

目は、疾患名、在胎週数、出生体重、母体の関連因子（分娩方法・場所、出産時年齢、妊娠高血圧、絨毛膜羊膜炎、ステロイド投与）、児の関連因子（性別、先天異常、アプガースコア、臍動静脈カテーテル、症候性動脈管開存在（PDA）、インドメタシン投与、ステロイド全身投与、輸血、交換輸血）、多胎に関連する因子（胎児数、膜性、TTTS、Donor・Recipient、胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術（FLP））、1歳6ヶ月および3歳における児の転帰、予後、酸素の使用、視力障害、聴力障害、てんかん、脳性麻痺とした。胎児発育については出生体重が在胎期間の10%タイル未満のものをSGAと定義した。

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

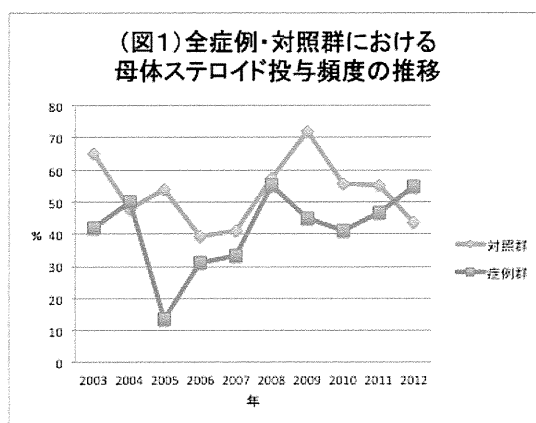
本研究と関連して、本研究班の奥山・大藤らにより、LBWIの消化管機能障害発症のrisk factorとして、男児、多胎、サーファクタント投与、症候性動脈管開存、交換輸血が、本研究班の早川らにより、LBWIの消化管機能障害の死亡退院のrisk factorとして、少ない在胎週数、SGA、男児、IVHが見出された。統計学的検討については、症例群と対照群における頻度の比較には χ^2 検定またはG検定を行った。さらに、消化管機能障害発症やその予後に対する母体ステロイド投与の影響については、上記risk factorと母体ステロイド投与の投与方法や投与時期により層別化し、Mantel-Haenszel検定により共通オッズ比（共通OR）の推定値および95%信頼区間（95%CI）を算出した。有意水準は $p<0.05$ とした。

本研究は、研究代表者ならびに研究分担者の所属する各研究施設の倫理委員会の承認を得たうえで実施した。

C. 研究結果

国内11施設から登録を得た症例210例、対照367例の合計577例のデータを解析対象とした。症例群の疾患内訳は、NEC 59例、FIP 72例、MRI 56例、MP 14例、その他9例であった。

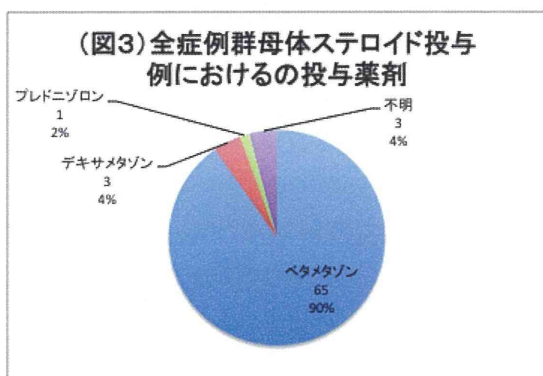
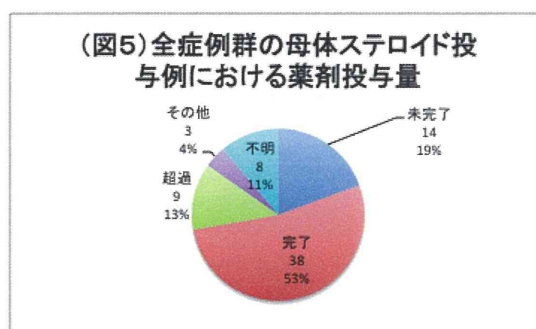
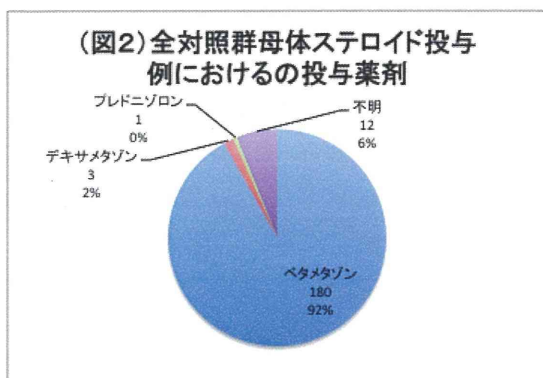
1. 全症例・対照群における母体ステロイド投与頻度の推移（図1）



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

2. 全症例・対照群の母体ステロイド投与例における投与方法の比較

2-1) 投与薬剤（図2、図3）

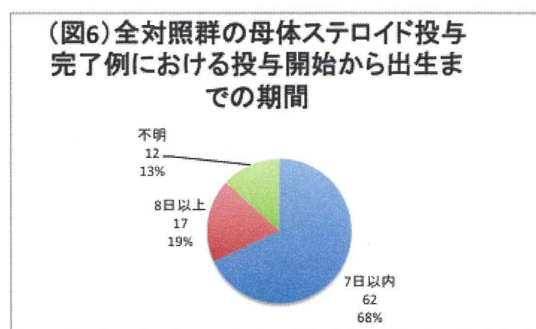
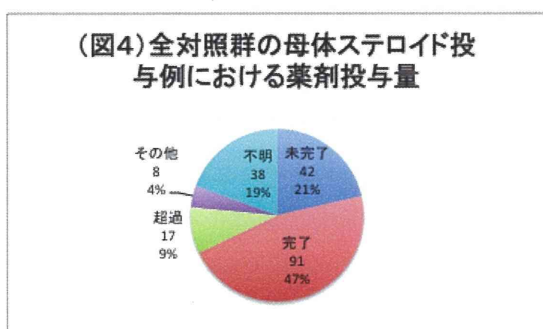


日本産婦人科学会ガイドラインで推奨されており保険適応が認可がされている、早産が予測される場合の母体ステロイド投与法は、“ベタメタゾン12 mg 1回を24時間ごとに2回筋肉内注射”である。以下、この投与法を基に投与したが、1回しか投与できなかった場合を”未完了“2回投与できた場合を”完了“、“ベタメタゾンを合計24mgを超えて投与した場合を”超過“、“他の薬剤を含めこの投与法以外で投与された場合を”その他“、“投与薬剤・投与方法・投与量が不明であった場合を”不明“とした。両群ともに、”未完了“が20%前後、“完了“が50%前後、“超過“が10%前後、“その他“が4%で、両群間に有意差は見られなかった。(p=0.487)

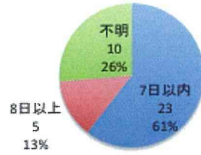
両群の母体ステロイド投与例において、投与薬剤は、90%以上がベタメタゾンであった。両群において、少数例でデキサメタゾンとプレドニゾンが使用されていた。両群間に有意差は見られなかった。(p=0.574)

2-2) 薬剤投与量 (図4、図5)

2-3) 薬剤投与時期 (図6、図7)



(図7)全症例群の母体ステロイド投与完了例における投与開始から出生までの期間



RDS発症抑制に関しては、ベタメタゾン投与から出産までの最適期間は投与開始後 24 時間以上7日間以内、とされている。両群ともこの時期に母体ステロイド投与を完了できたのは60-70%程度で、有意な差はなかった。(p=0.180)

3. 極低出生体重児の消化管機能障害発症に対する母体ステロイド投与の影響

3-1) 全消化管機能障害発症に対する影響

3-1-1) 母体ステロイド投与の有無による影響 (表1)

(表1)全症例・全対照における母体ステロイド投与の全消化管機能障害発症に対する影響

	症例 (n) (%)	対照 (n) (%)	共通 OR推定値 (95%CI)	p
母体ステロイド投与あり	72 (34.3)	196 (53.4)	0.482 (0.321 - 0.724)	0.0004
なし	111 (52.9)	162 (44.1)	1	
不明	27 (12.9)	9 (2.45)		
合計	210	367		

母体ステロイド投与例の非投与例に対する全消化管機能障害発症の共通OR推定値は 0.482(95%CI : 0.321-0.724) で、有意に低値であった。

3-1-2) 母体ステロイド投与の投与方法による影響 (表2)

(表2)全症例・全対照の母体ステロイド投与における投与方法の全消化管機能障害発症に対する影響

	症例 (n) (%)	対照 (n) (%)	共通 OR推定値 (95%CI)	p	
ベタメタゾン 12mg x 2	未完了	14 (19.4)	42 (21.4)	0.333 (0.143 - 0.776)	0.0108
	完了	38 (52.8)	91 (46.4)	0.554 (0.334 - 0.919)	0.0221
	超過	9 (12.5)	17 (8.67)	0.817 (0.103 - 6.491)	0.8482
	その他	3 (4.17)	8 (4.08)	0.575 (0.079 - 4.179)	0.5849
	不明	8 (11.1)	38 (19.4)		
	合計	72	196		

※共通OR推定値は、性別・胎児数・サーファクタント投与、症候性動脈管閉存、交換輸血の有無で層別化し、母体ステロイド非投与例に対するORを算出

“ベタメタゾン 12 mg 1 回を 24 時間ごとに 2 回筋肉内注射“完了例・未完了例の、母体ステロイド非投与例に対する全消化管機能障害発症の共通 OR 推定値はそれぞれ 0.554(95%CI : 0.334-0.919)、0.333(95%CI : 0.143-0.776)で、有意に低値であった。

3-1-3) 母体ステロイド投与の投与時期による影響 (表3)

(表3)全症例・全対照の母体ステロイド投与における投与時期の全消化管機能障害発症に対する影響

	症例 (n) (%)	対照 (n) (%)	共通 OR推定値 (95%CI)	p	
投与開始後 出生までの期間	7日以内	23 (60.5)	62 (68.1)	0.472 (0.252 - 0.885)	0.0192
	8日以上	5 (13.2)	17 (18.7)	0.505 (0.158 - 1.611)	0.2485
	不明	10 (26.3)	12 (13.2)		
合計	38	91			

※共通OR推定値は、性別・胎児数・サーファクタント投与、症候性動脈管閉存、交換輸血の有無で層別化し、母体ステロイド非投与例に対するORを算出

母体ステロイド投与完了例の非投与例に対する全消化管機能障害発症の共通 OR 推定値は、投与開始後出生までの期間が 7 日以内の場合 0.472(95%CI : 0.252-0.885) で、有意に低値であった。

3-2) NEC発症に対する影響

3-2-1) 母体ステロイド投与の有無による影響 (表4)

(表4)NEC症例・対照における母体ステロイド投与のNEC発症に対する影響

	症例 (n) (%)	対照 (n) (%)	共通 OR推定値 (95%CI)	p
母体ステロイド投与あり	19 (32.2)	54 (53.5)	0.402 (0.158 - 1.0275)	0.057
なし	28 (47.5)	45 (44.6)	1	
不明	12 (20.3)	2 (1.98)		
合計	59	101		

※共通OR推定値は、性別・胎児数・サーファクタント投与、症候性動脈管閉存、交換輸血の有無で層別化し、母体ステロイド非投与例に対するORを算出

母体ステロイド投与例の非投与例に対する NEC発症の共通OR推定値は0.402(95%CI : 0.158-1.028)で、有意ではなかったが低い傾向がみられた。

3-2-2) 母体ステロイド投与の投与方法による影響 (表5)

(表5) NEC症例・対照の母体ステロイド投与例における投与方法のNEC発症に対する影響

	症例 (n) (%)	対照 (n) (%)	共通 OR推定値 (95%CI)	p	
ベタメタゾン 12mg x 2	未完了	6 (31.6)	9 (16.7)	1.288 (0.5E-32 - 4E+31)	0.995
	完了	10 (52.6)	27 (50)	0.324 (0.091 - 1.1561)	0.083
	超過	1 (5.26)	5 (9.26)	0.297 (0.011 - 8.4072)	0.477
	その他	0 (0)	3 (5.56)	0	0.802
	不明	2 (10.5)	10 (18.5)		
合計	19	54			

※共通OR推定値は、性別・胎児数・サーファクタント投与、症候性動脈管開存、交換輸血の有無で層別化し、母体ステロイド非投与例に対するORを算出

母体ステロイド投与例の投与方法の違いによる、非投与例に対するNEC発症の共通OR推定値の有意な変動は見られなかった。

3-2-3) 母体ステロイド投与の投与時期による影響 (表6)

(表6) NEC症例・対照の母体ステロイド投与例における投与時期のNEC発症に対する影響

	症例 (n) (%)	対照 (n) (%)	共通 OR推定値 (95%CI)	p	
投与開始後 出生までの期間	7日以内	7 (70)	21 (77.8)	0.32 (0.079 - 1.2874)	0.109
	8日以上	0 (0)	4 (14.8)	0	0.425
	不明	3 (30)	2 (7.41)		
	合計	10	27		

※共通OR推定値は、性別・胎児数・サーファクタント投与、症候性動脈管開存、交換輸血の有無で層別化し、母体ステロイド非投与例に対するORを算出

母体ステロイド投与例の投与時期の違いによる、非投与例に対するNEC発症の共通OR推定値の有意な変動は見られなかった。

3-3) FIP発症に対する影響

3-3-1) 母体ステロイド投与の有無による影響 (表7)

(表7) FIP症例・対照における母体ステロイド投与のFIP発症に対する影響

	症例 (n) (%)	対照 (n) (%)	共通 OR推定値 (95%CI)	p	
母体ステロイド投与	あり	24 (33.3)	71 (57.3)	0.362 (0.179 - 0.729)	0.004
	なし	39 (54.2)	50 (40.3)	1	
	不明	9 (12.5)	3 (2.42)		
合計	72	124			

※共通OR推定値は、性別・胎児数・サーファクタント投与、症候性動脈管開存、交換輸血の有無で層別化して算出

母体ステロイド投与例の非投与例に対するFIP発症の共通OR推定値は0.362(95%CI: 0.179-0.729)で、有意に低値であった。

3-3-2) 母体ステロイド投与の投与方法による影響 (表8)

(表8) FIP症例・対照の母体ステロイド投与例における投与方法のFIP発症に対する影響

	症例 (n) (%)	対照 (n) (%)	共通 OR推定値 (95%CI)	p	
ベタメタゾン 12mg x 2	未完了	5 (20.8)	18 (25.4)	0.206 (0.049 - 0.855)	0.003
	完了	10 (41.7)	28 (39.4)	0.378 (0.134 - 1.069)	0.067
	超過	2 (8.33)	4 (5.63)	0.484 (2E-06 - 1E+05)	0.908
	その他	2 (8.33)	4 (5.63)	0.695 (4E-10 - 1E+09)	0.973
	不明	5 (20.8)	17 (23.9)		
合計	24	71			

※共通OR推定値は、性別・胎児数・サーファクタント投与、症候性動脈管開存、交換輸血の有無で層別化し、母体ステロイド非投与例に対するORを算出

未完了例の、母体ステロイド非投与例に対するFIP発症の共通OR推定値は0.206(95%CI: 0.049-0.855)で、有意に低値であった。また、有意ではないが、完了例の共通OR推定値も低い傾向が見られた。

3-3-3) 母体ステロイド投与の投与時期による影響 (表9)

(表9) FIP症例・対照の母体ステロイド投与例における投与時期のFIP発症に対する影響

	症例 (n) (%)	対照 (n) (%)	共通 OR推定値 (95%CI)	p	
投与開始後 出生までの期間	7日以内	9 (90)	16 (57.1)	0.769 (0.011 - 55.59)	0.913
	8日以上	0 (0)	5 (17.9)	0	0.176
	不明	1 (10)	7 (25)		
合計	10	28			

※共通OR推定値は、性別・胎児数・サーファクタント投与、症候性動脈管開存、交換輸血の有無で層別化し、母体ステロイド非投与例に対するORを算出

母体ステロイド投与例の投与時期の違いによる、非投与例に対するFIP発症の共通OR推定値の有意な変動は見られなかった。

3-4) MRI発症に対する影響

3-4-1) 母体ステロイド投与の有無による影響 (表10)

(表10) MRI症例・対照における母体ステロイド投与のMRI発症に対する影響

	症例 (n) (%)	対照 (n) (%)	共通 OR推定値 (95%CI)	p	
母体ステロイド投与	あり	21 (37.5)	47 (48.5)	0.611 (0.221 - 1.686)	0.341
	なし	31 (55.4)	47 (48.5)	1	
	不明	4 (7.14)	3 (3.09)		
合計	56	97			

※共通OR推定値は、性別・胎児数・サーファクタント投与、症候性動脈管開存、交換輸血の有無で層別化して算出

母体ステロイド投与例の非投与例に対するMRI発症の共通OR推定値は0.611(95%CI: 0.221-1.686)で、有意な低下は見られなかった。

3-4-2) 母体ステロイド投与の投与方法による影響 (表11)

(表11)MRI発症例・対照の母体ステロイド投与例における投与方法のMRI発症に対する影響

	症例 (n) (%)	対照 (n) (%)	共通OR推定値 (95%CI)	p
未完了	3 (14.3)	12 (25.5)	0	0.118
完了	12 (57.1)	20 (42.6)	1.022 (0.827 - 1.263)	0.841
ベタメタゾン 12mg × 2	超過 5 (23.8)	7 (14.9)	0.636 (1E-05 - 41956)	0.936
その他	1 (4.76)	1 (2.13)	1.167 (0.701 - 1.941)	0.553
不明	0 (0)	7 (14.9)		
合計	21	47		

※共通OR推定値は、性別・胎児数・サーファクタント投与、症状性動脈管閉存、交換輸血の有無で層別化し、母体ステロイド非投与例に対するORを算出

投与方法別母体ステロイド投与例の非投与例に対するMRI発症の共通OR推定値に有意な低下は見られなかった。

3-4-3)母体ステロイド投与の投与時期による影響 (表12)

(表12)MRI発症例・対照の母体ステロイド投与例における投与時期のMRI発症に対する影響

	症例 (n) (%)	対照 (n) (%)	共通OR推定値 (95%CI)	p
7日以内	5 (41.7)	15 (75)	0.529 (0.107 - 2.612)	0.434
投与開始後 8日以上	4 (33.3)	5 (25)	1.680 (0.036 - 78.52)	0.769
出生までの期間	不明 3 (25)	0 (0)		
合計	12	20		

※共通OR推定値は、性別・胎児数・サーファクタント投与、症状性動脈管閉存、交換輸血の有無で層別化し、母体ステロイド非投与例に対するORを算出

母体ステロイド投与例の投与時期の違いによる、非投与例に対するMRI発症の共通OR推定値の有意な変動は見られなかった。

3-5)MP発症に対する影響

3-5-1)母体ステロイド投与の有無による影響 (表13)

(表13)MP発症例・対照における母体ステロイド投与のMP発症に対する影響

	症例 (n) (%)	対照 (n) (%)	共通OR推定値 (95%CI)	p
あり	5 (35.7)	13 (50)	0.314 (0.03 - 3.3358)	0.337
母体ステロイド 投与なし	9 (64.3)	13 (50)	1	
不明	0 (0)	0 (0)		
合計	14	26		

※共通OR推定値は、性別・胎児数・サーファクタント投与、症状性動脈管閉存、交換輸血の有無で層別化して算出

母体ステロイド投与例の非投与例に対するMP発症の共通OR推定値は 0.314(95%CI : 0.030-3.336)で、有意な低下は見られなかった。

3-5-2)母体ステロイド投与の投与方法による影響 (表14)

(表14)MP発症例・対照の母体ステロイド投与例における投与方法のMP発症に対する影響

	症例 (n) (%)	対照 (n) (%)	共通OR推定値 (95%CI)	p
未完了	0 (0)	1 (7.69)		NA
完了	4 (80)	8 (61.5)	0.379 (0.034 - 4.28)	0.4327
ベタメタゾン 12mg × 2	超過 1 (20)	1 (7.69)		NA
その他	0 (0)	0 (0)		NA
不明	0 (0)	3 (23.1)		
合計	5	13		

※共通OR推定値は、性別・胎児数・サーファクタント投与、症状性動脈管閉存、交換輸血の有無で層別化し、母体ステロイド非投与例に対するORを算出

投与方法別母体ステロイド投与例の非投与例に対するMP発症の共通OR推定値の評価は、症例数が少なく困難であった。

3-5-3)母体ステロイド投与の投与時期による影響 (表15)

(表15)MP発症例・対照の母体ステロイド投与例における投与時期のMP発症に対する影響

	症例 (n) (%)	対照 (n) (%)	共通OR推定値 (95%CI)	p
7日以内	1 (25)	4 (50)	0.091 (0.001 - 5.9554)	0.2611
投与開始後 8日以上	0 (0)	2 (25)	0	0.8383
出生までの期間	不明 3 (75)	2 (25)		
合計	4	8		

※共通OR推定値は、性別・胎児数・サーファクタント投与、症状性動脈管閉存、交換輸血の有無で層別化し、母体ステロイド非投与例に対するORを算出

母体ステロイド投与例の投与時期の違いによる、非投与例に対するMP発症の共通OR推定値の有意な変動は見られなかった。

4. 極低出生体重児消化管機能障害例の生命予後・消化管機能予後に対する母体ステロイド投与の影響

4-1)全消化管機能障害例の予後に対する影響

4-1-1)母体ステロイド投与の有無による影響 (表16)

(表16)全消化管機能障害例の予後に対する母体ステロイド投与の影響

	死亡退院または短腸症候群あり (n)	生存退院かつ短腸症候群なし (n)	共通OR推定値 (95%CI)	p
あり	19 (38.8)	53 (37.3)	1.305 (0.434 - 3.925)	0.636
母体ステロイド 投与なし	26 (53.1)	79 (55.6)	1	
不明	4 (8.16)	10 (7.04)		
合計	49	142		

※共通OR推定値は、在胎週数(26未満or以上)・性別・SGA、脳室内出血の有無で層別化して算出

母体ステロイド投与例の非投与例に対する死亡退院または短腸症候群合併の共通OR推定値は 1.305(95%CI : 0.434-3.925)で、有意差は見られなかった。

4-1-2) 母体ステロイド投与の投与方法による影響 (表 17)

(表17) 全消化管機能障害症例の母体ステロイド投与例における投与方法の予後に対する影響

	死亡退院または短腸症候群あり (n)	死亡退院または短腸症候群なし (%)	生存退院かつ短腸症候群なし (n)	生存退院かつ短腸症候群なし (%)	共通 OR 推定値	95%CI	p
ベタメタゾン 12mg x 2	未完了	4 (21.1)	10 (18.9)	0.952	(0.746 - 1.242)	0.769	
	完了	11 (57.9)	27 (50.9)	1.787	(0.578 - 5.511)	0.312	
	超過	1 (5.26)	8 (15.1)	1	(1 - 1)	0.532	
	逸脱	0 (0)	3 (5.66)	0		0.408	
	不明	3 (15.8)	5 (9.43)				
合計	19		53				

※共通OR推定値は、在胎週数(26未満or以上)・性別・SGA、脳室内出血の有無で層別化し、母体ステロイド非投与例に対するORを算出

投与方法別母体ステロイド投与例の非投与例に対する死亡退院または短腸症候群合併の共通 OR 推定値に有意な変動は見られなかった。

4-1-3) 母体ステロイド投与の投与時期による影響 (表 18)

(表18) 全消化管機能障害症例の母体ステロイド投与例における投与時期の予後に対する影響

	死亡退院または短腸症候群あり (n)	死亡退院または短腸症候群なし (%)	生存退院かつ短腸症候群なし (n)	生存退院かつ短腸症候群なし (%)	共通 OR 推定値	95%CI	p
投与開始後 出生までの日数	7日以内	7 (63.6)	16 (59.3)	1.703	(0.308 - 9.42)	0.542	
	8日以上	1 (9.09)	4 (14.8)	1.295	(0.429 - 3.909)	0.646	
	不明	3 (27.3)	7 (25.9)				
	合計	11		27			

※共通OR推定値は、在胎週数(26未満or以上)・性別・SGA、脳室内出血の有無で層別化し、母体ステロイド非投与例に対するORを算出

母体ステロイド投与例の投与時期の違いによる、非投与例に対する死亡退院または短腸症候群合併の共通OR推定値の有意な変動は見られなかった。

D. 考察

周産期医療の進歩により極低出生体重児の救命率は改善している一方で、未熟性に起因する合併症については未だ解決すべき課題は多い。なかでも NEC、FIP、MRI、MP などの消化管合併症は、早産児・極低出生体重児の生命予後だけでなく長期予後に重大な影響を与えることがわかってきている。

母体ステロイド投与は、早産児の新生児死亡、RDS、IVH の発症頻度を減少させるため、在胎34週未満で早産が予測される場合

に推奨されているが、さらに、本研究班の奥山・大藤らは、母体ステロイド投与によるLBWIの消化管機能障害の減少を報告した。

我が国では、在胎34週未満で早産が予測される場合に、ベタメタゾン12 mg 1回を24時間ごとに2回筋肉内注射が日本産婦人科学会ガイドラインで推奨され、RDS発症抑制に関しては、ベタメタゾン投与から出産までの最適期間は投与開始後 24 時間以上7日間以内とされている。そして、2009年11月にベタメタゾン (リンデロン®) の保険適応が認可された。

本研究により、現在の我が国で推奨されている早産に対する母体ステロイド投与方法は、極出生体重児の消化管機能障害、特にNEC、FIPの発症も減少させることが確認された。

本研究班の早川らによれば、NEC、MRI の死亡退院率は対照群に比べ有意に高く (対照群;6.9%、NEC;38.6%、MRI;21.4%)、本研究においては、消化管機能障害発症例の生命予後・消化管機能予後に対する母体ステロイド投与による改善効果は見られなかった。これらは、母体ステロイド投与による消化管機能障害発症予防の重要性を示唆する。しかし、母体ステロイド投与の頻度は、消化管機能障害全症例群で41.0%、全対照群でさえ、54.4%と高くはなかった。さらに、2009年にベタメタゾン (リンデロン®) の保険適応が認可された後も投与頻度の明らかな増加を認めていない。早産の分娩時期の予測が困難な場合があることや、母体ステロイド投与の反復投与の是非に関する未だ解決されていない問題もあるが、一方で、本研究では、推奨投与方法未完了例にも消化管機能障害発症減少に対する効果が見られた。これらを踏まえて、母体ステロイド投与の投与頻度をさらに高めることが極低出生体重児の予後改善に重要であると考えられる。

E. 結論

現在の我が国で推奨されている早産に対する母体ステロイド投与は、極出生体重児の消化管機能障害、特に NEC、FIP の発症を減少させる。しかし、発症例に対する予後改善の効果は認められない。母体ステロイド投与の投与頻度は依然として高くないため、投与頻度をさらに高めることが極低出生体重児の予後改善に重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Wada Y, Nakamura T, Kaneshige M, Takahashi S, Fujinaga H, Tsukamoto K, Ito Y, Sago H. Evaluation of two glucose meters and interference corrections for screening neonatal hypoglycemia. *Pediatr Int.* 2014 Dec 1. doi: 10.1111/ped.12543. [Epub ahead of print]
- 2) Hayakawa M, Taguchi T, Urushihara N, Yokoi A, Take M, Fujinaga H, et al. Outcomes in VLBW infants with surgical intestinal disorders at 18 months of corrected age. *Pediatr Int.* 2015 in press
- 3) Hishikawa K, Fujinaga H, et al. Semilobar holoprosencephaly with congenital oropharyngeal stenosis in a term neonate. *AJP Rep.* 2015 in press

2. 学会発表

- 1) 井上毅信, 甘利昭一郎, 兼重昌夫, 和田友香, 藤永英志, 五石圭司, 塚本桂子, 中村知夫, 伊藤裕司, 中川聡. : 当院における先天性横隔膜ヘルニア患者の感音性難聴発症に関する検討. 第 117 回日本小児科学会, 愛知, 2014. 04. 11
- 2) 兼重昌夫, 甘利昭一郎, 井上毅信, 濱郁子, 和田友香, 藤永英志, 五石圭司, 塚本桂子, 兼重照未, 荒田尚子, 伊藤

裕司: 甲状腺自己抗体陽性妊婦から出生した正期産児の予後の検討. 第 50 回日本周産期・新生児学会, 千葉, 2014. 07. 15

- 3) 大島拓也, 和田友香, 井上毅信, 兼重昌夫, 濱郁子, 藤永英志, 塚本桂子, 五石圭司, 伊藤裕司, 堤義之, 飯塚有応, 左合治彦: 当院におけるガレン大動脈瘤に関する検討. 第 50 回日本周産期・新生児学会, 千葉, 2014. 07. 14
- 4) 甘利昭一郎, 井上毅信, 濱郁子, 兼重昌夫, 和田友香, 高橋重裕, 藤永英志, 五石圭司, 塚本桂子, 伊藤裕司, 金森豊, 左合治彦: 重症先天性横隔膜ヘルニアに対する選択的早期手術の有効性について. 第 50 回日本周産期・新生児学会, 千葉, 2014. 07. 14
- 5) 白石淳, 岡崎容子, 田附裕子, 武浩志, 田口智章, 藤永英志, 漆原直人, 横井暁子, 大橋研介, 早川昌弘, 奥山宏臣. 消化管機能障害を合併した極低出生体重児の腹部単純レントゲン所見の検討. 第 50 回日本周産期・新生児医学会. 平成 24 年 7 月 13 日~15 日 浦安市
- 6) 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, 大橋研介, 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. 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
- 7) 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. 平成 24 年 7 月 13 日~15 日 浦安市
- 8) 大橋研介, 漆原直人, 白石淳, 田口智章, 武浩志, 早川昌弘, 藤永英志, 横

- 井暁子, 奥山 宏臣消化管機能障害を合併した極低出生体重児の病理組織所見に関する検討. 第 50 回日本周産期・新生児医学会. 平成 24 年 7 月 13 日～15 日 浦安市
- 9) 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
- 10) 藤永英志, 武浩志, 白石淳, 早川昌弘, 田口智章, 漆原直人, 横井暁子, 大橋研介, 奥山宏臣, 低出生体重児の消化管機能障害に関する周産期背景因子の疫学調査研究班極低出生体重児の消化管機能障害発症と予後に対する多胎の関与について. 第 50 回日本周産期・新生児医学会. 平成 24 年 7 月 13 日～15 日 浦安市
- 11) 田附裕子, 岡崎容子, 白石淳, 漆原直人, 武浩志, 藤永英志, 横井暁子, 大橋研介, 早川昌弘, 田口智章, 奥山宏臣. 極低出生体重児の胎便関連性腸閉塞(MRI)における消化管穿孔の検討. 第 50 回日本周産期・新生児医学会. 平成 24 年 7 月 13 日～15 日 浦安市
- 12) 塚本桂子, 甘利昭一郎, 瀧郁子, 兼重昌夫, 宮原史子, 和田友香, 高橋重裕, 藤永英志, 五石圭司, 伊藤裕司: 硝子体手術を要した重症未熟児網膜症例の臨床像の検討. 第 5 9 回日本未熟児新生児学会, 愛媛県, 2014. 11. 11
- 13) 甘利昭一郎, 井上毅信, 瀧郁子, 兼重昌夫, 宮原史子, 和田友香, 高橋重裕, 藤永英志, 五石圭司, 塚本桂子, 伊藤裕司, 金森豊, 左合治彦: 本邦で初めて胎児鏡下バルーン気管閉塞術を行われて出生した、重症先天性横隔膜ヘルニアの 1 例. 第 5 9 回日本未熟児新生児学会, 愛媛県, 2014.11.11
- 14) 五石圭司, 伊藤裕司, 甘利昭一郎, 瀧郁子, 兼重昌夫, 宮原史子, 和田友香, 高橋重裕, 藤永英志, 塚本桂子: 高頻度振動換気法の使用実態についての全国調査結果. 第 5 9 回日本未熟児新生児学会, 愛媛県, 2014.11.11
- 15) 宮原史子, 井上毅信, 兼重昌夫, 西悠里, 藤野修平, 大島拓也, 長澤純子, 甘利昭一郎, 瀧郁子, 和田友香, 高橋重裕, 藤永英志, 塚本桂子, 五石圭司, 伊藤裕司: 全身骨所見を契機に新生児期に診断し得た Marshall Smith 症候群の 1 例. 第 5 9 回日本未熟児新生児学会, 愛媛県, 2014.11.11
3. 招請・教育講演
- 1) 藤永英志: 肺低形成関連疾患への iNO の有用性, 新生児 iNO 教育セミナー, 東京, 2014. 1. 25

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病理組織所見に関する検討

研究分担者 大橋研介 日本大学医学部小児外科 助手

研究要旨

【研究目的】近年、極低出生体重児に発症する壊死性腸炎(NEC)、胎便関連性腸閉塞(MRI)、特発性腸穿孔(FIP)、胎便性腹膜炎(MP)などの症例が問題となっている。これまで本邦においては極低出生体重児の消化管機能異常を発症した症例の病理組織所見は詳細な検討がされておらず、日本の現状を多施設共同研究で調査することを目的として本研究をおこなった。本年度は研究参加施設および登録症例が増加したため、多施設共同研究としてより質の高い研究を行うことが可能となった。

【研究方法】2003年1月～2012年12月に新生児集中治療室および小児外科を擁する国内主要14施設に入院をした極低出生体重児のうち、NEC、MRI、FIP、MPなどの消化管機能異常を呈した症例の病理組織所見について後方視的に調査をした。対象症例のうち手術の際に腸管組織が得られた症例から、神経節細胞異常の有無、炎症細胞浸潤の有無、組織壊死の有無、筋層欠損の有無、細菌・真菌浸潤の有無、腸管浮腫・うっ血の有無について調査票形式でデータを収集し統計学的検討を行った。また病理組織所見に影響を与える可能性のある周産期因子との関連を検討した。

【研究結果】国内14施設から、対象症例310例のデータを収集した。対象症例の疾患内訳は、NEC 59例、MRI 56例、FIP 72例、MP 14例、その他 9例であった。対象症例のうち手術の際に腸管の病理組織所見が得られた割合は104/310例(34%)と約1/3の症例で病理組織が採取されていた。その内訳はNEC:42/59例(71%)、FIP:33/72例(46%)、MRI:17/56例(30%)、MP:7/14例(50%)、その他:5/9例(56%)でありNECにおいて比較的多くの組織が得られた($P<0.05$)。病理組織において神経節細胞の異常を認めた症例はNEC:1/42例(2%)、FIP:3/33例(9%)、MRI:2/17例(12%)、MP:1/7(%)、その他:0/5(0%)と全群において少なかった($P=0.62$)。炎症細胞浸潤はNEC:35/42例(83%)、FIP:24/33例(72%)、MRI:8/17例(47%)、MP:6/7(86%)、その他:2/5(40%)とNEC,MP群において多くの炎症細胞浸潤が見られた($P<0.05$)。組織壊死はNEC:32/42例(76%)、FIP:13/33例(39%)、MRI:2/17例(12%)、MP:5/7(71%)、その他:3/5(60%)でありNEC,MP群に多く見られた($P<0.05$)。筋層欠損はNEC:6/42例(14%)、FIP:15/33例(45%)、MRI:4/17例(23%)、MP:1/7(14%)、その他:1/5(20%)で観察され、各群に有意差はなかった($P=0.056$)。細菌・真菌浸潤はNEC:6/42例(14%)、FIP:1/33例(3%)、MRI:0/12例(0%)、MP:0/7(0%)、その他:1/5(20%)とNECに多くみられた($P<0.05$)。腸管浮腫・うっ血所見はNEC:29/42例(69%)、FIP:21/33例(63%)、MRI:10/17例(59%)、MP:6/7(86%)、その他:2/5(40%)で観察され、各群に有意差はなかった($P=0.732$)。周産期因子と病理の関連では、妊娠高血圧を合併した母体から出生した児において筋層欠損が多いという結果が得られた。($P<0.01$)

【結論】本研究結果からNEC, FIP, MRIは病理学的にも異なった疾患群である可能性が示唆された。

A. 研究目的

近年、周産期医療の進歩により極低出生体重児の救命率は著しく向上している。しかし壊死性腸炎（NEC）、胎便関連性腸閉塞（MRI）、特発性腸穿孔（FIP）、胎便性腹膜炎（MP）といった早産児、極低出生体重児に多く合併する消化管疾患は、一旦発症すると生命予後だけでなく成長・発達と言った長期予後をも左右する。しかしこれら消化管疾患はその希少性から発症原因や病態の解明に関する研究は充分に行われてこなかった。本研究では多施設共同により、極低出生体重児の NEC、MRI、FIP、MP などの消化管疾患症例を集積し、開腹手術の際に得られた腸管の病理組織所見を検討することを目的とした。

B. 研究方法

新生児集中治療室、小児外科を擁する国内主要 14 施設（大阪府立母子保健総合医療センター、神奈川県立こども医療センター、九州大学病院、国立成育医療研究センター、静岡県立こども病院、名古屋第一赤十字病院、名古屋大学医学部附属病院、日本大学医学部附属板橋病院、兵庫医科大学、兵庫県立こども病院、宮城県立こども病院、茨城県立こども病院、京都府立医科大学病院）において、以下に示す 1) ～3) の条件を満たす NEC、MRI、FIP、MP を対象とした。

- 1) 2003 年 1 月 1 日～2012 年 12 月 31 日に器質的疾患を伴わない腸穿孔または腸閉塞に対して生後 28 日未満に開腹術を施行した症例。ドレナージのみ、非開腹症例は含まない。
- 2) 出生体重 1500g 以下。
- 3) 致死的染色体異常（13,18 トリソミー）は除く。

NEC、MRI、FIP、MP の定義は以下の 1) ～4) とした。

- 1) NEC：腸管の壊死性変化で、病態の本質は、腸管の未熟性、血行障害、腸内細菌叢の異常などを発症要因とする要因腸管の感染症である。病期分類は Bell 分類を基本とする。
- 2) FIP：組織学的大約および臨床上で壊死性腸炎を認めない限局性腸管穿孔で、壊死性腸炎との違いは発症後早期においては血液検査で炎症所見を認めず、肉眼的および組織学的に穿孔部周辺に炎症細胞浸潤を認めないことである。組織学的に筋層が途絶していることが多い。
- 3) MRI：腹部膨満および胎便排泄遅延を特徴とする機能的腸閉塞で、腹部 X 線像で腸ガス像の拡張と蛇行が認められ、注腸造影において下部腸管の狭小像あるいは microcolon を呈する。肉眼的にも結腸の狭小化と小腸に caliber change を認める。
- 4) MP：胎生期に何らかの原因により穿孔した腸管から腹腔内に漏出した胎便により引き起こされる無菌性の化学的腹膜炎であり、出生後、腸閉鎖症や腸軸捻転症などの閉塞性病変を認めることが多いが、閉塞性病変も穿孔部位も認めないこともある。

本研究は調査票形式で行った。開腹手術の際に腸管病理組織が得られた症例において、各施設で H-E 標本を作製し、各施設内病理医が以下の観察項目について所見の有無を判定した。観察項目は、疾患名、(穿孔部)組織所見の有無、神経節細胞の異常の有無、炎症細胞浸潤の有無、組織壊死の有無、筋層欠損の有無、細菌／真菌浸潤の有無、その他所見の有無とした。また周産期因子と病理組織の関連を検討するため、以下の項目を比較検討した。a. 神経節細胞の異常の有無と出生体重。b. 炎症細胞浸潤と血液検査所見（白血球数、血小板数、CRP 値）。c. 組織壊死と発症日齢・手術日齢。d. 筋層

欠損と妊娠高血圧症および出生体重。e. 腸管浮腫と腹部レントゲン写真における gasless 所見。

統計学的検討について、名義変数はカイ二乗検定またはFisherの直接確率法を用いて疾患毎にP値を算出した。周産期因子と病理組織の比較にはMann-Whitney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 (表 1)

1. 対象症例

国内 14 施設から対象疾患 310 例のデータを収集した。内訳は、NEC 59 例、MRI 56 例、FIP 72 例、MP 14 例、その他 9 例であった。

2. 穿孔部組織所見の有無 (表 1)

対象となった 310 例中、開腹手術の際に腸管組織所見が得られた症例は 104 例(34%)だった。その内訳は NEC:42/59 例(71%), FIP:33/72 例(46%), MRI:17/56 例(30%), MP:7/14(50%), その他:5/9(56%)であり、NEC で比較的多く組織所見が得られた ($p<0.05$)。

3. 神経節細胞の異常 (表 1)

病理組織が得られた症例の中で、神経節細胞の異常を認めた症例は NEC:1/42 例(2%), FIP:3/33 例(9%), MRI:2/17 例(12%), MP:1/7(14%), その他:0/5(0%)と全群において少なかった ($P=0.62$)。

4. 炎症細胞浸潤の有無 (表 1)

腸管壁内への炎症細胞浸潤が見られた症例は NEC:35/42 例(83%), FIP:24/33 例(72%), MRI:8/17 例(47%), MP:6/7(86%), その他:2/5(40%)であった。NEC,MP 群において多くの炎症細胞浸潤が見られた ($P<0.05$)。

5. 組織壊死の有無 (表 1)

腸管組織の壊死は NEC:32/42 例(76%), FIP:13/33 例(40%), MRI:2/17 例(12%), MP:5/7(71%), その他:3/5(60%)と NEC, MP 群に多く見られた ($P<0.05$)。

6. 筋層欠損の有無 (表 1)

腸管固有筋層の欠損は NEC:6/42 例(14%), FIP:15/33 例(45%), MRI:4/17 例(23%), MP:1/7(14%), その他:1/5(20%)で観察された。FIP にやや多い傾向があるが、統計学的に各群に有意差は見られなかった ($P=0.056$)。

7. 細菌・真菌浸潤の有無 (表 1)

腸管壁内への細菌・真菌浸潤は NEC:6/42 例(14%), FIP:1/33 例(3%), MRI:0/17 例(0%), MP:0/7(0%), その他:2/5(40%)とその他の群で多く見られたが($P<0.05$)、NEC,FIP,MRI に違いは見られなかった。

8. 腸管浮腫・うっ血 (表 1)

腸管浮腫またはうっ血所見は NEC:29/42 例(69%), FIP:21/33 例(63%), MRI:10/17(59%), MP: 4/7(57%), その他:2/5(40%)と各群で比較的多く観察され違いはなかった($P=0.732$)。

9. その他の所見

NEC において高度の循環障害性変化および潰瘍性病変を伴う症例を各 1 例認めた。その他の群においてムコール真菌の浸潤を 1 例、小腸重積を各 1 例認めた。

10. 周産期因子と病理組織所見の検討 (表 2)

a. 神経節細胞の異常を認める群の出生体重は $833 \pm 280g$ 、異常を認めない群の出生体重は $745 \pm 330g$ であり差を認めなかった ($P=0.82$)。

b. 組織への炎症細胞浸潤を認める症例の手術前の血中白血球数お

- よび血小板数に違いを認めなかった ($P=0.66$, $P=0.17$)。しかし CRP 値は、炎症細胞浸潤を認める群において 2.89 ± 4.0 mg/dl、炎症細胞浸潤を認めない群が 0.97 ± 2.2 mg/dl と有意に低かった ($P=0.027$)。
- c. 組織壊死を認める症例の発症日齢は 14.1 ± 15.0 であり、組織壊死を認めない症例の発症日齢は 7.4 ± 8.3 日と有意に早期であった ($P<0.05$)。しかし手術日齢に有意差はみられなかった ($P=0.121$)。
- d. 筋層欠損を認める群においては、母体妊娠高血圧を合併している症例が 6/17 例(35%)あり、筋層欠損を認めない群では妊娠高血圧症を合併している症例は 3/54 例(5.6%)と有意に低かった($P<0.05$)。2 群間に出生体重の差はみられなかった($P=0.23$)。
- e. 腸管の浮腫・うっ血を認める症例に腹部レントゲン写真で gasless 像を合併する症例が 6/59 例(10%)みられた。しかし浮腫うっ血を認めない症例に gasless 像を合併するは 0/32 と皆無だった($P=0.067$)。

表 1. 組織所見結果

項目	全症例 (N=310)	NEC (N=59)	FIP (N=72)	MRI (N=56)	MP (N=14)	その他 (N=9)	P値*	
穿孔部組織所見	なし	206 (66%)	17 (29%)	39 (54%)	39 (70%)	7 (50%)	4 (44%)	p<0.05
	あり	104 (34%)	42(71%)	33 (46%)	17 (30%)	7 (50%)	5 (56%)	
	不明							
#神経節細胞の異常	なし	77 (74%)	29 (69%)	24 (72%)	14 (82%)	5 (71%)	5 (100%)	p=0.62
	あり	7 (7%)	1 (2%)	3 (9%)	2 (12%)	1 (14%)	0 (0%)	
	不明	20 (19%)	12 (29%)	6 (18%)	1 (6%)	1 (14%)	0 (0%)	
炎症細胞の浸潤	なし	21 (20%)	3 (7%)	7 (21%)	9 (53%)	0 (0%)	2 (40%)	p<0.05
	あり	75 (72%)	35(83%)	24 (72%)	8 (47%)	6(86%)	2 (40%)	
	不明	8 (8%)	4 (9%)	2 (6%)	0 (0%)	1 (14%)	1 (20%)	
組織壊死	なし	47 (45%)	9 (21%)	20 (60%)	15 (88%)	1 (14%)	2 (40%)	p<0.05
	あり	55 (53%)	32(76%)	13 (40%)	2 (12%)	5(71%)	3(60%)	
	不明	2 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (14%)	0 (0%)	
筋層欠損	なし	61 (59%)	26 (62%)	14 (42%)	13 (76%)	5 (71%)	3 (60%)	p=0.056
	あり	27 (26%)	6 (14%)	15 (45%)	4 (23%)	1 (14%)	1 (20%)	
	不明	16 (15%)	10 (24%)	4 (12%)	0 (0%)	1 (14%)	1 (20%)	
細菌/真菌の浸潤	なし	75 (72%)	24 (57%)	26 (79%)	16 (94%)	6 (86%)	3 (60%)	p<0.05
	あり	9 (9%)	6 (14%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	2(40%)	
	不明	20 (19%)	12 (29%)	6 (18%)	1 (6%)	1 (14%)	0 (0%)	
浮腫/うっ血	なし	31 (30%)	12 (29%)	9 (27%)	5 (29%)	2 (29%)	3 (60%)	p=0.732
	あり	66 (63%)	29 (69%)	21 (63%)	10 (59%)	4 (57%)	2 (40%)	
	不明	7 (7%)	1 (2%)	3 (9%)	2 (12%)	1 (14%)	0 (0%)	

表2. 周産期因子と病理所見

a.	神経節細胞異常あり	神経節細胞異常なし	P
出生体重	833±280g	745±330g	0.82
<hr/>			
b.	炎症細胞浸潤あり	炎症細胞浸潤なし	P
WBC	15724±13007	15708±17352	0.66
PLT	16.3±8.7	18.8±11.2	0.17
CRP	2.89±4.0	0.97±2.2	0.027
<hr/>			
c.	組織壊死あり	組織壊死なし	P
発症日齢	14.1±15.0	7.4±8.3	0.024
手術日齢	15.1±15.3	9.4±9.0	0.121
<hr/>			
d.	筋層欠損あり	筋層欠損なし	P
PIHあり	6(35%)	3(5.6%)	0.0035
PIHなし	11	54	
出生体重	832±232g	842±269	0.23
<hr/>			
e.	浮腫・うっ血あり	浮腫・うっ血なし	P
gaslessあり	6(10%)	0(0%)	0.067
gaslessなし	53	32	

D. 考察

極低出生体重児の消化管機能障害における腸管病理組織所見は、その希少性から大規模な検討が困難であった。今年度の研究では、登録症例数が増加した事で昨年と比較し統計学的に価値の高い検討が可能となった。

穿孔部組織所見の有無については昨年と変わらず NEC において多く標本が採取されていた。NEC の病態では手術の際に壊死腸管を大量に切除する必要があり、結果病理標本が多いものと考えられる。しかし完全に壊死に陥った腸管の組織学的検討は困難であり今後の課題でもある。FIP や MRI においても多くの症例では回腸瘻が造設されており、造設の際に病変部を切除し病理標本として提出すべきであるが、本邦では標本摂取率が低い。病態解明のためにも今後は本研究班内外で啓蒙すべきであると考えられる。

神経節細胞の異常の有無について、昨年同様にすべての群で少ない結果となった。ただし異常を認めた 7 例中 3 例が FIP であることから FIP と関連のある可能性もある。しかし異常と判断した 7 例中 4 例は同一施設からの登録である事から、低い陽性率を鑑みると有意な結果とは言えない。神経節細胞の異常に関する評価基準を決め、各施設間での評価を統一させる必要がある。尚、国際的に未熟児における神経節細胞の異常に関する評価基準は存在しないため本研究班で作成・発信することが必要である。また神経節細胞に異常を認めた 7 例がより未熟であると仮定し、異常を認めない群と出生体重を比較したが差はみられなかった。神経節細胞の異常は、児の未熟性のみで決まるのではないと考えられる。

炎症細胞浸潤の有無については、昨年と同様に NEC および MP で有意に観察された。ただし FIP(72%)や MRI(42%)においても、炎症細胞浸潤はみられていることか

ら炎症細胞浸潤が、病因の一つであるのか、それとも病態が進行した結果起きているのか判断は難しい。そこで本年度は手術直前の炎症に關与する血液検査値との関連を検討したところ、CRP 値で関連がみられた。通常の生体反応として CRP 上昇がみられるのは炎症の発生後 24 時間以上経過してからであることが多く、本結果を鑑みるに、各症例で発症後長時間が経過していることで全身の炎症反応や組織への炎症細胞浸潤が 2 次的に起きている可能性がある。早期診断・早期手術を行う事でより正確な病理所見が検討できると考えられるだろう。

組織壊死は NEC および MP において有意に認めた。NEC の定義からも当然の結果ではあるが、この結果の意味するところは、相対的に FIP や MRI では組織壊死が有意に少ない点である。非炎症的な病態であると言われる FIP や MRI の病態解明に重要な所見である。MP においては腹膜炎という疾患の性質上、炎症細胞浸潤や組織壊死を認めることは避けられず結果の意義は不明である。本年度は組織壊死と疾患発症日齢、および手術日齢との検討を行ったところ、疾患発症日齢との関連がみられた。これは組織壊死の顕著な NEC の発症日齢が遅いことと同義と考えられる。しかし FIP や MRI においても発症が遅い症例は組織壊死が進行している可能性が高いという裏付けになるのかもしれない。

FIP で多いと言われる筋層欠損について、今回の検討では統計学的な有意差を証明するには至らなかったが、FIP では他の疾患と比較しより多くの症例(45%)で観察された。ただし昨年度より陽性率が低下しており、神経節細胞異常所見と同様に筋層欠損の定義を確立し、診断基準を決定する必要があると考えられる。尚、本年度の検討では妊娠高血圧症 (PIH) を合併している母体から出生した児において有意に筋層欠損症例が多いという結果が得られた (表 2)。PIH に

伴う胎児血流異常・低下が筋層欠損の一因となった可能性がある。すなわち筋層欠損がその一因と言われる FIP は胎児期の血流異常によってもたらされる可能性がある。また PIH は SGA や MRI のリスクではあるが、FIP のリスクとは証明されておらず本研究結果と矛盾を伴う。特に胎児血流の異常は出生時体重の差に繋がると考えられるが、今回の検討では筋層欠損の有無と出生時体重に関連はみられなかった。今後のさらなる検討が必要である。

細菌・真菌の腸管壁内浸潤に関してはその他の疾患群において有意に認められた。その他の疾患群には Mucor 症などの感染疾患が含まれるためであろう。また感染が関与すると言われる NEC においては、6/42 例 (14%) で認めた。NEC の多くの症例では同所見が見られないことから、細菌浸潤と NEC は異なった病態である可能性が高い。むしろ白石らが唱える Candida Infiltrating Perforation などの NEC と類似した疾患が本研究の陽性例に含まれている可能性があり注意を要する。

腸管の浮腫・うっ血についてはすべての群で 60%程度の陽性率と類似した結果となった。低出生体重児において出生後早期に腹部単純レントゲン写真で gasless を呈する症例がみられるが、消化管障害との関連は不明である。そこで病理組織所見で浮腫・うっ血がみられた症例において gasless 所見の有無を検討したところ、6/59 例に gasless がみられた。一方、浮腫・うっ血のない症例では gasless を呈した症例はみられなかった(0/32 例)。有意ではないが(P=0.067)、gasless の原因が腸管浮腫やうっ血によってもたらされている可能性を示しており興味深い。今後のさらなる検討が必要である。

E. 結論

極低出生体重児の消化管障害における腸管病理組織所見に関して、これまで小規模

の研究はあるが、多施設共同研究として多くの症例が検討されたことはなく、今回の研究で得られた結果は非常に価値が高いと考えられる。特に NEC と FIP または MRI が組織学的に明らかな違いが観察されたことは有意義な結果であった。また各疾患群の病理学的所見と周産期因子の関連が示された事は、病態解明のみならず、早期診断・早期治療を行う上でも有意義な結果であると考えられた。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - 1) Kensuke Ohashi, Tsugumichi Koshinaga, Toshifumi Hosoda, et al. Histological findings of intestinal disorders in extremely low birth weight infants. How thin their intestines are? 47th annual meeting of Pacific Association of Pediatric Surgeon. May 25-29, 2014. Banff.
 - 2) 大橋研介, 漆原直人, 白石淳, 田口智章, 武浩志, 早川昌弘, 藤永英志, 横井暁子, 奥山 宏臣. 消化管機能障害を合併した極低出生体重児の病理組織所見に関する検討. 第 50 回日本周産期・新生児医学会. 平成 26 年 7 月 13 日～15 日 浦安市.
 - 3) 大橋研介, 小野賀功, 後藤俊平他. 新生児臍部ストーマ造設法の”tips and tricks”. 第 51 回日本小児外科学会学術集会. 平成 26 年 5 月 8 日～10 日, 大阪.
 - 4) 大橋研介, 前岡瑛里, 小野賀功他. 空

腸瘻腸液の肛門側注入自動化の試み.
第 44 回日本小児外科代謝研究会. 平
成 26 年 10 月 31 日, 兵庫.

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における短腸症候群・腸瘻造設部位・
血液浄化療法と生命予後に関する検討

研究分担者 天江新太郎 宮城県立こども病院外科 科長

研究要旨

【研究目的】：特発性腸管穿孔（FIP）、胎便性腹膜炎（MP）、胎便関連腸閉塞（MRI）、壊死性腸炎（NEC）は極低出生体重児に発生する重篤な合併症である。本研究ではこれらの疾患で手術を施行された極低出生体重児における短腸症候群（SBS）、腸瘻造設状態と生命予後および全身管理としての血液浄化療法の関連について検討を行うことを目的とした。

【研究方法】：対象はNICU・小児外科を有する国内13施設において、2003年1月1日～2012年12月31日の期間にFIP、MP、MRI、NECなどの診断で開腹術が行われた極低出生体重児（以下、対象群）である。これらの症例のSBS合併例、SBSと類似の状態である腸瘻造設症例の生命予後について検討した。また、これらの症例における発症前後の血液浄化療法と生命予後の関連についても検討した。

【研究結果】：SBS発生率は、全対象577例では6例（1.04%）であり、対象210例では4例（1.90%）、Matched control（MC）367例では2例（0.54%）であった。6例の予後は5例が死亡退院であり不良であった。腸瘻造設部位は、回腸がFIP42例、MP3例、MRI37例、NEC31例、その他4例の計117例であり、空腸はFIP2例、MP2例、MRI3例、NEC14例の計21例であった。腸瘻造設部位別の死亡退院率は、回腸瘻24.8%、空腸瘻47.6%、小腸瘻33.3%、結腸瘻0%であった。空腸瘻は回腸瘻に比べ有意に高い死亡退院率であった。腸瘻閉鎖率、閉鎖時日齢・体重はいずれも有意差は認められなかったが、腸瘻造設後の経腸栄養100ml/kg/day到達日齢は、回腸瘻では46.9±46.3日、空腸瘻では92.0±101.7日であり回腸瘻で有意に到達日齢が低かった。

回腸瘻と空腸瘻のそれぞれの閉鎖の有無と予後については、閉鎖ありの死亡退院率は6.9%と14.3%、閉鎖なしは88.0%と100%であり有意に閉鎖ありの死亡退院率が低かった。

腸瘻造設例における血液浄化療法（交換輸血）の施行状況と予後は、出生後から発症前の対象204例では9例（4.4%）、MC367例では6例（1.6%）が施行されており、対象において有意に施行されていた。発症後は対象において198例中6例（3.0%）に施行されていた。対象の発症前交換輸血は9例中8例が腸瘻造設症例であり、発症後は全例が腸瘻造設例であった。発症前交換輸血例の死亡退院率は対象では55.6%、MCでは16.7%であったが有意差は認められなかった。発症後交換輸血例の死亡退院率50%であり、NECに限ると60%であった。

【結論】 極低出生体重児のFIP、MP、MRI、NEC症例においては、短腸症候群、回腸・空腸瘻の長期化は生命予後を悪化させる要因であると考えられた。また、発症前・発症後ともに交換輸血の適応となるような症例も生命予後が不良であると考えられた。

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。特に特発性腸管穿孔 (focal intestinal perforation ; FIP)、胎便性腹膜炎 (meconium peritonitis ; MP)、胎便関連腸閉塞 (meconium-related ileus ; MRI)、壊死性腸炎 (necrotizing enterocolitis ; NEC) 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。

本研究では多施設共同により、極低出生体重児の FIP、MP、MRI、NEC 症例を集積して、これらの症例に合併する更なる消化管機能低下状態 (短腸症候群、回腸瘻、空腸瘻) が生命予後に及ぼす影響について検討をした。

B. 研究方法

新生児集中治療室 (NICU)、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、茨城県立こども病院、宮城県立こども病院) おいて、以下に示す 1) ~3) の条件を満たす FIP、MP、MRI、NEC 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) 致死性染色体異常 (13,18 トリソミー) は除く。

NEC、FIP、MRI、MP 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 : 胎生期に何等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みとめることが多いが、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 Matched control (MC : 週数 \pm 1 週と体重 \pm 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、短腸症候群の有無、腸瘻造設部位、腸瘻造設後 100ml/kg/day までの到達日齢、腸瘻閉鎖の有無、死亡退