

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

極低出生体重児の胎便関連性腸閉塞（MRI）における消化管穿孔の検討

研究協力者 田附裕子 大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科 副部長
研究協力者 岡崎容子 大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科
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 副部長

研究要旨

【研究目的】手術を必要とする胎便関連性腸閉塞（MRI）には、穿孔例と非穿孔例がある。MRI において穿孔にいたる要因や穿孔が予後に及ぼす影響について検討し、手術時期について考察した。

【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11施設に入院をした極低出生体重児のうち、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により外科的治療を必要とした極低出生体重児における多施設共同後方視的調査の結果より、MRI 48例に注目し、消化管穿孔を有した群（Mp 群）と消化管穿孔を有しなかった群（M 群）を比較検討した。2群間の比較はカイ二乗、t 検定および Mann-Whitney U 検定、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

【研究結果】国内11施設から収集された、外科的治療を必要とした極低出生体重児 MRI は48例であった。うち、Mp 群は12例、M 群は36例であった。出生週数と体重はそれぞれ Mp 群 26 ± 3 週、 745 ± 245 g、M 群 27 ± 3 週、 734 ± 301 g で差を認めなかった。また、母体年齢（Mp 群 30 ± 4 歳、M 群 31 ± 4 歳）・多胎の頻度に差を認めず、母体ステロイド投与も Mp 群 42%、M 群 36% と差はなかった（ $p=0.48$ ）。

術前の状態として、症候性の動脈管開存を有する割合は、Mp 群 58%、M 群 47% と Mp 群で有意に多かったが（ $p=0.02$ ）、インダシン使用や外科的治療の有無に差は認めなかった。術前のステロイド投与・敗血症の既往・経腸栄養の有無・Probiotics 使用の有無にも差は認めなかった。術前検査で Mp 群では白血球上昇（Mp 群： $18122 \pm 16208/\mu\text{l}$ vs M 群： $11855 \pm 11668/\mu\text{l}$ 、 $P=0.25$ ）と CRP 上昇（Mp 群： $4.89 \pm 9.3\text{mg/dl}$ vs M 群： $0.52 \pm 1.2\text{mg/dl}$ 、 $P=0.01$ ）を認めた。なお、Mp 群では free air をほぼ全例に認めた。手術施行した日齢は、Mp 群：生後 1-22 日（中央値：8 日）、M 群：生後 0-23 日（中央値：7 日）で差は認めなかった（ $p=0.40$ ）。

死亡率は、Mp 群：42%、M 群：17% と 2群間の比較では Mp 群で高い傾向を認めた（ $p=0.07$ ）。術後経過において、生存例では腸瘻閉鎖時期や経腸栄養開始時期に両群間で差はなかった。

【結論】MRI を来した極低出生体重児のうち穿孔例は非穿孔例に比べて予後不良な傾向がみられた。穿孔例では非穿孔例に比べて、症候性動脈管開存が高頻度で、炎症反応も高度であった。動脈管開存ならびに感染徴候を有する MRI 症例では早期手術の介入が、消化管穿孔のリスクを低下させる可能性が示唆された。

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。外科手術を必要とする消化管機能異常を有した低出生体重児の治療はいまだ十分な治療成績が得られていない。胎便関連性腸閉塞 (MRI) においても穿孔例と非穿孔例があり臨床経験より予後に差がある印象が否めない。

低出生体重児の消化管機能障害に関する周産期背景因子の疫学調査研究班の調査にて収集された結果より、手術を必要とする胎便関連性腸閉塞 (MRI) を抽出し、MRI において穿孔にいたる要因や穿孔が予後に及ぼす影響について検討し、手術時期について考察した。

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 MRI 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。

MRI の定義：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。

本研究は、低出生体重児の消化管機能障害に関する周産期背景因子の疫学調査研究班における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

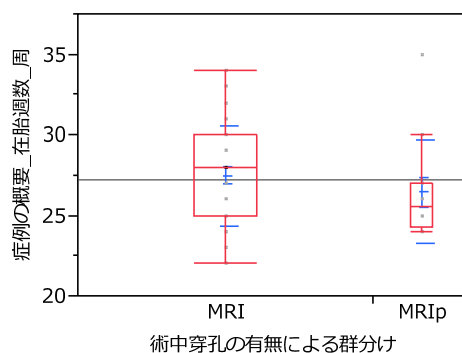
1. 症例の背景

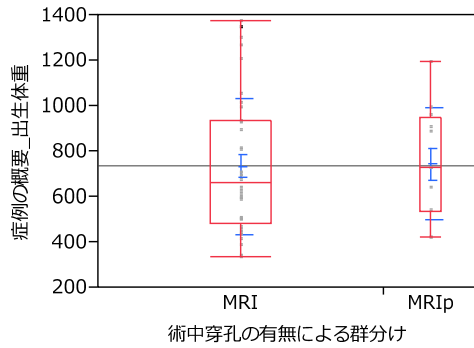
2003 年 1 月 ~ 2012 年 12 月に新生児集中治療室および小児外科を擁する国内主要 11 施設に入院をした極低出生体重児のうち、壊死性腸炎 (NEC)、胎便関連性腸閉塞 (MRI)、特発性腸穿孔 (FIP)、胎便性腹膜炎 (MP) などの消化管機能異常により外科的治療を必要とした極低出生体重児における多施設共同後方視的調査の結果より、MRI 48 例に注目し、消化管穿孔を有した M_p 群と消化管穿孔を有しなかった M 群を比較検討した。

2. 出生週数・体重

出生週数と体重はそれぞれ M_p 群 26±3 週、745±245g、M 群 27±3 週、734g±301g で差を認めなかった。

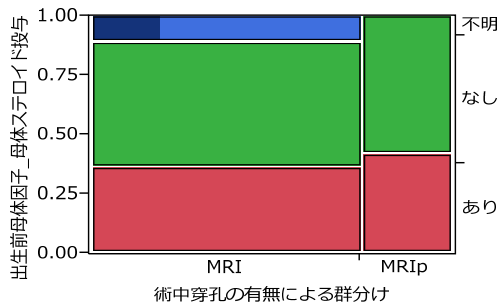
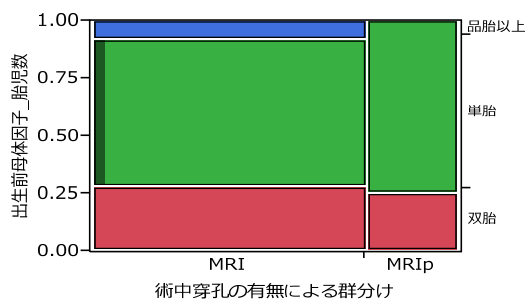
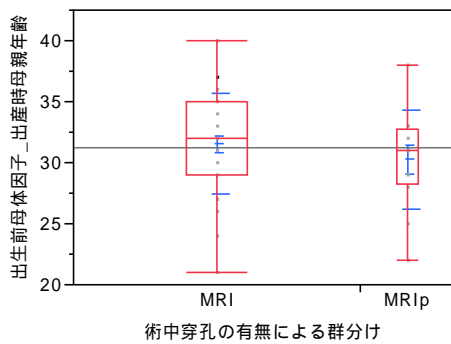
(出生週数 p=0.23、体重 p=0.72)





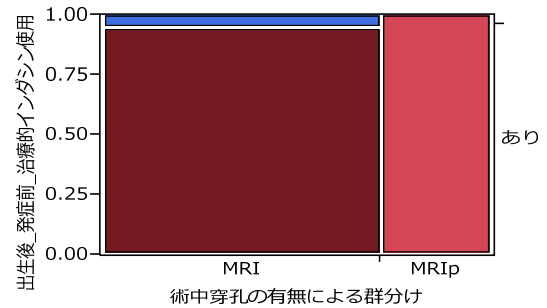
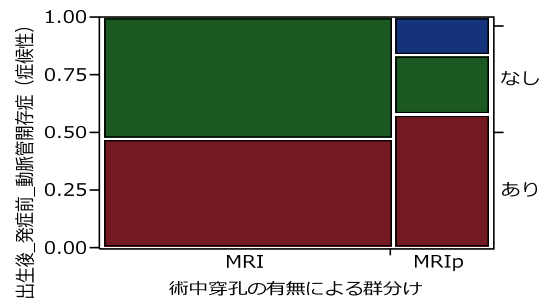
3. 母体年齢・多胎頻度・母体ステロイド投与

母体年齢(Mp 群 30±4 歳、M 群 31±4 歳、 $p=0.25$)・多胎の頻度($P=0.55$)に差を認めなかった。母体ステロイド投与は Mp 群 42%、M 群 36%と差はなかった($p=0.48$)。

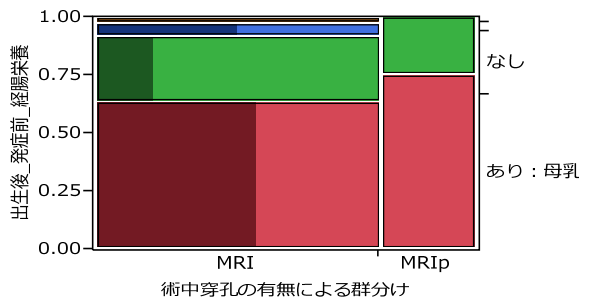
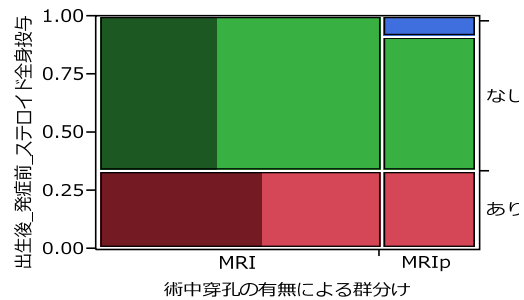


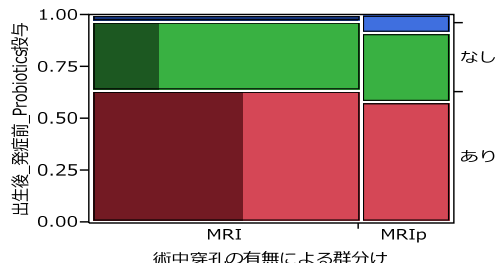
4. 術前の全身状態および検査所見

症候性の動脈管開存を有する割合は、Mp 群 58%、M 群 47%と Mp 群で有意に高かった($p=0.02$)が、インダシン使用($p=0.29$)や外科的治療の有無($p=0.52$)に差は認めなかった。

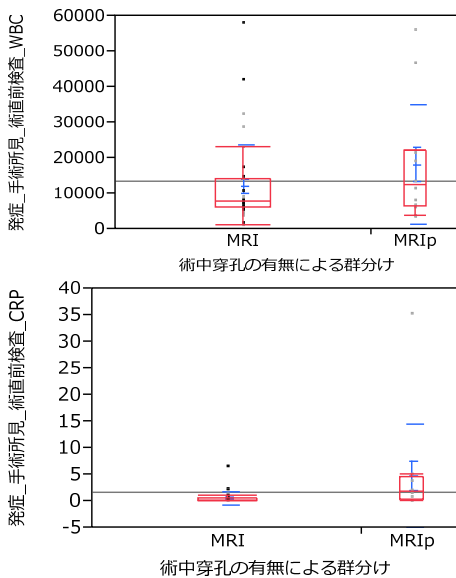


術前のステロイド投与($p=0.21$)・敗血症の既往($p=0.82$)・経腸栄養の有無($p=0.75$)・Probiotics 使用の有無($p=0.70$)にも差は認めなかった。



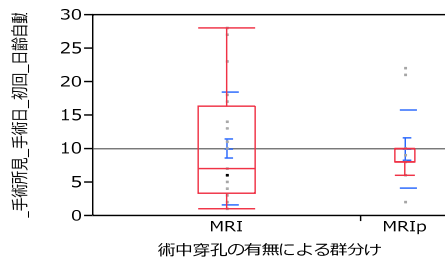


術前検査で Mp 群では白血球上昇 (18122±16208/μl vs M 群:11855±11668/μl、P=0.25)と CRP 上昇 (4.89±9.3mg/dl vs M 群:0.52±1.2mg/dl、P=0.0095)を認めた。Mp 群では Free air をほぼ全例に認めた。



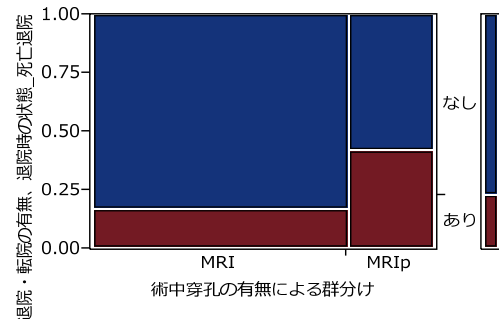
5 . 手術日齢

手術を施行した日齢は、Mp 群：生後 1-22 日(中央値：8 日)、M 群：生後 0-23 日(中央値：7 日)で差は認めなかった(p=0.40)。



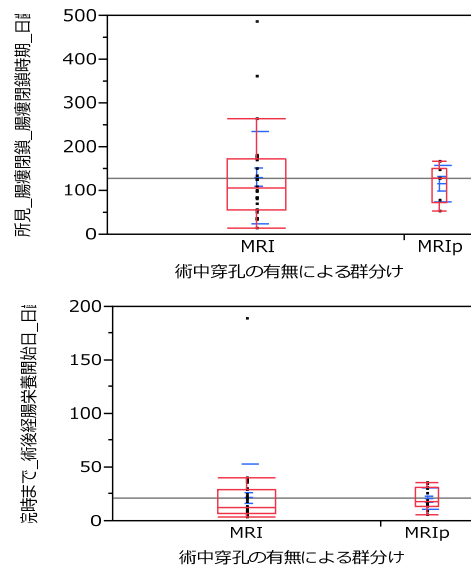
6 . 死亡率

死亡率は、Mp 群：42%、M 群：17%と 2 群間の比較では Mp 群で高い傾向を認めた (p=0.07)。



7 . 術後経過

術後経過において、生存例では腸瘻閉鎖時期 (P=0.92)や経腸栄養開始時期 (P=0.26)に両群間で差はなかった。



D . 考察

低出生体重児における消化管機能異常に対する外科的介入は、他の新生児外科疾患と比較してまだ課題の残る分野である。特に MRI における胎便排泄遅延は多くの低出生体重児が抱える問題であり、壊死性腸炎などの致死的な疾患と同様に治療に難渋する。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、MRI を来した極低出生体重児のうち穿孔例は非穿孔例に比べて予後不良な傾向がみられた。MRI に対する手

術適応には定まったものではなく、施設、症例によりその適応は異なるが、この結果を踏まえて、今後は穿孔前の病態の把握を行うことで、より適切なタイミングで外科的介入を行うことができるような検討を進めていく必要があると思われる。

また、MRI 穿孔例では術前に全身状態(症候性動脈管開存や炎症反応)が悪化している傾向が示唆されたことは、今後、動脈管開存ならびに感染徴候を有するMRI症例では早期手術の介入が、消化管穿孔のリスクを低下させる一助となる可能性がある。

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

今回の研究では、MRI を来した極低出生体重児のうち穿孔例は非穿孔例に比べて予後不良な傾向がみられた。穿孔例と非穿孔例の比較では、手術日齢に差はないが術前の全身状態(症候性動脈管開存や炎症反応)に差を認めた。動脈管開存ならびに感染徴候を有するMRI症例では早期手術の介入が、消化管穿孔のリスクを低下させる可能性が示唆された。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

学会発表

- 1 . 田附裕子、窪田昭男、川原央好、米田光宏、谷 岳人、合田太郎、梅田 聡、平野勝久、青年期・成人期に達した横隔膜ヘルニアの問題点、日本小児外科学会学術集会(50)、2013
- 2 . 田附裕子、島田憲次、窪田昭男、川原央好、米田光宏、松本富美、谷 岳人、石井智浩、合田太郎、梅田 聡、平野勝久、

総排泄腔遺残症に対する長期的治療戦略：造脘術後のフォローについて、日本小児外科学会学術集会(51)、新宿区、5/30-6/2

3 . 田附裕子、先天性横隔膜ヘルニア・横隔膜挙上症、日本小児外科学会卒後教育セミナー(29)、2013

4 . 田附裕子、低出生体重児の手術と管理、日本小児外科学会卒後教育セミナー(29)、2013

5 . 田附裕子、腸管機能不全に対する外科栄養管理、新生児栄養フォーラム(13)、2013

6 . 田附裕子、窪田昭男、川原央好、米田光宏、谷 岳人、稲村 昇、竹内宗之、木内恵子、光田信明、北島博之、出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアの治療戦：積極的集学治療による重症横隔膜ヘルニアの治療成績の向上と今後の課題、日本周産期新生児学会(49)、2013

7 . 田附裕子、米田光宏、曹 英樹、山中宏晃、野村元成、松浦 玲、出口幸一、福澤正洋、1 歳以下の症例における在宅静脈栄養の工夫、日本在宅静脈経腸栄養研究会(10)、2013

8 . 田附裕子、川原央好、米田光宏、曹 英樹、山中宏晃、野村元成、松浦 玲、出口幸一、窪田昭男、福澤正洋、消化管穿孔手術後の遷延する肝機能異常が軽快した超低出生体重児2例、PSJM2013(日本小児外科代謝研究会)(43)、2013

9 . 田附裕子、窪田昭男、川原央好、米田光宏、恵谷ゆり、位田 忍、ヒルシュスブルング病類縁疾患：Hypoganglionosis の治療経験、外科代謝栄養学会(50)、2013

10 . Tazuke Y, Kubota A, Kawahara H, Yoneda A, Tani G, Ishii T, Goda T, Hirano K, Umeda S, Fukuzawa M, The Long-term Prognosis of Congenital Duodenal Obstruction/stenosis、第46回 Pacific Association of Pediatric Surgeons Conference (PAPS 2013)、2013