

院の有無、発症前交換輸血の有無、発症後血液浄化療法の有無である。

C. 研究結果

国内 13 施設から、MC 367 例、FIP 72 例、MP 14 例、MRI 56 例、NEC 59 例、その他 9 例のデータを収集した。

1. 症例における SBS 発生率

研究期間内の対象と MC を合わせた 577 例における SBS 発生率は 6 例 (1.04%) であり、対象 210 例 4 例 (1.90%)、MC 367 例中 2 例 (0.54%) であった (表 1)。対象と MC の SBS 発生率に有意差は認められなかった (χ^2 乗検定, $p=0.121$)。しかし、6 例のうち退院時死亡は 5 例であり生命予後不良であった。

表1: 短腸症候群の合併

	SBS	non-SBS	total
FIP	1	71	72
MP	0	14	14
MRI	0	56	56
NEC	2	57	59
その他	1	8	9
MC	2	365	367
total	6	571	577

表2: 疾患と腸瘻造設部位の検討

ストーマ造設部位	FIP	MP	MRI	NEC	その他	total
回腸	42	3	37	31	4	117
空腸	2	2	3	14	0	21
小腸	1	0	4	6	1	12
結腸	0	2	0	0	0	2
計	45	7	44	51	5	152

MC: Matched control

2. 疾患と腸瘻造設部位 (表2)

SBSについては、対象とMCを合わせた577例中僅かに6例であり予後が不良である以外は検討することが困難であった。そこで、短腸症候群と同様に消化吸収面積が減少する回腸瘻症例、空腸瘻症例について検討した。回腸瘻はFIP 42例、MP 3例、MRI 37例、NEC 31例、その他4例の計117例であった。空腸瘻はFIP 2例、MP 2例、MR I3例、NEC 14例の計21例であった。回腸か空腸か判別不明であった小腸瘻が12例、結腸が2例であった。腸瘻造設部位の記載がない症例はFIP 27例、MP 7例、MRI 12例、NEC 9例、その他4例の計58例であった。MCでは腸瘻造設症例は皆無であった。

3. 腸瘻造設部位と生命予後の関係 (図1)

腸瘻造設部位別の死亡退院率は、回腸瘻24.8% (29例/117例)、空腸瘻47.6% (10例/21例)、小腸瘻33.3% (4例/12例)、結腸瘻0% (0例/2例) であった。NEC、MP、MRI、FIPで腸瘻造設部位の記載がなかった58例では死亡退院率は15.5% (9例/58例) であり、MCでは死亡退院率が6.8% (25例/367例) であった。回腸瘻117例と空腸瘻21例では、空腸瘻で有意に高い死亡退院率が認められた (χ^2 乗検定, $p=0.035$)。短腸症候群6例では腸瘻造設例は2例、非造設例が4例 (2例はMC) であり、FIPで回腸瘻を造設した1例のみが生存退院していた。

4. 腸瘻造設後の経腸栄養100ml/kg/day到達日齢 (図2)

当該項目で記載のあった回腸瘻94例と空腸瘻14例を検討した。回腸瘻では到達平均日齢

は46.9±46.3日、空腸瘻では92.0±101.7日であった。回腸瘻で有意に腸瘻造設後の経腸栄養が100ml/kg/dayに到達する日齢が低かった（Kruskal-Wallis test, P=0.009）。

図1: 腸瘻造設部位と生命予後

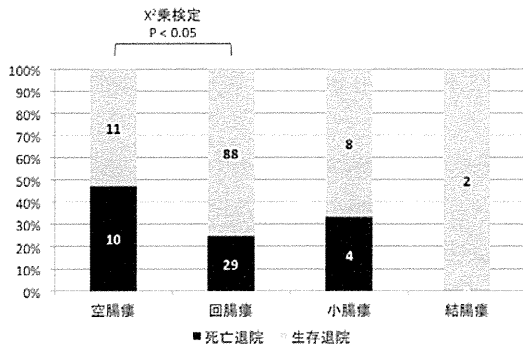
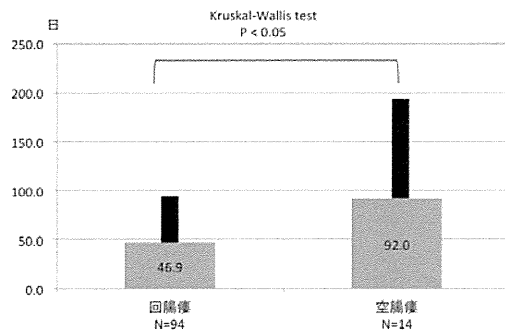


図2: 腸瘻造設後経腸栄養100ml/kg/day到達日齢



5. 腸瘻閉鎖率 (図3) と閉鎖時日齢・体重 (図4)

回腸瘻112例と空腸瘻20例の腸瘻閉鎖の割合を検討した。回腸瘻は閉鎖率86.6% (97例/112例)、空腸瘻は70.0% (14例/20例) であり、有意差は認められなかった (χ^2 乗検定, p = 0.456)。

腸瘻閉鎖時の日齢は、回腸瘻が124.4±81.6日、空腸瘻が107.1±63.0日で有意差は認められなかった (Kruskal-Wallis test, P=0.684)。腸瘻閉鎖時の体重についても回腸瘻が1.96±0.85 kg、空腸瘻が1.86±0.91 kgで有意差は認められなかった (Kruskal-Wallis test, P=0.759)。

図3: ストーマ閉鎖率

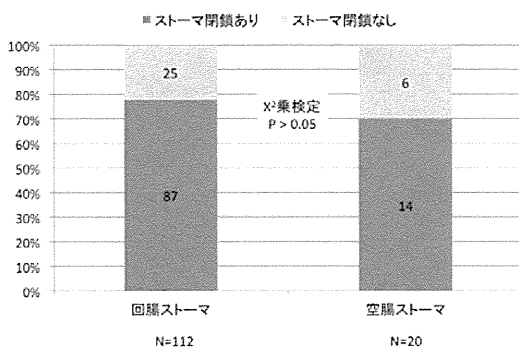
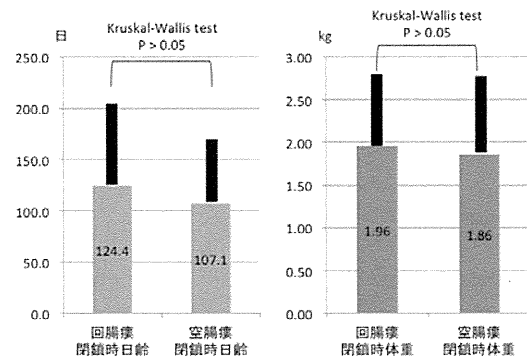


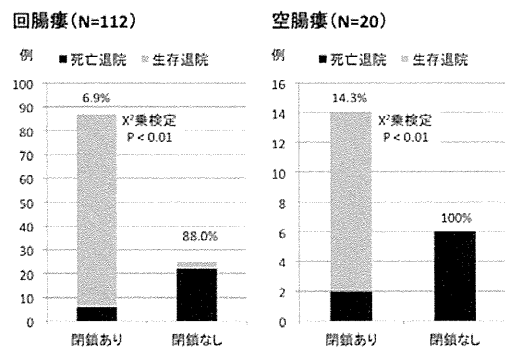
図4: 腸瘻閉鎖時日齢・体重



6. 腸瘻閉鎖の有無と死亡退院率

腸瘻閉鎖の項目の記載がなされていた回腸瘻112例と空腸瘻20例について閉鎖の有無と予後について検討した (図5)。回腸瘻では閉鎖ありの死亡退院率は6.9% (6例/87例)、閉鎖なしでは88.0% (22例/25例) であり、有意に閉鎖ありの死亡率が低かった (χ^2 乗検定, p < 0.01)。空腸瘻では閉鎖ありの死亡退院率は14.3% (2例/14例)、閉鎖なしでは100.0% (6例/6例) で

図5: 腸瘻閉鎖と死亡退院



あり有意に閉鎖ありの死亡率が低かった (χ^2 乗検定、 $p < 0.01$)。回腸瘻閉鎖なしと空腸瘻閉鎖なしの比較では有意差は得られなかった (χ^2 乗検定、 $p = 0.304$)。

7. 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（図6、7、8、9）

対象とMCで血液浄化療法（交換輸血）の施行状況を検討した（図6）。出生後から発症前における交換輸血は、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 (χ^2 乗検定、 $p = 0.047$)。発症後は対象においてのみ198例中6例（3.0%）に施行されていた。

腸瘻造設例との関係を検討した（図7）。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、発症後交換輸血は全例が腸瘻造設例であった。発症前・後のどちらにおいても交換輸血が施行されていた症例は空腸瘻2例、回腸瘻2例であった。

発症前交換輸血を施行された症例の予後であるが（図8）、対象では死亡退院率55.6%（5例/9例）であり、MCでは16.7%（1例/6例）であったが有意差は認められなかった (χ^2 乗検定、 $p = 0.132$)。発症後交換輸血を施行された症例の予後であるが（図9）、死亡退院率50%（3例/6例）であった。6例中5例はNEC症例であり、NECに限ると死亡退院率は60%であった。

図6: 対象(FIP, MRI, MP, NEC)とMCにおける交換輸血の施行状況

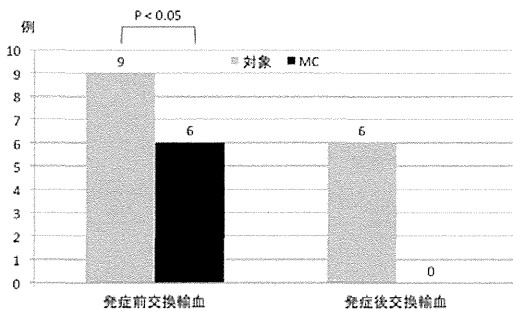


図7: 腸瘻造設例における交換輸血の施行状況

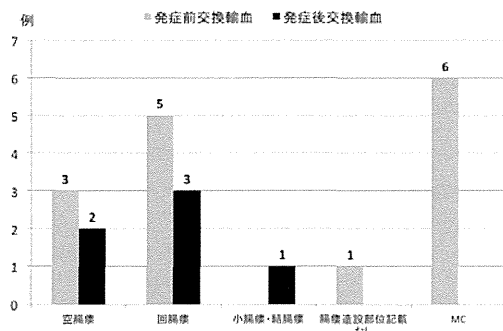


図8: 発症前交換輸血

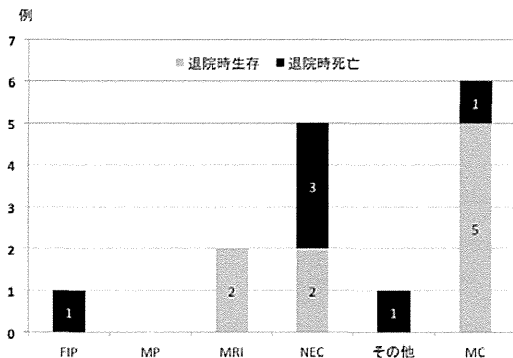
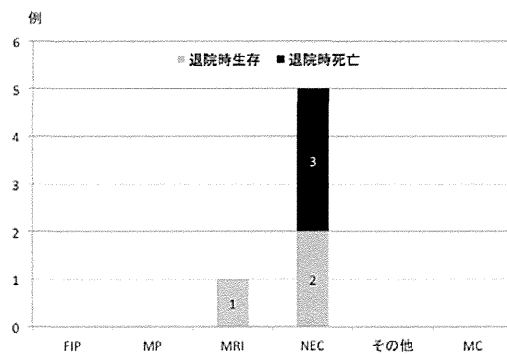


図9: 発症後交換輸血



D. 考察

今回の研究では、極低出生体重児の NEC、FIP、MRI、MP 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。

対象においても SBS の合併率は 1.9%であり、SBS の原因疾患として代表的な NEC のみでも 59 例中 2 例 (3.4%) と低い合併率であった。しかし、対象における短腸症候群合併例 4 例においては 3 例 (75%) が死亡しており生命予後は不良であった。

今回の検討では、SBS のみならず、極低出生体重児にとっては、水・電解質バランス、栄養障害を引き起こす回腸瘻と空腸瘻が造設された症例についても検討した。回腸瘻・空腸瘻ともに死亡退院率は高い値であったが、空腸瘻では回腸瘻よりも有意に死亡退院率が増加していた。回腸瘻・空腸瘻ともに腸瘻閉鎖率、閉鎖時日齢・体重の有意差は認められなかったものの、腸瘻造設後の経腸栄養については空腸瘻で時間を要する傾向が認められた。また、回腸瘻・空腸瘻ともに閉鎖できなかった場合の死亡退院率は閉鎖できた症例に比べて有意に高くなっていた。空腸瘻では閉鎖ありの死亡退院率は回腸瘻のそれよりも有意差はないが高い傾向が認められた。これらの結果からは、術後の消化吸収面積の減少した状態の遷延が生命予後を悪化させる要因であったと考えられた。

血液浄化療法 (交換輸血) は発症前に少ないながらも対象において MC より有意に施行されていた。また、発症前・発症後ともに交換輸血施行例が腸瘻造設症例に多く、死亡退院率が約 50%であることから、発症前・発症後に交換輸血の適応となるような全身状態であった場合には生命予後が不良であると考えられるべきである。

E. 結語

極低出生体重児の FIP、MP、MRI、NEC 症例においては、短腸症候群、閉鎖できない回腸瘻・空腸瘻は、生命予後を悪化させる要因であると考えられた。これらの症例では、通常の腸管不全以上に腸管の馴化を促進する必要があり腸管リハビリテーションをより積極的に行う必要があると考えられた。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は、生命予後が不良となる恐れがあることを念頭において管理を行うべき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

- 1) Wada M, Nishi K, Nakamura M, Kudo H, Yamaki S, Sasaki H, Sato T, Fukuzawa T, Tanaka H, Kazama T, Amae S, Nio M.: Life-threatening risk factors and the role of intestinal transplantation in patients with intestinal failure. *Pediatr Surg Int.* 29:1115-8. 2013
- 2) 天江新太郎、工藤博典、風間 理郎、中村恵美、佐藤智行：腸管不全関連肝機能障害に対する長期中心静脈栄養管理 ω3 系脂肪製剤の効果. *小児外科* 45 : 427-435, 2013
- 3) 天江新太郎：肝疾患に対する栄養療法. *小児の静脈栄養マニュアル* メディカルビュー社 東京 150-165, 2013
- 4) 天江 新太郎、福澤太一、岡村敦、工藤博典、風間理郎. : 静脈栄養製剤の問題点. *小児外科* 45 1319-1325, 2013

- 5) 天江新太郎、佐藤智行、風間理郎、中村恵美：低出生体重児における壊死性腸炎、限局性消化管穿孔．低出生体重児の外科 永井書店 大阪，124 - 130，2013
- 6) 天江新太郎：胃食道逆流症．小児科 54:379-388, 2013
- 7) 天江新太郎、風間理郎、工藤博典、中村恵美【在宅静脈経腸栄養 今日の進歩】 (Part-7) 短腸症候群に対する在宅栄養管理 短腸症候群(腸管不全)における在宅栄養管理．臨床栄養 別冊 JCN セレクト 8 198-203 2013
- 8) 天江新太郎、和田 基、中村恵美、工藤博典、風間理郎、佐藤智行、西 功太郎、山本聡史、佐々木英之、福澤太一、田中 拓、仁尾正記．：腸管不全関連肝機能障害 (IFALD) に対する ω3 系脂肪酸製剤の効果についての検討．日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 27 138-142 2013
- 9) 西 功太郎，仁尾 正記，和田 基，佐々木 英之，風間 理郎，工藤 博典，田中 拓，中村 恵美，天江新太郎：直腸肛門奇形術後の高度排便機能障害に対して antegrade continence enema 法を導入した 3 例．小児外科 46, 61-65, 2014

2. 学会発表

- 1) 天江新太郎 腹腔鏡下噴門形成術におけるプレジレット付縫合糸・水平マットレス縫合を用いた再発予防の工夫 さいたま医療ものづくりフォーラム 2014 平成 26 年 1 月 24 日 さいたま
- 2) 天江新太郎、福澤太一、岡村敦 小児における噴門形成術の治療成績 第 1 回日本臨床外科学会宮城県支部総会 平成 26 年 1 月 25 日 仙台
- 3) 天江新太郎、福澤太一、岡村敦 STEP の術前評価としてシネ MRI と消化管シンチを用いた短腸症候群の 1 例 第 44 回日本消化管機能研究会 平成 26 年 2 月 15 日 大阪
- 4) 天江新太郎、福澤太一、岡村敦、齋藤弘美 二分脊椎患児における排便管理の治療成績 第 31 回日本ストーマ・排泄リハビリテーション学会 平成 26 年 2 月 22 日 仙台
- 5) 天江新太郎、福澤太一、岡村敦 腸管不全における在宅静脈栄養管理についての検討 第 29 回日本静脈経腸栄養学会 平成 26 年 2 月 27 日～28 日 横浜
- 6) 天江新太郎、福澤太一、岡村敦 当院の Intestinal Rehabilitation Program における中心静脈栄養の現状と問題点についての検討 第 26 回日本小腸移植研究会 平成 26 年 3 月 15 日 栃木
- 7) 天江新太郎、福澤太一、岡村敦、角田文彦、虻川大樹 当科における小児潰瘍性大腸炎

- に対する回腸囊肛門吻合術の経験 第 25 回東北小児肝胆膵消化管研究会 平成 26 年 3 月 21 日 仙台
- 8) 天江新太郎、福澤太一、岡村敦 腸管不全に対する長期中心静脈栄養における血中微量元素の推移についての検討 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
- 9) 天江新太郎、福澤太一、岡村敦、坂井清英、竹本淳、相野谷優子 総排泄腔外反症における術後晩期合併症についての検討 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
- 10) 天江新太郎、福澤太一、岡村敦 当科における小児潰瘍性大腸炎に対する外科的治療の経験（ストーマ合併症と術後排便状況について） 第 28 回小児ストーマ・排泄管理研究会 平成 26 年 5 月 24 日 東京
- 11) 天江新太郎、福澤太一、岡村敦 鼠径ヘルニアに対する治療についての検討 第 12 回日本ヘルニア学会 平成 26 年 6 月 7 日 東京
- 12) 天江新太郎、福澤太一、岡村敦 腸管不全に対する長期中心静脈栄養における鉄過剰についての検討 第 51 回日本外科代謝栄養学会 平成 26 年 7 月 4 日～5 日 大阪
- 13) 天江新太郎、福澤太一、岡村敦 総排泄腔外反症における造瘻術後の月経についての検討 第 25 回日本小児外科 QOL 研究会 平成 26 年 10 月 18 日 東京
- 14) 天江新太郎、福澤太一、岡村敦 当院におけるオメガベンの使用経験と効果についての検討 第 44 回日本小児外科代謝研究会 平成 26 年 10 月 31 日 淡路
- 15) 天江新太郎、渡辺稔彦、和田基、金森豊、土岐彰 オメガベンの全国使用状況とその効果についての後方視的検討 第 44 回日本小児外科代謝研究会 平成 26 年 10 月 31 日 淡路
- 16) 天江新太郎、福澤太一、岡村敦 HPN における高カロリー輸液と脂肪乳剤の夜間同時投与法についての検討 第 29 回東北静脈経腸栄養研究会 平成 26 年 12 月 7 日 仙台

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

極低出生体重児の消化管機能障害における
出生後の抗生剤および抗真菌剤の投与に関する検討

研究分担者 矢内俊裕 茨城県立こども病院 小児外科 部長

研究要旨

【研究目的】 極低出生体重児における壊死性腸炎(NEC)、特発性腸穿孔(FIP)、胎便関連性腸閉塞(MRI)、胎便性腹膜炎(MP)などの消化管機能障害は新生児外科手術の対象疾患となるばかりでなく、患児の生命予後、長期予後に多大な影響を及ぼし、特に消化管穿孔例では救命率が低いのが現状である。本研究ではこれらの疾患について多施設共同による収集データの解析を行い、出生後の抗生剤および抗真菌剤の投与との関係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月に新生児集中治療室(NICU)と小児外科を擁する本研究参加14施設に入院した極低出生体重児のうち、開腹手術によってNEC、FIP、MRI、MPなどの消化管機能障害の所見が確認され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、これらの疾患の発症と出生後の抗生剤および抗真菌剤投与についての情報を収集し、解析を行った。尚、Matched Controlとして同一施設に入院し在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、症例対照研究を行った。統計学的検討はFisher's exact testを用い、 $p < 0.05$ を有意水準とした。

【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、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。症例対照比較の条件を満たすデータのみを使用した結果、NEC52例(対照102例)、FIP63例(対照124例)、MRI50例(対照97例)、MP13例(対照26例)を対象として検討を行った。出生後の抗生剤投与の有無は、NECで $p=1.000$ 、FIPで $p=0.412$ 、MRIで $p=1.000$ 、MPで $p=0.686$ であり、4疾患において有意差を認めなかった。出生後の抗真菌剤投与の有無は、NECで $p=0.598$ 、FIPで $p=0.310$ 、MRIで $p=0.579$ 、MPで $p=1.000$ であり、4疾患において有意差を認めなかった。尚、出生後から発症前に敗血症を併発した割合はMRIで24%(対照13%)であり、MRIに対照群と比して多い傾向があった。また、出生後に抗真菌剤を投与した割合はNECで81%(対照52%)であり、他疾患・対照群における30%前後の投与率に対して高率であった。

【結論】 今回の研究では、極低出生体重児のNEC、FIP、MRI、MPなどの消化管機能障害において出生後の抗生剤および抗真菌剤の投与が疾患発生を予防する因子ではないことが明らかとなった。また、抗生剤および抗真菌剤の投与を要する病態が疾患発生に関与しているともいえなかった。但し、出生後から発症前の敗血症がMRIに多い傾向や、NECの多数例で出生後に抗真菌剤を投与された傾向があることより、こうした病態が危険因子としても考慮されるべきかもしれない。

A. 研究目的

新生児外科手術における手技の向上を含めた周産期医療の進歩により低出生体重児の救命率は著しく向上してきたものの、極低出生体重児の未熟性に起因した合併症が課題となっている。その中でも壊死性腸炎(necrotizing enterocolitis; NEC)、特発性腸穿孔(focal intestinal perforation; FIP)、胎便関連性腸閉塞(meconium-related ileus; MRI)、胎便性腹膜炎(meconium peritonitis; MP)などの消化管機能障害は、患児の生命予後、長期予後に多大な影響を及ぼす。特にVLBWIsに合併したこれらの疾患においては、消化管穿孔例の外科的救命率が低いのが現状である。

本研究ではこれらの疾患について多施設共同による収集データの解析を行い、特に出生後の抗生剤および抗真菌剤の投与との関係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14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、京都府立医科大学病院、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、FIP、MRI、MP症例を対象とした。

- 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(±1週)と体重(±50g)を合わせた非手例)を設定し、症例対照研究を行った。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Fisher's exact testを用い、 $p < 0.05$ を有意水準とした。

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 14 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。症例の疾患内訳は、NEC 59 例、FIP 72 例、MRI 56 例、MP 14 例、その他(4 疾患に分類されなかった症例) 9 例であった。

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、症例対照比較を行うために、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、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。尚、分類不能症例については本研究の検討では対象外とした。

この結果、症例対照研究は NEC 52 例(対照 102 例)、FIP 63 例(対照 124 例)、MRI 50 例(対照 97 例)、MP 13 例(対照 26 例)を対象として検討を行った。

症例群と対照群の在胎週数は 26.6 ± 2.5 週、 26.6 ± 2.6 週で、出生体重は 789.6 ± 254.4 g、 794.0 ± 255.4 g で、マッチング変数とした在胎週数および出生体重は両群間で差を認めなかった。

2. 出生後の抗生剤投与と疾患発生

出生後の抗生剤投与が[あり/なし/不明(未記載も含む)]は、NEC 46/3/3 例(対照 90/6/6 例)、FIP 54/7/2 例(対照 111/9/4 例)、MRI 45/4/1 例(対照 83/8/6 例)、MP 9/3/1 例(対照 21/5/0 例)であり、4 疾患において有意差を認めなかった(表 1)。

尚、出生後に抗生剤投与が割合は、

NEC 88%(対照 88%)、FIP 86%(対照 90%)、MRI 90%(対照 86%)、MP 69%(対照 81%)であり、症例群・対照群を問わず 80%前後の多数例に何らかの感染症に対する治療のための抗生剤投与がされていた。

また、出生後から発症前に敗血症、髄膜炎、骨髄炎を併発したか否かの集計もしたが、敗血症を除いて、症例・対照ともに髄膜炎、骨髄炎を併発した例は 0~2 例であった。敗血症を併発した割合は、NEC 17%(対照 20%)、FIP 19%(対照 16%)、MRI 24%(対照 13%)、MP 0%(対照 0%)であり、MRI に対照群と比して敗血症が多い傾向があった。

表 1 出生後の抗生剤投与と疾患発生

疾患名	群	抗生剤		P
		あり	なし	
NEC	症例	46	3	1.000
	対照	90	6	
FIP	症例	54	7	0.412
	対照	111	9	
MRI	症例	45	4	1.000
	対照	83	8	
MP	症例	9	3	0.686
	対照	21	5	

3. 出生後の抗真菌剤投与と疾患発生

出生後の抗真菌剤投与が[あり/なし/不明(未記載も含む)]は、NEC 24/24/4 例(対照 42/53/7 例)、FIP 16/43/4 例(対照 43/77/4 例)、MRI 19/29/2 例(対照 31/58/8 例)、MP 3/9/1 例(対照 6/20/0 例)であり、4 疾患において有意差を認めなかった(表 2)。

尚、出生後に抗真菌剤投与が割合は、NEC 81%(対照 52%)、FIP 25%(対照 35%)、MRI 38%(対照 32%)、MP 23%(対照 23%)であり、NEC を除いて症例群・対照群とも 30%前後の投与率であるのに対し、

NEC では 81% の多数例で投与されていた。

表 2 出生後の抗真菌剤投与と疾患発生

疾患名	群	抗生剤		p
		あり	なし	
NEC	症例	24	24	0.598
	対照	42	53	
FIP	症例	16	43	0.310
	対照	43	77	
MRI	症例	19	29	0.579
	対照	31	58	
MP	症例	3	6	1.000
	対照	9	20	

D. 考察

極低出生体重児の出生数の増加とともに、NEC、FIP、MRI、MP などの消化管機能障害は増加傾向にある。周産期医療の進歩により極低出生体重児の救命率が向上しているものの、これらの疾患は患児の生命予後、長期予後に多大な影響を及ぼし、特に消化管穿孔例では救命率が低いのが現状である。

今回、極低出生体重児における NEC、FIP、MRI、MP などの消化管機能障害において、多施設共同による収集データの解析を行い、出生後の抗生剤および抗真菌剤の投与と疾患発生との関係を検討したが、有意差を認めなかった。

対照群も含めて極低出生体重児では、消化管機能障害以外でも呼吸器感染症などに対する治療のために抗生剤を投与されることが多い。また、抗生剤および抗真菌剤の予防的投与に関する施設間の方針の相違も収集データに関与してくると思われる。

但し、出生後から発症前の敗血症が MRI に多い傾向や、NEC の多数例で出生後に抗真菌剤を投与された傾向があることより、こうした病態が危険因子としても考慮されるべきかもしれない。

E. 結論

今回の研究では、極低出生体重児の NEC、FIP、MRI、MP などの消化管機能障害において出生後の抗生剤および抗真菌剤の投与が疾患発生を予防する因子ではないことが明らかとなった。また、抗生剤および抗真菌剤の投与を要する病態が疾患発生に関与しているともいえなかった。

各疾患の病態には未だ解明されていない部分も多いが、本研究班の解析結果を基に発症関連因子、病態、予後関連因子を把握し、各疾患の診療指針を確立することが必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fujisawa S, MUraji T, Sakamoto N, Hosaka N, Matsuda S, Kawakami H, Hirai M, Yanai T: Positive C4d staining of the portal vein endothelium in the liver of patients with biliary atresia: a role of humoral immunity in ongoing liver fibrosis. *Pediatr Surg Int* 30: 877-881, 2014
2. 中尾朋平、田中竜太、西岡絵理、加藤啓輔、吉見 愛、矢内俊裕、泉 維昌、岩崎信明、小池和俊、土田昌宏：エベロリムスが情緒・認知・対人面の改善をもたらした結節性硬化症の 1 例。日小会誌 118 : 1372-1375、2014
3. 濟陽寛子、連 利博、矢内俊裕、松田 諭、川上 肇、平井みさ子、藤木 豊：携帯電話のメールを利用した便色カラーカードによる胆道閉鎖症スクリーニング。日小外会誌 50 : 1017-1021、2014
4. 松田 諭、矢内俊裕、濟陽寛子、川上 肇、

平井みさ子、連 利博：小児の原発性腸腰筋膿瘍の1例. 日小外会誌 51:64-68、2015

4. 矢内俊裕、川上 肇：腹腔鏡下腎尿管摘除術：尿管異所開口を伴う低形成腎について. 臨泌 69：128-134、2015

2. 学会発表

1. 矢内俊裕、須田一人、坂元直哉、松田 諭、川上 肇、平井みさ子、連 利博. 臍部小切開アプローチによる乳幼児の胆道系手術 第117回日本小児科学会. 2014.4.11～13 名古屋市
2. 矢内俊裕、川上 肇、須田一人、坂元直哉、松田 諭、平井みさ子、連 利博. 非触知精巣の診断と治療方針 第117回日本小児科学会. 2014.4.11～13 名古屋市
3. 矢内俊裕、川上 肇、須田一人、小野健太郎、松田 諭、平井みさ子、連 利博. 膀胱尿管逆流症に対する内視鏡的注入療法の見直し：再発症例での尿管膀胱新吻合術時の所見を含めて 第51回日本小児外科学会. 2014.5.8～10 大阪市
4. 矢内俊裕、須田一人、小野健太郎、松田 諭、川上 肇、平井みさ子、連 利博. 臍部小切開アプローチによる小児外科手術の見直し 第51回日本小児外科学会. 2014.5.8～10 大阪市
5. 矢内俊裕、連 利博、須田一人、小野健太郎、松田 諭、川上 肇、平井みさ子. 日帰り手術の現状：小児病院での現状と展望 第51回日本小児外科学会. 2014.5.8～10 大阪市
6. 矢内俊裕. 小児外科領域における内視鏡外科手術の現状と未来 第23回日本小児泌尿器科学会. 2014.7.9～11 横浜市
7. 矢内俊裕、川上 肇、須田一人、小野健太郎、松田 諭、平井みさ子、連 利博、飯島佳織. 手術を受けた児の長期予後

総排泄腔異常を含む直腸肛門奇形における中長期予後：特に性・生殖機能について 第50回日本周産期・新生児医学会. 2014.7.13～15 浦安市

8. 矢内俊裕、松田 諭、須田一人、小野健太郎、川上 肇、平井みさ子、連 利博. 胆道拡張症における腹腔鏡下手術と臍部小切開アプローチ 第27回日本内視鏡外科学会. 2014.10.2～4
9. 矢内俊裕、須田一人、石川未来、小野健太郎、川上 肇、平井みさ子、連 利博. 漏斗胸に対する Ravitch 変法手術 第34回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会 淡路市
10. 矢内俊裕、須田一人、石川未来、小野健太郎、川上 肇、平井みさ子、連 利博. 副腎良性腫瘍に対する腹腔鏡下手術の有用性 第56回日本小児血液・がん学会. 2014.11.28～30 岡山市

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

消化管機能障害を呈した極低出生体重児の発症前腹部超音波検査の検討

研究分担者 古川泰三 京都府立医科大学小児外科 講師

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）、胎便性腹膜炎（Meconium Peritonitis ; MP）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 4 疾患の発症前における超音波検査所見を調査し、各疾患特有の所見を検討することにより早期発見が可能となることを目的とする。

【研究方法】国内11施設におけるNEC、FIP、MRI、MP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。観察項目は腹水貯留、腹水混濁、腸管壁肥厚、腸管拡張、腸管壁内ガス像、門脈ガスとした。統計学的検討については、4群間の比率をFisherの正確確率検定で解析した。有意水準は $p < 0.05$ とした

【研究結果】国内 11 施設から、2003 年から 2012 年の 10 年間に、極低出生体重児で発症した 4 疾患（FIP、MRI、NEC、MP）のデータを収集した。対象症例の疾患内訳は FIP 群 72 例、MRI 群 56 例、NEC 群 59 例、MP 群 14 例、その他 9 例、対照 367 例であった。その他（9 例）は単一疾患ではないため、比較検討の対象外とした。4 疾患の abd. Echo 施行率は平均 23.9%(48/201)と低く、各疾患では、FIP で 20.8%(15/72)、MRI で 16.1%(9/56)、NEC で 32.2%(19/59)、MP で 35.7%(5/14)であり、各疾患別でも abd. Echo 施行率は低かった。対照群（matched control）においては、367 例中エコー施行率は 0%(0/367)であった。

6 項目の所見のうち、FIP、NEC は腹水貯留の所見が最も多く、MRI では腸管拡張の所見が最も多かった。また腸管拡張の所見は MRI が他の 3 疾患に比べ有意に頻度が高いことがわかった。門脈ガスは NEC にしか認められない所見であったが、症例数が少なく、他の 3 疾患との有意差は認められなかった($p=0.0558$)。しかし頻度の高い傾向にはあると思われた。

【結論】今回の検討では、MRI における腸管拡張の所見が他の 3 疾患と比べて特徴的であることがわかった。超音波検査の施行率が上がることにより、疾患別の特徴的な所見が明らかになってくる可能性があり、今後も検討を続ける必要があると思われる。

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)、胎便性腹膜炎 (Meconium Peritonitis ; MP) 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。それぞれの病態別にその特徴をとらえ、いかに早期診断、早期対応できるかが課題である。

本研究では多施設共同により、極低出生体重児の NEC、FIP、MRI、MP 症例を集積して、特徴的な腹部超音波検査 (以下 abd. Echo) 所見を明らかにし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

軸捻転小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。

その他9例は、単一疾患ではないため、比較検討の対象外とした。

観察項目は腹水貯留、腹水混濁、腸管壁肥厚、腸管拡張、腸管壁内ガス像、門脈ガスとした。

統計学的検討については、4群間の比率をFisherの正確確率検定で解析した。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

1. 対象症例
2. 国内 11 施設から、2003 年から 2012 年の 10 年間に、極低出生体重児で発症した 4 疾患 (FIP、MRI、NEC、MP) のデータを収集した。対象症例の疾患内訳は FIP 群 72 例、MRI 群 56 例、NEC 群 59 例、MP 群 14 例、その他 9 例、対照 367 例であった。その他 (9 例) は単一疾患ではないため、比較検討の対象外とした。

1)各症例数における abd.Echo 施行の割合 (表 1)

4 疾患の abd.Echo 施行率は平均 23.9%(48/201)と低く、各疾患では、FIP で 20.8%(15/72)、MRI で 16.1%(9/56)、NEC で 32.2%(19/59)、MP で 35.7%(5/14)

であり、各疾患別でも abd.Echo 施行率は低かった。対照群 (matched control) においては、367 例中エコー施行率は 0%(0/367)であった。

表 1 各疾患における abd. Echo 施行率

	FIP	MRI	NEC	MP	matched control
症例数	72	56	59	14	367
abd.Echo	15 (20.8%)	9 (16.1%)	19 (32.2%)	5 (35.7%)	0 (0%)

2)各症例における abd.Echo 所見 (表 2)

表 2 のように、6 項目の所見のうち、FIP、NEC は腹水貯留の所見が最も多く、MRI では腸管拡張の所見が最も多かった。また腸管拡張の所見は MRI が他の 3 疾患に比べ有意に頻度が高いことがわかった。門脈ガスは NEC にしか認められない所見であったが、症例数が少なく、他の 3 疾患との有意差は認められなかった($p=0.0558$)。しかし頻度の高い傾向にはあると思われた。

表 2 各疾患における abd. Echo 所見

	FIP	MRI	NEC	MP	p
腹水貯留	10/15 (66.7%)	4/9 (44.4%)	12/19 (63.2%)	2/5 (40%)	0.5616
腹水混濁	0/15 (0%)	0/9 (0%)	2/19 (10.5%)	1/5 (20%)	0.306
腸管壁肥厚	1/15 (6.7%)	0/9 (0%)	2/19 (10.5%)	1/5 (20%)	0.6221
腸管拡張	1/15 (6.7%)	5/9 (55.6%)	2/19 (10.5%)	0/5 (0%)	0.0150*
壁内ガス	0/15 (0%)	0/9 (0%)	1/19 (5.3%)	0/5 (0%)	1
門脈ガス	0/15 (0%)	0/9 (0%)	5/19 (26.3%)	0/5 (0%)	0.0558
異常なし	3/15 (20%)	1/9 (11.1%)	0/19 (0%)	0/5 (0%)	0.1767

* 有意差($p<0.05$)あり

D. 考察

集計では、表 1 に示すように 4 疾患ともエコー施行率が低かった。最近では、超音波

検査器機の発達により新生児の腸管壁構造も詳細に描出することが可能となって来ている。また新生児壊死性腸炎における門脈ガス、腸管壁内ガスも超音波画像で描出できるようになってきている。超音波検査はXpのような被爆はなく、簡便な検査であり、短時間で施行すれば、低出生体重児に対しても低侵襲であると考えられるため、今後は積極的に行うべき検査であると考えられる。各疾患別に見ると腹水貯留の所見が4疾患ともに多く認められた(表2)が、MRIにおいては腸管拡張が他の3疾患よりも有意差を持って多く認められ、MRIに特徴的な所見と言えると考えられた。また、NECにおける壁内ガス、門脈ガスの所見は、検出率は高くないが、他の3疾患では0%であり、特徴的であると考えられた。今回の検討では、Xpと超音波検査の所見を照らし合わせて検討できていないが、壁内ガス、門脈ガスの所見はXpでは検出できない時期に超音波検査で検出できる可能性もあり、超音波検査を積極的に施行することが、低出生体重児における消化管機能障害の救命率を上げる上で、今後の課題であると考えられた。

E. 結論

今回の検討では、MRIにおける腸管拡張の所見が他の3疾患と比べて特徴的であることがわかった。超音波検査の施行率が上がることにより、疾患別の特徴的な所見が明らかになってくる可能性があり、今後も検

討を続ける必要があると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1: Sakai K, Kimura O, Furukawa T, Fumino S, Higuchi K, Wakao J, Kimura K, Aoi S, Masumoto K, Tajiri T. Prenatal administration of neuropeptide bombesin promotes lung development in a rat model of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2014; 49: 1749-52.

2: 木村 修, 古川 泰三, 樋口 恒司, 竹内雄毅, 文野 誠久, 青井 重善, 田尻 達郎. 出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアの治療戦略 当科における出生前診断された横隔膜ヘルニアに対する治療戦略と成績. 日本周産期・新生児医学会雑誌 50巻1号 Page87-89(2014.05)

3: 金 聖和, 文野 誠久, 樋口 恒司, 青井重善, 古川 泰三, 木村 修, 田尻 達郎 感染後の経過観察中に小腸捻転を併発した腸間膜リンパ管腫の2例. 日本小児外科学会雑誌 50巻2号 Page263-266(2014.04)

4: 竹内 雄毅, 樋口 恒司, 坂井 宏平, 文野 誠久, 青井 重善, 古川 泰三, 木村 修, 田尻 達郎. 腹部腫瘍により発見された Herlyn-Werner-Wunderlich症候群の1例.

日本小児外科学会雑誌 50 巻 1 号
Page76-80(2014.02)

5: 文野 誠久, 金 聖和, 坂井 宏平, 樋口
恒司, 青井 重善, 古川 泰三, 木村 修, 田
尻 達郎. 【プロが見せる手術シリーズ(4):
難易度の高い腫瘍の手術】腸間膜リンパ管
腫切除術. 小児外科 46 巻 2 号
Page143-147(2014.02)

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

低出生体重児の消化管機能障害における
血液型の検討

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】 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ける母児の血液型と合併症との関連性について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、母の血液型、児の血液型が登録された464例で各疾患群での血液型別内訳、また、母O型血型、児A型（OA不適合）母O型血型、児B型（OB不適合）、それ以外の群の3群に分けて臨床背景、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】 血液型の内訳であるが、児の血液型は対照群335例中A型129例(39%)B型75例(22%)AB型45例(13%)O型88例(26%)で NEC57例、A型23例(40%)B型12例(21%)AB型4例(7%)O型18例(32%)、MRI49例A型21例(43%)B型14例(29%)AB型7例(14%)O型7例(14%)、FIP68例ではA型36例(53%)B型13例(19%)AB型8例(12%)O型11例(16%)でどの疾患においても血液型の内訳の頻度には変わりはなかった。母親の血液型であるが、対照群357例でA型154例(43%)B型71例(20%)AB型41例(11%)O型91例(28%)であり、NEC53例MRI52例、FIP58例も同様に内訳の頻度には変わりはなかった。母児血液型の組み合わせでは、在胎週数、出生体重、分娩様式、性別、アプガースコア、RDS、CLD、頭蓋内出血（IVH）、脳室周囲白質軟化症（PVL）の発症率は各群間で特に有意差を認めなかった。退院時転帰では NEC ; OA群(2例)では他の群より有意に高い傾向にあった。(P<0.001) OA, OB不適合のない対照群では死亡退院は少ない傾向にあった。

【結論】：NEC、MRI、FIP、対照群において母児の血液型の比率は特に変わりがなかった。OA不適合のあるNECの児(2例)は全例死亡退院していたが、症例数が乏しいためその判断には今後の症例の集積が必要と考えられた。

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 症例を集積し母児の血液型とその割合、臨床的背景を検討した。

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) 致死性染色体異常 (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 (± 1 週) と体重 (± 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。観察項目として、疾患名、在胎期間、出生体重、性別、アプガースコア、分娩様式、RDS、慢性肺疾患、頭蓋内出血 (IVH)、脳室周囲白質軟化症 (PVL)、退院時転帰を母 0 型血型、児 A 型 (OA 不適合) 母 0 型血型、児 B 型 (OB 不適合)、それ以外の群の 3 群に分けて疾患別に比較検討した。

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

1 血液型の内訳

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