鏡研究会 2013.7 川崎
10. 奥山宏臣, 佐々木隆士, 野瀬聡子, 阪龍太, 塚田遼, 米山知寿, 池原久朝, 三輪洋人. 腹腔鏡・内視鏡合同手術(LECS)にて胃粘膜下腫瘍切除を施行した1男児例.第40回日本小児内視鏡研究会 2013.7 川崎
11. 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
12. 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
13. 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
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし