

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腹部単純レントゲン所見の検討

研究分担者 白石 淳 大阪府立母子保健総合医療センター新生児科

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。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を合併した極低出生体重児の腹部単純レントゲン所見を解析し、それぞれの疾患群別にその特徴を明らかにする。

【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腹部単純レントゲン所見について後方視的に調査をした。

観察項目は、腹部単純レントゲン上、gaslessの有無、拡張腸管の有無、free airの有無、壁内ガスの有無、門脈ガスの有無とし、疾患群間で比較検討した。統計学的検討については、4群間の比率をFisherの正確検定とpost-hoc検定（Holm法）で解析した。連続変数はKruskal-Wallis検定とpost-hoc検定（Steel-Dwass法）を用いて解析し、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。

【研究結果】国内11施設から、過去10年間に極低出生体重児に発症した4疾患（NEC、FIP、MRI、MP）の開腹手術施行例160例のデータを収集した。対象症例の疾患内訳は、NEC群44例、MRI群48例、FIP群50例、MP群10例、その他8例であった。その他（8例）は、単一疾患ではないため、比較検討の対象外とした。在胎期間は、FIP群26.1週（23.0-31.1週）、MRI群27.5週（22.0-35.0週）、NEC群25.4週（23.3-31.1週）、MP群28.2週（23.9-31.0週）で、NEC群はMP群およびMRI群より、有意に未熟であった。出生体重は、FIP群740g（392-1392g）、MRI群684g（332-1372g）、NEC群701g（427-1240g）、MP群1023g（632-1462g）で、NEC群はMP群より有意に低体重であった。SGAの割合は、FIP群22.9%、MRI群50%、NEC群11.4%、MP群30%で、MRI群はFIP群およびNEC群と比較して有意にSGA児の割合が多かった。1分後および5分後アプガースコア、母体年齢は、それぞれの疾患群で平均値に有意差を認めなかった。また、男児の割合、経膈分娩の割合、院内出生の割合、単胎の割合は、それぞれの疾患群で有意差を認めなかった。

腹部レントゲン写真上、gasless、拡張腸管、free air、壁内ガス、門脈ガスの有無について、比較検討した。gaslessは、すべての群において低頻度で群間で有意差は認められなかった。拡張腸管は、MRI群では97.9%と高率に認められ、FIP群およびNEC群と比較して有意に高頻度であった。free airは、FIP群では94%と高率に認められ、MRI群、NEC群およびMP群と比較して有意に高頻度であった。壁内ガスは、NEC群にのみ認められ、FIP群およびMRI群と比較して有意に高頻度であった。門脈ガスは、NEC群にのみ認められ、FIP群およびMRI群と比較して多い傾向が見られた。

【結論】今回の検討結果から、極低出生体重児にみられる消化管機能障害において、疾患群別にabd. Xp上いくつかの特徴的な所見が確認された。これらの所見をもとに、早期診断・早期対応および疾患群に応じた適切な対応をこころがけ、さらなる予後の改善につなげることが重要である。

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、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。それぞれの病態別にその特徴をとらえ、いかに早期診断・早期対応できるかが課題である。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、特徴的な腹部単純レントゲン (以下 abd. Xp) 所見を明らかにして各疾患の早期診断および適切な対応に役立て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: 組織学の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。

その他 (8 例) は、単一疾患ではないため、比較検討の対象外とした。

観察項目は、abd. Xp 上、gasless の有無、拡張腸管の有無、free air の有無、壁内ガスの有無、門脈ガスの有無とした。

統計学的検討については、4 群間の比率を Fisher の正確検定と post-hoc 検定 (Holm 法) で解析した。連続変数は Kruskal-Wallis 検定と post-hoc 検定 (Steel-Dwass 法) を用いて解析し、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 11 施設から、過去 10 年間に極低出生体重児に発症した 4 疾患 (NEC、FIP、MRI、MP) の開腹手術施行例 160 例のデータを収集した。対象症例の疾患内訳は、NEC 群 44 例、MRI 群 48 例、FIP 群 50 例、MP 群 10 例、その他 8 例であった。その他 (8 例) は、単一疾患ではないため、比較検討の対象外とした。

在胎期間は、FIP 群 26.1 週 (23.0-31.1 週)、MRI 群 27.5 週 (22.0-35.0 週)、NEC 群 25.4 週 (23.3-31.1 週)、MP 群 28.2 週 (23.9-31.0 週) で、NEC 群は MP 群 ($p=0.027$) および MRI 群 ($p=0.010$) より、有意に未熟であった。

出生体重は、FIP 群 740g (392-1392g)、MRI 群 684g (332-1372g)、NEC 群 701g (427-1240g)、MP 群 1023g (632-1462g) で、NEC 群は MP 群 ($p=0.030$) より有意に低体重であった。

SGA の割合は、FIP 群 22.9%、MRI 群 50%、NEC 群 11.4%、MP 群 30% で、MRI 群は FIP 群 ($p=0.048$) および NEC 群 ($p<0.001$) と比較して有意に SGA 児の割合が多かった。

1 分後アプガースコア、5 分後アプガースコア、母体年齢は、それぞれの疾患群で平均値に有意差を認めなかった。

また、男児の割合、経膈分娩の割合、院内出生の割合、単胎の割合は、それぞれの疾患群で有意差を認めなかった。

表 1 : 疾患群別の背景

	FIP (n=50)	MRI (n=48)	NEC (n=44)	MP (n=10)	p
在胎期間 (範囲)	26.1 (23.0-31.1)	27.5 (22.0-35.0)	25.4 (23.3-31.1)	28.2 (23.9-31.0)	0.003*
出生体重 (範囲)	740 (392-1392)	684 (332-1372)	701 (427-1240)	1023 (632-1462)	0.030*
1分後アプガースコア (範囲)	4 (0-10)	5 (0-9)	4 (0-8)	5 (2-8)	0.617
5分後アプガースコア (範囲)	7 (0-10)	7 (1-10)	6 (0-10)	7 (4-9)	0.451
SGA/非SGA児 (SGA児の割合)	11/37 (22.9%)	23/23 (50%)	5/39 (11.4%)	3/7 (30%)	<0.001*
男児/女児 (男児の割合)	33/17 (66%)	28/20 (58.3%)	32/12 (72.7%)	3/7 (30%)	0.075
母体年齢 (範囲)	31 (19-40)	33 (21-40)	32 (15-41)	32 (18-40)	0.868
経膈分娩/帝王切開 (経膈分娩の割合)	6/44 (12%)	8/40 (16.7%)	11/33 (16.7%)	2/8 (20%)	0.402
院内出生/院外出生 (院内出生の割合)	33/17 (66%)	40/8 (83.3%)	31/13 (70.5%)	8/2 (80%)	0.231
単胎/多胎 (単胎の割合)	36/14 (72%)	32/16 (66.7%)	30/14 (68.2%)	7/3 (70%)	0.959

* 有意差 ($p<0.05$) あり

2. abd. Xp 所見についての検討 (表 2)

gaslessの有無、拡張腸管の有無、free airの有無、壁内ガスの有無、門脈ガスの有無について、比較検討した。

gaslessについては、すべての群において低頻度で群間で有意差は認められなかった。

拡張腸管については、MRI群では97.9%と高率に認められ、FIP群 ($p<0.001$) および NEC 群 ($p<0.001$) と比較して有意に高頻度であった。

free airについては、FIP群では94%と高率に認められ、MRI群 ($p<0.001$)、NEC群 ($p<0.001$) および MP 群 ($p=0.001$) と比較して有意に高頻度であった。

壁内ガスは、NEC群にのみ認められ、FIP群 ($p=0.004$) および MRI 群 ($p=0.004$) と比較して有意に高頻度であった。

門脈ガスは、NEC群にのみ認められ、FIP群 ($p=0.075$) および MRI 群 ($p=0.075$) と比較して多い傾向が見られた。

表 2 : 疾患群別の abd. Xp 所見

	FIP	MRI	NEC	MP	p
gasless	2/49 (4.1%)	1/47 (2.1%)	5/43 (11.6%)	1/10 (10%)	0.1933
拡張腸管	23/49 (46.9%)	47/48 (97.9%)	27/41 (65.9%)	7/10 (70%)	<0.001*
free air	47/50 (94%)	12/48 (25%)	23/43 (53.5%)	4/10 (40%)	<0.001*
壁内ガス	0/49 (0%)	0/47 (0%)	8/37 (21.6%)	0/10 (0%)	<0.001*
門脈ガス	0/49 (0%)	0/47 (0%)	5/37 (13.5%)	0/10 (0%)	0.004*

* 有意差 ($p<0.05$) あり

D. 考察

日本小児外科学会が 1964 年以降行っている主要新生児外科疾患の死亡率の年次推移によると、殆ど全ての主要疾患の死亡率が低下している中で、「消化管穿孔」の死亡率は 1993 年に最低を記録した後、増加に転じ、2003 年には先天性横隔膜ヘルニアを抜いて最も死亡率の高い疾患となっている¹⁾。また、消化管機能障害は消化管穿孔の原因となるのみならず、術後の経腸栄養確立に大きく長く影響を及ぼし得るため、病態別

にその特徴をとらえ、早期診断および早期対応することが重要である。

各疾患群の特徴的な abd. Xp 所見を検討した。経験的に FIP では穿孔前に gasless 像を呈することが多い²⁾が、今回の調査では gasless 自体を認める症例が少なかった。

拡張腸管は通過障害の結果みられる所見で、MRI では 97.9%と高率に認められた。NEC や FIP では必ずしも通過障害を伴うわけではない。

free air は、FIP では 94%と高率に認められ、いずれの群との間でも有意に高頻度である。free air は消化管穿孔を示唆する所見ではあるが、認められないからといって消化管穿孔が否定されるわけではない。実に、MRI の 75%、NEC の 46.5%、MP の 60%で、free air が認められていない。

MRI においては、拡張腸管の出現率の高さと free air の出現率の低さを考え合わせると、消化管機能障害が結果として胎便貯留および閉塞のきっかけとなり通過障害を起こすと考えられる³⁾⁻⁵⁾。MRI で消化管穿孔をきたした症例が、腸瘻増設後も機能障害が長引くため経腸栄養が進まず、胆汁鬱滞性の肝障害に至ることも経験する。

壁内ガスおよび門脈ガスは、NECでも 21.6%および13.5%と決して感度は高くないが、NECにしか認められず、特異度の高い指標といえる。

E. 結論

今回の検討結果から、極低出生体重児にみられる消化管機能障害において、疾患群別に abd. Xp 上いくつかの特徴的な所見が確認された。これらの所見をもとに、早期診断・早期対応および疾患群に応じた長期的な対応をこころがけ、さらなる予後の改善につなげるべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

- 1) 日本小児外科学会学術・先進医療検討委員会. わが国の新生児外科の現況 2003 年新生児外科全国集計 . 日小外会誌, 40, 2004, 919-934
- 2) 白石 淳. 胎便関連性腸閉塞症、壊死性腸炎、限局性消化管穿孔を予防したい!! ネオネイタルケ, 23(11), 2010, 1105-1112
- 3) 窪田 昭男,川原 央好,奥山 宏臣ほか. Meconium-related ileus の組織と病態. 小児外科, 38(5), 2006, 609-614
- 4) 窪田 昭男,川原 央好,長谷川 利路ほか. 胎便関連性腸閉塞の概念と診断・治療. 周産期医学, 37(11), 2007, 1447-1452
- 5) 白石 淳,望月 成隆,細川 真一ほか. 胎便関連性腸閉塞症の病因に基づく診断と治療. 日本周産期・新生児学会誌, 45(1), 2008, 14-18