

新生児壊死性腸炎(NEC)発生のrisk factors の検討—極小未熟児(出生体重1000~1499g)の NECにおけるControl study

国立小児病院新生児科
内 藤 達 男

はじめに

新生児壊死性腸炎(以下NEC)の発生におけるrisk factorsとしては、従来、主に腸管のischemiaをおこすような要因がいくつか想定されてきた。たとえば、新生児仮死、RDS、反復性無呼吸発作、臍カテーテリゼーション、交換輸血、授乳過多などである。しかし、これらは、いずれもNECにおいて高頻度に認められるということであって、NECの発生に真に関与しているかは明らかでなかった。

この2、3年、これらrisk factorsがNECの発生に有意に関与しているかどうかcontrol studyによって検討している報告が海外ではいくつかみられるようになった。

本邦では、まだこのような報告はないようである。そこでわれわれは今回、出生体重1,000g以上1,500g未満の群に限って、control studyを行ってみた。その結果を以下に報告する。

対象と方法

対象は、昭和51年より58年の8年間に国立小児病院新生児病棟で発生したNEC 19例のうち、出生体重1,000g以上、1,500g未満の未熟児11例(結果的には、これらの症例は昭和53年から昭和58年の間に発生している)、および、これらNEC 1例毎に、1例から4例を、(1)性別、(2)在胎週(±1週以内)、(3)出生時体重(±1,000g以内)、(4)入院年度(昭和53~54年、昭和55~56年、昭和57~58年)の4項目をmatchさせたcontrol群18例である。

これら両群におけるいくつかのrisk factorsの出現率を比較し、その有意差を検討した(有意差はt検定によった)。

なお、これら11例の発症の平均日齢は、 9 ± 7.7 (2~29)であった。また、Bellのstageによって分類してみると、stageⅡが7例(64%)、stageⅢが4例(36%)で、stageⅢの症例はすべて昭和56年までの症例で、4例に外科的処置が施されたが2例が死亡している。

結 果

1) 妊娠分娩経過、早期合併症、および治療におけるrisk factorsの検討

(表1)に示す如く、母親の年齢、前期破水、切迫仮死、Apgar score、仮死蘇生術にいずれも有意差はみとめられなかった。また、新生児早期の合併症では、呼吸障害全体でも、また、RDS、TRDN、その他個別の出現率で比較しても、有意差はみられなかった。反復性無呼吸発作、PDAなどの合併率にも差はなかった。さらに、臍帯静脈を使用しての交換輸血や、臍カテの施行率にも全く差がみられなかった。

2) 授乳、抗生剤投与、およびテオフィリン投与の差の検討

(表2)に示すように、NEC発症前に授乳していた症例は、NEC群は9例(82%)、control群は17例(94%)であった。授乳を開始した日齢は、NEC群では、平均3.8(1~12)、control群では、日齢3.6(1~27)で、かつ、生後48時間以内の初回授乳は、NEC群5例(45%)、control群6例(33%)で、いずれにおいても、有意差はみとめられなかった。なお、授乳開始前に発症したNECは2例であった。

乳汁の種類別では、両群に有意の差はなかった。しかし、授乳開始後に発症した9例のうち7例

(77%)が人工栄養であった。

一方、授乳方法については、両群にほとんど差がみられなかった。なお、授乳量の増加のスピードに関しては、厳密な control study は行えなかったが、(図1)にみられる如く、昭和56年までに発生した5例のうち4例においては、比較的急速な授乳量の増加(いずれも人工栄養)があり、(図2)のように、全般的にみても、control 群14例中11例(79%)の授乳量は、NEC各例における発症時の授乳量よりもかなり少ないことが示された。

抗生物質投与に関しては、われわれの病棟では、極小未熟児には原則として抗生剤の予防的投与を行うので、両群に全く差がなかった。また、テオフィリンの投与例における両群の差もみられなかった。

3) Multifactorial risks の関与の検討

以上の結果の如く、従来いわれてきたNECの発生における risk factors 個々については、有意に関与しているものがないことが推測された。しかし、これらの risk factors のいくつかが重なった時にNECが発生する可能性はないものかどうか(すなわち、multifactorialな関与はないものかどうか)を検討してみた。すなわち、多数の risk factors のうち、(1)新生児仮死、(2)呼吸障害、(3)反復性無呼吸発作、(4)臍カテ、(5)人工栄養、(6)早期授乳をとりあげ、NECおよび control の症例各1例ずつが有するこれら risk factors の数を検討した。その結果(表3)(表4)の如く、NEC群に、臍カテ—人工栄養—早期授乳の組合わせと、新生児仮死—呼吸障害—反復性無呼吸発作のトリオが若干多い印象があったが、全体的には、両群に明らかな差はみとめられなかった。したがって、NECの発生に、multifactorialな関与も明白に証明することができなかった。

考 案

NECの発生にかかわる多くの risk factors のうち、有意に関与する factors はないとする報告も最近は増えつつある。

今回われわれの検討は、出生体重1,000~1,499 gのNECに厳密に限定して行った matched control study ではあったが、結果的には、少なくとも、この群でのNECにおいては、有意の相関のある factor は見出せなかった。そして、単一の factor だけではNECの発生にはそれほど関与しないのではないかと、いくつかの要因が重なっておくのではないかの予想のもとに、risk factors の組合わせで検討してみた結果も同様であった。ただ、NECの症例を1例ずつみても、Bellの stage III に進展した4例でみる限り、これらは授乳量、それも調製粉乳を比較的急速に増量していった例であることが判った。授乳量の急速な増量が、NECをおこしやすい risk factor になり得ることは、BrownらやTejaniらも指摘しているところである。この点は、今後さらに細かく検討していく価値がありそうである。

ま と め

昭和53年より昭和58年に国立小児病院新生児病棟で発生した出生体重1,000 g以上1,500 g未満のNEC 11例に18例の matched control をおき、NECの発生に関与すると思われる risk factors について、比較検討した。その結果、両群に有意差のある risk factors は全く見出せなかった。このことから、少なくともこの群におけるNECの発生の etiological な factors は不明と言わざるを得ないと考える。今後は、今回検討し得なかった他の factors、たとえば、便の細菌叢の変化、授乳量の増量速度などについても Control study を行う必要があるかもしれない。

表1

NEC : Cases vs matched controls--maternal history, birth history, and hospital course

Observations	Case N=11	Control N=18
Maternal history		
Maternal age (M±SD)	29.3±5.8	28.5±5.3
Complications		
Prenatal	3(27%)	7(39%)
Intrapartem	9(82%)	11(61%)
Prolonged rupture of membranes	4(36%)	8(44%)
Maternal infection	1(9%)	0
Tocolytic agent(Duphadilan®)	2(18%)	2(11%)
Birth history		
Fetal distress	2(18%)	1(6%)
Resuscitation	3(37%)	4(22%)
Apgar score ₆ at 1 min.	4(36%)	6(33%)
Birth weight(gm) (M±SD)	1258±178	1265±138
Gestational age(wk) (M±SD)	29.2±1.3	28.8±1.1
Weight for gestational age		
AFD	9(82%)	18(100%)
SFD	2(18%)	0
Hospital course		
Respiratory distress	9(82%)	13(72%)
RDS	3(27%)	7(39%)
TRDN	4(36%)	2(11%)
other RD	2(18%)	4(22%)
Recurrent Apnea	5(46%)	7(39%)
PDA	0	2(11%)
Exchange transfusion	1(9%)	1(6%)
Umbilical lines	5(45%)	6(52%)
Artery catheter	4(36%)	5(46%)
Veinous catheter	1(9%)	1(6%)

None of the above differences was statistically significant.

表 2

NEC: CASES VS MATCHED CONTROLS--FEEDING HISTORY, USES OF ANTIBIOTICS,
AND THEOPHYLLIN.

Observations	Case N=11	Control N=18
Feeding history		
Fed prior to diagnosis	9(82%)	17(94%)
Age at first feeding (M±SD)	3.8±3.5(N=9)	3.6±2.2
First feeding < 48hrs	5(45%)	6(33%)
Type of feeding		
Formula	4(44%)	4(22%)
17% Premilk	3(33%)	6(33%)
Oral elemental diet	0	1(6%)
Human milk	2(22%)	7(39%)
Method of feeding		
Continuous drip	0	1(6%)
Intermittent gavage	11(100%)	17(94%)
Antibiotic history		
Antibiotic use prior to Dx.	11(100%)	18(100%)
Number of days on antibiotics to diagnosis(M±SD)	7.2±6.0	7.3±4.2(N=14)
Antibiotic started on day 1	11(100%)	17(94%)
Theophyllin	6(55%)	9(50%)

None of the above differences was statistically significant.

表 3

RISK FACTORS ASSOCIATED WITH DEVELOPMENT OF NEC

- (1) Asphyxia (2) Respiratory Distress
(3) Recurrent Apnea (4) Umbilical Catheter
(5) Artificial Feeding (6) Early Feeding(<48hrs)

Case	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	Nrs. of factors
1		+		+	+	+	4
2			+	+	+	+	4
3		+		+	+	+	4
4		+			+	+	3
5		+			+	+	3
6				+			1
7	+	+					2
8		+	+				2
9	+	+	+				3
10	+	+	+	+			4
11	+	+	+				3

表 4

RISK FACTORS ASSOCIATED WITH DEVELOPMENT OF NEC

- (1) Asphyxia (2) Respiratory Distress
 (3) Recurrent Apnoea (4) Umbilical Catheter
 (5) Artificial Feeding (6) Early Feeding(<48 hrs)

Risk Factors: 6 ((1)-(6))

factors	NEC(11)	Control(18)	significance
≥ 5	0	2(11%)	NS
≥ 4	5(46%)	4(22%)	NS
≥ 3	8(73%)	9(50%)	NS
≥ 2	10(91%)	15(83%)	NS

Risk Factors: 5 ((1)-(5))

factors	NEC(9)*	Control(18)	significance
≥ 5	0	0	
≥ 4	2(22%)	4(22%)	NS
≥ 3	6(67%)	8(44%)	NS
≥ 2	9(100%)	14(78%)	NS

*Two cases excluded(onset before feeding)

Risk Factors: 4((1)-(4))

factors	NEC(11)	Control(18)	significance
≥ 4	1(9%)	0	NS
≥ 3	3(27%)	5(28%)	NS
≥ 2	8(73%)	11(61%)	NS

NS: no significance

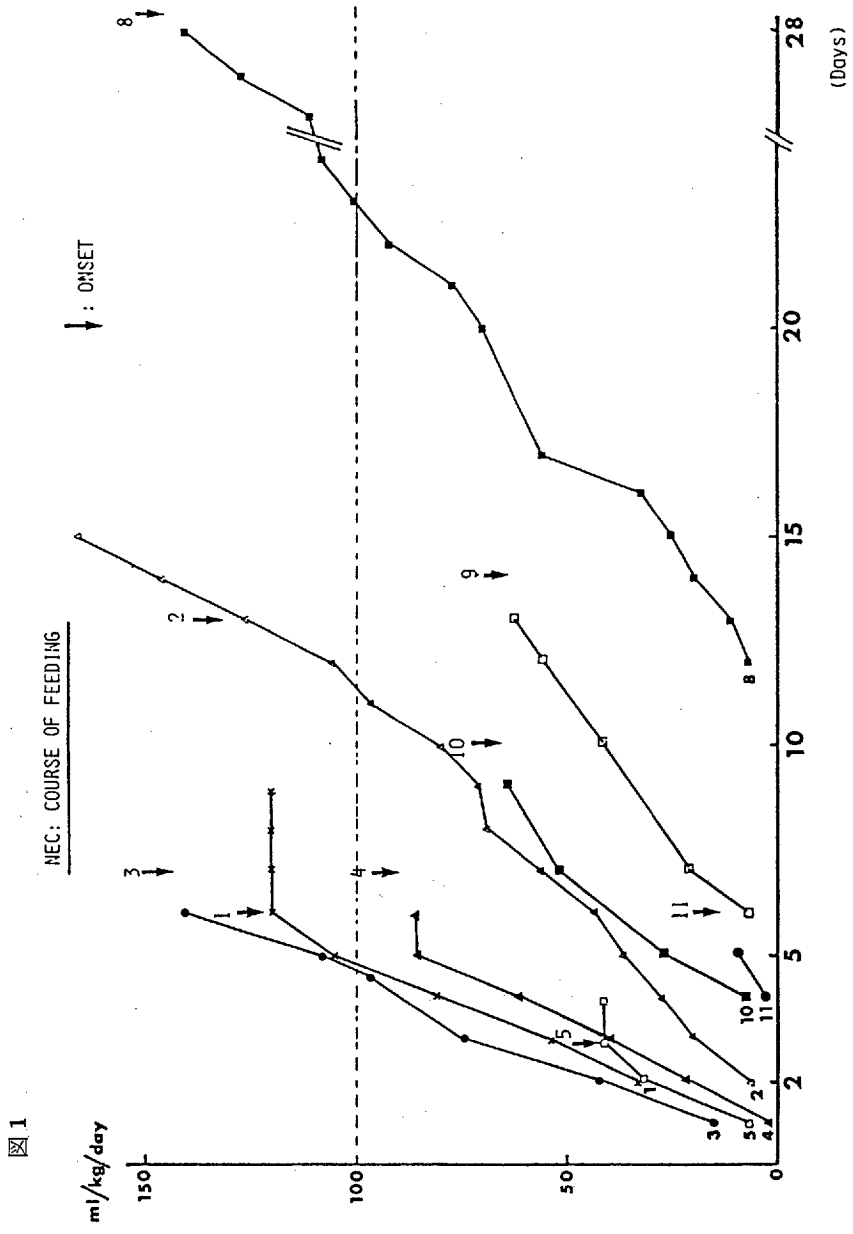
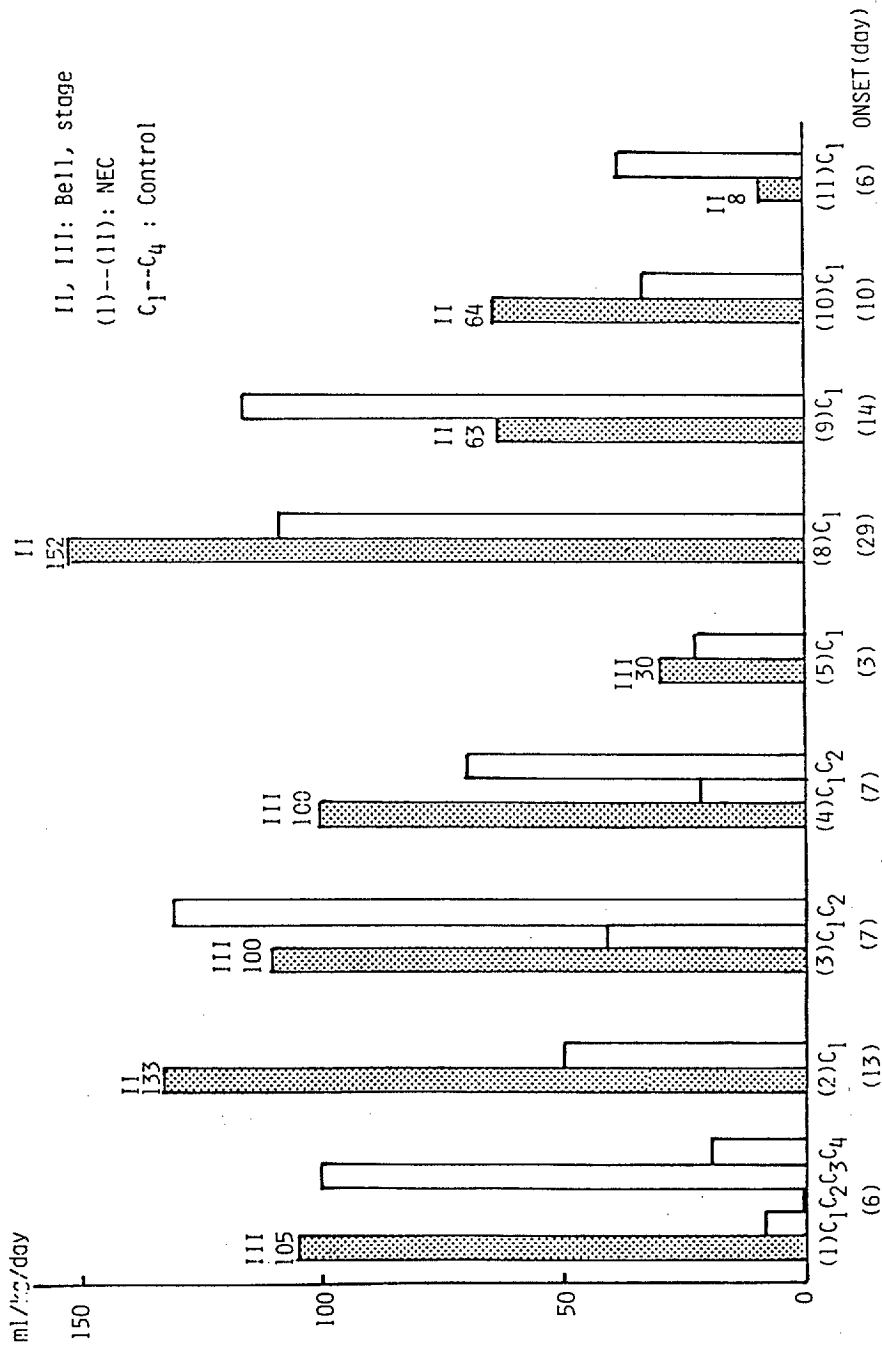
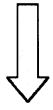


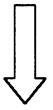
FIG 2 NEC: INTAKE OF MILK AT THE ONSET (vs CONTROLS)





検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



はじめに

新生児壊死性腸炎(以下 NEC)の発生における risk factors としては、従来、主に腸管の isohcmia をおこすような要因がいくつか想定されてきた。たとえば、新生児仮死、RDS、反復性無呼吸発作、臍カテーテリゼーション、交換輸血、授乳過多などである。しかし、これらは、いずれも NEC において高頻度に認められるということであって、NEC の発生に真に関与しているかは明らかでなかった。

この 2,3 年、これら risk factors が NEC の発生に有意に関与しているかどうか control study によって検討している報告が海外ではいくつかみられるようになった

本邦では、まだこのような報告はないようである。そこでわれわれは今回、出生体重 1,000g 以上 1,500g 未満の群に限って、control study を行ってみた。その結果を以下に報告する

。