

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本外科学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	1位 (全 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	精製魚油
	販売名	Omegaven [®] (オメガベン)
	会社名	Fresenius Kabi Deutschland GmbH フレゼニウス カービ ジャパン株式会社
	国内関連学会	日本静脈経腸栄養学会 (選定理由) 適応疾患となる腸管不全(静脈栄養) 関連肝障害の患者を対象とする学会であるため
未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬	
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	(特に小児の) 腸管不全(静脈栄養) 関連肝障害と栄養状態の改善
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	体重1kgあたり1日1g (Omegaven [®] として10ml) を12時間~24時間かけて経静脈的に持続投与する
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 腸管不全(静脈栄養) 関連肝障害は特に小児の腸管不全症例において発症し、重症化しやすいため。肝障害が進行し不可逆的となった場合の唯一の治療法である肝臓小腸移植は小児の脳死ドナーの極めて少ない日本国内において実施が極めて困難であるため
「医療上の必要性に係る基準」への	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

<p>該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>1 歳以下の新生児、乳児に発症する腸管不全（短腸症候群、腸管運動機能不全など）は 10 万出生あたり 24.1 例発症する（日本国内において年間約 250 例が発症する）とされており、このうち約 50%が肝障害のために死亡すると推定されている。肝障害が進行し不可逆的となった場合の唯一の治療法である肝臓、腸移植は小児の脳死ドナーの極めて少ない日本国内での実施が極めて困難であるため。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>日本国内で認可されている静脈注射用脂肪製剤はすべてダイズ油由来の製品である。ダイズ油由来静脈注射用脂肪製剤は腸管不全（静脈栄養）関連肝障害の原因の一つと考えられており*、ダイズ油由来静脈注射用脂肪製剤の代わりに魚油由来の本製剤を単独で使用するにより腸管不全（静脈栄養）関連肝障害が劇的に改善（黄疸の改善、死亡率の低下）することが報告されている。</p> <p>*腸管不全（静脈栄養）関連肝障害は、腸管の感染→門脈血中の炎症メディエーター、サイトカインなどの上昇、過量の糖質、アミノ酸脂質などが肝臓の代謝能の負荷になり肝細胞障害を起こす、タウリン、カルニチンなどの欠乏など、複数の要因が関与すると考えられているが、ダイズ由来の静脈注射用脂肪製剤の脂肪酸の割合が、炎症性メディエーターの材料となるω6系脂肪酸が炎症抑制性のω3系脂肪酸に比べ低いこと、phytosterolの肝毒性などが、大きな要因ではないかと考えられている。</p>
<p>備考</p>	<p>米国では小児腸管不全（静脈栄養）関連肝障害の治療薬として本製剤の臨床治験（FDAの第2相試験）がボストン小児病院で行われている。</p>

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載す)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="403 1890 1377 2029"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）		米国	販売名（企業名）			効能・効果	
	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）									
米国	販売名（企業名）									
	効能・効果									

る。)		用法・用量		
		備考		
	英国	販売名（企業名）	Omegaven [®] (Fresenius Kabi Ltd.)	
		効能・効果	経口あるいは経腸栄養が不可能な場合、不十分な場合、適応外の場合の、静脈栄養における長鎖 ω 3系脂肪酸、特にエイコサペンタエン酸（EPA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）の補給。	
		用法・用量	<p>1日用量： Omegaven[®]として体重1kgあたり1mlから最大2ml、魚油として0.1gから最大0.2g、すなわち体重70kgの場合でOmegaven[®]として70mlから最大140mlを投与。</p> <p>最大投与速度： 投与速度は体重1kgあたり1時間にOmegaven[®]として0.5ml、魚油として0.05gを越えないようにすべきである。この最大投与速度は厳密に守るべきで、さもなければ重篤な高中性脂肪（トリグリセライド）血症を来すおそれがある。</p> <p>投与方法： 中心静脈あるいは末梢静脈からの投与。容器は使用前に攪拌すべきである。Omegaven[®]が、他の補液製剤（アミノ酸製剤や炭水化物製剤）とともに、点滴ライン内で混合されて投与される場合には、配合禁忌、注意のないことを確認しなくてはならない。</p>	
		備考	腸管不全（静脈栄養）関連肝障害の治療としての適応ではなく、通常の静脈栄養における ω 3系脂肪酸の補給を目的とした使用で広く承認されている。	
	独国	販売名（企業名）	Omegaven [®] (Fresenius Kabi Deutschland GmbH)	
		効能・効果	同上	
		用法・用量	同上	
		備考		
	仏国	販売名（企業名）	Omegaven [®] (Fresenius Kabi France)	
		効能・効果	同上	
		用法・用量	同上	

欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)		備考		
	加国	販売名(企業名)		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪国	販売名(企業名)		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州			
	[欧米等6か国での標準的使用内容]			
		欧米各国での標準的使用内容(要望内容に関連する箇所を下線)		
米国	ガイドライ ン名			
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)			
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)			
	ガイドライン の根拠論文			
	備考			
英国	ガイドライ ン名	欧州静脈経腸栄養学会 (ESPEN) 静脈栄養ガイドライン		
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)	脂質の投与は静脈栄養における熱量の投与の重要な要素であり、長期集中治療(ICU)管理患者においては必須脂肪酸の確保は重要である。		
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)	経静脈的脂肪懸濁製剤(長鎖、中鎖脂肪酸およびその混合製剤)は体重1kgあたり0.7gから1.5gまでを12~24時間かけて投与することは安全に施行可能である。		
	ガイドライン の根拠論文	Singer P et al. Clinical Nutrition 2009 Aug;28(4):387-400		
	備考			
独国	ガイドライ ン名	同上		
	効能・効果	同上		

		(または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	同上
		ガイドラインの根拠論文	同上
		備考	
	仏国	ガイドライン名	同上
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	同上
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	同上
		ガイドラインの根拠論文	同上
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
効能・効果 (または効			

	能・効果に関連 のある記載箇 所)	
	用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
	ガイドライ ンの根拠論 文	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

<海外における臨床試験等>

1) “*The use of fish oil emulsion in treatment of cholestasis*”

Phase II treatment trial, Children’s Hospital Boston

ボストン小児病院 FDA 第 II 相臨床試験

Omegaven（魚油由来静脈注射用脂肪製剤）1g/体重(kg)/日、と **Intralipid**（ダイズ由来静脈注射用脂肪製剤）1～3g/体重(kg)/日、の比較試験

対象：2歳以下、消化管手術後、90日以上静脈栄養を要する見込みの患者で、静脈栄養関連肝障害を呈する（2回の連続する血清ビリルビン値が2mg/dl以上）を対象とし、**Omegaven** 投与群を160例以上、対照群（**Intralipid** 投与群：34例）は後方視的に集めたもの。

肝障害の消失、死亡、肝移植をエンドポイントとし、**Omegaven** の静脈栄養関連肝障害の改善効果を、従来のダイズ由来静脈注射用脂肪製剤と比較し検討する。

（治験中、2012年終了予定）

<日本における臨床試験等>

1) 少数の使用経験の報告のみで、臨床試験はこれまで行われていない

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. Gura KM, Lee S, Valim C, Zhou J, Kim S, Modi BP, Arsenault DA, Strijbosch RA, Lopes S, Duggan C, Puder M.

Pediatrics. 2008 Mar;121(3):e678-86.

静脈栄養関連肝障害は小児短腸症候群症例において致死的な合併症で、ダイズ由来の脂肪製剤がその病因の一つと考えられる。魚油由来の脂肪製剤を使用した乳児短腸症候群症例 18 例と、ダイズ由来脂肪製剤を使用した後方視的対照群 21 例との比較において、魚油由来脂肪製剤の有効性と安全性を検討した。魚油由来脂肪製剤使用群は対照群と比べ、胆汁うっ滞（黄疸）の軽快率は 4.8 倍で、6.8 倍早く軽快した。魚油由来脂肪製剤使用群の死亡は 18 例中 2 例、肝移植は 0 例であったのに対し、対照群の死亡は 7 例、肝移植は 2 例であった。魚油由来脂肪製剤使用群において必須脂肪酸の欠乏、高トリグリセライド血症、凝固異常、塞栓、成長障害などは認めなかった。

2) Parenteral fish oil monotherapy in the management of patients with parenteral nutrition-associated liver disease.

de Meijer VE, Gura KM, Meisel JA, Le HD, Puder M.

Arch Surg. 2010 Jun;145(6):547-51.

静脈栄養関連肝障害、魚油由来脂肪製剤に関するメタアナリシス。MEDLINE データベースから静脈栄養関連肝障害、魚油、 ω -3、Omegaven、脂肪懸濁製剤をキーワードとして検索した。6 つの症例報告（10 症例）と 2 つのコホート研究（12 例と 18 例）を解析した。魚油由来脂肪製剤は静脈栄養関連肝障害を改善し、必須脂肪酸の欠乏を予防あるいは治療することが示された。その効果のメカニズムは完全には理解されていないが、ダイズ由来脂肪製剤と比べ、長期の静脈栄養において魚油由来脂肪製剤はより良好な結果を示すデータが明らかとなった。

（3）教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 欧州静脈経腸栄養学会（ESPEN） Guidelines on Parenteral Nutrition（魚油由来脂肪製剤などの不飽和長鎖脂肪酸を含む製剤を含めて）長鎖、中鎖脂肪酸の混合製剤の標準的投与の寛容性は十分に検討されている。長鎖、中鎖脂肪酸の混合製剤はダイズ由来の長鎖脂肪酸製剤の単独投与よりも臨床的に有用であるとの報告がいくつか見られるが、前向きと比較試験で今後検討されるべき課題と考えられる。

オリーブ油由来の静脈栄養は状態の悪い患者において有用である。脂肪懸濁製剤にエイコサペンタエン酸（EPA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）（などの ω 3系不飽和脂

肪酸)を付加することは細胞膜の安定化と炎症機転において効果を認める。魚油由来の脂質を豊富に含む脂肪懸濁製剤は、深刻な状態から早期に改善する効果をおそらく有する。

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

1) 和田 基、工藤 博典、西 功太郎、他：肝機能障害を伴う短腸症候群に対する ω -3系脂肪製剤の効果. 小児外科 42: 975-978, 2010

Omegaven 3例の使用経験と腸管不全関連肝機能障害の改善効果に関する総説

2) 森井 真也子、吉野 裕顕、蛇口 琢、他：腸管不全合併間障害に対して ω -3系脂肪製剤を投与した2症例の検討:小児外科 43: 380-387, 2011

3) 天江 新太郎、佐藤 智行、中村 恵美：短腸症候群のリハビリテーションプログラム：小児外科 43: 440-445, 2011

短腸症候群の治療経験に関する総説と1例のOmegaven使用経験に関する報告

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

- 1) 欧州では腸管不全（静脈栄養）関連肝障害の治療としての適応ではなく、通常の静脈栄養における ω 3系脂肪酸の補給を目的とした使用であるが、古くから承認され広く使用されており、その安全性は確立された薬剤である。腸管不全（静脈栄養）関連肝障害の治療としての適応は米国で臨床治験が行われているところであるが、予備評価（preliminary）な報告ですでに、既存のダイズ由来静脈注射用脂肪製剤との比較で歴然とした成績の違い（黄疸消失率、死亡率）が示されている*こと、対象とする疾患である腸管不全（静脈栄養）関連肝障害は発症すると死亡率は50%以上と極めて予後不良の疾患であり、他に有望な治療法がないことを考慮すると、腸管不全（静脈栄養）関連肝障害の治療薬剤としてできるだけ早期に承認を検討することが妥当と考えられる。

*の根拠として、3. (2)の文献 1), 2)および 6. 参考文献の 2)において魚油由来脂肪製剤の有用性、安全性が示されている。6. 参考文献の 2)の概要を下記に示す。

[概要] 魚油由来脂肪製剤の静脈栄養関連肝障害の治療における有用性と安全性を検証する。魚油由来の脂肪製剤を使用した血清直接ビリルビン 2mg/dl 以上の黄疸、肝障害を合併した乳児短腸症候群症例 42 例オープンラベルの臨床試験、ダイズ由来脂肪製剤を使用した後方視的対照群 49 例との比較を行った。魚油由来脂肪製剤使用群の死亡は 42 例中 3 例、肝移植は 1 例であったのに対し、対照群（ダイズ由来脂肪製剤使用群）の死亡は 12 例、肝移植は 6 例と有為差 ($p=0.005$) を認めた。移植なし生存症例において、魚油由来脂肪製剤使用群では 38 例中 19 例で胆汁うっ滞（黄疸）は消失したのに対し、対照群では 36 例中 2 例しか黄疸は消失しなかった。Cox モデルにおいて黄疸消失速度は魚油由来脂肪製剤使用群は対照群の 6 倍であった。魚油由来脂肪製剤使用群において必須脂肪酸の欠乏、高トリグリセライド血症、凝固異常などは認めなかった。高トリグリセライド血症、凝固異常（INR の異常）は対照群により認められた。魚油由来脂肪製剤は安全で、静脈栄養関連肝障害の治療において有効で、小児短腸症候群の死亡率や移植の必要度を軽減する。

<要望用法・用量について>

- 1) 静脈栄養における ω 3系脂肪酸の補給を目的とした場合には、脂肪摂取量の約 10~20%を魚油由来の ω 3系脂肪酸が豊富な本製剤より摂取することが望ましいとされているが、腸管不全（静脈栄養）関連肝障害の治療として本製剤を使用する場合には、本製剤を単独で、すなわち脂肪の必要摂取量である体重 1 kg あたり 1 日 1g のすべてを本製剤投与により摂取することの安全性は確認されており、また本製剤の単独投与が他の静脈注射用脂肪製剤との併用よりも効果が高いことは、これまでの臨床試験、使用経験の報告、動物実験などから示されている*。小児の必須脂肪酸の所要量と投与量の安全域を鑑み、腸管不全（静脈栄養）関連肝障害の治療として本製剤を使用する場合には、本製剤を単独で、体重 1kg あたり 1 日 1 g (Omegaven[®]として 10 ml)

を 12 時間～24 時間かけて経静脈的に持続投与することは妥当と考えられる。

*用法・用量に関する根拠として、3. (2)の文献 1)および 6. 参考文献の 2)3)4)などの魚油由来脂肪製剤の腸管不全関連肝障害に対する有用性と安全性を示す治験、コホート研究、総説において、魚油由来脂肪製剤 (Omegaven[®]) は単独で、体重 1kg あたり 1 日 1 g (Omegaven[®]として 10 ml)の用量で使用されており、腸管不全関連肝障害に対する有用性と安全性 (必須脂肪酸の欠乏、高トリグリセライド血症、凝固異常、塞栓、成長障害などは認めていない) が報告されていることから、腸管不全 (静脈栄養) 関連肝障害の治療として、本剤を使用する場合には、この用法・用量が妥当であると考えられる。

また 6. 参考文献の 5)の動物実験において Intralipid (ダイズ由来の脂肪製剤), Liposyn II, ClinOleic, and SMOFlipid (オリーブオイル、中鎖脂肪酸配合製剤) との比較において魚油由来脂肪製剤 (Omegaven[®]) は単独が、最も静脈栄養関連肝障害を改善する効果が高いことが報告されている。

<臨床的位置づけについて>

1) 腸管不全 (静脈栄養) 関連肝障害は極めて予後不良で死亡率の高い疾患であり、国内においても少数ではあるが (日本国内の乳児死亡数年間 3000 人の中では決して少ない割合ではない) 確実に一定数存在する疾患であり*、他に有望な内科的あるいは外科的な治療法はなく、肝機能障害が進行し不可逆的肝不全となった場合の唯一の治療法である肝臓小腸移植は小児の脳死ドナーが極めて少なく施行は極めて困難であることを考慮すると、腸管不全 (静脈栄養) 関連肝障害、特に小児の治療薬剤としてできるだけ早期に承認を検討することが妥当と考えられる。

*日本国内での (小児) 腸管不全の発生数および腸管不全 (静脈栄養) 関連肝障害の発生数、死亡数は調査されていない。平成 23 年度厚生労働省科学研究補助金 (難治性疾患克服研究事業) 小腸機能不全の治療指針作成に関する研究 (代表 福澤 正洋 大阪大学小児成育外科教授) において小腸機能不全 (腸管不全) に関する全国実態調査が企画されており、日本国内の腸管不全の発生数、予後などの実態が把握されることが期待される。

また、6. 参考文献 6)のカナダにおける新生児短腸症候群の発生数の調査において、新生児短腸症候群の発生率は 10 万出生に対し 24.5 例と報告されている。これを日本国内の年間出生数約 107 万人にあてはめると、日本国内で年間約 250 例の新生児短腸症候群が発生する計算となる。短腸症候群以外の腸管不全 (腸管運動機能障害など)、新生児以降に発症する短腸症候群を合わせると、年間約 300~400 例の腸管不全が日本国内で発生すると推測される。このうち約 50%が腸管不全 (静脈栄養) 関連肝障害を発症し、さらに約 50%が肝障害の進行により死亡すると推定すると (Omegaven が使用できない現状では、実際にはより高率に死亡に至る)、少なくとも年間 100 例が腸管不全 (静脈栄養) 関連肝障害により死亡すると考えられる。この数字は先の文献で、

4歳までに10万出生あたり年間2.0例が新生児短腸症候群に関連した原因（そのほとんどが肝障害）で死亡し、乳児（小児）全体の死亡の1.3%を占めると言う結果からも、妥当と考えら、1歳までの乳児だけで年間22~35例、4歳までだと年間85例、全体で100~150例と推定される。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 既存のダイズ由来静脈注射用脂肪製剤との比較のこれまでの報告において歴然とした成績の違い（黄疸消失率、死亡率）が示されており、対象とする疾患は進行すると致死的であることを、考慮すると純粋な前向きと比較試験は施行困難と考えられる。比較試験を行うとすれば、比較試験の期間は4~8週間のみとし、その後は open label の追跡試験を加えるべきであろう。
- 2) 現実的に施行可能な試験としては、まず対象疾患である小児の腸管不全（静脈栄養）関連肝障害の国内での発生数と既存の治療法での予後をまず調査し、これを後ろ向きの対象として、open label の前向き（one arm のみ前向き）の試験を行うのが妥当と考えられる。対象疾患を±2歳以下の 新生児、乳児発症の腸管不全（静脈栄養）関連肝障害とすると、対象症例数は少なくなるが、既存治療との差はよりクリアになると推測される（ボストン小児病院での臨床試験の対象は2歳以下）。このような対象は日本国内で年間約 200 例発生すると推測されるが、1施設あたりの症例数は多いところでも年間数例であること、数十例規模の試験でも、本製剤の有効性と安全性は十分に示すことが可能と考えられることを考慮し、試験の規模は 1 arm 数十例、1~2年間の規模の試験が妥当と考えている。

5. 備考

<その他>

- 1)

6. 参考文献一覧

- 1) Singer P et al. Clinical Nutrition 2009 Aug;28(4):387-400
- 2) Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. Puder M, Valim C, Meisel JA, Le HD, de Meijer VE, Robinson EM, Zhou J, Duggan C, Gura KM. Ann Surg. 2009;250(3):395-402
- 3) The prevention and treatment of intestinal failure-associated liver disease in neonates and children. Nehra D, Fallon EM, Puder M. Surg Clin North Am. 2011 Jun;91(3):543-63
- 4) The impact of intravenous fish oil emulsions on pediatric intestinal failure-associated liver disease. Venick RS, Calkins K. Curr Opin Organ Transplant. 2011 Jun;16(3):306-11
- 5) Comparison of 5 intravenous lipid emulsions and their effects on hepatic steatosis in a

murine model.

Meisel JA, Le HD, de Meijer VE, Nose V, Gura KM, Mulkern RV, Sharif MR, Puder M.
J Pediatr Surg. 2011 Apr;46(4):666-73.

6) Neonatal short bowel syndrome: population-based estimates of incidence and mortality rates.

Wales PW, de Silva N, Kim J, Lecce L, To T, Moore A.
J Pediatr Surg. 2004 May;39(5):690-5