

2024年2月6日放送

新生児壊死性腸炎のリスク因子と予防的戦略

順天堂大学 小児科学
先任准教授 東海林 宏道

新生児壊死性腸炎は短期的な死亡要因となるだけでなく、短腸症候群や腸管不全関連肝障害のリスクとなり、回復後の長期的な神経発達予後にも影響する重篤な疾患です。

未熟性の強い早産児の生後2~3週頃に発症することが多く、米国では在胎22週から28週出生児の7~13%、本邦ではこれまで、体重1,500g未満で出生した極低出生体重児の1.6%、体重1,000g未満で出生した超低出生体重児の3.3%、在胎25週未満で出生した児の5.7%に発症すると報告され、欧米に比べて頻度が低いことが知られています。

病因として、多因子の関与が示唆されており、小腸における防御能の未熟性や病因腸内細菌の異常増殖、腸管における虚血や感染に対する過剰免疫反応などが想定されています。

壊死性腸炎の臨床像ですが、発症時は腹部膨満や圧痛、腹壁の変色がみられることもあります。腹部X線では腸管壁肥厚や腸管壁内ガス像、門脈内ガス像が特徴的で、腸管穿孔例ではフリーエアーを認めます。

手術ですが、壊死腸管を切除して人工肛門を造設することが多く、手術が成功しても短腸症候群になる症例が散見されます。

昨年国内で発表された論文では、2015年に出生した超低出生体重児、2,782例を解析したところ、壊死性腸炎の発症は3.5%で手術を必要とした症例は2.4%、死亡した253例の超低出生体重児のうち壊死性腸炎や腸管穿孔が原因となった事例は16.2%と報告されています。

1.はじめに

✓ 新生児壊死性腸炎 (necrotizing enterocolitis: NEC) は短期的な死亡だけでなく、短腸症候群や腸管不全関連肝障害のリスクとなり、生存時の長期神経発達予後にも影響する重篤な疾患である。

✓ 頻度・発症時期：

- 未熟性の強い早産児の生後2~3週頃に発症することが多い。
- 米国: 在胎22週から28週出生児の7~13% (Stoll, et al. JAMA, 2015)。
- 本邦: VLBW児の1.6%, ELBW児の3.3%, 在胎25週未満の5.7% (Isayama, et al. Pediatrics, 2012) (Yamakawa, et al. Early Hum Dev, 2016)。

✓ 病因：多因子の関与

- 宿主小腸における防御能の未熟性
- 病因腸内細菌の異常増殖 (dysbiosis, bacterial overgrowth)
- 虚血や感染に対する過剰免疫反応など

正常の腸管では、粘膜から産生された分泌型 IgA やビフィズス菌を中心とした常在細菌叢、粘液が腸管上皮細胞を保護しており、上皮細胞間には tight junction で密接に繋がれた状態となっています。

しかし、壊死性腸炎では早産児に対して使用された抗菌薬や制酸薬、あるいは人工乳による栄養が腸内細菌叢の乱れ、dysbiosis のリスクとなり、粘液の減少や低い tight junction 機能、透過性の亢進といった早産児における小腸粘膜防御機構の未熟性も影響します。さらには、低い分泌型 IgA の産生能や TLR-4 を介した過剰な炎症反応といった免疫機構の未熟性も関連して、腸管上皮の組織障害や壊死を生じると考えられています。

次に壊死性腸炎のリスク因子について、項目ごとの知見をご紹介します。

まずは抗菌薬の使用についてです。2020 年の systematic review では、早産児の生後早期における 5 日以上の経験的抗菌薬投与が壊死性腸炎の発症と関連すると報告されています。

また、2023 年に発表された早産児における生後早期の抗菌薬使用と臨床予後を調査したノルウェーのコホート研究でも、経験的抗菌薬投与が 5 日以上続くと重症の壊死性腸炎発症リスクが上昇すると報告されています。

続いて制酸薬についてですが、1998 年から 2001 年に生まれた極低出生体重児 1 万人以上を対象とした研究において、7.1%が壊死性腸炎を発症し、先行する H2 ブロッカーの使用が壊死性腸炎発症率増加と関連していたと報告されています。

2019 年に報告された、3 つのコホート研究、調整済みデータのメタ分析でも、壊死性腸炎と H2 ブロッカー使用との間に有意な関連があることが示されています。

続いて toll-like receptor 4 についてですが、腸管上皮細胞の toll-like receptor のうち TLR4 がグラム陰性菌の細胞壁上の lipopolysaccharide を異常認識して活性化され、過剰な炎症を誘導すると考えられています。

1.はじめに

ORIGINAL ARTICLE

PEDIATRICS INTERNATIONAL WILEY

Mortality and morbidity of extremely low birth weight infants in Japan, 2015

Tokuo Miyazawa^{1,2} | Hitomi Arahori^{1,3} | Satoshi Ohnishi^{1,4} | Hromichi Sheji^{1,5} | Atsushi Matsumoto^{1,6} | Yuka Sano Wada^{1,7} | Naoto Takahashi^{1,8} | Toshimitsu Takayama^{1,9} | Satoshi Toishi^{1,10} | Ken Nagaya^{1,11} | Hisaya Hasegawa^{1,12} | Masahiro Hayakawa^{1,13} | Mariko Hida^{1,14} | Rie Fukuhara^{1,15} | Yasumasa Yamada^{1,16} | Masahiko Kawai^{1,17} | Kusaka Takashi^{1,18} | Kazuko Wada^{1,19} | Ichiro Morioka^{1,20} | Katsumi Mizuno^{1,2}

✓ 2015年に本邦で出生したELBW児、2782例の解析。
 ✓ NECの発症率は3.5%、surgical NECは2.4%。
 ✓ 死亡253例のうちNEC(もしくはLIP)は16.2% (2005:7%, 2010:13%)。

Miyazawa T, et al. *Pediatr Int*, 2023.

2.リスク因子-H₂ブロッカー投与

RESEARCH ARTICLE

Association between histamine-2 receptor antagonists and adverse outcomes in neonates: A systematic review and meta-analysis

Victor S. Santos¹, Marina S. Freire², Ruth N. S. Santana³, Paulo R. S. Martins-Filho⁴, Luis E. Cuevas⁵, Ricardo Q. Gurgel^{6,7,8,9}

Fig 4. Forest Plot for necrotizing enterocolitis (NEC). (A) Unadjusted and (B) Adjusted pooled OR for NEC.

✓ 3つのコホート研究、調整済みデータのメタ分析で、NECとH₂ブロッカーの間に関連があることが示された。

Santos VS, et al. *Plos One*, 2019.

2.リスク因子-Toll-like receptor 4

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

Discovery and Validation of a New Class of Small Molecule Toll-Like Receptor 4 (TLR4) Inhibitors

Matthew D. Neal¹, Hongpeng Jia¹, Benjamin Eyer², Misty Good³, Christopher J. Guerriero³, Chhinder P. Sodhi¹, Amin Afrazi¹, Thomas Prindle Jr¹, Congrong Ma¹, Maria Branca¹, John Ozolek³, Jeffrey L. Brodsky⁴, Peter Wipf⁵, David J. Hackam^{1*}

✓ TLR4阻害薬C34 (2-acetamidopyranoside) がNECモデルで効果を示すことから、現在臨床試験が進められ、今後の受容体標的療法として期待されている。

ルシフェラーゼ活性のイメージング解析

Neal MD, et al. *PLoS One*, 2013.

早産児では応答能が亢進しているため、炎症性マクロファージ、サイトカインの産生が上昇し、上皮細胞のアポトーシスを誘導します。その結果、細胞の再生や腸上皮の修復能が低下し、**Bacterial translocation** と相まって壊死性腸炎発症を誘導すると考えられています。

2013年に、米国から TLR4 アンタゴニストであるオリゴ糖 C34 が NEC の動物モデルで効果を示したと報告され、現在臨床試験が進められており、今後の受容体標的療法として期待されています。

次に輸血関連壊死性腸炎についてです。輸血後 48~72 時間以内に発症した壊死性腸炎と定義されていて、国内の症例報告も散見されています。

早産児の未熟な腸管は、低酸素状態であった組織への輸血による再灌流により損傷を受けやすいとされ、ヘモグロビン 8g/dL 以下、ヘマトクリット 25%以下の重症貧血症例の輸血後がリスクと考えられています。

2021年に中国からの報告ですが、467例の壊死性腸炎を含む症例対照研究において。重度の貧血と赤血球輸血の双方が、極低出生体重児における壊死性腸炎のリスクを高めると報告されています。

次にプロバイオティクスについてです。2017年に報告されたメタ解析では、早産児において、プロバイオティクス群では重度の壊死性腸炎発症が減少した一方で、出生体重 1,000g 未満の超低出生体重児に限定したサブグループ解析では有意な抑制効果は認めなかったと報告されています。

また、同様に 2017年に報告された大規模な検討で、極低出生体重児を対象とした 23 の RCT のメタ解析ではプロバイオティクス投与群で壊死性腸炎発症リスクが低下したとする一方で、超低出生体重児を対象とした 5 つの RCT のメタ解析では有意差なしと報告されています。

2021年に報告された早産児を対象とした 45 研究、12,320 例の解析では、乳酸菌+プレバイオティクス、ビフィズス菌+乳酸菌等の組み合わせで壊死性腸炎発症リスクの低減効果がみられた一方で、ビフィズス菌や乳酸菌単独では有意な低減効果はみられなかったと報告されています。つまり、海外の大規模研究ではビフィズス菌単独のプロバイオティクス投与では超低出生体重児における NEC 抑制効果の明確なエビデンスはないことになります。

我々は過去に、ビフィズス菌投与により産生される有機酸、短鎖脂肪酸のうち、便中酢酸および酪酸への影響を検討したところ、極低出生体重児や超低出生体重児において、ビフィズス菌投与群で便中の酪酸が有意に低下したこと

2.リスク因子-輸血関連NEC

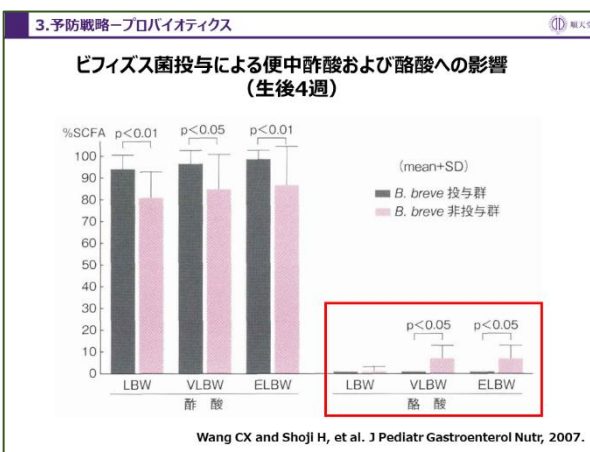
RESEARCH ARTICLE
The association of severe anemia, red blood cell transfusion and necrotizing enterocolitis in neonates
 Juan Song^{1,2,3*}, Huimin Dong^{1,2}, Falin Xu¹, Yong Wang¹, Wendong Li¹, Zhenzhen Jue¹, Lile Wei¹, Yiyang Yue¹, Changlian Zhu^{1,2,3,4*}

Table 4. Univariate and multivariate logistic analysis for NEC in very low birth weight infants.

Characteristic	Logistic model without covariates			Logistic model with covariates*		
	OR	95%CI	P value	OR	95%CI	P value
Severe anemia within 72h of onset	2.388	1.190-4.794	0.014	2.404	1.180-4.897	0.016
Transfusion within 24h of onset	5.004	1.410-17.755	0.013	4.905	1.353-17.782	0.016
Transfusion within 48h of onset	5.796	1.656-20.287	0.006	5.587	1.568-19.907	0.008
Transfusion within 72h of onset	2.948	1.326-6.555	0.008	2.858	1.267-6.448	0.011

✓ 467例のNECを含む症例対照研究（2012-2022年、中国）。
 ✓ 重度の貧血と赤血球輸血の双方が、VLBW児におけるNECのリスクを高める。

Song J, et al. PLoS One, 2021.



を報告いたしました。

2023年に発表された症例対照研究では、詳細な腸内細菌叢解析の結果、壊死性腸炎症例では多様性が低く、酪酸菌が多く存在していたと報告されています。

今後、プロバイオティクス投与による腸内での酪酸産生抑制効果と壊死性腸炎発症との関連についてデータ蓄積が期待されます。

次に栄養管理についてです。英国で実施された多施設二重盲検試験において、在胎32週未満の極低出生体重児2804例を対象として栄養増量速度を二群に分類したところ、一日あたり30mL/kg/日で増量した群と18mL/kg/日で増量した群との間で壊死性腸炎の発症率には有意差を認めなかったと報告されています。

2021年のコクランレビューでも経腸栄養を15-24mL/kg/日で増量した群と30-40mL/kg/日で増量した群で壊死性腸炎発症リスクに影響を及ぼさないことが示されました。

国内では、一般的に生後早期の早産児に対して20mL/kg/日以下の経腸栄養増量速度としている施設が多いですが、増量速度を速めることで、早期に経静脈栄養から離脱し、腸管粘膜の成熟を促すことにつながり、NECの発症リスクを低減する可能性があります。

最後にドナー母乳についてです。何らかの理由で早産児の自母乳が得られない、または使用できない場合に、海外では以前から低温殺菌されたドナー母乳の使用が推奨されており、国内でも2017年に一般社団法人日本母乳バンク協会が設立され、ドナー母乳を利用できる体制が整いつつあります。

2019年には、早産・極低出生体重児の経腸栄養に関する提言が発出され、ドナー母乳の利用が推奨されています。ドナー母乳は低温殺菌により、リンパ球など細菌成分の減少、リパーゼなど消化酵素活性の低下などが考えられますが、栄養素への影響は限定的で、生物学的・免疫学的特性は適切に維持されています。

2019年のコクランレビューにおける9研究のデータからのメタアナリシスでは、人工乳群の早産児ではドナー母乳群に比べて壊死性腸炎の発症リスクが高いと報告されています。

最後にまとめです。壊死性腸炎のリスク因子と予防戦略について、最近の知見を示しました。壊死性腸炎発症抑制のため検討すべきこととして、母乳あるいはドナー母乳による早期経腸栄養開始、適切な増量と静脈栄養からの早期離脱、抗菌薬や制酸薬の使用制限、複数菌を念頭においたプロバイオティクスの使用、貧血の防止や輸血中の経腸栄養制限等があげられ、学会レベルで

3. 予防戦略-ドナー母乳

日本小児医療保健協議会栄養委員会

早産・極低出生体重児の経腸栄養に関する提言

日本小児医療保健協議会（日本小児科学会、日本小児保健協会、日本小児科医会、日本小児産科系関連学会協議会）常務委員会 担当理事*、同 委員長*、同 委員*

水野 克巳* 清水 俊明* 佐田 忍* 伊藤 節子* 井ノ口真香子*
大浦 敏博* 櫻村 彰久* 川井 正和* 菊池 達* 櫻井昌一郎*
杉原 茂孝* 鈴木 光幸* 森谷 公隆* 田中 大介* 盛明徳太郎*
吉池 信男* 児玉 浩子* 岡田 知雄* 堀 ちはる* 坂 光彦*
嶋 佳生* 用上 一恵* 廣野 弘明* 小國 龍也* 尾藤 祐子*
内田 恵一* 杉山 彰英*

要 約

1. 早産・極低出生体重児においても自母乳が最善の栄養であり、早産・極低出生体重児を出産した母親に最新の情報に基づいた母乳育児・搾乳支援を提供しなければならない。
2. もし、十分な支援によっても、自母乳が得られない、他に考えられない場合にはドナーミルクを用いる。
3. ドナーは一般社団法人日本母乳バンク協会の活用基準を満たすことを条件とする。
4. ドナーミルクの利用は家族の支払能力に関わらず、早産・極低出生体重児の医学的な必要性に応じて対応しなければならない。
5. 将来的には母乳と人乳由来の母乳強化物質を行う exclusive human milk-based diet (EHMD) を早産・極低出生体重児に提供できるよう体制の整備が求められる。

日本小児科学会雑誌, 2019.

✓ 低温殺菌により、リンパ球など細菌成分の減少、リパーゼなど消化酵素活性の低下などが考えられるが、栄養素への影響は限定的で、生物学的免疫学的特性は適切に維持されている。

解決すべき課題が残されています。

壊死性腸炎発症抑止について、海外の知見を国内の臨床にすべて当てはめるかについては検討の余地があり、発症頻度の低い国内の壊死性腸炎症例については、全国レベルでの症例集積が必要と考えます。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<https://www.radionikkei.jp/uptodate/>

4.まとめ



- ✓ 壊死性腸炎のリスク因子と予防戦略について、最近の知見を示した。
- ✓ NEC発症抑止のため検討すべきこととして、
 - ◆ 母乳(ドナー母乳)による早期経腸栄養開始と適切な増量(静脈栄養からの早期離脱)
 - ◆ 抗菌薬や制酸薬の使用制限
 - ◆ (複数菌)プロバイオティクスの使用
 - ◆ 貧血の防止や輸血中の経腸栄養制限等があげられ、学会レベルで解決すべき課題が残されている。
- ✓ NEC発症抑止について、海外の知見を国内の臨床にすべて当てはめるかについては検討の余地があり、発症頻度の低い国内のNEC症例については全国レベルでの症例集積が必要である。