

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外科的治療の現状

研究分担者	漆原直人	静岡県立こども病院小児外科	科長
研究協力者	三宅 啓	静岡県立こども病院小児外科	副医長
研究協力者	野上勝司	静岡県立こども病院未熟児新生児科	副医長

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新生児外科領域でも予後は悪く、課題の残る分野である。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、各疾患における周術期の症状の特徴および外科治療の現状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 月に本研究参加 12 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手術を必要とした症例を後方視的に調査した。各症例について、手術関連の因子を疾患ごとに検討した。

【研究結果】検討症例は集積された症例のうち、消化管（小腸および結腸）穿孔が確認された FIP、NEC およびその他の疾患と、手術を行った MRI および MP の症例で、対象は FIP46 例、NEC 38 例、MRI 48 例、MP 10 例、その他 4 例の計 146 例。MRI に関しては非穿孔の手術例が 32 例、穿孔後の手術例が 16 例であった。平均発症日齢は FIP、NEC、MRI、MP、その他疾患でそれぞれ 6.1 ± 4.6 日、 15.1 ± 14.0 日、 5.9 ± 6.0 日、 2.1 ± 2.5 日、 3.0 ± 3.2 日で、FIP および MRI に比して NEC では優位に発症日齢が遅かった。術前の血液検査で NEC では FIP、MRI に比して優位に CRP が高値であった。FIP に比して NEC の症例では有意に初回手術日齢が遅かった。穿孔部位はいずれの疾患においても回腸が最も多く、穿孔数は FIP、MRI では単発例が多く、NEC では有意に多発例が多かった。初回手術内容としては、FIP、NEC、MRI とも腸瘻造設が最も多く、FIP では 65%、NEC では 76%、穿孔のある MRI では 81%、穿孔のない MRI で 88%であった。治療過程のいずれかの時期で腸瘻を必要とした症例は FIP で 87%、NEC で 95%、MRI で 90%といずれの疾患においても高い割合を示した。腸瘻造設を行った症例では、腸瘻閉鎖に至った割合、閉鎖日齢、閉鎖時体重に疾患による有意差は認めなかった。

【結論】今回検討対象とした症例の中では、発症のタイミング、発症時の症状などで疾患の臨床的特徴に応じた差異を認めた。しかしいずれの疾患でも腸瘻造設を必要とする症例が多く、結果として多段階手術を必要とするなど治療の困難さが推測された。同疾患内であっても全身状態等で適切な外科的治療は異なるが、今回得られた知見を礎として今後は病態ごとの標準的外科治療法の提示を行っていきたいと考えている。

A. 研究目的

近年の周産期医療の進歩、外科手術手技の向上により、新生児外科領域の治療成績は著しく向上した。しかしながら、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）などの消化管穿孔、消化管機能異常は、低出生体重児に発生しやすいこともあり、いまだ十分な治療成績が得られているとは言い難い。

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、各疾患における周術期の症状の特徴および外科治療の現状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（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、安生更生病院、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、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 11 施設から、疾患症例 160 例のデータを収集した。検討対象は、集積された症例のうち、消化管（小腸および結腸）穿孔が術中の所見で確認された症例とした。MP に関しては出生後には穿孔部位が自然閉鎖しているものもあるため、穿孔を認めなかった症例も検討対象とした。また、MRI に関しては非穿孔例も検討対象に含めた。対象は FIP46 例、NEC 38 例、MRI 48 例（穿孔 16 例、非穿孔 32 例）、MP 10 例、その他 4 例の計

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の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%)	不詳1
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 酸化不良	イレウス	イレウス	出血 腸損傷		

* カテゴリ変数は 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。カテゴリー変数は 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

