

平成26年度 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）
 課題名：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
 課題番号：H26－難治等(難)－一般－010

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	奥山 宏臣	大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科	教授
研究分担者	漆原 直人	静岡県立こども病院 小児外科	科長
12名	早川 昌弘	名古屋大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター 新生児科	病院教授
	横井 暁子	兵庫県立こども病院 小児外科	部長
	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
	永田 公二	九州大学大学院 医学研究院 小児外科学分野	助教
	望月 響子	神奈川県立こども医療センター 外科	医長
	藤永 英志	国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター 新生児科	医員
	大橋 研介	日本大学医学部附属板橋病院 小児外科	助手
	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
	天江 新太郎	宮城県立こども病院 外科	科長
	矢内 俊裕	茨城県立こども病院 小児外科・小児泌尿器科	部長
	古川 泰三	京都府立医科大学 小児外科	講師
	研究協力者	三宅 啓	静岡県立こども病院 小児外科
15名	野上 勝司	静岡県立こども病院 新生児未熟児科	副医長
	大城 誠	名古屋第一赤十字病院 総合周産期母子医療センター	第二小児科部長兼 新生児集中治療室長
	加藤 有一	安城更生病院 小児科	新生児センター長
	孫田 みゆき	名古屋大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター 新生児部門	病院助教
	鈴木 俊彦	名古屋大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター 新生児部門	医員
	田附 裕子	大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科	准教授
	岡崎 容子	大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科	医員
	江角 元史郎	九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野	助教
	落合 正行	九州大学病院 小児科	助教
	大野 通暢	国立成育医療研究センター 外科	医師
	芳本 誠司	兵庫県立こども病院 新生児科	部長
	皆川 京子	兵庫医科大学 小児科(NICU)	助教
	三崎 真生子	兵庫医科大学 小児科(NICU)	病院助手
	野瀬 聡子	兵庫医科大学 小児外科	助教
研究代表者 秘書	松田 靖代	大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科学 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2 TEL：06-6879-3751 FAX：06-6879-3759	
経理実務 担当者	垣渕 康之	大阪大学大学院医学系研究科 研究支援室研究連携係 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2 TEL：06-6879-3075 FAX：06-6879-3070	

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
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

極低出生体重児の 消化管機能障害診療ガイドライン

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 奥山宏臣

平成 28 (2016) 年 3 月

目次

I 総括・分担研究報告書

極低出生体重児の消化管機能障害診療ガイドライン	1
-------------------------------	---

II 資料

1. 疾患概要	131
2. 研究業績	132
(ア) 学会発表	132
(イ) 論文発表	133
3. 発表論文 PDF	135
4. ガイドライン外部評価結果	152
5. 研究者名簿	176

I 総括・分担研究報告書

極低出生体重児の消化管機能障害診療ガイドライン

平成 26-27 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）

“低出生体重児消化管機能障害の疾患概念確立にむけた疫学調査研究”

第 1.0 版

2016.3

目次

序文

ガイドラインサマリー

診療アルゴリズム

用語・略語一覧

I 作成組織・作成方針

作成組織

作成経過

II SCOPE

疾患トピックの基本的特徴

SCOPE

III 推奨

CQ1

CQ2

CQ3

CQ4

CQ5

CQ6

IV 公開後の取り組み

V 付録

CQ 設定表

すべての文献検索データベースごとの検索式とフローチャート

エビデンスの評価シート、統合シート

エビデンスの評価方法

推奨の強さの判定

引用文献リスト

外部評価まとめ

パブリックコメントの結果

序文

わが国では、出生数の減少とは対照的に、早産率の上昇に伴い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、出生体重1500g未満の極低出生体重児においては、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いる。なかでも消化管機能障害は、極低出生体重児によくみられる重篤な合併症であり、生命予後だけでなく長期予後を左右する重要な因子である。しかし、これらの消化管機能障害の発症原因は明らかではなく、有効な予防法や治療法が確立されていない。

極低出生体重児の消化管機能障害は大きく、器質的疾患を伴う場合と伴わない場合に分けられる。器質的疾患を伴う消化管機能障害には先天性腸閉鎖やヒルシュスプルング病などがあり、これらの疾患に対しては、原疾患に対する治療が優先される。一方、器質的疾患を伴わない消化管機能障害には、壊死性腸炎、特発性腸穿孔、胎便関連性腸閉塞などの疾患がある。このうち、壊死性腸炎については、その病態や治療法についての多くの研究が行われている。しかし、壊死性腸炎以外の疾患については、疾患概念自体のコンセンサスが未だ得られておらず、既存の診療ガイドラインもない。近年、本研究班では全国主要施設の極低出生体重児の消化管機能障害に対する手術症例の調査を行い、特発性腸穿孔ならびに胎便関連性腸閉塞の発症頻度は壊死性腸炎と同程度であること、また、その背景因子はそれぞれの疾患毎に異なっていることを報告してきた。このような背景のもと、壊死性腸炎に限定しない極低出生体重児消化管機能障害診療ガイドラインを作成した。

MINDsによる診療ガイドライン作成の手引きに準拠し、可能な限り客観的かつ透明性の高いガイドライン作成を目指した。結果として壊死性腸炎に関してはいくつかの優れた先行研究が存在し、エビデンスレベルの高いシステマティックレビューができた。一方、特発性腸穿孔や胎便関連性腸閉塞については論文自体の数も限られていて、低いエビデンスレベルとなった。これらの疾患をまとめて一つのガイドラインを作成することにやや無理があることは否めないが、CQ (clinical question) は特定の疾患に限定することなく、できるだけ臨床現場の意思決定に役立つように設定した。今後、本ガイドラインを通じて壊死性腸炎以外の疾患にももっと注意が向けられ、その病態や治療法についてよりエビデンスレベルの高い研究成果が発表されることを期待したい。

2016年3月

極低出生体重児の消化管機能障害診療ガイドライン

作成事務局 奥山宏臣

CQ1	極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に母体ステロイド投与は有効か？
推奨文	極低出生体重児においては、母体ステロイド投与は消化管機能障害発症予防に効果があるとするエビデンスはなかった。しかしながら、母体ステロイド投与は現在一般的に広く行われている治療であり、入院中死亡を減少させるなど、その他の予後改善の効果はあるため、行うことを提案する。

CQ2	極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防に母乳投与は有効か？
推奨文	極低出生体重児においては、消化管機能障害とりわけ壊死性腸炎発症を低下するエビデンスがあるため、母乳投与を行うことを提案する。

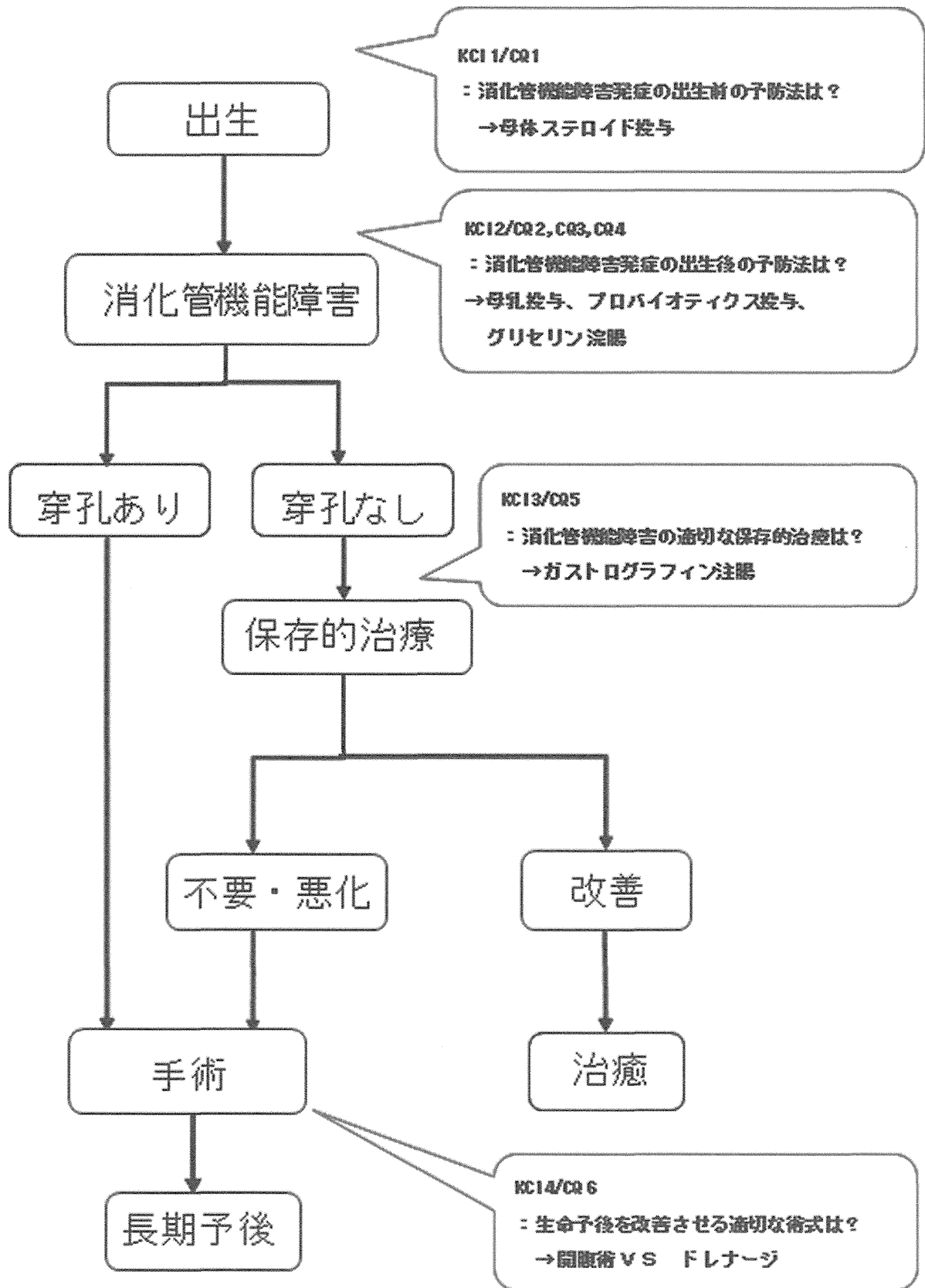
CQ3	極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防にプロバイオティクス投与は有効か？
推奨文	極低出生体重児においては、消化管機能障害とりわけ壊死性腸炎発症を低下するエビデンスがあるため、プロバイオティクス投与を提案する。

CQ4	極低出生体重児の消化管機能障害発症の予防にグリセリン浣腸は有効か？
推奨文	極低出生体重児の消化管機能障害発症予防に対するグリセリン浣腸の有効性は不明である。

CQ5	消化管機能障害を有する極低出生体重児において、保存的治療として、ガストログフィン注腸は有効か？
推奨文	極低出生体重児の消化管機能障害発症予防に対するガストログラフィン注腸の有効性は不明である。

CQ6	極低出生体重児に発症した消化管機能障害において、穿孔例に対する初回手術として、開腹術はドレナージに比べて有効か？
推奨文	極低出生体重児の消化管穿孔に対する初回手術として、開腹術とドレナージでは予後に明らかな差はないが、ドレナージ後に開腹術を要する例も多いことから、患児の状態に応じて術式を選択することを提案する。

診療アルゴリズム



用語・略語一覧

用語名	解説
壊死性腸炎(NEC)	主に新生児期に発症する腸管壊死を伴う重症の腸炎。低出生体重児に多い。
系統的文献検索 (Systematic review; SR)	条件に合致する文献をくまなく網羅的に調査すること。文献データベースに対し、過不足十分な検索式を用いて行なわれることが多い。
コホート研究	分析疫学における手法の1つであり、特定の要因に曝露した集団と曝露していない集団を一定期間追跡し、研究対象となる疾病の発生率を比較することで、要因と疾病発生に関連を調べる観察的研究。
出版バイアス (publication bias)	研究が選択的に出版されることで根底にある益と害の効果が系統的に過小評価または過大評価されることをいう。
推奨文	重大なアウトカムに関するエビデンスの強さ、益と害、価値観や好み、コストや資源の利用などの評価に基づき意思決定を支援する文章。
胎便関連性腸閉塞 (MRI)	粘稠な胎便による腸閉塞。従来の meconium disease、meconium plug syndrome、small left colon syndrome、meconium ileus without mucoviscidosisなどを包括した名称。低出生体重児に多い。
多変量解析	単変量解析で良い結果が得られている時にそれらの結果を客観的に要約するための手法。
特発性腸穿孔(FIP)	新生児期に発症する NEC 所見を伴わない腸管穿孔。低出生体重児に多い。Spontaneous intestinal perforation (SIP)、local intestinal perforation (LIP)ともよばれる。
バイアスリスク (Risk of bias)	バイアス(系統的偏り)が研究結果に入り込むリスクのこと。9項目を評価する。
非一貫性 (inconsistency)	アウトカムに関連して抽出されたすべて(複数)の研究をみると、報告により治療効果の推定値が異なる(すなわち、効果の方向性の違いや効果の推定結果に異質性またはばらつきが存在する)ことを示し、根本的な治療効果に真の差異が存在することを示す。
非直接性 (indirectness)	研究の試験参加者(研究対象集団)、介入、比較の違い、アウトカム指標が、現在考えている CQ や臨床状況・集団・条件との相違を示す。
非ランダム化比較試験	治療群と比較対照群の割付がランダムに行われてない比較試験。ランダム化比較試験と比較すると、対象群の重症度などに偏りが発生する可能性が高いため、エビデンスレベルは低くなる。
不精確さ (imprecision)	サンプルサイズやイベント数が少なく、そのために効果推定値の信頼区間が幅広いこと。プロトコールに示された予定症例数が達成されていることが必要。

ランダム化比較試験 (RCT)	評価のバイアス（偏り）を避け、客観的に治療効果を評価することを目的とした研究試験の方法。被験者を、治療を施行する治療群と、無治療もしくは比較のための治療を施行する比較対照群に分け、その治療結果を比較する。治療群と比較対照群の割付はランダムに行われる。
meconium disease	腭嚢胞性繊維症を伴わない胎便性腸閉塞。meconium ileus without mucoviscidosis と同一の疾患。
meconium ileus	腭嚢胞性繊維症に伴う外分泌異常に起因する胎便性の腸閉塞。常染色体劣性の遺伝性疾患でアジア人には稀。
meconium plug syndrome	胎便による一過性の機能的腸閉塞。
meconium ileus without mucoviscidosis	腭嚢胞性繊維症を伴わない胎便性腸閉塞。meconium disease と命名された。
small left colon syndrome	胎便による機能的腸閉塞。注腸で結腸の狭小化を伴う。meconium plug syndrome と同じ疾患と考えられている。

略語名	正式名称
CQ	clinical question
ELBW	extreme low birth weight
FIP	focal intestinal perforation
GRADE	Grading of recommendations assessment, development and evaluation
KCI	Key clinical issues
LIP	local intestinal perforation
MRI	meconium related ileus
MA	Meta-analysis
MR	Mental retardation
MI	Meconium ileus
MD	Meconium disease
MPS	Meconium plug syndrome
NEC	Necrotizing enterocolitis
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relative risk
SR	Systematic review
SIP	Spontaneous intestinal perforation
SLCS	Small left colon syndrome
VLBW	Very low birth weight

I 作成組織・作成方針

作成組織

(1) ガイドライン作成 主体	学会・研究会	平成 26-27 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）“低出生体重児消化管機能障害の疾患概念確立にむけた疫学調査研究”
	関連協力学会・研究会名	日本小児外科学会
	関連協力学会・研究会名	日本周産期・新生児医学会

(2) ガイドライン統括委員会	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
	○	奥山宏臣	大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科/小児外科	日本小児外科学会、日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成の統括
		漆原直人	静岡県立こども病院小児外科/小児外科	日本小児外科学会	ガイドライン作成の指示
		早川昌弘	名古屋大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター/小児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成の指示
		横井暁子	兵庫県立こども病院/小児外科	日本小児外科学会	ガイドライン作成の指示
		白石 淳	大阪府立母子保健総合医療センター/新生児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成の指示
		大藤さとし	大阪市立大学大学院医学研究科/公衆衛生学		ガイドライン作成の支援

(3) ガイドライン作成事務局	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
	○	田附裕子	大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科/小児外科	日本小児外科学会、日本周産期新生児医学会	パブリックコメントビューアー、ガイドラインの開示

(4) ガイドライン作成グループ	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
	○	永田公二	九州大学大学院 医学研究院小児外科学分野/小児外科	日本小児外科学会、日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
		望月響子	神奈川県立こども医療センター/外科	日本小児外科学会、日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成

	藤永英志	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター/新生児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	大橋研介	日本大学医学部付属板橋病院/小児外科	日本小児外科学会	ガイドライン作成
	天江新太郎	宮城県立こども病院/外科	日本小児外科学会	ガイドライン作成
	矢内俊裕	茨城県立こども病院/小児外科・小児泌尿器科	日本小児外科学会、日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	古川泰三	京都府立医科大学/小児外科	日本小児外科学会	ガイドライン作成
	皆川京子	兵庫医科大学 /小児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	三宅 啓	静岡県立こども病院/小児外科	日本小児外科学会	ガイドライン作成
	野上勝司	静岡県立こども病院/新生児未熟児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	大城 誠	名古屋第一赤十字病院 総合周産期母子医療センター/小児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	加藤有一	安城更生病院/小児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	孫田みゆき	名古屋大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター/小児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	鈴木俊彦	名古屋大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター/小児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	松沢 要	名古屋大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター/小児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	岡崎容子	大阪府立母子保健総合医療センター/新生児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	江角元史郎	九州大学大学院医学研究院/小児外科学分野	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	落合正行	九州大学大学院医学研究院/小児科	日本小児外科学会	ガイドライン作成
	大野通暢	国立成育医療研究センター/外科	日本小児外科学会	ガイドライン作成
	芳本誠司	兵庫県立こども病院/新生児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	三崎真生子	兵庫医科大学/小児科	日本周産期新生児医学会	ガイドライン作成
	野瀬聡子	兵庫医科大学/小児外科	日本小児外科学会	ガイドライン作成

(5) システムレビューチーム	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
	○	漆原直人	静岡県立こども病院小児外科/小児外科	日本小児外科学会	システムレビュー・メタアナリシス
		早川昌弘	名古屋大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター/小児科	日本周産期新生児医学会	システムレビュー・メタアナリシス
		横井暁子	兵庫県立こども病院/小児外科	日本小児外科学会	システムレビュー・メタアナリシス
		白石 淳	大阪府立母子保健総合医療センター/新生児科	日本周産期新生児医学会	システムレビュー・メタアナリシス
		永田公二	九州大学大学院 医学研究院/小児外科学分野	日本小児外科学会	システムレビュー・メタアナリシス
		望月響子	神奈川県立こども医療センター/外科	日本小児外科学会、日本周産期新生児医学会	システムレビュー・メタアナリシス
		藤永英志	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター/新生児科	日本周産期新生児医学会	システムレビュー・メタアナリシス
		大橋研介	日本大学医学部付属板橋病院/小児外科	日本小児外科学会	システムレビュー・メタアナリシス
		天江新太郎	宮城県立こども病院/外科	日本小児外科学会	システムレビュー・メタアナリシス
		矢内俊裕	茨城県立こども病院/小児外科・小児泌尿器科	日本小児外科学会、日本周産期新生児医学会	システムレビュー・メタアナリシス
		古川泰三	京都府立医科大学/小児外科	日本小児外科学会	システムレビュー・メタアナリシス
		皆川京子	兵庫医科大学/小児科	日本周産期新生児医学会	システムレビュー・メタアナリシス
		三宅 啓	静岡県立こども病院/小児外科	日本小児外科学会	システムレビュー・メタアナリシス
		野上勝司	静岡県立こども病院/新生児未熟児科	日本周産期新生児医学会	システムレビュー・メタアナリシス
		大城 誠	名古屋第一赤十字病院総合周産期母子医療センター/小児科	日本周産期新生児医学会	システムレビュー・メタアナリシス
		加藤有一	安城更生病院/小児科	日本周産期新生児医学会	システムレビュー・メタアナリシス

		孫田みゆき	名古屋大学医学部附属病院総合 周産期母子医療センター/小児科	日本周産期新生児医学会	システマティックレビュー ・メタアナリシス
		鈴木俊彦	名古屋大学医学部附属病院総合 周産期母子医療センター/小児科	日本周産期新生児医学会	システマティックレビュー ・メタアナリシス
		松沢 要	名古屋大学医学部附属病院総合 周産期母子医療センター/小児科	日本周産期新生児医学会	システマティックレビュー ・メタアナリシス
		岡崎容子	大阪府立母子保健総合医療セン ター/新生児科	日本周産期新生児医学会	システマティックレビュー ・メタアナリシス
		江角元史郎	九州大学大学院医学研究院/小児 外科学分野	日本周産期新生児医学会	システマティックレビュー ・メタアナリシス
		落合正行	九州大学大学院医学研究院/小児 科	日本周産期新生児医学会	システマティックレビュー ・メタアナリシス
		大野通暢	国立成育医療研究センター/外科	日本小児外科学会	システマティックレビュー ・メタアナリシス
		芳本誠司	兵庫県立こども病院/新生児科	日本周産期新生児医学会	システマティックレビュー ・メタアナリシス
		三崎真生子	兵庫医科大学/小児科	日本周産期新生児医学会	システマティックレビュー ・メタアナリシス
		野瀬聡子	兵庫医科大学/小児外科	日本小児外科学会	システマティックレビュー ・メタアナリシス

(6) 外部評価委 員	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
		森臨太郎	国立成育医療研究センター 研究所 成育政策科学研究 部長	日本周産期新生児医学会	ガイドラインの評価

作成経過

項目	本文
作成方針	<p>本診療ガイドライン作成にあたって重視した全体的な方針を以下に示す。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ MINDS による「診療ガイドライン作成の手引き 2014」に準拠する。 ・ 利益相反（COI）に配慮した透明性の高いガイドラインを作成する。 ・ 臨床現場の需要に即した CQ を掲げる。 ・ 現段階における Evidence を公平な立場から評価し、コンセンサスの形成により結論を導き出す（evidence based consensus guideline）。
使用上の注意	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本ガイドラインはあくまでも標準的な指針を提示した参考資料であり、実際の診療において医師の裁量権を規制するものではない。 ・ 本ガイドラインで示された治療方針は全ての患者に適したものではない。患児の個々の病態や置かれている状況は異なるため、施設の状況（人員・経験・機器など）や患児や患者家族の個別性を加味して最終的に治療法を決定すべきである。 ・ 推奨文は簡潔にまとめられているため、推奨に至る背景を理解するために解説文を一読していただくことが望ましい。 ・ 作成委員会では本ガイドライン掲載の情報について、正確性を保つために万全を期しているが、利用者が本ガイドラインの情報を利用することにより何らかの不利益が生じたとしても、一切の責任を負うものではない。治療結果に対する責任は直接の治療担当者に帰属するものであり、作成委員会は責任を負わない。 ・ 本ガイドラインを医事紛争や医療訴訟の資料として用いることは、本来の目的から逸脱するものである。
作成資金	<p>平成 26-27 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） “低出生体重児消化管機能障害の疾患概念確立にむけた疫学調査研究”</p>
利益相反	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本ガイドラインに関して開示すべき COI はない。 ・ 本ガイドラインの作成にかかる事務・運営費用は、上記作成資金より拠出された。

組織編成 (下線部 が代表)	ガイドライン統括委員会
	大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科、静岡県立こども病院小児外科、名古屋大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター、兵庫県立こども病院小児外科、大阪府立母子保健総合医療センター新生児科、大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
	ガイドライン事務局
	大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科

	<p>ガイドライン作成グループ</p> <p>大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科、九州大学大学院医学研究院小児科・小児外科学分野、神奈川県立こども医療センター外科、国立成育医療研究センター周産期センター新生児科・小児外科、日本大学医学部附属板橋病院小児外科、宮城県立こども病院外科、茨城県立こども病院小児外科・小児泌尿器科、京都府立医科大学小児外科、兵庫医科大学小児科・小児外科、静岡こども病院小児外科・新生児科、名古屋第一赤十字病院総合周産期母子医療センター小児科、安城更生病院小児科、名古屋大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター新生児部門、大阪府立母子保健総合医療センター新生児科、兵庫県立こども病院新生児科・小児外科</p> <p>システマティックレビューチーム</p> <p>大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科、九州大学大学院医学研究院小児科・小児外科学分野、神奈川県立こども医療センター外科、国立成育医療研究センター周産期センター新生児科・小児外科、日本大学医学部附属板橋病院小児外科、宮城県立こども病院外科、茨城県立こども病院小児外科・小児泌尿器科、京都府立医科大学小児外科、兵庫医科大学小児科・小児外科、静岡こども病院小児外科・新生児科、名古屋第一赤十字病院総合周産期母子医療センター小児科、安城更生病院小児科、名古屋大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター新生児部門、大阪府立母子保健総合医療センター新生児科、兵庫県立こども病院新生児科・小児外科</p>
作成工程	<p>準備</p> <p>平成 25 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に関する周産期背景因子の疫学調査研究、</p> <p>平成 26・27 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）“低出生体重児消化管機能障害の疾患概念確立にむけた疫学調査研究”</p> <p>上記二つの研究結果をもとに、平成 27 年度より極低出生体重児消化管機能障害診療ガイドラインに関する組織の設立とガイドライン作成方法に関する準備を開始した。</p> <p>2015 年 5 月 28 日 第 1 回班会議. CQ、PICO 作成、SR チーム作成</p> <p>2015 年 6 月 文献の検索（特定非営利活動法人日本医学図書館協会）</p> <p>2015 年 7 月～8 月 1、2 次スクリーニング</p> <p>2015 年 9 月 13 日第 3 回班会議、2 次スクリーニング完了</p> <p>2015 年 9 月～11 月 システマティックレビュー、エビデンス総体の評価</p> <p>2015 年 12 月推奨文作成</p> <p>2015 年 12 月 19 日第 3 回班会議、推奨文作成、ガイドライン草案作成</p> <p>2015 年 2 月パブリックコメント</p> <p>2015 年 2・3 月外部評価、最終化</p>

<p>スコープ</p> <p>ガイドライン統括委員会が中心となり、平成 27 年 5 月にクリニカルクエスチョン設定を開始する際にスコープ作成を開始した。その後、適宜改訂を繰り返し、最終的には平成 27 年 6 月文献検索を開始する際に完成した。</p> <p>(会議日程と概要)</p> <p>2015 年 5 月 28 日 第 1 回班会議、CQ、PICO 作成、SR チーム作成</p> <p>2015 年 9 月 13 日 第 2 回班会議、2 次スクリーニング</p> <p>2015 年 12 月 19 日 第 3 回班会議、推奨文作成、ガイドライン草案作成</p>
<p>システマティックレビュー</p> <p>2015 年 6 月 文献の検索 (特定非営利活動法人日本医学図書館協会)</p> <p>2015 年 7 月～8 月 1、2 次スクリーニング</p> <p>2015 年 9 月 13 日 第 2 回班会議、2 次スクリーニング</p> <p>2015 年 9 月～11 月 システマティックレビュー、エビデンス総体の評価</p>
<p>推奨作成</p> <p>推奨草案および解説に対して、平成 27 年 12 月 19 日診療ガイドライン作成グループ会議 (平成 27 年度 第 3 回班会議) においてインフォーマルコンセンサス形成法による推奨案を作成した。最終化に至るまでの作業工程を確認した。</p> <p>(総意形成) 一般に広く受け入れられる推奨草案にするために研究班事務局である大阪大学小児成育外科のホームページに推奨草案を掲載し、パブリックコメントを募集した。(平成 28 年 2 月 1 日～平成 28 年 2 月 29 日)</p>
<p>最終化</p> <p>パブリックコメントに寄せられたご意見について、極低出生体重児の消化管機能障害診療ガイドライン作成グループにおいて内容を吟味した後に回答する。その他、外部評価委員、日本小児外科学会、日本周産期新生児医学会、Minds による外部評価を受けた後に改訂を行い、最終化する。</p>
<p>公開</p> <p>ガイドライン作成事務局である大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科のホームページならびに研究協力施設のホームページで公開する。また、外部評価の後に日本小児外科学会、日本周産期新生児医学会、Minds のホームページにも公開予定である。</p>

II SCOPE

- ・ 疾患トピックの基本的特徴

<臨床的特徴>

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、胎便関連性腸閉塞といった消化管機能障害は、出生体重 1500g 未満の極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。しかし、これらの消化管機能障害の個々の疾患の要因は未だ明らかでない点が多く、特に特発性腸穿孔と胎便関連性腸閉塞については、疾患概念も確立されていない。個々の疾患の臨床的特徴を述べる。

1. 壊死性腸炎 (Necrotizing enterocolitis, NEC) : 未熟腸管に低酸素血症(虚血)、細菌感染、消化管免疫低下、経腸栄養(浸透圧)などが加わり、粘膜の防御機構が破綻して腸管の壊死性変化を生じる疾患である。発症要因として低出生体重児、新生児仮死、無呼吸発作、新生児呼吸窮迫症候群(IRDS)、動脈管開存、臍カテーテル、人工乳などが報告されている。発症時期は生後 1~20 日頃が最も多い。初発症状は哺乳量低下や活気の低下で、低体温、発熱、無呼吸発作、多呼吸、頻脈・徐脈などの新生児感染症症状が加わる。腹部膨満、胆汁性嘔吐などの腸閉塞症状に始まり、進行すると腹膜炎症状を呈し、敗血症性ショックを併発する。壊死腸管が限局性的な場合は絶食と抗生剤投与による保存的治療や外科的治療に反応するが、短時間に全腸管に病変が及ぶ劇症例は救命困難である。病期分類は Bell 分類を基本とする(標準小児外科、第 6 版より一部改訂)。

病期	分類	臨床症状	消化管症状	腹部単純造影像
I	疑診	無呼吸 徐脈 体温変動	胃残乳の増加、便潜血、 軽度の腹満	軽度腸閉塞
IIa	確診 (軽度)	同上	肉眼的血便、著明な腹 満、腸音の消失、圧痛 (+)	腸管拡張、腸管局所壁 在ガス
IIb	確診 (中程度)	さらに、血小板減少(軽度) 代謝性アシドーシス	腹壁浮腫、腸管拡張触 知、圧痛(+)	広範囲腸管壁在ガス、 腹水、門脈内ガス
IIIa	進行 (重症) 穿孔なし	さらに、低血圧、徐脈、 乏尿、凝固異常、重症無 呼吸 混合性アシドーシス	腹壁浮腫の悪化、発赤、 硬結	著明な拡張腸管、腹水 増加、気腹像なし
IIIb	進行 (重症) 穿孔あり	さらに、検査値・バイタル サインの悪化傾向、 ショック	腸穿孔	気腹像あり

2. 限局性腸穿孔 (Focal intestinal perforation, 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、Spontaneous intestinal perforation (SIP)、local intestinal perforation (LIP)といった名称も使われている。生後 1 週間後の超低出生体重児に多く、前駆症状に乏しく、突然の腸穿孔で発症する。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。組織学的に腸管の筋層が途絶していることが多い。超低出生体重児に多く、感染よりも腸管の未熟性の関与が強いと考えられる。早期診断と手術により、NEC に比べて良好な救命率が報告されている。

3. 胎便関連性腸閉塞(Meconium related ileus, 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 線像で腸管ガス像の拡張が認められ、注腸造影において microcolon、回腸末端に胎便貯留が認められる。肉眼的にも結腸の狭小化と小腸に caliber change を認める。従来より、外分泌異常に伴う粘稠な胎便が原因となって腸閉塞をきたす腭嚢胞性繊維症には meconium ileus (MI)と呼ばれてきた。しかし、本邦では meconium ileus は極めて稀で、腭嚢胞性繊維症を伴わない胎便による腸閉塞が極低出生体重児によく見られる。これらのうち閉塞部位が主に結腸にあつてグリセリン浣腸などの保存的治療に反応するものを胎便栓症候群 (MPS: meconium plug syndrome)、小腸内に粘稠な胎便が充満して保存的治療に反応しにくいものを胎便病 (MD : meconium disease, または meconium ileus without mucoviscidosis) と呼んで区別されてきた。また、胎便による閉塞部位から末梢の結腸が狭いことより small left colon syndrome (SLCS)という呼称が使われたこともある。しかし、胎便そのものが閉塞の原因となる MI を除くと、MPS、MD、SLCS においては粘稠な胎便と腸閉塞との因果関係も明らかにされておらず、それぞれの疾患概念も確立されていない。1995 年に窪田らが、MI を除いたこれらの疾患を一つの疾患群として胎便関連性腸閉塞と呼ぶことを提唱した (窪田ら：周産期センターにおける胎便関連性腸閉塞症例の検討 日本新生児学会雑誌 31:120-127,1995)。本ガイドラインでは NEC、FIP に MRI を加えた 3 つの疾患を対象とした。これら 3 つの疾患は、極低出生体重児における器質的疾患を伴わない消化管機能障害をほぼ網羅していると考えられる。MRI は低出生体重児、特に子宮内発育遅延に特異的に見られ、グリセリン浣腸などの保存的治療に良く反応する軽度のものから、消化管穿孔をきたす重症例まで極めて広範囲のスペクトラムを呈する病態である。

<疫学的特徴>

出生数の減少とは対照的に、早産率の上昇に伴い低出生体重児の出生数は増加傾向にある。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、消化管穿孔発症は 444 例/5 年間(発症率 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症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 例前後の発症数があると考えられる。

- 内科的に治癒した症例も含めた NEC の発症率は、欧米で極低出生体重児の 10%、本邦では 1～2%程度と報告されている。FIP 単独の発症頻度の報告はみられず、内科的治療奏功例を含めた MRI の発症頻度も不明である。
- 本研究班で行った多施設共同研究 (13 施設、2003-2012 年) では、極低出生体重児消化管機能障害手術症例 187 例の内訳は、NEC52、FIP63、MRI50、その他 22 と、NEC、FIP、MRI がほぼ同じ頻度であった (厚生労働科学研究費補助金、難知性疾患等克服研究事業、総括研究報告書 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)。