

# 未熟児の壊死性腸炎

溝上 雅恵\* 廣間 武彦\*

## 要旨

壊死性腸炎(NEC)の大部分は未熟児に発症する。NECは新生児外科疾患の中でもっとも予後不良な疾患の一つであり、生存児においても精神運動発達遅滞などを合併することが多く、その対策は周産期医療が発達し、未熟児の救命率が著明に改善した現在においてもなお重要な課題である。NECの病因や予防法などはいまだ確立した方法はなく、今後のさらなる研究やエビデンスの確立が期待される。

## はじめに

壊死性腸炎(necrotizing enterocolitis: NEC)は、低酸素あるいは虚血をきたした未熟な腸管にさまざまな腸管粘膜の損傷をきたす要因が加わって起こる腸管の壊死性変化である。近年の周産期管理の発達により極・超低出生体重児の救命率が著明に改善したが、その絶対数の増加に伴って消化管穿孔の頻度は増加しており<sup>1)</sup>、その対策が今後も重要な課題である。

## I 病因

NECの大部分は未熟児に発症し、正期産児や後期早産児においては比較的まれな疾患である。NECの発症率は国や施設間で異なり、極低出生体重児における発症率は米国では2003~2007年の報告では11%とされている<sup>2)</sup>のに対し、本邦では1%程度である<sup>3)</sup>。

NECの病因はいまだ明らかにはなっていない

い。正期産児や後期早産児におけるNECは低酸素、虚血が引き金になっているのに対し、未熟児におけるNECは炎症に対する反応が誘因あるいは主要な役割を果たしていると考えられている。

これまでの報告では、NECのリスク因子として、Apgar scoreが低い、臍帯カテーテルの使用、虚血、低血圧、インドメタシンや昇圧薬の使用などがいわれている<sup>3)~7)</sup>。最近では、経腸栄養や微生物との関連だけでなく、未熟な腸管における免疫系の未熟性によって過度の炎症反応が引き起こされ、その結果NECが発症すると考えられている<sup>8)9)</sup>。

### 1. 経腸栄養とNEC

ほとんどのNECは経腸栄養開始後に発症している。未熟児は、腸管蠕動や消化能力が未熟であるため、急速に経腸栄養を增量すると、腸管内にミルクのうっ滞が起こり、その結果、腸管内容物やガスによる腸管の拡張が生じる。拡張した腸管内では、異常な腸内細菌叢が増殖し、また、吸収されない栄養分に対する細菌の働きによって、腸管上皮に毒性のあるガス産生や短

\*長野県立こども病院新生児科  
〒399-8288 長野県安曇野市豊科3100

鎖脂肪酸の産生がもたらされ、腸管上皮のバリア機能の障害が生じる<sup>10)11)</sup>。

健康な新生児においても、経腸栄養はサイトカインを介して、細胞性および体液性の免疫反応を引き起こすが、正常なバリア機能が障害されていることで、過剰な炎症反応やアポトーシス、壞死が生じる可能性がある<sup>8)</sup>。

#### ②. 輸血と NEC

近年、輸血による免疫反応と類似する反応が、腸管での免疫反応亢進の引き金になって、NECを引き起こす可能性があると報告されているが、確立したエビデンスはなく、さらなる検討が必要である<sup>12)</sup>。

#### ③. 免疫反応と NEC

NECの最終像は出血性壞死であるが、これは血小板活性化因子（PAF）、炎症性サイトカイン（TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6）、ケモカイン（MIP-2/CXCL2）、NF- $\kappa$ Bなどの内因性因子によって引き起こされる免疫反応の調節異常の結果として生じるといわれている<sup>11)~14)</sup>。

*Bifidobacterium* や *Lactobacillus* 種によるプロバイオティクスは NEC のリスクを減少させると報告されている<sup>15)16)</sup>。

抗菌薬の使用の頻度の多さや期間の長さ、広域スペクトル抗菌薬の使用によって、病原性のある腸内細菌が増殖しやすくなり、その結果、過剰な免疫反応が起こり、NEC のリスクを増加させる。最近の報告では、広域スペクトル抗菌薬を 10 日間以上使用した場合、NEC のリスクは 3 倍近く増加したといわれている<sup>17)</sup>。

また、出生前ステロイド投与は腸管の成熟を促すことが報告されており、腸管上皮のバリア機能が成熟することで NEC に予防的に作用する<sup>18)</sup>。

#### ④. 低酸素-虚血

正常の状態において、NO の作用によって腸管は高血流状態と低い血管抵抗が保たれている<sup>6)</sup>。上皮機能が障害されたり、炎症性メディエーターが産生されることによって、血管収縮

と血管拡張のバランスが変化し、相対的な虚血状態に陥る。動物実験において、PAF などの炎症性メディエーターによって二次的に局所の循環が影響を受け、腸管の壞死へと発展することが報告されている<sup>19)20)</sup>。

#### ⑤. 微生物

NEC を合併した児において、もっとも多く検出される微生物は *Enterobacteriaceae* 属であり、続いて *Staphylococcus* 属と *Clostridium* 属である。その他ロタウイルス、エコーウィルス、コロナウイルス、ノロウイルスなどのウイルスや *Candida* sp なども関与していることがある。

一般的に NEC は孤発性に発生するが、ときに流行する場合もある<sup>21)22)</sup>。流行して発症する NEC においては、単一の原因微生物が同定されることもあり、細菌以外では、ノロウイルス、アストロウイルス、コロナウイルス、ロタウイルスが出血性腸炎や壞死性腸炎の流行と関連しているといわれている<sup>23)</sup>。また最近の報告においてはロタウイルスやノロウイルスにくらべ、アストロウイルスの感染は NEC や SIRS を引き起こしやすいとされている<sup>24)</sup>。

## II 診断

#### ①. 臨床症状

NEC は数日間じわじわと進行する非特異的な徴候を認めた後、数時間で消化器症状、多臓器不全、ショックで劇的に発症する。NEC の初期症状は非特異的であり、敗血症の症状と区別が難しい。

初期の NEC における消化器症状として、胃内吸引物の増加や嘔吐、腹部膨満、血便等がみられる。血便は肉眼的にはわからないこともあるため、疑わしければ潜血反応をみる必要がある。病変が進行すると、腹部は光沢が出て、膨満し、紅潮する（図1）。体位は“frog leg”となり、反応は乏しくなる。全身は蒼白となり、腹部は固く緊満し、腫瘤を触知するようになるこ



図1 NECの腹部所見

とがある。消化管穿孔が起こると腹壁は青色に変化するが、限局性消化管穿孔においても同様の所見がみられるため、鑑別は困難である。

NECでは、とくに遠位結腸に病変がある場合には、その他の消化器症状がなくても血便のみがみられることがある。また、空腸や回腸病変がある場合には、嘔吐や胃内吸引物の増加、腹部膨満が主な症状としてみられることが多い。

未熟児においては、とくに経腸栄養開始前に、薄い胆汁性胃内吸引物がみられることがよくあるが、通常は腸管蠕動が改善するとともに消失する。しかし、濃緑色の胆汁性胃内吸引物が持続する場合は、消化管閉鎖を示唆する可能性があり、注意深い観察が必要である。

全身症状としては、嗜眠、低血圧、皮膚色蒼白、無呼吸や徐脈の増加、呼吸状態の悪化、体温の不安定さ、頻脈、高血糖あるいは低血糖などがみられる。

## 2. 検査所見

血液検査では、特異的な所見はないが、貧血や好中球の左方移動、好中球減少、血小板減少、代謝性アシドーシス、低ナトリウム血症などを認める。NECの40～60%においては同時に菌血症や敗血症を合併し、敗血症の起因菌としてはグラム陰性菌がもっとも多い。逆にいえば、

グラム陰性菌による敗血症や非特異的な消化器症状やX線所見を認める場合には、その原因としてNECがないかどうか鑑別が必要である。

## 3. 腹部単純X線写真

腸管壁内ガス像や門脈内ガス像はNECに特徴的な所見であり、診断的価値が高いが、出現頻度は多くない。非特異的ではあるがよくみられる所見としては、腸管壁の肥厚、ソーセージ様に拡張した腸管ループ、腸管ガス像の消失(gasless abdomen)、拡張した腸管の固定化(fixed loop sign)などがある。また、炎症によって浮腫状になった腸管壁によってループ間の距離が開く。これらの所見は非特異的ではあるが、みられた場合にはNECを疑って速やかに対応する必要がある。

穿孔するとfree airを認め、仰臥位で“football sign”がみられることがあるが、少量の場合にはcross table viewによる評価が有用である。

NECを疑った場合にはX線写真は必須の検査であり、定期的に繰り返し評価を行い、変化をみるとすることが重要である。

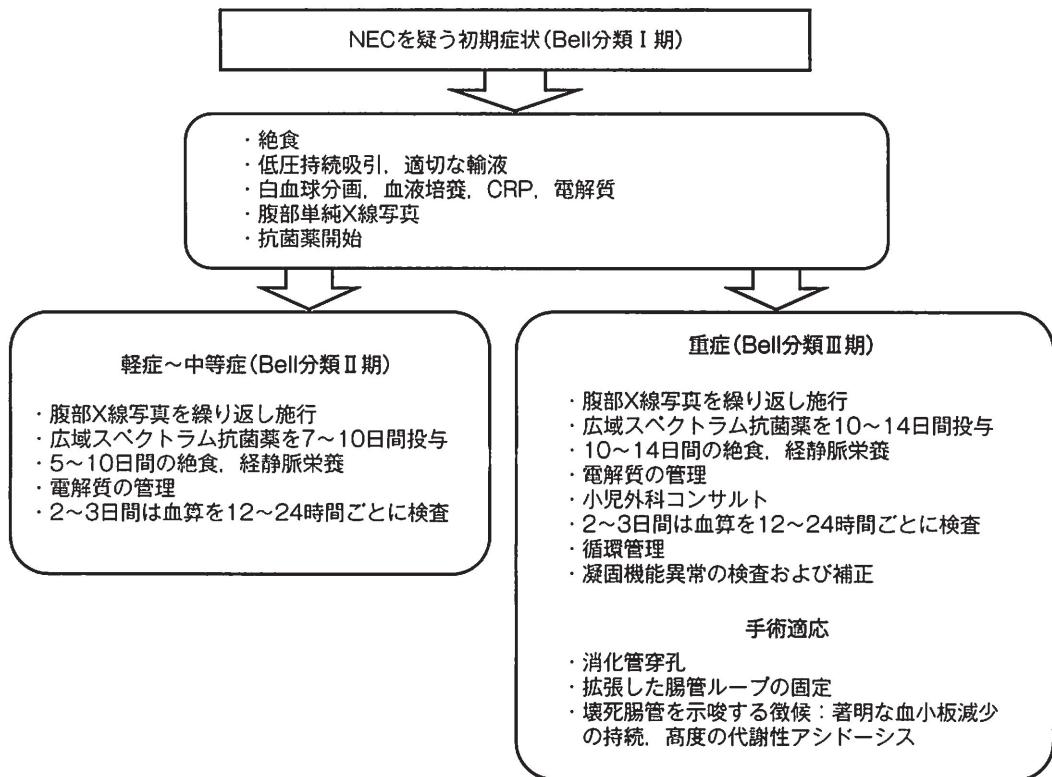
## 4. 腹部超音波検査

腹部超音波検査はX線写真ではわからない程度の少量のfree airを検出するのに有用である。腹水の有無や、腸管壁の肥厚、エコー輝度を評価したり、カラードップラーを用いて腸管壁の血流や蠕動運動の評価をすることが可能である<sup>25)</sup>。また、門脈内のガス像も検出しやすい。

## III 治療(図2)

### 1. 内科的治療

NECが疑われた段階から積極的に内科的治療を行う。まず経腸栄養を中止し、胃管の留置による低圧持続吸引を行う。吸引された胃内吸引物による喪失分はKClを添加した細胞外液によって補充する。持続吸引にもかかわらず、

図2 NECの治療 (Sharma R et al, 2013<sup>26)</sup>より引用)

腹部膨満が持続する場合にはチューブ位置の確認や、nasal CPAPの中止を検討する。無呼吸発作が頻回に起こる場合には気管内挿管をしたほうがよい。十分な組織循環を保つため、頻回に電解質やヘマトクリット、尿量の評価を行なながら、適切な循環血液量を保つ必要がある。悪化を防ぐため、早期の静脈栄養によって十分なアミノ酸の補充を行う。貧血や血小板減少、凝固異常、代謝性アシドーシスに対しても適正な補正を行う。

初期の抗菌薬の選択としては、それぞれのNICUにおける常在菌に応じて適切な広域スペクトラム抗菌薬の投与を行う。外科的治療を行った場合には、腹水や消化管組織のグラム染色や培養検査を提出する。通常用いられる抗菌薬の選択としては、アンピシリン（またはセフェム系）とゲンタマイシンなどのアミノグリコシ

ド系であるが、腹膜炎や消化管穿孔がある場合には、嫌気性菌のカバーを考慮する必要がある。また、腸管や腹膜の炎症は苦痛となるため、疼痛のコントロールや minimal handling にも注意を払うべきである。

## 2. 外科的治療<sup>27)</sup>

消化管穿孔があれば外科的治療の絶対的適応となる。また、内科的治療への反応が不良である場合や腫瘍の形成がある場合には外科的治療が考慮される。もっとも多く行われるのは壊死部あるいは穿孔部の切除とその口側の健常腸管でのストーマの造設である。限局性の病変で、全身状態も良好であるなどの決められた条件を満たす場合には、一期的吻合が行われる場合もある。

穿孔が明らかであっても手術に耐えられないほど全身状態が不良の場合に対しては、局所麻



図3 NECの肉眼所見

醉による腹腔ドレナージを留置し、全身状態の改善を待つ場合もある。

#### IV 病理所見

NECは胃から遠位結腸までの全腸管に発生しうるが、好発部位は回腸遠位側で、次に上行結腸に多い。腸管壁は凝固壊死によって、不整形または斑状に暗赤色や灰白色に変色し(図3)、壊死が高度の場合には黒色に変色する。

NECの主な病理所見は、凝固壊死や炎症、細菌の異常増殖である。病変の広がりは粘膜障害から全層性の病変までさまざまである。腸管粘膜や粘膜下、漿膜表面に壁内気腫(pneumatosis intestinalis)がみられるのが特徴的である。

#### V 鑑別診断

##### 1. 限局性消化管穿孔

未熟児において、限局性消化管穿孔はNECよりも多くみられる疾患である。限局性消化管穿孔は生後1週目にみられることが多く、頭蓋内出血や動脈管開存症に対する予防的なインドメタシン投与に関連して起こることが多い。限局性消化管穿孔はNECにくらべて全身状態は安定していることが多いが、進行するとNECと同様、腹膜炎や敗血症を引き起こす。病理所

見では、炎症を伴わない限局性の穿孔であり、凝固壊死を伴わない。

##### 2. 敗血症

敗血症はNECと同様の全身症状や消化管症状をきたす。とくに、イレウス、低血圧、呼吸状態の悪化、血小板減少、代謝性アシドーシス、好中球の左方移動や好中球減少、SIRSは、消化管の炎症がなくてもみられる症状である。敗血症とSIRSはNECの合併症としてみられることがあるため、敗血症の原因としてNECを除外することが重要である。敗血症とともに低ナトリウム血症や血便がみられる場合には、NECである可能性が高いと考えられる。

##### 3. その他

器質的あるいは機能的に消化管をきたす疾患(腸回転異常症、消化管閉鎖、腸重積、Hirschsprung病、ミルクアレルギーなど)や消化管の虚血をきたす疾患(腸軸捻転症、大動脈縮窄症、左心低形成症候群など)を鑑別診断として考慮すべきである。

#### VI 予後および合併症

NECは新生児外科疾患の中でもっとも予後不良な疾患の一つである。NECの死亡率は20~40%であるが、重症度や腸管壊死の範囲によって異なる。また、重症度が同じであっても出生体重や週数によっても大きく異なる。

NECの合併症は消化管狭窄と短腸症候群である。消化管狭窄は典型的には発症後3~8週以内に生じるが、数カ月後に起こる場合もある。狭窄が起こりやすいのは結腸だが、回腸や空腸にも起こりうる。短腸症候群はNEC後のもっとも重要な合併症であり、残存腸管が短く、とくに回盲弁を切除した場合には、静脈栄養を離脱できない場合が多く、長期の静脈栄養による肝障害が致死的合併症となる。

また、NECを合併した未熟児においては、精神運動発達遅滞や運動、感覚、認知の発達の遅

れが多いことが報告されており、炎症性サイトカインや全身状態の悪化、低血圧などとの関連が考慮されている。

## VII 予防

NECは発症の予防がもっとも重要である。まだ確立した予防法はないが、現在、NECの予防が期待できる方法として報告されているものとして、以下が挙げられる<sup>28)</sup>。

### ①. 経腸栄養の標準化

未熟児において、急速な経腸栄養の增量は異常な腸内細菌叢の増殖を引き起こし、NECのリスクを増加させるといわれている。しかし、その一方で経腸栄養の開始が遅くなれば、静脈栄養の期間が長くなり、腸粘膜の萎縮や透過性亢進、炎症、晩発型敗血症を引き起こすリスクを伴う可能性があり、NECの重症度を高くする可能性もある。また、十分な成長が得られないことにより発達予後を悪くさせる可能性もある。

早期少量経腸栄養を含め、標準的な経腸栄養のプロトコールを作成することで、経腸栄養を開始でき腸管に与える影響に適応できるような栄養方法を確立できる可能性がある<sup>29)</sup>。

### ②. 母乳の使用

母乳の使用はNECの予防に最善の栄養方法である。母乳を使用することでNECの発症率および重症度が低下したと報告されている<sup>30)</sup>。母乳に含まれるさまざまな物質が、直接的または間接的に消化管粘膜の増殖・成熟に重要な役割を果たしており、消化管粘膜の透過性を低下させる働きがあることが報告されている。また、母乳中にはオリゴ糖（プレバイオティクスとして知られる）が豊富に含まれており、望ましい腸内細菌叢の確立と、腸管壁への病原菌付着を妨げることにより腸管感染のリスクを低下させる。

### ③. 抗菌薬使用の削減

NECが進行した場合には、病原微生物を減少させるため広域スペクトラム抗菌薬が標準的に使用される。しかし、出生後早期の抗菌薬の使用が長期であるとNEC発症率が高かったとの報告があり、初期抗菌薬の使用によって腸内細菌叢は有意に変化するため、NEC発症のリスクが増加する可能性が指摘されている<sup>31)32)</sup>。母体への抗菌薬使用に関しても同様にNEC発症のリスクが高くなる<sup>33)</sup>。

### ④. H<sub>2</sub>-blocker 使用の削減

胃酸は腸内細菌叢をコントロールすることで防御的な役割を果たしている。未熟児はもともと胃酸の産生が少ないと、ストレスによって活性化される。H<sub>2</sub>-blockerの使用とNECには明らかな関連があり、H<sub>2</sub>-blockerによる腸内細菌叢の変化がNEC発症のリスクを増加させると考えられている<sup>34)</sup>。

### ⑤. プロバイオティクス

プロバイオティクスによりNECの発症率や重症度を有意に低下させたと報告されており<sup>35)</sup>、プロバイオティクスによる予防効果は母乳単独による予防効果よりも大きいとする報告もある。しかし、まだプロバイオティクスにおいては、菌種や量、投与期間などは報告によってさまざまであり、これらの投与方法や長期予後についてのさらなる検討が必要である<sup>36)</sup>。

### ⑥. その他

その他、NECを予防する見込みのあるものとして、ラクトフェリン、羊水由来幹細胞、ヘパリン結合性上皮成長因子様成長因子、プレバイオティクス（オリゴ糖）などが報告されている。

## 文献

- 日本小児外科学会学術・先進医療検討委員会：我が国の新生児外科の現況—2008年新生児外科全国集計—. 日本小児外科学会誌 2010; 46: 101-114

- 2) Stoll BJ et al : Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010 ; 126 : 443-456
- 3) Kusuda S et al : Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan : Center variation. *Pediatrics* 2006 ; 118 : e1130-e1138
- 4) Young CM, Kingma SD, Neu J : Ischemia-reperfusion and neonatal intestinal injury. *J Pediatr* 2011 ; 158 : e25-e28
- 5) Sharma R et al : Prenatal or postnatal indomethacin exposure and neonatal gut injury associated with isolated intestinal perforation and necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 2010 ; 30 : 786-793
- 6) Nowicki PT et al : Endothelial nitric oxide synthase in human intestine resected for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2007 ; 150 : 40-45
- 7) Nankervis CA, Giannone PJ, Reber KM : The neonatal intestinal vasculature : Contributing factors to necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2008 ; 32 : 83-91
- 8) Sharma R, Young C, Neu J : Molecular modulation of intestinal epithelial barrier : contribution of microbiota. *J Biomed Biotechnol* 2010 ; 2010 : 305879
- 9) Sharma R, Tepas JJ 3rd : Microecology, intestinal epithelial barrier and necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int* 2010 ; 26 : 11-21
- 10) Wu SF, Caplan M, Lin HC : Necrotizing enterocolitis : old problem with new hope. *Pediatr Neonatol* 2012 ; 53 : 158-163
- 11) Sharma R et al : Neonatal gut barrier and multiple organ failure : role of endotoxin and proinflammatory cytokines in sepsis and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2007 ; 42 : 454-461
- 12) Gephart SM : Transfusion-associated necrotizing enterocolitis : evidence and uncertainty. *Adv Neonatal Care* 2012 ; 12 : 232-236
- 13) Nanthakumar N et al : The mechanism of excessive intestinal inflammation in necrotizing enterocolitis : an immature innate response. *PLoS One* 2011 ; 6 (3) : e17776
- 14) Lin PW, Nasr TR, Stoll BJ : Necrotizing enterocolitis : recent scientific advances in pathophysiology and prevention. *Semin Perinatol* 2008 ; 32 : 70-82
- 15) Ganguli K, Walker WA : Probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis. *J Clin Gastroenterol* 2011 ; 45 (Suppl) : S133-S138
- 16) Lin PW et al : Lactobacillus rhamnosus blocks inflammatory signaling in vivo via reactive oxygen species generation. *Free Radic Biol Med* 2009 ; 47 : 1205-1211
- 17) Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ : Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2011 ; 159 : 392-397
- 18) Nanthakumar NN et al : Glucocorticoid responsiveness in developing human intestine : possible role in prevention of necrotizing enterocolitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005 ; 288 : G85-G92
- 19) Downard CD et al : Altered intestinal microcirculation is the critical event in the development of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg* 2011 ; 46 : 1023-1028
- 20) Chokshi NK et al : The role of nitric oxide in intestinal epithelial injury and restitution in neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2008 ; 32 : 92-99
- 21) Boccia D et al : Nosocomial necrotizing outbreaks : epidemiology and control measures. *Eur J Pediatr* 2001 ; 160 : 385-391
- 22) Lemire B et al : A decrease in the number of cases of necrotizing enterocolitis associated with the enhancement of infection prevention and control measures during a *Staphylococcus aureus* outbreak in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012 ; 33 : 29-33
- 23) Faustini A et al : An epidemic of gastroenteritis and mild necrotizing enterocolitis in two neonatal units of a University Hospital in Rome, Italy. *Epidemiol Infect* 2004 ; 132 : 455-465
- 24) Bagci S et al : Clinical characteristics of viral intestinal infection in preterm and term neonates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010 ; 29 : 1079-1084
- 25) Faingold R et al : Necrotizing enterocolitis : assessment of bowel viability with color Doppler US. *Radiology* 2005 ; 235 : 587-594
- 26) Sharma R, Hudak ML : A clinical perspective of necrotizing enterocolitis : Past, present, and future. *Clin Perinatol* 2013 ; 40 : 27-51
- 27) 岡田 正:系統小児外科学 改訂第2版, 永井書店, 2005 : 514-522
- 28) Kim JH : Necrotizing enterocolitis : The road to zero. *Semin Fetal Neonat Med* 2014 ; 19 : 39-44