

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

研究協力者 皆川京子 兵庫医科大学 小児科 助教

研究協力者 三崎真生子 兵庫医科大学 小児科 助教

研究協力者 野瀬聡子 兵庫医科大学 小児科 助教

研究要旨

【研究目的】 乳酸値は急性腸管虚血、壊死時の指標として有用性が報告されている。早期産児の壊死性腸炎 (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) などの消化管機能障害において乳酸値が疾患群間の病態や予後評価の指標となるかを後方視的に検討した。

【研究方法】 : 対象と方法 ; 2003年1月～2012年12月までに新生児集中治療室および小児外科のある国内主要11施設に入院した極低出生体重児で NEC, MRI, FIP, MP などの消化管機能障害をきたした症例のうち、手術直前の乳酸値の測定値が登録された NEC33例、MRI30例、FIP38例、MP8例で各群間での臨床背景、手術直前の血液検査所見(乳酸、白血球数、血小板数、CRP)、退院時転帰(生存、死亡)を後方視的に検討した。統計学的検討は、名義変数は χ^2 検定または Fisher 直接確率法、連続変数は Kruskal-Wallis 検定を用いた。有意水準は $p<0.05$ とした。

【研究結果】 手術直前の乳酸値では NEC 群 3.67 ± 3.5 、MRI 群 2.11 ± 1.21 、FIP 群 2.23 ± 1.13 、MP 群 2.76 ± 1.41 であり、NEC 群は MRI 群よりは有意に高い傾向にあった。(P=0.0331) NEC 群 vs FIP 群 (P=0.611)、NEC 群 vs MP 群 (P=0.938) MRI 群 vs FIP 群 (P=0.8726)、MRI 群 vs MP 群 (P=0.553) では有意な差は認められなかった。全症例を退院時転帰により生存群、死亡群にわけ疾患別に両群間の乳酸値の比較をおこなった。(mean \pm SD)で示す。乳酸値(mmol/L)は生存群(82例) vs 死亡群(26例) ; 2.27 ± 1.20 vs 3.97 ± 3.86 (P=0.0025) 有意に死亡群で高値であった。疾患群別には NEC 群 ; 2.76 ± 1.45 vs 4.89 ± 5.10 と死亡群で高い傾向にあったが有意差は認めなかった。MRI 群 ; 1.97 ± 1.12 vs 2.71 ± 1.44 (P=0.7428)、FIP 群 ; 2.19 ± 1.09 、 2.61 ± 1.60 (P=0.9958)、MIP 群 ; 2.50 ± 1.18 、 3.53 vs 2.31 (P=0.9895) でも特に有意差を認めなかった。手術前血液検査所見の検討では生存群(75例) vs 死亡群(23例)で白血球数(/mm³) ; 13856.4 ± 12535.4 vs 13438.47 ± 13432.24 P=0.242 血小板(万/mm³) ; 19.65 ± 12.17 vs 15.22 ± 9.18 P=0.255 で両群間に有意差は認めなかった。CRP(mg/dl) ; 1.81 ± 3.38 vs 4.41 ± 5.34 、OR1.13 (95%CI 1.00-1.27) P=0.043、乳酸値(mmol/L) ; 2.2 ± 1.16 vs 3.89 ± 4.18 OR1.60 (95%CI 1.12-2.25) P=0.009 と死亡群で高い傾向にあった。

【結論】 : 手術直前の乳酸値は NEC 群が MRI 群より有意に高く病態の違いを示唆していると考えられた。早期産消化管機能障害では死亡群で乳酸値が有意に高い傾向があり、乳酸値の測定は消化管機能障害の児の管理において早期診断、早期治療の補助診断の一つとなると思われた。

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。各疾患別に病因を把握し早期診断、早期治療の補助診断となる指標について検討する必要があると考える。

本研究では多施設共同により、極低出生体重児の NEC、MRI、FIP 症例を集積して、腸管虚血を反映するとされる乳酸値の検討を疾患別に評価し、その有効性を検討した。

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 NEC、MRI、FIP 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 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。
- 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) を合わせた消化管機能障害非合併例) を設定し、症例対照研究を行った。観察項目は、疾患名、在胎期間、出生体重、性別、アプガースコア、分娩様式、敗血症、RDS、慢性肺疾患、頭蓋内出血 (IVH)、脳室周囲白質軟化症 (PVL)、退院時転帰、手術直前の乳酸値、白血球数、CRP、血小板数を検討した

統計学的検討については、各項目について各群における比較検討をおこなった。名義変数は χ^2 検定または Fisher 直接確率法、統計学的検討については、連続変数は Kruskal-Wallis 検定を用いた。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

国内主要 11 施設に入院した極低出生体重児において NEC, MRI, FIP, MP などの消化管機能障害をきたした症例のうち、手術直前の乳酸値の測定値が登録された NEC 33 例、MRI 30 例、FIP 38 例、MP 8 例のデータを収集した。

1 症例の背景

在胎週数は NEC 群、中央値 25.4 週、範囲 (23.3-33.1 週)、MRI 群 27.1 週 (22.5-34.1 週)、FIP 群 26.1 週 (23.2-30.4 週)、MP 群 28.2 (25.3-31 週) で NEC 群は MP 群より有意に未熟であった。 ($p=0.023$)

出生体重は NEC 群 729 g (427-1240g)、MRI 群 684g (337-1372g)、FIP 群 794 g (392-1392g)、MP 群 1111g (632-1462g) であり各群間に特に有意差は認めなかった。性別比 (男/女) は、NEC 群 24/12(67%)、MRI 18/14(56%)、FIP 群 28/11 (72%)、MP 3/5(38%) で特に有意差なく分娩様式、1 分アプガースコア、5 分アプガースコア、においても有意差は認めなかった。新生児合併症として RDS、CLD(36w)、IVH では

表 1 各群間における臨床的背景

	NEC	MRI	FIP	MP	P
在胎週数(週)	25.4 (23.3-33.1)	25.4 (23.3-33.1)	26.1 (23.2-30.4)	28.2 (25.3-31)	*0.0081
出生体重(g)	729 (427-1240)	684 (337-1372)	794 (392-1392)	1111 (632-1462)	0.6517
性別 男/女	24/12 (67%)	18/14 (56%)	F 1 P 28/11 (72%)	MP 3/5 (38%)	0.1303
経膣分娩/帝王切開	7/28 (25%)	4/28 (14%)	3/36 (8%)	1/7 (14%)	0.7782
アプガースコア 1分後	5 (0%)	5 (0%)	5 (1%)	6 (2%)	0.7056
アプガースコア 5分後	2 (3%)	7 (1%)	7 (1%)	6 (2%)	0.5741
RDSあり/なし	34/2 (94%)	24/6 (75%)	29/10 (74%)	25/10 (74%)	0.0864
CLD(36w)あり/なし	19/13 (59%)	16/9 (64%)	17/17 (50%)	3/4 (43%)	0.6182
IVHあり/なし	13/21 (37%)	10/22 (31%)	12/24 (33%)	1/6 (14%)	0.6988
PVLあり/なし	2/30 (6%)	7/37 (19%)	2/29 (7%)	0/6 (0%)	*0.0229
敗血症あり/なし	4/5 (41%)	5/26 (19%)	2/31 (6%)	0/8 (0%)	0.3407
死亡例/生存例	14/22 (39%)	6/26 (19%)	5/34 (13%)	5/34 (15%)	0.2255

* $p < 0.05$

各群間で有意差がなかったが PVL 合併において有意に MRI 群が高い傾向にあった。 ($P=0.0229$) 死亡率は各群間で変わりはないかった。

(表 1) 各群間における臨床的背景

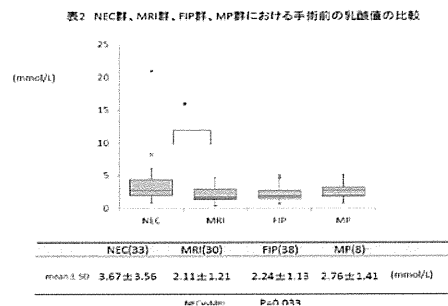
9

2 各群間における乳酸値

各群間の手術直前の乳酸値 (mmol/L) を示す。NEC 群では手術直前の乳酸値は 3.67 ± 3.5 であり MRI 群 2.11 ± 1.21 、FIP 群 2.23 ± 1.13 、MP 群 2.76 ± 1.41 と NEC 群が高い傾向にあり、特に MRI 群よりは有意に高値 ($P=0.0331$) であった。NEC 群 vs FIP 群 ($P=0.611$)、NEC 群 vs MP 群 ($P=0.938$) では特に有意差はなく、MRI 群 vs FIP 群 ($P=0.8726$)

、MRI 群 vs MP 群 ($P=0.553$) においても特に有意な差は認められなかった。

表 2 NEC 群、MRI 群、FIP 群、MP 群における手術前の乳酸値の比較



3 乳酸値と死亡例との検討

各疾患における退院時の生存群と死亡群での乳酸値の比較を表 3 に示す。

全症例を退院時の生存群と死亡群の2群に分けて疾患群別に両群の乳酸値の比較をおこなった。全体の症例数は、生存群は82例、死亡例は26例であった。乳酸値は生存群vs死亡群 2.27 ± 1.20 vs 3.97 ± 3.86 、有意に死亡群が高値であった。(P=0.0025) 疾患群の内訳で比較すると、NEC生存群は18例で乳酸値は 2.76 ± 1.45 、死亡群は 4.89 ± 5.10 で有意差はなかったが死亡群で高い傾向にあった。MRI群では生存群vs死亡群が 1.97 ± 1.12 vs 2.71 ± 1.44 (P=0.7428)、FIP群 2.19 ± 1.09 、 2.61 ± 1.60 (P=0.9958)、MIP群 2.50 ± 1.18 、 3.53 ± 2.31 (P=0.9895)でも特に有意差を認めなかった。

表3 各疾患における生存群と死亡群間の乳酸値の比較

	生存(n)	死亡(n)	P
NEC	18	14	
mean±SD	2.76±1.45	4.89±5.10	0.1487
MRI	24	6	
mean±SD	1.97±1.12	2.71±1.44	0.7428
FIP	34	4	
mean±SD	2.19±1.09	2.61±1.60	0.9958
MP	6	2	
mean±SD	2.50±1.18	3.53±2.31	0.9895
全体	82	26	
mean±SD	2.27±1.20	3.97±3.86	0.0025*

4 手術直前血液検査と退院時転帰の比較
生存群、死亡群の手術直前の血液検査の比較検討を行った。白血球数(/mm³)は生存群(75)vs死亡群(23)で 13856.4 ± 12535.4 vs 13438.47 ± 13432.24 (P=0.242)、血小板(万/mm³) 19.65 ± 12.17 vs 15.22 ± 9.18 (P=0.255)、で両群間に有意差は認めず、CRP(mg/dl)は 1.81 ± 3.38 vs 4.41 ± 5.34 、OR1.13(1.00-1.27)P=0.043、乳酸(mmol/L) 2.2 ± 1.16 vs 3.89 ± 4.18 OR1.60 (1.12-2.25) P=0.009 と死亡群で高い傾向にあった。

表4 手術直前の血液検査と予後の比較

	生存群(75)	死亡群(23)	OR (95%CI)	P
白血球数(/mm ³)	13856.4±12535.4	13438.47±13432.24	1.00 (1.00-1.001)	0.242
血小板(万/mm ³)	19.65±12.17	15.22±9.18	0.97 (0.91-1.02)	0.255
CRP(mg/dl)	1.81±3.38	4.41±5.34	1.13 (1.00-1.27)	0.043
乳酸(mmol/L)	2.2±1.16	3.89±4.18	1.60 (1.12-2.25)	0.009

(表 4)手術直前の血液検査と予後の比較

D. 考察

早期産の消化管機能障害の児の予後改善のためには、各疾患別に病因を把握し早期診断、早期治療の補助診断となる指標についても検討する必要があると考える。

乳酸は腸管虚血の診断においても有用であるとされ、血液ガス分析の際に同時に測定可能であるため早期産児管理の際にも比較的情報を得やすい。循環不全や臓器不全でも容易に上昇し合併症の多い早産児ではその解釈に注意を要するが、超低出生体重児の安定時の乳酸基準値は2mmol/L前後であり4mmol/L≤で予後不良との報告もある。今回の検討では、手術直前の乳酸値はNEC群ではMRI群に比べ有意に高値であり、より腸管虚血、循環不全が存在し、両者の病態の違いを反映していると考えられた。また、消化管機能障害の児においては疾患群にかかわらず、死亡群では高い傾向であった。手術前の血液検査でも白血球数や血小板数よりも指標となる可能性が示唆された。今回経時的な測定値の検討は行わなかったが、急激な上昇や、高値が持続する場合は病態や病状を把握するうえで重要な所見であり、乳酸値の測定は消化管機能障害の児の管理において適切な手術の時期を判断する補助診断の一つとなるのかもしれない。

E. 結論

NEC群では手術直前の乳酸値がMRI群より高値であった。早期産消化管機能障害では死亡群でより高い傾向にあった。乳酸値の測定は消化管機能障害の児の管理において有用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

皆川京子, 安藤久美子, 谷澤隆邦. MRS
診断との新生児への応用・周産期の画
像診断, 周産期医学増刊号 vol.43
630-635 2014

2. 学会発表

1. 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

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

研究分担者	漆原直人	静岡県立こども病院小児外科	科長
研究協力者	三宅 啓	静岡県立こども病院小児外科	副医長
研究協力者	野上勝司	静岡県立こども病院未熟児新生児科	副医長

研究要旨

【研究目的】 出生体重 1500g 以下の極低出生体重児（VLBWIs）における消化管穿孔（本症）は救命率も低く、課題の残る疾患である。出生後早期の疾患であり、発症原因、治療のコンセプトも通常の穿孔性腹膜炎とは異なる。本研究では多施設共同による、本症の術中腹水培養の結果および抗生剤選択の現状を検討し、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）の各疾患の特徴について考察を行った。

【研究方法】 2003 年 1 月～2012 年 12 月に本研究参加 14 施設に入院をした VLBWIs のうち、消化管機能異常により手術を行い、消化管穿孔を確認した症例を対象とした。腹水培養に関しては培養提出した症例のみを対象とした。

【研究結果】 腹水培養を提出した 73 例中 38 例(52%)で菌が検出された。疾患別の検出率は NEC72%(18/25)、FIP52%(17/33)、MRI30%(3/10)、MP0%(0/5)であった($p<0.05$)。検出菌株は NEC では Enterococcus 7 例、Enterobacter 5 例、Staphylococcus 4 例、Klebsiella 4 例、P.aeruginosa 2 例、Candida、E.coli、Acinetobacter、Bacillus がそれぞれ 1 例であった。FIP では Staphylococcus、Candida がそれぞれ 7 例、Enterobacter 3 例、Enterococcus、E.coli がそれぞれ 1 例であった。MRI では Staphylococcus、Candida、Klebsiella がそれぞれ 1 例であった。(NEC 対 FIP: $p<0.05$)。抗生剤選択は、術中に消化管穿孔があり使用抗菌薬が確認された 132 例を対象とした。ペニシリン系もしくは第 2 世代までのセフェムにアミノグリコシドを加える形がそれぞれ 26 例と最も多く、両者で全体の 39%を占めた。疾患別では、NEC ではカルバペネム系+抗 MRSA 薬が最も多く、続いて第 3 世代以降のセフェム、第 2 世代までのセフェム+アミノグリコシドが多かった。FIP ではペニシリン系+アミノグリコシドが最も多く、第 2 世代までのセフェム+アミノグリコシドが続いた。

【結論】 腹水培養に関しては疾患ごとに陽性率が異なり、検出される菌種にも疾患による違いを認めた。嫌気性菌の検出がないなど成人の穿孔性腹膜炎の原因菌とも異なる傾向があり、腸管細菌叢の形成過程なども関連していると思われる、治療にあたって考慮すべきであると考えられた。

抗生剤選択では、施設ごとの方針に大きく影響される部分が多いと思われたが、成人の腹腔内感染症ガイドラインなどの推奨とは若干異なる結果となった。

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。しかしながら、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) などに起因する消化管穿孔は、低出生体重児に発生しやすいこともあり、いまだ十分な治療成績が得られているとは言い難い。

本研究では多施設共同により、極低出生体重児の消化管穿孔に関して、腹水培養の結果や抗生剤選択の現状など腹腔内感染症としての特徴を明らかに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 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、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、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。

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、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

国内 14 施設から、疾患症例 210 例のデータを収集した。検討対象は、集積された症例のうち、消化管 (小腸および結腸) 穿孔が術中の所見で確認された症例とした。MP に関しては出生後には穿孔部位が自然閉鎖しているものもあるため、穿孔を認めなかった症例も検討対象とした。対象は FIP72 例、NEC 59 例、MRI 20 例、MP 14 例、その他 9 例の計 174 例。このうち腹水培養に関して

は培養提出された 73 例を対象とし、使用抗生剤の検討に関しては抗生剤使用状況の確認できた 132 例を対象とした。

2. 術中腹水培養 -全体の検出状況-

腹水培養の検出率を病態、栄養状態などを中心に表 1 に示す。

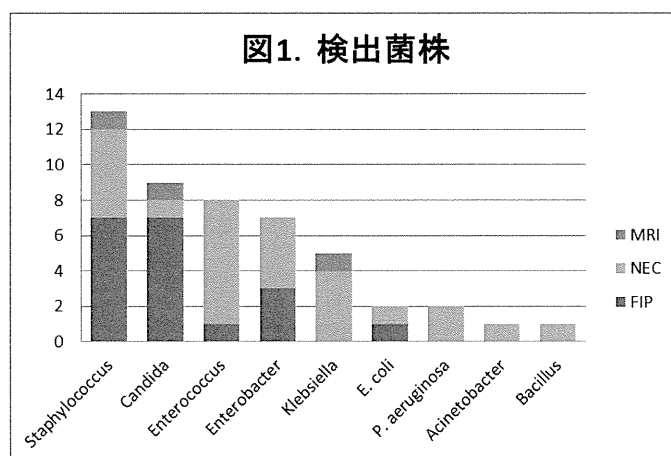
培養検出率は 52% で、38 例から計 48 株を干出した。経腸栄養開始例に有意に検出率が高かった。また、疾患による検出率の違いを認め、NEC では 72% と高率に検出されたのに対し、MP では細菌検出は認めなかった。また、細菌検出の有無を提出日齢ごとに見ると、検出例では平均日齢 10.6 日なのに対し、非検出例では日齢 6.6 日と、検出例で有意に日齢が少ない結果となった ($p < 0.01$)。検出例の疾患別の平均日齢は NEC 13.7 日、FIP 7.1 日、MRI 11.3 日であった ($p < 0.01$)。

表 1. 腹水培養検出率

	検出率	p
全体	52%(38/73)	
経腸栄養		<0.01
あり	67%(36/54)	
なし	11%(2/19)	
プロバイオティクス		<0.05
あり	64%(25/39)	
なし	38%(13/34)	
穿孔部位		0.77
空腸	100%(2/2)	
回腸	50%(29/58)	
小腸(局在不明)	67%(6/9)	
結腸	25%(1/4)	
疾患		<0.05
NEC	72%(18/25)	
FIP	52%(17/33)	
MRI	30%(3/10)	
MP	0%(0/5)	

3. 検出株(図 1)

検出菌株は全体では Staphylococcus 13 例、Candida 9 例、Enterococcus 8 例、Enterobacter 7 例、Klebsiella 5 例、E.Coli 2 例、P.Aeruginosa 2 例、Acinetobacter 1 例、Bacillus 1 例であった。疾患別にみると NEC では Enterococcus 7 例、Enterobacter 5 例、Staphylococcus 4 例、Klebsiella 4 例、P.aeruginosa 2 例、Candida、E.coli、Acinetobacter、Bacillus がそれぞれ 1 例であった。FIP では Staphylococcus、Candida がそれぞれ 7 例、Enterobacter 3 例、Enterococcus、E.coli がそれぞれ 1 例であった MRI では Staphylococcus、Candida、Klebsiella がそれぞれ 1 例であった (NEC 対 FIP : $p < 0.05$)。



5 例以上の検出を認めた菌株の平均検出日齢は、Staphylococcus 8.4 日、Candida 7.9 日、Enterococcus 15.4 日、Enterobacter 13.0 日、Klebsiella 15.4 日であった ($p < 0.01$) (図 2)。NEC、FIP 共に 3 例以上で検出された菌株に関し、疾患ごとの平均検出日齢を算出した。Staphylococcus に関しては NEC が 9.6 日、FIP が 6.9 日であった ($p = 0.35$) (図 3)。Enterobacter に関しては NEC が 16.0 日、FIP が 9.0 日であった ($p = 0.06$) (図 4)。

図 2. 全患者

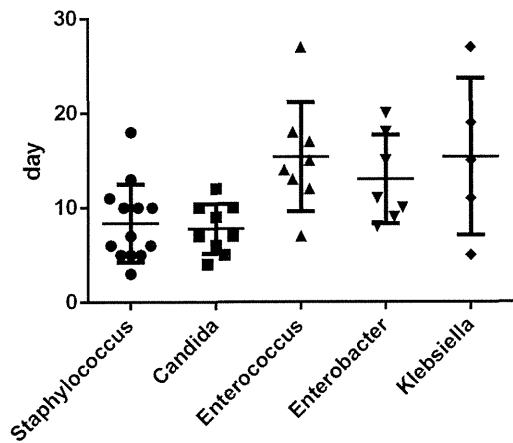


図 3. Staphylococcus

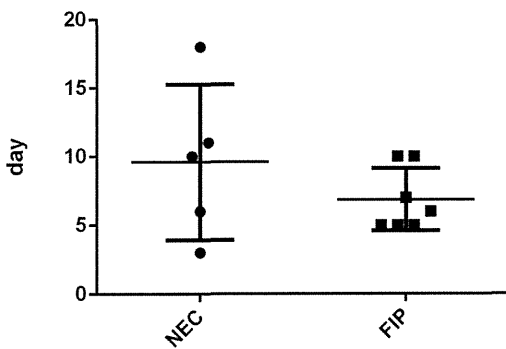
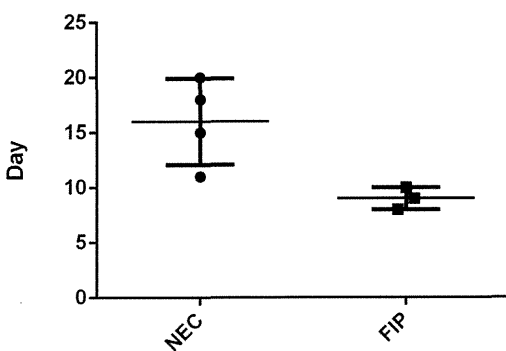


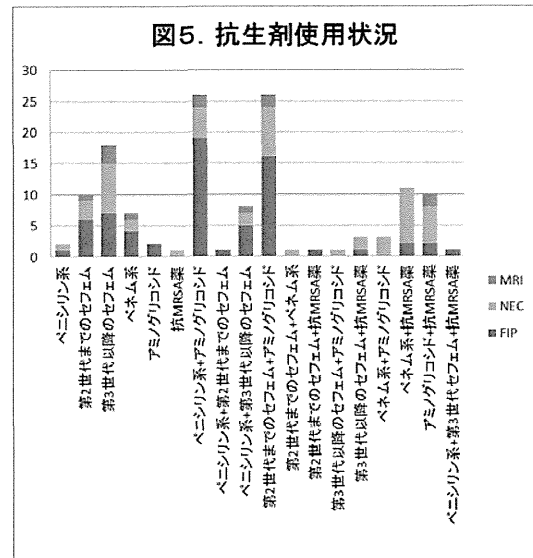
図 4. Enterobacter



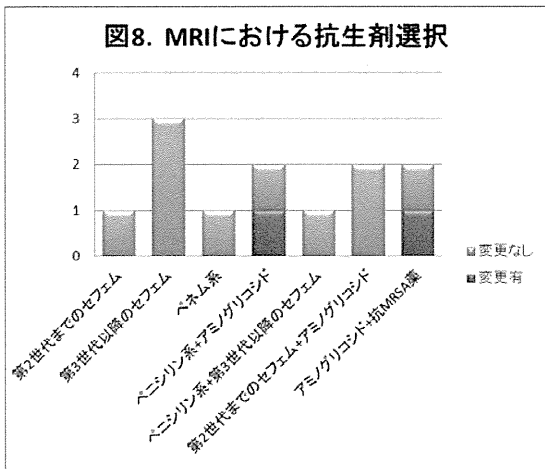
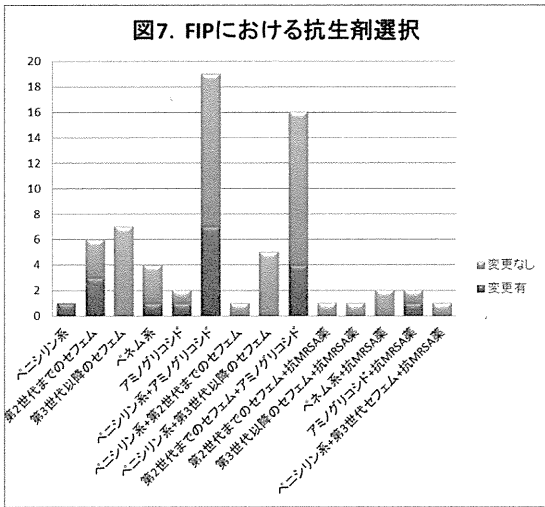
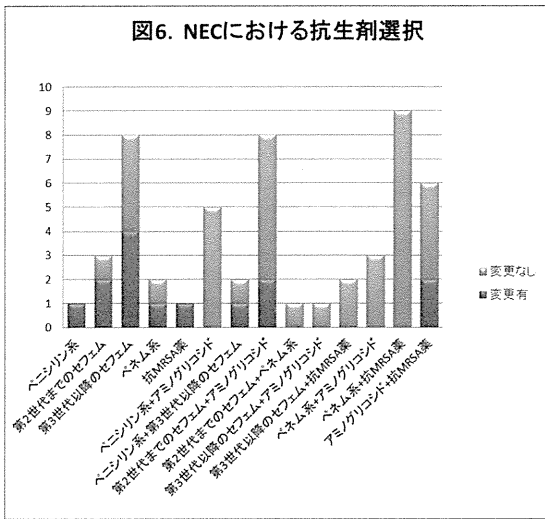
4. 使用抗菌薬の選択状況

穿孔症例の抗生剤使用状況を図 5 に示す。ペニシリン系もしくは第 2 世代までのセフェム系にアミノグリコシドを加える形がそれぞれ 26 例と最も多く、両者で全体の 39% を占めた。

図 5. 抗生剤使用状況



抗生剤選択を原因疾患別に検討した(図 6-8)。この検討に当たっては、治療開始後に抗生剤の変更の有無も調査した。NEC ではカルバペネム系+抗 MRSA 薬が最も多く、この組み合わせでは抗生剤の変更を行った症例はなかった。続いて第 3 世代以降のセフェム、第 2 世代までのセフェム+アミノグリコシドが多く、それらの組み合わせではそれぞれ 50%、25%の症例で抗生剤の変更が行われた。FIP ではペニシリン系+アミノグリコシドが最も多く、第 2 世代までのセフェム+アミノグリコシドが続いた。変更を行った症例は 37%、25%であった。MRI は症例数が少なく抗生剤の選択は多岐にわたっていた。



D. 考察

近年の周産期医療の進歩により新生児外科疾患の治療成績は向上した。しかし極低出生体重児の消化管穿孔は未だ救命率が低く、満足できる結果は得られていない。腹腔内感染症としての消化管穿孔を考えた場合、低出生児の未熟性もあり、重症化しやすい病態と考える必要があり適切な病態把握、治療選択が重要である。

一般的に穿孔性腹膜炎の起炎菌としては *Bacteroides* を中心とした嫌気性菌が検出頻度も高く重要であるが、今回の検討では嫌気性菌の検出は認めなかった。一つの原因として新生児の腸管細菌叢の形成において、嫌気性菌は比較的後期に定着されるとされており、発症時には腸管内にあまり存在しないことが考えられた。 *Staphylococcus*、*Candida* が比較的早期に発症した症例で多く検出されたことも、腸内細菌叢の形成がされる以前であることが関連していると思われる。一般的に穿孔性腹膜炎で *Candida* が検出されることは少なく、特に注意を要すると思われる。

今回の検討では疾患により検出される細菌株に差を認めた。一方で培養提出日齢に関しても細菌株により異なること、疾患により提出日齢が異なることから、この差が疾患に起因するものなのか、提出時期によるものなのかははっきりしなかった。今後の症例の蓄積を待ちさらなる解析が望まれる。 NEC の発生に腸内細菌叢の異常が関与しているとされており、*Enterobacter* や *Klebsiella* がその原因菌となりうると言われている。 今回の検討でも NEC で *Enterobacter*、*Klebsiella* が多く検出されており、その説を裏付ける結果となった。治療にあたってはこの結果を考慮に入れる必要があると思われる。

抗生剤選択に関しては、さまざまな組み合わせが採用されているが、これは施設による方針の違いも関係していると思われる。

国内外の腹腔内感染症に対する抗菌薬治療のガイドラインでは、治療の原則は腸内細菌、*Bacteroides fragilis* を中心とした嫌気性菌などに対するカバーを重視している。今回収集されたデータでは嫌気性菌の検出がなく、新生児期特有の原因菌を念頭にガイドラインをとらわれない抗生剤選択も必要であると思われる。

収集されたデータではアミノグリコシド系抗菌薬が比較的多数例に投与されていた。ガイドラインでは成人ではアミノグリコシド系の使用を推奨しない傾向があるようであるが、新生児期特有の細菌学的特徴もあると思われ、効果につきさらなる検討が必要であると思われた。

腹水培養で検出の多かった *Staphylococcus*、*Candida* に関しては原因菌に特化した治療が必要になるため、治療のターゲットとするかが特に重要となる。*Staphylococcus* に関しては耐性菌に関する観点が重要となる。一般的に腹腔内感染症における MRSA の関与は術後腹膜炎が多くを占めるが、今回の検討では MRSA、MRCNS の検出も多く認められた。低出生児の消化管穿孔は通常 NICU 入院中の児に発症するものであり、施設における MRSA の検出率なども考慮し必要に応じ抗 MRSA 薬の使用を考慮することも必要かもしれない。抗真菌薬に関しても新生児以外の腹腔内感染症においては検出率が低いこともあり、通常治療初期からの使用が推奨されることは少ないが、早期発症例では検出が多いことも考慮し、使用を検討してもいいと思われる。いずれにしても今回の検討では症例数が多くないこともあり、原因菌に応じた治療の奏効率という観点での検討が不十分であり、今後の課題として残る結果となった。

E. 結論

今回の研究により、低出生体重児の消化管機能穿孔における感染症としての特徴が明

らかとなった。今後は今回得られた知見をもとに、適切な治療戦略を提示していく必要があると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

学会発表

1. 三宅啓、漆原直人、野上勝司、武浩志、白石淳、田口智章、藤永英志、横井暁子、大藤さところ、大橋研介、早川昌弘、奥山宏臣
極低出生体重児の消化管機能異常に対する外科治療の現状. 第 50 回日本周産期新生児医学会学術集会 2014.7 千葉
2. 三宅啓、福本弘二、宮野剛、矢本真也、納所洋、金城昌克、小山真理子、漆原直人.
極低出生体重児の消化管穿孔における術中腹水培養の検討. 第 27 回日本外科感染症学会総会学術集会 2013.12 東京

III 資料

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

“低出生体重児の消化管機能障害研究班”

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 第 1 回 班会議議事録

日 時 : 平成 26 年 7 月 14 日 (日) 17:00~19:00

場 所 : ホテルオークラ東京ベイ 2 階 アスコットルーム

出席 : 奥山、漆原、早川、横井、白石、望月、藤永、大橋、大藤、天江、矢内、古川、江角、三宅、
野上、落合、大野、田附、岡崎、皆川、三崎、松浦

報告・審議事項 :

1. 研究分担者、研究協力者の紹介

研究分担者の追加 3 名の紹介

天江 (宮城こども)、古川 (京都市立)、矢内 (茨城こども)

2. 本研究の概要について説明 (奥山)

平成 26 年度交付金 : 直接経費 1,308,000 円

予算配分案 :

報告書	20 万
分担金 (5x12 施設)	60 万
追加データマネージメント	25 万
班会議	20 万
<hr/>	
合計	130 万

3. 今後の日程について説明 (奥山)

データ収集 (研究分担者、追加データ) →7~9 月

データクリーニング→10 月

データ解析→11 月

班会議→12 月 20 日 (予定)

4. 今年度のデータマネージメント外部委託について説明 (奥山)

予算の関係で、データマネージメントの外部委託は、追加症例調査票の作成・
統合ファイルの作成まで。データクリーニングは外部委託できない。各自で
クリーニングを行って頂くよう説明した。

5. 追加データ項目の決定

審議の上次ページに記載した追加項目を設定することを決定した。最終案をチェック後
に追加の症例調査票ファイルの作成を依頼する。ファイルができ次第データ収集を開始
する。

6. 次回班会議の予定

12 月 20 日 (土) 大阪で開催予定

症例調査票追加項目案 (2014. 7. 14)

II 出生前母体因子 (コントロール、症例)

① 母体ステロイド

- 1) 1 回投与量 ()
- 2) 投与薬剤名 ()
- 3) 1 回目投与日時 (年 月 日)
- 4) 総投与回数 (回)

III 出生後～発症前 (コントロールは“出生後～生後 28 日未満“)

- ① 抗生剤投与の有無
- ② 抗真菌剤投与の有無

IV 発症～手術所見 (症例のみ)

- ① 発症前超音波検査 (無、有: 腹水貯留、腹水増加傾向、腹水混濁、門脈ガス、他 ())
- ② 術直前の lactate 濃度 (m mol/l、または mg/dl)
- ③ 手術時間 (分)
- ④ 複数箇所穿孔部位 (無、有: (部位))
- ⑤ 穿孔部組織所見 (穿孔部周囲の所見で統一)
 - 1) 標本の摘出部位 (空腸または回腸、回盲弁から cm)
 - 2) 腸管の浮腫・うっ血所見 (無、有)
- ⑥ 手術前後 24 時間以内の抗生剤 (無、有: a. ペニシリン系 b. 2 世代までのセフェム c. 3 世代以降のセフェム d. アミノグリコシド e. PIPC/TAZ f. ペネム系 g. 抗 MRSA 薬 h. 抗真菌薬 i. その他 (自由記載))
- ⑦ 手術後 24 時間以降の抗生剤追加・変更 (無、有: a. ペニシリン系 b. 2 世代までのセフェム c. 3 世代以降のセフェム d. アミノグリコシド e. PIPC/TAZ f. ペネム系 g. 抗 MRSA 薬 h. 抗真菌薬 i. その他 (自由記載))
- ⑧ 血液浄化療法 (無、有: 交換輸血、CHDF、PMX)

V 手術後～退院まで (症例のみ)

- ① 腸瘻閉鎖時造影所見異常の有無 (無、有: a 狭窄/閉塞, b 24 時間以上の停滞, c その他)
- ② 腸瘻閉鎖後 100ml/kg/day 到達日時 (年 月 日)
- ③ 腸瘻再造設 (無、有: 理由)

VI 退院/転院の有無、退院時の状態 (コントロール、症例)

- ① 退院時短腸症候群 (中心静脈栄養) の有無 (無、有)

VII 中期・長期予後 (コントロール、症例)

- ① 1 歳 6 ヶ月の身体計測日 (西暦年/月/日)
- ② 3 歳時の身体計測日 (西暦年/月/日)

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

“低出生体重児の消化管機能障害研究班” 関係各位

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 第 2 回 班会議議事録

日 時 : 平成 26 年 12 月 20 日 (土) 13:00~17:00

場 所 : 新大阪丸ビル別館 <http://marubiru-bekkan.com/access.php>

出席: 奥山、早川、横井、白石、永田、望月、藤永、大橋、大藤、天江、矢内、古川、三宅、田附、岡崎、江角、落合、皆川、三崎、野瀬、廣谷、児玉、野口、川谷

報告・審議事項:

1. 前回議事録確認
2. 症例調査票 2014、追加項目確認
3. 進捗状況申告書の確認（奥山より 9/30 提出済の報告があった）
4. データ収集状況の報告（奥山）
 - (ア) 最終的に 577 例（症例 210、対照 367）のデータが集計された。
 - (イ) 12/19 の統合ファイルに疑義データがある
 - (ウ) 12/26 までにクリーニングを終了して最終データを年内に配信する予定
5. データ解析結果の報告（各施設発表、当日配布したスライドファイル参照してください）
 - (ア) 全体データの解析（大藤、江角）
 - ① 発症危険因子（Hospital-based case-control study）
 - ② 疾患の予後因子（Retrospective matched-cohort study）
 - ③ 対照のない 23 症例を除いた 554 例（症例 187、コントロール 367）を解析
 - ④ 発症危険因子の多変量解析では、児の関連因子として交換輸血を除外し、母乳・プロバイオティクス・インダシンを含めることになった
 - ⑤ MRI で穿孔のある症例とない症例の比較の提案があった。
 - (イ) 母体ステロイド（藤永）
 - (ウ) 出生後の抗生剤、真菌剤投与（矢内）
 - (エ) 発症前超音波検査（古川）
 - (オ) 母体血液型、術直前の lactate 濃度（皆川）
 - (カ) レントゲン所見（白石）
 - (キ) 手術時間、穿孔部位、腸瘻造設部位（横井）
 - (ク) 穿孔部組織所見（大橋）
 - (ケ) 手術前後の抗生剤（三宅）
 - (コ) 血液浄化療法について／短腸症候群（天江）
 - (サ) 腸瘻閉鎖（造影所見、閉鎖後経口摂取、再造設）（望月）
 - (シ) 長期予後（1 歳 6 ヶ月、3 歳）（早川）
6. 学会・論文発表について
 - (ア) 英語 3、日本語 8 の口演発表があった。
 - (イ) 英語論文 2 編（奥山、早川）を投稿中

7. 今後の予定（研究成果申告書、継続申請、報告書）
 - (ア) 研究成果申告書（12月31日締め切り）
 - (イ) 報告書の作成（原稿2月末締め切り、印刷送付3月末締め切り）
8. 来年度の厚生労働科研の継続申請について（1月13日締め切り）
 - (ア) FIP, MRI に関しては Systematic Review によるガイドライン作成は困難である
 - (イ) まずは班研究のデータをもとに疾患概念・診断基準を確立することが必要。
 - (ウ) 来年度は、NEC, FIP, MRI の疾患概念・診断基準・重症度分類の策定ならびに関連学会での承認を目標とした。
 - (エ) さらに各疾患のガイドライン作成に着手する
 - (オ) 上記を踏まえた内容の継続申請をする
9. 研究費の使用状況・期限／研究収支簿／旅費申請について説明

消化器系疾患分野

低出生体重児の消化管機能障害

1. 概要 近年の低出生体重児の出生数は増加傾向にある。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、特発性腸穿孔、胎便関連性腸閉塞、胎便性腹膜炎といった消化管機能障害は、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。
2. 疫学 日本小児外科学会のアンケート(全国 NICU263 施設を対象、回答率 47%)では、2003-2007 年の5 年間で超低出生体重児 8282 例中消化管穿孔発生症は 444 例/5 年間(発生率 5.36%)という報告がある。消化管機能障害の多くが超低出生体重児に発生することやアンケートの回答率などを考慮すれば、本邦で年間 200 例前後の発生があると考えられる。
3. 原因 壊死性腸炎、特発性腸穿孔、胎便関連性腸閉塞、胎便性腹膜炎のほとんどは極低出生体重児に発生することから、腸管の未熟性を背景として、感染やストレスといった種々の周産期因子が関与して発症すると考えられている。しかし、個々の疾患の危険因子は明らかではなく、病態や病因も不明である。
4. 症状 ほとんどの場合、生後数日から生後 1-2 週間の新生児期に発症する。腸炎症状で発症する場合、腸閉塞症状で発症する場合、突然の腸穿孔で発症する場合など様々である。一旦腸穿孔を起こせば腹膜炎を併発して敗血症性ショックに陥り、全身状態は急速に悪化する。
5. 合併症 周産期管理の進歩とともに、本疾患の迅速な診断・治療により救命率は上昇してきた。しかし長期フォローに基づく最近の報告では、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。そのため個々の疾患の周産期背景因子の解析から、その発症機序を明らかにして予防法を確立することが、低出生体重児全体の予後改善に不可欠であると考えられる。
6. 治療法 腸炎症状や腸閉塞症状が先行する場合は、絶食、抗生剤投与といった保存的治療が試みられる。保存的治療が有効でなく全身状態が悪化する場合や腸穿孔を併発した場合は手術適応となる。腸瘻造設術が一般的だが、全身状態が良ければ穿孔部の縫合閉鎖や腸吻合も行われる。
7. 研究班 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
(H26-難治等(難)一般-010)

平成 26 年度奥山班研究業績

学会発表

1. Hiroomi Okuyama, Masahiro Hayakawa, Naoto Urushihara, Akiko Yokoi, Hiroshi Take, Jun Shiraishi, Hideshi Fujinaga, Satoko Ohfuji, Kensuke Ohashi, Kyoko Minagawa, Maoko Misaki, Satoko Nose, Tomoaki Taguchi : Risk factors for surgical intestinal disorders in very low birth weight infants: A multicenter case-control study. BAPS(61), Edinburgh, 2014. 7. 23-25
2. Masahiro Hayakawa, MD, PhD¹, Tomoaki Taguchi, MD, PhD², Naoto Urushihara, MD, PhD³, Akiko Yokoi, MD, PhD⁴, Hiroshi Take, MD, PhD⁵, Jun Shiraishi, MD, PhD⁶, Hideshi Fujinaga, MD, PhD⁷, Kensuke Ohashi, MD, PhD⁸, Makoto Oshiro, MD⁹, Yuichi Kato, MD¹⁰, Satoko Ohfuji, MD, PhD¹¹ and Hiroomi Okuyama, : Outcomes in very-low-birth-weight infants with surgical intestinal disorders at 18 months' corrected age. Pediatrics Academic Society San Diego 2015. 4. 25-28
3. Masahiro Hayakawa¹⁾, Tomoaki Taguchi²⁾, Naoto Urushihara³⁾, Akiko Yokoi⁴⁾, Hiroshi Take⁵⁾, Jun Shiraishi⁶⁾, Eishi Fujinaga⁷⁾, Kensuke Ohashi⁸⁾, Makoto Oshiro⁹⁾, Yuichi Kato¹⁰⁾, Satoko Oofuji¹¹⁾, Hiroomi Okuyama: Outcomes in very-low-birth-weight infants with surgical intestinal disorders at 18 months' corrected age: A multicenter case-control study. Hottopics in Neonatology Washington, DC December 7-10, 2014
4. 江角元史郎、落合正行、田口智章、武 浩志、白石 淳、早川昌弘、藤永英志、漆原直人、横井暁子、大藤さところ、奥山宏臣：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。日本周産期新生児学会(50)、浦安、2014. 7. 13-15
5. 三崎真生子、奥山宏臣、皆川京子、野瀬聡子、武浩志、白石淳、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、早川昌弘：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。日本周産期新生児学会(50)、浦安、2014. 7. 13-15
6. 三宅啓、漆原直人、野上勝司、奥山宏臣、武 浩志、白石 淳、田口智

章、藤永英志、横井暁子、大藤さところ、大橋研介、早川昌弘：極低出生体重児の消化管機能異常に対する外科治療の現状．日本周産期新生児学会(50)、浦安、2014.7.13-15

7. 大橋研介、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、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病理組織所見に関する検討．日本周産期新生児学会(50)、浦安、2014.7.13-15
8. 田附裕子、岡崎容子、白石淳、米田光宏、曹 英樹、山中宏晃、野村元成、松浦玲、出口幸一、漆原直人、武浩志、藤永英志、横井暁子、大藤さところ、大橋研介、早川昌弘、田口智章、三崎真生子、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．日本周産期新生児学会(50)、浦安、2014.7.13-15
9. 藤永英志 佐藤かおり 武 浩志 白石 淳 早川昌弘 田口智章 漆原直人 横井暁子 大藤さところ 大橋研介 奥山宏臣：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．日本周産期新生児学会(50)、浦安、2014.7.13-15
10. 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、大藤さところ、大橋研介、早川昌弘、奥山 宏臣：極低出生体重児の消化管機能障害に関する腹部単純レントゲン所見の検討．日本周産期新生児学会(50)、浦安、2014.7.13-15

論文発表

1. Hiroomi Okuyama, Satoko Ohfuji, Masahiro Hayakawa, Naoto Urushihara, Akiko Yokoi, Hiroshi Take, Jun Shiraishi, Hideshi Fujinaga, Kensuke Ohashi, Kyoko Minagawa, Maoko Misaki, Satoko Nose, Tomoaki Taguchi : Risk factors for surgical intestinal disorders in very low birth weight infants: A multicenter case-control study. *Pediatrics International* に投稿中
2. Masahiro Hayakawa, Tomoaki Taguchi, Naoto Urushihara, Akiko Yokoi, Hiroshi Take, Jun Shiraishi, Hideshi Fujinaga, Kensuke Ohashi, Makoto Oshiro, Yuichi Kato, Satoko Ohfuji, Hiroomi Okuyama: Outcomes in VLBW infants with surgical intestinal disorders at 18 months of

corrected age. *Pediatrics International*. (in press)