

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病理組織所見に関する検討

研究分担者 大橋研介 日本大学医学部小児外科 助手

**研究要旨**

**【研究目的】**近年、周産期医療の進歩により極低出生体重児の救命率が上昇する一方、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）など消化管機能異常を発症する症例が問題となっている。これまで本邦においては極低出生体重児の消化管機能異常を発症した症例の病理組織所見は詳細な検討がされておらず、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病理組織所見について後方視的に調査をした。対象症例のうち手術の際に腸管組織が得られた症例から、神経節細胞異常の有無、炎症細胞浸潤の有無、組織壊死の有無、筋層欠損の有無、細菌・真菌浸潤の有無について調査票形式でデータを収集し統計学的検討を行った。

**【研究結果】**国内10施設から、対象症例150例のデータを収集した。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。対象症例のうち手術の際に腸管の病理組織所見が得られた割合は68/143例(48%)と約半数の症例で病理組織が採取されていた。その内訳はNEC:31/44例(72%)、FIP:15/47例(35%)、MRI:13/42例(33%)、MP:4/9(44%)、その他:5/8(63%)でありNECとその他で比較的多く組織が得られた( $p=0.002$ )。病理組織において神経節細胞の異常を認めた症例はNEC:0/25例(0%)、FIP:0/15例(0%)、MRI:1/12例(8%)、MP:1/4(25%)、その他:0/5(5%)と全群において少なかった( $P=0.077$ )。炎症細胞浸潤はNEC:26/29例(90%)、FIP:7/14例(50%)、MRI:5/13例(38%)、MP:4/4(100%)、その他:2/4(50%)とNEC、MP群において多くの炎症細胞浸潤が見られた( $P=0.003$ )。組織壊死はNEC:23/30例(77%)、FIP:3/15例(20%)、MRI:1/13例(8%)、MP:4/4(100%)、その他:3/5(60%)でありNEC、MP群に多く見られた( $P<0.001$ )。筋層欠損はNEC:4/23例(17%)、FIP:7/13例(54%)、MRI:4/13例(31%)、MP:1/4(25%)、その他:1/4(5%)で観察され、各群に有意差はなかった( $P=0.251$ )。細菌・真菌浸潤はNEC:4/22例(18%)、FIP:0/12例(0%)、MRI:0/12例(0%)、MP:0/4(0%)、その他:1/3(33%)と各群ともに少なかった( $P=0.142$ )。

**【結論】**消化管機能異常から開腹手術を要した症例のうち約半数の症例の病理組織所見を検討した。通説に反し神経節細胞の異常を認める症例は全群で少なく興味深い所見であった。NECでは有意に炎症細胞浸潤および組織壊死を認めた。これはFIPやMRIではそれら所見が少ないことを示しており、出生後早期に発症するFIP・MRIと比較してNECは異なったetiologyを有する疾患であると考えられた。筋層欠損や細菌・真菌の浸潤といった項目では有意な所見が得られなかったがFIPにおいて筋層欠損が比較的多い傾向にあったことから、今後の症例の蓄積がこれら疾患の病態解明を進める上で重要と考えられた。

## A. 研究目的

近年、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ている。しかし壊死性腸炎（NEC）、胎便関連性腸閉塞（MRI）、特発性腸穿孔（FIP）、胎便性腹膜炎（MP）といった早産児、極低出生体重児に多く合併する消化管疾患は、一旦発症すると生命予後だけでなく成長・発達と言った長期予後をも左右すると言われる。しかしこれら消化管疾患はその希少性から発症原因や病態の解明に関する研究は充分に行われてこなかった。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、開腹手術の際に得られた腸管の病理組織所見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 10 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、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：組織学的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。

本研究は調査票形式で行った。開腹手術の際に腸管病理組織が得られた症例において、各施設で H-E 標本を作製し、各施設内病理医が以下の観察項目について所見の有無を判定した。観察項目は、疾患名、（穿孔部）組織所見の有無、神経節細胞の異常の有無、炎症細胞浸潤の有無、組織壊死の有無、筋層欠損の有無、細菌 / 真菌浸潤の有無、その他所見の有無とした。

統計学的検討について、名義変数はカイ二乗検定または Fisher の直接確率法を用い疾患別に P 値を算出した。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 (表 1)

### 1. 対象症例

国内 10 施設から対象疾患 150 例のデータを収集した。内訳は、NEC 44 例、MRI 42 例、FIP 47 例、MP 9 例、その他 8 例であった。

### 2. 穿孔部組織所見の有無 (表 1)

対象となった 150 例中、開腹手術の際に腸管組織所見が得られた症例は 68 例(48%)だった。その内訳は NEC:31/44 例(72%), FIP:15/47 例(35%), MRI:13/42 例(33%), MP:4/9(44%), その他:5/8(63%)であり、NEC とその他の疾患群で比較的多く組織所見が得られた ( $p=0.002$ )。

### 3. 神経節細胞の異常 (表 1)

病理組織が得られた症例の中で、神経節細胞の異常を認めた症例は NEC:0/25 例(0%), FIP:0/15 例(0%), MRI:1/12 例(8%), MP:1/4(25%), その他:0/5(5%)と全群において少なかった ( $P=0.077$ )。

### 4. 炎症細胞浸潤の有無 (表 1)

腸管壁内への炎症細胞浸潤が見られた症例は NEC:26/29 例(90%), FIP:7/14 例(50%), MRI:5/13 例(38%), MP:4/4(100%), その他:2/4(50%)であった。NEC,MP 群において多くの炎症細胞浸潤が見られた ( $P=0.003$ )。

### 5. 組織壊死の有無 (表 1)

腸管組織の壊死は NEC:23/30 例(77%), FIP:3/15 例(20%), MRI:1/13 例(8%), MP:4/4(100%), その他:3/5(60%)と NEC, MP 群に多く見られた ( $P<0.001$ )。

### 6. 筋層欠損の有無 (表 1)

腸管固有筋層の欠損は NEC:4/23 例(17%), FIP:7/13 例(54%), MRI:4/13 例(31%), MP:1/4(25%), その他:1/4(5%)で観察された。FIP にやや多い傾向があるが、統計学的に各群に有意差は見られなかった ( $P=0.251$ )。

### 7. 細菌・真菌浸潤の有無 (表 1)

腸管壁内への細菌・真菌浸潤は NEC:4/22 例(18%), FIP:0/12 例(0%), MRI:0/12 例(0%), MP:0/4(0%), その他:1/3(33%)と NEC でやや多く見られたが、その他の群ではほとんど見られず統計学的有意差は得られなかった ( $P=0.142$ )。

### 8. その他の所見 (表 1)

NEC において高度の循環障害性変化および潰瘍性病変を伴う症例を各 1 例認めた。その他の群においてムコール真菌の浸潤を 1 例、小腸重積を各 1 例認めた。

表 1 : 組織所見

項目	全症例 (N=150)	NEC (N=44)	FIP or LIP (N=47)	MRI (N=42)	MP (N=9)	その他 (N=8)	P値*	
穿孔部組織所見	なし	75 (52%)	12 (28%)	28 (65%)	27 (68%)	5 (56%)	3 (38%)	0.002
	あり	68 (48%)	31 (72%)	15 (35%)	13 (33%)	4 (44%)	5 (63%)	
	不明		1	4	2			
神経節細胞の異常	なし	59 (97%)	25 (100%)	15 (100%)	11 (92%)	3 (75%)	5 (100%)	0.077
	あり	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)	1 (25%)	0 (0%)	
	不明	7	6		1			
炎症細胞の浸潤	なし	20 (31%)	3 (10%)	7 (50%)	8 (62%)	0 (0%)	2 (50%)	0.003
	あり	44 (69%)	26 (90%)	7 (50%)	5 (38%)	4 (100%)	2 (50%)	
	不明	4	2	1			1	
組織壊死	なし	33 (49%)	7 (23%)	12 (80%)	12 (92%)	0 (0%)	2 (40%)	<0.001
	あり	34 (51%)	23 (77%)	3 (20%)	1 (8%)	4 (100%)	3 (60%)	
	不明	1	1					
筋層欠損	なし	40 (70%)	19 (83%)	6 (46%)	9 (69%)	3 (75%)	3 (75%)	0.251
	あり	17 (30%)	4 (17%)	7 (54%)	4 (31%)	1 (25%)	1 (25%)	
	不明	11	8	2			1	
細菌／真菌の浸潤	なし	48 (91%)	18 (82%)	12 (100%)	12 (100%)	4 (100%)	2 (67%)	0.142
	あり	5 (9%)	4 (18%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33%)	
	不明	15	9	3	1		2	
その他			高度の循環障害性変化 1人、潰瘍性病変 1人	筋層内出血高度 1人	充血・うっ血・血管拡張高度 1人、腸管壁内出血高度 1人		mucorの全層性浸潤／血管閉塞 1人、小腸粘膜が重層化(小腸重積疑い) 1人	

表内の数値はn (%)

\*  $\chi^2$ 検定あるいはFisher's exact testにより疾患別でP値を算出。

#### D . 考察

極低出生体重児の消化管機能障害における腸管病理組織所見は、その希少性から検討が困難であった。今回の研究では、過去の小規模研究で報告されていた神経節細胞の異常や、筋層欠損など疾患に特異的と考えられる組織所見の検討を大規模に行うことが可能であった。

MRI において異常があると言われている神経節細胞に関して、今回の研究ではいずれの群においても明らかな異常は見られなかった。ただし神経節細胞の未熟性に関してはその評価基準は統一されておらず、病理医師によって評価が異なる可能性があり本研究の限界と考えられる。今後は神経節細胞のサイズや数などでより客観的に評価を行う必要がある。

炎症細胞浸潤および組織壊死は NEC および MP において有意に認められた。壊死性腸炎として当然の結果であるが、この結果の

意味するところは、相対的に FIP や MRI では炎症細胞浸潤が有意に少ないという点である。FIP や MRI の病態を考える上で重要な結果と言える。MP においては腹膜炎という疾患の性質上、炎症細胞浸潤を認めることは避けられず意義は不明である。

FIP で多いと言われる筋層の欠損について、今回の検討では統計学的な有意差を証明するには至らなかったが、FIP では他の疾患と比較しより多くの症例(54%)で観察された。今後の症例の蓄積により明らかとなるだろう。

細菌・真菌の腸管壁内浸潤に関しては NEC において少数のみ認める結果 (18% , P=0.142 ) となった。NEC の多くの症例では同所見が見られないことから、稀ではあるが腸管の細菌・真菌感染が NEC に類似した病態を行き起こしているものと考えている。これらは NEC とは異なる entity の疾患として捉える必要があると考えられる。

## E．結論

極低出生体重児の消化管障害における腸管病理組織所見に関して、これまで小規模の研究はあるが、多施設共同研究として多くの症例が検討されたことはなく、今回の研究で得られた結果は非常に価値が高いと考えられる。特に NEC と FIP または MRI が組織学的に明らかな違いが観察されたことは有意義な結果であった。

回 日本周産期・新生児医学会，平成25年7月14日～16日．横浜．

H．知的財産権の出願・登録状況  
なし

## F．健康危険情報

なし

## G．研究発表

### 1．論文発表

大橋研介、池田太郎、古屋武史、金田英秀、南郷容子、井上幹也、杉藤公信、越永従道：壊死性腸炎の腸瘻造設方法～sutureless enterostomyの有用性～：窪田昭男 編：低出生体重児の外科 pp175-182, 永井書店，大阪，2013.

### 2．学会発表

- 1． Kensuke Ohashi, Tsugumichi Koshinaga, Mikiya Inoue, Kiminobu Sugito, Taro Ikeda. Heterotopic gastric mucosa of the upper esophagus in a patient with esophageal atresia with tracheoesophageal fistula. 環太平洋小児外科学会，平成25年4月7日～11日，Hunter Valley, Australia .
- 2． 大橋研介，越永従道，細田利史，井上幹也，杉藤公信，池田太郎，渡辺紀子，星野真由美，後藤博志．超低出生体重児腸管病変の病理組織学的検討．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．
- 3． 大橋研介，越永従道，細田利史，井上幹也，杉藤公信，池田太郎，渡辺紀子，星野真由美，後藤博志．超低出生体重児腸管病変の病理組織学的検討．第49