

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

消化管機能障害を合併した極低出生体重児の生命予後に関する検討

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

研究要旨

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

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

**【研究結果】**国内 11 施設から登録を得た症例 150 例、対照 293 例の合計 443 例のデータを解析対象とした。対象症例の疾患内訳は、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  $26.7 \pm 2.5$  週、 $26.5 \pm 2.6$  週、出生体重は  $790 \pm 256$ g、 $794 \pm 257$ g であり、マッチング変数とした在胎期間および出生体重は両群間で差はみとめなかった。

結果より算出した 1 年生存率は、NEC 61%、FIP 82%、MRI 77%、MP 78%、対照群 93% であり、対照群との比較では、NEC、MRI の生存率が有意に低かった。（それぞれ  $p < 0.001$ 、 $p = 0.006$ ）極低出生体重児における消化管機能障害の合併は、有意に生命予後を悪化させると考えられた。また、各群の 5 年生存率は 1 年生存率とほぼ同一であり、1 歳をすぎれば死亡リスクは低下すると考えられた。各疾患群における解析では、FIP 症例のみにおいて出生体重が 600g 以下で有意（ $p = 0.004$ ）に死亡退院が多かった。MRI、NEC、MP では出生体重、出生週数と死亡との相関は認められなかった。FIP の予後が児の未熟性と強く関連し、また、NEC、MRI においては他の予後因子が存在することを示唆すると考えられた。

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

## A. 研究目的

近年の周産期医療の進歩により極低出生体重児の救命率は著しく向上した。しかしながら、未熟性に起因する種々の合併症については未だ解決すべきことが多い。特に壊死性腸炎（NEC）、胎便関連性腸閉塞（MRI）、特発性腸穿孔（FIP）、胎便性腹膜炎（MP）は早産児、極低出生体重児に合併する消化管機能障害であり、極低出生体重児における死亡率の高さとその改善は、新生児外科が直面した課題であるといえる。しかし、これら4疾患の診断方法、手術方法、治療方法について一定したプロトコルは作成されておらず、各疾患における生命予後、危険因子を含め、これまで本邦では調査・報告されていなかった。本研究はこれら症例の背景因子を解析することにより、各疾患における生命予後とその危険因子を明らかにすることを目的とした。

## B. 研究方法

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

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

NEC、MRI、FIP、MPの定義は以下の1)~4)とした。

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

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

統計学的検討については、名義変数はFisherの直接確率法を用い算出し、生存率/生存曲線はKaplan-Meier法を用いて算出した。生存曲線の検定はLog rank検定にて行い、有意水準は $p < 0.05$ とした。また生命予後に

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

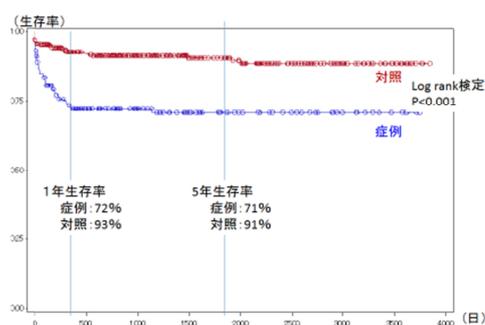
本研究は、研究代表者ならびに研究分担者の所属する各研究施設の倫理委員会の承認を得たうえで実施した。

## C. 研究結果

1. 国内11施設から登録を得た症例150例、対照293例の合計443例のデータを解析対象とした。対象症例の疾患内訳は、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 $26.7 \pm 2.5$ 週、 $26.5 \pm 2.6$ 週、出生体重は $790 \pm 256$ g、 $794 \pm 257$ 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。

### 2. 症例・対象の生命予後

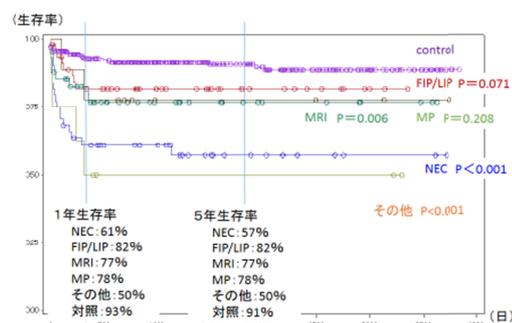
図1：症例・対象の生命予後



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

で急峻であり、その後は平坦となっており、1年生存率と5年生存率はほぼ同じであった。1歳まで生存すれば生命予後の危機は減少すると推測された。

図2：疾患別の生命予後



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

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

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

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 <b>症例</b>	293 150 / 158,160	26 / 408,815.5	1.00 <b>3.46 ( 2.11-5.65 )</b>	 <b>&lt;0.001</b>
疾患名	<b>NEC</b> FIP MRI MP その他*	44 47 / 55,493 42 / 41,738 9 / 12,841 8 / 7,891	18 / 40,197 8 / 55,493 9 / 41,738 2 / 12,841 4 / 7,891	<b>7.84 ( 2.63-23.4 )</b> 2.62 ( 0.85-8.11 ) 2.09 ( 0.77-5.68 ) Not applicable 6.00 ( 0.62-57.7 )	<b>&lt;0.001</b> 0.095 0.149  0.121

\*小腸軸捻転 1人、総腸間膜症 / 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。

### 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)

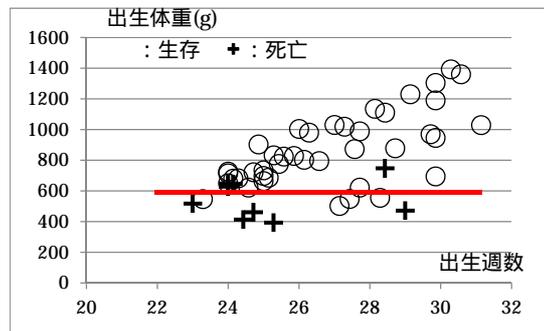
表2：各疾患におけるの IUGR 児の割合

	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

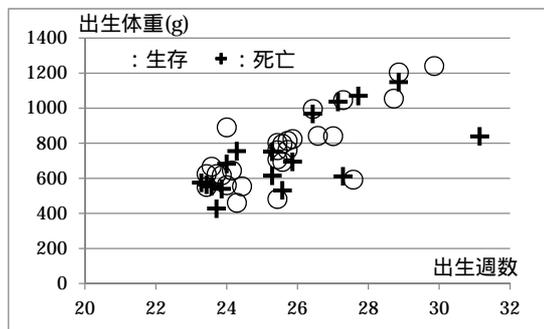
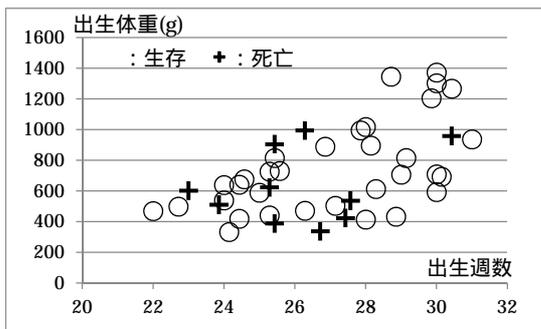


図 5：MRI 症例の出生週数・体重分布



#### 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protocols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

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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 hypo-ganglioneurogenesis: 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