

**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**

【研究実施計画書】

(最終版 2013.10.7)

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

目次

0. 概要	20
0.1. 研究デザイン	20
0.2. 目的	20
0.3. 対象	20
0.4. 調査方法	20
0.5. 解析	20
0.6. 調査実施施設	20
0.7. 問い合わせ先	21
1. 背景	21
1.1. 低出生体重児に見られる消化管穿孔の概要	21
1.2. 本研究の位置づけと研究デザイン選択の根拠	21
2. 本研究で用いる疾患定義	21
疾患の定義	21
3. 目的	22
3.1. アウトカム	22
3.2. 予後予測モデルの作成	22
4. 調査方法	22
4.1. 対象	22
4.2. 調査手順	22
4.3. 調査項目	23
4.4. 記録の保管	23
4.5. 研究実施計画の遵守と変更	23
5. 疾患別の背景解析	23
5.1. 各疾患の背景因子の解析	23
5.2. 各疾患の予防要因・予後因子調査	23
6. 疾患別治療指針の作成	23
6.1. 各疾患概念の確立（各疾患定義の見直し）	23
6.2. 各疾患の診療ガイドラインを作成	24
7. 倫理	24
7.1. 研究参加のメリットとデメリット	24
7.2. インフォームド・コンセント	24
7.3. 研究参加の自由と撤回	24
7.4. プライバシーの保護と患者識別	24
7.5. 研究に関する情報公開	24
7.6. 研究実施施設の倫理審査委員会（IRB）の承認	25
7.7. 費用負担	25
8. 研究組織	25
8.1. 本研究を実施する研究班	25
8.2. 研究代表者	25
8.3. 研究事務局	25
8.4. 研究実施施設と研究分担者	25
8.5. 調査実施施設	25
8.6. 研究協力者	26
9. 研究結果の発表	26
10. 参考文献	26

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受けた症例（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。

調査項目は以下の6つに分類して収集する

症例の概要

出生前母体因子

出生後～発症前

発症～手術

中期・長期予後

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

名古屋大学医学部附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）

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。

限局性腸穿孔(LIP または FIP) ¹⁾:

(1)組織学のおよび臨床上 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。

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

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

疾患の発症

短期予後（生存退院、退院時合併症の有無）

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症率（疾患の発症率ではなく外科的治療が必要となった症例の発症率）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）

症例概要

出生前母体因子

出生後～発症前

発症～手術

中期、長期予後

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確保されることとなり、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	大藤さところ	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.