

201510008A・B

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）

低出生体重児消化管機能障害の疾患概念確立に  
むけた疫学調査研究

平成27年度 総括・分担研究報告書

平成26年・27年度 総合研究報告書

研究代表者 奥山宏臣

平成28（2016）年3月

## 報告書のページ削除について

報告書に個人情報に記載されているため、以下の通り修正しました。

文献番号 201510008A/201510008B

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）

「低出生体重児消化管機能障害の疾患概念確立にむけた疫学調査研究」

平成 27 年度 総括・分担及び総合研究報告書 合冊

修正箇所

P.107～P.116 「交付申請書」

個人情報が記載されているため削除する。

平成 28 年 11 月 2 日

研究代表者 奥山 宏臣

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）

低出生体重児消化管機能障害の疾患概念確立に  
むけた疫学調査研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 奥山宏臣

平成 27(2015)年 3 月

## 目次

### I 総括研究報告書

極低出生体重児の消化管機能障害に関連する周産期背景因子 .....	1
大藤さと子、奥山宏臣	
資料1 症例調査票 .....	14
資料2 追加データリスト .....	22

### II 分担研究報告書

1. 消化管機能障害を合併した極低出生体重児の生命予後に関する検討 永田公二、大藤さと子、江角元史郎 .....	25
2. 消化管機能障害を呈した極低出生体重児の修正18ヶ月における予後 早川昌弘 .....	31
3. 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 白石 淳 .....	39
4. 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 横井暁子 .....	44
5. 消化管機能障害を呈した極低出生体重児の腸痙攣閉塞時期と術後経過 望月響子 .....	49
6. 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 藤永英志 .....	54
7. 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 大橋研介 .....	64
8. 消化管機能障害を呈した極低出生体重児における短腸症候群・腸痙攣造設部位・ 血液浄化療法と生命予後に関する検討 天江新太郎 .....	74
9. 極低出生体重児の消化管機能障害における出生後の抗生剤および抗真菌剤の投与に 関する検討 矢内俊裕 .....	82
10. 消化管機能障害を呈した極低出生体重児の発症前腹部超音波検査の検討 古川泰三 .....	87
11. 低出生体重児の消化管機能障害における血液型の検討 皆川京子、三崎真生子、野瀬聡子 .....	92
12. 消化管機能障害を合併した極低出生体重児における乳酸値測定の検討 皆川京子、三崎真生子、野瀬聡子 .....	96
13. 消化管機能障害による極低出生体重児の消化管穿孔の腹水培養および抗菌薬選択の現状 漆原直人、三宅 啓、野上勝司 .....	101

### 資料III

1. 交付金申請書 .....	107
2. 班会議議事録（第1回、第2回） .....	117
3. 疾患概要 .....	121
4. 研究業績 .....	122
(ア)学会発表 .....	122
(イ)論文発表 .....	123
5. 研究班名簿 .....	125

# I 総括研究報告書

極低出生体重児の消化管機能障害に関連する周産期背景因子

研究分担者 大藤さとこ 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学講師

研究代表者 奥山宏臣 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座小児成育外科学教授

**研究要旨**

**【研究目的】** NICU ならびに小児外科を擁する国内主要 13 施設の協力を得て、症例対照研究を行い、極低出生体重児の壊死性腸炎（NEC）、特発性腸穿孔（FIP）、胎便関連性腸閉塞（MRI）、胎便性腹膜炎（MP）などの消化管機能障害に関連した周産期背景因子を明らかにする。

**【研究方法】** 症例は、協力医療機関で、2003 年 1 月から 2012 年 12 月までの期間に、消化管機能障害（NEC、FIP、MRI、MP、その他）に対して開腹手術を受けた極低出生体重児（出生体重 $\leq$ 1500g）である。対照は、各症例に対して、在胎期間と出生体重が対応する 2 例の患者（消化管機能障害非手術例）を選定した。症例と対照の診療録より収集した項目は、母体の背景因子、児の発症前背景因子などである。データ解析では、症例と対照の特性比較で差を認めた因子、および過去の研究から疾患との関連が疑われる因子について、conditional logistic regression model によりオッズ比（OR）、95%信頼区間を算出した。

**【研究結果】** 症例 187 例（NEC 52 例、FIP 63 例、MRI 50 例、MP 13 例、その他 9 例）、対照 367 例を解析対象とした。

疾患全体の発症関連因子として、双胎以上（OR=2.39）、母体ステロイド投与（OR=0.38）、男児（OR=1.69）、サーファクタント投与（OR=2.96）、動脈管開存症（OR=1.71）、インダシン投与（OR=2.16）、母乳による経腸栄養（OR=0.30）、を認めた。疾患別では、NEC で双胎、男児、インダシン投与による OR 上昇、母体ステロイド投与による OR 低下、FIP で動脈管開存症による OR 上昇、母体ステロイド投与や経腸栄養（母乳）による OR 低下、MRI で双胎、サーファクタント投与による OR 上昇、母体ステロイド投与や経腸栄養（母乳）による OR 低下、を認めた。

また、疾患全体の病態に関連する因子として、院外出生（OR=3.26）、入院時日齢（出生日の翌日以降）（OR=11.1）、胎便排泄遅延（OR=2.05）、グリセリン浣腸（OR=0.47）、ガストロ注腸（OR=6.41）、消化管出血（OR=2.47）、を認めた。疾患別では、NEC で消化管出血、FIP で院外出生、入院時日齢（出生日の翌日以降）が多く、グリセリン浣腸施行例が少ない、MRI で胎便排泄遅延、グリセリン浣腸施行例、ガストロ注腸施行例が多いという所見を得た。

**【結論】** 消化管機能障害の発症に関連がみられた母体の因子は、双胎 $\uparrow$ 、母体ステロイド投与 $\downarrow$ 、児の因子では、男児 $\uparrow$ 、サーファクタント投与 $\uparrow$ 、動脈管開存症 $\uparrow$ 、インダシン投与 $\uparrow$ 、経腸栄養（母乳） $\downarrow$ 、であった。また、疾患の病態に関連する因子として、院外出生 $\uparrow$ 、入院時日齢（出生日の翌日以降） $\uparrow$ 、胎便排泄遅延 $\uparrow$ 、グリセリン浣腸 $\downarrow$ 、ガストロ注腸 $\uparrow$ 、消化管出血 $\uparrow$ 、を認めた。本結果は、診療ガイドライン・診断基準の作成に有用な基礎資料となる。

A. 研究目的

周産期医療の進歩により低出生体重児の

救命率は改善傾向にあるが、その一方で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）といった疾患は、低出生体重児によくみられ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。そのため、各疾患の周産期背景因子の解析から、その発症関連因子を明らかにし、予防法を確立することは、低出生体重児全体の予後改善に不可欠である。しかし、これまでのところ、低出生体重児の消化管機能障害に関する本邦での大規模な疫学研究は実施されていない。そこで、我々は、国内主要13施設の協力を得て、症例対照研究を行ない、極低出生体重児におけるNEC、FIP、MRI、MPなどの消化管機能障害に関連した周産期背景因子を検討した。

## 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13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、宮城県立こども病院、茨城県立こども病院）において、以下に示す1)～3)の条件を満たすNEC、MRI、FIP、MPを症例とした。

- 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。

対照は、各症例に対して、週数（±1週）と体重（±50g）が対応する2例の患者（消化管機能障害非手術例）を選定した。症例と対照の診療録から収集した項目は、疾患名、在胎週数、出生体重、母体の関連因子（出産時年齢、妊娠・分娩歴、胎児数、胎盤早期剥離、臍帯脱出、糖尿病、妊娠高血圧、喫煙歴、絨毛膜羊膜炎、基礎疾患の有無、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、蘇生時酸素投与・気管内挿管、呼吸窮迫症候群、遷延性

肺高血圧、酸素投与、人工呼吸療法、一酸化窒素療法、サーファクタント投与、動脈管開存症、インダシン投与、ステロイド全身投与、Probiotics 投与、消化管出血、多血症、輸血、交換輸血など）である。

データ解析では、症例と対照の特性比較で差を認めた因子、および過去の研究から疾患との関連が疑われる因子（呼吸窮迫症候群、動脈管開存症、インダシン投与、抗真菌薬投与）について、conditional logistic regression model によりオッズ比 (OR) および 95%信頼区間 (95% CI) を算出した。この際、疾患の発症に関連する因子と、疾患の病態に関連する因子については、別々に検討することとした。多変量解析では、疾患の発症に関連する因子についての単変量解析で有意差を認めた変数をモデルに含めた。

以上の解析を、全症例 vs. matched control のみならず、疾患毎に解析を行うことで、疾患に特徴的な発症危険因子を検討した。なお、 $P < 0.05$  を統計学的有意差あり、 $0.05 < P < 0.1$  を境界域の有意差ありと判断した。

#### （倫理面への配慮）

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。本研究では、研究対象者の氏名、イニシアル、診療録 ID 等は症例調査票 (CRF) に記載しないようにした。CRF に含まれる患者識別情報は、アウトカムや背景因子として研究上必要な性別と生年月日に限った。各施設において連結可能匿名化を行った上で CRF を送付するため、本研究者は個々の調査施設の診療情報にアクセスすることはできず、個人を同定できるような情報は入手できない。研究用の識別番号と対象者の診療情報とを連

結可能にするための対応表は、各調査施設内で外部に漏れないように厳重に保管した。本研究は介入を行わない観察研究であり、個々の研究対象者の治療経過の詳細を公表することは行わないが、研究内容についての情報公開は行っている。また、本研究の内容、個人情報に関する研究対象者および保護者からの依頼・苦情・問い合わせ等への初期対応は、各調査施設の責任医師が行うこと、研究対象者および保護者は拒否権を有すること、本研究が公的助成金で行われていることなどを、研究代表者がもつホームページに掲載した。もし研究対象者および保護者から責任医師にデータ非使用の要請があった場合には、必要があれば研究代表者を通じて CRF を破棄し、データ集計前であればデータの集計や解析にはその情報を除外して行った。

## C. 研究結果

### 1. 症例の背景 (表 1)

国内 13 施設から登録を得た症例 187 例、対照 367 例を解析対象とした。症例の疾患内訳は、NEC 52 例、FIP163 例、MRI 50 例、MP 13 例、その他 9 例であった。

症例と対照の在胎期間は、それぞれ  $26.6 \pm 2.5$  週、 $26.5 \pm 2.6$  週、出生体重は  $790 \pm 254$ g、 $794 \pm 255$ g であり、マッチングは良好であった。

### 2. 母体因子の分布状況 (表 2)

症例と対照の特性で差を認めた因子は、妊娠初期の超音波確認、胎児数、母体ステロイド投与であった。

分娩様式、出産時年齢、妊娠歴、出産歴、胎盤早期剥離、臍帯脱出、糖尿病、妊娠高血圧、喫煙歴、絨毛膜炎、前期破水、基礎疾患などとの関連は認めなかった。



表1. 全症例と全対照の比較

項目	症例(N=187)		対照(N=367)		P値**
	n	(%)	n	(%)	
疾患名	NEC	52 (28)	102 (39)		
	FIP	63 (34)	124 (48)		
	MRI	50 (27)	97 (37)		
	MP	13 (7)	26 (10)		
	その他*	9 (5)	18 (7)		
MRIの有無(対照のみ)	なし		297 (88)		
	あり		41 (12)		
	欠損		21		
初回排便日齢(対照のみ)	mean (SD)		1.3 (2.4)		
	median (range)		1 (0-30)		
	欠損		42		
在胎週数(週)	mean±SD	26.6±2.5	26.5±2.6	0.745	
	median (range)	26.3 (22.0-36.1)	26.4 (22.0-35.4)		
出生体重(g)	mean±SD	790±254	794±255	0.929	
	median (range)	727 (332-1498)	733 (350-1460)		

\* 総腸間膜症/空腸捻転 1人、胃穿孔/術後癒着性イレウス 1人、中腸軸捻転 1人、腸重積 1人、腸管Mucor症 (NEC様) 1人、バンドによる小腸閉塞1人、内ヘルニア 1人、病名不明 2人

\*\* 連続変数はWilcoxon rank-sum testによりP値を算出。カテゴリー変数は $\chi^2$ 検定によりP値を算出。

### 3. 児の因子の分布状況 (表3)

児の因子で差を認めた変数は、院外出生、入院時の日齢、性別、サーファクタント使用、敗血症、胎便排泄遅延、グリセリン浣腸、ガストロ注腸、経腸栄養(母乳)、Probiotics投与、消化管出血、交換輸血であった。

出生年、出生時身長、出生時体重、先天異常、アプガースコア、酸素使用、気管内挿管、ステロイド全身投与、抗生物質投与、抗真菌薬投与、多血症、輸血などとの関連は認めなかった。

### 4. 疾患の発症に関連する因子 (表4)

背景因子の分布状況で差を認めた因子、および過去の研究から疾患との関連が疑われる因子のうち、疾患の発症に関連すると思われる因子について、単変量解析および多変量解析を行なった。

多変量解析で有意差を認めた変数は、双胎以上 (ref. 単胎) (OR=2.39)、母体へのステロイド投与 (OR=0.38)、男児 (OR=1.69)、児へのサーファクタント投

与 (OR=2.96)、児へのインダシン投与 (ref. ステロイド・インダシン両方なし)

(OR=2.16)、経腸栄養(母乳) (OR=0.30)、であった。なお、児へのステロイド/インダシン投与の代わりに、動脈管開存症をモデルに組み込んだ多変量解析では、動脈管開存症のOR (95%CI) は1.71 (0.99-2.94)を示した。

### 5. 各疾患の発症に関連する因子 (表5)

疾患別に検討したところ、NECに関連する因子として、双胎以上 (ref. 単胎)

(OR=6.88)、母体へのステロイド投与 (OR=0.22)、男児 (OR=6.70)、児へのインダシン投与 (ref. ステロイド・インダシン両方なし) (OR=9.92)を認めた。

FIPでは、母体へのステロイド投与 (OR=0.38)、経腸栄養(母乳) (OR=0.23)で、ORの有意な低下を認めた。

MRIでは、双胎以上 (ref. 単胎) (OR=3.15)、母体へのステロイド投与 (OR=0.19)、児へのサーファクタント投

表2. 母体因子の分布状況

項目		症例 (N=187)		対照 (N=367)		P値*
		n ( % )	n ( % )	n ( % )	n ( % )	
妊娠初期の超音波確認	なし	19 ( 11 )	14 ( 5 )	0.010		
	あり	153 ( 89 )	282 ( 95 )			
	不明	15	71			
分娩様式	経膣	38 ( 20 )	88 ( 24 )	0.625		
	予定帝王切開	11 ( 6 )	19 ( 5 )			
	緊急帝王切開	137 ( 74 )	260 ( 71 )			
	不明	1				
母親の出産時年齢(歳)	mean±SD	31.1±5.6	30.9±5.3	0.598		
	median (range)	32 ( 15-42 )	31 ( 18-44 )			
	欠損	2	3			
妊娠歴(回)	mean±SD	1.3±1.5	1.3±1.6	0.600		
	median (range)	1 ( 0-10 )	1 ( 0-10 )			
	欠損	3	3			
出産歴(回)	mean±SD	0.7±0.8	0.7±0.9	0.862		
	median (range)	0 ( 0-4 )	0 ( 0-6 )			
	欠損	3	3			
胎児数	単胎	133 ( 72 )	303 ( 83 )	0.006		
	双胎	50 ( 27 )	57 ( 16 )			
	品胎以上	3 ( 2 )	6 ( 2 )			
	欠損	1	1			
胎盤早期剥離	なし	168 ( 96 )	341 ( 93 )	0.229		
	あり	7 ( 4 )	24 ( 7 )			
	不明	12	2			
臍帯脱出	なし	169 ( 98 )	351 ( 96 )	0.359		
	あり	4 ( 2 )	14 ( 4 )			
	不明	14	2			
糖尿病	なし	169 ( 98 )	355 ( 98 )	1.000		
	あり	4 ( 2 )	8 ( 2 )			
	不明	14	4			
妊娠高血圧	なし	149 ( 86 )	303 ( 83 )	0.392		
	あり	24 ( 14 )	61 ( 17 )			
	不明	14	3			
子癇発作	なし	171 ( 98 )	362 ( 99 )	0.335		
	あり	3 ( 2 )	2 ( 1 )			
	不明	13	3			
喫煙歴	なし	123 ( 89 )	249 ( 86 )	0.349		
	あり	15 ( 11 )	41 ( 14 )			
	不明	49	77			
臨床的絨毛膜羊膜炎	なし	111 ( 72 )	257 ( 74 )	0.566		
	あり	44 ( 28 )	90 ( 26 )			
	不明	32	20			
組織学的絨毛膜羊膜炎	なし	74 ( 62 )	180 ( 58 )	0.378		
	あり	45 ( 38 )	133 ( 42 )			
	不明	68	54			
組織学的絨毛膜羊膜炎分類	なし	74 ( 63 )	180 ( 58 )	0.109		
	1度	9 ( 8 )	19 ( 6 )			
	2度	16 ( 14 )	36 ( 12 )			
	3度	18 ( 15 )	77 ( 25 )			
	不明	70	55			
前期破水	なし	104 ( 59 )	216 ( 60 )	0.987		
	あり	71 ( 41 )	147 ( 40 )			
	不明	12	4			
母体ステロイド投与	なし	113 ( 63 )	164 ( 45 )	<0.001		
	あり	65 ( 37 )	200 ( 55 )			
	不明	9	3			
母体基礎疾患	なし	140 ( 78 )	297 ( 81 )	0.323		
	あり	40 ( 22 )	68 ( 19 )			
	不明	7	2			

\* 連続変数はWilcoxon rank-sum testによりP値を算出。  
 カテゴリー変数は $\chi^2$ 検定あるいはFisher's exact testによりP値を算出。

表3. 児の因子の分布状況

項目	症例(N=187)		対照(N=367)		P値*		
	n	(%)	n	(%)			
出生年	2003	17 ( 9 )	42 ( 11 )		0.937		
	2004	14 ( 7 )	28 ( 8 )				
	2005	19 ( 10 )	43 ( 12 )				
	2006	17 ( 9 )	26 ( 7 )				
	2007	16 ( 9 )	30 ( 8 )				
	2008	18 ( 10 )	25 ( 7 )				
	2009	23 ( 12 )	38 ( 10 )				
	2010	24 ( 13 )	48 ( 13 )				
	2011	22 ( 12 )	55 ( 15 )				
	2012	16 ( 9 )	30 ( 8 )				
	2013	1 ( 1 )	2 ( 1 )				
	院外出生	なし	134 ( 72 )	316 ( 86 )			<0.001
		あり	53 ( 28 )	51 ( 14 )			
入院時の日齢	mean (SD)	2.2±6.7	2.0±16.9		<0.001		
	median (range)	0 ( 0-66 )	0 ( 0-227 )				
	0	140 ( 75 )	354 ( 96 )			<0.001	
	1+	47 ( 25 )	13 ( 4 )				
出生時身長(cm)	mean (SD)	32.2±4.0	32.4±4.0		0.858		
	median (range)	32 ( 20-41.6 )	32 ( 20.0-64.0 )				
	不明	7	4				
出生時頭囲(cm)	mean (SD)	23.4±2.5	23.6±2.4		0.323		
	median (range)	23 ( 17.0-29.8 )	23.3 ( 18.5-32.8 )				
	不明	12	14				
性別	男	115 ( 61 )	184 ( 50 )		0.011		
	女	72 ( 39 )	183 ( 50 )				
先天異常	なし	181 ( 97 )	348 ( 95 )		0.264		
	あり	5 ( 3 )	17 ( 5 )				
	不明	1	2				
アプガースコア(1分)	mean (SD)	4.3±2.4	4.4±2.3		0.748		
	median (range)	4 ( 0-10 )	4 ( 0-9 )				
	欠損	2	4				
アプガースコア(5分)	mean (SD)	6.5±2.2	6.5±2.0		0.806		
	median (range)	7 ( 0-10 )	7 ( 0-10 )				
	欠損	2	6				
蘇生時酸素使用	なし	4 ( 2 )	7 ( 2 )		0.757		
	あり	174 ( 98 )	356 ( 98 )				
	不明	9	4				
蘇生時気管内挿管	なし	21 ( 11 )	47 ( 13 )		0.608		
	あり	165 ( 89 )	320 ( 87 )				
	不明	1					
臍動脈カテーテル	なし	146 ( 87 )	273 ( 82 )		0.154		
	あり	21 ( 13 )	58 ( 18 )				
	不明	20	36				
臍静脈カテーテル	なし	130 ( 77 )	240 ( 72 )		0.243		
	あり	39 ( 23 )	93 ( 28 )				
	不明	18	34				
呼吸窮迫症候群	なし	39 ( 21 )	92 ( 25 )		0.242		
	あり	148 ( 79 )	271 ( 75 )				
	不明		4				
遷延性肺高血圧	なし	166 ( 90 )	325 ( 89 )		0.873		
	あり	19 ( 10 )	39 ( 11 )				
	不明	2	3				
酸素投与	なし	7 ( 4 )	10 ( 3 )		0.504		
	あり	179 ( 96 )	357 ( 97 )				
	不明	1					
人工換気療法	なし	14 ( 7 )	27 ( 7 )		0.956		
	あり	173 ( 93 )	340 ( 93 )				
一酸化窒素療法	なし	172 ( 92 )	336 ( 92 )		0.864		
	あり	15 ( 8 )	31 ( 8 )				

表3. 児の因子の分布状況(続き)

項目		症例(N=187)		対照(N=367)		P値*
		n ( % )	n ( % )	n ( % )	n ( % )	
サーファクタント投与	なし	27 ( 15 )	88 ( 24 )	0.009		
	あり	158 ( 85 )	276 ( 76 )			
	不明	2	3			
ステロイド全身投与	なし	122 ( 66 )	231 ( 64 )	0.651		
	あり	62 ( 34 )	128 ( 36 )			
	不明	3	8			
動脈管開存症	なし	80 ( 44 )	186 ( 51 )	0.110		
	あり	103 ( 56 )	179 ( 49 )			
	不明	4	2			
ステロイド/インダシン投与	両方なし	61 ( 34 )	139 ( 39 )	0.246		
	ステロイドのみ	29 ( 16 )	51 ( 14 )			
	インダシンのみ	59 ( 33 )	90 ( 25 )			
	両方あり	32 ( 18 )	75 ( 21 )			
	不明	6	12			
敗血症	なし	144 ( 78 )	310 ( 85 )	0.051		
	あり	40 ( 22 )	55 ( 15 )			
	不明	3	2			
髄膜炎	なし	184 ( 100 )	364 ( 99 )	0.554		
	あり	0 ( 0 )	2 ( 1 )			
	不明	3	1			
骨髄炎	なし	185 ( 100 )	363 ( 99 )	0.554		
	あり	0 ( 0 )	3 ( 1 )			
	不明	2	1			
胎便排泄遅延	なし	76 ( 45 )	217 ( 65 )	<0.001		
	あり	94 ( 55 )	119 ( 35 )			
	不明	17	31			
グリセリン浣腸	なし	40 ( 23 )	31 ( 9 )	<0.001		
	あり	137 ( 77 )	312 ( 91 )			
	不明	10	24			
ガストロ注腸	なし	121 ( 66 )	313 ( 90 )	<0.001		
	あり	63 ( 34 )	36 ( 10 )			
	不明	3	18			
経腸栄養(母乳)	なし	44 ( 24 )	36 ( 10 )	<0.001		
	あり	141 ( 76 )	324 ( 90 )			
	不明	2	7			
Probiotics投与	なし	73 ( 42 )	115 ( 34 )	0.063		
	あり	100 ( 58 )	225 ( 66 )			
	不明	14	27			
抗生物質投与	なし	18 ( 10 )	33 ( 9 )	0.801		
	あり	161 ( 90 )	319 ( 91 )			
	不明	8	15			
抗真菌薬投与	なし	122 ( 66 )	223 ( 64 )	0.982		
	あり	63 ( 34 )	126 ( 36 )			
	不明	12	18			
消化管出血の既往	なし	176 ( 95 )	362 ( 99 )	0.013		
	あり	9 ( 5 )	4 ( 1 )			
	不明	2	1			
多血症	なし	181 ( 99 )	359 ( 100 )	1.000		
	あり	1 ( 1 )	1 ( 0 )			
	不明	5	7			
輸血	なし	69 ( 38 )	138 ( 38 )	1.000		
	あり	113 ( 62 )	226 ( 62 )			
	不明	5	3			
交換輸血	なし	173 ( 95 )	361 ( 98 )	0.047		
	あり	9 ( 5 )	6 ( 2 )			
	不明	5				

\*連続変数はWilcoxon rank-sum testによりP値を算出。

カテゴリー変数は $\chi^2$ 検定あるいはFisher's exact testによりP値を算出。

表4. 疾患の発症に関連する因子(全症例と全対照の比較)

項目		単変量解析		多変量解析*		
		OR ( 95%CI )	P	OR ( 95%CI )	P	
○母体の関連因子	胎児数	単胎	1.00		1.00	
		双胎以上	<b>2.01 ( 1.28-3.15 )</b>	<b>0.003</b>	<b>2.39 ( 1.38-4.16 )</b>	<b>0.002</b>
母体ステロイド投与	なし	1.00		1.00		
	あり	<b>0.41 ( 0.27-0.62 )</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.38 ( 0.22-0.63 )</b>	<b>&lt;0.001</b>	
○児の関連因子	性別	男	<b>1.64 ( 1.12-2.39 )</b>	<b>0.011</b>	<b>1.69 ( 1.01-2.82 )</b>	<b>0.045</b>
		女	1.00		1.00	
呼吸弱迫症候群	なし	1.00				
	あり	1.41 ( 0.87-2.30 )	0.162			
サーファクタント投与	なし	1.00		1.00		
	あり	<b>2.45 ( 1.39-4.32 )</b>	<b>0.002</b>	<b>2.96 ( 1.31-6.70 )</b>	<b>0.009</b>	
動脈管開存症	なし	1.00				
	あり	1.44 ( 0.95-2.16 )	0.083			
ステロイド/インダシン投与	両方なし	1.00		1.00		
	ステロイドのみ	1.28 ( 0.66-2.46 )	0.466	1.33 ( 0.58-3.05 )	0.505	
	<b>インダシンのみ</b>	<b>1.68 ( 1.02-2.77 )</b>	<b>0.043</b>	<b>2.16 ( 1.09-4.30 )</b>	<b>0.028</b>	
	両方あり	0.99 ( 0.54-1.79 )	0.967	1.30 ( 0.60-2.84 )	0.505	
経腸栄養(母乳)	なし	1.00		1.00		
	あり	<b>0.33 ( 0.19-0.55 )</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.30 ( 0.15-0.57 )</b>	<b>&lt;0.001</b>	
抗生物質投与	なし	1.00				
	あり	0.85 ( 0.42-1.69 )	0.635			
抗真菌薬投与	なし	1.00				
	あり	1.00 ( 0.58-1.73 )	1.000			
Probiotics投与	なし	1.00		1.00		
	あり	<b>0.49 ( 0.25-0.98 )</b>	<b>0.043</b>	0.63 ( 0.27-1.45 )	0.277	

\* モデルに含めた変数: 胎児数、母体ステロイド投与、児の性別、サーファクタント投与、ステロイド/インダシン投与、経腸栄養(母乳)、Probiotics投与。

表5. 各疾患の発症に関連する因子(多変量解析)

項目		NEC症例(52例) vs. 対照(102例)		FIP症例(63例) vs. 対照(124例)		MRI症例(50例) vs. 対照(97例)		MRI症例(50例) vs. MRI非手術例を除外した対照(80例)		
		OR ( 95%CI )	P	OR ( 95%CI )	P	OR ( 95%CI )	P	OR ( 95%CI )	P	
○母体の関連因子	胎児数	単胎	1.00		1.00		1.00		1.00	
		双胎以上	<b>6.88 ( 1.54-30.7 )</b>	<b>0.012</b>	1.69 ( 0.68-4.22 )	0.258	3.15 ( 0.90-11.0 )	0.073	<b>4.32 ( 1.13-16.5 )</b>	<b>0.032</b>
母体ステロイド投与	なし	1.00		1.00		1.00		1.00		
	あり	<b>0.22 ( 0.06-0.79 )</b>	<b>0.021</b>	<b>0.38 ( 0.16-0.89 )</b>	<b>0.026</b>	<b>0.19 ( 0.05-0.67 )</b>	<b>0.010</b>	<b>0.20 ( 0.05-0.80 )</b>	<b>0.023</b>	
○児の関連因子	性別	男	<b>6.70 ( 1.75-25.7 )</b>	<b>0.006</b>	1.91 ( 0.74-4.95 )	0.185	1.95 ( 0.65-5.86 )	0.236	1.40 ( 0.39-5.07 )	0.612
		女	1.00		1.00		1.00		1.00	
サーファクタント投与	なし	1.00		1.00		1.00		1.00		
	あり	3.37 ( 0.51-22.1 )	0.205	2.37 ( 0.56-10.1 )	0.242	<b>13.4 ( 1.38-130 )</b>	<b>0.025</b>	8.58 ( 0.79-93.2 )	0.077	
ステロイド/インダシン投与	両方なし	1.00		1.00		1.00		1.00		
	ステロイドのみ	5.13 ( 0.70-37.5 )	0.108	1.12 ( 0.23-5.49 )	0.886	0.73 ( 0.13-4.15 )	0.721	0.43 ( 0.06-3.09 )	0.399	
	<b>インダシンのみ</b>	<b>9.92 ( 1.39-70.9 )</b>	<b>0.022</b>	2.20 ( 0.83-5.84 )	0.115	1.37 ( 0.26-7.27 )	0.713	1.29 ( 0.25-6.66 )	0.757	
	両方あり	2.26 ( 0.34-14.9 )	0.396	0.59 ( 0.16-2.22 )	0.438	2.91 ( 0.55-15.3 )	0.207	1.40 ( 0.21-9.21 )	0.725	
経腸栄養(母乳)	なし	1.00		1.00		1.00		1.00		
	あり	0.28 ( 0.04-1.80 )	0.182	<b>0.23 ( 0.07-0.68 )</b>	<b>0.009</b>	<b>0.20 ( 0.05-0.84 )</b>	<b>0.027</b>	0.32 ( 0.08-1.27 )	0.106	
Probiotics投与	なし			1.00		1.00		1.00		
	あり	Not applicable		1.05 ( 0.21-5.13 )	0.954	0.55 ( 0.11-2.85 )	0.475	0.63 ( 0.13-3.08 )	0.570	

\* モデルに含めた変数: 胎児数、母体ステロイド投与、児の性別、サーファクタント投与、ステロイド/インダシン投与、経腸栄養(母乳)、Probiotics投与。

表6. 母体へのステロイド投与と疾患発症との関連(全症例と全対照の比較)

項目	症例(N=187)		対照(N=367)		単変量解析		多変量解析*	
	n ( % )	n ( % )	n ( % )	n ( % )	OR ( 95%CI )	P	OR ( 95%CI )	P
母体ステロイド投与	なし	113 ( 63 )	164 ( 45 )	200 ( 55 )	1.00		1.00	
	あり	65 ( 37 )	164 ( 45 )	200 ( 55 )	<b>0.41 ( 0.27-0.62 )</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.38 ( 0.22-0.63 )</b>	<b>&lt;0.001</b>
	不明	9	3					
1回投与量(mg)	0	113 ( 66 )	164 ( 50 )	200 ( 55 )	1.00		1.00	
	≤10	6 ( 4 )	9 ( 3 )	14 ( 4 )	1.38 ( 0.40-4.74 )	0.605	1.33 ( 0.20-8.86 )	0.766
	11-15	51 ( 30 )	154 ( 47 )	200 ( 55 )	<b>0.39 ( 0.24-0.64 )</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.35 ( 0.19-0.66 )</b>	<b>0.001</b>
	16+	1 ( 1 )	3 ( 1 )	14 ( 4 )	0.39 ( 0.04-3.89 )	0.425	0.33 ( 0.03-3.81 )	0.372
	不明	16	37		(Trend P<0.001)		(Trend P=0.001)	
投与回数(回)	0	113 ( 67 )	164 ( 48 )	200 ( 55 )	1.00		1.00	
	1	14 ( 8 )	46 ( 14 )	14 ( 4 )	0.35 ( 0.17-0.70 )	0.003	0.25 ( 0.10-0.60 )	0.002
	2	33 ( 20 )	106 ( 31 )	14 ( 4 )	<b>0.36 ( 0.21-0.61 )</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.33 ( 0.17-0.64 )</b>	<b>0.001</b>
	3+	9 ( 5 )	23 ( 7 )	14 ( 4 )	0.55 ( 0.23-1.28 )	0.162	0.36 ( 0.10-1.28 )	0.115
	不明	18	28		(Trend P<0.001)		(Trend P=0.001)	
総投与量(mg)	0	113 ( 68 )	164 ( 51 )	200 ( 55 )	1.00		1.00	
	≤20	13 ( 8 )	42 ( 13 )	14 ( 4 )	<b>0.40 ( 0.20-0.83 )</b>	<b>0.013</b>	0.27 ( 0.11-0.70 )	0.007
	21-24	35 ( 21 )	97 ( 30 )	14 ( 4 )	<b>0.44 ( 0.25-0.75 )</b>	<b>0.003</b>	<b>0.45 ( 0.22-0.91 )</b>	<b>0.025</b>
	>25	6 ( 4 )	18 ( 6 )	14 ( 4 )	0.48 ( 0.18-1.29 )	0.144	0.34 ( 0.09-1.30 )	0.113
	不明	20	46		(Trend P=0.003)		(Trend P=0.013)	
投与内容	0	113 ( 68 )	164 ( 51 )	200 ( 55 )	1.00		1.00	
	12mg×2回	31 ( 19 )	90 ( 28 )	14 ( 4 )	<b>0.39 ( 0.22-0.70 )</b>	<b>0.002</b>	<b>0.43 ( 0.21-0.87 )</b>	<b>0.020</b>
	6mg×4回	3 ( 2 )	6 ( 2 )	14 ( 4 )	0.79 ( 0.15-4.08 )	0.777	0.76 ( 0.03-22.7 )	0.872
	10mg以下×3回以下	1 ( 1 )	3 ( 1 )	14 ( 4 )	1.00 ( 0.09-11.0 )	1.000	not applicable	
	12mg×1回	12 ( 7 )	39 ( 12 )	14 ( 4 )	<b>0.36 ( 0.17-0.77 )</b>	<b>0.008</b>	<b>0.27 ( 0.10-0.72 )</b>	<b>0.009</b>
	12mg×3回以上、または13mg以上×1回	7 ( 4 )	19 ( 6 )	14 ( 4 )	0.50 ( 0.20-1.28 )	0.148	0.43 ( 0.13-1.47 )	0.179
	不明	20	46					

\* 胎児数、児の性別、サーファクタント投与、ステロイド/インダシン投与、経腸栄養(母乳)、Probiotics投与、で調整。

与(OR=13.4)、経腸栄養(母乳)(OR=0.20)で、P<0.1を示した。対照に含まれていたMRI非手術例を除外しても、関連は同様であった。

なお、児へのステロイド/インダシン投与の代わりに、動脈管開存症をモデルに組み込んだ多変量解析では、動脈管開存症のOR(95%CI)は、FIPに対して境界域の

OR上昇を示した(OR=2.34, 95%CI, 0.93-5.90)。

## 6. 母体ステロイド投与との関連(表6)

母体ステロイド投与との関連について、1回投与量や投与回数、投与内容などを詳細に検討したところ、特に1回投与量が

表7. 母体ステロイドと各疾患発症との関連(多変量解析)

項目		NEC症例(52例) vs. NEC対照(102例)		FIP症例(63例) vs. FIP対照(124例)		MRI症例(50例) vs. MRI対照(97例)		MRI症例(50例) vs. MRI非手術例を除外した対照(80例)	
		OR ( 95%CI )	P	OR ( 95%CI )	P	OR ( 95%CI )	P	OR ( 95%CI )	P
母体ステロイド投与	なし	1.00		1.00		1.00		1.00	
	あり	<b>0.17 ( 0.04-0.78 )</b>	<b>0.022</b>	<b>0.38 ( 0.16-0.89 )</b>	<b>0.026</b>	<b>0.19 ( 0.05-0.67 )</b>	<b>0.010</b>	<b>0.20 ( 0.05-0.80 )</b>	<b>0.023</b>
1回投与量(mg)	0	1.00		1.00		1.00		1.00	
	≤10	1.63 ( 0.01-215 )	0.846	Not applicable		0.35 ( 0.02-7.73 )	0.509	0.48 ( 0.03-9.12 )	0.623
	11-15	<b>0.14 ( 0.02-0.87 )</b>	<b>0.035</b>	<b>0.37 ( 0.12-1.13 )</b>	<b>0.081</b>	<b>0.26 ( 0.06-1.19 )</b>	<b>0.082</b>	0.26 ( 0.05-1.51 )	0.134
	16+	Not applicable (Trend P=0.038)		Not applicable (Trend P=0.041)		1.11 ( 0.04-28.9 )	0.950 (Trend P=0.098)	0.87 ( 0.03-24.1 )	0.933 (Trend P=0.158)
投与回数(回)	0	1.00		1.00		1.00		1.00	
	1	0.16 ( 0.02-1.37 )	0.094	0.21 ( 0.05-0.96 )	0.044	0.19 ( 0.03-1.27 )	0.086	0.17 ( 0.03-1.11 )	0.064
	2	<b>0.13 ( 0.02-0.89 )</b>	<b>0.037</b>	<b>0.21 ( 0.06-0.74 )</b>	<b>0.015</b>	<b>0.28 ( 0.07-1.12 )</b>	<b>0.072</b>	0.38 ( 0.08-1.68 )	0.200
	3+	Not applicable (Trend P=0.027)		1.67 ( 0.19-14.9 )	0.647 (Trend P=0.063)	0.16 ( 0.02-1.68 )	0.126 (Trend P=0.058)	0.21 ( 0.02-2.89 )	0.242 (Trend P=0.197)
総投与量(mg)	0	1.00		1.00		1.00		1.00	
	≤20	0.19 ( 0.02-1.97 )	0.164	<b>0.16 ( 0.03-0.89 )</b>	<b>0.036</b>	<b>0.13 ( 0.02-1.04 )</b>	<b>0.054</b>	<b>0.14 ( 0.02-1.14 )</b>	<b>0.066</b>
	21-24	<b>0.14 ( 0.02-0.98 )</b>	<b>0.048</b>	0.37 ( 0.09-1.58 )	0.179	0.53 ( 0.12-2.37 )	0.407	0.76 ( 0.14-4.10 )	0.748
	>25	Not applicable (Trend P=0.037)		1.85 ( 0.22-15.3 )	0.567 (Trend P=0.378)	<b>0.05 ( 0.00-1.56 )</b>	<b>0.087</b> (Trend P=0.172)	0.08 ( 0.00-3.38 )	0.183 (Trend P=0.514)
投与内容	0	1.00		1.00		1.00		1.00	
	12mg×2回	<b>0.14 ( 0.02-1.00 )</b>	<b>0.050</b>	0.37 ( 0.09-1.58 )	0.179	0.40 ( 0.08-1.96 )	0.258	0.61 ( 0.09-4.02 )	0.607
	6mg×4回	not applicable		not applicable		not applicable		not applicable	
	10mg以下×3回以下	not applicable		not applicable		not applicable		not applicable	
	12mg×1回	0.19 ( 0.02-1.99 )	0.168	<b>0.16 ( 0.03-0.89 )</b>	<b>0.036</b>	<b>0.13 ( 0.01-1.15 )</b>	<b>0.067</b>	<b>0.15 ( 0.02-1.38 )</b>	<b>0.094</b>
	12mg×3回以上、または13mg以上×1回	not applicable		1.85 ( 0.22-15.3 )	0.567	0.22 ( 0.02-2.34 )	0.208	0.35 ( 0.02-6.48 )	0.482

\* 胎児数、児の性別、サーファクタント投与、ステロイド/インダシン投与、経腸栄養(母乳)、Probiotics投与、で調整。

11-15mg、投与回数が1回または2回で、有意なORの低下を認めた。投与内容では、12mg×1回、12mg×2回で、有意なOR低

は、より細分化されたカテゴリーとなったために検出力が低下し、境界域あるいは統

表8. 疾患の病態に関連する因子(全症例と全対照の比較)

項目		単変量解析		多変量解析*	
		OR ( 95%CI )	P	OR ( 95%CI )	P
○母体の関連因子					
妊娠初期の超音波確認	なし	2.28	( 1.01-5.18 )	0.048	1.02 ( 0.32-3.28 ) 0.976
	あり	1.00			1.00
○児の関連因子					
院外出生	なし	1.00			1.00
	あり	3.77	( 2.15-6.62 )	<0.001	3.26 ( 1.51-7.05 ) 0.003
入院時の日齢	0	1.00			1.00
	1+	10.6	( 5.00-22.6 )	<0.001	11.1 ( 3.56-34.7 ) <0.001
敗血症	なし	1.00			1.00
	あり	1.57	( 0.98-2.52 )	0.059	1.56 ( 0.83-2.93 ) 0.163
胎便排泄遅延	なし	1.00			1.00
	あり	2.37	( 1.55-3.64 )	<0.001	2.05 ( 1.18-3.57 ) 0.011
グリセリン浣腸	なし	1.00			1.00
	あり	0.34	( 0.19-0.60 )	<0.001	0.47 ( 0.22-0.99 ) 0.048
ガストロ注腸	なし	1.00			1.00
	あり	5.76	( 3.23-10.3 )	<0.001	6.41 ( 2.92-14.1 ) <0.001
消化管出血の既往	なし	1.00			1.00
	あり	4.50	( 1.39-14.6 )	0.012	4.78 ( 1.19-19.2 ) 0.027
交換輸血	なし	1.00			1.00
	あり	3.19	( 1.06-9.63 )	0.040	3.14 ( 0.71-13.9 ) 0.133

\* 胎児数、母体ステロイド投与、児の性別、サーファクタント投与、ステロイド/インダシン投与、経腸栄養(母乳)、Probiotics投与、で調整。

下を示していた。

#### 7. 母体ステロイド投与と各疾患発症との関連 (表7)

疾患別の検討では、例数不足のため、検出力が低下している可能性がある。しかし、1回投与量11-15mgによるORの低下は、NEC、FIP、MRIの総てに対して、境界域あるいは統計学的有意性を保持していた。ORは、NECに対して0.14、FIPに対して0.37、MRIに対して0.26であった。また、投与回数1回または2回についても、NEC、FIP、MRIの総てに対して、境界域あるいは統計学的有意性を保持していた。しかし、投与内容に関して

計学的有意差を認めた項目は、12mg×2回投与によるNECのOR低下、12mg×1回投与によるFIP、MRIのOR低下のみ、であった。

#### 8. 疾患の病態に関連する因子 (表8)

多変量解析の結果、疾患の病態に関連する因子として、院外出生 (OR=3.26)、入院時の日齢(出生日の翌日以降) (OR=11.1)、胎便排泄遅延 (OR=2.05)、グリセリン浣腸 (OR=0.47)、ガストロ注腸 (OR=6.41)、消化管出血の既往 (OR=4.78)、を認めた。

表9. 各疾患の病態に関連する因子(多変量解析)

項目	NEC症例(52例) vs. NEC対照(102例)		FIP症例(63例) vs. FIP対照(124例)		MRI症例(50例) vs. MRI対照(97例)		MRI症例(50例) vs. MRI非手術例を除いた対照(80例)	
	OR ( 95%CI )	P	OR ( 95%CI )	P	OR ( 95%CI )	P	OR ( 95%CI )	P
○母体の関連因子								
妊娠初期の超音波確認	なし あり	1.55 ( 0.19-12.7 ) 1.00	0.57 ( 0.08-4.26 ) 1.00	0.586 0.586	25.8 ( 0.61-1085 ) 1.00	0.089 0.089	18.5 ( 0.42-819 ) 1.00	0.131 0.131
○児の関連因子								
院外出生	なし あり	1.00 1.35 ( 0.25-7.35 )	1.00 18.4 ( 3.49-97.6 )	<0.001 <0.001	1.00 0.46 ( 0.06-3.91 )	0.480 0.480	1.00 0.28 ( 0.03-2.80 )	0.276 0.276
入院時の日齢	0 1+	1.00 7.04 ( 0.46-109 )	1.00 29.8 ( 3.37-263 )	0.163 0.002	1.00 0.53 ( 0.05-5.86 )	0.603 0.603	1.00 0.47 ( 0.04-5.34 )	0.540 0.540
敗血症	なし あり	1.00 0.70 ( 0.16-2.97 )	1.00 1.41 ( 0.50-3.97 )	0.627 0.521	1.00 2.70 ( 0.46-15.9 )	0.273 0.273	1.00 6.80 ( 0.48-96.0 )	0.156 0.156
胎便排泄遅延	なし あり	1.00 1.07 ( 0.22-5.10 )	1.00 1.12 ( 0.42-2.99 )	0.933 0.821	1.00 17490 ( 0.37-8.22 × 10 <sup>8</sup> )	0.075 0.075	1.00 4291 ( 0.10-1.93 × 10 <sup>8</sup> )	0.126 0.126
グリセリン浣腸	なし あり	1.00 0.26 ( 0.03-1.95 )	1.00 0.15 ( 0.03-0.71 )	0.190 0.017	1.00 178 ( 2.32-13694 )	0.019 0.019	1.00 245 ( 2.50-24081 )	0.019 0.019
ガストロ注腸	なし あり	1.00 8.07 ( 0.24-272 )	1.00 2.58 ( 0.72-9.27 )	0.245 0.145	1.00 1051 ( 0.51-2163437 )	0.074 0.074	Not applicable	
消化管出血の既往	なし あり	1.00 13.3 ( 0.97-181 )	1.00 2.95 ( 0.11-77.0 )	0.052 0.516	Not applicable		Not applicable	
交換輸血	なし あり	1.00 7.44 ( 0.23-242 )	1.00 2.69 ( 0.11-66.7 )	0.259 0.546	1.00 10.5 ( 0.12-896 )	0.299 0.299	1.00 7.89 ( 0.12-535 )	0.337 0.337

\* 胎児数、母体ステロイド投与、児の性別、サーファクタント投与、ステロイド/インダシン投与、経腸栄養(母乳)、Probiotics投与、で調整。

## 9. 各疾患の病態に関連する因子(表9)

疾患毎に検討したところ、NECでは、消化管出血が多い傾向があった(OR=13.3)。一方、FIPでは、院外出生(OR=18.4)や入院時の日齢(出生日の翌日以降)(OR=29.8)が多く、グリセリン浣腸を施行された症例が少なかった(OR=0.15)。また、MRIでは、妊娠初期の超音波確認をされていない症例(OR=25.8)、児の胎便排泄遅延(OR=17490)、グリセリン浣腸施行例(OR=178)、ガストロ注腸施行例(OR=1051)が多かった。

## 10. まとめ(表10)

症例全体に対しては、双胎以上、男児、児へのサーファクタント投与、動脈管開存症、児へのステロイド投与なし+インダシン投与あり、を認める症例はハイリスク群と考えられた。一方、母体へのステロイド

投与、母乳による経腸栄養例は、発症リスクが低下する傾向にあり、予防法としての有用性がある。

疾患別では、NECの高リスク因子として、双胎以上、男児、児へのインダシン投与、低リスク因子として母体へのステロイド投与、が挙げられた。FIPに対しては、動脈管開存症が高リスク因子であり、母体ステロイド投与や母乳による経腸栄養が低リスク因子と考えられた。また、MRIに対しては、双胎以上や児へのサーファクタント投与が高リスク因子であり、母体ステロイド投与や母乳による経腸栄養は、予防因子と考えられた。

一方、疾患の病態に関連する因子として、院外出生、入院時の日齢、胎便排泄遅延、ガストロ注腸、消化管出血によるOR上昇、グリセリン浣腸によるOR低下が挙げられる。



表10. 疾患に関連する因子(多変量解析のまとめ)

項目	全体例 vs 対照	NEC症例 vs. 対照	FIP症例 vs. 対照	MRI症例 vs. 対照
○疾患の発症に関連する因子				
胎児数(双胎以上)	↑	↑		↑
母体ステロイド投与(あり)	↓	↓	↓	↓
男児	↑	↑		
児へのサーファクタント投与(あり)	↑			↑
動脈管開存症	↑		↑	
児へのステロイド投与(なし)・インダシン投与(あり)	↑	↑		
母乳による経腸栄養(あり)	↓		↓	↓
○疾患の病態に関連する因子				
妊娠初期の超音波確認(なし)				↑
院外出生(あり)	↑		↑	
入院時の日齢(翌日以降)	↑		↑	
胎便排泄遅延(あり)	↑			↑
グリセリン浣腸(あり)	↓		↓	↑
ガストロ注腸(あり)	↑			↑
消化管出血の既往(あり)	↑	↑		

疾患別では、NECで消化管出血が多い、FIPでは院外出生が多いため、入院時の日齢(出生日の翌日以降)が多く、グリセリン浣腸施行例は少ない。MRIでは、妊娠初期の超音波確認をされていない症例が多く、胎便排泄遅延を認め、グリセリン浣腸やガストロ注腸を施行されている症例が多かった。

#### D. 考察

極低出生体重児の出生数の増加とともに、消化管機能障害である4疾患(NEC、FIP、MRI、MP)は増加傾向にある。しかし、これまでのところ、開腹時の所見に基づいた疾患別の症例対照研究は報告されておらず、未熟性以外の発症要因は明らかではなかった。今回の研究では、消化管機能障害の発症に関連がみられた母体の関連因子は、双胎↑、母体ステロイド投与↓、児の関連因子は、男児↑、サーファクタント投与↑、動脈管開存症↑、インダシン投与↑、経腸

栄養(母乳)↓、であった。双胎、サーファクタント投与例、動脈管開存症を有する症例、インダシン投与例では、消化管機能障害のハイリスク群として慎重なフォローが必要である。一方、母体ステロイド投与や母乳による経腸栄養は、発症予防に有用である可能性がある。特に、母体へのステロイド投与については、NEC、FIP、MRIのいずれに対

しても、発症リスクを減らす可能性があった。その投与内容としては、欧米で実施されているように、1回投与量12mg×2回の方法が、児の消化管機能障害の発症予防に有用であると考えられた。

発症危険因子について、疾患別に検討したところ、双胎は、NEC、MRIに対するリスク因子と考えられたが、FIPに対しては明らかな関連を認めなかった。また、男児でNECリスク増加、サーファクタント投与でMRIリスク増加、インダシン投与でNECリスク増加、動脈管開存症でFIPリ

スク増加、経腸栄養（母乳）で FIP、MRI リスク低下など、NEC、FIP、MRI の各疾患で異なる発症危険因子・予防因子が明らかとなった。これらの結果は、それぞれが異なった病態であることを示唆している。従って、疾患毎にハイリスク群や予防法を設定していくことの必要性が考えられる。

疾患の病態に関連する因子としては、院外出生↑、入院時日齢（出生日の翌日以降）↑、胎便排泄遅延↑、グリセリン浣腸↓、ガストロ注腸↑、消化管出血の既往↑、を認めた。このうち、院外出生や入院時の日齢（出生日の翌日以降）による OR 上昇、グリセリン浣腸による OR 低下は、FIP に特徴的であった。これは、他院で診断された FIP が、手術を要する状態と判断され、本研究対象の医療機関に転送されてきた可能性を示唆している。従って、本研究対象の医療機関では、グリセリン浣腸施行例が少なく、その結果、グリセリン浣腸で見かけ上の OR 低下を示したと考えている。

このほか、疾患の病態に関連する因子を疾患別に検討したところ、NEC で消化管出血の既往が多い、MRI で胎便排泄遅延を示す症例、グリセリン浣腸施行例、ガストロ注腸施行例が多いことが示された。これらの所見は、疾患別の診断基準の作成に有用となろう。

#### E. 結論

症例対照研究を実施し、極低出生体重児における消化管機能障害の関連因子を検討した。本研究結果は、疾患のハイリスク群の同定や予防法などを含めた「診療ガイドライン・診断基準」の作成に資するものである。

#### 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

## 症例調査票

Ver.1.8 2014/8/5

施設名	
※その他の場合	
施設内管理番号	—
	(例) 兵医-05 カルテ番号は使用不可。各施設内で患者様を特定できるような対照表を厳重に管理してください。
調査票作成日	年 月 日
調査票作成者	科

- ※  背景項目が入力項目です。  
 プルダウンによる選択、あるいは直接入力をお願いします。  
 背景項目は、入力しない項目です。  
 入力されませんようお願いいたします。  
 ※ 入力にあたっては、Excel2007、Excel2010、Excel2013をご使用下さい。  
 尚、拡張子は.xlsxですので、変更なさいませんようお願いいたします。

対象：

- 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。
- 4) 日付は西暦で記入
- 5) 対象症例1例につき2例のmatched control  
 (週数、体重を合わせた誕生日の近い非穿孔症例：週数±1週、体重±50g、性別不問)
- 6) 患者のID、氏名など個人を特定できる情報は記載しない
- 7) 疾患分類の定義(原則として手術肉眼所見で分類する)：
  - ① 壊死性腸炎(NEC):
    - (1) 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。
    - (2) 病期分類は Bell 分類を基本としている。
  - ② 限局性腸穿孔(LIP または FIP) 1):
    - (1) 組織学的および臨床 NEC を認めない限局性腸管穿孔。
    - (2) NECとの違いは、発症後早期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。
    - (3) 組織学的に筋層が途絶していることが多い。
  - ③ 胎便関連性腸閉塞症(MRI)1):
    - (1) 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
    - (2) 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。
    - (3) 肉眼的にも結腸の狭小化と小腸に caliber change を認める
  - ④ 胎便性腹膜炎(MP)
    - (1) 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
    - (2) 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。
  - ⑤ Matched control  
 週数、体重、性別を合わせた誕生日の近い非穿孔、非開腹症例  
 (週数、体重を合わせた誕生日の近い非穿孔症例：週数±1週、体重±50g、性別不問)
  - ⑥ その他  
 上記5つの分類のどれにも分類できない症例。分類できない理由を記載する。

## I 症例の概要(症例・コントロールとも記入)

1) 出生日		年		月		日	
2) 入院日		年		月		日	
日齢自動計算							0 日
3) 在胎週数		週		日			
妊娠初期の超音波による在胎期間の確認							
4) 出生体重							g
5) 出生身長							cm
6) 出生頭囲							cm
7) 性別							
8) 分娩様式							
9) 院外出生							
10) 先天異常							

(生命予後に影響を与える可能性があるMajorな先天異常の合併の有無を記入)

先天異常疾患名	
11) 疾患の分類	
その他の場合、分類できない理由を記載	

matched controlの場合

① 対応する症例の施設内管理番号		-		(例: 兵医-05)			
② 病名							
③ MRIの有無							
④ 初回排便日		年		月		日	
日齢自動計算							日