

- 暁子, 奥山 宏臣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. 第 50 回日本周産期・新生児医学会. 平成 24 年 7 月 13 日～15 日 浦安市
14. 三崎真生子, 早川昌弘, 皆川京子, 野瀬聡子, 武浩志, 白石淳, 田口智章, 漆原直人, 藤永 英志, 横井暁子, 大橋研介, 奥山宏臣. 極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検討. 第 50 回日本周産期・新生児医学会. 平成 24 年 7 月 13 日～15 日 浦安市
15. 藤永英志, 武浩志, 白石淳, 早川昌弘, 田口智章, 漆原直人, 横井暁子, 大橋研介, 奥山宏臣, 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極低出生体重児の消化管機能障害発症と予後に対する多胎の関与について. 第 50 回日本周産期・新生児医学会. 平成 24 年 7 月 13 日～15 日 浦安市
16. 田附裕子, 岡崎容子, 白石淳, 漆原直人, 武浩志, 藤永英志, 横井暁子, 大橋研介, 早川昌弘, 田口智章, 奥山宏臣. 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. 第 50 回日本周産期・新生児医学会. 平成 24 年 7 月 13 日～15 日 浦安市
17. 齊藤明子, 佐藤義朗, 鈴木俊彦, 杉山裕一郎, 伊藤美春, 孫田みゆき, 近藤大貴, 藤巻英彦, 中村祐子, 早川昌弘. HIE モデルマウスにおける抗 IL-6 レセプター抗体の効果. 第 50 回日本周産期・新生児医学会. 平成 24 年 7 月 13 日～15 日 浦安市
18. 竹本康二, 大城誠, 松沢要, 伊東真隆, 藤巻英彦, 山本ひかる, 林誠司, 加藤英子, 早川昌弘. 早産児における後天性サイトメガロウイルス感染症が長期予後に及ぼす影響. 第 50 回日本周産期・新生児医学会. 平成 24 年 7 月 13 日～15 日 浦安市
19. 高安肇, 増本幸二, 臼井規朗, 早川昌弘, 奥山宏臣, 五石圭司, 田附裕子, 横井暁子, 照井慶太, 永田公二, 田口智章. 先天性横隔膜ヘルニア生存者における側彎、漏斗胸、その他胸郭変形について. 第 50 回日本周産期・新生児医学会. 平成 24 年 7 月 13 日～15 日 浦安市
20. 早川昌弘. 我が国の新生児医療を国際標準にするために英文論文をかいてみよう 医学雑誌から査読の依頼がきたならば. 第 50 回日本周産期・新生児医学会. 平成 24 年 7 月 13 日～15 日 浦安市
21. 早川昌弘, 白石淳, 武浩志, 田口智章, 藤永英志, 漆原直人, 横井暁子, 大藤さところ, 大橋 研介, 奥山宏臣. 手術を受けた児の長期予後 消化管機能障害を呈した極低出生体重児の 18 ヶ月における予後. 第 50 回日本周産期・新生児医学会. 平成 24 年 7 月 13 日～15 日 浦安市
22. 佐藤義朗, 中村祐子, 早川昌弘. ステロイドホルモンの使用と長期予後 ステロイドホルモン投与の未熟脳への影響 動物モデルから. 第 50 回日本周産期・新生児医学会. 平成 24 年 7 月 13 日～15 日 浦安市
23. 江角元史郎, 田口智章, 早川昌弘, 漆原直人, 武浩志, 横井暁子, 白石淳, 大橋研介, 大藤 さところ, 奥山宏臣. 極低出生体重児における消化管穿孔手術症例の検討 全国 high volume center 10 施設の集計結果から. 日本小児外科学会. 平成 26 年 5 月 8 日 (木) ～10 日 (土) 大阪市
24. 北川博昭, 脇坂宗親, 田中守, 立浪忍, 石井桂介, 松岡健, 左合治彦, 早川昌弘, 臼井規朗小児泌尿器治療の最前線

「胎児尿路閉塞性疾患に伴う肺低形成」  
に関する全国実態調査報告. 日本小児  
外科学会. 平成 26 年 5 月 8 日 (木) ~  
10 日 (土) 大阪市

25. 照井慶太, 永田公二, 臼井規朗, 金森  
豊, 早川昌弘, 奥山宏臣, 稲村昇, 五石  
圭司, 増本幸二, 漆原直人, 川滝元良,  
木村修, 横井暁子, 田附裕子, 吉田英  
生, 田口智章, 新生児横隔膜ヘルニア  
研究班. 日本小児外科学会. 平成 26 年  
5 月 8 日 (木) ~10 日 (土) 大阪市
26. 高安肇, 増本幸二, 臼井規朗, 早川昌  
弘, 奥山宏臣, 五石圭司, 田附裕子, 横  
井暁子, 照井慶太, 永田公二, 田口智  
章, 新生児横隔膜ヘルニア研究班. 先  
天性横隔膜ヘルニアの臨床と研究にお  
ける今後の展望 多施設共同研究によ  
る先天性横隔膜ヘルニア長期フォロー  
アップ症例の解析. 日本小児外科学会.  
平成 26 年 5 月 8 日 (木) ~10 日 (土)  
大阪市
27. 杉山裕一郎, 伊藤美春, 中村祐子, 藤  
巻英彦, 城所博之, 佐藤義朗, 夏目淳,  
早川昌弘, 小島 勢二. 簡便なパターン  
認識を用いた amplitude-integrated  
EEG による過数判定に関する検討. 日  
本小児科学会. 平成 26 年 4 月 11 日~  
13 日 名古屋市

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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その2  
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。NEC、MRI、FIP、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。前年度研究に症例数を追加し、さらに gasless 所見に関しては matched control 症例における追加調査を行い、再検討する。

**【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13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。また、gasless 所見に関しては、同一施設に入院し在胎期間と出生体重が適合した消化管機能異常のない対照症例についても調査を行った。

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ないしは5群間の比率をカイ2乗検定ないしは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13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、MRI、FIP、MP）の開腹手術施行例210例のデータを収集した。対象症例の疾患内訳は、NEC群59例、MRI群56例、FIP群72例、MP群14例、その他9例、対照群367例であった。その他（9例）は、単一疾患ではないため、比較検討の対象外とした。

在胎期間の平均は、NEC群25.7週、MRI群27.6週、FIP群26.4週、MP群27.9週、対照群26.5週で、NEC群はMRI群およびMP群より、有意に未熟であった。出生体重の平均は、NEC群752g、MRI群722g、FIP群821g、MP群970g、対照群794gで、MRI群はFIP群およびMP群より低体重の傾向であった。SGAの割合は、NEC群16.1%、MRI群50%、FIP群21.1%、MP群28.6%、対照群24.2%で、MRI群はFIP群、NEC群および対照群と比較して有意にSGA児の割合が多かった。男児の割合は、NEC群67.8%、MRI群58.9%、FIP群69.4%、MP群28.6%、対照群50.1%で、FIP群は対照群と比較して有意に男児が多かった。院内出生の割合は、NEC群69.5%、MRI群82.1%、FIP群63.9%、MP群78.6%、対照群86.1%で、NEC群およびFIP群は対照群と比較して有意に院内出生児が少なかった。単胎の割合は、NEC群72.4%、MRI群66.1%、FIP群77.8%、MP群78.6%、対照群82.8%で、MRI群は対照群と比較して単胎が少ない傾向にあった。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、経膈分娩の割合は、それぞれの疾患群で有意差を認めなかった。

腹部レントゲン所見上、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。拡張腸管は、NEC群63.6%、MRI群94.5%、FIP群47.9%、MP群57.1%で、MRI群は他群と比較して有意に高頻度であった。free airは、NEC群59.6%、MRI群25%、FIP群95.8%、MP群50%で、FIP群は他群と比較して有意に高頻度で、MRI群はNEC群およびFIP群と比較して有意に低頻度であった。壁内ガスは、NEC群23.1%、FIP群2.8%にのみ認められ、NEC群に特徴的な所見といえる。門脈ガスは、NEC群15.4%にのみ認められ、同様にNEC群に特徴的な所見といえる。gaslessの割合は、それぞれの疾患群で有意差を認めなかった。また、gasless所見に関しては、FIP群に多く観られるという仮説の下、再度院内出生児に限って集計および解析を行ったが、やはりいずれの群間においても有意差は認められなかった。

**【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再確認された。ただし、所見によっては本研究方法では検出不足となる可能性もある。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 13 施設 (安城更生病院、茨城県立こども病院、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、宮城県立こども病院) 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)
- 2) 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。
- 3) 出生体重 1500g 以下。
- 4) 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 (9 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 ないしは 5 群間の比率をカイ 2 乗検定、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 13 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 210 例のデータを収集した。また、対象症例 1 例につき 2 例の対照 (週数 (±1 週) と体重 (±50g) を合わせた非手術例) を設定し、症例対照研究を行った。

対象症例の疾患内訳は、NEC 群 59 例、MRI 群 56 例、FIP 群 72 例、MP 群 14 例、その他 9 例、対照群 367 例であった。その他 (9 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、NEC 群 25.7 週 (23.1-33.1 週)、MRI 群 27.6 週 (22.0-36.1 週)、FIP 群 26.4 週 (23.0-31.1 週)、MP 群 27.9 週 (23.9-31.0 週)、対照群 26.5 週 (22.0-35.4 週) で、NEC 群は MRI 群および MP 群より、有意に未熟 ( $p=0.0048$ ,  $p=0.0118$ ) であった。出生体重は、NEC 群 752g (427-1240g)、MRI 群 722g (332-1372g)、FIP 群 821g (392-1392g)、MP 群 970g (584-1498g)、対照群 794g (350-1460g) で、MRI 群は FIP 群および MP 群より低体重の傾向であった。SGA の割合は、NEC 群 16.1%、MRI 群 50%、FIP 群 21.1%、MP 群 28.6%、対照群 24.2% で、MRI 群は NEC 群、FIP 群および対照群と比較して有意に SGA 児の割合が多かった ( $p=0.0022$ ,  $p=0.0095$ ,  $p=0.0016$ )。男児の割合は、NEC 群 67.8%、MRI 群 58.9%、FIP 群 69.4%、MP 群 28.6%、対照群 50.1% で、FIP 群は対照群と比較して有意に男児が多かった ( $p=0.041$ )。院内出生の割合は、NEC 群 69.5%、MRI 群 82.1%、FIP 群 63.9%、MP 群 78.6%、対照群 86.1% で、NEC 群および FIP 群は対照群と比較して有意に院内出生児が少なかった ( $p=0.0317$ ,  $p=0.0003$ )。単胎の割

合は、NEC 群 72.4%、MRI 群 66.1%、FIP 群 77.8%、MP 群 78.6%、対照群 82.8% で、MRI 群は対照群と比較して単胎が少ない傾向にあった。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、経膈分娩の割合は、それぞれの疾患群で有意差を認めなかった。

	NEC (n=59)	MRI (n=56)	FIP (n=72)	MP (n=14)	M-C (n=367)	p
在胎期間 (週) (範囲)	25.7 (23.1-33.1)	27.6 (22.0-36.1)	26.4 (23.0-31.1)	27.9 (23.9-31.0)	26.5 (22.0-35.4)	<0.001**
出生体重 (g) (範囲)	752 (427-1240)	722 (332-1372)	821 (392-1392)	970 (584-1498)	794 (350-1460)	0.0112*
1分後アプガースコア (範囲)	4 (0-8)	4 (0-9)	4 (0-10)	5 (2-8)	4 (0-9)	0.8826
5分後アプガースコア (範囲)	6 (0-10)	6 (1-10)	7 (0-10)	7 (4-9)	6 (0-10)	0.1961
SGA/非SGA児 (SGA児の割合)	9/47 (16.1%)	28/28 (50%)	15/56 (21.1%)	4/10 (28.6%)	88/276 (24.2%)	<0.001**
男児/女児 (男児の割合)	40/19 (67.8%)	33/23 (58.9%)	50/22 (69.4%)	4/10 (28.6%)	184/183 (50.1%)	0.0014**
母体年齢 (範囲)	31 (16-41)	31 (21-42)	30 (19-42)	32 (18-40)	31 (18-44)	0.7505
経膈分娩/帝王切開 (経膈分娩の割合)	13/45 (22.4%)	8/48 (14.3%)	14/58 (19.4%)	3/11 (21.4%)	88/279 (24.0%)	0.5667
院内出生/院外出生 (院内出生の割合)	41/18 (69.5%)	46/10 (82.1%)	46/26 (63.9%)	11/3 (78.6%)	316/51 (86.1%)	<0.001**
単胎/多胎 (単胎の割合)	42/16 (72.4%)	37/19 (66.1%)	56/16 (77.8%)	11/3 (78.6%)	303/63 (82.8%)	0.0317*

\* $p<0.05$  \*\* $p<0.01$  注)それぞれ不明は除いて集計

表 1 : 疾患群別の背景

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は、今回あらためて定義 (胃以外の消化管において、全く gas像を認めないもの)、期間の指定 (出生から手術まで)、対照群 (出生から日齢7までの期間) の追加調査を行い、NEC群25.5%、MRI群19.6%、FIP群22.4%、MP群33.3%、対照群19.5%で、群間で差を認めなかった。

拡張腸管は、NEC群63.6%、MRI群94.5%、FIP群47.9%、MP群57.1%MRI群で、MRI群はNEC群、FIP群およびMP群と比較して有意に高率に認められた ( $p=0.0005$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.0059$ )。

free airは、NEC群59.6%、MRI群25%、FIP群95.8%、MP群50%で、FIP群はNEC群、MRI群およびMP群と比較して有意 ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ) に高頻度で、MRI群はNEC群およびFIP群と比較して有意 ( $p=0.0012$ ,  $p<0.001$ ) に低頻度であった。

壁内ガスは、NEC群23.1%、FIP群2.8%にのみ認められ、NEC群に特徴的な所見といえる。門脈ガスは、NEC群15.4%にのみ認められ、同様にNEC群に特徴的な所見といえる。

また、gasless所見に関しては、FIP群に多く観られるという仮説の下、再度院内出生児に限って集計、解析を行った(表3)。NEC群25.6%、MRI群22.2%、FIP群24.4%、MP群30%、対照群21.5%で、やはりいずれの群間においても有意差は認められなかった。

	NEC(n=59)	MRI(n=56)	FIP(n=72)	MP(n=14)	M-C(n=367)	p
gasless	13/38 (25.5%)	10/41 (19.6%)	13/45 (22.4%)	4/8 (33.3%)	51/211 (19.5%)	0.6347
拡張腸管	35/20 (63.6%)	52/3 (94.5%)	34/37 (47.9%)	8/6 (57.1%)	-	<0.001**
free air	34/23 (59.6%)	14/42 (25%)	69/3 (95.8%)	7/7 (50%)	-	<0.001**
壁内ガス	12/40 (23.1%)	0/55 (0%)	2/69 (2.8%)	0/14 (0%)	-	<0.001**
門脈ガス	8/44 (15.4%)	0/55 (0%)	0/71 (0%)	0/14 (0%)	-	<0.001**

\*p<0.05 \*\*p<0.01 注)それぞれ不明は除いて集計

表2: 疾患群別の abd. Xp 所見

	NEC(n=41)	MRI(n=46)	FIP(n=46)	MP(n=11)	M-C(n=316)	p
gasless	10/29 (25.6%)	10/35 (22.2%)	11/34 (24.4%)	3/7 (30%)	48/175 (21.5%)	0.9038

注)それぞれ不明は除いて集計

表3: 院内出生児における疾患群別の gasless 所見

#### 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>が、前年度の調査<sup>3)</sup>では gasless 自体を認める症例が少なかった。今回、あらためて gasless の定義(胃以外の消化管において、全く gas 像を認めないもの)、期間の指定(出生から手術まで)、対照群(出生から日齢7までの期間)での追加調査を行い、再検討したが、いずれの

群においても有意差はなかった。さらに、NEC群およびFIP群は free air で発見され転院してくる院外出生児例が多かったため、院内出生児例に限って再検討したが、いずれの群においても有意差はなかった。

本研究では、多施設共同研究による症例数の多さが持ち味であるが、gasless 所見のような解釈および検出自体が難しい項目をそれぞれの施設に委任することでかえって検出力不足となった可能性がある。

拡張腸管は、通過障害の結果みられる所見で、MRI群では高率(94.5%)に認められるが、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群では95.8%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、NECの40.4%、MRIの75%、MPの50%で、free air が認められていないことに着目すべきである。

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<sup>4)-6)</sup>。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23.1%および15.4%と決して感度は高くないが、他群ではほとんど認められず、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再確認された。ただし、所見によっては本研究方法では検出不足となる可能性もある。

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。

F. 健康危険情報  
なし

G. 研究発表

- 1) 白石淳, 岡崎容子, 田附裕子, 武浩志, 田口智章, 藤永英志, 漆原直人, 横井暁子, 大橋研介, 早川昌弘, 奥山宏臣. 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. 第50回日本周産期・新生児医学会. 平成24年7月13日～15日 浦安市

- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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

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) 白石 淳. 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. 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平成25年度総括・分担研究報告書, 2014, 67-70

消化管機能障害を合併した極低出生体重児の手術内容の検討  
研究分担者 横井 暁子 兵庫県立こども病院 外科部長

**研究要旨**

**【研究目的】** 極低出生体重児において壊死性腸炎（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。しかし、手術侵襲や腸瘻の部位による予後への影響は明らかではない。前年度研究に参加施設数を増やして追加調査を行い、手術時間や腸瘻の部位の予後に与える影響を検討した。

**【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14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手術時間、穿孔部位、腸瘻造設部位の予後への影響を後方視的に検討した。

**【研究結果】** 国内14施設から、対象症例210例のデータを収集した。対象症例の疾患内訳は、NEC 59例、MRI 56例、FIP 72例、MP 14例、その他9例であった。対象症例の手術時間の平均±SDは全体で87.29±44.39分、NEC：97.0±53.7分、FIP：76.57±33.06分、MRI：81.23±39.48分、MP：127.5±50.15分、その他：85.56±37.0分であり、FIPはNEC（ $p=0.0087$ ）、MP（ $p<0.0001$ ）に比べて時間が短く、MRIもMP（ $p=0.0004$ ）と比べて時間は短かった。手術時間の中央値79分以下の群（105例）と80分以上（105例）の群で予後を検討したところ、79分以下群の死亡は23例（21.9%）、80分以上群の死亡は29例（27.6%）と死亡率に差はなかった。しかし、79分以下群の腸瘻再造設は12例で80分以上群3例と比べて有意に多かった（ $p=0.0134$ ）。穿孔部位はNEC:回腸40例、空腸7例、結腸4例、FIP:回腸61例、空腸2例、MRI:回腸19例、空腸1例、結腸4例、なし10例、MP:回腸8例、結腸3例であった。穿孔部位別の手術時間の中央値（範囲）は回腸73(26-170)分、空腸61(16-281)分、結腸100(43-175)分、なし54(42-88)分であった。また穿孔カ所は回腸：単発92例、多発31例、空腸:単発6例、多発5例、結腸：単発9例、多発1例であった。死亡は回腸29例（22.5%）、空腸7例（63.6%）、結腸2例（18.2%）、なし1例（10%）と空腸の穿孔は死亡率が高かった。腸瘻造設部位はFIP:回腸42例、空腸2例、なし25例、NEC:回腸31例、空腸14例、なし5例、MRI:回腸37例、空腸3例、なし8例、MP:回腸3例、空腸2例、結腸2例、なし6例であった。空腸瘻群と回結腸瘻群の予後を比較したところ、空腸瘻群は死亡10例（47.6%）と回結腸瘻群29例（24.4%）に比して有意に高かった（ $p=0.0364$ ）。

**【結論】** 本研究結果から手術時間は予後に影響しないが、初回手術時間が短い群では腸瘻再造設が多かった。また空腸穿孔、空腸瘻は予後不良の要因の一つと考えられた。

## 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。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、手術時間や穿孔部位、腸瘻造設部位が予後に与える影響を検討した。

## 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 14 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、宮城県立こども病院、茨城県立こども病院、京都府立医科大学病院) 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。
- 4) 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 : 組織学的大約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。観察項目は手術時間、穿孔部位、腸瘻造設部位を各疾患毎にデータを集積し、腸瘻再造設の有無、死亡退院の有無を検討した。

統計学的検討について、Student t test、カイ二乗検定または Fisher の直接確率法を用いた。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 14 施設から対象疾患 210 例のデータを収集した。内訳は、NEC 59 例、MRI 56 例、FIP 72 例、MP 14 例、その他 9 例であった。

#### 2. 手術時間 (表 1)

210 例全体での手術時間の中央値(範囲)79(14-281)分、平均±SD は 87.29±44.39 分であった。疾患別の平均±SD は NEC:97±53.7 分、FIP:76.57±33.06 分、MRI:81.23±39.48 分、MP:127.5 分±50.15 分 その他:85.56±37.0 分であり、FIP は NEC ( $p=0.0087$ ), MP ( $p<0.0001$ ) と比較して有意に短かった。また MRI は MP と比較して有意に短かったが ( $p=0.0004$ )、NEC( $p=0.0776$ ) FIP( $P=0.4696$ )とは差がなかった。

#### 3. 手術時間と生存率 (表 2, 3)

手術時間の中央値 79 分以下群 ( $n=105$ ) と 80 分以上群 ( $n=105$ ) で出生週数中央値(範囲)、出生体重中央値(範囲)、穿孔部の単発、多発、腸瘻造設部位はそれぞれ、79 分以下群: 26 (22-34)週、708(32-1392)g、単発 58 例、多発 15 例、穿孔なし 29 例、不明 3 例、空腸瘻 12 例、回腸瘻 67 例、不明 26 例、80 分以上群: 26(23-26)週、754(394-1498)g、単発 59 例、多発 25 例、穿孔なし 18 例、不明 3 例、空腸瘻 9 例、回腸瘻 50 例、結腸瘻 2 例、不明 39 例であった。生存率は 79 分以下群 78.1%、80 分以上群 72.4%と差はなかった ( $p=0.4242$ )。しかし 79 分以下群で腸瘻再造設ありが 12 例と 80 分以上群 3 例と比べて有意に多かった ( $p=0.0134$ )。

#### 4. 穿孔部位 (表 4,5)

疾患毎の穿孔部位は NEC: 回腸 40 例、空腸 7 例、結腸 4 例、不明 8 例、FIP:回腸 61 例、空腸 2 例、不明 9 例、MRI:回腸 19 例、空腸 1 例、結腸 4 例、穿孔なし 10 例、不明 22 例、MP: 回腸 8 例、結腸 3 例、不明 3 例であった。穿孔部位別手術時間の中央値(範囲)、単発・多発、生存・死亡は、空腸: 61(16-281)分、単発 6 例・多発 5 例、生存 4 例・死亡 7 例、回腸: 73(26-17)分、単発 92 例、多発 31 例、生存 100 例・死亡 29 例、結腸: 100(43-175)分、単発 9 例・多発 1 例、生存 9 例・死亡 2 例、穿孔なし: 54(42-88)分、生存 9 例・死亡 1 例、穿孔なしの手術時間は穿孔ありの手術時間より有意に短かった(vs 空腸  $p=0.0074$ , vs 回腸  $p=0.0228$ , vs 結腸  $p=0.0075$ )。また空腸穿孔は穿孔なし、回腸穿孔と比べて有意に死亡例が多かった (vs 穿孔なし  $p=0.0237$ , vs 回腸  $p=0.0066$ )。

#### 5. 腸瘻造設部位 (表 6, 7)

疾患別の腸瘻造設部位は NEC: 回腸 31 例、空腸 14 例、FIP: 回腸 42 例、空腸 2 例、MRI: 回腸 37 例、空腸 3 例、MP:回腸 3 例、空腸 2 例、結腸 2 例であった。腸瘻造設部位が空腸と回結腸で比較すると、空腸瘻群は穿孔が単発 9 例、多発 6 例、回結腸群は単発 69 例、多発 21 例 ( $p=0.2050$ )、腸瘻閉鎖時期の中央値(範囲)は発症から空腸瘻群: 89 (2-105)日、回結腸瘻群: 102 (14-484)日、腸瘻閉鎖時の体重の中央値(範囲)は空腸瘻群:1760 (1000-3600)g、回結腸瘻群: 1800(620-4865)g であった。空腸瘻群の死亡は 10 例 (52.4%) で回結腸瘻群 29 例 (24.4%)と比べて死亡率は有意に高かった( $p=0.0364$ )

表

表1

	total	FIP	NEC	MRI	MP	その他
症例数	210 (1欠失)	72	58 (1欠失)	56	14	9
最小(分)	14	14	16	14	54	17
最大(分)	281	180	281	180	200	120
中央値(分)	79	74	80.5	71.0	108.0	104
平均(分)	87.29	76.57	97.0	81.23	127.5	85.56
SD(分)	44.39	33.06	53.7	39.48	50.15	37.0

表2

	79分以下 n=105	80分以上 n=105
出生週数 中央値(範囲)	26 (22-34)週	26(23-36)週
出生体重 中央値(範囲)	708(332-1392)g	754(394-1498)g
穿孔部数 症例数		
単発	58	59
多発	15	25
穿孔なし	29	18
不明	3	3
腸瘻造設部位 症例数		
空腸	12	9
回腸	67	50
結腸	0	2
不明	26	39

表3

	79分以下 n=105	80分以上 n=105	
FIP (生存/死亡)	41 (34/7)	31 (28/3))	
NEC (生存/死亡)	25 (18/7)	34 (18/16)	
MRI (生存/死亡)	33 (26/7)	23 (18/5)	
MP (生存/死亡)	3 (3/0)	11 (9/2)	
その他 (生存/死亡)	3 (1/1)	6 (3/3)	
生存/死亡	82/23	76/29	p=0.4242
腸瘻再造設あり	12	3	p=0.0134

表4

穿孔部位	FIP	MP	MRI	NEC	その他
回腸	61	8	19	40	3
空腸	2	0	1	7	1
結腸	0	3	4	4	0
無し	0	0	10	0	0
不明	9	3	22	8	5

表5

	穿孔なし	空腸	回腸	結腸	不明
手術時間 中央値 (範囲)分	54 (42-88)	61 (16-281)	73 (26-170)	100 (43-175)	54 (14-180)
生存	9	4	100	9	34
死亡	1	7	29	2	13
単発		6	92	9	10
多発		5	31	1	3
不明			8	1	34

表6

造設部位	FIP	MP	MRI	NEC	その他
回腸	42	3	37	31	4
空腸	2	2	3	14	0
結腸	0	2	0	0	0
不明	3	1	8	9	3
なし	25	6	8	5	2

表7

	空腸瘻群	回結腸瘻群	
単発/多発	9/6	69/21	P=0.2050
腸瘻閉鎖時期 (発症から)	89(2-205)日	102(14-484)日	
腸瘻閉鎖体重	1760 (1000-3600)g	1800(620-4865)g	
生存/死亡	11/10	90/29	p=0.0364

#### D. 考察

極低出生体重児の消化管機能障害における手術侵襲が予後に与える影響について多施設共同で大規模のデータを解析することができた。

従来、極低出生体重児では手術は極力短時間で終了させることを最重要視されていたが、本データでは手術時間が必ずしも予後に影響しないことが示唆された。疾患の特徴として高度な癒着が予想される胎便性腹膜炎は他疾患より手術時間は長くなる傾向があった。逆に FIP は炎症のない限局性の消化管穿孔という定義からも癒着がほとんどない症例が多く、手術時間は短い傾向があった。NEC の手術時間は最短 16 分、最長 281 分と範囲が広く疾患の複雑性が示唆された。手術時間は患児の状態による麻酔維持の安定性、病態、癒着の程度、術式等多くのバイアスが存在し、それらを考慮した解析が必要ではあるが、疾患別に手術時間の長短で分けても、生存率に差はなかった。手術室での環境、麻酔技術、術後管理など周術期管理の進歩のためか手術時間の平均が 87.29 分と決して短時間手術ではないことが明らかになった。手術時間の短い群で腸瘻再造設が多い傾向があり、再造設理由がストマの狭窄、壊死、嵌頓などストマトラブルによるものも少なくないことはストマ造設の方法を考慮する上で示唆深いと考えられる。

穿孔部位はデータとして不明なものが多く、統計学的解析は行わなかったが、FIP は回腸が多く、MRI は回腸、結腸、胎便性腹膜炎は回腸、結腸、NEC は空腸から結腸まで報告され、NEC の病態の多様性が穿孔部位からも示唆された。

腸瘻造設部位も不明が多いため、統計学的解析は行わなかったものの、空腸瘻となるものが NEC では多く、空腸瘻の管理の困難さ、Intestinal Failure Associated Liver Disease (IFALD) の進行で回結腸瘻群より予

後不良であった。空腸瘻は早期の閉鎖が望まれるが、本調査では、閉鎖時期、腸瘻閉鎖体重は差がなかった。今後空腸瘻とならざるえない児を救命するための術式の工夫、腸瘻閉鎖時期の考慮、 $\omega 3$  系脂肪酸の早期からの使用を含めて経腸栄養管理の工夫が必要と考えられた。

#### E. 結論

極低出生体重児の消化管障害に対して手術時間を含めて手術侵襲を最小限に抑える努力は今後も必要であるが、周術期管理の進歩した昨今、確実な腸瘻造設や空腸瘻を避ける工夫など外科的治療戦略を考慮する上で有意義な調査であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

消化管機能障害を呈した極低出生体重児の腸瘻閉鎖時期と術後経過

研究分担者 望月響子 神奈川県立こども医療センター 一般外科 医長

研究要旨

【研究目的】：壊死性腸炎（necrotizing enterocolitis；NEC）、特発性腸管穿孔（focal intestinal perforation；FIP）、胎便関連腸閉塞（meconium-related ileus；MRI）は極低出生体重児に見られる重篤な合併症である。本研究ではこれらの疾患にて腸瘻造設術をうけた極低出生体重児の腸瘻閉鎖時期と閉鎖後の経過について疾患毎の傾向や特徴を検討した。

【研究方法】：国内 11 施設における NEC、FIP、MRI など消化管機能障害で開腹術をおこなった極低出生体重児のうち腸瘻造設した 159 例を対象として後方視的研究を行った。腸瘻閉鎖の有無、腸瘻閉鎖日齢、腸瘻閉鎖後経腸栄養 100ml/kg/day 到達までの日数と日齢を疾患毎に比較した。

【研究結果】：腸瘻閉鎖は119例に行い、閉鎖後経腸栄養は103例で到達し、到達日数が明らかなのは73例であった。閉鎖日齢は平均114.9(15～359)日(修正19日)、到達日数は平均19.6(6～73)日、到達日齢は平均134.5(25～381)日(修正37日)であった。疾患別ではNEC21、FIP24、MRI25、その他3例であり、平均閉鎖日齢はNEC123.2±87.2(修正20.5)日、FIP113.2±71.4(修正18.7)日、MRI108.7±59.4(修正18)日であった。平均到達日数はNEC18.6±9.9日、FIP18.3±9.5日、MRI21.2±14.9日、平均到達日齢は、NEC141.8±91.7(修正39.1)日、FIP131.5±75.2(修正32.8)日、MRI129.9±62.7(修正38.8)日であった。いずれも疾患間で有意差はなかった。腸瘻閉鎖例の10例に腸瘻再造設を行った。理由は腸閉塞4(NEC1、FIP1、MRI2)例、腸穿孔4(NEC1、FIP2、MRI1)例、吻合部縫合不全・穿孔2(FIP2)例であった。

【結論】：NEC、FIP、MRI の病態は異なるが、腸瘻閉鎖のタイミングや腸瘻閉鎖後の経過においては疾患による差は認められなかった。

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(necrotizing enterocolitis; NEC)、特発性腸管穿孔(focal intestinal perforation; FIP)、胎便関連腸閉塞(meconium-related ileus; MRI)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、極低出生体重児の消化管機能障害(NEC、FIP、MRI、その他)症例を集積して、腸瘻造設術をうけた児の腸瘻閉鎖時期と閉鎖後の経過、経腸栄養確立について疾患毎の傾向や特徴を検討した。

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)の条件を満たす消化管機能障害(NEC、FIP、MRI、その他)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、FIP、MRIの定義は以下とした。

- 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。

開腹手術症例210例のうち腸瘻造設を行った159例を対象とした。観察項目は、腸瘻閉鎖の有無、腸瘻閉鎖時注腸造影所見、腸瘻閉鎖後経腸栄養の確立、腸瘻再造設の有無とその理由、再造設腸瘻閉鎖後経腸栄

養の確立、転帰とした。

統計学的検討は、各項目について各群における比較検討を行った。連続変数はMann-Whitney-U検定を用い、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。

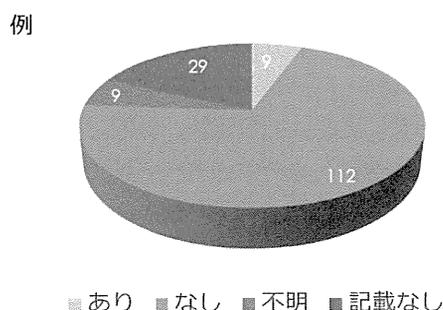
### C. 研究結果

国内11施設から、手術症例210例、腸瘻造設例159例、腸瘻閉鎖例119例のデータを収集した。

#### 1. 腸瘻閉鎖時造影所見異常の有無(図1)

異常ありは9例であった。腸管狭窄や閉塞が3例(FIP1例、NEC2例)で認められ、FIP3例で腸管の口径差が指摘された。異常所見を認めた全症例で腸瘻閉鎖が施行された。

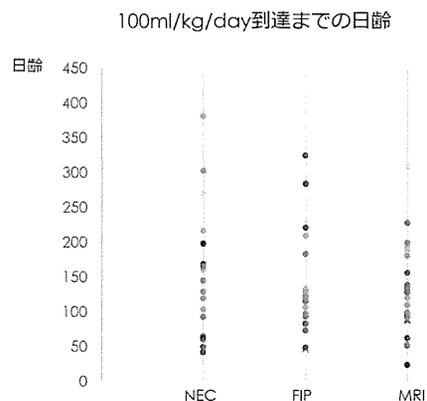
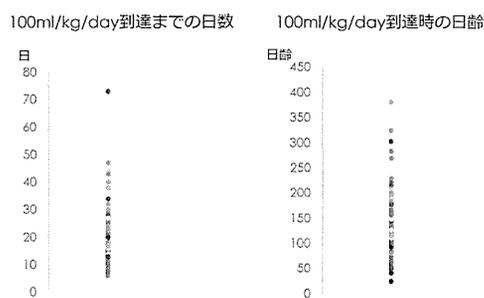
図1: 腸瘻閉鎖時造影検査の異常所見



#### 2. 腸瘻閉鎖後経腸栄養確立(図2)

経腸栄養100ml/kg/day到達をもって確立とした。腸瘻閉鎖119例のうち、到達した症例は103例であった。到達日時については詳細不明30例をのぞく73例を対象とした。閉鎖日齢は平均114.9(15～359)日(修正19日)、腸瘻閉鎖後到達日数は平均19.6(6～73)日、到達日齢は平均134.5(25～381)日(修正37日)であった。

図2: 腸瘻閉鎖後経腸栄養確立



### 3. 疾患別腸瘻閉鎖後経腸栄養確立 (図3・4)

対象症例は、疾患別ではNEC21、FIP24、MRI25、その他3例であり、平均腸瘻閉鎖日齢はNEC123.2±87.2(修正20.5)日、FIP113.2±71.4(修正18.7)日、MRI108.7±59.4(修正18)日であった。腸瘻閉鎖後平均到達日数はNEC18.6±9.9日、FIP18.3±9.5日、MRI21.2±14.9日、平均到達日齢は、NEC141.8±91.7(修正39.1)日、FIP131.5±75.2(修正32.8)日、MRI129.9±62.7(修正38.8)日、であった。いずれも疾患間で有意差はなかった。

### 4. 腸瘻再造設の有無とその理由

再造設例は、腸瘻閉鎖症例のうち14例で認められた。再造設の理由は、腸閉塞4例(NEC1例、FIP1例、MRI2例)、腸穿孔5例(NEC1例、FIP3例、MRI1例)、腸瘻閉鎖吻合部合併症(縫合不全・穿孔)2例(FIP2例)で、その他腸瘻合併症(嵌頓・狭窄・壊死)が3例(NEC1例、FIP1例、MRI1例)、チューブ腸瘻が1例(NEC1例)であった。再造設を行った症例の転帰は退院時生存12例、転院などにより不明が2例であった。

表3：疾患別腸瘻閉鎖後経腸栄養確立日数

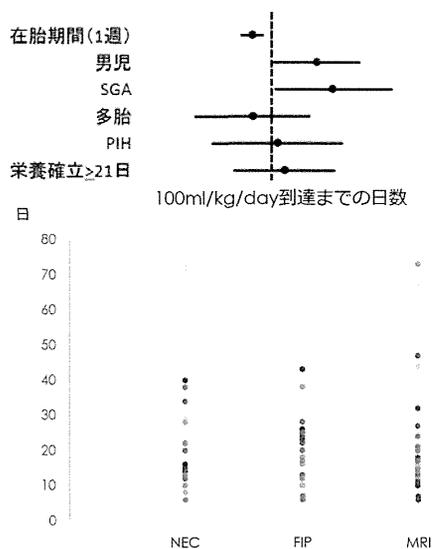


表4. 疾患別腸瘻閉鎖後経腸栄養確立日齢

### 5. 再造設腸瘻閉鎖後経腸栄養の確立

9例が対象となった。腸瘻閉鎖後平均到達日数は24.7日、平均到達日齢は180.3日であった。

### 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。長期予後が不良である原因は、手術侵襲に加えて急性期栄養障害があげられる。

低出生体重児消化管機能障害においては急性期に腸瘻造設し、状態安定後に腸瘻閉鎖することが多いことから、今回開腹手術の中でも腸瘻造設例に対象を絞り、腸瘻閉

鎖時期や閉鎖後の経腸栄養確立を検討することで疾患毎に傾向や特徴が見出せるのではないかと考えた。

腸瘻閉鎖時造影所見について異常が認められた症例は少なかったが、異常所見と疾患に関連性は認められた。異常が認められた症例も全例腸瘻閉鎖は施行されており、造影上異常所見が腸瘻閉鎖の妨げとなることは判断できなかった。

腸瘻閉鎖後経腸栄養確立については、到達日数は症例によってばらつきがあったが、疾患毎で明らかな差は認められなかった。

腸瘻再造設については、再造設に至った理由と疾患との関連性は認められたが、腸瘻閉鎖前の造影所見が腸瘻再造設を予防できるという結果には結びつかなかった。再造設例では経腸栄養確立までの日数、日齢ともに長い傾向があったが、腸瘻再造設は生命予後に影響を与えなかった。

#### E. 結論

本研究の結果から、極低出生体重児の消化管機能障害において、NEC、FIP、MRIの病態は異なるが、腸瘻閉鎖の時期や腸瘻閉鎖後の経過においては疾患による差は認められなかった。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Mochizuki K, Shinkai M, Take H, Kitagawa N, Usui H, Asano F, et al. Type IV laryngotracheoesophageal cleft repair by a new combination of lateral thoraco-cervical and laryngoscopic approaches. *Pediatr Surg Int*. 2014;30(9):941-4.
2. Hirabaru M, Mochizuki K, Takatsuki M, Soyama A, Kosaka T, Kuroki T, et al.

Expression of alpha smooth muscle actin in living donor liver transplant recipients. *World J Gastroenterol*. 2014;20(22):7067-74.

3. 北河 徳彦, 新開 真人, 武 浩志, 望月 響子, 浅野 史雄, 臼井 秀仁, 他. 肝芽腫の転移・原発巣に対する、ICG 蛍光法を用いたナビゲーション手術. *日本小児外科学会雑誌*. 2014;50:206-210.
2. 学会発表
1. 望月 響子, 新開真人, 武 浩志, 北河 徳彦, 臼井秀仁, 浅野史雄, 他. 当院における臍を利用した腹腔鏡(補助)下手術. 第 51 回日本小児外科学会 2014.5.7 大阪
2. 望月 響子, 新開真人, 武 浩志, 北河 徳彦, 臼井秀仁, 浅野史雄, 他. 喉頭気管食道裂 IV 型に対する喉頭温存気道食道再建術. 第 51 回日本小児外科学会 2014.5.9 大阪
3. 望月 響子, 新開真人, 武 浩志, 北河 徳彦, 麻生俊英, 豊島勝昭, 他. 心疾患を有する先天性外科疾患新生児に対する至適手術時期の検討. 第 50 回日本周産期新生児医学会 2014.7.14 千葉
4. 望月 響子, 新開真人, 武 浩志, 北河 徳彦, 臼井秀仁, 浅野史雄, 他. 喉頭気管食道裂 IV 型に対する周術期呼吸管理. 第 50 回日本周産期新生児医学会 2014.7.15 千葉
5. 望月 響子, 新開真人, 武 浩志, 北河 徳彦, 臼井秀仁, 宮城久之, 他. 肝外門脈圧亢進症に対する臍静脈を用いた Meso-/Porto-Rex バイパスの治療成績. 第 31 回日本小児肝臓研究会 2014.7.19 久留米
6. 望月 響子, 新開真人, 武 浩志, 北河 徳彦, 臼井秀仁, 宮城久之, 他. 先天性十二指腸狭窄に対する腹腔鏡下手術の工夫. 第 27 回日本内視鏡外科学会

2014.10.3 盛岡

7. 望月響子, 新開真人, 武 浩志, 北河徳彦, 臼井秀仁, 宮城久之, 他. 静脈栄養関連肝障害をきたした超低出生体重児における $\omega$ 3系脂肪製剤の使用経験. PSJM2014 代謝研究会  
2014.10.31 淡路島

8. 望月響子, 新開真人, 武 浩志, 北河徳彦, 臼井秀仁, 宮城久之, 他. 治療差し控えを考慮する新生児外科疾患に対する小児外科医のあり方. 第30回日本小児外科学会秋季シンポジウム  
2014 2014.11.1 淡路島

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

極低出生体重児の消化管機能障害の発症と予後に対する  
母体ステロイド投与とその投与方法・投与時期による影響

研究分担者 藤永英志 国立成育医療研究センター 母性・周産期診療センター 新生児科 医員

**研究要旨**

**【研究目的】**：極低出生体重児（LBWI）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）などの消化管機能障害は児の生命予後、長期予後に多大な影響を及ぼす。本研究班の奥山・大藤らは母体ステロイド投与によるLBWIの消化管機能障害の減少を報告した。さらに、消化管機能障害の発症と予後に対する母体ステロイド投与の投与方法や投与時期の影響を明らかにすることを目的とした。

**【研究方法】**：NICUならびに小児外科を擁する国内主要11施設で、2003年1月から2012年12月に入院し、NEC、FIP、MRI、MPに対して開腹手術を施行した極低出生体重児を対象として、症例対照研究を行った。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た。母体ステロイド投与の有無、投与方法（薬剤の種類、1回投与量、投与回数）、投与時期別に、消化管機能障害の発症頻度、症例群においては死亡退院または短腸症候群合併の頻度を、本研究班の他の研究で見出されたrisk factorで層別化し、Mantel-Haenszel検定により共通オッズ比（共通OR）の推定値および95%信頼区間（95%CI）を算出し比較した。

**【研究結果】**：国内11施設から登録を得た症例210例、対照367例の合計577例のデータを解析対象とした。症例群の疾患内訳は、NEC 59例、FIP 72例、MRI 56例、MP 14例、その他9例であった。全症例・対照における母体ステロイド投与の頻度は、それぞれ41.0%、54.4%であった。投与薬剤は、90%以上がベタメタゾンで両群間に有意差は見られなかった（ $p=0.574$ ）。両群とも投与例において“ベタメタゾン12 mg 1回を24時間ごとに2回筋肉内注射”の推奨投与法は、“未完了”が20%前後、“完了”が50%前後で、“投与量”超過“が10%前後”、“その他”の投与法が4%で、両群間に有意差は見られなかった（ $p=0.487$ ）。完了“できた例で投与開始後7日以内に分娩に至ったのは、両群とも60-70%程度で、有意な差はなかった（ $p=0.180$ ）。母体ステロイド投与例の非投与例に対する全消化管機能障害発症の共通ORは0.482（95%CI：0.321-0.724）と低値であった。推奨投与法を試みた症例の非投与例に対する全消化管機能障害発症の共通ORは、“未完了”0.333（95%CI：0.143-0.776）、“完了”0.554（95%CI：0.334-0.919）と低値であった。これらの傾向は、疾患別の検討でNEC、FIPにおいてみられた。推奨投与法を完了した例では、投与開始後7日以内に出生した場合の非投与例に対する全消化管機能障害発症の共通ORは、0.472（95%CI：0.252-0.885）と低値であった。全消化管機能障害症例群において、母体ステロイド投与、投与方法・投与時期の違いによる、非投与例に対する死亡退院または短腸症候群合併の共通ORの変動は有意ではなかった。

**【結論】**：現在の我が国で推奨されている早産に対する母体ステロイド投与は、極低出生体重児の消化管機能障害、特にNEC、FIPの発症を減少させる。しかし、発症例に対する予後改善の効果は認められない。

## A. 研究目的

周産期医療の進歩により極低出生体重児の救命率は向上している。その一方で、種々の臓器の未熟性に起因する合併症については未だ解決すべきことが多い。壊死性腸炎(NEC)、特発性腸穿孔(FIP)、胎便関連性腸閉塞(MRI)、胎便性腹膜炎(MP)は、早産児、極低出生体重児(LBWI)によく合併する重篤な消化管合併症であり、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。最近の報告では、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。

母体ステロイド投与は、早産児の新生児死亡、新生児呼吸窮迫症候群(RDS)、脳室内出血(IVH)の発症頻度を減少させるため、日本産婦人科学会ガイドラインにおいて、在胎34週未満で早産が予測される場合に推奨され、我が国でも2009年にベタメタゾン(リンデロン®)の保険適応が認可された。そして、本研究班の奥山・大藤らは、母体ステロイド投与によるLBWIの消化管機能障害の減少を報告した。

そこで本研究では、極低出生体重児の消化管機能障害である4疾患(NEC、FIP、MRI、MP)の発症と予後に関する母体ステロイド投与の関与の詳細について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(±1週)と体重(±50g)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、在胎週数、出生体重、母体の関連因子（分娩方法・場所、出産時年齢、妊娠高血圧、絨毛膜羊膜炎、ステロイド投与）、児の関連因子（性別、先天異常、アプガースコア、臍動静脈カテーテル、症候性動脈管開存在（PDA）、インドメタシン投与、ステロイド全身投与、輸血、交換輸血）、多胎に関連する因子（胎児数、膜性、TTTS、Donor・Recipient、胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術（FLP））、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。

これらの項目を含んだ症例調査票（CRF）を作成して、診療録よりデータを後方視的に収集した。

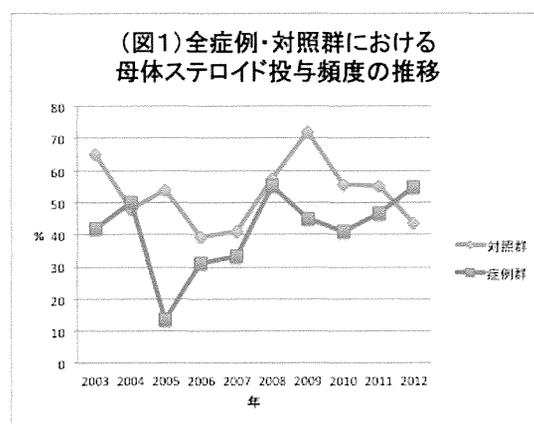
本研究と関連して、本研究班の奥山・大藤らにより、LBWIの消化管機能障害発症のrisk factorとして、男児、多胎、サーファクタント投与、症候性動脈管開存、交換輸血が、本研究班の早川らにより、LBWIの消化管機能障害の死亡退院のrisk factorとして、少ない在胎週数、SGA、男児、IVHが見出された。統計学的検討については、症例群と対照群における頻度の比較には $\chi^2$ 検定またはG検定を行った。さらに、消化管機能障害発症やその予後に対する母体ステロイド投与の影響については、上記risk factorと母体ステロイド投与の投与方法や投与時期により層別化し、Mantel-Haenszel検定により共通オッズ比（共通OR）の推定値および95%信頼区間（95%CI）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

国内11施設から登録を得た症例210例、対照367例の合計577例のデータを解析対象とした。症例群の疾患内訳は、NEC59例、FIP72例、MRI56例、MP14例、その他9例であった。

### 1. 全症例・対照群における母体ステロイド投与頻度の推移（図1）



全症例・対照における母体ステロイド投与の頻度は、それぞれ41.0%、54.4%であった。2009年11月に我が国においてベタメタゾン（リンデロン®）の保険適応が認可されたが、それによる投与頻度の増加は明らかでなかった。

### 2. 全症例・対照群の母体ステロイド投与例における投与方法の比較

#### 2-1) 投与薬剤（図2、図3）