

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、NEC44例、MRI48例、FIP50例、MP10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 ~ 1186 g) 730g (509 ~ 1192 g) 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
経膈分娩/帝王切開 (経膈分娩の割合)	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)	21/214 (9.9%)	50.4 (2.82~8.98)	<0.001
予後	異常/正常 (85/35)	122/103 (45.8%)	2.88 (1.79~4.62)	<0.001
酸素の使用	あり/なし (7/71)	12/131 (5.9%)	1.57 (0.59~4.14)	0.360
視力障害	あり/なし (19/57)	17/179 (8.7%)	3.51 (1.71~7.20)	<0.001
聴力障害	あり/なし (6/69)	7/165 (3.7%)	2.30 (0.75~7.08)	0.137
てんかん	あり/なし (8/70)	10/132 (5.0%)	2.19 (0.83~5.78)	0.105
脳性麻痺	あり/なし (17/61)	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 3 a : 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)	6/63 (8.7%)	8.93 (3.10~25.7)	<0.001
予後	異常/正常 (28/7)	32/34 (48.5%)	4.25 (1.68~11.08)	0.002
酸素の使用	あり/なし (2/16)	6/55 (9.8%)	1.15 (0.21~6.24)	0.875
視力障害	あり/なし (4/14)	8/50 (13.8%)	1.79 (0.47~6.81)	0.392
聴力障害	あり/なし (1/17)	3/53 (5.4%)	1.04 (0.10~10.66)	0.974
てんかん	あり/なし (3/15)	4/55 (6.7%)	2.80 (0.56~13.89)	0.193
脳性麻痺	あり/なし (5/13)	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かった (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
	(死亡の割合)	(35.6%)	(10.3%)	(1.33~11.02)
予後	異常/正常	26/6	31/34	4.75
	(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
	(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
	(ありの割合)	(30.0%)	(1.8%)	(2.82~212.1)
聴力障害	あり/なし	1/18	3/52	0.96
	(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
	(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
	(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
	(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
	(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
	(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
	(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
	(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
	(ありの割合)	(6.7%)	(6.1%)	(0.19~6.40)
脳性麻痺	あり/なし	6/24	10/53	1.40
	(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
	(死亡の割合)	(22.2%)	(0.0%)	
予後	異常/正常	4/4	3/8	2.67
	(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
	(ありの割合)	(0.0%)	(0.0%)	
視力障害	あり/なし	2/4	0/8	NA
	(ありの割合)	(33.3%)	(0.0%)	0.077
聴力障害	あり/なし	1/5	0/8	NA
	(ありの割合)	(20.0%)	(0.0%)	0.231
てんかん	あり/なし	0/6	0/10	NA
	(ありの割合)	(0.0%)	(0.0%)	
脳性麻痺	あり/なし	0/6	3/7	NA
	(ありの割合)	(0.0%)	(30.0%)	0.137

## 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
	(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
	(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
	(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
	(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
	(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
	(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
	(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かった (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
	(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
	(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
	(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
	(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
	(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
	(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	3.58
	(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かった (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 (37.9%) (8/18)	8/42 (16.0%)	3.21 (1.16~9.31)	0.028
予後	異常/正常 (81.5%) (22/5)	23/26 (46.9%)	4.97 (1.62~15.26)	0.002
酸素の使用	あり/なし (0.0%) (0/15)	0/42 (0.0%)	NA	NA
視力障害	あり/なし (14.3%) (2/14)	1/40 (2.5%)	22.2 (2.31~214.1)	<0.001
聴力障害	あり/なし (14.3%) (2/14)	1/39 (2.5%)	6.50 (0.54~78.09)	0.098
てんかん	あり/なし (20.0%) (3/15)	1/40 (2.5%)	10.0 (0.95~105.2)	0.054
脳性麻痺	あり/なし (33.3%) (5/15)	2/39 (5.1%)	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 (29.0%) (9/22)	6/51 (10.5%)	3.48 (1.10~11.0)	0.027
予後	異常/正常 (70.4%) (19/8)	30/24 (55.6%)	1.90 (0.71~5.09)	0.200
酸素の使用	あり/なし (5.3%) (1/18)	2/46 (4.2%)	1.28 (0.11~15.0)	0.844
視力障害	あり/なし (36.8%) (7/12)	9/38 (23.7%)	2.46 (0.76~8.03)	0.130
聴力障害	あり/なし (10.5%) (2/17)	1/45 (2.2%)	5.29 (0.45~62.24)	0.144
てんかん	あり/なし (10.5%) (2/17)	4/44 (9.1%)	1.29 (0.22~7.73)	0.777
脳性麻痺	あり/なし (26.3%) (5/14)	9/39 (23.1%)	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 (33.3%) (2/4)	0/9 (0.0%)	NA	0.063
予後	異常/正常 (50.0%) (3/3)	3/6 (50.0%)	2.00 (0.24~16.61)	0.519
酸素の使用	あり/なし (0.0%) (0/4)	0/9 (0.0%)	NA	NA
視力障害	あり/なし (50.0%) (2/2)	0/7 (0.0%)	NA	0.039
聴力障害	あり/なし (25.0%) (1/3)	0/7 (0.0%)	NA	0.165
てんかん	あり/なし (0.0%) (0/4)	1/7 (14.3%)	NA	0.460
脳性麻痺	あり/なし (0.0%) (0/4)	3/6 (50.0%)	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【産科とのカンファランスで生かせる! 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. 杉山裕一郎, 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. Hotspots in Neonatology 2014. Dec 8-11, 2013. Washington DC
2. 一ノ橋祐子, 見松はるか, 杉山裕一郎, 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, 杉山裕一郎, 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. 杉山裕一郎, 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. 杉山裕一朗, 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