

Abstracts

心房中隔欠損における心電図所見とシャント容量の関係

Relationship between electrocardiographic signs and shunt volume in atrial septal defect

宗村 純平 他

●背景 心房中隔欠損におけるシャント量と心電図所見との関係は明らかになっていない。小児の二次孔型心房中隔欠損症（以下ASD）患者において、シャント量と心電図所見に関連があるかを明らかにするために検討を行った。

●方法 1980年8月から2010年4月の間に心臓カテーテル検査を行ったASD100症例（年齢：6か月～17歳3か月、中央値6歳4か月、男性 46名、女性54名）を対象とした。対象患者の標準12誘導心電図所見と心臓カテーテル検査により算出された肺体血流比（以下Qp/Qs）の関係を後方視的に検討した。

●結果 全患者のQp/Qsは 2.46 ± 0.81 （平均±標準偏差、最小値1.1、最大値5.0）であった。右脚ブロック（以下RBBB）を認める症例群のQp/Qsは 2.57 ± 0.82 （ $n=73$ ）、RBBBを認めない症例群では 2.15 ± 0.72 （ $n=27$ ）で、前者が有意に高かった（ $P=0.016$ ）。前胸部誘導で孤立性陰性T波を認める症例群のQp/Qsは 2.85 ± 0.87 （ $n=38$ ）、認めない症例群では 2.22

± 0.68 （ $n=62$ ）で、前者が有意に高かった（ $P=0.0003$ ）。Qp/Qs 1.5以下の症例群ではRBBBと孤立性陰性T波をともに有する症例はなかった。RBBB群および孤立性陰性T波群のなかで、手術を行った症例の根治術前後での各々の所見の割合を比較検討したところ、RBBBは73.0%（ $n=46$ ）から15.9%（ $n=10$ ）に減少し、孤立性陰性T波は36.5%（ $n=23$ ）から15.9%（ $n=10$ ）に減少していた。

●結論 ASD患者において、RBBBと前胸部誘導の孤立性陰性T波はQp/Qsが高値の症例によく認められる所見であり、高シャント量を示唆する所見と考えられた。さらに、これらの所見は外科治療により消失する可能性があることが示され、術後のシャントによる容量負荷の改善の指標ともなりうると思われた。

(*Pediatr. Int.* 2015; 57:535–540: Original Article)

© 2015 Wiley Publishing Asia Pty Ltd

酸素化によるラット動脈管平滑筋細胞からのエラスチン分泌の減少

Oxygenation decreases elastin secretion from rat ductus arteriosus smooth muscle cells

川上 翔士 他

●背景 主肺動脈と下行大動脈を短絡する血管として知られる動脈管は、胎仔期には開存しており、出生後速やかに閉鎖する。また、出生後には血中酸素濃度が増加する。動脈管ではこの酸素濃度上昇が動脈管平滑筋の収縮を引き起こし、動脈管の機能的閉鎖を生じる因子として重要である。一方、これまでの他の血管における先行研究では低酸素化や酸素の投与が血管のリモデリングに影響する事が報告されている。そこで我々は酸素濃度の上昇が動脈管平滑筋から分泌されるタンパク質を介して血管構造の構築に影響を及ぼしているかと仮説を立てた。

●方法と結果 我々はLC-MS/MS解析を行い、低酸素下（酸素1%）及び正常酸素下（酸素21%）において培養したラット動脈管平滑筋細胞で産生され、上清中に分泌されたタンパク質を網羅的に調べた。その結果、酸素濃度の上昇により動脈管平滑筋細胞から分泌されるエラスチンが減少することを見出した。しかし、RT-PCR解析においては低酸素下から通常酸素下

になることで動脈管平滑筋細胞においてエラスチン mRNA の発現は変化しなかった。

●結論 本研究から酸素濃度の上昇により動脈管平滑筋細胞からのエラスチンの分泌が減少する事を見出した。エラスチンは内弾性板を形成し血管平滑筋層のエラスチン線維を形成する。従って、今回の研究は出生後の血中酸素濃度の上昇がエラスチンの分泌を減少させ、出生後の動脈管弾性線維形成に影響を及ぼす可能性を示唆するものである。

（本論文は小児循環器学会雑誌29巻（6号）p309–315に発表した「酸素化によるラット動脈管平滑筋細胞からのエラスチン分泌の減少」の英語版である）

(*Pediatr. Int.* 2015; 57:541–545: Original Article)

© 2015 Wiley Publishing Asia Pty Ltd

Abstracts continued

肝芽腫におけるアミノペプチダーゼN (CD13) 発現の臨床的意義

Prognostic significance of aminopeptidase-N (CD13) in hepatoblastoma

才田 聡 他

●背景 肝芽腫は胎生期および小児期の未熟肝細胞より発生する稀な悪性腫瘍である。またアミノペプチダーゼN (CD13) は、腫瘍の浸潤や転移を促進するプロテアーゼの一つであり、胎生期の肝前駆細胞にも発現していることが知られている。本研究は肝芽腫におけるCD13の発現の有無とその臨床的意義について検討した。

●方法 肝芽腫27症例から30検体(胎芽型16検体、胎児型14検体)におけるCD13の発現パターンについて、免疫組織化学染色を用いて評価した。染色強度をIRS

(Immunoreactive score)により評価し、染色パターンと臨床病理学的因子および予後との相関について検討した。さらに肝芽腫細胞株であるHuh6およびHepG2を用いて、肝芽腫におけるCD13の生物学的機能について検討した。

●結果 全ての肝芽腫患者検体でCD13は免疫染色陽性であ

り、胎児型と比較して胎芽型で発現が高い傾向が見られた[IRS中央値: 4 (2-9) vs. 2 (1-4)]。さらにCD13の強発現は腫瘍の管浸潤と相関がみられた。カプラン・マイヤー法による5年無病生存率および全生存率解析では、CD13低発現群はCD13高発現群と比較して、予後良好な傾向がみられた

[100% vs. 51.0% (P=0.026) and 100% vs. 74.0% (P=0.114)]。細胞株を用いた検討では、CD13中和抗体およびCD13阻害剤であるubenimexにより細胞株HepG2の浸潤能は抑制された。

●結論 小児肝芽腫におけるCD13の発現は、脈管浸潤の有無および臨床的予後と相関がみられ、肝芽腫における新規予後因子となる可能性がある。

(Pediatr. Int. 2015; 57:558–566: Original Article)

© 2015 Wiley Publishing Asia Pty Ltd

小児頭蓋内上衣腫に対する陽子線治療

Proton beam therapy for pediatric ependymoma

水本 斉志 他

●背景 小児頭蓋内上衣腫に対する陽子線治療の有効性を評価する。

●方法 2009年から2012年までに6名の頭蓋内上衣腫の小児患者に陽子線治療を施行した。男児・女児が3名ずつ、年齢中央値は5歳(2–6歳)であった。WHO分類はGrade 2が2名、Grade 3が4名であった。照射前には全例に手術と化学療法が行われ、肉眼的全摘、部分摘出が得られた症例がそれぞれ3名であった。照射線量の中央値は56.7GyE

(50.4GyE–61.2GyE)であった。正常脳組織への照射線量を同一の条件下で放射線治療と陽子線治療と比較した。

●結果 全例が照射を完遂した。陽子線治療終了日からの追跡期間中央値は24.5カ月(13–44ヶ月)であった。全例が生存中である。1名に50.4GyEの照射から4カ月後に局所再発を認めた。この症例には再発腫瘍に対して、陽子線による再

照射が施行されたが、その後脊髄播種が出現した。他の5名は無病生存中である。有害事象は脱毛と軽度の皮膚炎は全例に認めたものの、重篤な早期有害事象は認めなかった。治療後に癱瘓が1名に生じたが、一過性であった。また、1名において脱毛が遷延している。同一CTでX線治療計画を再現した結果、陽子線治療を用いることにより正常脳への照射線量を半減する事が可能であった。

●結論 小児上衣腫に対する陽子線治療について報告した。陽子線治療を用いることにより正常脳への照射線量が低減可能となり、晩期有害事象が軽減されることが期待される。

(Pediatr. Int. 2015; 57:567–571: Original Article)

© 2015 Wiley Publishing Asia Pty Ltd

SLC01B1遺伝子多型が小児急性リンパ性白血病維持療法の治療経過に与える影響

Influence of *SLC01B1* polymorphism on maintenance therapy for childhood leukemia

鈴木 涼子 他

●背景 小児白血病治療成績の向上には、化学療法に伴う有害事象の管理が重要となる。複数の遺伝子多型が治療関連毒性の予測因子になりうるとされており、小児急性リンパ性白血病の維持療法で用いられる6-メルカプトプリン(6-MP)やメトトレキサート(MTX)の個別化した投与量調整にも用いられている。我々は、日本人小児急性リンパ性白血病患者では十分評価されていなかった遺伝子多型と臨床経過の関連について検討を行った。

●方法 維持療法を受けた小児急性リンパ性白血病患者53名を対象とした。維持療法開始投与量は、6-MP 40mg/m²経口毎日、MTX 25mg/m²経口週1回とした。投与量は、白血球数が2,500–3,500/μL、トランスアミナーゼ(AST、ALT)値が750 IU/L未満となるように調整した。DNAは寛解期の末梢血から

抽出した。6候補遺伝子の8遺伝子多型(TPMT、ITPA、MRP4、MTHFR、RFC1、SLC01B1)についてTaqMan PCR法を用いて遺伝子型を同定した。臨床経過は診療録より後方視的に収集した。

●結果 6-MPの平均投与量がSLC01B1 c.521T > C野生ホモ群に比べ、多型を一つでも持つ群で有意に低値だった(38.2 vs 25.4 mg/m²/day, P=0.003)。他の解析を行った遺伝子多型と6-MPおよびMTX投与量との関連は認めなかった。

●結論 SLC01B1 c.521T > C遺伝子多型は小児急性リンパ性白血病の維持療法において、6-MP投与量減量の強力な予測因子である可能性がある。

(Pediatr. Int. 2015; 57:572–577: Original Article)

© 2015 Wiley Publishing Asia Pty Ltd

Abstracts continued

肺炎球菌ワクチンによる急性中耳炎リスクの減少効果：コホート研究
Pneumococcal vaccination reduced the risk of acute otitis media: Cohort study

長谷川 準子 他

●背景 7価肺炎球菌ワクチン（以下PCV7）が2009年に日本にも導入されて以降、侵襲性肺炎球菌感染症は漸減してきているが、日本におけるPCV7の急性中耳炎に対する効果については未だ知見が少ない。

●方法 札幌市の10か所の認可保育所の児を対象に保護者から文書による同意を得られた614人について調査を行った。保護者に質問紙を配布し、PCV7を1回以上接種したかどうかと、もし接種していれば、母子手帳記録を参照しながら、接種したPCV7の正確な日付を記載して頂いた。急性中耳炎は、耳鼻咽喉科医もしくは小児科医によって診断されている。Cox回帰分析を用いて、PCV7接種による急性中耳炎罹患のハザード比を解析した。

●結果 PCV7接種により、急性中耳炎罹患のリスクが非常に

下がること示された（crude HR=0.63, 95%CI 0.50-0.79）。共変量を調整すると更にリスクは減少した（adjusted HR=0.33, 95%CI 0.25-0.43）。基礎調査時（2012年4月30日）の年齢で層化して解析した結果、3歳未満と3歳以上のどちらの層でもPCV7の接種は急性中耳炎罹患のリスク減少と非常に関連があることが明らかにされた。

●結論 我々の研究は、日本において、3歳未満と3歳以上のどちらの層でもPCV7の接種が急性中耳炎罹患のリスクを下げる効果があることを明らかにした。

(*Pediatr. Int.* 2015; 57:582-585: Original Article)

© 2015 Wiley Publishing Asia Pty Ltd

麻疹既往歴を有する小児に対するMRワクチン追加接種
-抗体反応と臨床反応-

Reactogenicity and immunogenicity of measles-rubella combined vaccine in schoolentryaged subjects with naturally acquired measles immunity

熊谷 卓司 他

●背景 麻疹既往歴のある小児に麻疹生ワクチンを接種しても特段の問題を生じないことは世界的に認知されている事実であるが、罹患者のみに注目して行われた研究は少ない。

●方法 北海道で麻疹が流行した2000年から2001年に麻疹に罹患し、数年を経過した小児18名（男児10例、女児8例、平均年齢7歳2ヶ月、range 6歳8ヶ月～8歳8ヶ月）にinformed consentを得た上で、麻疹・風疹混合（MR）ワクチンを追加接種した。接種前、接種2および4週後の合計3回、末梢血検体を採取し両ウイルスに対するEIA抗体価の測定を行った。また、4週間にわたる経過観察用紙を配布し臨床反応を調査した。対象者18名中、16名は風疹ワクチン接種歴を有していた。使用したワクチンは微研8例、武田10例である。抗体価の経時的推移の検討にはFriedman検定を、さらにpost testとしてDunn検定を用いた。

●結果 被接種者18例中、全例が接種前から高い麻疹抗体を有していたが、風疹抗体はワクチン歴のない2例を含めて

10例において接種前は陰性であった。血清麻疹EIA抗体価はMRワクチン追加接種後わずかに上昇し（ $P=0.0471$ ）、そのピーク値は接種2週後に見られた（ $P<0.02$ ）。これに対して風疹EIA抗体価は著明な上昇を示し（ $P<0.0001$ ）、そのピーク値は接種2週後に見られた（ $P<0.001$ ）。ワクチンに対する臨床反応としては、局所反応として軽度の腫脹を認めた例が3例あった。その他にワクチンに起因すると思われる副反応は認めなかった。

●結論 麻疹罹患歴のある小児に対するMRワクチン追加接種は特に問題となる副反応を生ずることなく安全に施行可能である。風疹に対する著明な追加免疫効果を考慮すると、小児、青年に対する麻疹ワクチン追加接種を考慮する際には、MRワクチンを用いるべきであろう。

(*Pediatr. Int.* 2015; 57:597-602: Original Article)

© 2015 Wiley Publishing Asia Pty Ltd

Abstracts continued

新生児低血糖における簡易血糖測定器2機種 (StatStrip、メディセーフミニ) の比較と
血糖干渉物質についての検討Evaluation of two glucose meters and interference corrections
for screening neonatal hypoglycemia

和田 友香 他

●背景 多くのNICU,産科病棟では新生児の血糖測定には従来から用いられているSMBG (self-monitoring of blood glucose) 機器を使用している。しかし近年ではSMBG機器は糖尿病患者等が自宅にて血糖管理を行う際に用いる機器として区別されており、医療機関で治療を行う際にはPOCT (point-of-care testing) 機器を使用するように推奨されている。今回我々は新生児の低血糖スクリーニング時におけるPOCT機器であるStatStrip (ノバ・バイオメディカル) とSMBG機器であるMedisafeMini (テルモ) の精度とヘマトクリット、アスコルビン酸、アセトアミノフェンによる血糖測定への干渉について評価した。

●方法 <臨床血糖測定> 在胎 37 週 2000g 以上の児で低血糖のリスクがある児に対して、StatStrip、MedisafeMini、血液ガス分析装置 ABL825 (ラジオメーター)、自動分析装置 BM6050 (日本電子) の 4 機種を用いて血糖測定を行った。<実

験的血糖測定> 成人血液を用いてヘマトクリット値、アスコルビン酸濃度、アセトアミノフェン濃度を 3 段階に調整しそれぞれ血糖値 35 mg/dL 程度、85 mg/dL 程度の領域において血糖測定を行った。

●結果 <臨床血糖測定> 合計 222 回の血糖測定を行った。StatStrip は MedisafeMini より ABL825 によく相関していた。<実験的血糖測定> StatStrip はどの血糖領域においても干渉が少なかった。

●結論 StatStrip は新生児における低血糖を検出可能であり、またヘマトクリット値、アスコルビン酸、アセトアミノフェンの干渉を受けにくく病院内で治療介入を決定する際に用いる新生児の血糖測定機器として適していると考えられた。他の干渉物質に関しては今後の検討が必要である。

(Pediatr. Int. 2015; 57:603–607: Original Article)

© 2015 Wiley Publishing Asia Pty Ltd

腹部症状と低サイロキシン血症を持つ早産児における消化管ホルモンの解析
Gut hormones of preterm infants with abdominal symptoms and hypothyroxinemia

川又 竜 他

●背景 低サイロキシン血症を持つ早産児において、腹部膨満や便排泄遅延などの腹部症状を発症するメカニズムは解明されていない。そこで我々は、病態に関わる因子として消化管ホルモンに着目し、腹部症状と低サイロキシン血症を持つ早産児に対して、levothyroxine sodium (T4-Na) による補充療法を行った前後での消化管ホルモンの変化について解析を行った。

●方法 腹部症状と低サイロキシン血症を持つ在胎 30 週以下の早産児 8 例 (疾患群) と、それらを持たない消化管栄養の順調な在胎週数を合わせた早産児 14 例 (対照群) において、空腹時の血清 leptin、glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)、glucagon-like peptide-1 (GLP-1)、peptide YY (PYY)、pancreatic polypeptide、insulin、amylin、ghrelin の 8 種類の消化管ホルモンについて、bead array 法

を用いて解析を行った。また、T4-Na 補充前後での甲状腺刺激ホルモン、遊離サイロキシン (free T4) についても測定した。

●結果 血清 GIP、GLP-1、PYY 値は、T4-Na 補充前の疾患群において対照群よりも低値であった。T4-Na 補充後に腹部症状と free T4 値が改善した疾患群では、血清 GIP、GLP-1、PYY 値が増加しており、対照群との間に有意差を認めなかった。

●結論 腹部症状を持つ早産児において、GIP、GLP-1、PYY の生後変化は、甲状腺機能の生後変化と関連している可能性がある。

(Pediatr. Int. 2015; 57:614–619: Original Article)

© 2015 Wiley Publishing Asia Pty Ltd

Abstracts continued

ダウン症に合併した重症一過性白血病に対する交換輸血療法

Exchange transfusion in patients with Down syndrome and severe transient leukemia

早坂 格 他

●**背景** ダウン症候群(DS)における一過性白血病(TL)は、白血球増多($100 \times 10^9/L$ 以上)に伴う過粘稠度症候群や高サイトカイン血症が肺高血圧や多臓器不全をもたらし、早期死亡の原因となる。これまでに、TLに対する交換輸血(ExT)の、白血球数や呼吸状態などを指標とした治療効果の報告はない。

●**方法** 本研究は単一施設における後方視的研究である。2011年9月～2013年8月までの24ヶ月の間に、TLを合併し、GATA1遺伝子変異を認め、 $100 \times 10^9/L$ 以上の白血球増多を認めたDSが5症例あった。在胎週数の中央値は34週(30–38週)で、出生体重の中央値は2556g(1756g–3268g)であった。全例にExTを施行し、2症例に対してExT施行後にシタラビンによる治療を追加した。

●**結果** ExTを施行した5症例全例において呼吸状態の改善を認め、白血球数は中央値 $143 \times 10^9/L$ から85%減少した。腫瘍崩壊症候群を来した症例はなかった。3症例は現在も生存しており、2症例は死亡した。死亡した2症例のうち、1症例は在胎週数30週で出生した早産児であり、日齢5に死亡した。もう1症例は155日の入院期間を経て退院となったが、退院後40日目に急性胃腸炎により死亡した。生存した3症例のうち、2症例は日齢90と日齢222に急性巨核芽球性白血病を発症した。

●**結論** ExTは白血球増多に対して有効であると考えられ、呼吸状態にも有効であると考えられた。

(Pediatr. Int. 2015; 57:620–625: Original Article)

© 2015 Wiley Publishing Asia Pty Ltd

合併症の無い正期産児における臍帯血Hb値と光線療法の関係

Correlation between umbilical cord hemoglobin and rate of jaundice requiring phototherapy in healthy newborns

中川 真智子 他

●**背景** ILCOR2010改定の新生児蘇生法では、合併症のない正期産児の臍帯 late clamp が推奨されており、乳児期の貧血を予防するが一方で、新生児期の光線療法の頻度が上昇すると言われている。そんな状況の中、わが国の新生児蘇生法ガイドライン改訂版(NCPRガイドライン2010)では、人種的にもともと黄疸の発症頻度が高いことから推奨は保留された。しかし、実際に本邦で合併症のない正期産児における臍帯 late clamp と光線療法の関係を調査した報告はない。

●**方法** 2011年8月から2012年7月までに聖路加国際病院で出生し、正常新生児室管理のみで退院した児について、診療録をもとに臍帯血Hb値と正常新生児室での光線療法施行の関連を検討した。TAPSEは、男女差は認めず、年齢、BSAと正相関が得られた(6.0–31.4mm, 平均19.1 $\pm$ 4.4mm)。

z-valueは-3.63–3.17の間で変化し、RVSV/BSAと正相関の関係が得られた。

●**結果** 合併症のない正期産児においては臍帯血Hb値が高いほど、光線療法施行件数は増加することが分かり、臍帯 late clampにより臍帯血Hb値がより上昇すれば、光線療法施行件数はさらに増加する可能性があることが示唆された。

●**結論** 人種的に黄疸の多い我が国では、合併症のない正期産児の臍帯 late clamp の導入は、やはり慎重に検討すべき課題と考えられた。

(Pediatr. Int. 2015; 57:626–628: Original Article)

© 2015 Wiley Publishing Asia Pty Ltd

Abstracts continued

新生児蘇生法講習会のインストラクター養成にはインストラクション演習が有効である

Training of neonatal cardiopulmonary resuscitation instructors

和田 雅樹 他

●**背景** CoSTR2010 では、蘇生教育におけるシミュレーション基盤型教育法の有効性が報告されている。日本版新生児蘇生法 (NCPR) 講習会にもそれは導入されているが、講習会を指導するインストラクターの教育法が確立されておらず、資格取得後も実際にインストラクターとして活動する者が限定されていた。そこで、インストラクション演習を取り入れたインストラクター養成コースを開発し、そのコースを修了したインストラクターの能力の向上と行動変容について評価した。

●**方法** 新しいインストラクター養成コース (新 I コース) の受講資格は新生児蘇生法専門コース修了者とし、コース受講前に事前学習と 2 種類の蘇生シナリオの作成を課した。新 I コースは講義とインストラクション演習からなり、シナリオのインストラクション演習では自分で作成したシナリオを、インストラクターとして実際に指導させた。2 回目のシナリオ演習時に評価シートに基づきインストラクションに関する評価を行った。その後、コース受講者の知識や考え方の変化、コース受講の満足度に関してアンケート調査を行った。さら

に、資格取得後 6 ヶ月間のインストラクター活動実績を評価した。新旧の I コース修了者を比較検討した。

●**結果** 新 I コース修了者 143 名と旧 I コース修了者 89 名の結果を比較した。旧 I コース修了者は蘇生手技やシナリオ実習の指導に関して 50~60%の者が実践できそうと回答したが、新 I コース修了者では 90%以上の者が指導を行う自信を持つことができた ($p < 0.001$)。新 I コース修了者の全員がコースを受講して良かったと感じていた。さらに、資格取得後 6 か月間でインストラクターとして活動した者は旧 I コース修了者では 34%であったが、新 I コース修了者では 60%と有意に増加していた ($p < 0.001$)。

●**結論** インストラクター養成では、講義のみではなく、インストラクション演習を行うことがインストラクター能力の向上と行動変容に有効である。

(Pediatr. Int. 2015; 57:629–632: Original Article)

© 2015 Wiley Publishing Asia Pty Ltd

消化管疾患の手術をうけた極低出生体重児の修正18ヶ月の予後

Outcome in VLBW infants with surgical intestinal disorder at 18 months of corrected age

早川 昌弘 他

●**背景** 壊死性腸炎 (necrotizing enterocolitis; NEC)、局在的腸管穿孔 (focal intestinal perforation; FIP)、胎便関連腸閉塞 (meconium-related ileus; MRI) は極低出生体重児 (very low birth weight infants; VLBWIs) に見られる重篤な合併症である。本研究はこれらの疾患にて手術をうけた VLBWIs の生命予後および修正 18 ヶ月児における神経学的後障害について検討し、そのリスク因子の同定を行った。

●**対象と方法** 国内 11 施設における NEC、FIP、MRI にて開腹術をおこなった VLBWIs 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。死亡退院および修正 18 ヶ月時の死亡および神経学的予後の危険因子について検討した。

●**結果** 症例数は NEC 群 44 例、FIP 群 47 例、MRI 群 42 例、

対照群 261 例であった。死亡退院率については NEC 群および MRI 群が対照群に比べて有意に高かった ($p < 0.001$)。修正 18 ヶ月時における神経学的後障害の発症率は MRI 群が対照群にくらべて有意に高かった ($p = 0.021$)。ロジスティック回帰分析の結果では、在胎期間、男児、small-for-gestational age、脳室内出血、MRI が修正 18 ヶ月の死亡または神経学的予後不良の独立因子であった。

●**結論** NEC および MRI は死亡退院率が高く、MRI は修正 18 ヶ月時の死亡または神経学的後障害の独立因子であった。

(Pediatr. Int. 2015; 57:633–638: Original Article)

© 2015 Wiley Publishing Asia Pty Ltd

Abstracts continued

日本における母乳バンクの必要性について：新生児科医に対するアンケート調査

Necessity of human milk banking in Japan: Questionnaire survey of neonatologists

水野 克己 他

●**背景** 母乳栄養の利点のため、出産した母親の母乳 (OMM) が得られない場合、超低出生体重児に対してはもらい乳を行っている施設も散見される。その一方、母乳は体液に属し感染性の点からもらい乳を行うことは避けられる傾向にある。超早産児を扱う NICU で、どの程度もらい乳を使用しているのか、母乳バンクの必要性はどのように考えているのか不明である。日本に母乳バンクが必要なのか検討するためにアンケート調査を行った。

●**方法** 新生児医療連絡会に登録している施設代表者にメールに添付した調査票に回答してもらった。回答は 126 施設 (70.7%) から得られた。

●**結果** 25%の施設は“もらい乳”を使用していたが、倫理委員会での審査を経て“もらい乳”を使用しているのは2施設のみであった。超低出生体重児の経腸栄養は、生後 72 時間

以内に開始する施設が 80%であり、OMM を第一選択としているが、得られない場合は“もらい乳”または人工乳を与えるという施設も 19%あった。母乳バンクの必要性に関しては、「とてもそう思う」「どちらかといえばそう思う」併せて 81 施設 (75%) があった。

●**結論** 早産児に適した栄養については、OMM が得られない場合、認定された母乳バンクから得られるドナーミルクが選択されるべきであると新生児栄養の成書には記載されている。母乳バンクがないため“もらい乳”に頼らざるを得ないのが現状であるが、多くの NICU は母乳バンクで安全に処理された母乳を提供するシステムを求めていることがわかった。

(Pediatr. Int. 2015; 57:639–644: Original Article)

© 2015 Wiley Publishing Asia Pty Ltd

早期新生児期の黄疸発症とHMOX1遺伝子プロモーター領域多型の関連

Association of *HMOX1* gene promoter polymorphisms with hyperbilirubinemia in the early neonatal period

片山 義規 他

●**背景** ヘムオキシゲナーゼはヘムを分解しビリルビンを産生する律速酵素である。ヘムオキシゲナーゼ-1 遺伝子 (*HMOX1*) はそのプロモーター領域の GT リピート数に多型があり、リピート数が短い程 *HMOX1* 転写活性が高まる。我々は、日本人正期産児において *HMOX1* の GT 反復配列の長さと新生児黄疸の関連について検討した。

●**方法** 149 例の日本人新生児についてフラグメント解析を行い、GT リピート数を決定した。既に新生児黄疸との関連が報告されている *UGT1A1* 遺伝子 G71R 変異の影響を除外するため、G71R 変異を持つ 41 例を対象から除外し、25 例の光線療法を要した黄疸群と 83 例の対照群による症例対照研究を行った。*HMOX1* アリル及び遺伝子型頻度を 2 群間で比較した。

●**結果** GT リピート数 22 未満の短いアリル (S アリル) の頻度はと黄疸群で有意に高かった (黄疸群 : 18% vs. 対照群 :

7%, $p=0.015$)。また、遺伝子型として S アリルをヘテロあるいはホモで持つ症例の頻度についてもと黄疸群で有意に高かった (黄疸群 : 28% vs. 対照群 : 11%, $p=0.03$)。ロジスティック回帰分析の結果、対立遺伝子の少なくとも 1 つに S アリルを持つ新生児は、黄疸の発症と有意な関連を認めた (オッズ比 : 3.1、95%信頼区間 : 1.03–9.53)。

●**結論** *HMOX1* 遺伝子 GT リピート数 22 未満の短いアリルを持つ日本人新生児は黄疸発症のリスクが高くなる可能性がある。

(Pediatr. Int. 2015; 57:645–649: Original Article)

© 2015 Wiley Publishing Asia Pty Ltd

Abstracts continued

福島県過去35年間の全身性エリテマトーデスの発症頻度とその予後

Incidence and prognosis of systemic lupus erythematosus in a 35 year period in Fukushima, Japan

川崎 幸彦 他

●背景 私達は、福島県における過去35年間の小児期発症全身性エリテマトーデス(SLE)の疫学、臨床症状と予後を検討した。

●方法 1977年から2013年まで福島県で発症したSLE患者37例を集積し、これら患者を1977年から1995年までに発症した19例(1群)と1995年から2013年までに発症した18例(2群)に分け、両群間における疫学、臨床症状、予後に関して後方視的比較検討を行った。

●結果 小児人口10万人に対するSLEの患者数は1群で年間0.33人、2群で0.35人であった。SLEの発症から治療開始までの期間は2群患者では1群患者と比較して有意に短かったが、臨床症状や検査成績に関しては両群間で差はなかった。全例にステロイド剤が投与されており、1群中17例、2群中

18例にステロイド大量療法が施行されていた。また、2群患者ではシクロフォスファミドの使用頻度が低下し、シクロスポリンやタクロリムス、ミゾリビン経口大量療法の使用頻度の増加がみられた。2群患者の最終観察時のSLEDAIスコアは1群患者と比較して低値であった。患者生存率は1群患者で84%、2群患者で100%であった。

●結論 日本人小児における成長に伴うTAPSEの正常値を求め、かつ観察期間の前期群・後期群の比較では、SLEの発症頻度と重症度に差はなかったが、後期群患者において予後の改善が認められた。

(Pediatr. Int. 2015; 57:650–655: Original Article)

© 2015 Wiley Publishing Asia Pty Ltd

夜尿症の治療にてデスマプレシン製剤は段階的に漸減する方がより有効である

Gradual tapering of desmopressin leads to better outcome in nocturnal enuresis

大友 義之 他

●背景 夜間多尿のある夜尿症の治療薬としてデスマプレシン製剤は有効であるが、休薬後の再発率の多さが問題である。経口製剤(ミニリンメルト®)の中止方法については現時点では確立されていない。

●方法 157例の夜間多尿のある1次性夜尿症の患者の治療を順天堂大学練馬病院と武蔵村山病院の小児科外来でミニリンメルト®にて新規で行った。8週間の治療で夜尿が消失した65例(41.4%)のうち、49例が同剤の減量治療の試みを承諾した。ランダムに2群に分けて治療を行った。A群(25例)では、120 µg連日後に、同量を隔日に内服

し中止した。B群(24例)では、120 µg連日後に、60 µg連日に減量し、その後同量を隔日に内服し中止した。

●結果 A群の14例(56%)とB群の4例(17%)で再発を来した(p=0.026)。

●結論 ミニリンメルト®は緩徐に減量した方が、夜尿の再発のリスクを少なくすることが出来る。

(Pediatr. Int. 2015; 57:656–658: Original Article)

© 2015 Wiley Publishing Asia Pty Ltd

インフルエンザA(H1N1)pdm09 感染に伴う意識障害に認める非けいれん性発作

Non-convulsive seizures in children with infection related altered mental status

藤田 杏子 他

●背景 連続脳波モニタリング(以下cEEG)を施行した意識障害の患者では非けいれん性発作(以下NCS)を認めると報告されている。インフルエンザ感染において意識障害を合併することがあるが、インフルエンザ感染に伴う意識障害小児例のNCSの頻度は不明である。

●目的 インフルエンザA(H1N1)pdm09 感染に伴い意識障害を認めた小児におけるNCSの頻度を明らかにする。

●方法 2009年9月から2010年2月の期間に兵庫県立こども病院小児集中治療室に入室した患者のうち、インフルエンザA(H1N1)pdm09 感染に伴う意識障害を認め、cEEGを施行した症例のNCSの有無を後方視的に検討する。

●結果 対象症例は15例(うち男児8例)、月齢は41–159ヶ月(中央値96ヶ月)であった。このうち5例(33%)でcEEG上NCSを確認した。3.17の間で変化し、RVSV/BSAと正相関の関係が得られた。

●結論 インフルエンザA(H1N1)pdm09 感染に伴う意識障害を認めた小児でcEEGを施行した症例のうち、33%でNCSを認めた。NCSの診断と治療が予後を改善するかどうかを明らかにすることが今後の課題である。

(Pediatr. Int. 2015; 57:659–664: Original Article)

© 2015 Wiley Publishing Asia Pty Ltd

Abstracts continued

初回無熱性けいれん後のけいれん再発の危険因子

Risk factors for seizure recurrence
in children after first unprovoked seizure

溝呂木 園子 他

●背景 初回の無熱性けいれんの約半数はてんかんを発症しないことが知られているが、無治療で経過観察していく場合には、その予後予測を確立することは重要である。今回我々は、誘因のない無熱性けいれん初発児において、臨床発作および生理学的特徴についてけいれん反復群と非反復群を比較し、てんかん発症の危険因子について検討した。

●方法 対象は通常の医学的検査では明らかな誘因が認められなかった無熱性けいれん初発児で、1997年7月から2009年6月までに外来を受診した1ヵ月から15歳までの児81名を追跡した。初回発作時の年齢、性別、妊娠分娩歴、家族歴、発達歴、発作型（部分発作、全般発作）、神経学的所見、脳波所見（異常の有無、焦点性突発波、全般性突発波）について、各因子とてんかん発症との関連について検討した。累積罹患率はlog-rank検定を行い、各因子についてCox比例ハザードモデルで検討した。

●結果 対象81名のうち、24ヵ月以上経過を追跡できた児73名（男児36名、女児37名）を解析対象とした。経過中、無熱性けいれんを反復したのは、42名（57.5%）であった。再発

時期は6ヵ月以内が26名（61.9%）であり、2年以内に40名（95.2%）が反復していた。性別、妊娠分娩歴、家族歴、発達歴、神経学的所見ではけいれん反復群と非反復群において、明らかな関連を認めなかった。発作型では、部分発作でHazard ratios (HR) 3.06、95%confidence interval (95%CI) 1.46–6.42 ($p < 0.001$)と明らかな関連が示された。さらに、脳波上突発波を認める群で、HR 3.20、95%CI 1.47–6.98 ($p = 0.04$)と有意に高リスクであった。特に局在性突発波でHR 8.92、95%CI 3.41–23.36 ($p < 0.001$)と強い関連が認められた。

●結論 初回無熱性けいれん後のてんかん発症の危険因子として、発作型として部分発作、脳波所見上の局在性突発波の存在が挙げられる。初回無熱性けいれん児を無治療で経過観察する際には、初回発作から2年以内、特に6ヵ月以内の再発について注意を払うことで、より適切な対応が可能になると考えられる。

(Pediatr. Int. 2015; 57:665–669: Original Article)

© 2015 Wiley Publishing Asia Pty Ltd

ダウン症の熱性けいれん頻度調査

Incidence of febrile seizure in patients with Down syndrome

島川 修一 他

●背景 ダウン症児(DS)の熱性けいれん(FS)の発症頻度は報告により一定しておらず、全人口に対するFSの発症頻度と比べ高いという報告と低いという報告がある。また本邦での調査報告は現在までに一報のみである。今回DSの家族に対しFS既往についてアンケート調査を行ったので報告する。

●方法 倫理委員会承認後、大阪医科大学小児科及びその関連施設と日本ダウン症療育研究会に所属する医師が勤務する施設及びその関連施設に通院中のDSの家族にアンケートを配布して調査した。アンケート調査は2012年2月から2013年9月に行った。①設問でFS既往の有無を尋ね、現在の年齢が4–20歳の方のFS既往の頻度を算出した。②健常児とDSとでFSの発症頻度を比較するために、設問でDSの健常同胞のFS既往を尋ねた。DSとその健常同胞が、すべて4–20歳である家族を抽出し、DSと健常同胞のFS既往の頻度を比較した。2群の比較はFisherの正確確率検定を用いた。

●結果 DSの家族323家族(男176家族、女147家族；年齢3ヵ月から47歳；中央値5歳)から回答を得た。アンケートの回収率は61%であった。DSの診断に染色体検査が全例施行

されていた。①現在の年齢が4–20歳のDS199名(男113名、女86名；年齢4歳から20歳；中央値8歳)中FS既往のあるものは5名で頻度は2.5%と算出された。②DSとその健常同胞がすべて4–20歳である150家族(DSの性別；男77名、女73名；DSの年齢4歳から20歳；中央値8歳)において、DSと健常同胞のFS既往の頻度はそれぞれ1.9%、12.0%で、DSのFS既往の頻度は有意に健常同胞と比較して低かった($P < 0.003$ 、Odds ratio: 0.14)。健常同胞にはFS頻度に明らかに影響を与える基礎疾患はなかった。

●結論 今回の調査ではDSにおけるFSの発症頻度は2.5%と算出され、本邦における一般人口のFSの発症頻度7–9%よりも低く、またDSを同胞にもつ児よりDSのFS既往の頻度は低いことが確認できた。したがってDSにおけるFS発症頻度は全人口に対するその頻度より低いと考えられた。

(Pediatr. Int. 2015; 57:670–672: Original Article)

© 2015 Wiley Publishing Asia Pty Ltd

Abstracts continued

乳児胃食道逆流症に対する六君子湯 (TJ-43) の有効性
Efficacy of the Japanese herbal medicine rikkunshito in infants
with gastroesophageal reflux disease

大竹 耕平 他

●背景 乳児における胃食道逆流症 (GERD) は医療機関受診の理由として世界的に最も頻度の高いもののひとつである。成人、小児の GERD に対する六君子湯 (TJ-43) の有効性が報告されているが、乳児の GERD に関するまとまった検討はない。今回、我々は乳児の GERD に対する六君子湯 (TJ-43) の有効性と安全性の評価を行った。

●方法 2004年7月～2012年12月までの54例の乳児のGERD症例のうち、ミルクアレルギー、神経疾患、手術適応症例を除く、45例について後方視的に検討を行った。全例に嘔吐症状と合わせて体重増加不良を認めた。29例に0.3g/kg/dayの六君子湯 (TJ-43)、16例に0.5 mg/kg/dayのモサプリドクエン酸塩が投与されており、嘔吐回数と体重の変化について

評価を行った。

●結果 治療開始3か月後で、六君子湯 (TJ-43) 投与群ではモサプリドクエン酸塩投与群と比べ、有意に嘔吐回数が減少し ($P = .015$)、体重が増加していた ($P = .039$)。両群ともに治療による副作用は認めなかった。

●結論 六君子湯 (TJ-43) は乳児胃食道逆流症に対し、安全かつ有効な薬剤であると考えられた。

(*Pediatr. Int.* 2015; 57:673–676: Original Article)

© 2015 Wiley Publishing Asia Pty Ltd

消化管疾患を有する超低出生体重児における静脈栄養に伴う肝障害に関する検討
Parenteral nutrition-associated liver disease in extremely low-birthweight
infants with intestinal disease

平野 勝久 他

●背景 新生児期の経静脈栄養 (parental nutrition、以下 PN) に伴う肝障害は一般に肝内胆汁うっ滞として発症し、PN から経腸栄養 (enteral nutrition、以下 EN) へ移行することによって軽快する。しかし、超低出生体重児 (Extremely low birth weight infant、以下 ELBWI) においてはしばしば不可逆的な肝細胞壊死、肝線維化をきたすことがある。今回我々は、消化管疾患のため PN を施行された ELBWI における PN に伴う肝障害 (PN associated liver disease、以下 PNALD) の要因について後方視的に解析したので報告する。

●方法 2000年から2013年の間に消化管穿孔または胎便関連性腸閉塞のためPNを施行されたELBWIのうち肝生検または病理解剖により肝組織を得られた13例を対象とした。病理組織学的所見により肝線維化を認めたF(+)群 (N=7) と肝線維化を認めないF(-)群 (N=6) に分け、PNALD発症のリスク因子として、血清ALT、AST、直接ビリルビン、治療法、発症日齢、発症前のEN施行率、EN開始日齢、発症後絶食期間、胆汁う

っ滞の発症日齢、全PN期間について検討した。

●結果 13例のうち生存症例は3例、死亡症例は10例で、死因は肝不全が5例、敗血症が5例であった。肝不全症例のうち2症例は劇症肝炎のため胆汁うっ滞をきたすことなく死亡した。肝不全症例は病理組織学的に広範囲の肝細胞壊死のみならず高度の肝線維化と偽胆管の形成を認めた。F(+)群とF(-)群を比較すると、疾患発症後の絶食期間のみが両者間で有意差を認めた (F(+):F(-)=15.0日:2.5日, $p < 0.001$)。

●結論 消化管疾患を有するELBWIにおけるPNALDでは、広範囲の肝細胞壊死および肝線維化、偽胆管形成を特徴とする致死的な肝障害をきたす。PN投与中の絶食期間がのみが有意差を持って発症に関与していた。

(*Pediatr. Int.* 2015; 57:677–681: Original Article)

© 2015 Wiley Publishing Asia Pty Ltd

Abstracts continued

横隔膜ヘルニアに対する膜型人工肺の日本における使用状況

Extracorporeal membrane oxygenation for congenital diaphragmatic hernia in Japan

稲村 昇 他

●背景 近年、横隔膜ヘルニア (CDH) の治療方法は進歩し治療成績は向上した。本邦における 2006 年から 2010 年までの CDH 全国調査では生存率は 75.6%であった。一方、膜型人工肺 (ECMO) の使用頻度少なく 7%であった。

●目的 本研究の目的は本邦で CDH に使用された ECMO の使用状況を明らかにすることである。

●方法 我々は先に行った 614 例の CDH 全国調査から ECMO を使用した 43 例を本研究の対象とした。全国調査の臨床データと生後 24 時間以内に採取した血液ガスデータを 90 日生存と 90 日死亡とで比較した。

●結果 ECMO を使用した全 43 例の CDH 中、生命に関わる奇形や染色体異常を合併したのは 6 例であった。6 例中 5 例が ECMO を中止できず生後早期に死亡した重篤な合併奇形のない CDH 単独例は 37 例で、31 例が新生児遷延性肺高血圧のために ECMO を開始した。CDH 単独例の 37 例は生後 24 時間以内に ECMO を開始した。ECMO を使用した 43 例中 16 例 (37%) が 90 日以上生存し、内 8 例が後遺症なく退院できた。CDH 単独症例中、90 日以上生存するための最低酸素化指数 (OI) を ROC 解析求めたところ最低 OI のカットオフ値は 15 であった。

●結論 ECMO は生後早期に新生児遷延性肺高血圧が原因で使用されていた。しかし、ECMO の治療成績は決して満足できるものではなかった。最低 OI が 15 以下は ECMO 使用後の生命予後を予測する有用な指標である。

(Pediatr. Int. 2015; 57:682–686: Original Article)

© 2015 Wiley Publishing Asia Pty Ltd

特発性腸穿孔を生じた児の神経学的予後における外科侵襲の影響

Influence of surgical intervention on neurodevelopmental outcome in infants with focal intestinal perforation

田中 裕次郎 他

●背景 腸穿孔は極低出生体重児の神経学的予後に関係していることが知られており、その原因の主なものとして壊死性腸炎と特発性腸穿孔がある。特発性腸穿孔の児は壊死性腸炎の児よりも神経学的予後がよいと報告されているが、外科疾患に罹患しなかった (開腹手術を受けていない) 児と比較した報告はない。この研究の目的は、特発性腸穿孔の児と外科疾患に罹患しなかった児の神経学的予後を比較することである。

●方法 特発性腸穿孔の児と外科疾患に罹患しなかった (開腹手術を受けていない) 児の記録を後方視的に解析した。特発性腸穿孔を発症した 8 名とそれぞれの児にマッチさせたコントロールとして外科疾患に罹患しなかった 24 名について新版 K 式発達検査を用いて神経学的予後を比較した。コントロール群は個々の特発性腸穿孔の児に性別、在胎週数、出生体重、脳室内出血の程度に関してマッチさせた。敗血症と重度の脳室内出血 (3–4 度) は神経学的予後に影響することが知られているので、特発性腸穿孔と関係しない敗血症や重度の脳室内出血を生じた児は比較の対象から除外した。

●結果 特発性腸穿孔の児 3 名と外科疾患に罹患しなかった児 12 名が修正年齢 18 カ月から 3 歳における神経学的発達が正常であった (37.5%対 50%、 $P=0.69$)。また、神経学的発達が正常な特発性腸穿孔の児は全員在胎週数が 26 週以上であった。

●結論 特発性腸穿孔と関係しない敗血症および重度の脳室内出血の影響を除外すると、特発性腸穿孔の児と外科疾患に罹患しなかった (開腹手術を受けていない) 児とで神経学的予後に有意差はみられなかった。しかしながら、在胎 26 週未満で出生し、特発性腸穿孔を発症した児には 1 人も神経学的発達が正常な児はおらず、特発性腸穿孔によるストレスを克服するには在胎週数が長い方が望ましいということが示唆された。

(Pediatr. Int. 2015; 57:687–689: Original Article)

© 2015 Wiley Publishing Asia Pty Ltd

Abstracts continued

小児不安障害における睡眠の問題と行動の問題の関連について

Behavioral symptoms and sleep problems in children with anxiety disorder

岩垂 喜貴 他

●背景 睡眠に関連した問題は小児期の行動障害や不安障害を代表とする精神障害と密接な関わりをもつといわれている。しかしながら小児の不安障害における睡眠の問題についての研究はほとんどない。小児不安障害における行動上の問題と睡眠との関連を明らかにすることが本研究の目的である。

●方法 我々国立国際医療研究センター国府台病院児童精神科を受診した DSM-IV の診断基準に合致する向精神薬の服用歴のない4歳から12歳までの小児不安障害の患者を後方視的に調査した。その内訳は全般的な不安障害が33名、分離不安障害が23名、社会不安障害が21名、強迫性障害28名であった。それぞれの症例は睡眠の問題を”Childrens sleep habits questionnaire (CSHQ)”を用いて、行動上の問題をスペンズ子ども用不安尺度 (Spence Children's Anxiety Scale: SCAS)、反抗挑戦性評価尺度 (Oppositional Defiant

Behavior Inventory: ODBI) 児童用抑うつ自己評価尺度 (Depression Self-Rating Scale for Children: DSRS-C) を用いて評価している。

●結果 抑うつ症状はCSHQ上の下位項目である入眠困難と夜間覚醒と弱い相関を示した。不安症状はCSHQ上の下位項目の就床への抵抗、日中への眠気、入眠困難および総得点と相関を示した。CSHQの総得点と一番強い正の相関を示し、総睡眠時間と一番強い負の相関を示した。

●結論 小児不安障害における睡眠の問題は不安および反抗挑戦性に関連した症状と密接な関係があると考えられる。

(Pediatr. Int. 2015; 57:690–693: Original Article)

© 2015 Wiley Publishing Asia Pty Ltd

遺族支援に関する研修会の有効性と課題

～子どもを亡くした遺族を支援する小児科医への調査から～

Effectiveness of professional training in bereavement care: Survey of Japanese pediatricians supporting families who have lost a child

瀬藤 乃理子 他

●目的 遺族支援を実際に行う小児科医への調査から、遺族支援に関する研修経験の有無に焦点をあて、研修経験がどのような点で役立っているのか、そして今後の研修体制としてどのような事を考慮すべきかについて明らかにする。

●方法 ハイリスク児フォローアップ研究会の小児科医312名と、小児神経学会の小児科医242名に質問紙調査を行った。質問項目としては、性別、年代、経験年数などの個人プロフィール、遺族支援に関する経験の有無とその負担感、遺族支援の意識に関する8項目を尋ねた。そして、遺族支援の経験者を、遺族支援に関する研修経験の有無により2群に分け、その2群間で各項目に対して χ^2 検定を行った。また、研修経験の有無に関連する因子について、ロジスティック解析を行った。

●結果 239人の小児科医から返却があり、遺族支援の経験があったのは193人(80.8%)で、欠損値がない175人を分析対象とした。175人のうち、遺族支援の研修経験があった人は46人(26.3%)であった。ロジスティック解析では、

「子どもを亡くすこととのリスクの認知」「支援機関の情報」「遺族支援の研修希望」「専門家との連携」の4項目が抽出され、研修経験のある群は、ない群に比べ、子どもを亡くすことによるリスクをよく認識し、支援機関の情報を多く持ち、遺族支援の研修や専門家との連携をより強く希望していた。

●結論 約8割の小児科医が遺族支援の経験があったが、研修経験者はそのうち約4分の1であった。研修経験により、遺族支援に関する情報が得られ、更なる研修や専門家との連携を希望する人は増えていたが、小児科医らの心理的負担感、無力感、疲労感の項目には、全く有意差が見られなかった。今後、遺族支援に高い心理的ストレスを感じる小児科医のために、共感性疲労を予防するためのストレス対処や、セルフケアに関する研修内容を盛り込むことが大切である。

(Pediatr. Int. 2015; 57:699–705: Original Article)

© 2015 Wiley Publishing Asia Pty Ltd