

## Ⅱ 出生前母体因子(症例・コントロールとも記入)

1) 出産時母親年齢	[ ]	歳	
2) 妊娠分娩歴 (今回の妊娠・分娩を含まず)	G [ ]		P [ ]
3) 胎児数	[ ]		
双胎の場合			
① 絨毛膜／羊膜			
② TTTSの有無			
③ TTTSに対するレーザー治療			
4) 胎盤早期剥離			
5) 臍帯脱出			
6) 糖尿病			
7) 妊娠高血圧			
8) 子癇発作			
9) 喫煙歴			
10) 臨床的絨毛膜羊膜炎			
11) 組織学的絨毛膜羊膜炎			
12) 組織学的絨毛膜羊膜炎分類			胎盤病理組織分類(Blancの分類)
13) 前期破水			
14) 母体ステロイド投与			
15) 母体基礎疾患の有無		あり: 疾患名	

### Ⅲ 出生後～発症前(コントロールは“出生後～生後28日未満”)

1) Apgar score 1分		点	不明	<input type="checkbox"/>
2) Apgar score 5分		点	不明	<input type="checkbox"/>
3) 蘇生時酸素使用				
4) 蘇生時気管挿管				
5) 臍動脈カテーテル				
6) 臍静脈カテーテル				
7) RDS				
8) 遷延性肺高血圧症				
9) 酸素投与				
10) 人工換気療法				
11) 一酸化窒素療法				
12) サーフアクトアント投与				
13) ステロイド全身投与				
14) 動脈管開存症(症候性)				
ありの場合				
① 治療的インダシン使用				
② PDA結紮術				
15) 敗血症				
16) 髄膜炎				
17) 骨髓炎				
18) 胎便排泄遅延(初回24時間以降)				
19) グリセリン浣腸				
20) ガストロ注腸				
21) 経腸栄養				
22) Probiotics 投与				
23) 消化管出血の既往				
24) 多血症(Ht ≥ 70%)				
25) 輸血				
26) 交換輸血				
	他			
	あり:投与内容			

	回	不明	<input type="checkbox"/>

## IV 発症～手術所見(症例のみ記入)

1) 発症日  年  月  日  
日齢自動計算 日

2) 症状

① イレウス	<input type="text"/>	
② free air	<input type="text"/>	
③ 腹満	<input type="text"/>	
④ 嘔吐	<input type="text"/>	
⑤ 体温異常	<input type="text"/>	
⑥ 他	<input type="text"/>	あり <input style="width: 100%;" type="text"/>

3) レントゲン所見

① gasless	<input type="text"/>	
② 拡張腸管	<input type="text"/>	
③ free air	<input type="text"/>	
④ 壁内ガス	<input type="text"/>	
⑤ 門脈ガス	<input type="text"/>	
⑥ 他	<input type="text"/>	あり <input style="width: 100%;" type="text"/>

4) 術直前検査

① WBC	<input type="text"/>	/mm <sup>3</sup>
② plt	<input type="text"/>	× 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>
③ CRP	<input type="text"/>	mg/dℓ

5) 手術日

① 初回	<input type="text"/>	年	<input type="text"/>	月	<input type="text"/>	日
<small>日齢自動計算</small>						
② 2回目	<input type="text"/>	年	<input type="text"/>	月	<input type="text"/>	日
<small>日齢自動計算</small>						
③ 3回目以降	<input type="text"/>	年	<input type="text"/>	月	<input type="text"/>	日
<small>日齢自動計算</small>						

6) 手術術式(“ドレナージのみ”以外は複数選択可、腸瘻閉鎖は別項目)

① 初回	<input type="text"/>	腸切除 <input type="checkbox"/>	腸瘻 <input type="checkbox"/>	縫合 <input type="checkbox"/>	吻合 <input type="checkbox"/>	胎便栓除去 <input type="checkbox"/>
② 2回目	<input type="text"/>	腸切除 <input type="checkbox"/>	腸瘻 <input type="checkbox"/>	縫合 <input type="checkbox"/>	吻合 <input type="checkbox"/>	胎便栓除去 <input type="checkbox"/>
③ 3回目以降	<input type="text"/>	腸切除 <input type="checkbox"/>	腸瘻 <input type="checkbox"/>	縫合 <input type="checkbox"/>	吻合 <input type="checkbox"/>	胎便栓除去 <input type="checkbox"/>

7) 初回開腹時の手術所見

① 麻酔方法	<input type="text"/>	
② 腹水	<input type="text"/>	
③ 腹水培養	<input type="text"/>	あり:結果 <input style="width: 100%;" type="text"/>
④ 穿孔部位	<input type="text"/>	
⑤ 穿孔数	<input type="text"/>	
⑥ 胎便栓による閉塞	<input type="text"/>	
⑦ caliber change	<input type="text"/>	あり:穿孔部位との関係 <input style="width: 100%;" type="text"/>
⑧ 術中合併症(重篤)	<input type="text"/>	あり <input style="width: 100%;" type="text"/>

8) 穿孔部組織所見

V手術後～退院時まで(コントロールは“生後0日～退院時まで”)

1) 術後経腸栄養開始日	<input type="text"/> 年	<input type="text"/> 月	<input type="text"/> 日	
		日齢自動計算		6日
2) 経腸栄養100ml/kg/day到達日	<input type="text"/> 年	<input type="text"/> 月	<input type="text"/> 日	
		日齢自動計算		日
3) 入院中酸素投与日数	<input type="text"/>	日		
4) 入院中人工換気日数	<input type="text"/>	日		
5) 入院中n-CPAP使用日数	<input type="text"/>	日		DPAPおよびSiPAP含む
6) 慢性肺疾患(日齢28の酸素投与)	<input type="text"/>			
7) 慢性肺疾患(修正36週の酸素投与)	<input type="text"/>			
8) 慢性肺疾患ステロイド療法	<input type="text"/>			
9) 脳室内出血	<input type="text"/>			
10) 脳室内出血重症度	<input type="text"/>			
11) 脳室周囲白質軟化症	<input type="text"/>			

## VI退院／転院の有無、退院時の状態(症例・コントロールとも記入)

1) 退院／入院中／転院

--

2) 死亡退院

--

3) 退院／転院日／入院確認日

--

年

--

月

--

日

日齢自動計算

日

(死亡退院は死亡日を、入院中の場合は最終入院確認日を記載)

4) 退院(転院)時体重

--

Kg

5) 退院(転院)時身長

--

cm

6) 退院(転院)時頭囲

--

cm

7) 退院(転院)時HOT

--

8) 退院(転院)時気管切開

--

9) 退院(転院)時聴力異常

--

10) 退院(転院)時経管／胃瘻栄養

--

## Ⅶ中期・長期予後(症例・コントロールとも記入)

1) 退院後死亡

なしの場合

① 最終生存確認日

	年		月		日
日齢自動計算					

ありの場合

① 死亡日

	年		月		日
日齢自動計算					

② 死亡原因

(死亡退院は死亡日を、入院中の場合は最終入院確認日を記載)

2) 1歳6ヶ月(修正年齢)の転帰

① 生死

② 主治医判定

	異常:内容	
--	-------	--

③ DQ測定の有無

	あり:測定値	
--	--------	--

④ 修正1.5歳時の健診の受診

⑤ 健診時修正年齢

	歳		ヶ月
--	---	--	----

⑥ 健診時体重

	Kg	
--	----	--

⑦ 健診時身長

	cm	
--	----	--

⑧ 健診時頭囲

	cm	
--	----	--

⑨ 酸素使用

⑩ 視力障害

⑪ 聴力障害

⑫ てんかん

⑬ 脳性麻痺

3) 3歳(暦年齢)の転帰

① 生死

② 主治医判定

	異常:内容	
--	-------	--

③ DQ測定の有無

	あり:測定値	
--	--------	--

④ 3歳時の健診の受診

⑤ 健診時暦年齢

	歳		ヶ月
--	---	--	----

⑥ 健診時体重

	Kg	
--	----	--

⑦ 健診時身長

	cm	
--	----	--

⑧ 健診時頭囲

	cm	
--	----	--

⑨ 酸素使用

⑩ 視力障害

⑪ 聴力障害

⑫ てんかん

⑬ 脳性麻痺

## 症例調査票追加項目 (2014. 7. 17)

### II 出生前母体因子(コントロール、症例)

- ①母体ステロイド投与
- ありの場合
- 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
- ② 抗真菌剤投与
- ③ 母親の血液型
- ④ 患児の最終的な血液型

### IV 発症～手術所見 (症例のみ)

- ① 発症前超音波検査
- ありの場合  その他
- ② 術直前のlactate濃度  m mol/l または  mg/dl
- ③ 手術時間(分)  分
- ④ 複数箇所の穿孔部位  あり:部位
- ⑤ 腸瘻造設部位
- ⑥ 穿孔部組織所見 (穿孔部周囲の所見で統一)
- 標本の摘出部位  回盲弁から  cm
- 腸管の浮腫・うっ血所見
- ⑦ 手術前後24時間以内の抗生剤  あり:
- その他
- ⑧ 手術後24時間以降の抗生剤追加・変更  あり:
- その他
- ⑨ 血液浄化療法  あり:

### V 手術後～退院時まで

- ① 腸瘻閉鎖時造影所見異常
- ありの場合  他
- ② 腸瘻閉鎖後100ml/kg/day到達日時 年 月 日
- ③ 腸瘻再造設  あり: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(転院)時短腸症候群(中心静脈栄養)

### 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 年 月 日
- ② 3歳時の身体計測日 年 月 日

“低出生体重児の消化管機能障害研究班”

2014データ収集状況

施設	症例数	コントロール	クリーニング	合計
静岡県立こども病院	30	58		88
名古屋大学附属病院	3	6		9
名古屋第一赤十字病院	21	42		63
安城更生病院	3	6		9
兵庫県立こども病院	26	34		60
大阪府立母子保健総合医療センター	23	44		67
九州大学大学院	11	21		32
国立成育医療研究センター	8	15		23
日本大学医学部付属板橋病院	21	41		62
兵庫医大	14	26		40
神奈川県立こども医療センター	32	64		96
宮城県立こども病院	13	0		13
茨城県立こども病院	5	10		15
京都府立医科大学	0	0		0

合計	210	367		577
----	-----	-----	--	-----



## Ⅱ 分担研究報告書

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生命予後に関する検討

研究分担者 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  
研究分担者 大藤さとし 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 講師  
研究協力者 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

## 研究要旨

**【研究目的】** 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）などの消化管機能異常は、新生児外科手術の対象となるのみならず、児の生命予後に多大な影響を及ぼす。しかし、本邦におけるこれら疾患の予後とその背景因子についてはこれまで詳細な解析が行われていない。本研究では、これら疾患について国内施設より収集した情報の解析を行い、生命予後とその関連因子を明らかにすることを目的とした。

**【研究方法】** 2003年1月～2012年12月にNICUと小児外科を擁する研究参加13施設とその附属施設に入院をした極低出生体重児（出生体重1500g以下）のうち、実際に開腹手術を行われ、術中所見よりNEC、FIP、MRI、MPなどの消化管機能異常の所見を確認できた症例を対象とした。診療録に基づき後方視的に調査を行い、それぞれの疾患の生命予後、および推定される予後因子（質問票に記載）についての情報を収集し、解析を行った。また、Matched Controlとして同一施設に入院し胎期間と出生体重が適合した消化管機能異常のない症例を疾患1例に各2例設定した。統計学的検討については、名義変数はFisherの直接確率法を、連続変数についてはロジスティック回帰分析を用い、 $p < 0.05$ を有意水準とした。また、生存率/生存曲線はKaplan-Meier法を用いて算出し、Coxの比例ハザード法を用いて検定を行い、有意水準は $p < 0.05$ とした。

**【研究結果】** 対象症例210例、対照367例の合計577例のデータを収集した。対象症例の疾患内訳は、NEC59例、FIP72例、MRI56例、MP14例、その他（分類不能）9例であった。これらすべての症例より算出した1年生存率は、NEC61%、FIP86%、MRI79%、MP85%、対照群92%であった。Case/Matched Controlの比較では、NECとMPで有意に生存率が低かった（それぞれ、 $P < 0.001$ 、 $P = 0.458$ ）。MRIは消化管穿孔を伴わない症例が多く含まれたが、消化管穿孔の有無による生命予後の差は認めなかった。生存退院の有無と質問票の全項目を単変量解析/多変量解析で解析したところ、NECは母体年齢（31才以上）が、FIPは出生体重（650g以下）が、MRIは男児であることと発症時の嘔吐が、それぞれ予後不良と関連した因子であることが明らかとなった。

**【結論】** 本研究の結果、極低出生体重児への消化管機能障害は生命予後を悪化させること、症例における穿孔の有無は生命予後への相関は少ないこと、さらに、疾患毎に生命予後の不良因子が異なることが明らかとなった。各疾患の病態にはまだ解明されていない部分も多いが、これらの結果を基に病態の把握を進め、病態理解に基づいた診療プロトコルの作成につなげる必要がある。

## 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ている。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、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) などの消化管機能異常は、新生児外科手術の対象となるのみならず、児の生命予後、長期予後に多大な影響を及ぼすが、本邦におけるこれらの疾患の予後とその予後因子については、これまで詳細な解析・検討が行われていなかった。また、これら疾患の予防、診断、治療 (手術) についても、現時点で本邦での一定したプロトコルは作成されていない状態である。

本研究では、これらの疾患の症例について国内施設に集積された情報の解析を行い、生命予後とその関連因子を明らかにし、各疾患の特徴を再検討することで、疾患予後の改善を目指すことを目的とした。

## B. 研究方法

新生児集中治療室、小児外科を擁する国内 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 症例の児を対象とした。

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。

対象症例 1 例につき 2 例の対照 (週数 ( $\pm 1$  週) と体重 ( $\pm 50$ g) を合わせた非手例) を設定した。観察項目 (症例調査票) として、症例の概要 11 項目 (出生日、週数、出生体重など)、出生前母体因子 15 項目、出生後~発症前 26 項目、発症~手術所見 9 項目、手術後~退院まで 11 項目、退院/転院の有無、退院時の状態 10 項目、中長期予後 3 項

目、追加 22 項目について情報を収集し解析を行った。

統計学的検討については、名義変数は Fisher の直接確率法を用い、連続変数についてはロジスティック回帰分析を用い、 $p < 0.05$  を有意水準とした。また、生存率/生存曲線は Kaplan-Meier 法を用いて算出し、Cox の比例ハザード法を用いて検定を行い、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

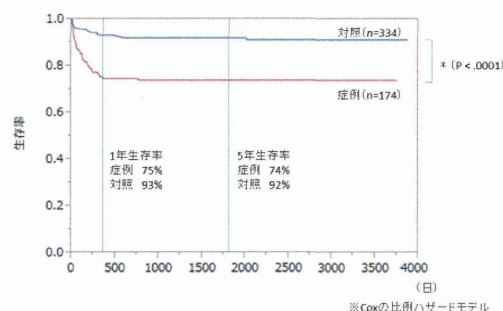
#### 1. 症例の背景

国内 13 施設とその付属施設より、症例 210 例、対照 367 例の合計 577 例のデータが収集された。症例疾患の内訳は、NEC 59 例、FIP 72 例、MRI 56 例、MP 14 例。また、4 疾患に分類されなかった症例が 9 例あり、また対照として 367 例の症例情報が収集された。

症例、対照についてデータクリーニングを行い、研究対象とならない症例（適合条件を満たさない症例）を除外した。また、対照との比較を行う場合には、症例は必ず 1 例以上の有効な対照が登録されているものの、対照は症例に適合していることが確認されているもののみを使用して検討を行った。また、分類不能症例については全体の検討には加えたが、個別の検討については対象外とした。この結果、症例毎の解析は、NEC 47 例、FIP 72 例、MRI 54 例、MP 14 例、その他 7 例を対象として行い、対照との比較検討では NEC 42 例（対照 81 例）、FIP 63 例（対照 121 例）、MRI 49 例（対照 92 例）、MP 13 例（対照 26 例）を対象とした。

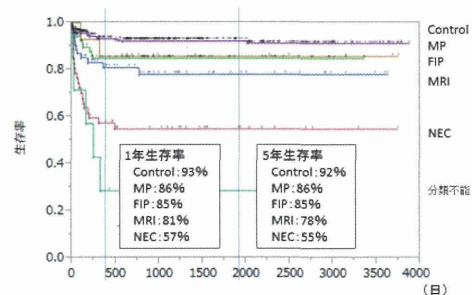
#### 2. 症例・対象の生命予後

図 1：症例・対象の生命予後



今回集計した全症例と対照について生命予後を解析した。(図1) 新生児期に開腹手術を行われた症例群は、1年生存率75%、5年生存率74%であり、手術のなかった対照群が1年生存率93%、5年生存率92%だったのと比較して有意に低い結果となった。 $(P < 0.0001)$  症例群における生存率の低下は生後1年までが急峻であり、その後は平坦となっており、1年生存率と5年生存率はほぼ同じであった。1歳まで生存すれば生命予後の危機は減少し、安定期に入ると推測された。

図2：疾患ごとの生命予後



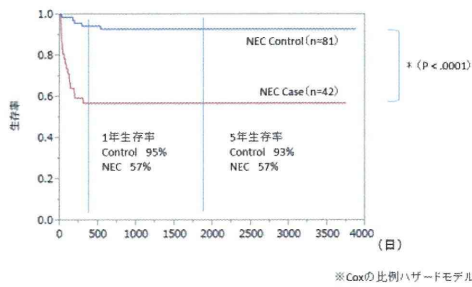
疾患ごとの解析結果を(図2)に示す。1年生存率はNEC群が57%と4疾患中最も低く、MRI群で81%、FIP群で85%、MP群で86%、となった。

#### 3. 各疾患の解析

各疾患とそれぞれの Matched Control との

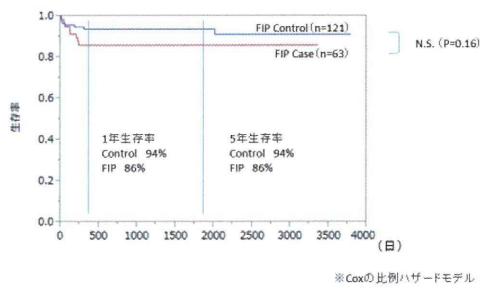
生命予後の比較を行った結果を以下に示す。

図3 生存解析 (NEC/NEC Control)



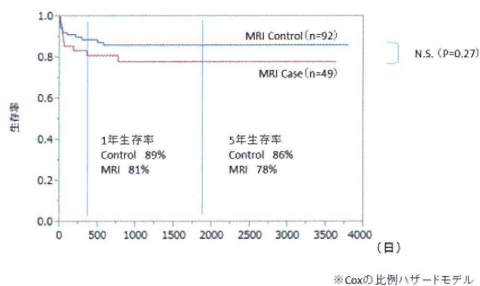
NECの生存解析(図3)ではControlの1年生存率95%に対し、NEC症例は57%と低下しており、有意に生命予後が不良であった。(P<0.0001)

図4 生存解析 (FIP/FIP Control)



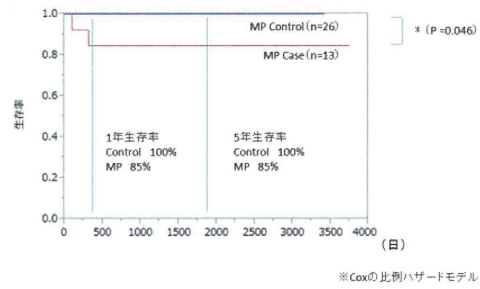
FIPの生存解析(図4)ではControlの1年生存率94%に対し、FIP症例は86%であり、生命予後に有意差は認められなかった。(P=0.16)

図5 生存解析 (MRI/MRI Control)



MRIの生存解析(図5)ではControlの1年生存率89%に対し、MRI症例は81%であり、生命予後に有意差は認められなかった。(P=0.27)

図6 生存解析 (MP/MP Control)



MPの生存解析(図6)ではControlの1年生存率100%に対し、MRI症例は85%であり、有意に生命予後が不良であった。(P=0.046)

#### 4. 穿孔の有無と生命予後

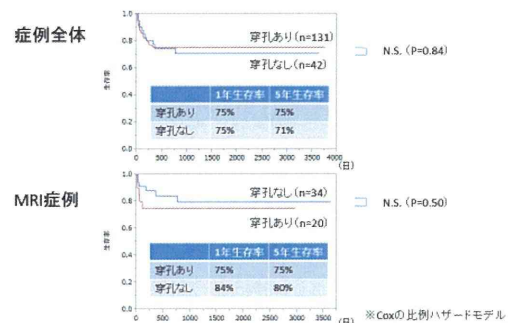
本研究は多施設研究であり、MRI児に対する手術適応が施設ごとに異なっている。MRI児においては手術時に穿孔を認めない症例も相当数含まれている(表1)。

表1 各疾患の穿孔症例の割合

	NEC	FIP	MRI	MP	合計
穿孔あり	44	70	20	11	145
穿孔なし	3	2	34	3	42
穿孔割合	93.6%	97.2%	37.0%	78.6%	77.5%

このため、症例全体とMRIで、穿孔の有無による予後の解析を行った(図7)。

図7 穿孔の有無と生命予後



症例全体、MRI症例単独のいずれでも、穿孔の有無による生命予後においては有意な差を認めなかった。

## 5. 評価表各項目の解析

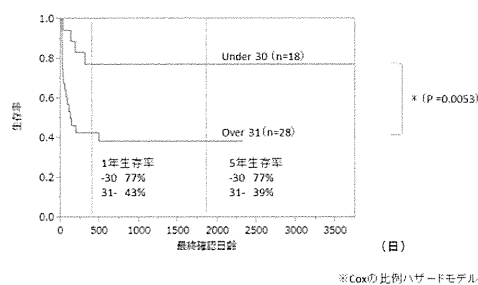
名義変数として生存退院(転院)の有無、を目的変数とし、症例全体、および4疾患について、症例調査票全項目との相関について単因子解析を行った。有意差を認めた項目について、表2にまとめた。(MPについては症例数14のみであり、有意差のある項目はなかったため、表から割愛した。)

Caseは症例全体であり、週数、体格の良い症例が生存しやすく、サーファクタント投与、ステロイド投与、輸血などの集中治療が行われた症例では予後が不良であった。また、原因は不明であるが発症日齢が遅い症例のほうが予後不良であった。術前の嘔吐、採血での血小板、CRP、Lactateの数値が予後に影響し、初回腸瘻造設(吻合不能症例)、空腸瘻造設(短腸)は予後が不良であった。また、病理標本での菌体浸潤の確認、腸瘻閉鎖不能症例は予後が不良であった。人工換気は長期ほど予後が不良であったが、抜管を前提としたn-CPAPの使用症例の予後は良好であった。術後の脳室内出血は予後不良因子であった。多変量解析では術前CRP高値が有意な予後不良因子とし

て最も相関が強く、単独の予後因子となっていた。

NECについての単変量解析では、母体年齢(高齢)、発症日齢(遅延)、術前CRP高値、腸瘻閉鎖不能症例が、それぞれ生命予後と有意に相関した。多変量解析では、母体年齢が最も強い相関を示し、単独で有意な予後因子であった。ROC曲線よりAUCが最大となるカットオフを母体年齢31才以上と設定し、生命予後を解析した結果を示す。(図8)

図8 NEC 母体年齢31歳以上/未満



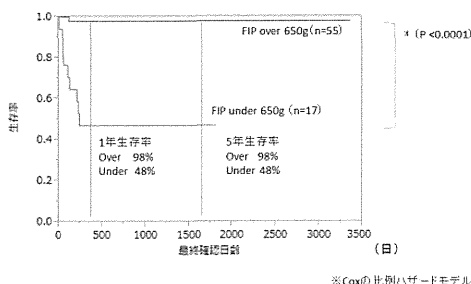
FIPについての単変量解析では、出生身長、体重、頭位と、発症前輸血歴、初回腸瘻造設、腸瘻閉鎖困難が予後不良因子であった。多変量解析では出生体重が最も強く予後と相関した。ROC曲線よりカットオフを出生

表2 生存退院の有無と調査票項目の相関 (↑: 生存退院増加、↓: 生存退院減少)

	Case	(p value)	NEC	(p value)	FIP	(p value)	MRI	(p value)
在胎週数	↑	0.0146						
出生体重	↑	0.0017						
出生身長					↑	0.0015		
出生頭囲	↑	0.0093			↑	0.0060		
性別(女児)							↑	0.0357
母親年齢			↓	0.0294				
発症前サーファクタント投与	↓	0.0438						
発症前ステロイド全身投与	↓	0.0131						
発症前輸血	↓	0.0264			↓	0.0037		
発症前交換輸血	↓	0.0390						
発症日齢	↓	0.0032	↓	0.0237				
症状(嘔吐)	↓	0.0255					↓	0.0293
レントゲン所見(gasless)							↓	0.0399
術直前検査(PLT)	↑	0.0123						
術直前検査(CRP)	↓	0.0123	↓	0.0133				
術直前検査(lactate)	↓	0.0046						
初回手術での腸瘻造設	↓	0.0044			↓	0.0059		
腸瘻造設部位(空腸)	↓	0.0271						
2回目手術での腸切除							↓	0.0384
腹水培養施行の有無	↓	0.0003					↓	0.0001
組織所見(細菌真菌の浸潤)	↓	0.2350						
腸瘻閉鎖の有無(可否)	↑	0.0001	↑	0.0001	↑	0.0171	↑	0.0001
入院中人工換気日数	↓	0.0121						
入院中n-CPAP使用日数	↑	0.0481						
手術後脳室内出血	↓	0.0027					↓	0.0043

体重 650g と設定し解析した生命予後を示す。(図 8)

図 8 FIP 出生体重 650g 以上/未満



MRI についての単変量解析では、男児、嘔吐症状、レントゲンでの gassless 所見、2 回目手術での腸切除、腹水培養施行症例、腸瘻閉鎖不能症例、術後脳室内出血の合併が有意な予後不良因子であった。性別が関連したのは MRI のみであった。イレウス症状を示唆する嘔吐が予後不良因子となっていたほか、gassless が予後不良因子と判定されたが原因は不明である。2 回目手術での腸切除と腸瘻閉鎖不能は背景となる消化管機能障害の重症度を反映していると考えられる。腹水培養は術者の判断によるものだが、腹水混濁所見と明らかな相関は認めず、因果関係が同定できなかった。また、MRI の症例は他 3 疾患よりも SFD (Small for date : 週数相当体重の 10%tile 以下の症例) 症例の割合が多く、脳出血のリスク・ダメージが大きいものと推測された。これら因子についての多変量解析では、性別(男児)と嘔吐症状の 2 つが有意な予後不良因子となっていた。症例を性別、嘔吐の有無で 4 群にわけた生命予後解析結果を示す。(図 9)

図 9 MRI 性別・嘔吐の有無での解析

MP は症例 14 例のみであり、単変量解析でも有意な因子を認めなかった。これ以上の統計的な因子解析は困難と判断した。

## E. 結論

本研究の結果、極低出生体重児への消化管機能障害は生命予後を悪化させることが再確認された。さらに、症例における穿孔の有無は生命予後への相関は少なく、穿孔以外の要素の存在が考えられること、疾患毎に生命予後の不良因子が異なることが明らかとなった。各疾患の病態にはまだ解明されていない部分も多いが、これらの結果を基に病態の把握を進め、病態理解に基づいた診療プロトコルの作成につなげる必要がある。

## F. 健康危険情報

なし

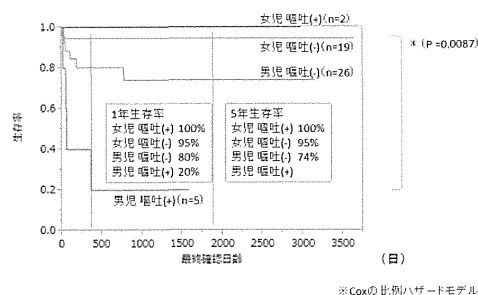
## G. 研究発表

### 1. 論文発表

### 2. 学会発表

## 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

消化管機能障害を呈した極低出生体重児の修正 18 ヶ月における予後

研究分担者 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 病院教授

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手術をうけた極低出生体重児の生命予後および修正 18 ヶ月児における神経学的後障害について検討し、そのリスク因子の同定を行うことを目的とした。

【研究方法】：国内 11 施設における NEC、FIP、MRI にて開腹術をおこなった極低出生体重児と在胎期間、出生体重をマッチさせた 2 症例を対照として後方視的対照症例研究を行った。死亡退院および修正 18 ヶ月時の死亡および神経学的予後の危険因子について検討した。

【研究結果】：症例数は対照 261 例、NEC 44 例、FIP 47 例、MRI 42 例であった。死亡退院率については NEC 群および MRI 群が対照群に比べて有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。修正 18 ヶ月時における神経学的後障害の発症率は MRI 群が対照群にくらべて有意に高かった（ $p = 0.021$ ）。死亡退院のリスク因子として small-for-gestational age（SGA）児（OR=3.67, 95%CI:1.14-9.68,  $p=0.006$ ）、経腸栄養確立遅延（OR=6.10, 95%CI:2.17-20.1,  $p < 0.001$ ）、頭蓋内出血（OR=3.08, 95%CI:1.44-6.81,  $p=0.004$ ）、NEC（OR=2.87, 95%CI:1.12-7.48,  $p=0.029$ ）が独立した因子であった。修正 18 ヶ月時における死亡または神経学的予後不良については、在胎期間（OR=0.76, 95%CI:0.65-0.88,  $p < 0.001$ ）、男児（OR=1.91, 95%CI:1.05-3.53,  $p=0.035$ ）、SGA（OR=2.40, 95%CI:1.07-5.60,  $p=0.034$ ）、頭蓋内出血（OR=4.55, 95%CI:2.24-9.63,  $p < 0.001$ ）、MRI（OR=4.58, 95%CI:1.25-19.0,  $p=0.021$ ）が独立したリスク因子であった。

【結論】：NEC および MRI は死亡退院率が高く、MRI は修正 18 ヶ月時の死亡または神経学的後障害の独立因子であった。

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 NEC、MRI、FIP 症例を集積して、死亡退院および修正 18 ヶ月時の予後（死亡および神経学的予後不良）について各疾患で比較をし、それらの関連因子について検討をした。



## 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。

対象症例 1 例につき 2 例の対照（週数（ $\pm 1$  週）と体重（ $\pm 50$ g）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、胎児発育、性別、アプガースコア、母体年齢、常位胎盤早期剥離、臍帯脱出、妊娠高血圧症候群、前期破水、母体ステロイド投与、分娩様式、出生場所、胎児数、経腸栄養の確立、敗血症、慢性肺疾患、出生後ステロイド投与、頭蓋内出血、脳室周囲白質軟化症、死亡退院、1 歳 6 ヶ月における児の転帰、予後とした。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 small-for-gestational age (SGA) と定義した。1 歳 6 ヶ月および 3 歳時の予後については、精神運動発達が正常の症例を予後正常群、死亡または精神運動発達が異常の症例を予後異常群と定義した。

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  $\chi^2$  検定または Fisher 直接確率法、連続変数は Kruskal-Wallis 検定を用いた。Bonferroni 法にて post hoc 検定を行った。主要評価項目を死亡退院、副次的評価項目を修正 18 ヶ月における死亡または発達予後不良としてロジスティック回帰分析をおこなった。説明変数は単変量解析で有意差を認めた項目および先行研究で死亡または予後に影響を与える項目を説明変数としてリスク因子を検討した。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、対照 261 例、NEC44 症例、FIP47 症例、MRI42 症例のデータを収集した。

### 1. 症例の転帰、予後（表 1）

死亡退院数は対照群 18 例、NEC 群 17 例、

FIP 群 8 例、MRI 群 9 例で、死亡退院は全体で 13.2%であった。NEC 群および MRI 群で対照群と比べて有意に死亡退院が多かった (NEC 群 vs 対照群 : p<0.001、MRI 群 vs 対照群 : p=0.009)。MRI 群が対照群に比べて生存例における修正 18 ヶ月時の神経学的予後不良の率が高かった (MRI 群 vs 対照群 : p=0.021)。

表 1 : 死亡退院、神経学的予後

		対照	NEC	FIP	MRI	p値
症例数(人)		261	44	47	42	
死亡退院	あり/なし	18/243	17/27	8/39	9/33	<0.001
	死亡退院 (%)	6.9	38.6	17.0	21.4	
生存者の18ヶ月時 の神経学的予後	不良/正常	79/108	11/7	14/16	15/5	0.022
	不良 (%)	42.3	61.1	46.7	75.0	

## 2. 母体因子 (表2)

母体因子についてはNEC群が他の群に比べて妊娠高血圧症候群の割合が有意に低かった (NEC群 vs 対照群 : p=0.014、NEC群 vs FIP群 : p=0.007、NEC群 vs MRI群 : p=0.034)。

表 2 : 各疾患における母体因子

		対照	NEC	FIP	MRI	p値
症例数(人)		261	44	47	42	
母の年齢(歳)	中央値	31.5	32	31	32	0.720
	(IQR)	28~35	29~35	26~35	29~34	
常位胎盤 早期剥離	あり/なし	14/246	1/42	2/44	2/39	0.823
	早期剥離 (%)	5.4	2.3	4.4	4.9	
臍帯脱出	あり/なし	12/247	1/42	1/45	2/39	0.761
	臍帯脱出 (%)	4.6	2.3	2.2	4.9	
妊娠高血圧 症候群	あり/なし	44/215	0/43	9/35	6/34	0.001
	PIH (%)	16.7	0.0	20.5	15.0	
前期破水	あり/なし	106/151	23/20	14/32	16/24	0.177
	前期破 (%)	41.3	53.5	30.4	40.0	
母体ステロイド 投与	あり/なし	130/127	15/28	19/22	13/25	0.092
	投与 (%)	50.6	46.7	46.3	34.2	

## 3. 周産期および新生児因子 (表3)

性別についてはNEC群が他群に比べて男児の率が高かった (p=0.034)。NEC群がMRI群に比べて有意に在胎期間が短かった

(NEC群 vs MRI群 ; p=0.034)。SGAについてはMRI群において対照群、MRIに比べてSGAの率が高かった (MRI群 vs 対照

		対照	NEC	FIP	MRI	p値
症例数		261	44	47	42	
性別	男/女	134/127	32/12	30/17	25/17	0.030
	男 (%)	51.3	72.3	63.8	59.5	
在胎期間(週)	中央値	26.1	25.4	26.3	27.3	0.034
	(IQR)	24.3~28.2	24.0~26.9	24.6~28.4	25.2~29.9	
出生体重(g)	中央値	726	701	746	707	0.545
	(IQR)	594~952	579~842	644~988	508~942	
胎児数	多胎/単胎	44/217	14/30	14/33	13/29	0.020
	多胎 (%)	16.9	31.8	29.8	31.0	
胎児発育	SGA/非SGA	75/186	9/35	14/13	22/20	0.010
	SGA (%)	28.7	30.5	29.8	52.4	
アプガースコア (1分値)	中央値	4	4	4	4	0.800
	(IQR)	2~6	1~6	3~6	2~6	
アプガースコア (5分値)	中央値	7	6	7	7	0.577
	(IQR)	5~8	5~8	5~8	3~8	
分娩様式	帝切/経膈	192/69	33/11	41/6	35/7	0.117
	帝切 (%)	73.6	75.0	87.2	83.3	
出生場所	院外/院内	42/219	13/31	14/33	7/35	0.055
	院外 (%)	16.1	29.6	29.8	16.7	

群 ; p=0.009、MRI群 vs NEC群 ; p=0.008)

表 3 : 周産期因子および新生児因子

## 4. 新生児合併症 (表4)

経腸栄養が100mL/kg/日に到達した日齢についてはNEC群、FIP群、MRI群において対照群と比較をして有意に遅かった (対照群 vs NEC群 ; p<0.001、対照群 vs FIP群 ; p<0.001、対照群 vs MRI群 ; p<0.001)。また、生後3週までに経腸栄養が100mL/kg/日に達した率はNEC群、FIP群、MRI群は対照群と比較をして有意に低かった (対照群 vs NEC群 ; p<0.001、対照群 vs FIP群 ; p<0.001、対照群 vs MRI群 ; p<0.001)。

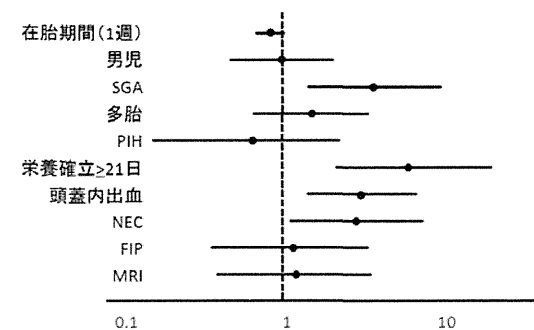
表 4. 新生児合併症

		対照	NEC	FIP	MRI	p値
症例数(人)		261	44	47	42	
経腸栄養 100mL/kg までの日数 (日)	中央値	15	48.5	33	36	<0.001
	(IQR)	12~23	33~89	22~55	26~53	
生後3週までに 栄養確立	なし/あり	79/169	41/2	8/35	36/2	<0.001
	なし (%)	35.1	95.3	83.7	92.3	
敗血症	あり/なし	42/219	7/37	8/39	9/32	0.839
	敗血症 (%)	16.1	15.9	17.0	22.0	
慢性肺疾患 CLD (%)	あり/なし	96/158	18/20	17/26	15/21	0.719
	CLD (%)	37.8	47.4	39.5	41.7	
出生後 ステロイド投与	あり/なし	47/211	13/32	7/37	8/32	0.534
	投与 (%)	18.2	27.3	15.9	20.0	
頭蓋内出血 IVH (%)	あり/なし	74/189	21/21	13/30	16/25	0.024
	IVH (%)	27.3	50.0	30.2	39.2	
脳室周囲 白質軟化症	あり/なし	30/217	3/37	5/32	8/26	0.242
	PVL (%)	12.2	7.5	13.5	23.5	

## 5. 死亡退院のリスク因子 (図1)

死亡退院のリスク因子としてSGA (OR=3.67, 95%CI:1.14-9.68, p=0.006)、経腸栄養確立遅延 (OR=6.10, 95%CI:2.17-20.1, p<0.001)、頭蓋内出血 (OR=3.08, 95%CI:1.44-6.81, p=0.004)、NEC (OR=2.87, 95%CI:1.12-7.48, p=0.029) が独立した因子であった。

図 1 : 死亡退院のリスク因子

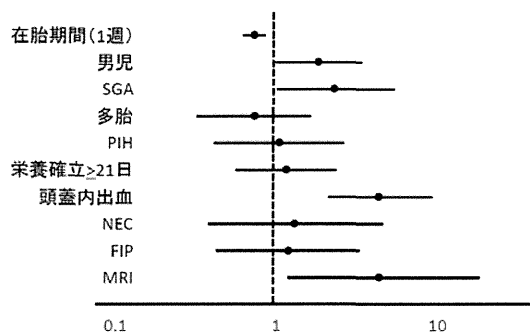


## 6. 修正18ヶ月時における死亡または神経学的予後不良のリスク因子 (図2)

修正18ヶ月時における死亡または神経学的予後不良については、在胎期間 (OR=0.76, 95%CI:0.65-0.88,  $p<0.001$ )、男児 (OR=1.91, 95%CI:1.05-3.53,  $p=0.035$ )、SGA (OR=2.40, 95%CI:1.07-5.60,  $p=0.034$ )、頭蓋内出血

(OR=4.55, 95%CI:2.24-9.63,  $p<0.001$ )、MRI (OR=4.58, 95%CI:1.25-19.0,  $p=0.021$ ) が独立したリスク因子であった (図2)。

図2：修正18ヶ月時の死亡または神経学的予後不良のリスク因子



## 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。長期予後が不良の原因は、急性期栄養障害に加えて手術侵襲が原因と考えられる。

本研究における NEC 群の死亡率は 38.6% であり従来の報告と合致していた。その一方で FIP の死亡率は 17.0% であり、従来の報告に比べて低い傾向にあった。対象患者の違いや諸外国と我が国の新生児医療の違いがその理由と考えられた。

神経学的予後については、従来の報告では開腹術を受けた NEC では予後不良であるとされている。その原因として NEC による炎症や手術、麻酔の侵襲があげられてい

る。FIP については NEC と比べて予後がよいとする報告と予後は同程度という報告があるが、本研究においては NEC、FIP とも修正 18 ヶ月時における死亡または申請額予後不良のリスク因子ではなかった。

MRI の予後のついで報告は極めてすくない。本研究における MRI の神経学的予後については、修正 18 ヶ月時に神経学的予後不良であった率は 75% であった。また、修正 18 ヶ月時における死亡または神経学的予後不良の因子であった。

## E. 結論

本研究の結果から、極低出生体重児の NEC、MRI 症例では対照群に比べて死亡退院が高率であること、MRI 症例では修正 18 ヶ月児の神経学的予後不良が高率であることが示された。死亡退院のリスク因子は SGA、経腸栄養確立の遅延、頭蓋内出血および NEC、修正 18 ヶ月時の死亡または発達予後不良のリスク因子は男児、SGA、頭蓋内出血および MRI であることが示唆された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. [Hayakawa M, Taguchi T, Urushihara N, Yokoi A, Take M, Shiraiishi J, et al.](#) Outcomes in VLBW infants with surgical intestinal disorders at 18 months of corrected age. *Pediatr Int.* 2015 in press
2. [Hayakawa M, Ito Y, Saito S, Mitsuda N, Hosono S, Yoda H, et al.](#) Incidence and prediction of outcome in hypoxic-ischemic encephalopathy in Japan. *Pediatr Int.* 2014;56(2):215-21.
3. [Hattori T, Sato Y, Kondo T, Ichinohashi Y, Hayakawa M, et al.](#) Administration of

- umbilical cord blood cells transiently decreased hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Dev Neurosci*. 2014 in press.
4. Yokota K, Uchida H, Kaneko K, Hayakawa M, et al. Surgical complications, especially gastroesophageal reflux disease, intestinal adhesion obstruction, and diaphragmatic hernia recurrence, are major sequelae in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int*. 2014;30(9):895-9.
  5. Usui N, Okuyama H, Kanamori Y, Nagata K, Hayakawa M, Inamura N, et al. The lung to thorax transverse area ratio has a linear correlation with the observed to expected lung area to head circumference ratio in fetuses with congenital diaphragmatic hernias. *J Pediatr Surg*. 2014;49(8):1191-6.
  6. Usui N, Nagata K, Hayakawa M, Okuyama H, Kanamori Y, Takahashi S, et al. Pneumothoraces as a fatal complication of congenital diaphragmatic hernia in the era of gentle ventilation. *Eur J Pediatr Surg*. 2014;24(1):31-8.
  7. Tsuji T, Okumura A, Kidokoro H, Hayakawa F, Kubota T, Maruyama K, Hayakawa M et al. Differences between periventricular hemorrhagic infarction and periventricular leukomalacia. *Brain Dev*. 2014;36(7):555-62.
  8. Tsuda H, Kotani T, Sumigama S, Mano Y, Hua L, Hayakawa M, et al. Effect of placenta previa on neonatal respiratory disorders and amniotic lamellar body counts at 36-38 weeks of gestation. *Early Hum Dev*. 2014;90(1):51-4.
  9. Terui K, Taguchi T, Goishi K, Hayakawa M, Tazuke Y, Yokoi A, et al. Prognostic factors of gastroesophageal reflux disease in congenital diaphragmatic hernia: a multicenter study. *Pediatr Surg Int*. 2014.
  10. Shiono N, Inamura N, Takahashi S, Nagata K, Fujino Y, Hayakawa M, et al. Outcome of congenital diaphragmatic hernia with indication for Fontan procedure. *Pediatr Int*. 2014;56(4):553-8.
  11. Okanishi T, Yamamoto H, Hosokawa T, Ando N, Nagayama Y, Hayakawa M, et al. Diffusion-weighted MRI for early diagnosis of neonatal herpes simplex encephalitis. *Brain Dev*. 2014.
  12. Nagata K, Usui N, Terui K, Takayasu H, Goishi K, Hayakawa M, et al. Risk Factors for the Recurrence of the Congenital Diaphragmatic Hernia-Report from the Long-Term Follow-Up Study of Japanese CDH Study Group. *Eur J Pediatr Surg*. 2014.
  13. Ito M, Kidokoro H, Sugiyama Y, Sato Y, Natsume J, Hayakawa M, et al. Paradoxical downward seizure pattern on amplitude-integrated electroencephalogram. *J Perinatol*. 2014;34(8):642-4.
  14. 早川昌弘. Preterm を考える preterm 児の CP と late preterm の諸問題: Preterm 児の CP Late preterm 児 (34~36 週) の低酸素性虚血性脳症. 周産期学シンポジウム. 2014 ; 32 : 97-101.
  15. 鈴木俊彦、早川昌弘. 【胎児、新生児の脳機能評価】 低体温療法と脳モニタリング 脳波活動、aEEG、脳血流. 周産期医学. 2014 ; 44 : 841-844.
  16. 早川昌弘. 【小児の治療指針】 新生児新生児発作. 小児科診療. 2014 ; 77 巻増刊 : 940-941.
  17. 早川昌弘. 新生児における再生医療/幹細胞療法. 日本未熟児新生児学会雑誌. 2014 ; 26 : 44-46.
2. 学会発表