

目 次

総 説

● 糖尿病の遺伝因子

The genetic factor for diabetes mellitus

森谷 眞紀, 松本 真里, 平尾 朋子, 渡部 有加, 横田 一郎

Maki Moritani, Mari Matsumoto, Tomoko Hirao, Yuka Watanabe, Ichiro Yokota

..... 1

原 著

● 母体年齢からみた当院の分娩症例における周産期事象の後方視的検討

Investigation of the influence of perinatal outcomes that maternal age gives in our hospital

村上 雅博, 柴田 真紀, 近藤 朱音, 森根 幹生, 檜尾 健二, 前田 和寿, 秋山 敏之

Masahiro Murakami, Maki Shibata, Akane Kondo, Mikio Morine, Kenji Hinokio, Kazuhisa Maeda,

Toshiyuki Akiyama 9

● 日本人新生児糖尿病患者の遺伝因子解析および K_{ATP} チャネル遺伝子変異とスルホニル尿素薬との関連

The molecular genetic factor analysis of Neonatal Diabetes Mellitus patients in Japan and the relation of mutations in the K_{ATP} channel and oral sulfonylureas

市川 朋子, 松本 真里, 渡部 有加, 小川 洋平, 神野 和彦, 長石 純一, 山本 宏, 横田 一郎, 森谷 眞紀

Tomoko Ichikawa, Mari Matsumoto, Yuka Watanabe, Yohei Ogawa, Kazuhiko Jinno,

Jun-ichi Nagaishi, Hiroshi Yamamoto, Ichiro Yokota, Maki Moritani 14

● 腎障害を伴う 2 型糖尿病患者における HNF1 β 遺伝子を含むゲノムコピー数異常解析

A hemizygous whole gene deletion of HNF1 β in a young-onset T2D patient with nephropathy.

松本 真里, 岩瀬 孝志, 市川 朋子, 渡部 有加, 横田 一郎, 森谷 眞紀

Mari Matsumoto, Takashi Iwase, Tomoko Ichikawa, Yuka Watanabe, Ichiro Yokota, Maki Moritani

..... 21

● マイクロアレイに対応する染色体検査の役割の検討

A role of Chromosome Analysis to Conform to Microarray

曾根 美智子, 南原 しずえ, 岩井 艶子, 岡崎 薫, 森 香保里, 近藤 朱音, 前田 和寿, 重本 洋二, 伊藤 道徳, 中川 義信, 横田 一郎

Michiko Sone, Sizue Nanbara, Tsuyako Iwai, Kaoru Okazaki, Kaori Mori, Akane Kondo,

Kazuhisa Maeda, Yoji Shigemoto, Michinori Ito, Yoshinobu Nakagawa, Ichiro Yokota 27

● 心室中隔中部と左室後壁基部に壁菲薄化を認めた心サルコイドーシスの1例

A case of cardiac sarcoidosis with wall thinning of the mid-portion of the ventricular septum and the basal portion of the posterior wall

横井 靖世, 福田 信夫, 小島 義裕, 宮崎 晋一郎, 竹谷 善雄, 仁木 敏之, 岡村 暢大, 川端 豊,
山本 祐介, 須井 修, 安田 浩章
Yasuyo Yokoi, Nobuo Fukuda, Yoshihiro Kojima, Shinichiro Miyazaki, Yoshio Taketani,
Toshiyuki Niki, Nobuhiro Okamura, Yutaka Kawabata, Yusuke Yamamoto, Osamu Sui,
Hiroaki Yasuda 32

● 鞭虫症を合併した結核性腹膜炎の1例

A case of tuberculous peritonitis complicated with trichuriasis

福田 直子, 手束 一博, 林 亨, 美馬 秀俊, 中村 宗夫, 安田 浩章, 須井 修
Naoko Fukuda, Kazuhiro Tezuka, Toru Hayashi, Hidetoshi Mima, Muneo Nakamura,
Hiroaki Yasuda, Osamu Sui 37

● 麻酔下に徒手整復を行った環軸関節回旋位固定の1例

Atlantoaxial rotatory fixation treated with manual reduction under general anesthesia: a case report

横井 広道 Hiromichi Yokoi 42

● オクトレオチド持続皮下注射を施行した先天性高インスリン血症の1例

A Case of Congenital Hyperinsulinism Treated with Continuous Subcutaneous Octreoid

久保井 徹, 定村 孝明, 杉野 政城, 猪谷 元浩, 小林 鐘子, 中野 彰子, 岡崎 薫, 太田 明,
森谷 眞紀, 横田 一郎
Toru Kuboi, Takaaki Sadamura, Masashiro Sugino, Motohiro Inotani, Shoko Kobayashi, Akiko Nakano,
Kaoru Okazaki, Akira Ota, Maki Moritani, Ichiro Yokota 47

● EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH) に対し血漿交換を併用した二例

Two cases with Epstein-Barr Virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis treated with a combination of plasma exchange

金山 拓誉, 定村 孝明, 永井 功造, 西 眞範, 岩井 艶子, 岩井 朝幸, 川人 智久
Takuyo Kanayama, Takaaki Sadamura, Kouzou Nagai, Masanori Nishi, Tuyako Iwai, Asayuki Iwai,
Tomohisa Kawahito 51

● カルバマゼピン内服中にクラリスロマイシンを併用し中毒症状をきたした1例

A case of Carbamazepine toxicity after starting Clarithromycin

井上 健司, 藤原 由美, 永井 盛博, 松岡 舟, 桐野 友子, 遠藤 彰一
Kenji Inoue, Yumi Fujihara, Shigehiro Nagai, Shizuka Matsuoka, Tomoko Kirino, Shoichi Endo
..... 56

● 敗血症様症状で発症し診断に難渋した新生児 - 乳児消化管アレルギーの一例

Case report of a 21-day-old boy who brought to hospital for septic-like symptoms and was hard to be diagnosed with ICMA (intestinal cow's milk allergy).

中村 直子, 宮城 雄一, 伊藤 敏恭, 永井 盛博, 西 眞範, 岩井 朝幸, 伊藤 道徳

Naoko Nakamura, Yuichi Miyagi, Toshiyuki Itoh, Shigehiro Nagai, Masanori Nishi, Asayuki Iwai,

Michinori Itoh

59

● 殿部の化膿性筋炎の1例

Pyomyositis of the gluteal muscle: a case report

脇田 沙織¹⁾, 横井 広道²⁾, 岡田 隆文³⁾

Saori Wakita¹⁾, Hiromichi Yokoi²⁾, Takafumi Okada³⁾

63

看護研究

● 手術室看護師の一般性セルフ・エフィカシーの特徴とストレスの関連について

Feature of operating room nurses general self efficacy and connection with stress

池下 大祐, 阿佐 奈緒美, 白川 千恵美, 川崎 崇代, 三上 順子

Daisuke Ikeshita, Naomi Asa, Tiemi Shirakawa, Takayo Kawasaki, Zyunko Mikami

67

● 医療的処置・ケアを要する児の在宅移行後の母親の体験と思い

～家族へのインタビューを通して～

Think the mother's experience of post-migration requiring care at home for children with medical treatment

~Through interviews with family~

三宅 麻衣子, 平川 千代美, 安藤 理子, 宮田 春香, 藤川 美恵, 妹尾 里美

Maiko Miyake, Chiyomi Hirakawa, Satoko Ando, Haruka Miyata, Mie Fujikawa, Satomi Senoo

71

● 唾液分泌促進による口腔乾燥・口臭改善の効果

～経管栄養を受けている患者への取り組み～

Improvement effect by promoting the secretion of saliva dry mouth, bad breath

Initiatives to patients receiving tube feeding

高垣 史江, 香川 政美, 加藤 亜夕美, 高濱 秋代, 藤田 加奈, 後藤 明美, 井上 静子

Fumie Takagaki, Masami Kagawa, Ayumi Kato, Akiyo Takahama, Kana Fujita, Akemi Goto,

Sizuko inoue

77

● 外来で縫合処置を受ける患児へのプレパレーションの効果

Effect of preparation to an affected child receiving suture treatment in outpatient department

二宮 香織里, 楠 佳志子, 酒本 忍, 井上 しの, 関 千尋, 石井 梨枝子

Kaori Ninomiya, Yosiko Kusu, Sinobu Sakemoto, Sino Inoue, Chihiro Seki, Rieko Isii

81

糖尿病の遺伝因子

The genetic factor for diabetes mellitus

森谷 真紀¹⁾, 松本 真里¹⁾, 平尾 朋子^{1) 2)}, 渡部 有加¹⁾, 横田 一郎¹⁾
 Maki Moritani¹⁾, Mari Matsumoto¹⁾, Tomoko Hirao¹⁾²⁾, Yuka Watanabe¹⁾, Ichiro Yokota¹⁾

国立病院機構四国こどもとおとなの医療センター 臨床研究部小児ゲノム医療研究室¹⁾, 薬剤科²⁾
 Laboratory for Pediatrics Genome Medicine¹⁾, Department of Clinical Research, Department of Pharmacy²⁾,
 Shikoku Medical Center for Children and Adults

要旨:

糖尿病は多遺伝子性疾患の1つであり、複数の「遺伝因子」と「環境因子」が係わることでその発症が顕著化する。糖尿病の疾患感受性遺伝子の同定は、ヒトゲノム情報を用いた大規模なGWAS解析で飛躍的に向上した。これまで、1型糖尿病(T1DM)では、疾患との関与が確認された*HLA*, *INS*, *CTLA4*, *PTPN22*, *IL2RA (CD25)*の5遺伝子、2型糖尿病(T2DM)でも、疾患との関与が確認された*PPAR γ* , *KCNJ11*, *TCF7L2*の3遺伝子の他に、40以上の新規遺伝子座位や候補遺伝子が同定された。が、多くは原因遺伝子の同定までには至っていない。今後は、臨床的意義との関連、GWASでは検出不可の影響力が小さく、疾患への関与が否定できない遺伝子の抽出のために、濃厚発症家系を用いたrare variantの解析が必要である。発症の予知や治療法の構築へと展開されることが期待される。

Epidemiologic and genetic studies support the hypothesis that diabetes mellitus (T1DM and T2DM) is one of the most common multifactorial disease, with genetic and environmental risk factors, which was also established in familial studies and GWAS. Most of the genes conferring increased risk of T1DM are located within the human leukocyte antigen (*HLA*) class II genes on chromosome 6, particularly those that encode antigen-presenting molecules. *HLA* and several other genes, including *INS-VNTR*, *CTLA4*, *PTPN22* and *IL2RA/CD2*, are thought to confer susceptibility to T1DM, based on the results of genome-wide association studies. Although only *PPAR γ* , *KCNJ11* and *TCF7L2* genes have been reported to be associated with T2DM, numerous GWAS studies have provided strong evidence >40 susceptibility loci and candidate genes for T2DM. However, they remain largely unknown. The study of rare variant in family-based has enabled investigators to perform in search of remaining T1DM and T2DM. These studies may ultimately lead to the development of novel therapies in patients with DM.

[四国こどもとおとなの医療センター医学雑誌 1:1~8, 2014]

Key words : 糖尿病, 遺伝因子, 遺伝子
 diabetes mellitus, genetic factor, gene

【はじめに】

膵 β 細胞は、膵臓内の内分泌小器官である膵ランゲルハンス島(膵島;膵内分泌細胞の集塊として膵臓内の大部分を占める膵外分泌腺の中に点在する)に存在する。膵島には、 α 細胞、 β 細胞、 δ 細胞、PP細胞と呼ばれる4種類の内分泌細胞が存在し、それぞれグルカゴン、インスリン、ソマトスタチン、膵ポリペプチドを産生・分泌する。膵 β 細胞は、成体内で唯一の血糖降下ホルモンであるインスリンの産生・分泌だけでなく、グルコース感知機構、電気的興奮性、開口分泌機構、細胞内のシグナル伝達機構を備えた、高度に分化した細胞である。

糖尿病は、インスリンの分泌障害およびインスリン抵抗性によりインスリン作用不足が生じ、血糖値が上昇して栄養障害や特徴的な合併症を来す疾患である。我国で糖尿病が強く疑われる人は890万人、その可能性を否定出来ない人は約1,320万人(2013年調査)にも上る。糖尿病は1型(以後T1DM, MIM 222100)と2型糖尿病(以後T2DM, MIM 125853)に大別される(表1)が、後者が圧倒的に多く、欧米では糖尿病の80%、日本では95%以上を占める。

表1 糖尿病と糖代謝異常*の成因分類

I . 1型(膵β細胞の破壊, 通常は絶対的インスリン欠乏に至る) A. 自己免疫性 B. 特発性	(3) 肝疾患 慢性肝炎 肝硬変 その他
II . 2型 (インスリン分泌低下を主体とするものと, インスリン抵抗性が主体で, それにインスリンの相対的不足を伴うものなどがある)	(4) 薬剤や化学物質によるもの グルココルチコイド インターフェロン その他
III . その他の特定の機序, 疾患によるもの	
A. 遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの (1) 膵β細胞機能にかかわる遺伝子異常 <i>INS</i> 遺伝子 (異常インスリン症, 異常プロインスリン症, 新生児糖尿病) <i>HNF4a</i> 遺伝子 (MODY1) <i>GK</i> 遺伝子 (MODY2) <i>HNF1a</i> 遺伝子 (MODY3) <i>IPF-1</i> 遺伝子 (MODY4) <i>HNF1β</i> 遺伝子 (MODY5) ミトコンドリア DNA (MIDD) <i>NeuroD1</i> 遺伝子 (MODY6) <i>Kir6.2</i> 遺伝子 (新生児糖尿病) <i>SUR1</i> 遺伝子 (新生児糖尿病) アミリン その他 (2) インスリン作用の伝達機構にかかわる遺伝子異常 <i>INS-R</i> 遺伝子 (インスリン受容体異常症 A 型 妖精症 Rabson-Mendenhall 症候群ほか) その他	(5) 感染症 先天性風疹 サイトメガロウイルス その他 (6) 免疫機序によるまれな病態 インスリン受容体抗体 Stiffman 症候群 インスリン自己免疫症候群 その他 (7) その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴うことの多いもの Down 症候群 Prader-Willi 症候群 Turner 症候群 Klinefelter 症候群 Werner 症候群 Wolfram 症候群 セルロプラスミン低下症 脂肪萎縮性糖尿病 筋強直性ディストロフィー フリードライヒ失調症 Laurence-Moon-Biedl 症候群 その他
B. 他の疾患, 条件に伴うもの (1) 膵外分泌疾患 膵炎 外傷/膵摘手術 腫瘍 ヘモクロマトーシス その他 (2) 内分泌疾患 クッシング症候群 先端巨大症 褐色細胞種 グルカゴノーマ アルドステロン症 甲状腺機能亢進症 ソマトスタチノーマ その他	IV . 妊娠糖尿病

注: 現時点では上記のいずれにも分類できないものは分類不能とする。

*一部には, 糖尿病特有の合併症を来すかどうか確認されていないものも含まれる。

【糖尿病の遺伝因子について】

主として小児期に発症する T1DM は「膵β細胞が自己免疫機序により破綻し, 再生力の弱い膵β細胞の破壊・消失によりインスリンの相対的な欠乏」をきたし発症する。有病率は 0.01-0.02% (1.5 ~ 2.1 人 /10 万人, H19 年厚生省調査) である。発症率は欧米諸国の 1/10 以下と低率ではあるが発症後は一生涯にわたりインスリン治療, 食事療法, 運動療法を併用して継続する必要がある。

一方, T2DM では, 「インスリン分泌低下の遺伝素因に加え, 過食・高脂肪食・運動不足などの環境因子と遺伝素因の相互作用により, インスリン作用不足」で発症する。本稿では, 日本人糖尿病の遺伝因子についてまとめるとともに, 2008 年以降, 我々が実際に解析を行った T1DM 患者を対象とした解析結果について述べる。

T2DM および T1DM 共に、複数の「遺伝因子」に「環境因子」が係わることでその発症が顕著化する多因子性疾患であり、特定の一つの遺伝子の塩基変異が発症原因となる「単一遺伝子性疾患」と比べ、疾患感受性遺伝子の同定は、難しいとされてきた。が、ヒトゲノム配列情報や HapMap の多型情報を用いることで検出力が飛躍的に向上した。国内外において、全ゲノムにわたる関連解析 (Genome-Wide Association Study; GWAS) や発症に関与する疾患関連遺伝子の解析が広く行われるようになった。臨床的にも膵臓・膵島移植、再生医療の適応となる分野であり、早急な診断と治療法の開発のためにも、T1DM, T2DM 発症に関わる可能性をもつと考えられる複数の遺伝因子の同定が必須である。

T1DM の遺伝因子

T1DM 発症への関与が示唆された候補遺伝子は、これ迄連鎖解析や候補遺伝子アプローチなどで同定されてきた。関与が確認された遺伝子 (遺伝子座) としては、少なくとも *HLA* 遺伝子 (6p21) および非 *HLA* 遺伝子としては *INS* (11p15.5), *CTLA4* (2q33), *PTPN22* (1p13.2), *IL2RA* (*CD25*) (10p15-14) 遺伝子の 5 種類にすぎなかった。しかし、これらは、糖尿病の濃厚発症家系においてのみ疾患との関与が説明可能な遺伝子と考えられる。

【*HLA* 遺伝子】

従来、人種や種を超えて T1DM の疾患感受性への寄与率が最も高い遺伝子は、6 番染色体短腕上の 2.6 cM に位置する主要組織適合遺伝子複合体をコードする *HLA* である¹⁾。T1DM 発症の約半数が本遺伝子による。

HLA 遺伝子群には、MHC class I (A, B, C など), MHC class II (DP, DQ, DR), MHC class III (*TNF- α* など) に分類される。細胞内ペプチドを細胞表面に提示し、病原体などの外来抗原を T 細胞に認識させ免疫応答の中心的役割を担う。T1DM と *HLA* との本体は、class II の *DRB1* および *DQB1* であると考えられている。1 本の染色体上に連鎖して存在する対立遺伝子の組み合わせをハプロタイプというが、日本人 T1DM における疾患感受性ハプロタイプ [*DRB1**04:05-*DQB1**04:01, *DRB1**08:02-*DRB1**03:02, *DRB1**09:01-*DQB1**03:03] および疾患抵抗性ハプロタイプ [*DRB1**15:01-*DRB1**06:02, *DRB1**15:02-*DQB1**06:01] が存在する。日本人の *DRB1*-*DQB1* ハプロタイプの詳細については他書を参照頂きたい。

【*INS* 遺伝子】

INS 遺伝子は膵 β 細胞に特異的に発現する事から、T1DM の有力な候補遺伝子と言える²⁾。11 番染色体短腕上に位置する *INS* 遺伝子の約 500 bp 上流の 14 ~ 15 bp の繰り返し配列 (VNTR) 多型は、その繰り返し数により I (約 40), II (約 85) および III (約 150) の 3 クラスに分類され、古くから、欧米白人ではクラス I が T1DM に感受性を示し、クラス III が疾患感受性を示すことが知られている。90% 以上の日本人は、クラス I を保持しており、患者数の少ない我国では、疾患との関連を証明することが困難であったが、後述する大規模関連解析により、日本人においても *INS* 遺伝子上流の多型が、疾患と関連することが証明された。基本的に人種を超えて T1DM への影響度が共通した遺伝子といえる。

【我々が同定した T1DM 患者を対象とした *INS* 遺伝子本体の解析】

近年、新生児糖尿病患者 (NDM) を含め若年発症の糖尿病患者に対し、*KCNJ11* 遺伝子 [インスリン分泌に重要な役割を担う膵 β 細胞型 ATP 感受性カリウム (K_{ATP}) チャネルを構成する 2 つのサブユニット *KCNJ11* (*Kir6.2*) および *ABCC8* (*SUR1*) の 1 つ] と同様に *INS* 遺伝子の確定診断が重要視されている^{3,4)}。我々は、「小児インスリン治療研究会 (全国の小児内分泌専門医が中心)」が主体となり収集した日本人若年発症 (15 歳未満) で自己抗体陰性の T1DM 患者 (1B 型) (n=66) を対象に、*INS* 遺伝子のコーディング領域内の変異の有無を解析した⁵⁾。解析は、四国こどもとおとなの医療センター (旧香川小児病院) 倫理委員会の承認のもと、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(H25 年改定厚生労働省等 3 省) および「遺伝学的検査に関するガイドライン」に則り行った。

その結果、日本人 1B 型患者に特異的な新規ミスセンス変異 [C31Y (Cysteine から Tyrosine), C96R (Cysteine から Arginine) および C109F (Cysteine から Phenylalanine)] (各 1 症例), 既知のミスセンス変異 [R89C (Arginine から Cysteine) (2 症例^{3,4,6)}) および G32S (Glycine から Serine) (1 症例⁴⁾) の計 6 症例を同定した (図 1)。これらの変異部位は、多くが *INS* 分子の S-S 結合部位や C ペプチド切断部位にあたり、最終産物の *INS* タンパク形成異常を引き起し *INS* 分子の構造異常から分泌障害をきたし、膵 β 細胞死に至らせることが示唆される。

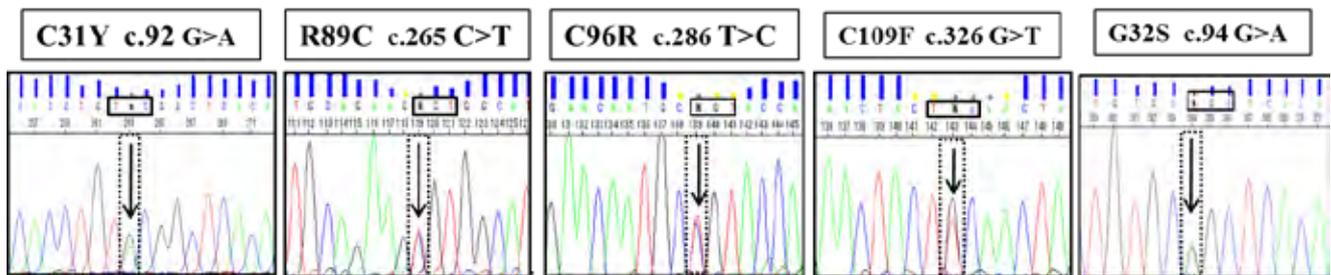
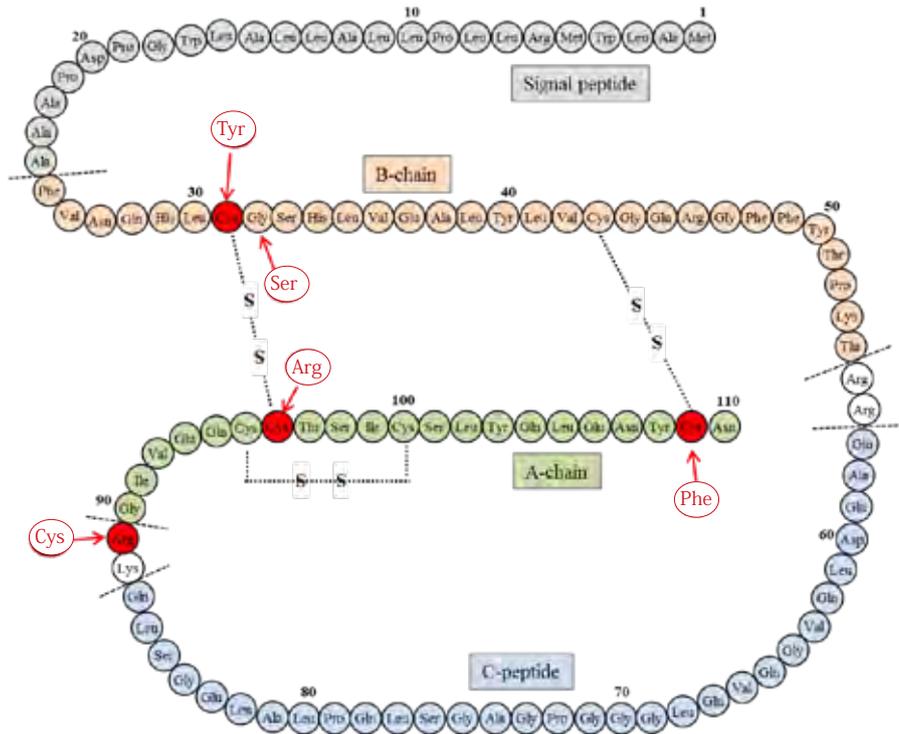


図1 我々がT1DM_1B型患者で同定したインスリン遺伝子変異図

1B型糖尿病として加療されていた66例において検出された5種(6例)のINS遺伝子変異部位を示す。診断年齢は3ヶ月～7歳で、診断契機は3例がDKA, 2例が検尿, 1例が偶然の高血糖(3ヶ月時)であった。

INS遺伝子異常6症例の発症年齢は、0.2～7歳と幅があり、KCNJ11遺伝子変異をもつ症例と比べて、その発症時期はやや遅い。また、発見動機は、DKA(3例)、検尿(2例)、偶然(1例)であった。NDMや若年発症の自己抗体陰性のT1DMにおいては、INS遺伝子変異が高頻度で存在することから、本遺伝子のスクリーニングの重要性を見出した⁵⁾。

【CTLA4遺伝子】

2番染色体長腕上に位置するCTLA4遺伝子は、ヘルパーT細胞の活性化に必須の第2のシグナル、すなわち、ヘルパーT細胞表面に発現するCD28分子と抗原提示細胞上に発現するCD28分子のリガンドのB7分子が認識するシグナルを抑制する働きをもつ。この作用機序から、本遺伝子はT1DMを含む自己免疫疾患との関連が報告され、欧米では、3'UTRの多型(rs3087243)がT1DMを含む自己免疫疾患と関連することが見出されている⁷⁾。

【PTPN22遺伝子】

PTPN22遺伝子は、CTLA4遺伝子同様に免疫調節に関与する遺伝子であり、T細胞内のシグナル伝達を抑制することが知られる。1番染色体短腕上に位置するPTPN22は、T細胞活性化の抑制因子であるLYP(lymphoid protein tyrosine phosphatase)をコードし、以前よりT1DMを含む自己免疫疾患と強い関連を示すことが知られている。特に、c.1,858 C>T(p.Arg 620 Trp)多型がT1DMと強く関連することが報告されている⁸⁾。

【IL2RA(CD25)遺伝子】

10番染色体短腕上に位置するIL2RA/CD25遺伝子は、IL-2受容体サブユニットの1つであるα鎖をコードする。制御性T細胞に多く発現し種々の免疫応答を制御する。2005年にVella⁹⁾らが最初に、イントロン1および5'UTRの多型とT1DMとの関連を報告して以来、欧米人を対象のGWASやその後の再現試験において疾患との関連が確認された遺伝子である。

日本人 T1DM の GWAS 解析の現状

我国の T1DM の発症には、欧米人とは異なる日本人特有の病型・臨床像や遺伝素因・体質があると考えられる。また、これまで同定された T1DM の疾患感受性遺伝子の多くは、欧米白人集団における解析で見出されたものである。従って、詳細な臨床情報を基に、日本人を対象とした大規模なゲノムワイド関連解析 (GWAS) が不可欠であるが、日本人 T1DM を対象として GWAS を行った報告は未だ無い。

ヒトゲノム情報の充実に伴い、2007 年 5 月以降、欧米白人を対象とした GWAS の結果が相次いで報告された。その結果、従来報告されていなかった新たな遺伝子座位や候補遺伝子が複数見出された。が、その大部分は明確な原因遺伝子の同定までには至っていない。大規模なサンプルを収集することが困難な我国では、この点を克服する目的で、2003 年に T1DM の遺伝子解析を行っている国内 7 施設 (長崎大、埼玉医科大、近畿大、山梨大、虎ノ門病院および慶応大他) が共同して、1,000 例規模の大規模解析が実施可能な多施設共同研究グループ「Japanese Study Group on Type 1 Diabetes Genetics (以下、本稿では JSGT1DG と略す)」を構築し、先ず、サンプルの収集を行った。現在、日本糖尿病学会 T1DM 調査研究委員会を中心に、これらのサンプルを用いた GWAS 解析が進行中である。サンプル数を増やすために、独立した別グループ「小児インスリン治療研究会」収集のサンプルも追加されている。

進行途中の結果ではあるが、欧米の結果と同様に、HLA 遺伝子が T1DM と有意 ($P \leq 2.7 \times 10^{-29}$) に強く相関する報告があった¹⁰⁾。従来より、主要組織適合遺伝子複合体をコードする HLA が、民族を超えて T1DM に最も強く関与する遺伝子であることは明確であり、本遺伝子により T1DM 発症の遺伝因子の約半数が説明可能である。

非 HLA 座位 (遺伝子) では、欧米の GWAS で T1DM との関与が確認された遺伝子 (*INS-VNTR*, *CTLA4*, *IL2RA/CD25*, *PTPN22*) に対し、JSGT1DG で日本人独自の GWAS 解析を行い、同様の T1DM との関連が追認された遺伝子または、人種を超えて共通したものや欧米との相違が認められた遺伝子も確認される (表 2)。

INS 遺伝子の約 500bp 上流の位置する 14~15bp の繰り返し配列 (VNTR) では、T1DM と有意 ($P < 10^{-5}$, $OR=5.1$) に関連することが追認し、日本人においても *INS* 遺伝子の多型が、疾患と関連することが証明された。基本的に人種を超えて疾患への影響度が共通した遺伝子といえる。

IL-2 受容体サブユニットのひとつである α 鎖遺伝子は、制御性 T 細胞に多く発現し種々の免疫応答を調節する。全 T1DM 群で 2 SNPs (rs706778, rs3118470) が有意 ($P = 0.0062, 0.048$) な関連を示したが、発症タイプ別に分類した場合、上記 SNPs は急性発症 T1DM 群のみ有意 ($P = 0.0004, 0.0014$) な関連を示し、緩徐進行型 T1DM 群では、有意差が認められなかった¹¹⁾。すなわち、日本人では、病型により本遺伝子の疾患への関与の程度が異なることを示唆する。

表 2 T1DM の 5 疾患候補遺伝子における日本人と欧米人との比較

	遺伝子シンボル	1 型糖尿病との関連		相違点
		日本人	欧米人	
HLA 遺伝子	HLA	有り	有り	class II ハプロタイプの差異
非 HLA 遺伝子	INS	有り	有り	VNTR class I 頻度の差異
	IL2RA/CD25	急性発症 1 型糖尿病例のみ有り	有り	アレル頻度の差異
	CTLA4	自己免疫性甲状腺疾患を合併する症例のみ有り	有り	自己免疫性甲状腺疾患の合併例に限局する
	PTPN22	rs2476601---- 無し	有り	欧米で多い多型 (rs2476601) が認められない
	rs2488457--- 有り			

一方、欧米白人では疾患との関連が確認された *CTLA4* 遺伝子については、池上らの報告¹²⁾で T1DM 群のみでは有意な相関を示さず、自己免疫性甲状腺疾患を合併した T1DM 群でのみ有意 ($P = 0.027$, $OR=1.31$) な関連を示すことが確認された。*CTLA4* 遺伝子は、ヘルパー T 細胞の活性化に必須の第 2 のシグナル、すなわち、ヘルパー T 細胞表面に発現する CD28 分子と抗原提示細胞上に発現する CD28 分子のリガンドの B7 分子が認識するシグナルを抑制する働きをもつ。この作用機序から、T1DM を含む自己免疫疾患における *CTLA4* 遺伝子の多型が注目されてきた。日本人 GWAS 結果を期待したい。

CTLA4 遺伝子同様に、T 細胞内のシグナル伝達抑制することが知られ B 細胞、T 細胞に発現する細胞内チロシンフォスファターゼの *PTPN22* 遺伝子は、以前より T1DM を含む自己免疫疾患と強い関連を示すことが知られている。特に、c.1,858 C>T (p. Arg 620 Trp) 多型が T1DM と関連することが報告されている¹³⁾。川崎らは、プロモーター領域に存在する -1,123 G>C 多型 (rs2488457) のみが日本人においては T1DM と有意 ($P = 0.015$, $OR=1.42$) な関連することを見出した¹⁴⁾。さらに、韓国人 T1DM 集団においても同様の有意差 ($P = 0.011$, $OR=1.41$) を見出ししており、アジア集団特有の多型といえ、日本人と欧米白人種間では、T1DM への影響力が異なる事を示唆する。

個々の疾患感受性遺伝子の影響力が、人種、民族特有の病態形成に寄与する可能性がある。現在までに、40 以上の遺伝子座が報告されたが、その大部分が原因遺伝子の同定まで至っていない。欧米で同定された遺伝子 (座位) が日本人集団においても同様な効果を示すか否か、多いに注目されることである。

T2DM の遺伝因子

2007 年以前には、一般の多くの T2DM 患者の疾患感受性遺伝子として確定されたものは *PPAR γ* , *KCNJ11*, *TCF7L2* の 3 種であった。2007 年以降、GWAS 解析の成果により欧米白人で同定された *TCF7L2* 遺伝子、我国で同定された *KCNQ1* 遺伝子をはじめ、T2DM 疾患感受性遺伝子が次々と同定され、多くは頻度の高い common variant であるが、オッズは 1.1 ~ 1.4 である。これらの遺伝子は、これまで糖尿病や糖代謝との関連がほとんど想定されなかったものや、イントロンや遺伝子間領域の SNPs が多く、その機能が不明なものが多い。以下、欧米人および日本人を対象とした GWAS で、同定された遺伝子について述べる。

[*TCF7L2* 遺伝子]

10 番染色体長腕 (10q25.3) 上に位置する *TCF7L2* 遺伝子は、候補領域のファインマッピングで同定された遺伝子であるが、その後多くの GWAS で強く再現性が確認された。これ迄、アジア人を含め、ほとんどの民族における追試で高い関連が証明された遺伝子であり、GWAS 手法の陽性コントロールの役割を果たす。*TCF7L2* は、胎生期膵臓や成体の膵 β 細胞に発現し、遺伝子の発現を制御する転写因子で、膵 β 細胞の分化、増殖、インスリン分泌などを直接することが知られている。イントロン 3 に位置する SNPs (rs7903146, 12255372) とインスリン分泌低下との関連が注目されている¹⁵⁾。

[*KCNQ1* 遺伝子]

11 番染色体短腕 (11p15.5) 上に位置する *KCNQ1* 遺伝子は、我国の国家プロジェクト「ミレニアムプロジェクト」と「理化学研究所」のチームがそれぞれ独立した GWAS で T2DM 疾患感受性遺伝子として同定され、日本人 T2DM に最も重要な遺伝子と考えられる。*KCNQ1* のイントロン 15 に位置する SNP (rs2237892) が T2DM と強い相関を示し、本 SNP は東アジア人のみでなく白人においても強い相関を示すことが確認された¹⁶⁾。オッズ比は 1.25 ~ 1.4 程度であり、一般的な T2DM 疾患感受性遺伝子のオッズ比 (1.1 - 1.2) より多少高く、現在最も注目されている。

KCNQ1 は、細胞膜上に存在する電位依存性 K チャンネルの 1 つで、「QT 延長症候群」の原因遺伝子として知られていたが、膵 β 細胞にも発現しており、インスリンの分泌障害を介して T2DM のリスクを増加する事が確認された¹⁷⁾。*TCF7L2* と *KCNQ1* は、欧米人および日本人で代表的に疾患感受性遺伝子として対比されており、異なる民族における GWAS の重要性を示唆しているといえる。

[その他の疾患感受性遺伝子]

フランス人 T2DM を対象とした GWAS で、10 番染色体長腕 (10q23..33) 上の *HHEX* 遺伝子と 8 番染色体長腕 (8p24.11) 上の *SLC30A8* 遺伝子が同定された。*HHEX* は、細胞外シグナル分子 WNT の標的で、膵臓の発生に係わる転写因子をコードしており、膵 β 細胞の発生や増殖に関与する可能性が考えられる。また、*SLC30A8* は、亜鉛トランスポーター ZnT-8 をコードし、本遺伝子の多型 (rs3266634) が、インスリンの分泌顆粒に特異的に依存する亜鉛の輸送活性に影響を及ぼすことが示唆される。

細胞周期関連因子の *CDKALI*, *CDKN2A/B* 遺伝子は、西欧米人で同定され、その後日本人を含めた東アジア人種においても T2DM との関連が再現性良く追認された。6 番染色体短腕 (6p22.3) 上の *CDKALI* は、ヒト膵 β 細胞に高発現しており、細胞周期関連分子の *CDKRA1* と同源性をもち、最近、トランスファー RNA を修飾する機能をもつことが示されたが、糖尿病との臨床的意義はよくわかっていない。9 番染色体短腕上 (9p21) の *CDKN2A/B* 遺伝子も、細胞周期抑制因子の *p15^{INK4a}* および *p15^{INK4b}* をコードしており、膵 β 細胞の増殖・分化に関与している可能性が示唆される。

一方、日本人を対象とした GWAS において、今まで報告されなかった東アジア人種に特有の新規の遺伝子として、3 番染色体短腕 (3p24.2) 上の *UBE2E2* 遺伝子と 15 番染色体長腕 (15q22.2) 上の *C2CD4A/B* 遺伝子が同定された¹⁸⁾。*UBE2E2* は、ユビキチン結合酵素で、本遺伝子多型 (rs7612463) は、欧州人種では T2DM との関連が示されていない。近年、*UBE2E2* が、ER ストレス状態下では膵 β 細胞からのインスリンの産生・分泌に重要な役割を果たすことやリスクアレル保持者のインスリン分泌低下に影響を及ぼす可能性などが明らかとなっている¹⁵⁾。*C2CD4A/B* については、ヒト膵臓を含む多くの組織でその発現が認められているが、糖尿病発症機序との関連については、不明である。

その他、肥満や脂肪量の増加と関連することが知られる 16 番染色体長腕 (16q12.2) 上の *FTO* 遺伝子なども GWAS で同定された遺伝子であり、T2DM との関連が示唆されている。

【おわりに】

糖尿病発症に関わる分子遺伝学的病因の解明は、糖尿病予防、早期診断や治療などにおいて重要である。T1DM では日本人で発症者が少ない疾患であり、解析が不十分な現状にある。しかし、ゲノム情報の整備や解析法のめざましい進歩により、疾患関連遺伝子の解明は大きく進歩した。GWAS 解析もその一つであり、欧米白人集団における解析では、40 以上の遺伝子 (座位) の関連が示唆されている。が、半数近くは原因遺伝子の同定までには至っていない。これらの大部分は発症頻度の高い欧米白人における解析結果であり、その結果がそのまま日本人に適用されるものではない。従って、日本人独自の GWAS 解析が不可欠であり、T1DM については現在進行中の解析結果が期待される。T2DM については、GWAS が最も成功した疾患といえる。GWAS 解析によるアプローチが、

新たな疾患感受性遺伝子の同定手段として有用であることは立証されたが、得られた多くの遺伝因子がどれだけの臨床的意義をもつかを確立する必要がある。

また、GWAS で検出されない影響力の小さい遺伝子や稀だが疾患への関与が否定できない。濃厚発症家系を用いた rare variant の解析など、今後の展開が重要である。これまでの解析で同定された遺伝子が、糖尿病発症メカニズムを分子レベルで解明し、さらには、発症の予知や治療法の構築へと展開されることを期待する。

【謝 辞】

稿を終えるに臨み、終始ご指導を賜りました多くの先生方に厚く御礼申し上げます。

【文 献】

- 1) Cucca F, Lampis R, Congia M, et al.: A correlation between the relative predisposition of MHC class II alleles to type 1 diabetes and the structure of their proteins. *Hum Mol Genet* 10: 2025-2037, 2001.
- 2) Lucassen AM, Julier C, Beressi JP et al.: Susceptibility to insulin dependent diabetes mellitus maps to a 4.1 kb segment of DNA spanning the insulin gene and associated VNTR. *Nat Genet* 4: 305-310, 1993.
- 3) Edghill EL, Flanagan SE, Patch AM et al. Insulin mutation screening in 1,044 patients with diabetes. Mutations in the *INS* gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood. *Diabetes* 57: 1034-1042, 2008
- 4) Støy J, Edghill EL, Flanagan SE et al. Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proc Natl Acad Sci* 104: 15040-15044, 2007.
- 5) Moritani M, Yokota I, Tsubouchi K et al. Identification of *INS* and *KCNJ11* gene mutations in type 1B diabetes in Japanese children with onset of diabetes before 5 yr of age. *Pediatr Diabete* 14: 112-120, 2013.
- 6) Molven A, Ringdal M, Nordbo AM et al. Mutations in the insulin gene can cause MODY and autoantibody-negative type 1 diabetes. *Diabetes* 57: 1131-1135, 2008.
- 7) Ueda H, Howson JM, Esposito L et al. Association of the T-cell regulatory gene *CTLA4* with susceptibility to autoimmune disease. *Nature* 423: 506-511, 2003.
- 8) Bottini N, Musumeci L, Alonso A et al. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type 1 diabetes. *Nat Genet* 36: 337-8, 2004.

- 9) Vella A, Cooper JD, Lowe CE et al. Localization of a type 1 diabetes locus in the IL2RA/CD25 region by use of tag single-nucleotide polymorphisms. *Am J Hum Genet* 76: 773-779, 2005.
- 10) 池上博司：第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会, S6-4, 2011.
- 11) Kawasaki E, Awata T, Ikegami H et al. Genetic association between the interleukin-2 receptor- α gene and mode of onset of type 1 diabetes in the Japanese population. *J Clin Endocrin Metab* 94: 947-952, 2009.
- 12) Ikegami H, Awata T, Kawasaki E et al. The association of CTLA4 polymorphism with type 1 diabetes is concentrated in patients complicated with autoimmune thyroid disease: A multicenter collaborative study in Japan. *J Clin Endocrin Metab* 91: 1087-1092, 2006.
- 13) Bottini N, Musumeci L, Alonso A et al. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. *Nat Genet* 36: 337-338, 2004.
- 14) Kawasaki E, Awata T, Ikegami H et al. Systematic search for single nucleotide polymorphisms in a lymphoid tyrosine phosphatase gene (PTPN22) *Am J Med Genet* 140A : 586-593, 2006.
- 15) Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, et al.: Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *J Clin Invest* 117: 2155-2163, 2007.
- 16) Unoki H, Takahashi A, Kawaguchi T et al. SNPs in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes in East Asian and European populations. *Nat Genet* 40: 1098-1102, 2008.
- 17) Yasuda K, Miyake K, Horikawa Y, et al. Variants in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 40: 1092-1097, 2008.
- 18) Yamauchi T, Hara K, Maeda S et al. A genome-wide association study in the Japanese population identifies susceptibility loci for type 2 diabetes at UBE2E2 and C2CD4A-C2CD4B. *Nat Genet* 42: 864-868, 2010.

母体年齢からみた当院の分娩症例における周産期事象の後方視的検討

Investigation of the influence of perinatal outcomes that maternal age gives in our hospital

村上 雅博, 柴田 真紀, 近藤 朱音, 森根 幹生, 檜尾 健二, 前田 和寿, 秋山 敏之

Masahiro Murakami, Maki Shibata, Akane Kondo, Mikio Morine, Kenji Hinokio, Kazuhisa Maeda, Toshiyuki Akiyama

四国こどもとおとなの医療センター 産婦人科

Department of Obstetrics and Gynecology, Shikoku Medical Center for Children and Adults

要旨

【目的】 当院の分娩症例について母体年齢の周産期事象への影響について検討した。【対象】 2006年4月から2012年3月までに当院で分娩した症例2545例を対象とした。【方法】 母体年齢により10歳代,20-24歳,25-29歳,30-34歳,35-39歳,40歳代でグループ化し,分娩数の経年変化や妊娠方法について比較した。単胎妊娠で生児を出産した2372例の周産期事象についてグループ間で比較した。【結果】 すべての年代で分娩取り扱い数は増加していたが,特に35-39歳と40歳代(高齢群)で顕著であった。高齢群では生殖補助医療(ART)が不妊治療による妊娠の過半数を占めていた。さらに高齢群では妊娠高血圧症や妊娠糖尿病が高率に発生していた。また高齢群では緊急帝王切開率とNICU利用率も高率であった。【結論】 母体は高齢化しており,加齢による周産期事象への影響が認められた。

【Purpose】 To investigate of the influence that maternal age gives to the pregnancy method and the perinatal outcome 【Material】 We conducted a retrospective study of the cases confirmed parturient results in our hospital between April 1, 2006 and March 31, 2011. 【Methods】 A comparison of the secular variation of the number of delivery and pregnancy method were made on the basis of maternal age at pregnancy: 18-19 years (n = 86), 20-24 years (n = 356), 25-29 years (n= 744), 30-34 years (n = 843), 35-39 years (n = 438) and women aged > 40 years (n = 78). Moreover, the maternal age-based comparison of the perinatal outcome of singleton newborns was made (n = 2372). 【Results】 We confirmed parturient numerical increase and were particularly remarkable in 35 years or older (advanced age group).The pregnancy conceived from assisted reproductive technology accounted for the majority between advanced age group. The cases of pregnancy induced hypertension and gestational diabetes occupied to a high rate about advanced aged group. A ratio emergency cesarean section and using neonatal intensive care unit were high in the advanced age group. 【Conclusion】 Pregnant women aged ≥ 35 years are at increased risk of complications in pregnancy compared with younger women.

[四国こどもとおとなの医療センター医学雑誌 1:9~13, 2014]

Key words: 生殖補助医療, 高齢妊娠, 周産期合併症

【緒言】

平成22年度の人口動態統計によると,結婚時の女性の平均年齢は28.8歳で,第一子出産時の平均年齢は29.9歳で,どちらも高くなっていた(<http://www.mhlw.go.jp>)。女性の加齢は生殖補助医療の視点からは妊娠率の低下,流産率の上昇が問題となる。一方,周産期医療の視点からは妊娠合併症の増加が問題となる。そこで今回は母体年齢と周産期事象との関係について当院の分娩症例を后方視的に検討することとした。本研究は学術活動に利用する旨のインフォームドコンセントのもとに患者データを調査した。

【対象と方法】

当院で2006年4月から2012年3月の期間に出産した2454例を対象とした。母体年齢は14~48歳であった。母体年齢により10歳代(86例),20~24歳(356例),25~29歳(744例),30~34歳(843例),35~39歳(438例),40歳代(78例)でグループ化し,分娩数の経年変化や妊娠方法(自然妊娠,一般不妊治療,生殖補助医療:ART)について比較検討した。母体年齢の周産期事象への影響を検討するために,単胎妊娠で生児を得た2372例について妊娠高血圧症候群(PIH),妊娠糖尿病(GDM),(緊急)帝王切開率,平均在胎週数,平均出生時体重,新生児特定集中治療室(NICU)利用率について比較した。

【統計学的検討】

必要に応じて Fisher の正確確率検定をおこなった .P 値が 0.05 未満を統計学的に有意差ありとした .

【結果】

1. 母体年齢と分娩数の変化

平成 22 年度人口動態統計によると 2009 年度から 2011 年度にかけて , 前年度と比較して 34 歳以下のグループでは分娩数が減少していたが , 30 歳代後半及び 40 歳代の高齢群では分娩数が増加していた (表 1) . 当院の分娩数の経年変化では , すべてのグループで分娩数が増加していた . 2009 年度と 2011 年度を比較すると 34 歳以下のグループでは 1.1 ~ 1.2 倍であったが , 30 代後半では 1.5 倍 , 40

歳代では 1.4 倍であり高齢群における分娩数の増加が顕著であった (図 1) .

2. 母体年齢と不妊治療

各グループにおける妊娠方法については , ほとんどが自然妊娠であった . 20 歳代から不妊治療が実施されており , 25 歳以上では ART 妊娠も認められた . 不妊治療による妊娠の割合は年齢が高くなると高率となり , 特に高齢群では不妊治療の半分以上が ART であった . 多胎妊娠はいずれの年齢階級にも認められたが , 自然妊娠と比較して ART 妊娠で有意に高率に発生していた (表 2) . さらに 2008 年までは ART による多胎数が増加していたが , 2009 年以降は減少し以後は横ばいであった (図 2) .

表 1. 年齢階級別分娩数の前年度と比較した増減数

	2009-2010	2010-2011	2011-2012
10代	215	-778	-1142
20-24歳	-1489	-7883	-5852
25-29歳	-6288	-9988	-852
30-34歳	-7840	-14978	-5411
35-39歳	13760	3378	10397
40歳以上	2978	3130	4132
全体	1338	-21121	1271

(平成 22 年度人口動態統計より改変)

表 2. 各年齢階級の妊娠方法

年齢階級	10歳代	20~24歳	25~29歳	30~34歳	35~39歳	40歳代
症例数	86	356	744	843	438	78
自然妊娠	86(4)	346(20)	689(35)	734(32)	336(6)	66(2)
一般不妊治療	0	10(4)	41(11)	72(14)	41(4)	2
ART	0	0	14(4*)	37(10*)	61(14*)	10(2)

() は多胎数

* P<0.01 自然妊娠による多胎率 vs ART による多胎率

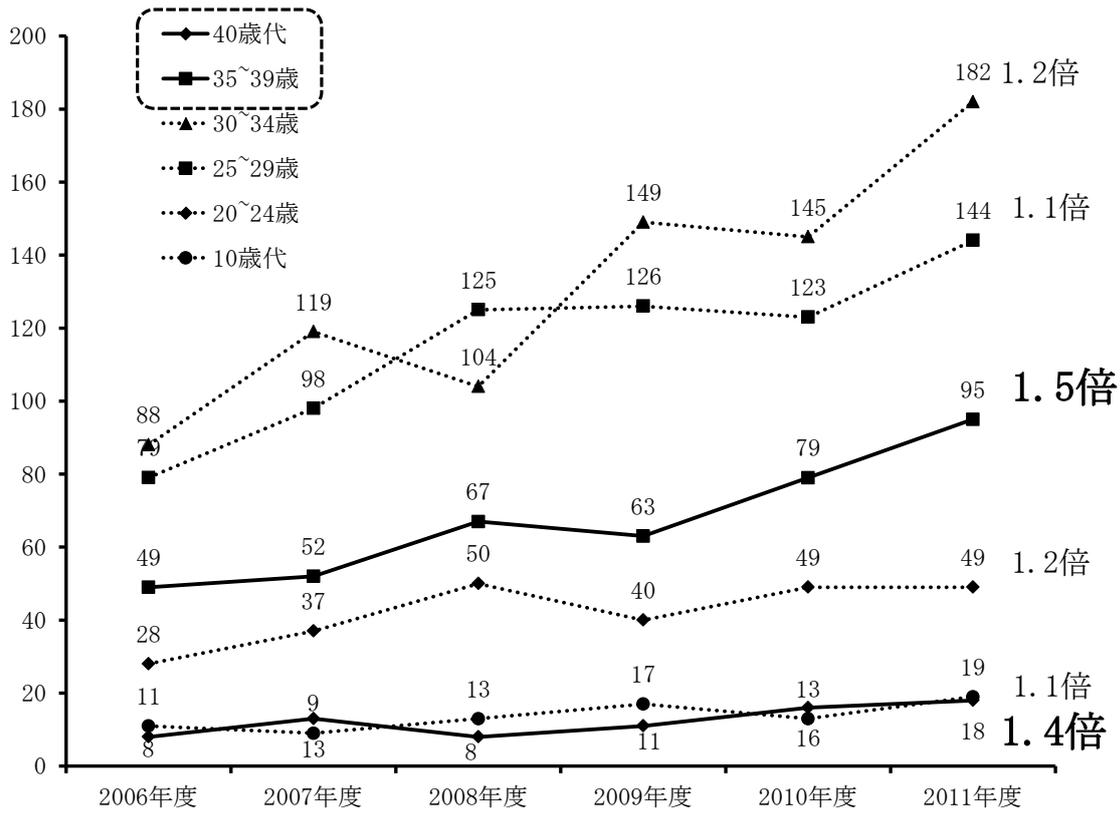


図1. 各年齢階級の分娩数の経年変化

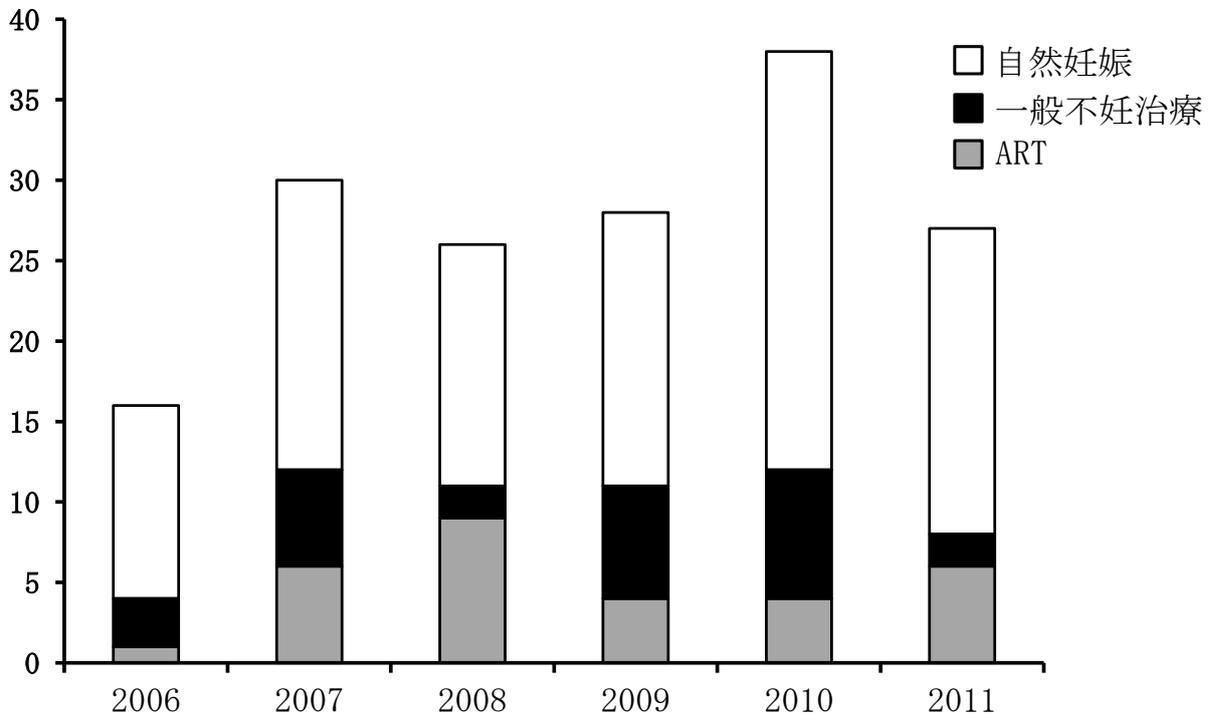


図2. 多胎妊娠における生殖補助医療の経年変化

表 3. 単胎妊娠の各年齢階級の周産期成績

年齢階級	10歳代	20~24歳	25~29歳	30~34歳	35~39歳	40歳代
症例数	82	332	694	787	403	74
平均年齢	17.8±0.14	22.3±0.77	27.2±0.51	31.8±0.49	36.5±0.65	41.1±0.17
PIH症例数 (%)	2 (2.4)	14 (4.2)	38 (5.5)	55 (6.98)	36 (8.9)	14 (18.9)
GDM症例数 (%)	0	4 (0.12)	16 (2.3)	29 (3.68)	14 (3.47)	5 (6.7)
緊急帝王切開 (%)	8 (9.7)	40 (12.0)	119 (17.1)	135 (17.1)	100 (24.8)	16 (21.6)
予定帝王切開	2	29	77	122	72	9
平均在胎週数	38.3±0.26	37.6±0.18	37.6±0.12	37.4±0.12	36.9±0.17	37.3±0.39
平均出生時体重 NICU利用率 (%)	2789±61.4 19 (23.1)	2739±38.7 94 (28.3)	2800±27.2 188 (27.0)	2725±24.0 215 (27.3)	2672±38.4 128 (31.7)	2687±88.0 27 (36.4)

mean±SEM

3. 母体年齢と周産期医療

単胎妊娠で生児を得た症例 2372 例についてみると、分娩数は 30 歳代前半がもっとも多く、20 歳代後半、30 歳代後半、20 代前半の順であった。PIH 発生率は他の年齢階級と比較して高齢群で高率に発生していた。また 40 歳代で GDM が高率に発生していた。緊急帝王切開率は高齢群で 20% 以上と他のグループより高率であった。平均在胎週数と平均出生時体重ではグループ間で差がなかったが、NICU 利用率は高齢群で 30% 以上と高率であった (表 3)。

【考察】

女性の社会進出に伴い、ライフスタイルは変化し初婚年齢は上昇している。晩婚化の結果、第一子分娩時の母体年齢は高齢化した。この傾向は当院の分娩症例でも同様であった。今回の検討では当院の分娩数は 2009 年度と 2011 年度の比較において、全ての年代で増加していた。これは周辺施設が分娩取り扱いを中止したことで当院に妊婦が集中したことによるものと推測される。そのなかでも高齢群の分娩数の増加は 34 歳以下よりも顕著であったことから、全国データと同様に母体年齢は高齢化していると判断した。

母体年齢と不妊治療の検討結果から、20 歳代でも不妊治療による妊娠を認めたが、ART による妊娠は 20 歳代前半では認めなかった。これは 20 歳代前半では ART 治療を受けるのに抵抗があるものと推測される。女性の加齢に

ともない妊娠率は低下し、流産率は高くなることを考慮すると ART が必要なカップルには年齢にかかわらず適切な治療を受けるように説明することが重要である。しかし ART による次世代への影響は不明な点もあり、また妊娠率向上を最優先とした不適切な ART により過去には多胎妊娠が増加し周産期医療の負担が増加した。この対策として 2008 年に日本産科婦人科学会から移植胚数の制限に関するガイドラインが示された¹⁾。その後多胎数は減少している。今回の検討でも ART による多胎の発生数は 2008 年までは増加していたが 2009 年以降減少しており、ガイドラインに従って適切な ART がなされている結果と考えられた。しかし ART における胚への操作の影響が 1 卵生双胎の原因になるとの報告もあり²⁾、今回の検討でも ART による多胎率は自然妊娠より有意に高率であった。移植胚数の制限だけでは多胎予防に限界があるのかもしれない。当院は総合周産期母子医療センターであり、多胎妊娠や胎児疾患合併妊娠を積極的に受け入れている。平成 22 年度の全国の複産率 0.98% と比較して、当院が 6.8% であったことを考慮すると (詳細は割愛)、当院の全症例をそのまま解析することは周産期事象に大きく影響すると予想された。そこで母体年齢の周産期事象への影響の検討では、単胎妊娠で生児を得た症例に限定した。結果は高齢群では PIH や GDM が高率であり、緊急帝王切開率、NICU 利用率も高率となっていた。ART 妊娠は自然妊娠より PIH が高率に発生するとの報告もあり³⁾、高齢群で PIH が高率であったのは母体年齢と ART が影響したのではないだろうか。

アメリカの報告ではあるが GDM の発症率は母体年齢が 25 歳未満の妊婦と比較して、25 歳から 34 歳では 5 倍に、35 歳以上では 8 倍に上昇するとの報告があり⁴⁾、当院の結果も年齢上昇とともに GDM 発症率が上昇していたことから、日本人でも高齢妊婦では GDM の発症に注意しなければならない。高齢群における NICU 利用率が高率となっていた理由は今回の検討からは不明であった。しかし高齢群では緊急帝王切開率が高率であったことから、分娩中の何らかの異常により緊急帝王切開を要した結果、新生児が NICU に収容されているものと思われる。母体の高齢化と分娩中の異常については今後さらなる検討が必要である。

2013 年 11 月に日本生殖医学会から「未受精卵および卵巣組織の凍結・保存に関するガイドライン」が示されたが (<http://www.jsrm.or.jp>)、この中で未受精卵あるいは卵巣組織の凍結・保存とそれによる妊娠・分娩時期の先送りを推奨するものではないとの説明がなされている。また凍結未受精卵の生産率は約 10% で、母体年齢が高くなるとさらに成績は悪くなる⁵⁾。したがって悪性腫瘍に対する化学療法による卵巣機能の低下といったやむをえない場合の救済として卵子凍結はなされるべきであり、健康な女性が積極的に卵子凍結し、高齢妊娠に備えることは勧められない。妊娠には適齢期がある。現在の日本の社会状況を考慮すると 20 歳代後半から 30 歳代前半が妊娠適齢期と思われる。内閣府が 2011 年に実施した「少子化社会に関する国際意識調査」では、希望する子どもの数は平均 2.3 人であった (<http://www8.cao.go.jp>)。複数の子供を希望するなら妊娠適齢期を考慮し 20 代後半から妊娠出産できるような人生設計が望ましい。しかしながら現実には結婚時の女性の平均年齢は 28.8 歳で、第一子出産時の平均年齢は 29.9 歳であり、今後さらに高齢化することが予測されるため、妊娠出産に対する社会の理解や支援が重要になってくると考える。

【結語】

母体の高齢化は周産期事象に影響していた。妊娠には適齢期があることを社会が理解し、女性が安心して結婚や妊娠のできる環境整備が望まれる。

【引用文献】

- 1) Sugiyama R, Nakagawa K, Nishi Y et al. The dilemma faced by patients who undergo single embryo transfer. *RMB* 8:33-37,2009
- 2) Blickstein I, Jones C, Keith LG. Zygotic-splitting rates after single-embryo transfers in in vitro fertilization. *N Engl J Med* 348:2366-2367,2003
- 3) Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D et al. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ* 328:261-265,2004
- 4) Getahun D, Nath C, Ananth CV, Chavez MR et al. Gestational diabetes in the United States: temporal trends 1989 through 2004. *Am J Obstet Gynecol* 198:525-525,2008
- 5) Cil AP, Bang H, Oktay K. Age-specific probability of live birth with oocyte cryopreservation: an individual patient data meta-analysis. *Fertil Steril* 100(2):492-499,2013

日本人新生児糖尿病患者の遺伝因子解析および K_{ATP} チャネル遺伝子変異とスルホニル尿素薬との関連

The molecular genetic factor analysis of Japanese Neonatal Diabetes Mellitus patients
and the relation of mutations in the K_{ATP} channel and oral sulfonylureas

市川 朋子¹⁾²⁾, 松本 真里¹⁾, 渡部 有加¹⁾, 小川 洋平³⁾, 神野 和彦⁴⁾, 長石 純一⁵⁾,
山本 宏²⁾, 横田 一郎¹⁾, 森谷 真紀¹⁾
Tomoko Ichikawa¹⁾²⁾, Mari Matsumoto¹⁾, Yuka Watanabe¹⁾, Yohei Ogawa³⁾, Kazuhiko Jinno⁴⁾, Jun-ichi Nagaiishi⁵⁾,
Hirosi Yamamoto²⁾, Ichiro Yokota¹⁾, Maki Moritani¹⁾

国立病院機構 四国こどもとおとなの医療センター 臨床研究部 小児ゲノム医療研究室¹⁾, 薬剤科²⁾,
新潟大学医学部 小児科³⁾, 県立広島病院 小児科⁴⁾, 鳥取市立病院 小児科⁵⁾
Laboratory for Pediatric Genome Medicine, Department of Clinical Research¹⁾, Department of Pharmacy²⁾,
Shikoku Medical Center for Children and Adults,
Department of Pediatrics, School of Medicine, Niigata University³⁾,
Department of Pediatrics, Hiroshima Prefectural Hospital⁴⁾, Department of Pediatrics, Tottori Municipal Hospital⁵⁾

要旨

新生児糖尿病 (Neonatal Diabetes Mellitus : NDM) は, 生後 6 か月未満に発症する稀な疾患で, 発症の遺伝因子として, 膵β細胞の K_{ATP} チャネルを構成する *KCNJ11*, *ABCC8* や *INS* 遺伝子変異, 6q24 領域の異常などが知られている. 本稿では, 2008 年以降, 遺伝因子を検討した 11 症例 (2012 年森谷らの 8 症例に, 新たに 3 症例を追加) を対象に, 単一遺伝子 (*KCNJ11*, *ABCC8*, *INS*) 解析を行い, 新たに *KCNJ11* 遺伝子に E227K, *ABCC8* 遺伝子に E208K, *INS* 遺伝子に R89C を同定した. 変異の認められない症例 (n=5) は, Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) 法を導入し解析を行ったが, ゲノムコピー数異常は認められなかった.

近年, 「*KCNJ11* 遺伝子変異部位」と「インスリンからスルホニル尿素 (SU) 薬への切り替えの可能性」が注目されている. 我々が同定した遺伝子変異について, 文献的知見を基に SU 薬導入の可否を検討した結果, R50P, E227K (*KCNJ11*), E208K (*ABCC8*) は SU 薬変更可, L164P (*KCNJ11*) は不可であった. R50P をもつ症例は, グリベンクラミド 1.5 mg/kg/day に増量後インスリンから離脱した. NDM 発症の遺伝因子の解析は, 患者の治療方針の決定, 予後を推定するうえで重要である.

Neonatal Diabetes Mellitus (NDM) is a rare disorder within the first six months of life. Mutations in the pancreatic K_{ATP} channel (*KCNJ11*, *ABCC8*) and *INS* genes, and in the 6q24 region on chromosome 6 are known to be involved in the cause of the onset of NDM. In this study, we examined the *KCNJ11*, *ABCC8* and *INS* genes by sequencing in novel 3 Japanese NDM patients, including Moritani's report of 8 patients. Novel mutations of E227K in *KCNJ11* gene, E208K in *ABCC8* gene, and R89C in *INS* gene were identified. None of mutation was identified in 5 patients using Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA).

Recently, the relation of the mutation sites in K_{ATP} gene and switching to oral sulfonylureas (SU) from insulin are reported. We examined whether mutations identified in our cases could switch to SU or not. R50P, E227K (*KCNJ11*) and E208K (*ABCC8*) could switch to SU, L164P (*KCNJ11*) could not switch to SU. The patient with R50P mutation could switch to SU after glibenclamide 1.5 mg/kg/day treatment.

The analysis of the molecular genetic cause is important in switching to SU from insulin and in distinguishing the type of NDM.

[四国こどもとおとなの医療センター医学雑誌 1 : 14 ~ 20, 2014]

Key Words : 新生児糖尿病, K_{ATP} チャネル遺伝子変異, スルホニル尿素 (SU) 薬

Neonatal Diabetes Mellitus, mutation of K_{ATP} channel gene (*KCNJ11*, *ABCC8*), oral sulfonylureas

【緒言】

新生児糖尿病 (Neonatal Diabetes Mellitus : NDM) は、生後6か月未満に発症する稀な疾患 (我国では約9万出生に1人:2012年データ) で、臨床的には、内因性インスリン分泌が回復しインスリン治療から離脱可能な一過性 (Transient NDM : TNDM, MIM 601410) と、インスリン治療から離脱できない永続性 (Permanent NDM : PNDM, MIM 606176) に大別される。本疾患は、新生児期における急激な発症や、PNDMでは治療法がインスリン療法に限定され、患者やその家族の負担を考慮すると、発症に関わる遺伝因子の解明および新しい治療選択肢が切望される。

NDM発症の遺伝因子として、インスリン分泌に重要な役割を担う膵β細胞のATP感受性カリウム (K_{ATP}) チャネルを構成する2つのサブユニット *KCNJ11* (Kir6.2) および *ABCC8* (*SUR1*) の遺伝子異常、TNDMでは6番染色体長腕6q24領域の異常 [父親由来片親性ダイソミー、父性重複、母親由来メチル化] などが知られている。近年、Støyらが、*insulin* (*INS*) 遺伝子異常によるPNDM発症の報告¹⁾以後、NDM患者における*KCNJ11* および *ABCC8* のみならず、*INS* 遺伝子が発症因子として重要視されている。日本では、NDMの発症原因遺伝子に関する全国調査の結果、*KCNJ11* が最多で過半数 (52.8%) を占め、変異部位についても *ABCC8* (11.1%) と比べて多様、*INS* は2.8%の頻度と報告されている (2012年糖尿病学会公表)。

本疾患の治療法は、これまで生涯インスリン投与が必須とされてきた。2004年にGloynらは、PNDM患者に対し、SU薬による治療の可能性を示した²⁾。我国では、長嶋らが*KCNJ11* 遺伝子におけるC42Rのmissense変異で、「電気生理学的手法による*in vitro*の解析で、本変異と野生型におけるATP感受性およびスルホニル尿素 (SU) 薬感受性を検討した結果、変異型のATP感受性の低下を認め、SU薬に対する反応性は低下傾向を示すが反応性の残存を認めることから、SU薬による治療の可能性」を裏付けた³⁾。以降、 K_{ATP} チャネル遺伝子変異とSU薬との関連を示す報告が多く発表され注目されている⁴⁾⁵⁾。これらの知見より、発症原因の解明は、患者の治療方針の決定 (SU薬導入) および予後を推定するうえで重要であることが示唆される。

我々は2008年以降、NDMの遺伝因子の解明を実施してきたが、本稿では、森谷らのNDM患者8症例の解析結果⁶⁾に、新たにNDMと診断された3症例を追加し、*KCNJ11*、*ABCC8* および *INS* 遺伝子を候補遺伝子として変異を解析、同時に変異が認められない症例は、遺

伝子の部分的あるいは完全欠損および重複を検出可能な Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) 法を導入し、ゲノムコピー数異常の有無を解析した。さらに、我々が同定した遺伝子変異について、SU薬導入の可否を検討したので報告する。

【対象と方法】

本研究は、四国こどもとおとなの医療センター (旧香川小児病院) 倫理委員会の承認のもと、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(H25年改定厚生労働省等3省) および「遺伝学的検査に関するガイドライン」に則り実施するものである。解析対象者は、森谷ら報告⁶⁾の8症例に、臨床症状が明確で病態診断が確定した3症例を追加し計11症例および御両親 (7家系) である。患者の臨床所見を、表1に示す。

検体は、医師による十分な説明を受け、インフォームドコンセントにより採取されたもので、末梢血白血球よりDNA抽出試薬 Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega社) を用い、定法に従ってゲノムDNAを抽出した。健常人のDNA (n=100) は、(財)ヒューマンサイエンス研究資源バンクより購入した日本人由来B細胞株より抽出したDNAを用いた。

1) *KCNJ11*、*ABCC8* および *INS* 遺伝子の遺伝子解析

〈対象遺伝子〉

K_{ATP} チャネルは、生理的条件下でグルコース応答性インスリン分泌調節に必須である。ATP Binding Cassette (ABC) タンパクに属し、機能調節サブユニットである *SUR1* および内向き整流性 K^+ チャネルポア Kir6.2 の2種類のサブユニットのヘテロ8量体として機能する。同チャネルは膵β細胞型以外に、心筋型、平滑筋型の3種類があり、組織特異的 K_{ATP} チャネルを構成し各組織で重要な役割を担う⁷⁾。

膵β細胞型は、Kir6.2/*SUR1* のサブユニットで構成され、*KCNJ11* 遺伝子 (Gene ID : 3767, 1エクソンからなる1,173個の塩基がコードする390個のアミノ酸) と *ABCC8* 遺伝子 (Gene ID : 6833, 39エクソンからなる4,746個の塩基がコードする1,581個のアミノ酸) からなる。

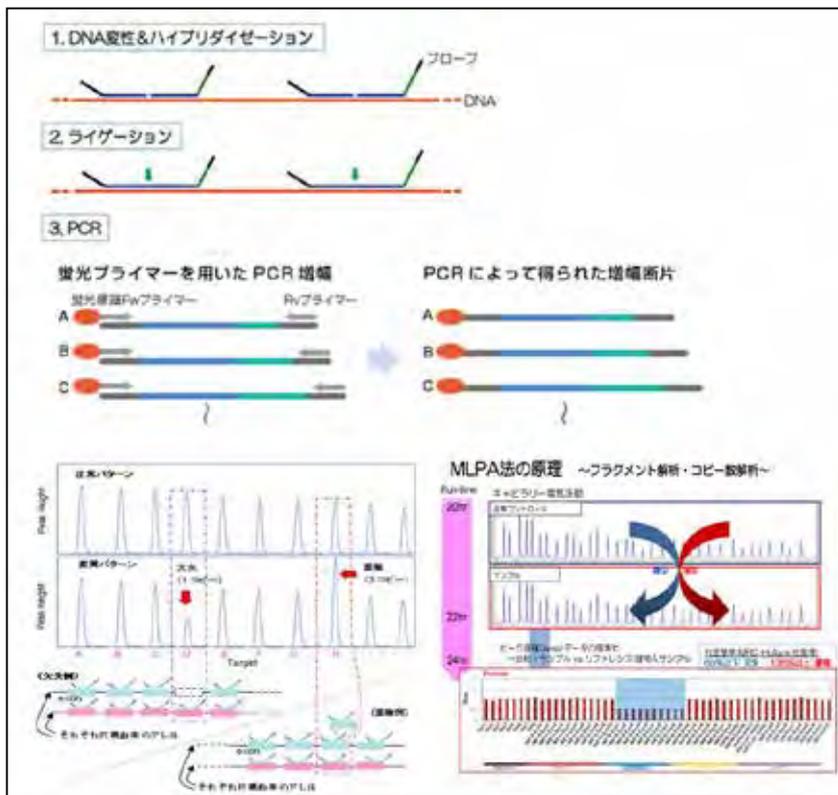
INS 遺伝子 (Gene ID : 3630) は、3エクソンからなる333個の塩基がコードする110個のアミノ酸のプレプロインスリンを生成し、最終的にはA鎖 (21アミノ酸) とB鎖 (30アミノ酸) がジスルフィド結合した最終産物のインスリンとなる。

〈PCR Direct シークエンス法〉

Amplitaq Gold 360 Master Mix (ライフテクノロジー社, Applied Biosystems [AB 社]) を用い, 推奨法により Veriti サーマルサイクラー (AB 社) でダイレクトシークエンス反応を実施した. 3130 Genetic Analyzer (AB 社) を用い, Sequencing Analysis 5.1.1 (AB 社) で塩基配列決定, アミノ酸変異の有無を検討した. 患者で同定した missense 変異は, 健常者 DNA (n=100) で同様の解析を実施, 患者特有の変異か否かを検討した. また, 変異が認められた症例で御両親の DNA が得られた場合は, 同様の解析を実施した (詳細な解析法については, 森谷らの方法を参照⁶⁾).

2) MLPA 法を用いた解析

遺伝学的解析では, 一般的にダイレクトシークエンス法が用いられるが, 正常アレルが 1 コピー存在する場合, 片方のアレルで生じた遺伝子の部分的あるいは完全欠損や重複を検出することは難しい. MLPA 法は, この欠点を補う目的で, プローブの標的配列の相対的量の差を, サンプルとコントロール間で比較することにより, ゲノムコピー数異常を検出することが可能である. シークエンス法で変異が認められない症例では, 発症原因を解明する重要な方法であり, 当研究室では 2012 年に導入した. MLPA 法の原理および当研究室における解析方法を図 1-A に示す. ダイレクトシークエンス法で変異を確定できない 5 症例を対象に, MRC-Holland 社のプローブを用いて MLPA 法によるゲノムコピー数異常の有無を解析した.



B) プロトコール

I) Denaturation	
DNA 溶液 (10 ng/μl) : 5 μl	
↓	
98°C 5 min	
25°C ∞	
II) Hybridisation	
← Add	① Probe mix : 1.5 μl
	② MLPA Buffer : 1.5 μl
95°C 1 min	
60°C 20 h	
54°C ∞	
III) Ligation	
← Add	③ Ligase Buffer A : 3.0 μl
	④ Ligase Buffer B : 3.0 μl
	⑤ Ligase-65 : 1.0 μl
	Water : 25.0 μl
54°C 15 min	
98°C 5 min	
20°C ∞	
IV) PCR	
← Add	⑥ PCR Primer mix : 2.0 μl
	⑦ Polymerase : 0.5 μl
	Water : 7.5 μl
95°C 30 s	} 35 cycles
60°C 30 s	
72°C 1 min	
72°C 20 min	
15°C ∞	
V) Electrophoresis	
PCR Product : 0.7 μl	← Add
	HiDi Formamide : 9.0 μl
	GeneScan ROX500 : 0.3 μl
80°C 2 min	
4°C ∞	
↓	
Fragment Analysis	

図 1 MLPA 法について

A) MLPA 法の原理

DNA 変性 & ハイブリダイゼーション: DNA を熱変性後, 対象領域にプローブが特異的にハイブリダイズする.

ライゲーション: 2 つの隣接したプローブは, Ligase 酵素により 1 本化される.

PCR: 1 本化されたプローブは, 両端に共通のプライマー配列を持っており, 各プローブを鋳型として PCR 増幅される.

フラグメント解析 & コピー数解析: プローブの増幅産物は, サイズ調節配列により長さが異なるため, 各プローブを識別できる. コントロールとサンプル間で, 増幅産物量を定量的に比較し欠損および重複を判定する.

〈解析プローブおよび解析対象遺伝子〉

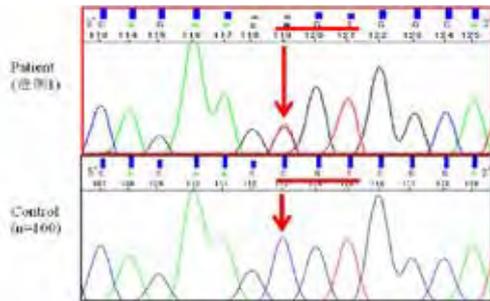
- a) MODY mix 1 (解析対象遺伝子: *GCK, HNF1, HNF1β, HNF4α*) の4 遺伝子
- b) MODY mix 2 (解析対象遺伝子: *INS, PDX1, HNF1β, NEROD1, KLF11, CEL, PAX4*) の7 遺伝子
- c) ABCC8 プローブ (解析対象遺伝子: *ABCC8*)

〈具体的方法〉 [(アラビア数字) および①~⑦は図 1-B の番号を示す]

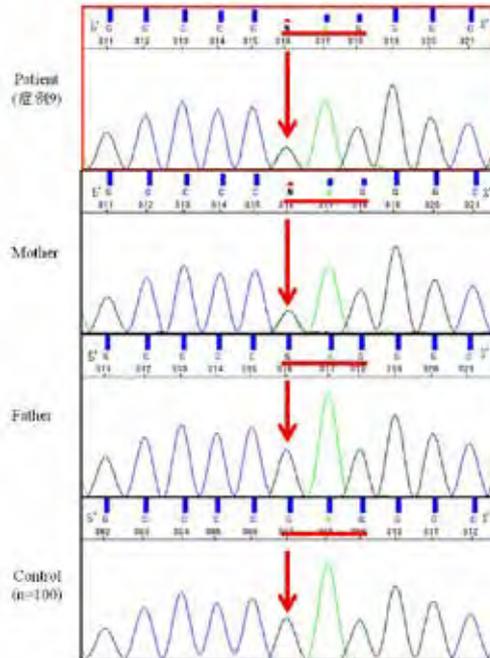
1×TE Buffer で 10 ng/μl に希釈した DNA 溶液 5 μl を 98℃で 5 分間熱変性後、25℃に冷却 (I), Probmix 溶液 (①②) 3 μl を添加し、95℃で 1 分間変性後、60℃で 20 時間プローブのハイブリダイゼーションを行う (II).

Veriti サーマルサイクラーで 54℃条件下にて、Ligation mix (③④⑤) 32 μl を添加、標的遺伝子領域にハイブリダイズする 2 つの隣接プローブを、54℃で 15 分間連結後、98℃で 5 分間酵素を失活させる (III). 1 本化されたプローブに Polymerase mix (⑥⑦) を 10 μl 添加し、95℃ 30 秒、60℃ 30 秒、72℃ 1 分間を 35 サイクルで増幅する (IV). PCR 産物に Size Standard ROX-500 を加えて、80℃で 2 分間変性後 4℃に冷却 (V), 3130 でフラグメント解析を実施、Gene Mapper ver. 4.0 (AB 社) を用いてコピー数異常の有無を検討する。

A) *INS* 遺伝子内で同定した R89C 変異



B) *KCNJ11* 遺伝子内で同定した E227K 変異



C) *ABCC8* 遺伝子内で同定した E208K 変異

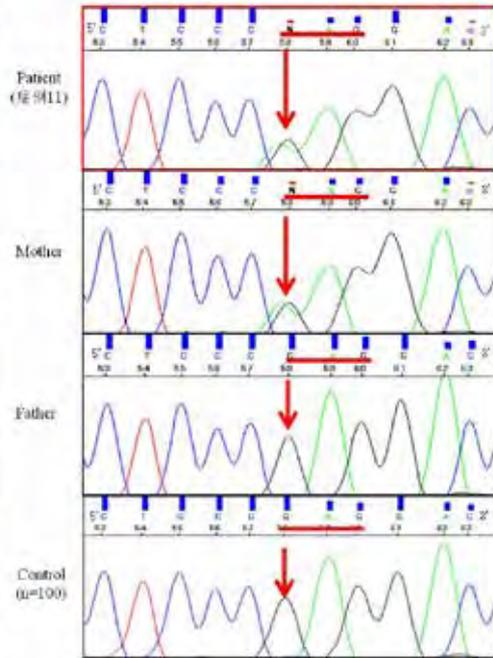


図2 新たに同定した3種類の missense 変異

今回新たに同定した3種類の missense 変異 (全てヘテロ接合体) を示す。変異のあったコドンに赤ライン、変異部位を赤矢印で示す。

- A) *INS* 遺伝子で同定した R89C 変異: 症例 1, c.265 C > T (p.Arg 89 Cys) を同定。健常者 (n=100) は、全て野生型。
- B) *KCNJ11* 遺伝子で同定した E227K 変異: 症例 9, c.679 G > A (p.Glu 227 Lys) を同定、健常者は、全て野生型。父親は野生型、母親は患者と同じ E227K 変異を同定。
- C) *ABCC8* 遺伝子で同定した E208K 変異: 症例 11, c.622 G > A (p.Glu 208 Lys) を同定、健常者は、全て野生型。父親は野生型、母親は患者と同じ E208K 変異を同定。

【結果】

〈Direct シークエンス法解析結果〉

森谷らの症例 (n=8) では、遺伝子変異が認められたのは3症例で、*KCNJ11* 遺伝子に2変異 (R50P, L164P), *ABCC8* 遺伝子に V587G の missense 変異を同定した(表1). 今回、*INS* 遺伝子を解析し、症例1でコドン89に CGT から TGT (Arginine:R から Cysteine:C, R89C) への missense 変異を同定した. 健常者 (n=100) は、全て野生型を示した (図2-A).

新たに追加した3症例では、症例9で *KCNJ11* 遺伝子に、コドン227に GAG から AAG (Glutamic acid:E から Lysine:K, E227K) への missense 変異を同定、健常者は、全て野生型を示した. 父親は野生型、母親は患者と同じ E227K 変異を同定した (図2-B).

症例11で *ABCC8* 遺伝子に、コドン208に GAG から AAG (Glutamic acid:E から Lysine:K, E208K) への missense 変異を同定、健常者は、全て野生型を示した. 父親は野生型、母親は患者と同じ E208K 変異を同定した (図2-C). (表1)

〈MLPA 法解析結果〉

全11症例中、ダイレクトシークエンス法で変異の認められない5症例 (症例2, 4, 5, 8, 10) を対象に、上記の a)b)c)3種のプローブを用いた解析の結果、ゲノムコピー数の異常は認められなかった. 5症例中1症例で carboxyl ester lipase (*CEL*) 遺伝子の重複が認められたが、健常者でも *CEL* 遺伝子の重複が認められ、詳細については疾患との関連を追試中である. (表1)

〈同定した遺伝子変異におけるSU薬導入の可否の検討結果〉

全11症例中、 K_{ATP} チャンネル遺伝子の missense 変異を同定したのは5症例で、*KCNJ11* 遺伝子は R50P, L164P, E227K, *ABCC8* 遺伝子は E208K, V587G である. このうち、症例6の R50P⁸⁾, 症例9の E227K⁸⁾ (*KCNJ11*) および症例11の E208K⁴⁾⁸⁾ (*ABCC8*) はSU薬導入可、症例3の L164P (*KCNJ11*) は不可の報告⁵⁾⁸⁾がある. V587G (*ABCC8*) は新規の変異であり、SU薬切り替えの可否は不明で現在検討中である.

表1 患者の臨床所見および遺伝子解析の結果

症例	2012年までの症例								2012年以降の症例		
	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	症例6	症例7	症例8	症例9	症例10	症例11
性別	男	女	女	男	男	女	男	男	女	男	男
在胎週数(週)	39	37	39	35	39	40	38	38	40	38	35
出生時体重(g)	2,794	2,408	2,772	1,808	1,805	3,086	2,784	3,022	2,998	2,806	1,908
発症月齢	2か月	5か月	5か月	1か月	日齢0	3か月	3か月	3か月	日齢17	4か月	日齢0
初発症状	高血糖 体のびくつき	DKA	高血糖 多尿 DKA	DKA	高血糖	高血糖 多飲多尿 DKA	DKA	DKA	高血糖	DKA	高血糖
家族歴	無	無	無	無	無	無	無	祖父 T2D	母 T2D	無	母 T2D
血糖値 (mg/dl)	383	356	528	625	300	607	501	610	394	400	367
HbA1c(%) (NGSP)	6.4	6.9	12.2	7.8	8.9	13.4	7.2	8.0	7.6	12.7	7.8
自己抗体	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
候補遺伝子	ダイレクトシークエンス法の結果 (2012年までの結果)								新規 NDM の結果		
<i>KCNJ11</i>	無	無	L164P	無	無	R50P	無	無	E227K	無	無
<i>ABCC8</i>	無	無	無	無	無	無	V587G	無	無	無	E208K
追加遺伝子	追加解析の結果										
<i>INS</i>	R89C	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
父	無	-	無	-	-	無	-	-	無	-	無
母	無	-	無	-	-	無	-	-	E227K	-	E208K
プローブ	MLPA法の結果										
MODY mix1	-	無	-	無	無	-	-	無	-	無	-
MODY mix2	-	無	-	無	無	-	-	CEL (重複)	-	-	-
<i>ABCC8</i>	-	無	-	無	無	-	-	無	-	無	-

上段に患者の臨床所見、下段にダイレクトシークエンス法による解析結果を示す。

黄色	2012年までの症例および結果、森谷ら報告済み ⁶⁾
緑	今回新たに解析した症例および結果
赤字	2008年以降に当研究室において同定した遺伝子変異
無	変異無し
-	DNA サンプル無し、単一遺伝子内に変異を同定した為未解析

表2 K_{ATP} チャンネル変異とインスリンからSU薬への変更の可否

病型	KCNJ11 遺伝子変異		ABCC8 遺伝子変異	
iDEND/DEND	H46L, G53D, V59M, I167L	Q52R, G53R, V59G, R201C, G334D, C166Y		F132L
PNDM	F35V, H46Y, R50P , R50Q, G53N, G53R, K170N, K170R, K170T, R201C, R201H, R201L, E322K, Y330S, Y330C, F331I	L164P	P45L, V86A, V86G, E208K , D209E, D209N, Q211K, L213R, V215I, L225P, T229I, Y263D, V607M, R1182W, G1400R, I1424V, E1506G, V1522M	N72S, F132V
TNDM	R201H, E227K		D212I, R825W, H1023Y, R1182W, R1379C, R1379L	
SU薬適応の可否	可	不可	可	不可

出典 Reference 8) より

KCNJ11 および ABCC8 遺伝子変異部位による病型分類とSU薬適応の可否についてのまとめを示す。

赤字：我々が同定した遺伝子変異

DEND：developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes

iDEND：intermediate DEND を示す。

【考察】

これまで、我々が解析したNDM患者における遺伝学的解析の結果、症例1で、INS遺伝子に既知のR89C変異を同定した⁹⁾¹⁰⁾。コドン89は、INS分子の生合成において重要な部位である。

インスリンは、まず110個のアミノ酸からなるプレプロインスリンとして合成される。小胞体内でシグナルペプチドが切断されプロインスリンとなり、ゴルジ体に運ばれる。その後、分泌顆粒内でプロホルモン変換酵素によりプロセッシングを受けCペプチドが切断され、21個のアミノ酸からなるA鎖と30個のアミノ酸からなるB鎖が、ジスルフィド結合したインスリン分子となる。すなわち、R89C変異部位は、Cペプチド切断部位にあたり、最終産物のINSタンパク形成異常を引き起こすことが示唆される。

KCNJ11 遺伝子については、症例9でE227K変異を同定した。2012年にFroguelらがフランスのMODY家系で同一変異を報告している¹¹⁾。本症例の父親は野生型を示したが、母親は患者と同じE227K変異を認め、今後は家系内の解析が必須と考える。

ABCC8 遺伝子については、症例11でE208K変異を同定した。E208K変異部位は、膜貫通ドメイン(transmembrane domain:TMD)のTMD1とTMD2を連結するL0 loopに位置しており、チャンネルの開閉率を調節する部位である¹²⁾。本変異により開閉率の変化を引き起こし、NDMの発症原因となることが示唆される。

シーケンス法では遺伝子変異が認められない5症例で、MLPA法による解析を実施したが、ゲノムコピー数

異常は認められなかった。しかし、MLPA法はシーケンス法と併用することで、遺伝子の欠損および重複を含めたゲノム異常の検出を可能にし、発症原因の特定に有用である。今後は両方法を用いて遺伝子の解析を行う必要がある。

近年、「KCNJ11 遺伝子の変異部位」と「インスリンからSU薬への切り替えの可能性」が注目されており、我々が同定した遺伝子変異についても、SU薬導入の可否を検討した。全11症例中、K_{ATP}チャンネル遺伝子のmissense変異を同定したのは5症例(KCNJ11 遺伝子：R50P, L164P, E227K, ABCC8 遺伝子：E208K, V587G)で、この内SU薬導入可の報告があるのは、R50P, E227K(KCNJ11)およびE208K(ABCC8)の3症例であった。実際、SU薬への切り替えを実施した症例6の女兒は、グリベンクラミドを生後5か月から内服開始し、9か月時に1.0 mg/kg/dayまで漸増するもインスリン中止には至らなかった。その後、1.5 mg/kg/dayに増量後、1歳4か月時にインスリン離脱可能となった。経過中に軽度の軟便を時々認めたが、重症低血糖や肝機能障害など現在までに重度の副作用は認められず、インスリン離脱後の血糖コントロールは良好、食後血清CPRは正常域を維持されている。

K_{ATP}チャンネル遺伝子異常をもつNDM患者に対し、インスリン療法からSU薬への切り替えの検討がなされ、適応の可否についての知見が集積されつつある。SU薬への治療変更は、少なくとも短期的には安全であり、インスリン療法よりも患者利便性のうえでも、血糖コントロールのうえでも有用であると報告されているが、今後も慎重に検討を行っていく必要がある。

【結語】

本研究で新たに同定した *KCNJ11* 遺伝子の E227K, *ABCC8* 遺伝子の E208K および *INS* 遺伝子の R89C は, 日本人 NDM の発症原因であることが示唆された. 今後, 変異の認められない 5 症例について, 他の単一遺伝子の解析が必要である.

NDM 発症の遺伝学的解析は, 患者の治療方針の決定 (SU 薬導入), 予後を推定するうえで重要である. 同一遺伝子上の変異であっても, 変異部位により ATP 感受性や SU 薬反応性の程度が大きく異なっており, 変異部位に応じた SU 薬の種類, 至適投与量および長期の安全性等の検討を行う必要があり, 今後の臨床的知見の集積が期待される.

【謝辞】

稿を終えるに臨み, ご指導を賜りましたファルコ社の方々に厚く御礼申し上げます. また, 本研究にご協力頂きました患者の皆様にご心より感謝申し上げます.

【参考文献】

- 1) Støy J, Edghill EL, Flanagan SE et al. Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:15040–15044, 2007
- 2) Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 350:1838-1849, 2004
- 3) Yorifuji T, Nagashima K, Kurokawa K et al. The C42R mutation in the Kir6.2 (*KCNJ11*) gene as a cause of transient neonatal diabetes, childhood diabetes, or later-onset, apparently type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3174-3178, 2005
- 4) Rafiq M, Flanagan SE, Patch AM et al. Effective treatment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulfonylurea receptor 1 (*SUR1*) mutations. *Diabetes Care* 31:204-209, 2008
- 5) Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med* 355:467-477, 2006
- 6) 森谷真紀, 亀山直城, 市川朋子 他. 日本人新生児糖尿病患者における遺伝因子の解析. *国立病院機構香川小児病院医学雑誌* 1:1-10, 2012
- 7) 江崎治. 糖尿病治療薬とその作用機序. 春日雅人編集. *糖尿病学イラストレイテッド*, 羊土社: 246-247, 2012
- 8) 鈴木滋, 蒔田芳男, 藤枝憲二. 新生児糖尿病. *小児内科* 41 増刊号 :522-527, 2009
- 9) Moritani M, Yokota I, Tsubouchi K et al. Identification of *INS* and *KCNJ11* gene mutations in type 1B diabetes in Japanese children with onset of diabetes before 5 years of age. *Pediatr Diabetes* 14:112-120, 2013
- 10) Edghill EL, Flanagan SE, Patch AM et al. Insulin Mutation Screening in 1,044 Patients With Diabetes: Mutations in the *INS* Gene Are a Common Cause of Neonatal Diabetes but a Rare Cause of Diabetes Diagnosed in Childhood or Adulthood. *Diabetes* 57:1034–1042, 2008
- 11) Bonnefond A, Philippe J, Durand E et al. Whole-exome sequencing and high throughput genotyping identified *KCNJ11* as the thirteenth MODY gene. *PLoS one* 7:1-8, 2012
- 12) Vaxillaire M, Dechaume A, Busiah K et al. New *ABCC8* mutations in relapsing neonatal diabetes and clinical features. *Diabetes* 56:1737-1741, 2007

腎障害を伴う2型糖尿病患者における *HNF1β* 遺伝子を含むゲノムコピー数異常解析A hemizygous whole gene deletion of *HNF1β* in a young-onset T2D patient with nephropathy松本 真里¹⁾, 岩瀬 孝志²⁾, 市川 朋子^{1) 3)}, 渡部 有加¹⁾, 横田 一郎¹⁾, 森谷 真紀¹⁾Mari Matsumoto¹⁾, Takashi Iwase²⁾, Tomoko Ichikawa^{1) 3)}, Yuka Watanabe¹⁾, Ichiro Yokota¹⁾, Maki Moritani¹⁾国立病院機構四国こどもとおとなの医療センター 臨床研究部小児ゲノム医療研究室¹⁾, 薬剤科³⁾香川大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター²⁾Laboratory for Pediatric Genome Medicine, Department of Clinical Research¹⁾, Department of Pharmacy³⁾,

Shikoku Medical Center for Children and Adults

Perinatal and Neonatal Care Center, Kagawa University Hospital²⁾

要旨

若年発症の糖尿病で、腎障害を伴う2型糖尿病患者に対し *HNF1β* 遺伝子を含む領域内を解析した。患者は、糖尿病発症時14歳の女兒、学校検尿で尿糖、尿蛋白を指摘され、香川大学医学部附属病院に精査入院。血糖 316 mg/dL, HbA1c 8.9% (NGSP 値), BMI 19.3。インスリン抵抗性、およびインスリン分泌低下を認め、自己抗体陰性で、2型糖尿病と診断。さらに、画像検査において右腎欠損、左腎嚢胞、膣欠損を認めた。これらの特徴的な所見から *HNF1β* 遺伝子の遺伝学的検討を行った結果、MLPA法で確認された *HNF1β* 遺伝子の全9エクソン欠損と同様、CGHアレイ解析により、17番染色体長腕(17q12)領域、約1.7 Mbの領域に有意なコピー数の減少を認め、*HNF1β* 遺伝子を含む16遺伝子を同定した。腎疾患を伴う若年発症の2型糖尿病患者では、シーケンス法のみではなく、MLPA法およびマイクロアレイ解析によるゲノムコピー数の検討が必要であることが示唆される。

We identified a hemizygous whole gene deletion on 17q12 including hepatocyte nuclear factor (*HNF1β*) gene in a 14-year-old girl young-onset T2D patient with nephropathy. The patient was admitted to Kagawa medical university hospital, due to detailed examination. The clinical examinations as follows; the plasma glucose level was 316 mg/dL, the HbA1c level was 8.9% (NGSP value) and BMI was 19.3, insulin resistance and impaired insulin secretion, while autoantibody was negative. Based on these laboratory data, the patient was diagnosed to Type 2 diabetes. Moreover a computed tomography scan showed the absence of right kidney, renal cysts in the left kidney and loss of vagina. We speculate the mutation of *HNF1β* gene due to the above observations, and performed Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) analysis and a CGH array analysis. A CGH array analysis showed a hemizygous whole gene deletion of *HNF1β* on chromosome 17q12, consist with the same result by MLPA analysis, and identified 15 other genes without *HNF1β*. This region was 1.7 Mb including 15 other genes without *HNF1β*.

[四国こどもとおとなの医療センター医学雑誌 1: 21 ~ 26, 2014]

Key words : *HNF1β* (MODY5), ヘミ接合性の欠損, CGHアレイ*HNF1β* (MODY5), hemizygous whole gene deletion, CGH array

【緒言】

MODY (Maturity-onset diabetes of the young) は、常染色体優性遺伝形式を示す若年発症(25歳以下で発症)の糖尿病で、単一遺伝子異常に起因する。これまで MODY1 ~ 13 が報告されている¹⁾が、単一遺伝子として確立されているのは、MODY1 ~ 6 (*HNF4α*, *GCK*, *HNF1α*, *PDX1*, *HNF1β*, *NEUROD1*) である²⁾。このうち MODY5 (OMIM:

137920) は、17番染色体長腕の17q12に位置する Hepatocyte nuclear factor-1β [以下 *HNF1β* (Gene ID: 6928)] 遺伝子が原因遺伝子であることが知られている⁴⁾。*HNF1β* 遺伝子の異常では、患者は広範囲に異なる表現型を示し、多発性腎嚢胞・腎機能障害や泌尿生殖器の異常を特徴とする Renal Cysts and Diabetes Syndrome (RCAD: 腎嚢胞糖尿病症候群, OMIM 137920) を発症することが報告されて

いる。日本人 MODY 家系において、初めて *HNF1β* 遺伝子の変異 (R177X) が報告され³⁾、MODY5 の頻度は、イギリスにおいては、MODY 患者全体の 2% を占め、日本における MODY5 の発症率は、1 ~ 3% を示し、MODY 患者の中でもその頻度は少ない⁴⁾。MODY 疾患の中には、コーディング領域内の変異 (ミスセンス変異, ナンセンス変異, etc.) の他に、エクソン内の欠損の報告もあり、特に、*HNF1β* 遺伝子で従来のダイレクトシーケンス法による変異解析に加え、ゲノムコピー数異常の検討が重要視される⁵⁾。

今回、我々は、片腎症および腎嚢胞を伴う若年発症の 2 型糖尿病と診断された 1 症例を経験し、本症例に対し、*HNF1β* 遺伝子を含む 17 番染色体長腕 (17q12) 領域のゲノムコピー数の異常の有無を解析した。従来の解析方法では無変異であったが、Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) 法により *HNF1β* 遺伝子全エクソンの片アレル欠失を確認し、さらに、Comparative Genomic Hybridization (CGH) アレイ解析により *HNF1β* を含む 17q12 領域の精査を行い、約 1.7 Mb 領域の片アレル欠損が確認されたので報告する。

【対象と方法】

＜症例＞ 患者：14 歳 (発症時) 女児

主訴：学校検尿で尿糖陽性

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：200X 年 4 月初旬に学校検尿にて尿糖を指摘され、2 週間後の再検でも尿糖 3 + が確認された。5 月初旬、精査を勧められ近医を受診し、血糖 431 mg/dL, HbA1c (NGSP) 8.9%, 尿糖 3 +, 尿蛋白 2 +, 尿潜血 -, 尿ケトン - であり、糖尿病を指摘され、香川大学医学部付属病院に入院となる。

入院時身体・検査所見：身長 45.3kg, 体重 153.0cm, BMI 19.3kg/m², 血糖値 316 mg/dL, HbA1c (NGSP) 8.9 %, GA 29.1 %, 1.5AG 1.1μg/mL, インスリン 20.3 μU/mL, C-ペプチド 4.82 ng/mL, 遊離脂肪酸 2.39 mEq/L, インスリン抗体 3.3 %, 抗 GAD 抗体 1.3 U/mL, 抗 IA-2 抗体 0.2 U/mL。

胸部腹部レントゲン：異常なし

腹部造影 CT (図 1)：右腎欠損、左腎嚢胞、脂肪肝を認める。

15 歳を過ぎても初潮が認められないことから、婦人科にて骨盤部 MRI 施行した結果、腔閉鎖、子宮及び膈の欠損を確認した。

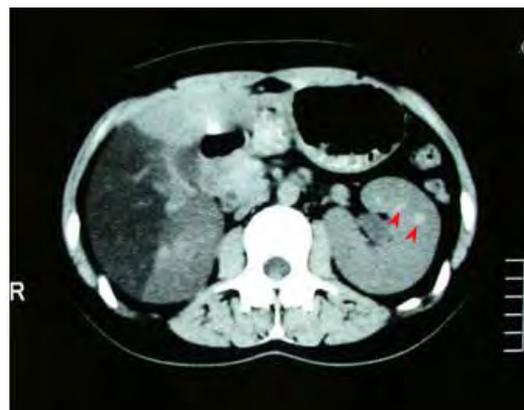


図 1 入院時腹部造影 CT 検査所見
右腎は欠損し、左腎に多発性嚢胞様病変を認める (矢印)。脂肪肝を認める。

＜遺伝子解析及びゲノムコピー数異常解析について＞

解析サンプルは、主治医によるインフォームドコンセントにより採取した。遺伝学的検査に関しては、四国こどもとおとなの医療センター (旧香川小児病院) 倫理委員会の承認のもと、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (H25 年改定)」および「遺伝子検査に関するガイドライン」の趣旨に則り、患者家族に十分に説明し、同意を得た上で実施した。

ゲノム DNA は、患者の末梢血白血球より抽出した。DNA の抽出は、抗凝固剤 (EDTA・2Na) を加えて採血した末梢血を、Wizard[®] Genomic DNA Purification Kit (Promega 社) を使用しプロトコールに従って抽出し、DNA 検体とした。

1. ダイレクトシーケンス法

＜*HNF1β* 遺伝子の塩基配列の決定＞

HNF1β 遺伝子全 9 エクソン、一部のイントロンおよび 5'-untranslated region (UTR), 3'-UTR に対し、公共データベース (National center biotechnology information: NCBI, human genome build 37.3, UCSC Genome Browser) から得たヒトゲノム情報配列をもとに、各エクソンに対し 9 組のプライマーを作製し、ダイレクトシーケンス法により塩基配列を決定、アミノ酸変異の有無を検討した。

＜ダイレクト - シークエンス法＞

DNA 検体 (50 ng/μL) を用い、森谷ら (香川小児病院医学誌, 2012 参照) の手法に従って増幅反応を行い、キャピラリーシーケンサー (ABI 3130xl Genetic Analyzer) を用いて塩基配列を解読した。波形解析には Sequencing Analysis Software ver. 5.2, SeqScape[®] Software ver. 2.5 (AB 社) を用いた。

2. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) 法

< MLPA 法の原理 >

MLPA 法の原理を図 2 に示す。標的遺伝子配列に対しハイブリダイズするよう設計された隣接する 2 つのプローブを電気泳動によって定量解析することによって、シーケンス法では検出できないエクソンや、遺伝子単位の大規模欠失・重複変異を検出する解析法である。今回使用した SALSA MLPA MODY mix 1 (MRC-Holland 社, ファルコバイオシステムズ社) は、解析対象遺伝子として糖尿病に関連する 4 遺伝子 (*GCK*, *HNF1a*, *HNF1β* および *HNF4a*) を含み、コピー数の異常の有無を検査することができる。

< MLPA 法 >

患者ゲノム DNA 溶液、および、波形の確認のため、リファレンスサンプルとして、正常コピー数をもつ健康人の DNA (Human genomic DNA, Male, Female, Male + Female : Promega 社) を TE Buffer で 10 ng/μL に希釈した。これらの DNA 希釈溶液 5 μL を 98°C で 5 分間熱変性後、25°C に冷却し、3 μL の Probe mix 溶液 (① Probe Mix + ② MLPA buffer) を加え、95°C、1 分間の再変性後、60°C、16 時間でプローブのハイブリダイゼーションを行った。サーマルサイクラーを 54°C に保った状態 (必須条件) で、Ligation mix (③ Ligase Buffer A + ④ Ligase

Buffer B + ⑤ Ligase-65) を 32 μL 加え、54°C、15 分でライゲーション反応後、98°C、5 分でライゲース酵素を失活させ、得られた溶液をライゲーション産物とした。ライゲーション産物に 10 μL の Polymerase mix (⑥ PCR Primer mix + ⑦ Polymerase) を加え、95°C、30 秒の熱変性、60°C、30 秒のアニーリング、72°C、60 秒の伸長反応を 35 サイクル、72°C、20 分間の最終伸長反応で増幅を行い MLPA-PCR 産物とした。MLPA-PCR 産物 0.7 μL を Hi-Di Folmamamide mix (Hi-Di Folmamamide 9.0 μL + GeneScan_{ROX-500} Size Standard 0.3μL) に加え、80°C、2 分で変性、冷却後、キャピラリーシーケンサー (ABI 3130xl Genetic Analyzer) でフラグメント解析を行った。波形解析は、Gene Mapper Software ver. 4.0 (AB 社) を用いて行った。

3. Comparative Genomic Hybridization (CGH) アレイ

患者ゲノム DNA および対照として健康者女性の DNA (Human genomic DNA, Female : Promega 社) を用い、17q12 に位置する *HNF1β* 遺伝子を中心に欠損領域の CGH アレイ解析を実施した。CGH アレイのプローブの検索は、公共データベース UCSC Genome Browser から得た (図 3)。解析は、1×244 K プレートに Chr 17 の 31800001 - 38100000 領域を中心に (他の染色体領域についてもプローブを配置した) 31,500 プローブを配置し、受託解析 (株式会社セルイノベーター社) を行った。

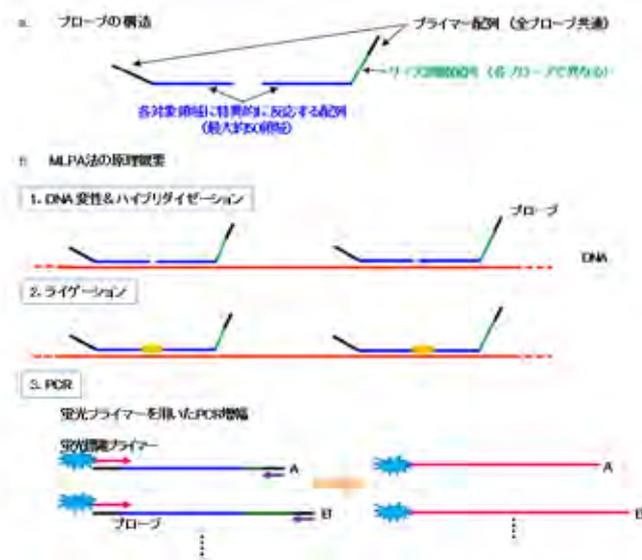


図 2 MLPA 法の原理

a. プローブの構造

b. 熱変性により一本化された DNA の標的遺伝子配列にハイブリダイズした隣接する 2 つのプローブは、ライゲースにより連結され一本化される。連結化プローブを標的遺伝子から遊離させ、蛍光標識プライマーで PCR 増幅を行う。

c. b で増幅された PCR 産物をフラグメント解析することで、あらかじめ異なる長さに設計されている連結化プローブは、x 軸にフラグメントの長さ、y 軸にアレルの欠失、重複に応じたピークとして検出される。



図3 CGH アレイのためのプローブ解析結果
17q12 領域に対する CGH アレイ
プローブの配置を示す (公共データ
ベース UCSC Genome Browser より
得た)。

HNF1β 遺伝子領域に対する CGH
アレイのプローブを赤枠で示す。
1×244 K プレートに、Chr 17 の
31800001 – 38100000 領域を中心に
(他の染色体領域についてもプローブ
を配置した), 平均 200 bp スペース
に 31,500 プローブを配置。

【結果】

ダイレクトシーケンス法による塩基配列決定の結果,
HNF1β 遺伝子の全 coding 領域に変異は認められなかった
(解析結果の掲載なし)。

MLPA 法解析の結果, *HNF1β* 遺伝子の全 9 エクソン
が 1 コピーとなる欠失を確認した。他の 3 遺伝子 *HNF1α*
(12q24.2), *HNF4α* (20q13.12), *GCK* (7p15.3-p15.1) に
おける異常は認めなかった (図 4)。

MLPA 法で確認された *HNF1β* 遺伝子の全 9 エクソンの
欠損と同様, CGH アレイ解析により, *HNF1β* 遺伝子を含
む 17q12 に存在する約 1.7 Mb の領域に有意なコピー数
の減少を認めた (図 5)。欠損領域内は, *HNF1β* 遺伝子の
他に 15 遺伝子 (*ZNHIT3*, *MYO19*, *PIGW*, *GGNBP2*,
DHRS11, *MRF1*, *LHX1*, *AATF*, *ACACA*, *C17orf78*,
TADA2A, *DUSP14*, *SYNRG*, *DDX52*, *LOC284100*) を含
むが, これらの遺伝子が, 糖尿病発症の機序に係る
可能性は低いと考えられる。

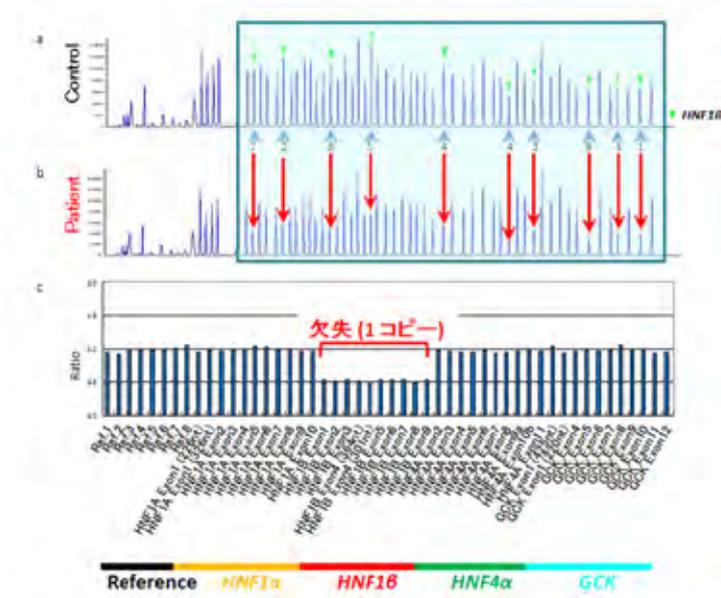


図4 MLPA 法による解析結果

- a. 健常者の解析結果。
- b. 患者解の解析結果。
- c. 患者解析結果の解析後データ。HNF1β 遺伝子の
全エクソン (9 exons) の欠失 (1 コピー) を確認した。
他の *HNF1α*, *HNF4α*, *GCK* の 3 遺伝子については、
異常は認められなかった。

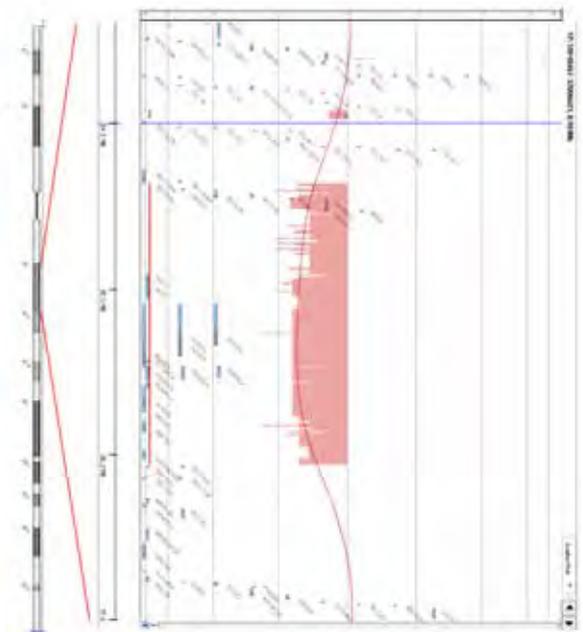


図5 CGH アレイによる解析結果

HNF1β 遺伝子を含む 17 番染色体長腕 17q12
領域の約 1.7 Mb の領域に有意なコピー数の
減少を認めた。

【考 察】

本患者は、若年発症（25歳以下）の糖尿病患者で、右腎欠損、左腎嚢胞、膣欠損を特徴とする所見を呈する。血糖値 316 mg/gL と高値を示し、BMI 19.3kg/m² と非肥満形、HbA1c (NGSP) 8.9 %、GA 29.1 %、1.5AG 1.1μg/mL と血糖コントロール不良であった。インスリン 20.3 μU/mL、C-ペプチド 4.82 ng/mL、遊離脂肪酸 2.39 mEq/L で、インスリン分泌亢進、或いは、肝硬変や腎不全によるインスリン代謝の低下が考えられ、抗 GAD 抗体 1.3 U/mL、抗 IA-2 抗体 0.2 U/mL と自己抗体陰性を示した。また、15歳を過ぎても初潮が認められないことから、婦人科にて骨盤部 MRI 施行した結果、膣閉鎖、子宮及び膣の欠損を確認した。また、腹部造影 CT 検査より、右腎欠損、左腎嚢胞、脂肪肝を認め、これらの特徴的な所見より、*HNF1β* 遺伝子を疑い遺伝子学的検査を施行した。

シーケンス解析法では *HNF1β* 遺伝子内に変異が確認されなかったことより、当初、「Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) syndrome に発症した糖尿病患者で MODY5 (*HNF1β* 異常) が確認された一例」(岩瀬ら、四国地区小児内分泌講演会発表、2013) と示唆された。しかし、患者の表現型より、*HNF1β* 遺伝子の異常が如実に推察されることから、他の遺伝子学的解析を検討した。

正常アレルが 1 コピー存在する場合、正常アレルを鋳型として増幅された結果、従来のダイレクトシーレンス法で変異を同定することはできない。ゲノムコピー数を確認するためには、MLPA 法、或は、アレイ CGH 解析を行い、初めてゲノムコピー数異常を確認することができる。本患者においても、従来の解析法では異常を確認することができなかったため、ゲノムコピー数異常を疑い、2012年より当研究室にて導入した MLPA 法を行い、*HNF1β* 遺伝子全エクソンの片アレル欠損を確認した。さらに、マイクロアレイ解析により、*HNF1β* 遺伝子を含む 17q12 領域の精査を行い、約 1.7 Mb 領域の片アレル欠損が確認された。このことにより、*HNF1β* 遺伝子の欠失が腎機能障害を伴う糖尿病の原因であることが確証された。

HNF1β 遺伝子は、膵臓や他の器官の胚発生の初期段階に関わる重要な核内転写因子である *HNF1β* をコードし、腎臓で最も強く発現が認められ、膵臓の導管細胞^{6,7)} や胎生期における泌尿生殖器系臓器の発生分化にも関与する。*HNF1β* 遺伝子変異を有する患者では、広範囲に異なる表現型を示し、多発性腎嚢胞・腎機能

障害や泌尿生殖器の異常を特徴とする腎機能障害を特徴とし、膵臓の発生異常が原因で糖尿病を発症することが知られている⁸⁾。このことから、「腎嚢胞糖尿病症候群」(Renal cysts and diabetes syndrome) という概念も提唱されている。腎嚢胞を呈し、*HNF1β* 遺伝子変異を持つ患者の約 50 % が糖尿病を発症することが報告されており⁹⁾、本症例においても家族歴がないことから、家系内で糖尿病の遺伝がはっきりしないという報告にも一致する。

CGH アレイ解析で確認された 17q12 領域内の片アレル欠損部位には、*HNF1β* 遺伝子の他に 15 遺伝子を含んでいた。これらの遺伝子のうち、*LHX1* 遺伝子については、当初、示唆された MRKH 症候群の候補遺伝子であると報告されており、生殖器系の発生に関与していることが示唆される¹⁰⁾。しかし、糖尿病発症の機序および腎の異常に関して、これら全ての遺伝子が関与している可能性は低いと考えられる。

【結 語】

腎疾患を伴う若年発症の 2 型糖尿病患者では、MODY5 である *HNF1β* 遺伝子を疑い、シーケンス法のみではなく、MLPA 法およびマイクロアレイ解析によるゲノムコピー数の検討が重要であることが示唆された。

【謝 辞】

稿を終えるに臨み、MLPA 法を導入するにあたり、ご助言を賜りましたファルコバイオシステムズ社 高橋氏、丸瀬氏に厚く御礼申し上げます。また、本研究にご協力頂きました患者様に心より感謝申し上げます。

【文 献】

- 1) Bonnefond A, Philippe J, Durand E, et al. Whole-exome sequencing and high throughput genotyping identified KCNJ11 as the thirteenth MODY gene. PLoS One. 2012;7(6):e37423,1-8, 2012
- 2) 山縣和也, MODY 総論および HNF 異常症. 門脇孝編集: 糖尿病学 基礎と臨床, 西村書店 :364-368, 2007
- 3) Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1-β gene (TCF2) associated with MODY. Nature Genet. 17:384-385, 1997.
- 4) 武田 純, MODY 遺伝子診断と診療への応用, *HNF1α*, *HNF1β* 以上糖尿病を中心に. Pharma Media Vol.17:No.9:33-38, 1999

- 5) Bellanne-Chantelot C, Clauin S, Chauveau D et al. Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factor-1-beta (TCF2) gene are the most frequent cause of maturity-onset diabetes of the young type 5. *Diabetes* 54:3126-3132, 2005
- 6) 小島至, 山田聡子, 藤島の発生・分化再生医療への展望. 春日雅人 / 編: 糖尿病学イラストレイテッド. 発症機序・病態と治療薬の作用機序. 羊土社: 42-51, 2012
- 7) Seymour P.A, Sander M, Historical perspective: Beginning of the β -cell. Current perspectives in β -cell development. *Diabetes Vol. 60*: 364-376, 2011
- 8) Haldorsen I.S, Vesterhus M, Ræder H, et al. Lack of pancreatic body and tail in *HNF1B* mutation carriers. *Diabetic Medicine* 25:782-787, 2008
- 9) Bingham C, Hattersley AT, Renal cysts and diabetes syndrome resulting from mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta. *Nephrol Dial Transplant* 19:2703-2708, 2004
- 10) Cherokee C, Krepischi-Santos AC, Szuhai K, Genomic imbalances associated with müllerian aplasia. *J Med Genet.* 45(4):228-32. 2008

マイクロアレイに対応する染色体検査の役割の検討

A role of Chromosome Analysis to Conform to Microarray

曾根 美智子^{1,3)}, 南原 しずえ^{1,3)}, 岩井 艶子^{2,5)}, 岡崎 薫²⁾, 森 香保里³⁾, 近藤 朱音^{4,5)}, 前田 和寿^{4,5)},
重本 洋二¹⁾, 伊藤 道徳²⁾, 中川 義信⁶⁾, 横田 一郎^{2,3)}
Michiko Sone^{1,3)}, Sizue Nanbara^{1,3)}, Tsuyako Iwai^{2,5)}, Kaoru Okazaki²⁾, Kaori Mori³⁾, Akane Kondo^{4,5)}, Kazuhisa Maeda^{4,5)},
Yoji Shigemoto¹⁾, Michinori Ito²⁾, Yoshinobu Nakagawa⁶⁾, Ichiro Yokota^{2,3)}

四国こどもとおとなの医療センター 臨床検査科¹⁾, 小児科²⁾, 臨床研究部³⁾,
産婦人科⁴⁾, 遺伝医療センター⁵⁾, 院長⁶⁾

Department of Clinical Laboratory¹⁾, Department of Pediatrics²⁾, Institute of Clinical Research³⁾,
Department of Obstetrics and Gynecology⁴⁾, Center of Clinical Genetic⁵⁾, President⁶⁾,
Shikoku Medical Center for Children and Adults

【要旨】

香川小児病院と四国こどもとおとなの医療センターで、2011年1月から2013年8月までに実施した先天異常と出生前診断の染色体検査483例を調査し、今後普及すると考えられるマイクロアレイによる遺伝学的検査を、より効果的に活用する上での染色体検査の役割を検討した。染色体検査を依頼する臨床的徴候は、先天異常では先天性心疾患、内臓奇形、精神遅滞、てんかん、筋緊張低下、多発奇形や染色体異常症候群疑いなど、FISH検査では染色体微細欠失症候群疑い、染色体異常の精査など、出生前検査では高齢妊娠、NT幅増大、超音波異常などであった。先天異常の多発奇形や染色体異常症候群疑い、および出生前検査では染色体検査が有用であり、構造異常染色体解釈やモザイクの検出にも染色体検査が必要であった。FISH検査は染色体微細欠失症候群の診断や染色体異常の精査に有用であった。マイクロアレイをより効果的に活用するためには、従来の染色体検査やFISH検査との適切な使い分けが必要なが示唆された。

【Abstract】

To study of a role of chromosome analysis to use the advanced microarray, we investigated the 483 chromosome analyses performed in Kagawa national children's hospital and Shikoku medical center of children and adult during January 2011 to August 2013. The clinical symptoms of congenital cases had congenital heart disease, organ malformation, developmental delay, epilepsy, hypotony, multiple malformations, doubt of chromosome abnormality syndromes, and so on. The examinations of FISH were carried out for microdeletion syndromes, and identification of chromosome abnormalities. The prenatal cases had advanced maternal age, abnormal first-trimester fetal nuchal translucency, and ultrasound abnormalities. Chromosome analyses were useful for multiple malformations and chromosome abnormality syndromes, and for the detection of mosaics. The FISH examinations were useful for identification of chromosome abnormalities and microdeletion syndromes. These results suggested that appropriate use with conventional chromosome analysis and FISH were necessary to utilize more effectively the microarray.

[四国こどもとおとなの医療センター医学雑誌 1:27~31, 2014]

キーワード：マイクロアレイ, 染色体検査, FISH

Key Words: microarray, chromosome analysis, FISH

【目的】

マイクロアレイはDNAを高密度に配列したガラスなどの基盤上に、蛍光色素でラベルした検体をハイブリダイズして検出する手法であり、技術革新の進歩により遺伝

子発現の研究などに欠かせない手法となっている。医療分野でも染色体のコピー数変化を検出するために、アレイCGH (microarray comparative genomic hybridization) やSNPタイピングアレイ (single nucleotide polymor-

phism typing microarray) の使用が広がっている¹⁾。既に欧米などでは、発達の遅れ、知的障害、多発奇形、自閉症などの徴候に対する第一選択の検査法として急速に普及している²⁾。医療保険制度の違いから日本国内での普及は遅れているが、今後広まることが予想される^{3,4)}。四国こどもとおとなの医療センターでは、前身の香川小児病院で1974年より染色体検査を院内実施しており、全国でも数少ない先天異常の染色体検査とFISH検査の指導施設であるが、染色体検査やFISH検査とマイクロアレイを用いた遺伝的検査をどのように使い分け、迅速で正確な情報を臨床現場に提供するかが、今後重要な課題になると考えられる。今回われわれは、マイクロアレイをより効果的に活用する上での染色体検査の役割を検討したので報告する。

【対象と方法】

香川小児病院と四国こどもとおとなの医療センターで、2011年1月から2013年8月までの2年8カ月に先天異常で染色体検査を実施した346例と、出生前診断のために実施した100例の染色体検査、FISH検査37例の合計483例を対象とした。それぞれについて、染色体検査を施行するきっかけとなった臨床的徴候異常の種類と検出率を分類し検討した。これらの検査はすべて、インフォームドコンセントを得た後に実施した。

【結果】

染色体検査を依頼する臨床的徴候は、先天異常による依頼346例中、子宮内胎児発育遅延を含む低出生体重が137例で3例(2.2%)に染色体異常を認めた(表1)。先天性心疾患と内臓奇形は78例で4例(5.1%)に染色体異常を認めた(表2)。精神遅滞や痙攣、筋緊張低下、呼吸窮迫症候群は29例で2例(6.9%)に染色体異常を認めた(表3)。

表1 低出生体重などによる依頼と染色体異常

臨床症状	依頼数	異常数	異常%	染色体異常
IUGR (intrauterine growth restriction)	49	2	4.1%	46,XX,add(6)(q27) 47,XX,+mar[2]/46,XX[48]
LBW (low birthweight)	57	1	1.8%	mos 47,X,i(X)(q10),i(X)(q10)[12]/45,X[10]/46,X,i(X)(q10)[8]
早産児 (IUGR, LBWと重複あり)	27	0	0.0%	
一絨毛膜二羊膜双胎, 早産児, LBW	4	0	0.0%	
合計	137	3	2.2%	

表2 先天性心疾患と内臓奇形による依頼と染色体異常

臨床症状	依頼数	異常数	異常%	染色体異常
先天性心疾患	57	3	5.3%	46,XY,del(11)(q23.3) 47,XY,+21
消化管閉鎖	7	1	14.3%	47,XY,+mar
消化管異常(腹壁破裂, Hirschsprung's病)	2	0	0.0%	
先天性のう胞性腺腫様 奇形	3	0	0.0%	
横隔膜ヘルニア	8	0	0.0%	
多嚢胞性異形成腎	1	0	0.0%	
合計	78	4	5.1%	

表3 精神遅滞他による依頼と染色体異常

臨床症状	依頼数	異常数	異常%	染色体異常
筋緊張低下	10	1	10.0%	46,XX,del(9)(q21.2q21.3)
	5	1	20.0%	46,XX,t(2;4)(p13;p12)
新生児仮死, 呼吸窮迫症候群, 無呼吸	14	0	0.0%	
合計	29	2	6.9%	

表4 多発奇形と染色体異常症候群疑いによる依頼と染色体異常

臨床症状	依頼数	異常数	異常%	染色体異常
多発奇形	8	6	75.0%	47,XX,+mar.ish(14) der(14)(14:?) (wcp14+SNRPN-,TUPLE1-)
				47,XY,+21
				46,XY,der(4)
				mos47,XX,+8[9]/46,XX[41]
				47,XX+13
				46,XY,del(9)(q14)
口唇口蓋裂	5	0	0.0%	
ダウン症疑い	11	9	81.8%	47,XX,+21
				47,XY,+21
				47,XX,+21.ish dup(21)(q22.1q11.2)(wcp21+)
18トリソミー疑	1	1	100.0%	47,XX,+18
合計	25	16	64.0%	

表5 FISH 検査の依頼と染色体異常

臨床症状	依頼数	異常数	異常%	染色体異常
DiGeorge 症候群疑	13	4	30.8%	ish del(22)(q11.2q11.2)(TUPLE1-)
Prader-Willi 症候群疑	5	0	0.0%	
Miller-Dieker 症候群疑	1	0	0.0%	
出生前未培養	6	1	16.7%	18トリソミー
性染色体モザイク疑	4	0	0.0%	
染色体異常精査	8	6	75.0%	47,XX,+mar.ish(14) der(14)(14:?) (wcp14+,SNRPN-,TUPLE1-)
				46,X,idelic(Y)(q11.2)
				46,XX,add(21)(q22).ish dup(21)(21q22q11.2)(wcp21+,AML1++)
				46,XX,add(6)(q27).ish der(6)t(6;18)(q27;q21)(wcp18+)
				47,XY+mar.ish idic(22)(q11)(D22Z1++)
				XX 男性
合計	37	11	29.7%	

多発奇形は8例で6例(75.0%)、染色体異常症候群疑いは12例で10例(83.3%)に染色体異常を認めた(表4)。その他に、保因者検索は10例で1例に染色体異常を認めましたが、習慣性流産は2例、体内ウィルス感染症は4例、その他の理由は36例、依頼理由なしは25例であり、それぞれに染色体異常は認めなかった。先天異常で染色体検査を実施した346例中33例(9.5%)に染色体異常を認めた。FISH検査37例のうち染色体微細欠失症候群疑いは19例で4例(21.1%)に微細欠失を認めた。出生前診断の未培養FISHは6例実施し1例に染色体異常を認めた。性染色体モザイク疑いは4例であった。染色体異常の精査は市販のプローブを用いたFISHとm-FISHで8例実施し、6例の染色体異常を同定し得た(表5)。

出生前診断100例中、高齢妊娠は47例で3例(6.4%)に染色体異常を認めた。NT肥厚は23例で3例(13.0%)に異常を認めた。超音波異常は17例で6例(35.3%)に異常を認めた。全ての異常のうちモザイクを8例(14.8%)に認めた。

【考察】

染色体検査を依頼する臨床的徴候のうち、ダウン症候群や18トリソミー等の染色体異常症候群疑いでは83.3%、多発奇形では87.5%と染色体異常を高率に検出している。このような染色体異常を強く疑う症例では、検査依頼日から最短2日で染色体検査の結果が得られる迅速性と、染色体レベルで全ゲノムを見ているという確実性と保険適用の点から、確定診断には染色体検査が必須であると共に、今後も有用な検査と考えられた。

表 6 出生前診断の依頼と染色体異常

臨床症状	依頼数	異常数	異常%	染色体異常
NT 肥厚	23	3	13.0%	47,XX,+21 47,XX,+18
高齢妊娠	47	3	6.4%	47,XY,+13 47,XY,+21 47,XX,+5[12]/46,XX[21] 47,XX,+5[7]/46,XX[13] 47,XX,+5[1]/46,XX[19]
超音波異常	17	6	35.3%	47,XX,+8[5]/46,XX[35] 47,XY,+18 45,X 47,XX,+13
本人希望・染色体異常児娩出	10	0	0.0%	
胎盤異常	3	3	100.0%	47,XX,+5[12]/46,XX[21] 47,XX,+5[7]/46,XX[13] 47,XX,+5[1]/46,XX[19] 48,XY,+7,+16[22]/46,XY[8] 46,XX/92,XXXX
合計	100	15	15.0%	

また、染色体微細欠失症候群疑いによる FISH では 21.1% で迅速に異常が検出されている。疾患の否定目的が含まれるために検出率は低い、今後も染色体微細欠失症候群を疑う症例では FISH を第一選択の検査として実施すべきと考えられる^{5,6)}。また、染色体異常の精査目的としても FISH は有用であり、市販プローブ使用という制約の中でも 6 / 8 例と高率に染色体異常を迅速に同定し得ている。しかしながら Prader-Willi 症候群のように、片親性ダイソミーの可能性が 3 割程度あるような疾患では、FISH 検査、メチレーションテスト、マイクロサテライトマーカーによる検索などを複数回実施するコストと時間を考慮すれば、今後、SNP アレイを第一選択するようになることも予想される。

出生前診断の染色体検査においては、検出した異常 15 例の全てが数的異常であり、特に 13 番、18 番、21 番染色体のトリソミーが 8 例を占めるなど、出生前検査における染色体の数的異常検出の有用性が再確認された。また、異常の検出率は 6% 程度と低かったものの、先天性心疾患、内臓奇形、重度精神遅滞などによる依頼で構造異常染色体が検出されている。これらの症例については、構造異常染色体の解釈のためには積み重ねられた細胞遺伝学の知識が必要であり、今後も遺伝診療体制の整った病院での染色体検査が必須と考えられる。さらに、モザイク症例のうち 2 例は、4% と 12.5% の低頻度モザイクであった。ルーチンの染色体検査では、分析数を 50 個に増やすことで 5% のモザイクを 92.3% の確率で検出可能である⁷⁾。マイクロアレイのモザイク検出限界は 8% であ

り⁸⁾、染色体検査が低頻度モザイクに強いことがうかがわれた。また、先天異常の 9.5% に染色体異常を検出していることから、低出生体重児や先天性心疾患や内臓奇形を持った児のスクリーニングテストとしても、染色体検査は評価できる検査と考えられる。

しかしながら、染色体検査が正常であった多発奇形 1 例やダウン症候群疑いの 2 例、重度精神遅滞の 9 例などでは、マイクロアレイで異常が検出される可能性がある。このような症例では染色体検査の次に、コピー数の増減を全ゲノムで網羅的に検索できるマイクロアレイを行うことで、微細な構造異常を検出し、これまで検出不可能であった真の異常をできる可能性がある。また、多発奇形を伴わない精神遅滞は染色体検査では、通常異常が検出されないため、兄弟例や親子例であっても染色体検査が依頼されていない症例が多数潜在していると考えられる。調査対象によって異なるが、精神遅滞や自閉症、癲癇などを持った子どもたちの調査では、11% の CNVs (copy number variations) が報告されており⁹⁾、マイクロアレイによって診断できる先天異常が増加することが期待できる。さらに、これまで染色体異常を精査する目的で、FISH 検査や m-FISH 検査を用いてきたが、使用できるプローブの数には限りがあり、腕内欠失の 2 例、マーカー染色体の 1 例、付加染色体の 1 例の染色体核型異常については正確な同定が出来ないままとなっている。こうした染色体構造異常に対してマイクロアレイを染色体検査後の精査目的で実施することで、より正確な診断と病態の詳細な解明につながると思われる。しかし一方でマイ

クロアレイは思いがけない異常を見つけたり、両親のマイクロアレイが必要な症例に出くわしたりすることも予想される¹⁰⁾。こうした新たな局面に備えた十分な検査の説明と、遺伝カウンセリングや診断後のフォローができる遺伝診療体制が必要である。今回の検討から、マイクロアレイをより効果的に活用するためには、従来の染色体検査やFISH検査との適切な使い分けが必要なが示唆された。

【参考文献】

- 1) Kearney HM, Thorland EC, Brown KK et al. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med.* 13:680-685. 2011
- 2) Hanemaaijer NM, Sikkema-Raddatz B, van der Vries G et al. Practical guidelines for interpreting copy number gains detected by high-resolution array in routine diagnostics. *Eur J Hum Genet.* 20: 161-165. 2012
- 3) Kearney HM, South ST, Wolff DJ et al. American College of Medical Genetics recommendations for the design and performance expectations for clinical genomic copy number microarrays intended for use in the postnatal setting for detection of constitutional abnormalities. *Genet Med.* 13: 676-679. 2011
- 4) 山本俊至. アレイ CGH によるデジタル染色体解析の進歩と臨床応用. *脳と発達.* 42: 138-143. 2010
- 5) 林深, 井本逸勢, 稲沢譲治. ゲノム微細構造と先天異常疾患. *小児科診療.* 1:31-37. 2009
- 6) Bejjani BA, Shaffer LG. Application of array-based comparative genomic hybridization to clinical diagnostics. *J Mol Diagn.* 8: 528-533. 2006
- 7) 曾根美智子, 岩井艶子, 南原しずえ他. 先天異常と出生前の染色体検査の役割: 香川小児病院 35 年の分析結果から. *国立病院機構香川小児病院医学雑誌.* 1: 17 - 21. 2012
- 8) 千代豪昭. 染色体モザイク検出信頼度の計算プログラム. *J.Jpn.Chromosome.* 6:9-11.1988
- 9) Valli R, Marletta C, Pressato B et al. Comparative genomic hybridization on microarray (a-CGH) in constitutional and acquired mosaicism may detect as low as 8% abnormal cells. *Mol Cytogenet.* 4:13-18. 2011
- 10) Manolakos E, Vetro A, Kefalas K et al. The use of array-CGH in a cohort of Greek children with developmental delay. *Mol Cytogenet.* 3: 22-31. 2010
- 11) Iourov IY, Vorsanova SG, Kurinnaia OS et al. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy and congenital anomalies. *Mol Cytogenet.* 5: 46-64. 2012
- 12) Shoukier M, Klein N, Auber B et al. Array CGH in patients with developmental delay or intellectual disability: are there phenotypic clues to pathogenic copy number variants? *Clin Genet.* 83: 53-65. 2013

心室中隔中部と左室後壁基部に壁菲薄化を認めた心サルコイドーシスの1例

A case of cardiac sarcoidosis with wall thinning of the mid-portion of the ventricular septum and the basal portion of the posterior wall

横井 靖世¹⁾, 福田 信夫²⁾, 小島 義裕³⁾, 宮崎 晋一郎³⁾, 竹谷 善雄³⁾, 仁木 敏之³⁾,
岡村 暢大³⁾, 川端 豊³⁾, 山本 祐介¹⁾, 須井 修⁴⁾, 安田 浩章⁴⁾

Yasuyo Yokoi¹⁾, Nobuo Fukuda²⁾, Yoshihiro Kojima³⁾, Shinichiro Miyazaki³⁾, Yoshio Taketani³⁾, Toshiyuki Niki³⁾,
Nobuhiro Okamura³⁾, Yutaka Kawabata³⁾, Yusuke Yamamoto¹⁾, Osamu Sui⁴⁾, Hiroaki Yasuda⁴⁾

四国こどもとおとなの医療センター 臨床検査科¹⁾, 臨床研究部²⁾, 循環器内科³⁾, 放射線科⁴⁾
Department of Clinical Laboratory¹⁾, Department of Clinical Research²⁾, Department of Cardiology³⁾,
Department of Radiology⁴⁾, Shikoku Medical Center for Children and Adults

要旨

症例は50歳代の女性。2011年11月に失神発作の精査目的で国立病院機構善通寺病院の循環器内科に紹介された。心電図は完全右脚ブロックを示し、ホルター心電図でMobitz II型房室ブロックと心室性期外収縮の頻発を認めたが、失神の原因となる心停止や心室頻拍などは見られなかった。心エコー図検査では左室の拡大とびまん性壁運動低下を認め、駆出率は著明に低下し、心室中隔中部と左室後壁基部に壁菲薄化が観察された。ガリウムシンチグラフィでは心臓と縦隔リンパ節に異常集積を認めた。心室中隔基部の壁菲薄化は認めないものの、以上の所見より心サルコイドーシスと診断しステロイド治療を開始した。治療後には房室ブロックの消失、心室性期外収縮の減少、左室駆出率の改善傾向を認めた。本症における心病変の好発部位は心室中隔基部で、同部位の壁菲薄化が特徴的所見とされているが、本例では心室中隔中部と左室後壁基部の2箇所であり、部位的にきわめてまれな症例と考えられる。

[四国こどもとおとなの医療センター医学雑誌 1:32~36, 2014]

キーワード：心サルコイドーシス，左室壁菲薄化，心室中隔中部

【はじめに】

サルコイドーシスは諸臓器に類上皮細胞肉芽腫を形成する原因不明の全身性疾患である¹⁾。本疾患の予後は心病変の有無および程度に左右され²⁾、その正確な診断はきわめて重要である。現在用いられている心サルコイドーシスの臨床診断基準では、心室中隔基部の壁菲薄化が主徴候としてあげられているが、それ以外の局所的な左室壁運動異常や心室瘤などの形態異常は出現がまれで副徴候とされている³⁾。今回われわれは、心室中隔中部と左室後壁基部に壁菲薄化を認めた心サルコイドーシスの1例を経験したので報告する。

【症例】

患者：50歳代の女性

主訴：意識消失発作

既往歴・家族歴：特記事項なし

現病歴：2011年8月に1分間ほどの意識消失発作があったが放置していた。11月にも同様の症状が出現したため近医を受診したところ、頻発する心室性期外収縮と徐脈性の不整脈を指摘され、11月9日に国立病院機構善通寺病院の循環器内科に紹介された。

現症：身長154cm，体重50kg，脈拍60/分・整，血圧124/60mmHg，甲状腺腫大なし，心音；過剰心音，心雑音を聴取せず。肺音；ラ音聴取せず。皮膚病変やリンパ節腫大なく，頸静脈怒張，肝腫大，下腿浮腫を認めない。



図1 胸部X線写真(入院時)

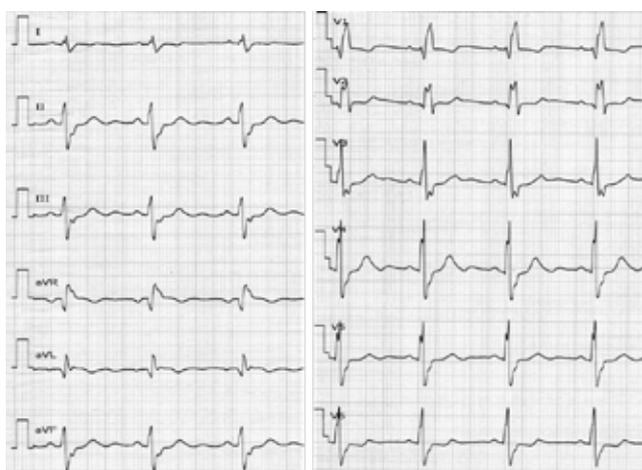


図2 12誘導心電図(入院時)

血算	WBC	7,030 / μ l	Hct	39.2 %
	RBC	451×10^4 / μ l	Plt	17.8×10^4 / μ l
	Hb	13.3 g/dl		
生化学	ALB	3.6 g/dl	Na	141 mEq/l
	GOT	25 IU/l	K	3.9 mEq/l
	GPT	27 IU/l	Ca	9.6 mg/dl
	LDH	168 IU/l	T-cho	275 mg/dl
	CPK	57 IU/l	LDL-cho	179 mg/dl
	ALP	182 IU/l	TG	59 mg/dl
	γ -GTP	13 IU/l	Glu	110 mg/dl
	BUN	11.1 mg/dl	HbA1C	5.2 %
	Cre	0.6 mg/dl	BNP	155 pg/ml
	血清学	CRP	0.1 mg/dl	FreeT4
TSH		2.98 μ IU/ml	CEA	6.2 g/dl
FreeT3		2.56 pg/ml		

表1 入院時血液検査成績

【入院時検査所見】

胸部X線(図1)：心胸郭比50%と軽度心陰影拡大を認める以外、異常所見は認めなかった。

12誘導心電図(図2)：心拍数60/分の洞調律で、完全右脚ブロックを認めた。

血液検査(表1)：LDLコレステロールの増加とBNPの軽度上昇を認める以外、異常所見は認めなかった。

ツベルクリン反応：陰性。

心エコー図検査：左室は拡張末期径65mm、収縮末期径54mmと拡大し、壁運動はびまん性に障害され、駆出率は30%と著明に低下していた。左室壁は心室中隔中部と後壁基部が壁厚4mm程度と菲薄化し、同部位は収縮期に瘤様を呈した(図3A, B)。また、左室短軸像において前乳頭筋と後乳頭筋の大きさに差を認め、後乳頭筋が痩せ、前乳頭筋が肥大して観察された(図3B)。カラードプラ法では軽度の僧帽弁逆流を認めた。左室流入血流速波形は弛緩障害パターンを示したが、E波減速時間の短縮と拡張中期波を認め、左室拡張障害が強いことが示唆された。

以上、冠動脈支配領域に一致しない壁運動異常と壁菲薄化を認めたことから心サルコイドーシスを強く疑い、追加検査を施行した。

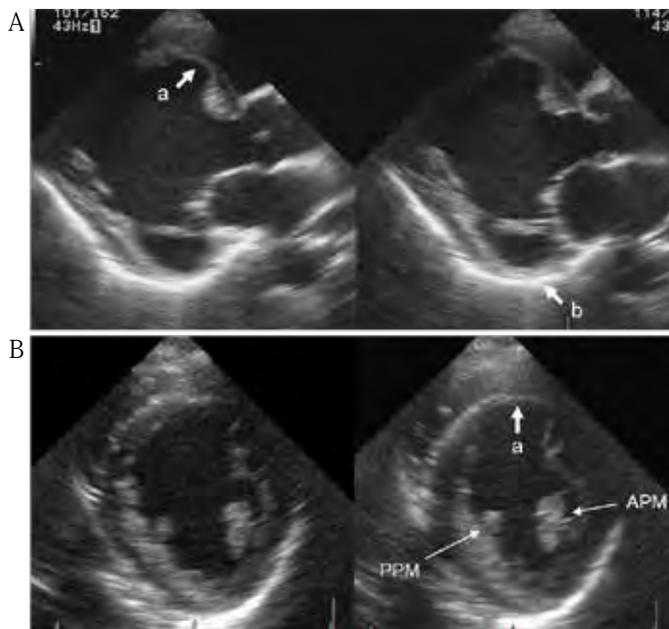


図3 傍胸骨断層心エコー図(入院時)

左室長軸像(A；左：拡張末期，右：収縮末期)と乳頭筋レベル左室短軸像(B；左：拡張末期，右：収縮末期)において心室中隔中部(a)と左室後壁基部(b)の菲薄化を示す。短軸像(B)では後乳頭筋(PPM)の痩せと前乳頭筋(APM)の肥大を認める。

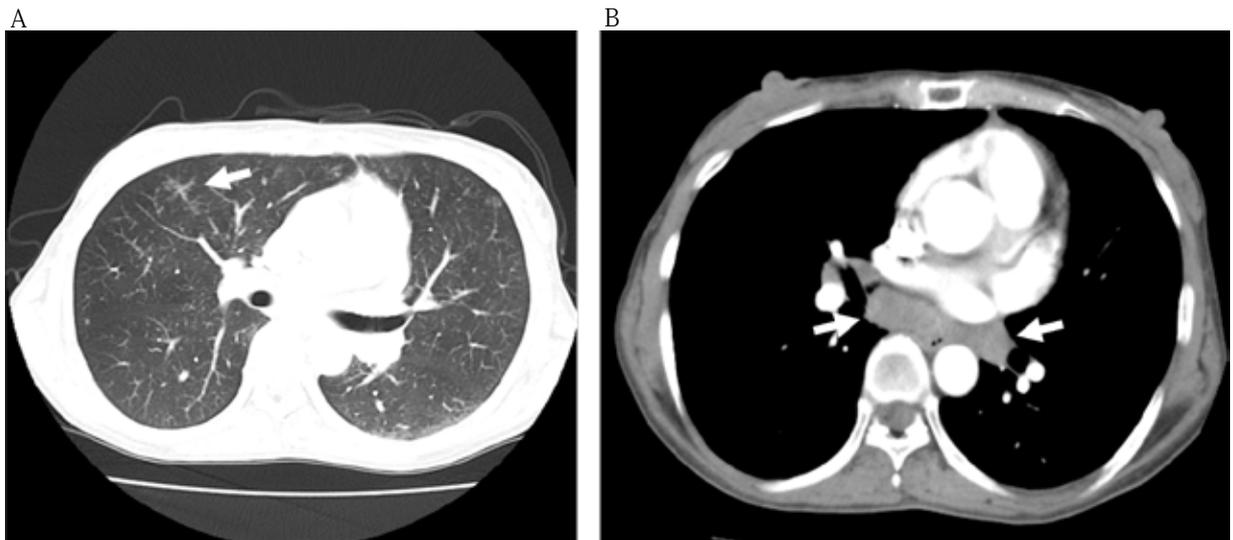


図4 胸部造影CT検査胸部造影CT検査

- A (肺野条件)：両肺に微小結節の癒合したような病変 (矢印) を認めた.
- B (縦隔条件)：縦隔および肺門部にリンパ節腫大 (矢印) を認めた.

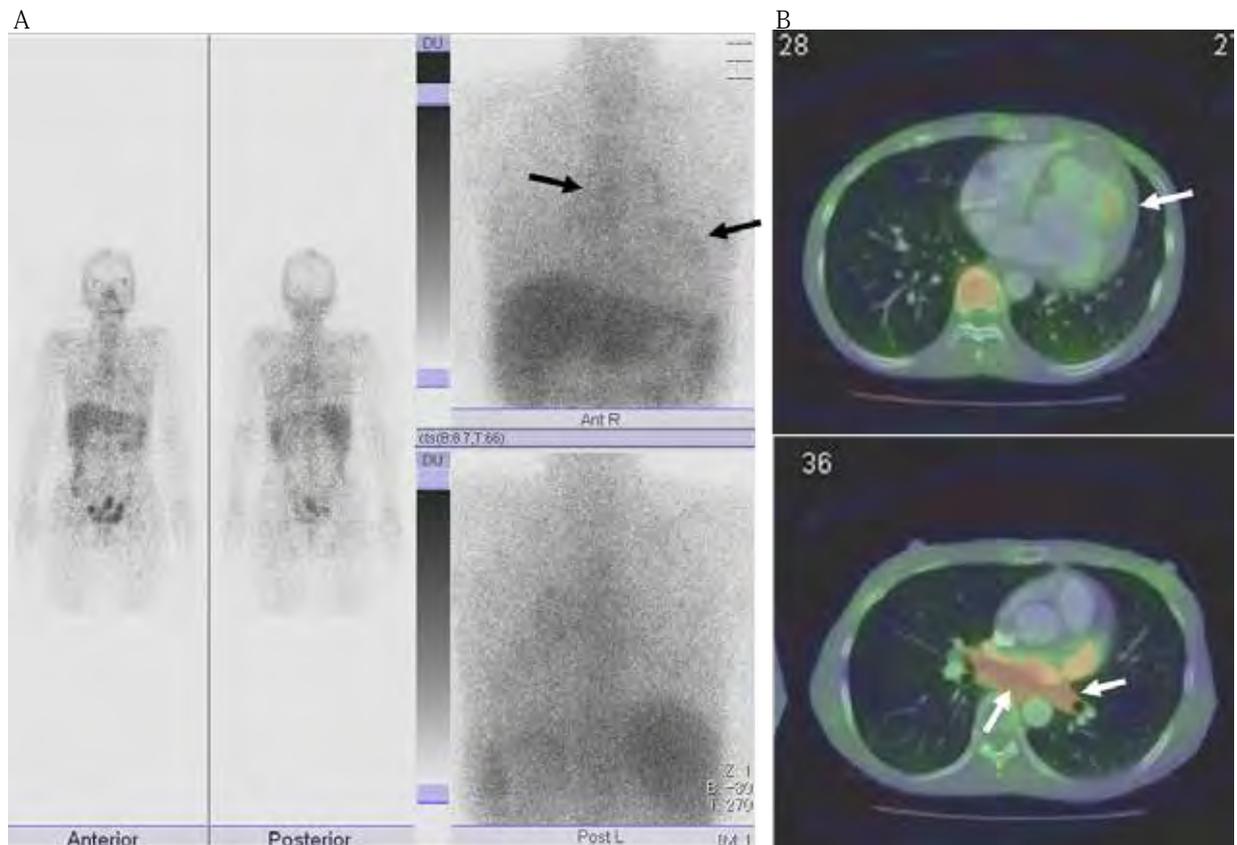


図5 ガリウムシンチグラフィ

- A (通常表示)：心臓と縦隔リンパ節に集積を認めた (黒矢印).
- B (断層表示)：心臓への集積は左室自由壁中部付近にみられた (上, 白矢印). 縦隔および肺門リンパ節への集積がAより明瞭に観察された (下, 白矢印).

胸部造影CT検査 (図4)：肺野条件において微小結節の癒合したような病変を認め、また縦隔条件において縦隔および両側肺門部にリンパ節腫大を認めた。

ガリウムシンチグラフィ (図5)：通常表示で心臓

と縦隔リンパ節に集積を認めた。断層表示では、心臓の集積部位は心エコー図での壁菲薄化部と異なり左室自由壁中部付近にみられ、また縦隔および肺門リンパ節の異常集積がより明瞭に観察された。

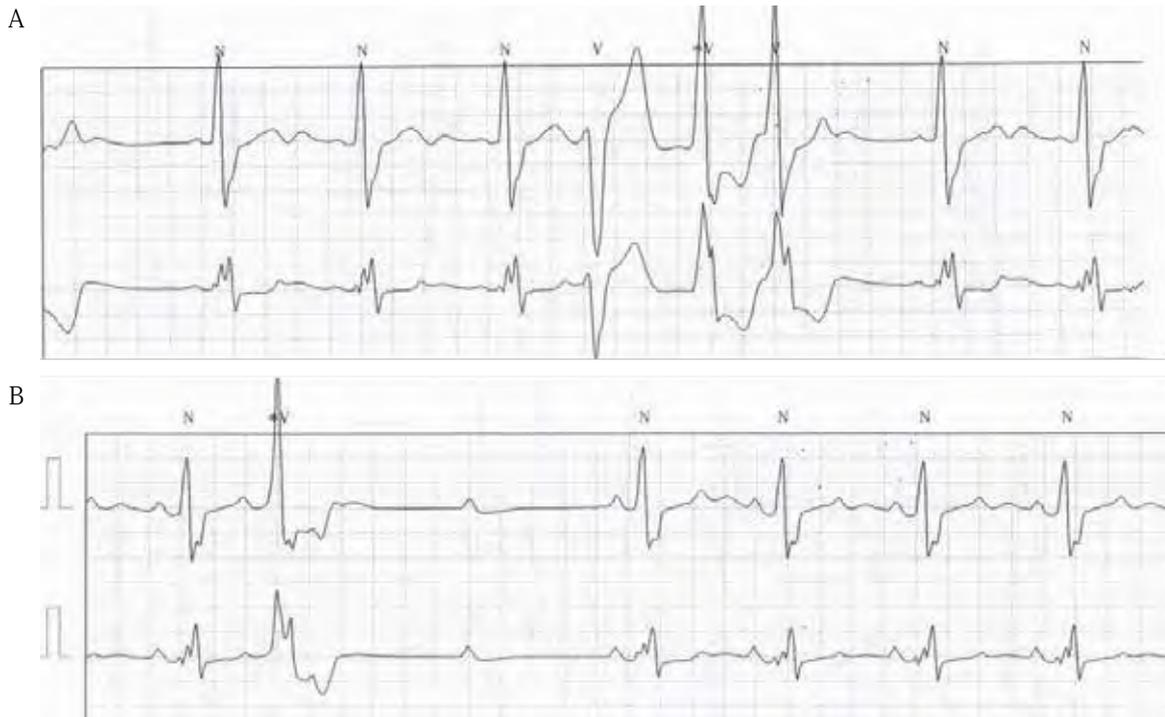


図6 ホルター心電図（入院時）

A：心室性期外収縮の3連発を認めた。

B：Ⅱ度（M o b i z Ⅱ型）房室ブロックを認め、房室ブロックに伴うポーズは最長で2.3秒であった。

追加血液検査：血清アンギオテンシン転換酵素（ACE）は正常で、その他血清アミロイドA蛋白，白血球中 α -ガラクトシダーゼ，血清Ca，尿中Caはいずれも正常範囲内であった。

ツベルクリン反応：陰性。

冠動脈造影検査：有意狭窄は認めなかった。

ホルター心電図（図6）：M o b i z Ⅱ型のⅡ度房室ブロックを認め、房室ブロックに伴うポーズは最長で2.3秒であった。また、頻発する心室性期外収縮（総心拍数の22%）と4連発までの心室頻拍を認めた。

【入院後経過】

本例においては、心サルコイドーシスの臨床診断基準³⁾のうち主徴候4項目中2項目（ガリウムシンチグラフィで心臓への異常集積，左室収縮不全）が陽性で，かつ基本診断異常の6項目中3項目（肺門リンパ節腫大，ツベルクリン反応陰性，いずれかの組織へのガリウムシンチグラフィ集積著明）を認めたため，臨床的に心サルコイドーシスと診断した。診断後直ちにステロイド治療を開始した。治療開始後3ヶ月目の心エコー図検査では，菲薄化部位は前回と著変なかったが，左室サイズは拡張末期径63mm，収縮末期径50mmと軽度縮小し，EFは40%と軽度改善がみられた。ホルター心電図においても，心室性期外収縮は治療前には総心拍数の22%であっ

たのに対し，治療後には7%と明らかな改善がみられ，また治療前にみられた房室ブロックも消失していた。

【考察】

サルコイドーシスは原因不明の全身性肉芽腫性疾患で¹⁾，とくに心病変を有するものは予後不良といわれ²⁾，その診断には心エコー図検査が有用とされている⁴⁾。心エコー図検査の特徴的な所見として心室中隔基部の壁菲薄化が最も有名で，臨床診断基準の主徴候の1つとしてあげられている³⁾。今回我々は病変好発部位以外の心室中隔中部と左室後壁基部の2か所に壁菲薄化を認める心サルコイドーシスの症例を経験した。心サルコイドーシスにおける左室後壁基部の壁菲薄化は従来から比較的多く報告されているが，心室中隔中部に壁菲薄化をきたした報告はこれまでに本邦で1例しかなく⁵⁾，心室中隔中部と左室後壁基部の2か所に壁菲薄化をきたした本例はきわめてまれなケースと考えられる。

心サルコイドーシスにおける心エコー図所見は病期によって多様な異常を示すといわれている。心病変の炎症活動期には浮腫を伴うリンパ球浸潤，類上皮細胞肉芽腫により病変部の心室壁肥厚と壁運動低下を生じ，やがて肉芽腫性炎症から線維化へ移行すると，病変部に限局した壁菲薄化とエコー輝度上昇をきたすようになる。本例は心エコー図上，心室中隔中部と左室後壁基部に壁菲薄

化を認め同部位における強い病変の存在が示唆されたが、そのほかに前乳頭筋が後乳頭筋に比べ肥厚して観察された。ガリウムシンチグラフィーでは壁菲薄化部位以外の左室自由壁中部付近に異常集積がみられ、肥厚した前乳頭筋と部位的に一致しているように思われた。ガリウムシンチグラフィーでの心筋への異常集積は心臓におけるサルコイド病変の活動性を示すとされている²⁾。これらのことから、肥厚した前乳頭筋はフレッシュな病変部である可能性も示唆され、乳頭筋の形態および機能が今後どのように変化するか心エコー図検査で注意深く経過観察する必要があると考えられた。

サルコイドーシスは有効な治療の早期開始が奏効する可能性のある数少ない二次性心筋症である。中でもステロイド治療は、その効果を科学的に証明した成績は存在しないものの、多数例の長期にわたる臨床経験の蓄積からその有用性が認識され、ステロイド投与により伝導障害や心機能の改善およびガリウムシンチグラフィーでの異常集積の消失などが報告されている^{6,7)}。本例においてもステロイド投与3ヶ月後に房室ブロックの消失、心室性期外収縮の減少、左室駆出率の改善傾向を認め、同薬剤の有効性が示唆された。しかし、心室性不整脈に対するステロイドの効果については一定の見解が得られておらず、本例においても今後の長期的観察を要すると思われた。また心機能の改善については、治療前の心機能に依存するとの報告が多く、左室駆出率が比較的保たれた例では心機能の改善が期待できるが、左室駆出率が30%未満の拡張型心筋症様を呈した例では改善は期待しにくいとされている⁸⁾。本例では治療開始3ヶ月後に左室サイズの縮小傾向と左室駆出率の改善傾向を認めたが、治療前の左室駆出率が30%で拡張型心筋症様を呈していたことから心機能の著明な改善は期待しにくく、他の抗心不全薬を併用しつつ今後慎重な経過観察が必要と考えられた。

【結語】

通常的好発部位とは異なる、心室中隔中部と左室後壁基部に壁菲薄化を認めた心サルコイドーシスのまれな1例を経験し、考察を加え報告した。

【文献】

- 1) 伊藤 淳, 矢崎善一. サルコイドーシス. 磯部光章, 松崎益徳編集: 新・心臓病診療プラクティス 心筋症を診る, 文光堂: 310-317, 2007
- 2) 関 年雅, 矢崎善一. 心サルコイドーシス. 総合臨床 59: 1792-1797, 2010
- 3) 津田富康, 石原麻美, 岡本祐之ほか. サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き 2006. サルコイドーシス 27: 89-102, 2007
- 4) 山崎哲弘, 中谷 敏. 心臓サルコイドーシスの心エコー図. 呼吸と循環 54: 933-939, 2006
- 5) 村上千佳, 永井啓行, 飯尾千春子ほか. 心室中隔中部に憩室様の菲薄化をきたした心サルコイドーシスの1例. 心臓 45: 1007-1012, 2013
- 6) 木田陽子, 富岡洋海, 永澤浩志ほか. 完全房室ブロックで発症しステロイド治療により改善した心臓サルコイドーシスの若年男性例. サルコイドーシス 26: 39-44, 2006
- 7) Kato Y, Morimoto S, Uemura A et al. Efficacy of corticosteroids in sarcoidosis presenting with atrioventricular block. Sarcoidosis Vas Diffuse Lung Dis 20: 133-137, 2003
- 8) Chui CZ, Nakatani S, Zhang GT et al. Prevention of left ventricular remodeling by long-term corticosteroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis. Am J Cardiol 95: 143-146, 2005

鞭虫症を合併した結核性腹膜炎の一例

A case of tuberculous peritonitis complicated with trichuriasis

福田 直子¹⁾, 手束 一博¹⁾, 林 亨¹⁾, 美馬 秀俊¹⁾, 中村 宗夫²⁾, 安田 浩章³⁾, 須井 修³⁾

Naoko Fukuda, Kazuhiro Tezuka, Toru Hayashi, Hidetoshi Mima, Muneo Nakamura, Hiroaki Yasuda, Osamu Sui

国立病院機構四国こどもとおとなの医療センター 消化器内科¹⁾, 病理²⁾, 放射線科³⁾Department of Gastroenterology¹⁾, Department of Pathology²⁾, Department of Radiology³⁾,
Shikoku Medical Center for Children and Adults

要旨

結核性腹膜炎に鞭虫症を合併した中国人女性例を経験した。症例は20歳代の女性で右下腹部痛と発熱を主訴とし、2005年6月14日に国立病院機構善通寺病院の消化器内科を受診した。虫垂炎を疑われたが、所見が軽微であったため経過観察となった。その後、徐々に腹部膨隆と嘔吐をきたし、2週間後に再び同内科を受診、腹水貯留を認め、入院となった。腹水の原因診断に際し腹水ADA (adenosine deaminase) の高値が有用で、また確定診断に大腸内視鏡検査による組織検査および組織培養が有用であった。本例は同時に回盲部に鞭虫症を伴っていた。結核性腹膜炎と鞭虫症の合併の報告は他にみられない。鞭虫の盲腸への寄生による刺激が結核性腹膜炎の誘引になった可能性も否定できないと思われた。

[四国こどもとおとなの医療センター医学雑誌 1:37~41, 2014]

キーワード：結核性腹膜炎, 腹水 ADA 活性, 鞭虫症

【はじめに】

結核性腹膜炎は近年では稀な疾患であり、診断に難渋する症例が少なくない。今回我々は、腹水中の adenosine deaminase (以下 ADA) 活性が診断に有用で、大腸内視鏡検査による生検と組織培養により腸結核との確定診断が得られ、同時に回盲部に鞭虫症を合併したまれな症例を経験したので報告する。

【症 例】

患者：20歳代，女性

主訴：右下腹部痛，発熱

家族歴：特記事項なし

既往歴：特記事項なし

現病歴：2005年6月初めより39度の発熱と右下腹部痛が続くため、6月14日に国立病院機構善通寺病院の消化器内科を受診した。抗生剤の投与により腹痛は改善したが、腹部が徐々に膨隆し、嘔吐をきたすようになったため、6月28日に精査目的で入院となった。

入院時現症：身長155cm，体重45kg，血圧96/80mmHg，脈拍54/分，整，貧血，黄疸なし。左腋窩リン

パ節の腫大と軽度圧痛を認めた。胸部理学所見に異常なく、腹部は軽度膨隆し、右下腹部に圧痛を認めた。下腿浮腫は認めなかった。

入院時検査所見：入院時検査（表1）ではGOT，GPTの軽度上昇と軽度の炎症所見を認めた。IgEは263IU/mlと軽度に上昇し、免疫電気泳動では急性炎症パターンを示した。腫瘍マーカーではCA125が552ng/dlと高値を示し、SLXが78U/mlと軽度高値であった。腹水中の蛋白濃度は4.6g/dlと高く、LDHが323IU/lと軽度高値、ADAが109U/lと高値を示した。細胞診は2回提出したが、class IとIIで、リンパ球を多数認めた。一般細菌培養は陰性、結核菌塗抹、PCRともに陰性であった。胸部X線検査では異常を認めず、喀痰検査も結核菌塗抹、PCRともに陰性であった。なお、ツベルクリン反応は強陽性であった。

腹部CT検査所見：腹部CT検査では腹水貯留と腸管、腹膜の造影効果の増強、5mm大の粟粒結節の集積を認めた（図1）。

骨盤部MRI検査所見：MRI検査では卵巣の腫大は認めず、大網の網状肥厚（smudged pattern）がみられた（図2）。

TP	6.6	g/dl	WBC	32.0 x10 ² /μl	IgE	263 IU/ml
GOT	57	IU/l	RBC	489 /μl	抗核抗体	40未満
GPT	40	IU/l	Hb	12.7 /μl	抗DNA抗体	陰性
LDH	222	IU/l	Ht	41.2 %	血清補体価	55.8
ALP	152	IU/l	PLT	27.7x10 ⁴ /μl	C3	142 mg/dl
CPK	24		Neu	58.8 %	C4	29 mg/dl
T-CHO	167	mg/dl	Eos	4.4 %	クラミジア	トラコマティス
γ-GTP	15	IU/l	Mono	8.4 %	lgG	0.15, IgA 0.15
T-Bil	1.1	mg/dl	Lymp	28.1 %	蛋白分画	著変なし
BUN	11.4	mg/dl	IgG	1110 mg/dl	免疫電気泳動	急性炎症
Cr	0.5	mg/dl	IgM	74 mg/dl		パターン
CRP	0.5	mg/dl	IgA	263 mg/dl	ツベルクリン反応	強陽性

腫瘍マーカー: CEA < 0.50 ng/dl, AFP 2 ng/dl, CA 125 552 ng/dl, SLX 78 U/ml, STN 18 U/ml

腹水: 比重 1.035, 蛋白 4.6g/dl, 糖 79mg/dl, LDH 323 IU/l, ADA 109 U/l

細胞診 1回目: CLASS I lymphadenitis

2回目: CLASS II 多数のリンパ球を認め、反応性中皮細胞が散見

一般細菌 塗抹 陰性 培養 陰性

結核菌 塗抹 陰性 PCR 陰性

子宮腔部頸部細胞診: CLASS II 扁平上皮細胞にN/C比の増大あり

喀痰: 一般細菌塗抹 陰性, 結核菌 陰性 PCR 陰性

表1 入院時検査成績

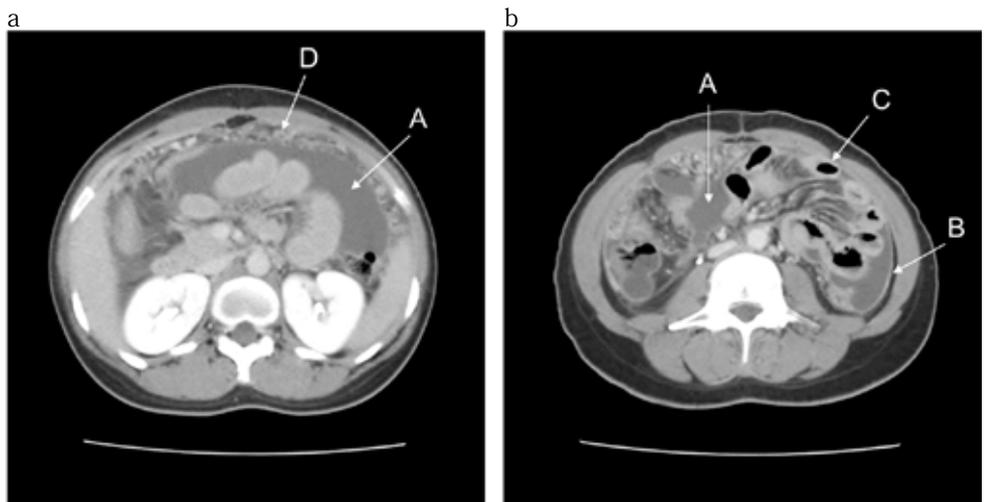


図1 腹部造影 CT 画像

腹水の貯留 (A), 腹膜 (B) および腸管 (C) の造影効果の増強, 5mm 大の粟粒結節の集積 (D) を認めた.

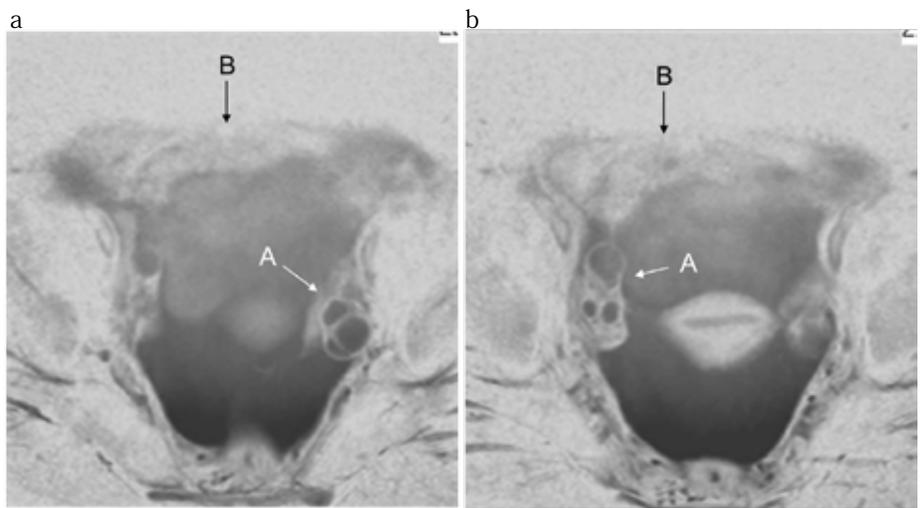


図2 骨盤部 MRI 画像

卵巣 (A) の腫大はなく, 大網の網状肥厚 (B) を認めた.

以上の検査結果より、腹膜炎の診断が得られ、クラミジア陰性、ツベルクリン反応強陽性および腹水 ADA 高値より結核性腹膜炎が強く疑われたが、確定診断がつかないため、病初期の右下腹部痛を考慮し、腸結核検査目的に大腸内視鏡検査を行った。

大腸内視鏡所見では盲腸に 1.5cm 大の浅い潰瘍形成を認め (図 3a, b), 表面にはチーズ様の白苔が付着しており、

洗浄で容易に除去された。インジゴカルミンを散布し拡大観察すると、潰瘍底は顆粒状で、毛細血管の拡張、充血がみられた (図 3c, d)。また、1cm 大の白色の虫体が多数散在しており (図 3e), 拡大観察にて器官様のものがみられた (図 3f)。

組織検査ではランゲハンス巨細胞を伴った類上皮肉芽腫を認めた (図 4)。

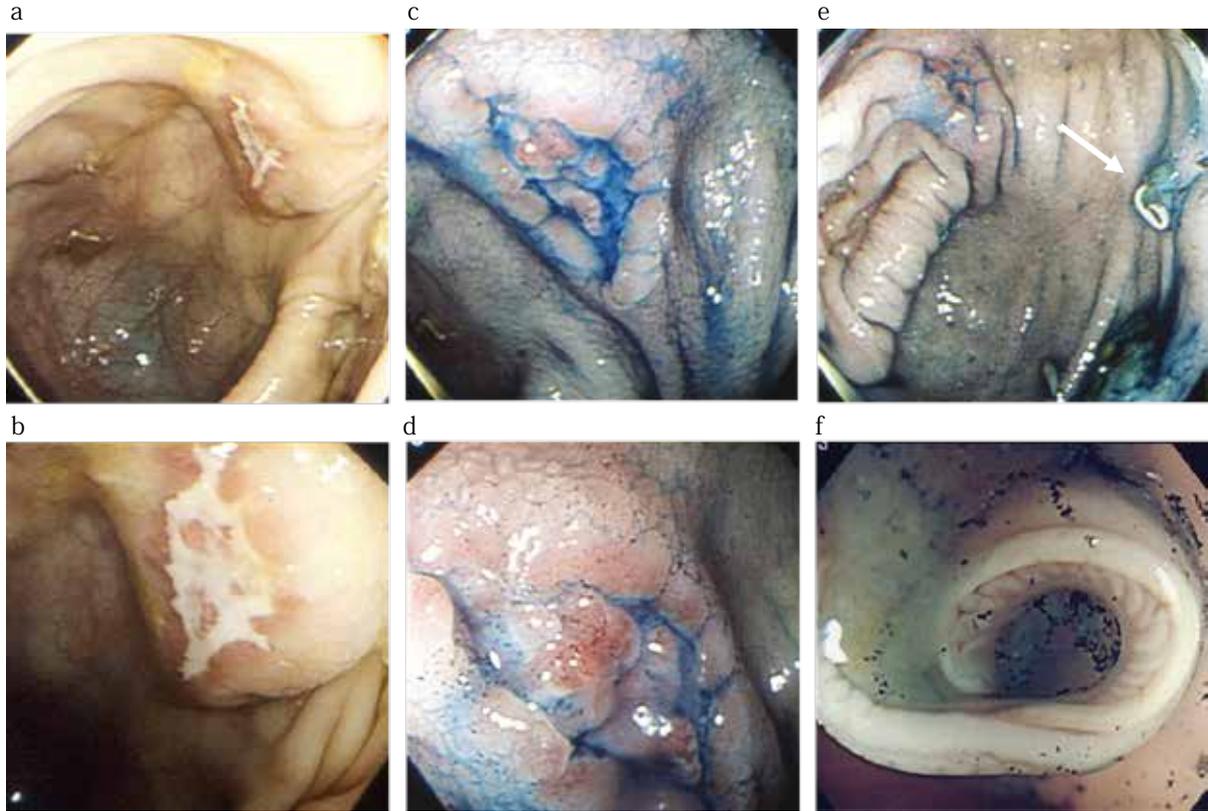


図3 大腸内視鏡画像

a. 盲腸潰瘍 (通常観察), b. 盲腸潰瘍 (拡大観察), c. 盲腸潰瘍 (色素散布, 通常観察), d. 盲腸潰瘍 (色素散布, 拡大観察), e. 盲腸にみられた鞭虫 (矢印), f. 鞭虫の拡大観察

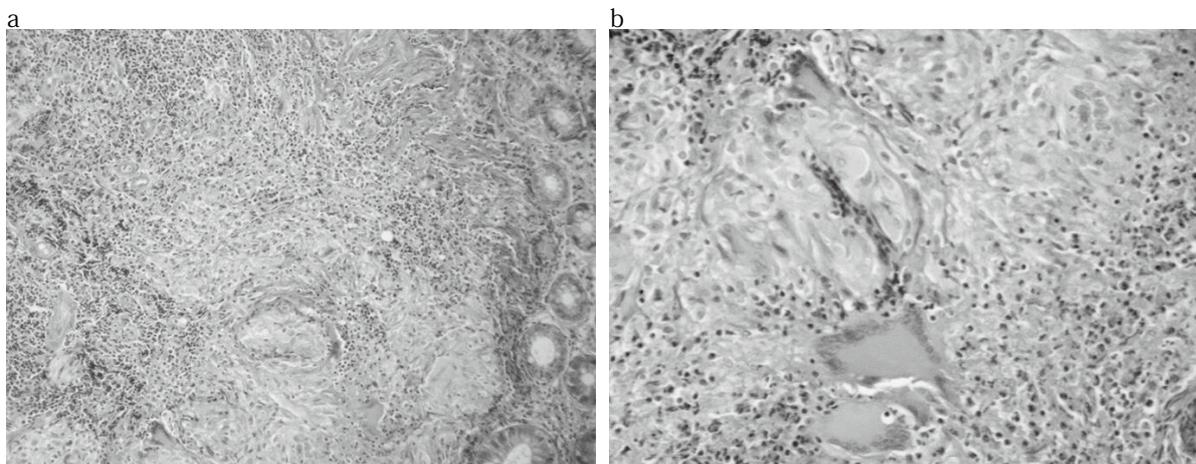


図4 生検組織像 (H-E 染色)

a. 類上皮肉芽腫 (低倍率), b. ラングハンス巨細胞 (高倍率)

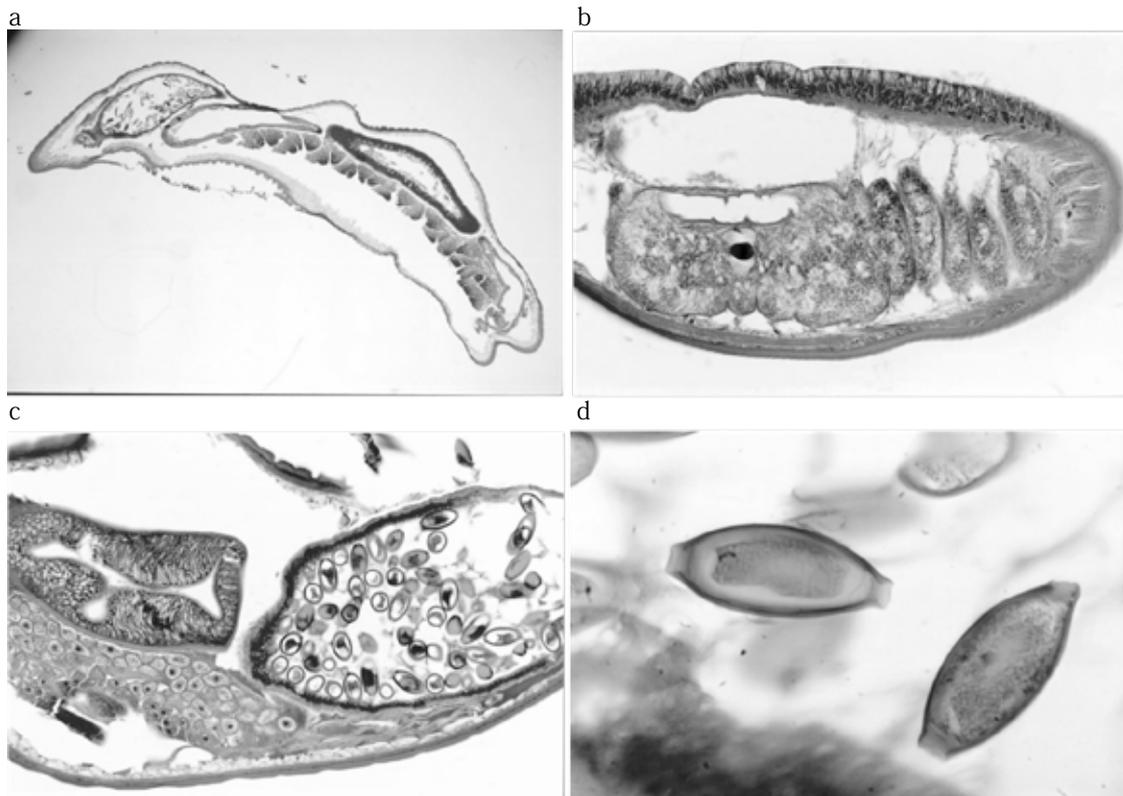


図5 鞭虫の顕微鏡写真 (H-E 染色)

a. 虫体, b. 消化管, c. 卵巣, d. 虫卵

また、盲腸にみられた寄生虫は鏡検にて鞭虫と診断された (図 5 a-d)。虫体の食道は sticosome と呼ばれる特殊な形態をしており (図 5 b)、虫卵は岐阜提灯と形容される特徴的な形をしていた (図 5 d)。

以上より、盲腸結核に合併した結核性腹膜炎および鞭虫症と診断し、抗結核療法を施行した。鞭虫症に対しては駆虫療法を行った。その後組織培養より結核菌が検出された。

本例は中国人研修生であったが、その後抗結核薬を 6 ヶ月分処方して中国に帰国し、2006 年現在、抗結核療法を 6 ヶ月間終了し元気に暮らしている。

【考察】

結核性腹膜炎は全結核患者の 0.04 ~ 0.5% を占めるにすぎない稀な疾患であり、特徴的な所見に乏しく、腹水から結核菌を検出する感度も低く、診断に難渋する症例が多い¹⁾。

本症の検体検査異常としては、腹水 ADA 活性や血清 CA125 値の上昇が知られている²⁾。とくに腹水 ADA 活性は 33U/l をカットオフ値とした場合、本症診断に対する感度は 100%、特異度は 96.6% であると報告されている³⁾。本例においても腹水 ADA 活性の上昇がみられ、結核性腹膜炎を疑ったが、結核菌を証明できなかったため治

療に踏み切ることを躊躇した。また、血清 CA125 値の上昇を認めたため悪性疾患も否定できなかった。

画像診断のうち CT 検査では、結核性腹膜炎の腹水は CT 値が比較的高いことや、炎症の波及による腸間膜の肥厚、著明な造影効果を示す肥厚した腹膜などの報告⁴⁾があるが、癌性腹膜炎や腹膜偽粘液腫などでも同様の所見がみられると指摘されている⁵⁾。MRI 検査においては、腹膜の肥厚像が CT 検査ほど明瞭に描出されず、また病変リンパ節が炎症の時期によって肉芽組織の含有水分量に違いが生じ、T2 強調画像にて低～高のさまざまな信号を呈するとの報告⁶⁾もあり、他疾患による腹膜炎との鑑別は容易ではない。

本症の確定診断は難しい場合が多く、なかには開腹生検や腹腔鏡下生検が行われる例もある⁷⁾。本例では大腸内視鏡検査による盲腸潰瘍病変の検出および生検組織検査が確定診断に有用であった。腸結核の肉眼所見についてはいくつかの報告があり、黒丸⁸⁾は I 型：初期病変で粟粒～麻実大の結節、II 型：小潰瘍形成、III 型：扁桃大の潰瘍、IV 型：横軸方向の輪状～帯状潰瘍、V 型：長軸方向の潰瘍、VI 型：扁桃大以上の円形または類円形の潰瘍、VII 型：扁桃大以上の不整形潰瘍、VIII 型：融合した広範な潰瘍の 8 型に分類しており、本例は III 型に相当すると思われる。

結核性腹膜炎の感染経路については、(1) 肺の初感染病巣から血行性に腹膜へ潜在性感染巣を形成し、その後活動性となる、(2) 活動性結核からの血行性播種、(3) 腸結核や卵巣結核からの直接性播種の3つの経路があり、ほとんどが潜在性感染巣の活動化したものとされている⁹⁾。本例においては、肺の病巣はなく、腸結核からの直接性播種が考えられた。

また、本例では盲腸の結核性潰瘍の部位に鞭虫が寄生していた。鞭虫は *Trichuris* 属に属する線虫で、成虫は虫体前半の細い部分を盲腸粘膜内に穿入させ寄生している¹⁰⁾。固有宿主はヒトのみで、幼虫包蔵卵を経口摂取することにより感染する。鞭虫症は世界に広く分布し、全世界で10億人の感染者がいるといわれている。本例の場合、鞭虫症は偶然の合併と考えられるが、鞭虫症では粘膜内への穿入刺激により腸に炎症がおこるといわれており¹⁰⁾、腸結核の直接性腹膜播種に一部関与した可能性も否定できないと思われた。

【文献】

- 1) 岩崎吉伸, 中川雅夫. 消化器系結核—腸結核, 結核性腹膜炎—. 日本臨床 56: 116-119, 1998
- 2) 頼 冠名, 栗本悦子, 草野展周ほか. 腹水中 ADA 高値が診断に寄与した若年女性結核性腹膜炎の1例. 感染症学雑誌 78: 916-922, 2004
- 3) Dwevedi M, Misra SP, Misra V et al. Value of adenosine deaminase estimation in the diagnosis of tuberculous ascites. *Am J Gastroenterol* 85: 1123-1125, 1990
- 4) Whitley NO, Bohlman ME, Baker LP et al. CT patterns of mesenteric disease. *RadioGraphics* 2: 208-223, 1982
- 5) 高野英行, 関谷 透, 宮川国久ほか. CTにおける腸間膜肥厚像の検討. 日本医学放射線学会雑誌 50: 1519-1523, 1990
- 6) Kim SY, Kim MJ, Chung JJ et al. Abdominal tuberculosis lymphadenopathy: MR imaging findings. *Abdominal Imaging* 25: 627-632, 2000
- 7) 森田彩子, 林 隆元, 山下浩二ほか. 腹部結核の2例. 画像診断 24: 1140-1145, 2004
- 8) 黒丸五郎. 腸結核症の病理. 結核新書 (12) (黒丸五郎著). 医学書院: 28, 1952
- 9) 谷川元昭, 齋藤公正. 結核性腹膜炎の1例. 結核 80: 695-699, 2005
- 10) 吉田幸雄. 鞭虫. 図説人体寄生虫学 (吉田幸雄, 有菌直樹著). 南山堂: 122-123, 1978

麻酔下に徒手整復を行った環軸関節回旋位固定の1例

Atlantoaxial rotatory fixation treated with manual reduction under general anesthesia: a case report

横井 広道 Hiromichi Yokoi

国立病院機構四国こどもとおとなの医療センター小児整形外科

Department of Pediatric Orthopedics, Shikoku Medical Center for Children and Adults

要旨

全身麻酔下に徒手整復を行った環軸関節回旋位固定の1例を報告する。症例は、8歳女児。川崎病に伴う左頸部リンパ節腫脹が誘因となり環軸関節回旋位固定を発症した。単純X線およびCT所見ではFielding I型であった。Halter牽引（グリソン牽引）を中心とした保存的治療を3ヶ月間施行したが、症状は改善せず、全身麻酔下に徒手整復を行った。整復は容易であり、その後3ヶ月間の頸椎装具の装用と1年間の自宅でのHalter牽引の継続により症状は軽快した。現在頸椎の可動域は良好であり、日常生活や運動に支障はない。環軸関節回旋位固定はHalter牽引を中心とした保存的治療により軽快することが多い。しかし、1ヶ月以上改善がみられない場合には観血的治療も考慮される。本症例では麻酔下徒手整復に引き続き、自宅での牽引を併用することにより、保存的に治療が可能であった。

[四国こどもとおとなの医療センター医学雑誌 1:42～46, 2014]

キーワード：環軸関節回旋位固定，徒手整復，川崎病

【はじめに】

環軸関節回旋位固定 (atlantoaxial rotatory fixation: AARF) は、斜頸位を呈する小児疾患の代表的なものである。病因には外傷性と炎症性があり、外傷性は外傷により環軸関節の横靭帯や翼靭帯の損傷が生じて関節の亜脱臼をきたすものである。炎症性のもは Grisel 症候群とも呼ばれ、上気道感染後や耳鼻科領域での手術や処置の後に細菌が後咽頭の静脈叢を介して血行性に環軸関節に波及し、頸部の疼痛を緩和しようとして斜頸位を呈するものである。治療は安静と消炎鎮痛薬により通院加療で軽快する症例がほとんどであるが、1～2割の症例では入院して頸椎牽引治療が必用となる¹⁾。今回、牽引治療に難渋して麻酔下徒手整復を行った症例を経験したので報告する。

【症例】

患者：6歳，女児

主訴：斜頸位，頸部痛

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：39度の発熱と頸部痛にて発症し、第4病日より斜頸位を呈するようになり、左頸部リンパ節腫脹も出現した。第5病日に前医を受診し、入院となった。左頸部リンパ節は径6cm大で、39度台の発熱が認められ、WBC17000/ μ l, CRP20mg/dlであり、抗菌薬（モダシン）

の経静脈内投与が行われた。発熱は持続し、第7病日に口唇粘膜の発赤と眼球充血が認められ、AST 178 IU/ μ l, ALT 231 IU/ μ lと上昇したため川崎病と診断された。ベニロン 1g/kg/day × 2日間を2クール施行され、またアスピリン 30mg/kg/dayの内服治療も開始され、ベニロン2クール終了時にはリンパ節は縮小し、眼充血の改善が認められた。第11病日にアスピリンは15mg/kg/dayに減量となった。心エコー検査では冠動脈の拡張は左冠動脈径4mm, 右冠動脈径3.5mmであった。第11病日にX線CT検査にて環軸関節回旋位固定と診断され、強い頸部痛は入院時から持続しており仰臥位にもなれない状態であり、心エコー検査も座位で施行せざるを得ないほどであったため、第13病日に当院小児科および整形外科を紹介され入院となった。

入院時所見：身長118cm, 体重22kg, 左頸部リンパ節の腫脹圧痛あり、頸部は斜頸位を呈しており、疼痛のために仰臥位は困難な状態であった。頸部の回旋可動域は20度と著明な制限を認めた。神経学的異常所見は認めなかった。血液検査ではWBC 9740/ μ l, RBC 383×10^4 / μ l, Hb 11.0 g/dl, Ht 34.6 g/dl, PLT 59.8×10^4 / μ l, AST 28 IU/l, ALT 49 IU/l, ALP 609 IU/l, LDH 216 IU/l, CRP 2.11 mg/dlであり、炎症反応の継続を認めた。心臓超音波検査では明らかな冠動脈瘤の所見は認め

なかった。単純X線所見では斜頸位を呈し、頸椎側面像では環椎と軸椎歯突起間の離開はほとんど認めなかった。3DCT 像では左の環軸関節が前方へほぼ脱臼位を呈しており（図1）、環椎と歯突起間の離開のほとんどない環軸関節回旋位固定であり、Fielding 分類²⁾ I 型と診断した（図

2）。環軸関節回旋位固定の原因としては、画像診断ではリンパ節の炎症が環軸関節に波及したことを示す所見は明らかではなかったが、リンパ節腫脹に伴い斜頸位を呈するようになった臨床経過から、炎症性の環軸関節回旋位固定であると診断した。



図1. 頸椎 3DCT 像

3DCT では左の環軸関節（矢印）が脱臼位である。環椎（C1）の側方傾斜も認める。

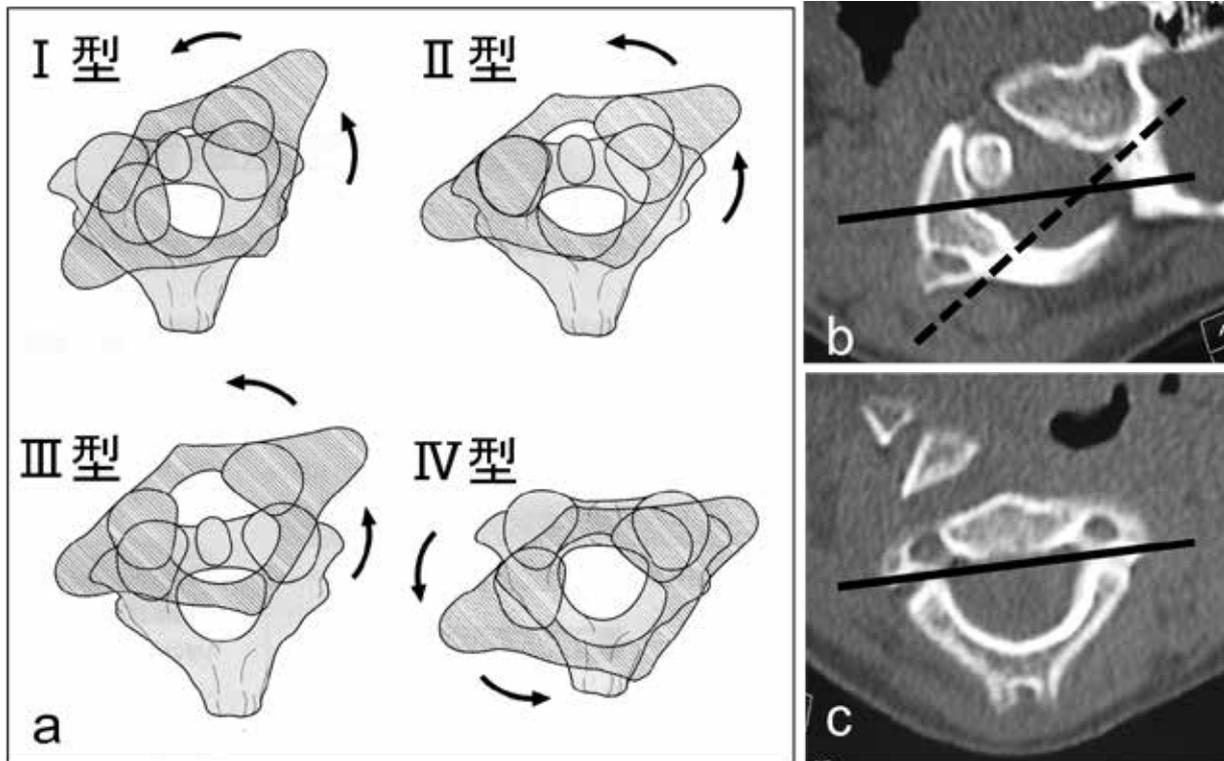


図2. a. 環軸関節回旋位固定の Fielding 分類.

b. C1 レベルでの単純 X 線 CT 像.

c. C2 レベルでの単純 X 線 CT 像. C1 と C2 は約 40 度回旋している（実線：C2 の水平位置を示す。点線：C1 の水平位置を示す。）歯突起と環椎の間の離解はほとんど認めないため、Fielding 分類では I 型である。



図3. 頸椎介達牽引 (Halter 牽引)

入院後の経過: 川崎病についてはアスピリンを 30mg/kg/day に増量し, 入院 8 日目 (第 20 病日) に CRP 0.45 mg/dl となり以後アスピリンは 5mg/kg/day に減量し継続した. 環軸関節回旋位固定については, 入院翌日から Halter 牽引 (グリソン牽引) を施行した (図 3). 頸部の疼痛が強く重錘は 1.5kg までしか増量できなかったが, 次第に症状は改善して水平臥床も可能となり, 入院 16 日目 (発症から第 28 日病日) に頸椎カラーを装用して退院となった. その後約 3 週間, 外来通院で経過観察を行ったが斜頸位は持続し, 頸部の疼痛の増悪傾向を認めたため, 第 50 病日に再入院となった.

再入院後の経過: 頸椎牽引 (Halter 牽引) を再開し経過観察を行った. 4 週間牽引治療を継続したが, 斜頸位と頸部の可動域制限の改善傾向が見られないため, 全身麻酔下に徒手整復を施行することとした. 発症からは約 3 ヶ月 (第 82 病日) が経過していた.

全身麻酔下徒手整復: C アーム型 X 線透視装置にて頸椎側面像をモニターしながら行った. 整復に際して

あまり抵抗感なく容易に頸椎を正面に向けることが可能であった. 整復操作は斜頸位から正面へ整復する操作のみを行い, 拘縮解除のために左右方向に大きく回旋を行うような操作は行わなかった. 前もって作製しておいた頸椎および体幹用のギプスシャーレにより前後から挟むようにして固定して, 手術を終了した. 神経麻痺やバイタルサインの大きな変動は見られなかった. 術後の単純 X 線像では良好な整復が得られた.

術後経過: 術後はギプスシャーレから頸椎装具に固定を変更するとともに Halter 牽引の継続を行った. 頸部の可動域は, 左回旋可動域は術前 0 度から術後 30 度と改善し, 斜頸位も改善を認めた. 術後 3 週で退院とし, 頸椎装具固定を継続するとともに, 頸椎牽引セット (牽引フレーム一式) を自宅へ貸出し, 自宅でもヘッドホルターによる牽引を主に夜間に就寝までの間, 1 日 4-5 時間実施してもらうようにした. 川崎病に対するアスピリン内服は第 97 病日で中止となり, 以後炎症反応の再燃は認めなかった.

退院後の経過: 頸椎装具は術後 4 ヶ月装用した. 学校への登校は許可し, 体育などの運動は休止とした. 術後 8 ヶ月目からマット運動以外の頸部に負荷のかからない体育は許可とし, 術後 1 年で運動制限なしとした. 自宅での頸椎牽引は術後 1 年間継続した. 術後 2 年 7 ヶ月での最終診察時の所見では, 頸部の左方向への回旋制限が軽度 (15 度) 残るが, その他の方向の可動域は正常範囲であり, 頸部の愁訴はなく, 運動も支障なく行っており経過良好である. 3DCT 像の経過では, 術後 2 週間では転位の再発傾向がみられたが, 術後 6 週, 術後 4 ヶ月と次第に環軸関節の亜脱臼は改善傾向が認められた (図 4).

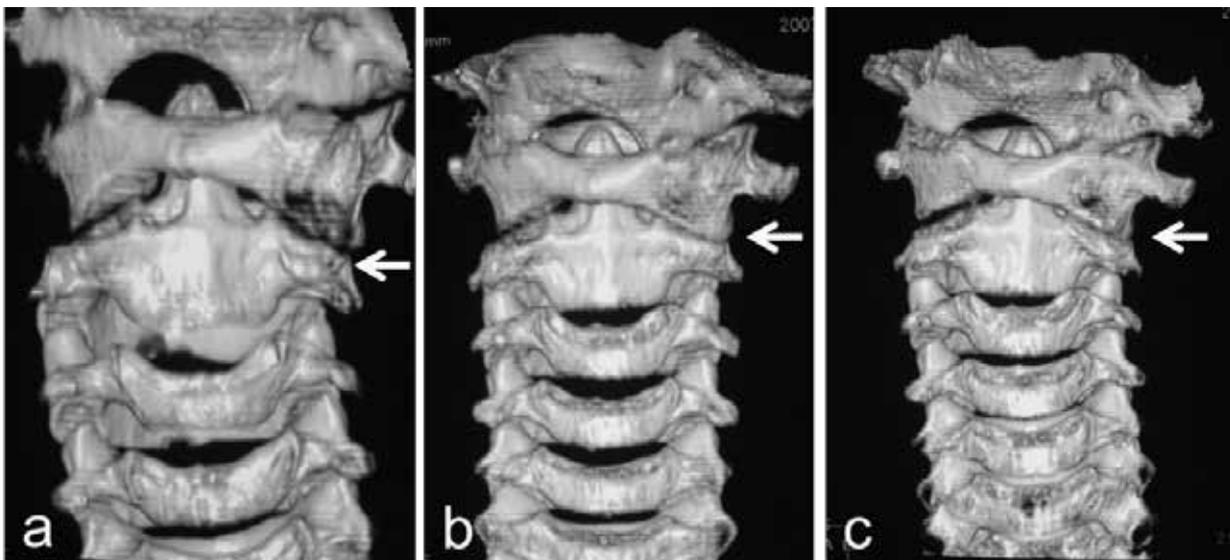


図4. 術後経過の 3DCT 像. a. 術後 2 週. b. 術後 6 週. c. 術後 4 ヶ月. 環軸関節 (矢印) の適合性は経時的に改善している.

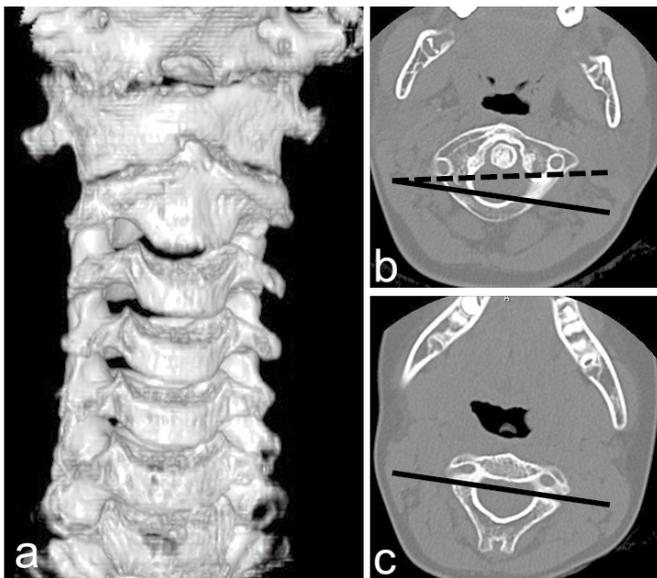


図5. 最終診察時（術後2年7ヶ月）のX線CT像。
 a. 3DCT像。環軸関節の適合性は良好である。
 b. C1レベル。
 c. C2レベル。
 実線はC2の水平位置を示し、点線はC1の水平位置を示す。15度の回旋転位が残存する。

術後2年7ヶ月の最終診察時には、15度の回旋転位は残存しているが頸椎全体のアラインメントは良好である（図5）。

【考察】

川崎病に続発した環軸関節回旋位固定の報告として、小田ら³⁾は6歳女児と6歳男児例を報告しており、共に発症後2-3日で斜頸位を呈し、頸椎牽引治療によりそれぞれ1ヶ月、および1週間で斜頸位は改善したとのことである。引用文献としては4症例の報告が記載されているだけであり、川崎病の合併症として環軸関節回旋位固定の頻度は低いものと思われる。川崎病に続発して発症する病態としては、頸部リンパ節の炎症が環軸椎の特に横靭帯に波及して靭帯の機能障害を起こすことや、炎症による筋スパズムなどにより環軸関節回旋位固定をきたすとされているが、川崎病の重症度との相関はないようである³⁾。

環軸関節回旋位固定の一般的な治療方針としては、発症から1週間以内の症例では、安静と消炎鎮痛薬の投与を行い通院経過観察により、9割程度の症例では軽快傾向が認められる。発症から1週間を経過しても症状の改善傾向が認められない症例では、入院して牽引治療（Halter牽引、グリソン牽引）が適応となる。約1週間程度の牽引によりほとんどの症例で改善がみられる。牽引後の頸椎カラー固定は当院では特に行ってない。牽引治療を

行っても改善しない症例で発症から1ヶ月以上を経過した症例では、直達牽引や徒手整復が考慮され、3か月以上斜頸位が持続する症例や再発を繰り返す症例では、観血的手術による頸椎後方固定手術（Magerl法、Brooks法併用による後方環軸関節固定術）が考慮される¹⁾⁴⁾。こうした難治症例は頻度としては稀である。

全身麻酔下での徒手整復に関しては、脊髄損傷や椎骨動脈への影響を危惧して行うべきではないとの意見もあるが、観血的後方固定手術を考慮する前の段階の治療方針として無理をしない範囲で施行すると位置付けられている⁵⁾。小児では脊椎固定手術は回避したいとの観点から、介達牽引で治療困難な症例で直達牽引に変更したり、麻酔下での徒手整復を行い治療したとする報告は比較的多い⁶⁾⁷⁾。本報告例も、発症より3ヶ月を経過していたが、同様の治療方針により、全身麻酔下での徒手整復と頸椎装具固定を行い治療可能であった。34例中33例はHalter牽引だけで治療可能であったとの報告⁸⁾もあり、時間をかけて保存的治療を行えば観血的治療を回避できる可能性はかなり高いことを念頭において治療をすすめるべきと思われる。本症例では徒手整復後に自宅においてHalter牽引を1年間継続した。自宅における牽引治療は保存的治療の可能性を更に広げる手段となることが本症例から示唆された。

陳旧性あるいは難治性の環軸関節回旋位固定の治療方法については近年画期的な進歩がみられた。Ishiiら⁹⁾が報告したリモデリング療法（remodeling therapy）と呼ばれる治療法である。Ishiiら⁹⁾はまず三次元CT像に基づく検討を急性期例15例と陳旧例（発症3ヶ月以降の例）9例で行い、陳旧例の9例中8例で認められたC2 facet deformityが再発の危険因子であることを、またC1 lateral inclination（軸椎に対する環椎の傾き）が20°以上の場合は整復障害因子となることを明らかにした。発症初期の急性期ではC2 facet deformityや過度のC1 lateral inclinationは稀であり、回旋位が長期化することにより亜脱臼側の片側関節面に頭部の荷重が集中してC2 facet deformityが出現してその結果としてC1 lateral inclinationが生じると考察している。治療に関しては、全身麻酔下での徒手整復とハローベスト固定によりC2 facet deformityのリモデリングを得ること（リモデリング療法）で安定した治療成績が得られることを報告している。治療を安全に進めるための注意点としては以下のような事項が挙げられている¹⁰⁾。全身麻酔は脊髄損傷発症予防のため気管支鏡により鏡視下あるいは覚醒下気管挿管を行う。ハローリングの装着は、小児の場合は頭部固定用スクリュー

を少なくとも6～8本使用する(少ない本数のスクリューでの固定は、緩みや刺入部の骨吸収を生じて髄液漏の原因となる)。ハローリング装着後に脊髓モニタリング下にX線透視側面像を見ながら徒手整復を施行する(約30%の症例では麻酔直後に自然に亜脱臼位が整復されることである)。徒手整復は頸椎を軽度伸展位としてゆっくりと長軸方向に牽引力をかけ、左右の回旋操作に移り、回旋位方向へ、次いで反対方向に最大回旋90°を目標として数回施行し、頸椎軽度伸展位でハローベストを装着する。整復後のハローベストの装着期間は2～3ヶ月であり、良好な整復位が維持されていれば1ヶ月の時点でリモデリングが確認でき、2ヶ月で十分なりモデリングが確認できる。3ヶ月以上のハローリング固定は髄液漏の出現リスクがあるため、それ以上の固定が必用な場合には頭部および体幹固定装具に切り替える。リモデリング療法には以上のような細かい配慮が必用であり、決して簡便な保存的治療とは言えないが、従来よりも観血的手術治療を回避できる点は画期的である。今後はリモデリング療法の普及により観血的手術治療の適応は限定されて、C1-2の骨性癒合が見られる症例や歯突起欠損例、先天性疾患などの特殊な症例に限られるようになるものと思われる¹⁰⁾。

【結語】

発症後3ヶ月で全身麻酔下に徒手整復を行い、その後自宅での牽引を併用して保存的に治療可能であった環軸関節回旋位固定の1例を経験したので報告した。本症例のような陳旧例に対してリモデリング療法が提唱されているが、麻酔下での最小限の整復手技と在宅での頸椎牽引の継続は保存的治療の可能性を拡げることが示唆された。

【文献】

- 1) 石井賢. 関節性斜頸(環軸関節回旋位固定). 最新整形外科学体系第11巻—頸椎・胸椎. 中山書店:385-388, 2007
- 2) Fielding JW, Hawkins RJ. Atlanto-axial rotatory fixation. J Bone Joint Surg 59-A: 37-44, 1977
- 3) 小田優子, 二瓶浩一, 上村泰子. 川崎病急性期に環軸関節回旋位固定を合併した2例. 小児科臨床 62:2095-2099, 2009
- 4) Weisskopf M, Naeve D, Ruf M et al. Therapeutic options and results following fixed atlantoaxial rotatory dislocations. Eur Spine J 14:61-68, 2005
- 5) 増田和浩, 芳賀信彦, 滝川一晴. 全身麻酔下に徒手整復した環軸関節回旋位固定の2例. 日小整会誌 13:188-192, 2004
- 6) 星野啓介, 坪内俊二, 荻久保修. 小児環軸関節回旋位固定の治療経験. 整形外科 53:1403-1405, 2002
- 7) 前田純一郎, 馬場秀夫, 江藤正雄. 環軸椎回旋位固定の治療経験. 整形外科と災害外科 54:35-39, 2005
- 8) Kusakabe H, Takayama S, Morisawa Y et al. Halter traction by bed tilt for the treatment of atlanto-axial rotatory fixation. J Jpn Ped Orthop Ass 15:s444, 2006
- 9) Ishii K, Matsumoto M, Momoshima S et al. Remodeling of C2 facet deformity prevents recurrent subluxation in patients with chronic atlantoaxial rotatory fixation. Spine 36:E256-E262, 2011
- 10) Ishii K, Toyama Y, Nakamura M et al. Management of chronic atlantoaxial rotatory fixation. Spine 37:E278-E285, 2012

オクトレオチド持続皮下注射を施行した先天性高インスリン血症の1例

A Case of Congenital Hyperinsulinism Treated with Continuous Subcutaneous Octoreotide Infusion

久保井 徹¹⁾, 定村 孝明¹⁾, 杉野 政城¹⁾, 猪谷 元浩¹⁾, 小林 鐘子¹⁾, 中野 彰子¹⁾, 岡崎 薫¹⁾, 太田 明¹⁾,
森谷 眞紀²⁾, 横田 一郎^{2,3)}Toru Kuboi¹⁾, Takaaki Sadamura¹⁾, Masashiro Sugino¹⁾, Motohiro Inotani¹⁾, Shoko Kobayashi¹⁾, Akiko Nakano¹⁾,
Kaoru Okazaki¹⁾, Akira Ota¹⁾, Maki Moritani²⁾, Ichiro Yokota^{2,3)}

四国こどもとおとなの医療センター

新生児内科¹⁾, 臨床研究部²⁾, 小児内分泌科³⁾Department of Neonatology¹⁾, Department of Clinical Research²⁾, Department of Endocrinology³⁾,
Shikoku Medical Center for Children and Adults

要旨

先天性高インスリン血症は4万出生に1例に認め、その半数は新生児期にけいれんによって重篤な低血糖が発見される。今回、我々は重症低血糖によるけいれんによって発見された先天性高インスリン血症の男児を経験した。遺伝子検査にてK_{ATP}チャンネルのSUR1サブユニットのABCC8遺伝子変異を父に認め、局所性先天性高インスリン血症が疑われた。ジアゾキサイドは無効で、大量の糖分負荷から離脱できない状態であった。そのため倫理委員会の承認を受け、インスリンポンプを用いたオクトレオチド持続皮下注射療法を開始し、著効したため在宅管理へ移行可能となった。現在明らかな神経学的後遺症を認めておらず、疾患の早期診断と適切な治療が効果的であったと考えられる。若干の文献学的考察を踏まえて報告する。

[四国こどもとおとなの医療センター医学雑誌 1:47~50, 2014]

キーワード：先天性高インスリン血症，オクトレオチド持続皮下注射，ABCC8 遺伝子

【緒言】

先天性高インスリン血症は、過剰なインスリン分泌を行う膵β細胞の増殖により低血糖症状を引き起こす疾患である。「高インスリン血性低血糖症，hyperinsulinemic hypoglycemia」，「膵島細胞症，nesidioblastosis」，「乳児持続性高インスリン性低血糖症，persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy (PHHI)」として以前から知られているが、最近では先天性高インスリン血症と呼ばれることが多い¹⁾。新生児期発症例は重度の低血糖症状を呈し、神経学的後遺症を残すこともある。近年この疾患に対する病態解明が進み、診断・治療が大きく変化している。特に、インスリン過分泌膵β細胞が膵臓にびまん性に存在するか、局所性に存在するかを遺伝子検査やPETで類推できるようになり、以前のような局所性病変に対する膵垂全摘による術後糖尿病を防ぐことが可能になった。また、オクトレオチドの持続皮下注射が在宅管理において確立されつつあるだけでなく、長期間の投薬により自然軽快する例も存在することが報告されている^{2,3)}。

今回、我々は新生児期にけいれんで発症し、遺伝子解析にて局所性が疑われる先天性高インスリン血症の1男児例を経験した。背景リスクがないジアゾキサイド不応性高インスリン血症を認める際には先天性高インスリン血症を疑い、積極的に遺伝子解析をすすめると同時に、早期から適切な治療を行うことが重要であると考えられた。若干の文献学的考察を加えて報告する。

【症例】

日齢1(生後17時間)，男児。

【家族歴】

特記すべき事項はなし。

【周生期歴】

母は31歳，2回経妊2回経産。既往歴・合併症はなし。自然妊娠で患児を妊娠し，前医にて妊娠管理されていた。妊娠中特記すべき異常なし。既往帝王切開のため，在胎37週3日に予定帝王切開にて出生した。出生体重3422g(+1.2SD)，Apgar score 9/10(1/5分)。

【現病歴】

出生時はやや多呼吸を認めるものの、全身状態は良好で、経過観察されていた。生後 17 時間より無呼吸発作によるチアノーゼを頻回に認め、当院に新生児搬送となった。

【入院時現症】

体温 36.0℃、心拍 158 回/分、呼吸数 41 回/分、大泉門 1 横指開大平坦。肺音清。心音整、雑音なし。腹部平坦軟、肝 1 横指触知。明らかな外表奇形なし。モロー反射迅速・対称。末梢冷感あり。全身性強直性けいれんあり。

【入院時検査所見】

表 1 に示す。

けいれんに伴う代謝性アシドーシス、逸脱酵素の上昇を認めた。血糖値は測定不能であった。同時に測定したインスリンは 59.3 μ IU/mL と著明に高値であった。βヒドロキシ酪酸は 0.026mmol/L、遊離脂肪酸は 0.205mmol/L で、日本小児内分泌学会が定める診断基準 (図 1) を満たしたため、高インスリン性低血糖症と診断した⁴⁾。

【入院後経過】

図 2 に示す。

直ちに中心静脈カテーテルを留置し Glucose Infusion Rate (GIR) 10mg/kg/min で糖分負荷を開始した。しかし、血糖値を 40mg/dL 以上に保つためには、GIR 12~25mg/kg/min という大量の糖分負荷が必要であった。そのため、ジアゾキサイドの内服を日齢 1 より 10mg/kg/day で開始した。日齢 14 には 15mg/kg/day まで増量するも、まったく効果はなかった。高インスリン血症の原因は多岐にわたるが、ジアゾキサイド反応不良であり、遺伝性高インスリン血症が疑われた。インスリン分泌を抑制するオクトレオチドは遺伝性高インスリン血症に有効であり、ガイドラインでは治療の第 2 選択薬となっており、日齢 19 より香川小児病院倫理委員会の承認を受け、オクトレオチド (サンドスタチン®) 5 μ g/kg/day を 4 回に分けて皮下注射で投与開始した。オクトレオチド開始に伴い血糖値は著しく改善し、GIR を積極的に減量することができたため、日齢 41 に中心静脈カテーテルを抜去した。さらに、オクトレオチド皮下注射を在宅管理へ移行するために、インスリンポンプを用いた持続皮下注射を日齢 47 より 16 μ g/kg/day にて開始した。これは I 型糖尿病の在宅インスリン持続皮下注射用ポンプ (パラダイムインスリンポンプ™、メドトロニック社製) を用いるもので、国内でも使用経験が報告されている^{2,3)}。ポンプの使用法、在宅血糖測定等の手技を家族が獲得するのを待って、日齢 88 に自宅へ退院となった。なお、日齢 3 に施行した頭部 MRI diffusion image にて後頭部に high intensity を認めたが、退院前の頭部 MRI では後頭葉に異常信号を認めなかった (図 3)。現在 1 歳であるが、つたい歩き可能で喃語も出ており、明らかな神経学的異常を認めず、在宅オクトレオチド持続皮下注射を継続中である。

WBC	342.4 × 10 ² /μ L	TP	7.2 g/dL
stab	12 %	Alb	3.8 g/dL
seg	40 %	BUN	17 mg/dL
lymph	27 %	Cr	0.98 mg/dL
mono	14 %	Na	142 mEq/L
eosi	1 %	K	4.5 mEq/L
baso	1 %	Cl	111 mEq/L
RBC	616 × 10 ⁴ /μ L	Ca	8 mg/dL
Hb	22.1 g/dL	IP	10.8 mg/dL
Hct	61.4 %	CPK	1078 IU/L
Plt	10.5 × 10 ⁴ /μ L	CRP	0.09 mg/dL
		NH ₃	90 μ g/dL
AST	89 IU/L	インスリン	59.3 μ IU/mL
ALT	11 IU/L	βヒドロキシ酪酸	0.026 mmol/L
LDH	850 IU/L	遊離脂肪酸	0.205 mmol/L
ALP	1152 IU/L		
TB	4.64 mg/dL	動脈血ガス	
DB	0.16 mg/dL	pH	7.25
		pO ₂	131 torr
心臓超音波検査	異常なし	pCO ₂	43 torr
頭部超音波検査	異常なし	HCO ₃ ⁻	18.2 mmol/L
頭部 CT	異常なし	BE	-8.8 mmol/L
		Lactate	22 mg/dL
		血糖	測定不能

表 1. 入院時検査所見

低血糖時における検査

1) インスリン	> 2 ~ 5 μ IU/mL
2) βヒドロキシ酪酸	< 1.5 mmol/L
3) 遊離脂肪酸	< 2.0 mmol/L

1) ~ 3) のうちいずれかひとつ以上を認めた際、高インスリン血症性低血糖症と診断可能

図 1. 高インスリン性低血糖症の診断基準

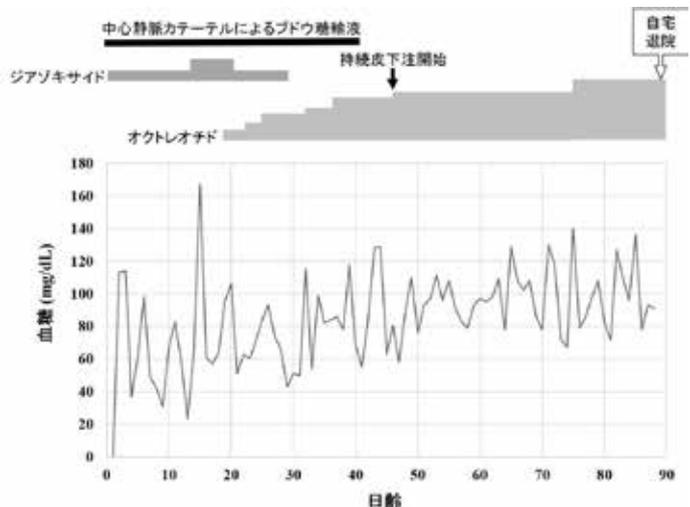


図 2. 入院後経過

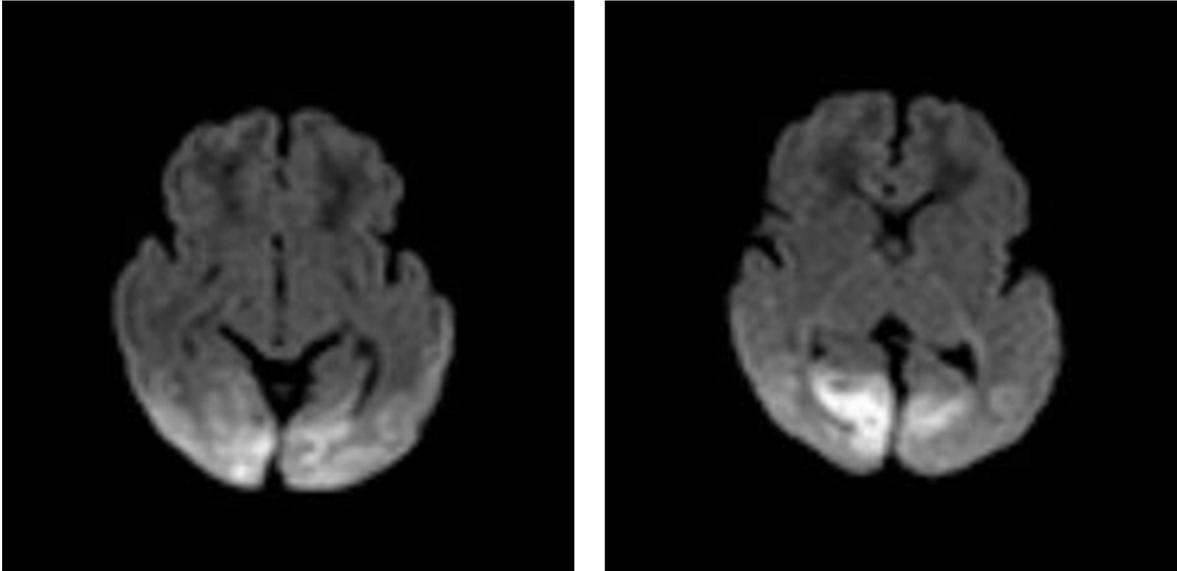


図3. 頭部MRI検査 日齢3 DWI画像

【遺伝子検査】

倫理的側面を考慮し、両親へ文書による説明・承諾を得た後、日齢19に患児から末梢血を採取した。当院臨床研究部にて末梢血白血球からゲノムDNAを抽出し、インスリン分泌を司る K_{ATP} チャンネルのSURサブユニットをコードするABCC8遺伝子の全エクソンの塩基配列を直接シーケンス法により決定した。その結果、Exon 2の221塩基目、アミノ酸74部位にアミノ酸置換を伴うミスセンス変異(R74Q)をヘテロ接合性に認め、 K_{ATP} チャンネル性高インスリン血症と診断した。後日施行した両親の遺伝子解析では、父親のみ同変異遺伝子をヘテロ接合体で持つことを確認した。

【考察】

今回我々はジアゾキサイド不応例の先天性高インスリン血症の1男児例を経験した。高インスリン血症性低血糖症に新生児科医は比較的良好に遭遇する。2006年に日本小児内分泌学会より「高インスリン血症性低血糖症の診断と治療ガイドライン」が示され、2008年にはジアゾキサイドが本邦でも承認を受けた⁴⁾。この頃からsmall for gestational age (SGA)児をはじめ新生児領域におけるジアゾキサイドの有効性が報告されるようになった。しかし、オクトレオチド投与まで必要な重症例は疾患頻度から考えてもごくわずかであり、さらに在宅における管理方法はあまり知られていないのが現状である。

本症例は新生児期にけいれん発作により発見された。新生児期発症の低血糖による持続するけいれん発作は神経学的予後が悪く、主要な知的障害の発生率は乳児期に診断された児が3%なのに対し、新生児期に診断された

児は11%と高率である¹⁾。本症例の低血糖によるけいれん発作後72時間の頭部MRIでは、DWIで後頭葉にhigh intensityを認め、典型的な低血糖による脳障害が示唆された⁵⁾。しかし、退院前の頭部MRIでは明らかな病変を認めず、1歳現在明らかな神経学的異常を認めていない。たとえ重度の低血糖であっても速やかな診断と治療により良好な予後が期待できる⁶⁾。本症例は早期に確定診断を行いオクトレオチドによる治療に踏み切ったことが、現在のところ神経学的後遺症を残さずに治療できた要因のひとつであると考えられた。

本症例は発症早期から遺伝性高インスリン血症を疑い、遺伝子解析をおこなった。染色体11p15領域には、インスリン分泌を制御する K_{ATP} チャンネルの2つのサブユニット、SUR1とKir6.2をコードするABCC8とKCNJ11という遺伝子の他に、細胞増殖因子、細胞増殖抑制因子の遺伝子が存在する。 K_{ATP} チャンネルの遺伝子に変異を認めるアレルを父親から受け継いでも、もう一方のアレルが正常であれば父親と同様、通常発症しない。しかし、膵臓での体細胞分裂レベルで母親由来の11p15領域の欠失が起こった場合、父由来のアレルのみが発現することとなり、その部位にコードされている父由来の細胞増殖因子の過剰発現と母由来の細胞増殖抑制因子の欠失により、インスリン分泌過剰 β 細胞が局所的に増生すると考えられている⁷⁾。本症例も父親由来の変異遺伝子を認めており、局所性が疑われている。確定診断だけでなく、外科的切除可能かどうかの判定にも遺伝子検査は有用であり、ジアゾキサイド不応性の高インスリン血症性低血糖症を認めた場合は、速やかに遺伝子検査をおこなうことが重要である。

オクトレオチドは、持続性ソマトスタチンアナログ製剤で、下垂体性巨人症やがん患者の消化管閉塞症状の緩和に有効であるが、その持続皮下注射療法は、ジアゾキサイド不応性の高インスリン血症性低血糖症でも有効性が報告されており、外科的切除を行うことなく投薬を中止できた症例も認めている^{2,3)}。しかし、ソマトスタチンは、インスリン、グルカゴンのような膵内分泌を抑制するだけでなく、成長ホルモンや甲状腺刺激ホルモン、ガストリン、セクレチンなど種々のホルモンを抑制するため、長期使用では胆石や成長障害などに注意が必要である。本症例は、現在オクトレオチド投与量を漸増することなく血糖管理が可能であり、自然軽快も期待される。しかし、小児へのオクトレオチド長期投与では、成長障害の可能性があり、画像検査で局所性病変と診断されれば、外科的切除を考慮すべきである⁸⁾。

オクトレオチド持続皮下注射療法にはいくつかの問題がある。まず、本邦において高インスリン血症に対して保険適応は認められておらず、適応外使用の問題がある。さらに、持続皮下注射に必要なポンプに関しても本来であればインスリンを投与するための医療機器であり、適応外使用である。よって、有害事象の発生時には、問題が生じる可能性がある。これに対し平成25年度から高インスリン血症性低血糖症に対するオクトレオチド持続皮下注射法のレジストリ登録事業が立ち上がっており、有効性、安全性の確認と保険診療認可への取り組みが始まっている⁹⁾。早期発見と適切な治療により、神経学的後遺症を防ぐことができる疾患であり、今後の研究が期待される。

【結語】

今回、我々は先天性高インスリン血症の1男児例を経験した。遺伝子解析で K_{ATP} チャネルの遺伝子変異を認め、先天性高インスリン血症に対し、オクトレオチド持続皮下注射療法は安全かつ有効で、在宅管理に移行することができた。その後の治療方針にも有用な情報が得られることから、ジアゾキサイド不応性高インスリン血症を認める際には、積極的な遺伝子検査と適切な投薬が重要であると考えられた。

【文献】

- 1) Arnoux JB, Verkarre V, Saint-Martin C, et al. Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis* 6:63, 2011
- 2) Yorifuji T, Kawakita R, Hosokawa Y, et al. Efficacy and safety of long-term, continuous subcutaneous octreotide infusion for patients with different subtypes of KATP-channel hyperinsulinism. *Clin Endocrinol (oxf)* 78:891-87, 2012
- 3) 松原康策, 和田珠希, 依藤亨, 他. 3年間の持続皮下注射により膵手術を回避できた先天性高インスリン血症. *日本小児科学会雑誌* 115:1445-1450, 2011
- 4) 長谷川奉延, 田中敏章, 神崎晋, 他. 高インスリン血症性低血糖症の診断と治療ガイドライン. *日本小児科学会雑誌* 110:1472-1474, 2006
- 5) Volpe JJ. Hypoglycemia and brain injury. *Neurology of the Newborn*, fifth edition, Saunders Elsevier: 591-618, 2008
- 6) Su J, Wang L. Research advances in neonatal hypoglycemic brain injury. *Trend Pediatr* 1:108-115, 2012
- 7) Mohamed Z, Arya VB, Hussain K. Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia: Genetic Mechanisms, Diagnosis and Management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 4:169-181, 2012
- 8) Thornton PS, Alter CA, Katz LE et al. Short- and long-term use of octreotide in the treatment of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr* 123:637-43, 1993
- 9) 先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド皮下注射療法レジストリ (SCORCH レジストリ). オンライン <http://byouin-city-osaka.jp/> (2013年11月6日現在)

EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH) に対し血漿交換を併用した二例

Two cases with Epstein-Barr Virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis treated with a combination of plasma exchange

金山 拓誉¹⁾, 定村 孝明¹⁾, 永井 功造¹⁾³⁾, 西 眞範¹⁾, 岩井 艶子¹⁾, 岩井 朝幸¹⁾, 川人 智久²⁾
Takuyo Kanayama¹⁾, Takaaki Sadamura¹⁾, Kouzou Nagai¹⁾³⁾, Masanori Nishi¹⁾, Tuyako Iwai¹⁾, Asayuki Iwai¹⁾,
Tomohisa Kawahito²⁾

国立病院機構四国こどもとおとなの医療センター 小児科¹⁾, 同小児心臓血管外科²⁾, 佐賀大学医学部小児科³⁾
Department of Pediatrics¹⁾, Department of Pediatric Cardiovascular Surgery²⁾,
Shikoku Medical Center of Children and Adults,
Faculty of Medicine, Saga University³⁾

要旨

症例 1 は 1 歳 8 か月の女児で、ガンマグロブリン (IVIG), デキサメタゾン (DEX) 投与するも肝不全と DIC が急速に進行。血漿交換を施行し、寛解に至った。症例 2 は 2 歳 7 か月の男児で、IVIG, DEX, シクロスポリン (CyA), エトポシド (VP-16), 更には CHOP 療法を施行するも反応不良で、突然の心肺停止の蘇生後に血漿交換を行った。高サイトカイン血症は改善したが、その後多臓器不全が進行し救命できなかった。血漿交換は全身状態の悪い児にも比較的 safely に施行することができ、重症の HLH に対し有効な治療オプションと考えられた。

[四国こどもとおとなの医療センター医学雑誌 1: 51 ~ 55, 2014]

キーワード: EBV-HLH, 血漿交換, 高サイトカイン血症

I はじめに

EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症 (Epstein-Barr Virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: EBV-HLH) は、HLH の中でも頻度が高く、また重症例も多いとされている。プロトコール治療不応例も少なからず存在し、病勢が急激である場合、血漿交換 (Plasma exchange: PE) も治療の選択肢とされている。今回我々は、血漿交換を併用して治療を行った EBV-HLH の 2 例を経験したので、報告する。

II 症例

【症例 1】 1 歳 8 ヶ月, 女児.

主訴: 血漿交換目的の転院

既往歴: 特記事項なし

家族歴: 特記事項なし

現病歴: 某年 7 月 7 日, 発熱が 6 日間続いたため近医で血液検査を施行され、血小板数 $1.1 \text{ 万} / \mu\text{l}$ と異常値を認め、前医に入院となった。ヘモグロビン 9.0 g/dl , 血小板数 $1.6 \text{ 万} / \mu\text{l}$ と 2 系統の血球減少, 肝機能異常, 更

には DIC を認めた。ガンマグロブリン (IVIG) 1 g/kg 投与, RCC・PC・FFP 輸血を行われたが改善なく、第 2 病日に骨髓穿刺を施行され、血球貪食像を認めた。HLH と診断され、デキサメタゾン (DEX) 投与も行われたが肝機能障害や凝固異常が増悪し、第 3 病日に、血漿交換を施行するため当院に転院となった。

入院時現症: 意識レベルは JCS で II -30, GCS で E2V3M4. 心拍数 120bpm, 血圧 128/77mmHg, 呼吸数 56rpm, SpO2 96%(酸素 5l/min 投与下). 頸部・腋窩・鼠径部にリンパ節腫脹を認めず。心音は整で心雑音なし。右肺野に湿性ラ音を聴取したが、換気良好であった。腹部は軽度膨満しており腸蠕動音は低下、肝臓を 5cm 触知したが脾臓は触知しなかった。歯肉出血を認め、下肢に紫斑が散在していた。

検査結果: 主な血液検査結果を表 1 に示す。また、骨髓穿刺にて血球貪食像を認めた (写真 1)。HLH-2004 診断基準 8 項目 (後述) のうち、脾腫以外の 7 項目は満たしており、HLH と診断。EBV-PCR 陽性であり、EBV-HLH と確定した。

表 1 症例 1 の検査結果

WBC	7530 /ul	T-Bil	3.19 mg/dl	PT	(凝固せず) sec
Band	6 %	D-Bil	2.38 mg/dl	APTT	64.3 sec
Seg	11 %	AST	1700 IU/l	fib	26 mg/dl
Lym	79 %	ALT	264 IU/l	D-dimer	36 mg/ml
Mono	3 %	TP	6.5 g/dl	ferritin(FRN)	167239 ng/ml
Eos	0 %	ALB	2.6 g/dl	sIL-2R	26190 U/ml
Baso	0 %	LDH	13924 IU/l	NK 細胞活性	8 %
RBC	282×10^4 /ul	TG	367 mg/dl	EBVCA-IgM	10 倍未満
Hb	8.1 g/dl	T-chol	154 mg/dl	EBVCA-IgG	80 倍
Ht	22.8 %	CRP	2.35 mg/dl	EBV EA-IgG	10 倍未満
MCV	80.9 fl	Na	140 mEq/l	EBV EA-IgG	10 倍未満
Ret	0.4 %	K	3.1 mEq/l	EBNA	10 倍未満
Plt	5.1×10^4 /ul	Cl	106 mEq/l	EBV-PCR	$3.6 \times 10^3/10^6$ WBC
		BUN	10.8 mg/dl		
		Cr	0.26 mg/dl		
		Glu	123 mg/dl		

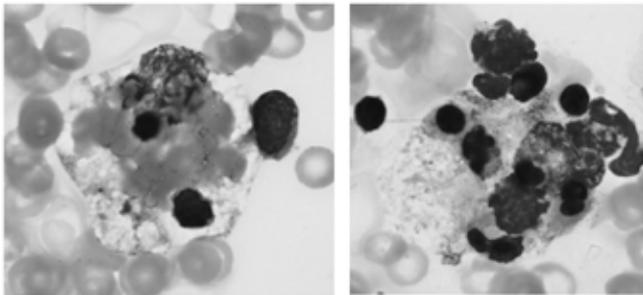


写真 1 症例 1 の骨髓像. 血球貪食像を認める.

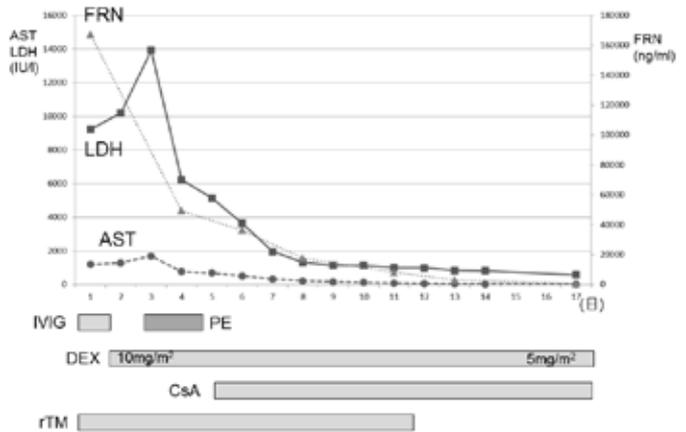


図 1 症例 1 の経過

入院後経過 (図 1): 入院日より, 血漿交換を開始した (約 50ml/kg/day). DEX 10mg/m² の投与は続行し, DIC に対してはトロンボモデュリンアルファ (rTM) の投与を開始した. 意識レベルが低下しており, また血漿交換時の体動を懸念し, 人工呼吸管理を開始した. カテーテル挿入部からの出血が持続し, 連日 RCC, FFP, PC の輸血を必要とした. 血漿交換時に一時的ではあったが血圧の上昇 (最高時, 収縮期圧 180mmHg) がみられ, また検査所見もやや改善を認めたため, 血漿交換は 2 日間で終了した. 第 3 病日からはシクロスポリン (CsA) 3mg/kg/day の点滴静注を開始した. 第 5 病日に人工呼吸管理終了. DIC・出血傾向も第 6 病日頃から改善を認めた. AST, LDH, フェリチンなども順調に低下を認めた. なお, 上記の加療で改善傾向であったため, エトピシド (VP-16) は投与しなかった.

第 15 病日から DEX 5mg/m² に減量したが再燃なく, 第 17 病日に前医に転院となった. その後も再燃を認めず, 経過は良好である.

【症例 2】 2 歳 5 ヶ月, 男児

主訴: 発熱, 頸部リンパ節腫脹, 肝機能異常

既往歴: 1 歳時に細菌性肺炎にて 4 回入院歴あり. 基礎疾患の精査は行われていない.

家族歴: 特記事項なし

現病歴: 某年 9 月 17 日より 38℃ 台の発熱, 頸部リンパ節腫脹が出現した. 翌 9 月 18 日, 近医を受診. 血液検査を施行され肝機能異常も認められたため, 精査加療目的に当院に紹介入院となった.

入院時現症: 体温 39.3℃, 心拍数 132bpm. SpO₂ 100% (室内気). 咽頭に発赤あり, 扁桃に白苔が付着していた. 頸部・鼠径に小豆大~母指頭大のリンパ節を触知した. 心音は整, 心雑音なし. 右中下肺野に湿性ラ音を聴取した. 腹部は平坦・軟で腸蠕動音は正常だが, 肝臓を 3~4cm 触知した. 脾臓は触知しなかった. albinism を認めた.

表2 症例2の検査結果

WBC	16960 /ul	T-Bil	0.43 mg/dl	PT	13.9 sec
Band	16 %	AST	102 IU/l	APTT	41.4 sec
Seg	21 %	ALT	70 IU/l	FDP	4.8 μg/ml
Lym	40 %	TP	8.2 g/dl	ferritin(FRN)	311.7 ng/ml
Aty-L	21 %	ALB	3.2 g/dl	sIL-2R	11300 U/ml
Mono	2 %	LDH	453 IU/l	NK細胞活性	18 %
Eos	0 %	TG	80 mg/dl	EBVCA-IgM	10 倍未満
Baso	0 %	T-chol	53 mg/dl	EBVCA-IgG	40 倍
RBC	455 × 10 ⁴ /ul	CRP	5.36 mg/dl	EBV EA-IgG	10 倍未満
Hb	12 g/dl	Na	135 mEq/l	EBNA	10 倍未満
Ht	34.8 %	K	4.2 mEq/l	EBV-PCR	1.8 × 10 ⁵ /10 ⁶ WBC
MCV	76.5 fl	Cl	103 mEq/l		
Plt	18.9 × 10 ⁴ /ul	BUN	6.1 mg/dl		
		Cr	0.24 mg/dl		
		Glu	91 mg/dl		

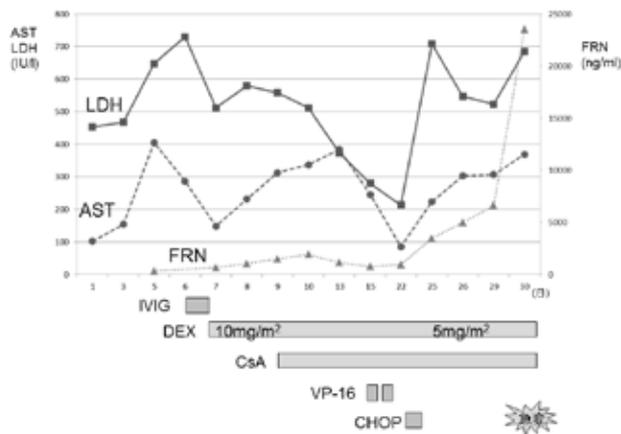


図2 症例2の経過-1(急変前)

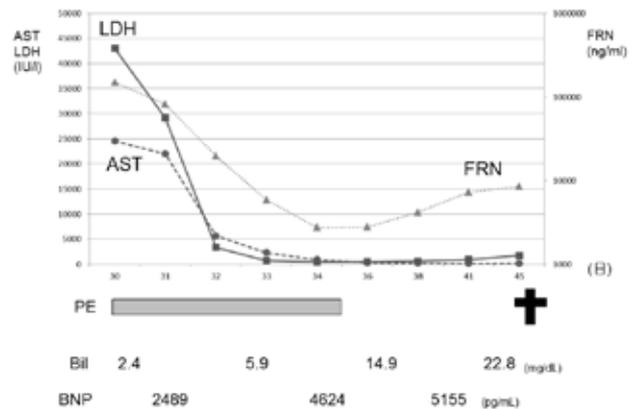


図3 症例2の経過-2(急変後)

検査結果：主な血液検査結果を表1に示す。Chédiak-Higashi 症候群を疑わせるような好中球内の巨大顆粒は認めず。胸部レントゲンでは、両側下肺野に浸潤影を認めた。

入院後経過(図2,3): 理学所見と肝機能異常などから伝染性単核球症を疑った。また、胸部レントゲンから細菌性肺炎を合併していると考え、抗生剤の静注を開始した。しかしその後も高熱が続き、脾腫も出現し、血球減少や肝機能異常が進行した。骨髄穿刺を施行したところ、血球貪食像を認め、HLH 診断基準も8項目中7項目合致(NK細胞活性の低下以外)し、EBV-PCR陽性であったため、EBV-HLHと診断した。第6病日にIVIG 1g/kg、第7病日からDEX 10mg/m²の投与を開始した。しかし反応不良であり、第9病日よりCsA 3mg/kg/day、第15・18病日にはVP-16 150mg/m²の投与も追加した。肝機能異常やLDH高値は一旦改善したが高熱が続き、第22病日よりCHOP療法(シクロホスファミド750mg/m²、ドキシルビシン50mg/m²、ビンクリスチン1.4mg/m²、プレドニゾン50mg/m²・5日間)を施行した。しかし、なお

も発熱が続き、ASTやフェリチンも増加した。これらの治療による骨髄抑制のため、追加治療は行えずDEX、CsA投与を続行していたが、第30病日の早朝に急速に全身状態が悪化し、心肺停止となった。この時、フェリチンは23510ng/dlと前日に比べて急激に上昇していた。心肺蘇生を施行し、心拍は再開したが、依然骨髄抑制からは回復しておらず、高サイトカイン血症に対する治療として血漿交換を選択した。なお、同日の夕方にはフェリチンは149480ng/dlと更に上昇しており、時間単位で高サイトカイン血症が急速に進行したものと考えられた。初日は約50ml/kgを交換したが、心肺蘇生後にも関わらず特に有害事象なく血漿交換を施行することができたため、翌日からは交換血漿量を約100ml/kgとした。フェリチンやAST、LDHなどは低下し、血漿交換は第34病日で終了(計5日間施行)した。しかし、肝不全・心不全・ARDSなど多臓器不全が進行し、更なる治療を行うことはできず、第45病日に永眠された。なお、本症例では、頻回の肺炎の既往があることやalbinismを認めたことから、

何らかの基礎疾患を有していた可能性が高く、その検索のために、家人の同意を得てゲノム中の全エクソンシーケンスを解析中である。

III 考察

HLHは、何らかの原因によりT細胞やマクロファージが異常活性化し、高サイトカイン血症を呈することがその本態と考えられている^{1,2)}。血管内皮細胞の活性化や障害(凝固・線溶系の異常)、血球減少、肝・腎などの多臓器障害をきたし、骨髄をはじめとするリンパ網内系組織では組織球の増殖と血球貪食細胞が観察される。

HLHはその原因から、一次性(遺伝性)と二次性に分類され、二次性HLHはウイルス感染をはじめとした感染症や、悪性腫瘍(特に悪性リンパ腫)、膠原病や薬剤などに続発する。二次性HLHの内、小児においては半数以上が感染症に続発するものであるが、中でも病原体として最も多いのがEBVであり、EBV-HLHと呼ばれている。

診断基準としては、国際治療研究であるHLH-2004プロトコルの診断ガイドラインが国際的に用いられており³⁾、一次性HLHに一致する遺伝子異常(perforin, Munc13-4など)があるか、①発熱、②脾腫、③2系統以上の血球減少(好中球数 $<1000/\mu\text{l}$, Hb $<9.0\text{g/dl}$, Plt $<10\text{万}/\mu\text{l}$ のうち2つ以上)、④高トリグリセライド血症($>265\text{mg/dl}$)または低フィブリノーゲン血症($<150\text{mg/dl}$)、⑤骨髄、脾臓、またはリンパ節で血球貪食像を認め、悪性所見は認められない、⑥NK細胞活性低値または欠損、⑦血清ferritin $>500\text{ng/ml}$ 、⑧血清sIL-2R $>2400\text{U/ml}$ 、の8項目のうち5項目を満たせば診断してよいことになっている。血球貪食はあくまで所見の一つであり、病初期には血球貪食像が認められなくても、臨床所見と特徴的な検査所見からHLHが強く疑われる場合には、治療介入を優先すべきとされている。

HLHの本態は高サイトカイン血症であるため、その治療は免疫抑制剤や化学療法により高サイトカイン血症を抑えることが基本となる。また、原因や基礎疾患に対する治療や、血球減少による感染や出血、DIC、多臓器不全などの合併症の管理も重要である。ただし、その重症度は症例により様々で、無治療でも自然軽快するものから、治療に抵抗性を示したり再燃を繰り返したりする重症例まで多岐にわたる。二次性HLHで、発熱、血球減少、肝障害、電解質異常が軽度で臓器浸潤がない例は予後良好と考えられ、ステロイド特にDEXが有効で、ステロイド単独で改善することも多い。IVIgも有効であるとされている。しかし、高熱が持続し、臓器障害やDICの合

併を有する症例は、時期を逸さずに免疫抑制薬や抗腫瘍薬を投与する必要がある。HLH-2004では、DEX, CsA, VP-16の併用療法が推奨されている³⁾。VP-16を投与せずとも軽快する症例も相当数存在するが⁶⁾、これらの治療を全て行っても抵抗性を示したり、急性期を乗り切っても再燃を繰り返す場合があり、特にEBV-HLHでは他のHLHに比べその頻度が高いとされている。このような重症例は生命予後が悪く、多剤併用療法(CHOP療法など)に移行し、多剤併用療法で治癒が期待できない場合は造血幹細胞移植へと進むべきである。

但し、高サイトカイン血症による細胞・組織障害は時間単位で進行し、急激な経過をとることがあり、このような場合に血漿交換が治療のオプションとして考慮される^{4,5,7)}。血漿交換施行後に血中の炎症性サイトカインは低下し、除去される血漿にもサイトカインが含まれると言われている。交換する血漿量に関しては、循環血漿量と同等の置換(約 50mL/kg)にて交換率は約66%、2倍量(約 100mL/kg)では約82%になるとされており、重症度に応じて $50\sim 150\text{mL/kg}$ をFFPで置換する。

血漿交換の問題点としては、どのような症例に対してどのタイミングで導入するのかに関して確立した基準がない点や、特に小児の場合はブラッドアクセスの確保が必ずしも容易ではない点などが挙げられる。

また、血漿交換は根治治療ではないが、高サイトカイン血症極期の臓器障害を抑え、根治治療の効果が発現するまでのbridging therapyとしての意義は大きいと考えられている。自験例でも、症例1では適切なタイミングで血漿交換施行に踏み切り、ピークを乗り切った後はVP-16の投与もせず、DEX, CsAの2剤のみで寛解している。症例2でも、血漿交換導入によって高サイトカイン血症自体のピークは越えることができたと考えられた。しかし、多臓器不全が進行し、救命することはできなかった。後方視的にみても、症例2において血漿交換を導入する適切なタイミングは不明であるが、より早い段階で血漿交換により一旦サイトカインを血中より除去し、その後改めて根治治療に橋渡してきた可能性は考えられた。

症例1は意識障害を認め全身状態も不良であり、また症例2は心肺蘇生後であったにも関わらず、2例とも大きな有害事象はなく血漿交換を施行することができた。標準治療不応例や、急激に状態が悪化している場合には、血漿交換は比較的安全に施行でき、一定の効果を期待できる治療オプションと考えられる。今後、更なる症例の集積がなされ、血漿交換の適応やタイミングが確立することが望まれる。

本論文の要旨は、第91回日本小児科学会香川地方会(2012年12月、高松)において発表した。

【参考文献】

- 1) 河敬世：血球貪食症候群の診断と層別化治療。別冊「医学のあゆみ」血液疾患 state of arts Ver3, 医歯薬出版株式会社 :684-687, 2005
- 2) 河敬世：血球貪食症候群の新たな展開。総合臨牀 58:1759-1763, 2009
- 3) Henter JI, Horne A, Arico M et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 48:124-131, 2007
- 4) Imashuku S, Tabata Y, Teramura T et al: Treatment strategies for Epstein-Barr Virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH). *Leukemia and lymphoma* 39:37-49, 2000
- 5) 十河剛, 日衛嶋栄太郎, 小松陽樹, ほか: ウイルス関連血球貪食症候群。小児科診療 71: 2147-2154, 2008
- 6) Shiraishi A, Ohga S, Doi T et al: Treatment choice of immunotherapy or further chemotherapy for Epstein-Barr Virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr blood cancer* 59:265-270, 2012
- 7) Matsumoto Y, Naniwa D, Banno S et al: The efficacy of therapeutic plasmapheresis for the treatment of fatal hemophagocytic syndrome: two case reports. *Ther Apher* 2:300-304, 1998

カルバマゼピン内服中にクラリスロマイシンを併用し中毒症状をきたした1例

A case of Carbamazepine toxicity after starting Clarithromycin

井上 健司¹⁾, 藤原 由美²⁾, 永井 盛博²⁾, 松岡 舟²⁾, 桐野 友子²⁾, 遠藤 彰一²⁾

Kenji Inoue, Yumi Fujihara, Shigehiro Nagai, Shizuka Matsuoka, Tomoko Kirino, Shoichi Endo

四国こどもとおとなの医療センター 教育研修部¹⁾, 小児神経内科²⁾

Shikoku Medical Center for Children & Adults

Department of Clinical Training and Education¹⁾, Pediatric Neurology²⁾

要旨

症例は18歳女性。てんかんの既往があり、カルバマゼピン (CBZ) を長期内服していた。風邪症状で近医を受診し、その後意識レベル低下を来たしたため当院を受診した。当初てんかん発作が疑われていたが、カルバマゼピン血中濃度が高く、近医からの処方薬の中にクラリスロマイシン (CAM) が含まれていたことが後に判明し、相互作用によるカルバマゼピン中毒と診断した。カルバマゼピンを減量したところ血中濃度も低下し、意識レベル低下も見られなくなり軽快退院となった。CYP3A4を介した薬物相互作用はよく知られているが、具体的な症例報告は少なく、今回若干の文献的考察を含めて報告する。

[四国こどもとおとなの医療センター医学雑誌 1:56~58, 2014]

キーワード：カルバマゼピン (Carbamazepine), クラリスロマイシン (Clarithromycin), 相互作用 (interaction)

【はじめに】

カルバマゼピン (CBZ) はてんかん部分発作に対する第一選択薬であり汎用されているが、主にCYP3A4によって代謝されるため、グレープフルーツジュースなどの食品や他の薬剤との相互作用をきたすことがよく知られている¹⁾。今回、CBZ長期内服中の患者が風邪症状で他院を受診し、処方された抗菌薬を服用後、CBZによる中毒症状をきたした例を経験したので報告する。

【症例】18歳 女性

【主訴】元気がない 一日中寝ている

【既往歴】

在胎週数 40週0日 2085gで出生

3番染色体短腕一部欠損

最重度精神運動発達遅滞 (DQ:4)

日齢11日に大動脈縮窄症と心室中隔欠損に対して心内修復術

月齢11ヶ月にヒルシュスプルング病に対して手術

クレチン症に対してレボチロキシン内服中

1歳11ヶ月時にけいれん重積発作初発。その後抗けいれん薬内服を開始。

最終発作は1年前の強直間代性けいれんで、それ以降現在の処方が継続されている。

【生活歴】

最重度精神運動発達遅滞があり、四つ這いで移動は可能であるが、独歩は不可能。養護学校通学中で外出時は車椅子で移動している。言語によるコミュニケーションは不可能。普段は意識清明で表情もある。

【内服歴】

カルバマゼピン 500mg/day(10mg/kg/day), ゾニサミド 200mg/day(5mg/kg/day), クロバザム 10mg/day(0.25mg/kg/day), 酸化マグネシウム 660mg/day, レボチロキシン 75mg/day

普段の薬物血中濃度はカルバマゼピン 7.3 μg/ml, ゾニサミド 25.8 μg/ml, クロバザム 41ng/ml, デスメチルクロバザム 1153ng/ml程度 (受診1年前)

【現病歴】

当院受診6日前より咳嗽、鼻汁を認めたため近医受診し、鎮咳去痰薬、CAMを処方された。内服後、翌日から食欲低下を認め、何かをしても急に意識が低下するような感じで後ろに倒れこみ、そのまま入眠するという傾眠傾向を示すようになった。2日ほどで呼吸器症状とともに回復し、鎮咳去痰薬などの内服を中止した。しかしその後も発作的に意識レベルが低下し、傾眠するという症状を1日1~3回ほど繰り返したため、当院外来受診となった。外来受診時にも最初は車椅子の上ではしゃい

ていたが、急に傾眠傾向を示し、呼びかけに対する反応はなく、痛み刺激に対しては少し手を動かす程度という発作的な意識レベル低下を認めたため、てんかん発作を疑い入院となった。

【入院時現症】

身長 136.8cm, 体重 42.1kg
 体温 37.1 度, 脈拍 93 回 / 分, SpO2 100% (室内空気下),
 呼吸数 28 回 / 分
 意識清明, 心音・呼吸音, 腹部に異常を認めず
 項部硬直なし, Kernig 徴候なし

【入院時検査所見】 血算, 生化学, 凝固機能, 血液ガスに異常所見は認められなかった (表1)。

【経過】

入院後、意識は清明で四肢運動も活発であったため、意識レベル低下はけいれん発作によるものと考えビデオ脳波同時記録を行ったが、発作波は認められなかった。入院時検査で CRP 軽度上昇が認められたが、すでに呼吸器症状は見られなかったため炎症後反応と考え、輸液のみで経過観察した。翌朝 (day2), 体動は見られるも刺激に対する反応に乏しくなるというエピソードが認められたため、頭蓋内病変検索のため頭部 MRI を撮影したが異常所見は認められず、MRI 検査中に意識は回復した。その後入院時の血液検査で CBZ 血中濃度が 14.7 μg/ml と高値であることが判明し、さらに風邪で近医受診時に CAM を処方され服用していたことが確認できたため、意識レベル低下は CBZ の中毒症状によるものと考え、CBZ 内服を 500mg/day から 400mg/day へ減量した。翌日 (day3) から意識レベル低下は見られなくなり、day5 の検査で CBZ 血中濃度は 5.9 μg/ml と低下を確認。その後意識レベル低下はなくなり、CBZ 内服を 500mg/day に戻し、経過観察後、退院となった。

【考察】

生体内に投与された抗けいれん薬は消化管で吸収され、血液脳関門を経て標的臓器である脳へ分布し薬理効果を発揮、その後は肝臓で代謝され腎臓で排出される。近年この過程には薬物代謝酵素チトクローム P450 各種分子種と薬物トランスポーターの関与が明らかになっている。

チトクローム P450 (CYP) は肝ミクロゾームに高濃度に分布する酵素で、主な役割は脂溶性化合物の解毒である。薬剤代謝に関わる CYP は分子多様性、広い基質特異性、外来性異物による誘導、性差・種差・系統差などの特徴が見られる¹⁾。

(1) 分子多様性: CYP はヒトでは 10 種類以上確認されており、そのうちヒトの医薬品の代謝で重要なものは CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 の 6 種類である。CBZ は CYP3A4, CYP2C8, CYP1A2 で代謝され、CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4 の活性を高めることが知られている²⁾。

(2) 広い基質特異性: 酵素の特徴は高い基質特異性であるが、肝ミクロゾームの CYP に関してはそれが当てはまらず、1 種類の CYP が複数の反応の触媒となりえたり、様々な化合物を基質とすることがわかっている。また複数の CYP が同一の反応を触媒することもある。

(3) 外来性異物による誘導: 薬剤や食物など外来性異物により、CYP 自体が誘導もしくは阻害される。

(4) 性差・種差・系統差: 薬の薬効や副作用の出現に関しては性別、人種などで差があることが知られているが、その一因として CYP の含量や遺伝子型が異なっていることがあげられる。以上の CYP の特徴が、この酵素群で代謝される薬物の相互作用および血中濃度の設定をより複雑なものにしている。

表1 入院時検査データ

血算		生化学				血液ガス (静脈血)	
WBC (Stab)	8170 / μ l	AST	21 IU/l	Na	132 mEq/l	pH	7.384 mmHg
(Seg)	19 %	ALT	25 IU/l	K	4.0 mEq/l	pCO2	34.8 mmHg
(Mono)	54 %	LDH	146 IU/l	Cl	102 mEq/l	HCO3-	20.3 mmol/l
(Lymp)	4 %	ALP	355 IU/l	Ca	9.0 mg/dl	Glc	109 mg/dl
RBC	23 %	T.Bil	0.41 mg/dl	IP	1.9 mg/dl	Lac	13 mg/dl
Hb	419 万 / μ l	TP	8.0 g/dl	CRP	2.10 mg/dl	BE	-3.6 mmol/l
Ht	10.2 g/dl	Alb	4.1 g/dl	BS	107 mg/dl		
MCV	34.1 %	BUN	8.1 mg/dl	T-cho	155 mg/dl		
MCH	81.4 fl	Cre	0.49 mg/dl	FreeT4	1.07 ng/dl		
MCHC	24.3 pg			FreeT3	2.84 pg/ml		
Plt	29.9 g/dl			TSH	0.04 μ IU/l		
	20.6 万 / μ l						
凝固機能		薬物血中濃度					
PT-INR	1.02	カルバマゼピン		ゾニサミド		クロバザム	
APTT	27.3 秒	14.7 μ g/ml		26.7 μ g/ml		147 ng/ml	
				デスメチルクロバザム		2107 ng/ml	

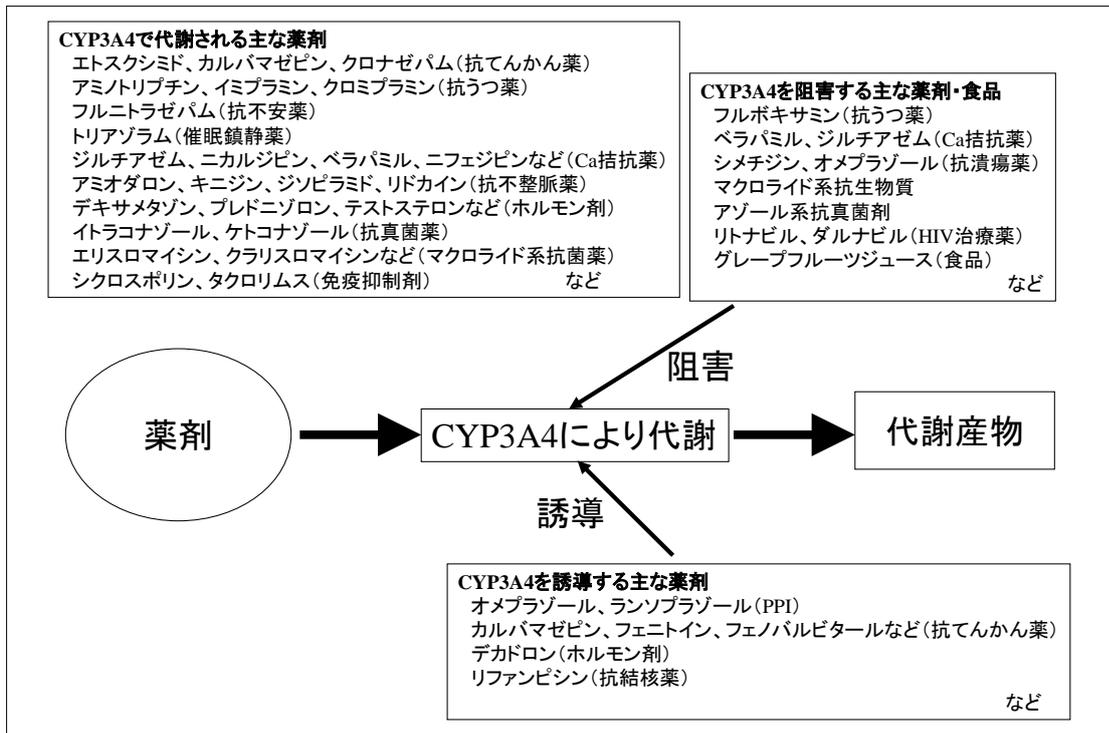


図1 CYP3A4に影響を与える薬剤²⁾

カルバマゼピン (CBZ) は部分てんかんに対する第一選択薬で、頻繁に使用されているが、主たる代謝経路が多くの薬物が代謝される CYP3A4 であること、及び自己酵素誘導作用等のため、血中濃度のコントロールが難しい薬物である。特に、CYP3A4 阻害作用を持つ薬剤と併用すると、CBZ の代謝が阻害され血中濃度が上昇し、倦怠感、めまい、失調症、吐き気などの中毒症状を呈する可能性がある。CBZ の場合、有効治療濃度は約 4 ~ 8 μ g/ml、中毒症状発現濃度は約 9 μ g/ml 以上と接近しており³⁾、相互作用による中毒症状が出現しやすい薬剤といえる。

CBZ の代謝で重要な役割を果たす CYP3A4 に関しては図 1 に示すようにその代謝、誘導、阻害に様々な薬剤が関係している。

今回の症例の場合、定期薬である抗てんかん薬の用法は変わっておらず、CBZ 血中濃度上昇は併用薬の CAM の影響が考えられる。CAM はマクロライド系抗菌薬の 1 つで、異型肺炎様呼吸器感染症の第一選択薬であるが、CYP3A4 阻害作用を有し、また自身も CYP3A4 で代謝される。この CYP3A4 阻害作用によって、CBZ 血中濃度が急上昇し、意識レベル低下がみられたと考えられる。国内ではまとまった数の報告例はないが、CBZ 常用量服用中の患者 7 名に対して CAM を併用したところ、4 名に中等度から重度の CBZ 中毒症状が出現したとの症例報告がある。その際の CBZ 血中濃度は CAM 中止後と比較して約 2 倍であった⁴⁾。今回の症例では入院時検査で血中濃度は 14.7 μ g/ml と、中毒症状が出現する値であり、また普段の CBZ 血中濃度は 7 μ g/ml 程度であったことから、

約 2 倍の濃度上昇を認めている。CYP の発現に関しては個人差が大きいことから、相互作用が確認されている薬剤であっても、併用禁忌ではなく十分に注意して使用することとなっているが、中毒症状発現頻度に関してはかなり高いものと考えられるため、原則併用しないことが望まれる。やむを得ずマクロライド系抗菌薬の使用が必要なときは、構造上の違いから CYP3A4 との相互作用のない 15 員環マクロライド系抗菌薬であるアジスロマイシンを使用することが勧められる。

【結語】

カルバマゼピン長期内服中にクラリスロマイシンを併用し、カルバマゼピンによる中毒症状を来した 1 症例を経験した。中毒症状の出現頻度は高いと考えられ、原則併用しないことが望まれる。

【文献】

- 1) 三浦敏明：肝チトクローム P-450 による異物の代謝活性化, 1990, 北海道大学医療技術短期大学部紀要, 3:1-14
- 2) 兼本浩祐. てんかん学ハンドブック第 3 版：医学書院 :269-272, 2012
- 3) テグレート錠 インタビューフォーム：ノバルティスファーマ株式会社, 2010
- 4) 安井規雄, 近藤毅, 大谷浩一. Clarithromycin 併用により出現した Carbamazepine 中毒について. 臨床薬理 29:1/2 175-176, 1998

敗血症様症状で発症し診断に難渋した新生児 - 乳児消化管アレルギーの一例

case report of a 21-day-old boy who brought to hospital for septic-like symptoms and was hard to be diagnosed with ICMA (intestinal cow's milk allergy).

中村 直子, 宮城 雄一, 伊藤 敏恭, 永井 盛博, 西 眞範, 岩井 朝幸, 伊藤 道徳
Naoko Nakamura¹⁾²⁾, Yuichi Miyagi²⁾, Toshiyuki Itoh¹⁾²⁾, Shigehiro Nagai²⁾, Masanori Nishi²⁾,
Asayuki Iwai²⁾, Michinori Itoh²⁾

四国こどもとおとなの医療センター 教育研修部¹⁾, 小児科²⁾
Department of clinical training&education¹⁾, Department of pediatrics²⁾,
Shikoku Medical Center for Children and Adults

要旨

症例は日齢21の男児。下痢・全身色不良で前医を受診し当院救急搬送された。炎症反応高値であり敗血症性ショックと考え抗菌薬投与を行い症状・血液検査値ともに一時改善したが、CRP上昇を伴う発熱が再度出現した。便潜血陽性とIgE抗体の上昇から消化管アレルギーを疑い、治療乳へと変更したところ身体所見・血液検査値ともに速やかに改善した。新生児-乳児消化管アレルギーは特徴的な症状・所見に欠けることも多く、積極的に疑い治療乳を開始することも必要である。

[四国こどもとおとなの医療センター医学雑誌 1:59~62, 2014]

キーワード：新生児-乳児消化管アレルギー，発熱，IgE抗体上昇

【緒言】

新生児-乳児消化管アレルギー (intestinal cow's milk allergy, ICMA) とは新生児期から乳児期早期に人工乳または母乳を開始後に症状を認める疾患群の総称である。嘔吐・下血といった消化器症状を呈することが多いが、哺乳力減少・不活発などの非特異的症状のみの場合もあり症状は多彩である。今回診断に難渋した症例を経験したので報告する。

【症例】

日齢21男児

【主訴】

発熱，全身色不良，活気不良

【周産期歴】

在胎38週1日に自宅廊下で墜落分娩。

出生体重2596g。日齢4に体重2610gで退院。

【哺乳歴】

出生直後より混合栄養。人工ミルク(ほほえみ, 40ml × 8回/日)を追加していた。

【家族歴】

健常同胞2人，アレルギー性疾患の血縁者なし。

【現病歴】

入院前日より発熱と軟便が出現した。当日に顔色不良を認め紹介医を受診し、SpO₂ 90%前半と低下しており血液検査でpH 7.072, HCO₃⁻ 16mmol/lと代謝性アシドーシス、CRP 17.48mg/dlと炎症反応の上昇を認めた。敗血症を疑われ精査加療目的で当院小児科救急搬送され、入院となった。

【入院時身体所見】

体重 2,700g, 体温 38.1度, 心拍数 170回/分, SpO₂ 95%(酸素3L/分投与下), 血圧 85/52mmHg
大泉門:軽度陥没, 胸部:呼吸音清明, 心音整, 心雑音なし,
腹部:膨満・軟, 腫瘍触知しない, 四肢:筋緊張低下なし,
皮膚:体幹部・四肢に網状チアノーゼあり, 末梢冷感あり,
皮疹なし

【血液検査所見】

WBC 14,490/ μ l, CRP 12.49mg/dlと炎症反応上昇を認めた。Hb 7.8g/dlと正球性正色素性貧血を認めた。入院時の静脈血液ガス分析ではpH 7.351, HCO₃⁻ 17.8mmol/l, BE -6.6mmol/lとアシドーシスは改善していた。

末梢血液一般検査		生化学		静脈血液ガス分析	
WBC	14490 / μ l	TP	5 g/dl	pH	7.351
Stab	29 %	Alb	2.7 g/dl	pCO2	33.1 mmHg
Seg	26 %	AST	18 U/l	pO2	89.8 mmHg
Lymp	21 %	ALT	10 U/l	HCO3-	17.8 mmol/l
Eo	2 %	LDH	203 U/l	BE	-6.6 mmol/l
RBC	248 万 / μ l	ALP	783 U/l	Glu	72 mg/dl
Hb	7.8 g/dl	γ GTP	97 U/l	Lac	17 mg/dl
Hct	24.1 %	T-Bil	0.77 mg/dl		
MCV	97.2 fl	D-Bil	0.22 mg/dl		
MCHC	32.4 g/dl	CPK	26 U/l		
Plt	57.6 万 / μ l	BUN	18.8 mg/dl		
		Cr	0.24 mg/dl		
		UA	4.6 mg/dl		
凝固検査		Na	144 mEq/l		
PT		K	4.3 mEq/l		
PT	13.6 sec	Cl	117 mEq/l		
PT	80.7 %	Ca	9 mg/dl		
PT-INR	1.11	P	5.3 mg/dl		
APTT	29.9 sec	AMY	2 U/l		
フィブリノーゲン	412 mg/dl	フェリチン	192 ng/ml		
FDP	5.1 μ g/ml	CRP	12.49 mg/dl		
DD	0.9 μ g/ml	Fe	35 μ g/dl		
		TIBC	155 μ g/dl		
		UIBC	120 μ g/dl		

表 1. 血液検査所見 (前医で輸液, 抗生剤投与後)

【他検査所見】

胸腹部レントゲン：異常所見なし

頭部・腹部・心臓超音波検査：異常所見なし

頭部・胸部単純 CT 検査：異常所見なし

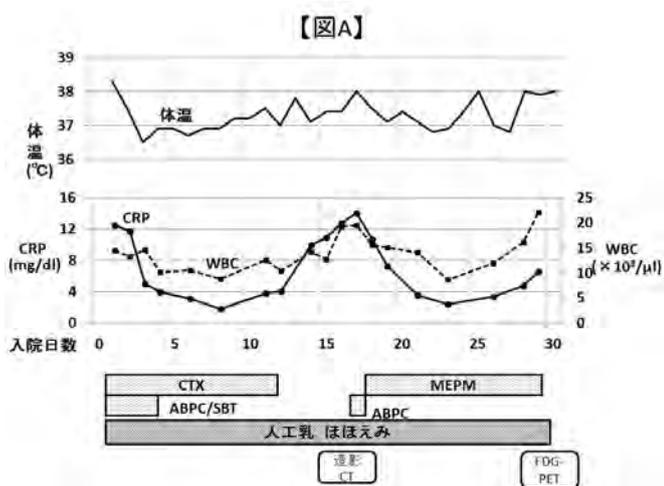
髄液検査 (来院前, 前医で施行)：細胞数 10/ μ l, 髄液糖 57mg/dl, 塗抹検査：陰性

【経過】 (図 A・B 参照)

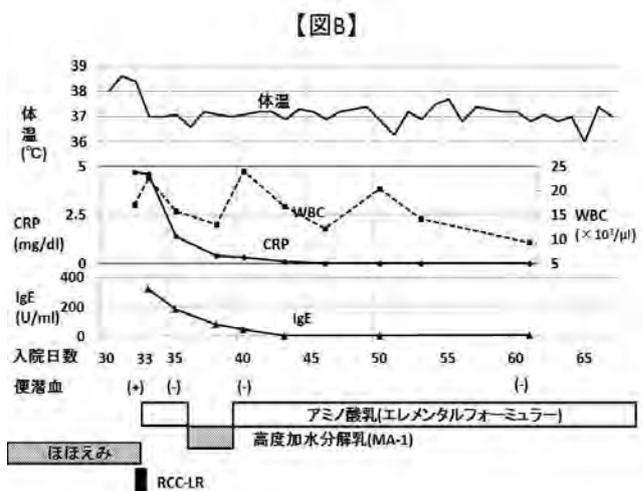
細菌感染症は否定できず CTX, ABPC/SBT の投与を開始したところ入院 2 日目には解熱し入院 12 日目に抗菌薬投与は終了とした (図 A 参照). しかし入院 14 日目より再度発熱と炎症反応上昇を認めた. 頭部・胸部・腹部造影 CT 検査を施行したが熱源を疑わせる所見を認めなかった. 湿性咳嗽を入院後より伴っており感染症の再燃と考え ABPC の投与を開始した.

しかし発熱はつづき MEPMへ変更としたが, 解熱しなかった. FDG-PET/CT を施行したが異常集積は認めなかった. 抗菌薬投与前に採取した微生物学的検査では血液・髄液・カテーテル尿検査すべて陰性であった. 非感染性の発熱と考え抗菌薬は入院 29 日目に中止し経過観察とした.

入院 32 日目に Hb 5.6g/dl まで低下し便潜血陽性 (便中 Hb 陰性, 便中トランスフェリン陽性) を認めた. また IgE 322U/ml と著明に上昇していた. 入院時より腹部膨満・全身色不良は続いており, 消化管出血を伴う全身性のアレルギー疾患として ICMA を疑い治療乳を開始した. 母乳確保は困難でありアミノ酸乳 (エレメンタルフォーミュラー) を使用した. アミノ酸乳を開始した翌日より解熱しその後 37.5℃以上の発熱を認めなかった (図 B 参照).



入院後経過 A. 治療乳開始前



B. 治療乳開始後

またCRPも低下し治療開始7日目には陰性化した。WBC・IgE抗体も同様に低下し基準値内となった。便潜血は治療開始2日後には陰性化しその後は検出されなかった(表2)。

貧血に対しては判明時に赤血球輸血を1回行い、Hbは10g/dlに保たれた。治療乳開始後に貧血の進行はなかった。アミノ酸乳を開始した後にAST 488U/l, ALT 268U/lと肝逸脱酵素上昇を認めたため、高度加水分解乳に変更としたが、症状(全身色不良、下痢)が再度出現した。アミノ酸乳を低濃度から再開としたところ、症状は消失し肝逸脱酵素の値は正常化した。順調に体重増加をみとめ症状の再燃なく、アミノ酸乳を通常濃度として入院67日目に退院とした。

後日行ったアレルゲン特異的リンパ球刺激試験(ALST)ではウシ由来精製抗原であるκカゼインとラクトフェリンが陽性であった(表3)。

負荷試験は行っていないが、治療乳により発熱・腹部膨満・消化管出血・検査値の改善を認め、ALSTの結果とあわせてICMAと診断した。

	入院時	治療乳開始前	治療乳開始18日後
IgE (U/ml)	80	322	7
牛乳特異的IgE抗体(UA/ml)	2.37 (クラス2)		0.1未満
αラクトアルブミン特異的IgE抗体(UA/ml)	2.11 (クラス2)		0.1未満
βラクトアルブミン特異的IgE抗体(UA/ml)	1.38 (クラス2)		0.1未満
カゼイン特異的IgE抗体(UA/ml)	1.52 (クラス2)		0.1未満
CRP (mg/dl)	12.49	4.7	0.01
便潜血		(+)	(-)
便中好酸球		(-)	(-)
末梢血好酸球数(%)	2	1~5	7
体重	+5.3g/日	+29g/日	+42g/日
下痢回数(回/日)	4~10		5~10

表2. 治療前後の表

アレルゲン特異的リンパ球刺激試験 (ALST)

	stimulation index (SI)		基準値
κカゼイン-ALST	1.83	陽性	1.58未満
ラクトフェリン-ALST	2.86	陽性	2.62未満
αラクトアルブミン-ALST	0.42	陰性	2.27未満

表3. ALSTの結果

【考察】

本症例では症状・検査より当初は感染症を想定して治療を行った。抗菌薬投与で一時解熱し、血液検査値は改善していたが、発熱やCRP上昇がつづき、画像検査・微生物学的検査を行ったが熱源は見当たらず、消化管出血・IgE抗体の上昇を契機にICMAを疑い治療を行うことができた。

新生児では症状が顕在化しにくく、またICMAは症状が多彩である。新生児-乳児消化管アレルギー研究会の報告では、患者の82.7%に症状は嘔吐・血便のいずれかがみられるが、発熱・無呼吸発作・発疹といった非特異的症状のみのこともあると報告されている¹⁾。他にも抗核抗体陽性・低補体血症を認め、SLE様症状を呈した一例も報告されている²⁾。血便のみで全身状態や体重増加が良好なこともあるが、10%の患者はDIC・消化管破裂・大量下血・ショックといった重症な合併症を認めている¹⁾。今回の症例では入院時の症状は発熱と下痢であった。体重増加不良は表2にあるように認めなかった。

今回の症例のように、ICMAで発熱・CRP上昇をみとめ敗血症を疑わせる臨床経過を示す症例は過去にも報告されている³⁾。通常アレルギー疾患では発熱・CRP上昇を伴うことは少ないが、ICMAでは発熱を5.6%、CRP上昇を37.1%に認めている¹⁾。文献報告ではCRP 5mg/dL以上かつ末梢好酸球数15%未満だった群では発熱が76.9%にみられており、抗菌薬の経静脈的投与が行われていたのは84.6%であった⁴⁾。このことよりICMAでは感染症との鑑別が必要な一群が存在し、新生児・乳児の発熱ではICMAを鑑別にあげておくことが大切と考えられる。

また本症例では便中好酸球は陰性で、血中好酸球の上昇は10%未満に留まっており、有症状期に提出した検査ではIgE抗体の上昇を除いて特徴的な検査所見を認めなかった。新生児-乳児アレルギー疾患研究会が作成した「新生児-乳児消化管アレルギー診断治療指針」¹⁾では特徴的な検査を記載しており参考になるが、有症状期にすぐ検査可能な検査の陽性率は高くない。末梢血好酸球の上昇(>5%)は60-70%の患者で見られるが¹⁾、好酸球数0-5%と上昇を認めない症例も20%程度存在している¹⁾⁵⁾。便中好酸球陽性を示すのは66.7%程度である¹⁾。牛乳特異的IgE抗体上昇は33.8%が初発時にクラス1以上の陽性となる¹⁾。経過中に上昇するものを含めると90%程度が陽性となるが多くはクラス2以下である⁵⁾。しかしICMAの機序は非IgE依存性の細胞性アレルギーが主体とされており、必ずしも陽性となるとは限らない¹⁾⁵⁾⁶⁾。牛乳蛋白に対するALST上昇は88%と比較的高い陽性率を示す⁶⁾が、外部検

査機関への委託となり急性期の診断には向かない。腸粘膜細胞診は診断的価値が高いが、未熟児・新生児の消化管内視鏡検査・麻酔管理が可能な施設に限られており実施されている施設は少ない。特徴的な検査項目が陰性であっても本疾患を否定はできないことをしておく必要がある。以上より ICMA の症状は多彩で検査は補助的であることから、除去試験での症状消失をみる診断的治療を試みることも大切と考えられる。

日本では 1990 年の終わり頃から症例報告が急増している。発生率は全国のハイリスク新生児施設を対象とした症例集積研究や東京都の全数調査で 0.21% と報告されている¹⁾が、数ヶ月で耐性を獲得することも多く、診断がつかず自然軽快した症例も含めると、発生率ももっと多いのではないかと推測されている。ICMA の特徴・知識が広く認知されることが望まれる。

【結語】

ICMA は特異的な症状・検査所見に欠けることが多く積極的に疑うことが重要である。また疑えば検査所見がそろわなくても、まず治療乳を開始し症状消失を確認することが大切である。

【文献】

- 1) 新生児 - 乳児アレルギー疾患研究会：新生児 - 乳児消化管アレルギー診断治療指針。2011 年 7 月 1 日改訂
- 2) 小野真喜子，斎藤潤，吉田隆實，他。SLE 様症状を呈した IgE 抗体非依存牛乳アレルギーの 1 例。日本小児科学会雑誌 108：1222-1225，2004
- 3) 羽田伊知郎，岡本さつき，武田良淳，他。多彩な症状を呈した新生児消化管アレルギーの 2 症例。小児科臨床 66：2122-2128，2013
- 4) 木村光明，西庄佐恵，田口智英，他。乳児早期消化管型牛乳アレルギーにおける CRP 上昇と好酸球上昇との関係。日本小児アレルギー学会誌 23：580，2009
- 5) 木村光明，西庄佐恵，王茂治。消化器症状を主とする乳児の牛乳アレルギーの臨床像と検査値について。日本小児科学会雑誌 112：1787-1793，2008
- 6) 木村光明。乳児早期消化管型牛乳アレルギーにおけるアレルギー特異的リンパ球刺激試験 (ALST) の有用性。日本小児アレルギー学会誌 23：25-33，2009

大殿部の化膿性筋炎の1例

Pyomyositis of the gluteal muscle: a case report

脇田 沙織¹⁾, 横井 広道²⁾, 岡田 隆文³⁾Saori Wakita¹⁾, Hiromichi Yokoi²⁾, Takafumi Okada³⁾独立行政法人国立病院機構四国こどもとおとなの医療センター 教育研修部¹⁾, 同小児整形外科²⁾, 同小児科³⁾Department of Clinical Training and Education¹⁾, Department of Paediatric Orthopedics²⁾, Department of Pediatrics³⁾,
Shikoku Medical Center for Children and Adults

要旨

発熱，熱感，疼痛を伴う右下肢の腫脹で発症した化膿性筋炎の1例を経験したので報告する。入院4日目のMRIにて右大殿筋の化膿性筋炎と診断し，膿瘍形成を伴っていた。CTXの静脈内投与では症状が改善せず，最終的にはTAZ/PIPC + VCMの2剤併用によって軽快した。本症例の起病菌は同定できなかった。我が国における小児の化膿性筋炎は，10歳前後に多く，約9割が骨盤周囲の筋に発症している。起病菌はMSSAが最多であるが，MRSAの報告例もあり，また1/3の症例で起病菌は不明である。早期であれば抗菌薬の静脈内投与のみで治癒が可能であるが，原因菌を同定し最適な抗菌薬を選択するためには，初診時の積極的な画像検査と血液培養および膿瘍形成があれば穿刺液検体の採取が重要である。

[四国こどもとおとなの医療センター医学雑誌 1:63～66, 2014]

キーワード：化膿性筋炎 (pyomyositis), 大殿筋 (gluteus maximus muscle), 膿瘍 (abscess)

【はじめに】

化膿性筋炎は骨格筋に発症する細菌感染症である。標準的には抗菌薬の静脈内投与で治癒が可能だが，化膿性関節炎との鑑別が困難で，確定診断に時間を要する場合がある¹⁾。われわれは，初診時は化膿性関節炎が疑われたものの，その後の画像検査などによって大殿筋に発症した化膿性筋炎と診断できた1例を経験したので報告する。

【症例】

患者：6歳女児

主訴：発熱，右下肢痛

既往歴：ダウン症候群，Fallot四徴症（生後5ヵ月時に心内修復術）

現病歴：第一病日の昼に発熱と右下肢の痛みがあり，近くの小児科を受診，帰宅となったが，同日夜間に症状が増悪し，近医総合病院を受診した。血液検査で白血球 $13,900/\mu\text{l}$ ，CRP 1.95mg/dl と軽度上昇しており，化膿性股関節炎を疑われ，経口第三代セフェム系抗菌薬（CFPN-PI）などを処方された。翌日当院小児整形外科を紹介受診し，精査加療目的に同科入院となった。外傷歴はなかった。

入院時所見：意識清明，体温 38.3°C ，右股関節は軽度屈曲位で，運動痛が強いため歩行困難であった。右殿部の腫脹，硬結，熱感を認めた。

血液検査：WBC $13,180/\mu\text{l}$ （Neut 92.1%，Lym 3.5%），RBC $543 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，Hb 18.7g/dl ，Plt $13.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，AST 27U/l ，ALT 11U/l ，LDH 213U/l ，CRP 4.36mg/dl

経過：初診時の股関節エコーで関節水腫が疑われたために関節穿刺を行ったが，浸出液や膿は吸引されなかった。骨盤部MRIの撮影を試みたが，鎮静薬投与でも入眠できず，静止維持ができなかったため撮影は断念した。確定診断を得られないまま，第三世代セフェム系抗菌薬（CTX） 100mg/kg/day の静脈内投与を開始した。入院3日目に撮影された骨盤部MRI（図1）ではT2強調画像で右の大殿筋に腫脹とその周囲の炎症を示唆する高信号，さらに筋内には膿瘍と思われる腫瘍影を認め，膿瘍形成を伴う化膿性筋炎と診断した。その他に関節の水腫や骨髄炎を疑う所見は認めなかった。CTXの投与開始から4日目になっても，症状と血液検査所見に改善が認められなかったため，血液培養を採取し，CTXでカバーできていないMRSA，嫌気性菌，緑膿菌などを考慮して β

ラクタマーゼ阻害剤配合抗菌薬 (TAZ/PIPC) 112.5mg/kg/dose × 3回/日と抗MRSA薬 (VCM) 20mg/kg/dose × 3回/日の2剤に変更した。その後一時的に発熱がみられたものの、解熱傾向が得られ、殿部の腫脹も軽減した。入院12日目には座位が可能となった。入院14日目にフォローアップ目的で造影X線CT(図2)を施行したところ、大殿筋付近に膿瘍形成を示唆する ring enhancement とその周囲の造影効果を認めたが、臨床症状が改善傾向

で、家族の侵襲的処置は避けたいとの意向もあり、膿瘍穿刺は施行しなかった。入院15日目には歩行可能となった。入院17日目より経口βラクタマーゼ阻害剤配合抗菌薬 (CVA/AMPC) の内服に変更して再燃ないことを確認したのち、入院25日目に退院となった(図3)。血液培養から菌は検出されなかった。退院から2週間後に外来で観察を行ったが、再燃を疑う所見はなかった。

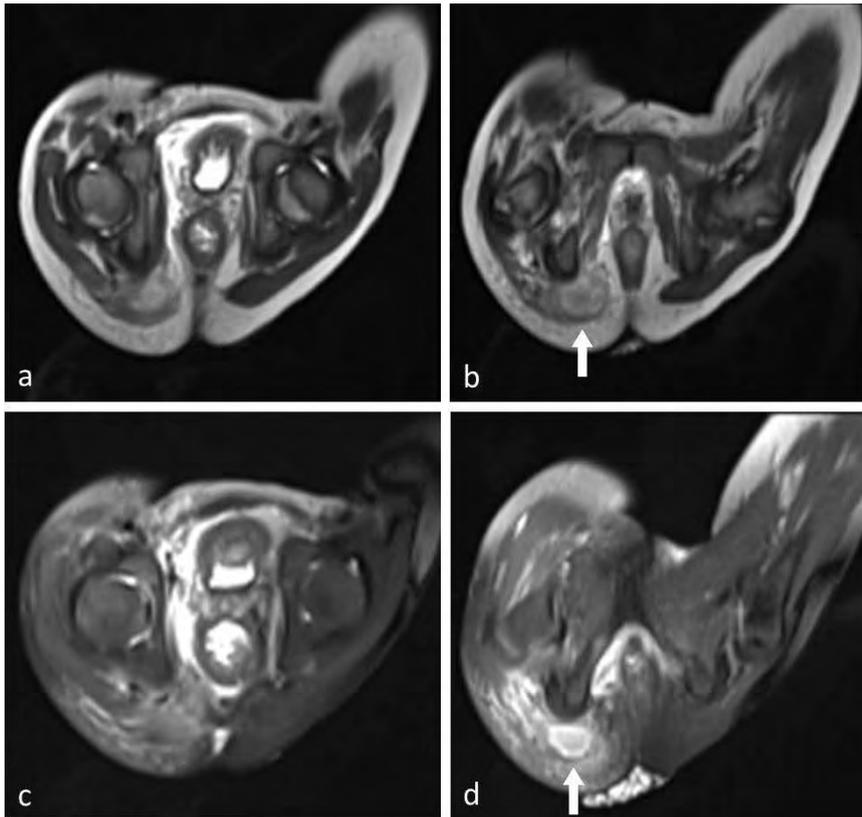


図1. 骨盤部MRI

a.b. T2 強調画像 c.d. 脂肪抑制画像 右大殿筋の腫脹とその周囲に炎症を示唆する高信号を認め、大殿筋内には膿瘍と思われる腫瘤影を認める(矢印)。関節内に水腫は認めず、骨にも異常像は認めない。

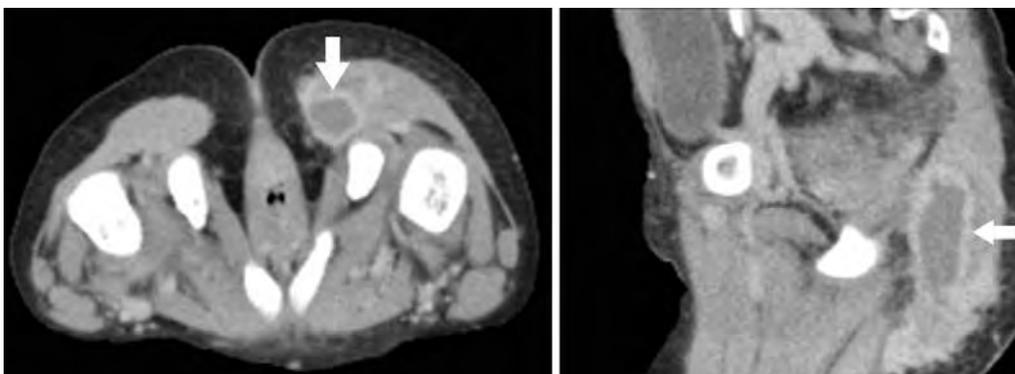


図2. 骨盤部造影X線CT像

入院14日目。右大殿筋内には膿瘍が残存(矢印)し、膿瘍周囲には造影効果を認める。

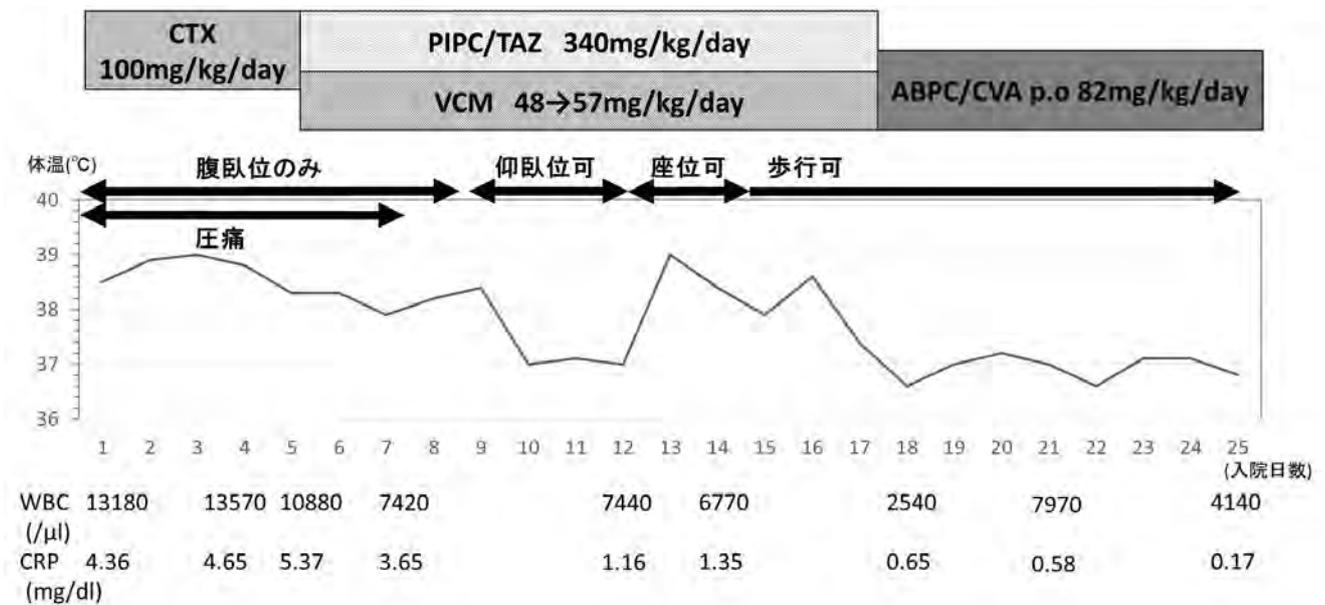


図3. 入院後経過

入院後 CTX にて治療開始したが、症状・血液データともに改善が見られなかったため、MRSA を含む耐性菌、嫌気性菌、緑膿菌などを考慮し、PIPC/TAZ と VCM の 2 剤に変更した。その後解熱傾向が認められ、殿部の腫脹も軽減した。入院 12 日目には座位、15 日目には歩行可能となった。17 日目より AMPC/CVA の内服に変更し、25 日目に退院となった。

【考察】

化膿性筋炎は骨格筋に起こる細菌感染症で、従来は熱帯特有の感染症とされてきたが、近年我が国のような温帯地域においてもしばしばみられるようになった²⁾³⁾。本邦における小児の化膿性筋炎の報告は、医中誌での検索によるとここ数年増加傾向にあり、小児科からの報告が半数を占めている(図4)。報告例のうち詳細を知り得た 29 症例の内訳をみると、年齢は 0～13 歳(平均 7.6 歳)で 10 歳前後に多い。発症部位は内・外閉鎖筋が最多の 10 例であり、次いで大腿四頭筋 3 例、梨状筋 2 例となっており、およそ 9 割の 25 症例が骨盤周囲に発症している。起原菌は MSSA が 11 例と最も多く、次いで MRSA、肺炎球菌となっている。11 例が血液培養から、8 例が穿刺液培養から起原菌が同定されていたが、3 分の 1 の症例では菌を同定できていなかった。抗菌薬投与に加えて行われた処置としては、穿刺吸引が 7 例、切開排膿に至ったのは 2 例であった。

化膿性筋炎の原因として、先行感染や基礎疾患の影響で引き起こされた菌血症が背景にあり、そこに筋組織の損傷が加わることで発症する³⁾⁴⁾と考えられており、外傷歴やスポーツ歴が重要であると言われているが、実際には感染経路が明らかでない症例も多い。

感染の進展度に応じて 3 段階の病期に分けられる²⁾⁴⁾。Stage 1 : diffuse muscle infection では局所のひきつった

痛み、微熱、筋肉痛、倦怠感などの症状を呈するが、非特異的で炎症所見に乏しく、この時点での診断は困難であると言われている。Stage 2 : abscess formation では局所や全身に炎症所見が出現し、画像的に診断可能で、抗菌薬の静脈内投与で治療が可能となる。Stage 3 : sepsis に至ると、敗血症性ショックや全身の他臓器に膿瘍転移を起し、極めて重篤な状態となりうるため、全身管理、外科的な切開ドレナージが必要となる²⁾⁵⁾。

鑑別疾患として、化膿性関節炎、急性骨髄炎、深部静脈血栓症などが挙げられる。特に化膿性関節炎は抗菌薬投与に加えて外科的ドレナージが必要で、治療が遅れると関節破壊を起し機能障害を残す危険性のある疾患であるため、鑑別が重要である。

【結語】

今回、本邦では比較的まれな疾患である化膿性筋炎の一例を経験した。診断には MRI をはじめとする画像検査が有用であり、早期の経静脈的抗菌薬投与により治癒が可能である。起原菌の多くは MSSA だが MRSA による報告例もあり、臨床症状が改善しない場合は、MRSA の関与も考慮する必要がある。また原因菌を同定して最適な抗菌薬を選択するためには、治療開始前に血液培養だけでなく、可能であれば積極的に膿瘍などの穿刺液検体を採取することが重要である。

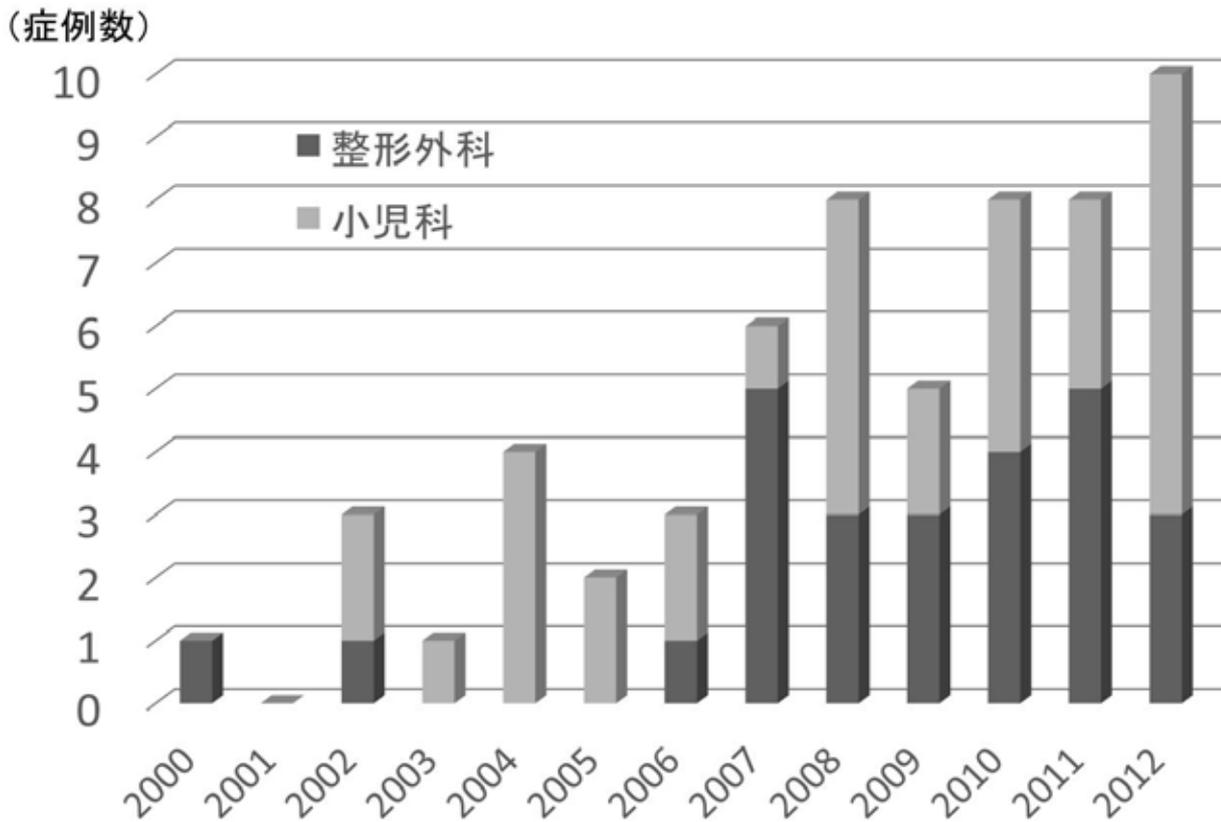


図 4. 本邦における小児の化膿性筋炎報告症例数の年次推移
 医中誌にて「化膿性筋炎」をキーワードとして検索を行った。本邦での小児の化膿性筋炎の報告はここ数年増加傾向にある。半数は小児科からの報告が占めている。

【文献】

- 1) 甘利留衣, 横井広道. 股関節周囲に生じた化膿性筋炎の2例. 整形・災害外科 56:1425-1428, 2013
- 2) Unnikrishnan PN, Perry DC, George H et al. Tropical primary pyomyositis in children of the UK: an emerging medical challenge. Int Orthopaedics 34:109-113, 2010
- 3) 藤井達也, 立川夏夫, 木村幹男. 化膿性筋炎 (pyomyositis). Modern Physician 17 : 863-867, 1997
- 4) Ovadia D, Ezra E, Ben-Sira L et al. Primary pyomyositis in children: a retrospective analysis of 11 cases. J Pediatr Orthop B 16:153-159, 2007
- 5) Scillia A, Cox G, Milman E et al. Primary osteomyelitis of the acetabulum resulting in septic arthritis of the hip and obturator internus abscess diagnosed as acute appendicitis. J Pediatr Surg 45:1707-1710, 2010

手術室看護師の一般性セルフ・エフィカシーの特徴とストレスの関連について

Feature of operating room nurses general self efficacy and connection with stress

池下 大祐, 阿佐 奈緒美, 白川 千恵美, 川崎 崇代, 三上 順子

Daisuke Ikeshita, Naomi Asa, Tiemi Shirakawa, Takayo Kawasaki, Zyunko Mikami

国立病院機構善通寺病院 手術室

Operating Room, National Hospital Organization Zentsuzi National Hospital

要旨

対象者の GSES 得点は 6.44 (± 4.12) で、ストレス要注意状態者は 24 人 (24.5%) であった。

手術室経験年数の高い群は GSES 得点が有意に高い ($p=0.013$) ことから、手術室では遂行行動の達成を得るのに時間を要すると思われる。このことから、経験年数の浅い手術室看護師がよりよい成功体験を効率的に積み重ねることが重要であると考えられる。また、男女間での GSES 得点において有意な差はみられなかった ($p=0.735$) ため、今後はストレス以外の要因についても検討する必要がある。

今回、ストレスの有無によって GSES 得点の平均の差に有意な差はみられなかった ($p=0.353$) が、ストレス要注意状態でない者の方がストレス要注意状態者より GSES 得点は高くなっていた。さらに、GSES 得点が高い群ほどストレス反応が軽減していたことから、手術室看護師においても自己効力感を高めることでストレスを軽減させることが可能であると考えられる。

[四国こどもとおとなの医療センター医学雑誌 1: 67 ~ 70, 2014]

キーワード：手術室看護師, ストレス, 一般性セルフ・エフィカシー

【はじめに】

手術室看護師は、一般病棟とは異なり専門的で特殊な技術を求められるため、努力を要する機会が多く、専門職としての能力と責任を問われる。また、医師やスタッフとの関係に悩むことや患者との関係の希薄さを感じることもある。このように、一般病棟とは異なる勤務体制や教育体制といった特殊な環境の中で勤務している手術室看護師は、経験年数に関係なくストレスをかなり感じている者が多いことが分かっている。

先行研究によると、一般性セルフ・エフィカシーは、個人がいかに多くの努力を払おうとするか、あるいは嫌悪的な状況にいかにか長く耐えることができるかを決定する要因になっており、一般性セルフ・エフィカシーが高いと、ストレスに直面したときに適切な対処行動を行いストレスが軽減する¹⁾ことが分かっている。そのため、手術室看護師の一般性セルフ・エフィカシーを調べることで、手術室看護師がストレスフルな状況の中でどの程度ストレスをうまくコントロールしながら業務を行っているか分かるのではないかと考えた。

また、一般性セルフ・エフィカシーが変化する情報源として「遂行行動の達成」、「代理的経験」、「言語的説得」、

「情緒的喚起」の4つが挙げられるが、手術室においては、プリセプターからの指導や他者の介助の様子を観察するという機会が多いため、これら4つの情報源を得られやすい状況であり一般性セルフ・エフィカシーが高いのではないかと考えられる。しかしながら、看護師の一般性セルフ・エフィカシーが一般女性より明らかに低いことが分かっていることから、一概に手術室看護師の一般性セルフ・エフィカシーが高いとは言い難い。また、職場でのストレス管理には職場における一般性セルフ・エフィカシーと対処行動へのセルフ・エフィカシーのそれぞれがストレス状態にどのように影響しているか理解することが重要となる。このことから、手術室看護師の一般性セルフ・エフィカシーがストレスとどのように関連しているか調べることにより、手術室看護師が感じるストレスがどのような状態であるかより分かると考えた。

1. 研究目的

手術室看護師の一般性セルフ・エフィカシーの特徴とストレスにどのような関連があるか明らかにする。

II. 研究方法

1. 調査対象：国立病院機構中四国ブロック管内の病院に勤務する手術室看護師（ただし、看護師長と元療養所の病院に勤務する手術室看護師は除く）
2. 調査期間：平成 23 年 9 月 1 日～ 11 月 1 日
3. 研究方法：GSES と職業性ストレス簡易調査票を用いた質問紙を郵送し調査を行った。

GSES は、各質問に当てはまる場合は 1 点、当てはまらない場合は 0 点を付点し、反転項目の場合はその逆になるよう付点した。得点は 0～16 点になり、一般性セルフ・エフィカシーの認知が高ければ高い得点となる。ストレス要注意状態の有無は、職業性ストレス簡易調査票の簡易採点法にて「心理的ストレス反応」で男性 14 個以上、女性 13 個以上当てはまる場合か、「身体的ストレス反応」で男性 5 個以上、女性 6 個以上当てはまる場合をストレス要注意状態者とした。職業性ストレス簡易調査票は 57 個の質問から成り、それらを素点換算表（全 19 項目）に置き換え、反転項目に関係なく「低い」「やや低い」「普通」「やや高い」「高い」の順に 0～4 の 5 段階に分類した。

4. 分析方法：ストレス有無別での GSES 得点の差、男女間での GSES 得点の差、ストレス要注意状態者の男女間での GSES 得点の差について Mann-Whitney の U 検定を行った。手術室経験年数、職業性ストレス簡易調査票と GSES 得点との関連については、Jonckheere-Terpstra 検定を行った。検定の有意水準は $p < 0.05$ とした。以上の解析には、SPSS for Windows ver.19.0 を用いた。

5. 用語の定義

セルフ・エフィカシー（自己効力感）：ある結果を生み出すために必要な行動をどの程度うまく行うことができるかという確信。今回は坂野の一般性セルフ・エフィカシー尺度（General Self Efficacy Scale；GSES）を使用する。

ストレス：業務中に外部からの刺激によって個人が感じる身体的・精神的苦痛

6. 倫理的配慮：質問紙は無記名とし、個人が特定されないこと、本研究の趣旨と方法、研究参加の自由、不利益が生じないことを明示し、研究の実施と協力の同意を得た。質問紙は研究目的にのみ使用し、研究終了時にシュレッダーにかけ処分することとした。

III. 結果

質問紙の回収数は 122、有効回答数は 98（有効回答率 80.3%）であった。

1. 対象者の属性

性別は、女性が 77 人（78.6%）、男性 21 人（21.4%）であった。平均年齢は、31.77（± 8.112）歳であった。平均看護師経験月数は、123.12（± 112.736）ヶ月で、5 年未満が 33 人（33.7%）、5 年以上 10 年未満が 29 人（29.6%）、10 年以上が 36 人（36.7%）であった。平均手術室経験月数は、66.52（± 64.636）ヶ月で、5 年未満が 56 人（57.1%）、5 年以上 10 年未満が 25 人（25.6%）、10 年以上が 17 人（17.3%）であった。ストレス要注意状態者は 24 人（24.5%）、ストレス要注意状態でない者は 74 人（75.5%）であった。

2. 対象者の GSES 得点

手術室看護師の GSES 得点は 6.44（± 4.12）であった。手術室経験年数と GSES 得点の関連については有意差がみられた（ $p=0.013$ ）（表 1）。男女間での GSES 得点の平均の差については有意差がみられなかった（ $p = 0.735$ ）（表 2）。ストレス要注意状態者とストレス要注意状態でない者の GSES 得点の平均の差については有意差がみられなかった（ $p=0.353$ ）（表 3）。さらに、ストレス要注意状態者の男女間においても有意差がみられなかった（ $p=0.990$ ）（表 4）。

3. 職業性ストレス簡易調査票の各項目と GSES 得点との関連

職業性ストレス簡易調査票の素点換算表全 19 項目のうち「仕事のコントロール度」（ $p=0.006$ ）、「技能の活用度」（ $p=0.016$ ）、「仕事の適性度」（ $p=0.000$ ）、「働きがい」（ $p=0.002$ ）、「活気」（ $p=0.001$ ）、「疲労感」（ $p=0.004$ ）、「不安感」（ $p=0.005$ ）、「抑うつ感」（ $p=0.005$ ）、「仕事や生活の満足度」（ $P=0.008$ ）において有意差がみられた（表 5）。

表1 経験年数別 GSES 得点の分布

変数 (0 ~ 16)	N (98)	平均	SD	p
手術室経験年数				
5年未満	56	5.50 ± 3.866		0.013
5年以上 10年未満	25	6.80 ± 3.797		
10年以上	17	9.00 ± 4.402		
Jonckheere-Terpstra 検定				

表2 男女間での GSES 得点の分布

変数 (0 ~ 16)	N (98)	平均	SD	p
手術室看護師				
男性	21	6.19 ± 4.01		0.735
女性	77	6.51 ± 4.17		
Mann-WhitneyU 検定				

表3 ストレスの有無別 GSES 得点の分布

変数 (0 ~ 16)	N (98)	平均	SD	p
ストレス 要注意状態者	24	5.88 ± 4.902		0.353
要注意状態でない者	74	6.62 ± 3.845		
Mann-WhitneyU 検定				

表4 ストレス要注意状態者の性別による GSES 得点の分布

変数 (0 ~ 16)	N (24)	平均	SD	p
ストレス要注意状態者				
男性	5	4.20 ± 4.970		0.990
女性	19	6.32 ± 4.922		
Mann-WhitneyU 検定				

表5 職業性ストレス簡易調査票別 GSES 得点の分布

	変数 (0 ~ 16)	N (98)	平均	SD	p
ス ト レ ス 要 因	仕事のコントロール度				
	0(低い)	13	5.00 ± 5.212		0.006
	1(やや低い)	23	5.65 ± 4.108		
	2(普通)	51	6.69 ± 3.792		
	3(やや高い)	9	8.33 ± 3.640		
	4(高い)	2	10.00 ± 4.243		
	技能の活用度				
	0(低い)	6	3.17 ± 6.306		0.016
	1(やや低い)	14	6.00 ± 3.903		
	2(普通)	62	6.40 ± 3.682		
	3(やや高い)	16	8.19 ± 4.490		
	仕事の適性度				
	0(低い)	13	2.92 ± 3.013		0.000
	1(やや低い)	20	4.25 ± 3.492		
	2(普通)	52	7.60 ± 3.658		
	4(高い)	13	8.69 ± 4.347		
ス ト レ ス 反 応	働きがい				
	0(低い)	8	2.38 ± 3.292		0.003
	1(やや低い)	7	4.00 ± 4.082		
	2(普通)	54	6.67 ± 3.676		
	4(高い)	29	7.72 ± 4.333		
	活気				
	0(低い)	15	4.07 ± 3.615		0.008
	1(やや低い)	13	4.00 ± 2.677		
	2(普通)	50	7.34 ± 4.293		
	3(やや高い)	16	7.81 ± 3.885		
	4(高い)	4	6.50 ± 1.915		
	疲労感				
	0(低い)	4	8.25 ± 3.594		0.004
	1(やや低い)	9	6.78 ± 4.522		
	2(普通)	33	7.76 ± 3.666		
	3(やや高い)	35	5.83 ± 4.225		
4(高い)	17	4.53 ± 4.002			
不安感					
0(低い)	6	5.17 ± 4.070		0.013	
1(やや低い)	7	9.71 ± 3.638			
2(普通)	46	7.39 ± 4.041			
3(やや高い)	25	5.16 ± 4.007			
4(高い)	14	4.50 ± 3.276			
抑うつ感					
0(低い)	13	7.08 ± 4.499		0.004	
1(やや低い)	20	8.35 ± 3.543			
2(普通)	34	6.09 ± 3.848			
3(やや高い)	21	6.62 ± 4.307			
4(高い)	10	2.60 ± 2.797			
そ の 他 の 因 子	仕事や生活の満足度				
	0(低い)	5	3.20 ± 3.962		0.008
	1(やや低い)	16	4.58 ± 4.241		
	2(普通)	60	6.78 ± 4.051		
	3(やや高い)	14	7.43 ± 3.204		
4(高い)	3	8.67 ± 6.351			

Jonckheere-Terpstra 検定

IV. 考察

手術室経験年数が5年未満の者と5年以上10年未満の者のGSES得点が低く、経験年数を重ねるとGSES得点が高くなることから、手術室では業務の専門性が高く遂行行動の達成を得るのに時間を要すると考えられる。小谷が看護師の自己効力感を高めるためには、単に経験年数、在職年数を積み重ねるだけでなく、意味ある臨床体験を積み重ねることが重要²⁾であると述べていることから、特に経験年数の低い手術室看護師がよりよい成功体験を効率的に積み重ねることができる教育体系を構築することが重要であると考えられる。また、男女間でのGSES得点において有意な差はみられなかったため、特別な配慮は必要ではないと考えられる。

今回の研究では、ストレス要注意状態者とストレス要注意状態でない者のGSES得点の平均の差について有意な差がみられなかったが、ストレス要注意状態でない者の方がストレス要注意状態者よりGSES得点は高くなっていた。さらに、一般性セルフ・エフィカシーが高いと問題解決行動に積極的に取り組み、ストレス反応を軽減する¹⁾という先行研究の通りに、GSES得点が高いほどストレス反応である「活気」の認知が高く、「疲労感」「不安感」「抑うつ感」の認知は低くなった。また、GSES得点が高いほどストレス要因である「仕事のコントロール度」「技能の活用度」「仕事の適性度」「働きがい」、ストレス反応に影響を与える他の因子である「仕事や生活の満足度」の認知が高くなっていたことから、一般性セルフ・エフィカシーが高いとストレス要因が減少すると考えられる。これらのことから、手術室看護師においても一般性セルフ・エフィカシーを高めることでストレスを軽減させることが可能であると考えられる。

V. 結論

1. 手術室看護師の一般性セルフ・エフィカシーは、手術室の経験年数に伴い高くなる。
2. 男女間における一般性セルフ・エフィカシーの有意な差はない。
3. ストレス要注意状態者とストレス要注意状態でない者の間に一般性セルフ・エフィカシーの有意な差はない。しかし、ストレス要注意状態でない者の方がストレス要注意状態者よりGSES得点は高くなっている。

4. 一般性セルフ・エフィカシーが高いほど、ストレス反応である「活気」の認知は高く、「疲労感」「不安感」「抑うつ感」の認知は低くなり、ストレス要因である「仕事のコントロール度」「技能の活用度」「仕事の適性度」「働きがい」、ストレス反応に影響を与える他の因子である「仕事や生活の満足度」の認知は高くなる。

【引用文献】

- 1) 坂野雄二他. セルフ・エフィカシーの臨床心理学, 北大路書房: 50, 2000
- 2) 小谷野康子. 看護婦の自己効力の特性とその関連因子. 聖路加看護学会誌 第3巻 第1号: 78-84, 1999

【参考文献】

- 1) 新谷美智子. 手術室に勤務する看護師の職務に対する意識と手術室勤務の継続に関わる要因. 第37回日本看護学会論文集(成人看護I): 348-350, 2006
- 2) 相川雅子. 手術室に配置転換した看護師の就業意欲を低下させる要因. 第37回日本看護学会論文集(成人看護I): 88-90, 2006
- 3) 河合孔美他. 看護師の職業性ストレス調査. 第39回日本看護学会論文集(看護管理): 378-380, 2008.
- 4) 山野麻衣子他. 手術室看護師のストレスの実態調査—多面的職業性ストレス尺度である職場ストレススケール(JSS-R)を用いて—. 第40回日本看護学会論文集(成人看護I): 155-156, 2009
- 5) 横島啓子他. 経験年数別手術室看護師の職業性ストレスおよび業務疲労の関連について—二交替制勤務導入前の状態から—. 第39回日本看護学会論文集(看護管理): 381-383, 2008
- 6) 横島啓子他. 手術室における看護業務疲労の実態—二交替制勤務導入前後の比較—. 第40回日本看護学会論文集(看護管理): 57-59, 2009

医療的処置・ケアを要する児の在宅移行後の母親の体験と ～家族へのインタビューを通して～

Think the mother's experience of post-migration requiring care at home for children with medical treatment
~Through interviews with family~

三宅 麻衣子, 平川 千代美, 安藤 理子, 宮田 春香, 藤川 美恵, 妹尾 里美
Maiko Miyake, Chiyomi Hirakawa, Satoko Ando, Haruka Miyata, Mie Fujikawa, Satomi Senoo

国立病院機構香川小児病院 7病棟
The 7th ward, Kagawa National Children's Hospital

要旨

医療的処置・ケアを必要としながら在宅へ移行した児をもつ母親は在宅療養を行う中で様々な体験をし、様々な思いを抱えている。本稿では、医療的処置・ケアを必要としながら在宅療養をしている児の母親4名に在宅療養での体験や思いについてインタビューを行い、得られたデータをコード化し、サブカテゴリー、カテゴリーから小児在宅療養の現状と課題について考察した。

[四国こどもとおとなの医療センター医学雑誌 1:71~76, 2014]

キーワード：医療的処置・ケア，小児在宅療養，母親の体験と思い

【はじめに】

小児医療においては、医療技術の進歩により、重度の健康障害をもつ子どもの救命率が向上した。その一方で、健康問題の長期化、重複化が進み、何らかの医療を継続しなければ生命や健康を維持することができない子どもが増加傾向にある。従来、高度な医療を必要とする子どもは、その健康管理の難しさから長期入院を余儀なくされてきた。しかし、近年、医療依存度が高い子どもであっても、家庭や地域で生活することが重視されるようになった。坊野ら¹⁾は「発育・発達を含めた児のQOLから考えると、家族から切り離された長期の入院は決して好ましい環境とはいえ、可能な状況であれば在宅での療養が望ましい。しかし、在宅医療は家族に過大な負担を強いられる場合が多く、病院生活から在宅生活へと安心して移行できるような支援が必要である。」と述べている。A病棟でも医療依存度が高く、長期入院している子どもが多くいる。家族の「連れて帰りたい」という思いや病状の安定を機に在宅移行する子どもも増えてきている。しかし、小児領域では在宅サポート体制は十分とはいえ、介護者である家族、特に母親の負担が大きいという現状がある。今回、医療的処置・ケアを必要としながら在宅へ移行した児をもつ母親がどのような体験をし、どのような思いを抱えているのかを知り、そこから小児在宅療養の現状と課題を明らかにしたので報告する。

I. 研究目的

医療的処置・ケアを必要としながら在宅へ移行した児をもつ母親がどのような体験をし、どのような思いを抱えているのかを知り、小児在宅療養の現状と課題を明らかにする。

II. 研究方法

1. 研究対象者：医療的処置・ケアを必要としながら在宅療養している児の母親

2. 研究期間：平成23年9月～平成24年1月

3. 研究方法

母親に対し30分程度の半構成的面接を行った。面接内容は独自で作成したもので、退院時の思いや在宅療養中での体験や思いなどについて面接を行った。研究対象者が思いを自由に表現できるように、傾聴することを基本とした。それぞれの母親に文書にて都合のよい日を確認し、当病棟の面談室で児の母親と看護師1名で面接を行い、面接内容は文書にて承諾を得た上で録音した。

4. 分析方法

得られたデータは逐語録にして研究者間で討議しながら一内容ごとに区切り、母親の体験や思いが表出されたものを抽出した。それぞれをコード化し、共通する意味を持つもの同士分類し、サブカテ

リー、カテゴリーを抽出した。分析に当たっては専門家の助言を得て、データの信頼性、妥当性を高めた。

5. 倫理的配慮

研究対象者に文書を用いて研究目的、方法、プライバシーの保護、参加を拒否しても不利益を被らないことを説明した。また学術的目的以外で個人情報を使用しないこと、研究で得た個人情報については研究終了後、録音物は消去し、書物はシュレッダーにて処理することを研究者が説明し、研究参加を承諾する同意書の提出によって承諾を得た。なお、本研究の開始前に独立行政法人国立病院機構香川小児病院倫理委員会による研究許可を得た。

III. 結果

1. 研究対象者の属性 (表 1)

承諾が得られた対象者は以下で述べる児の母親 4 名である。児の医療的処置・ケアの内容は 4 名とも気管切開管理をしており、うち 2 名は人工呼吸管理をしている。また 4 名とも経管栄養を行っている。

2. 面接の結果 (表 2)

面接の結果、25 のサブカテゴリー、8 つのカテゴリーを抽出した。カテゴリーを在宅の促進要因と阻害要因に分け、カテゴリーを【 】サブカテゴリーを《 》コードを『 』主なローデータを「 」で示しながら説明する。

〔在宅の促進要因〕

1) 【入院中の思い】

児の入院中は、『退院したかった』や『病院でいたら自由がない』、『児の入院中は面会に行くことも生活に入れないといけな』、『入院中でも児が笑っている時はあるが一緒に過ごせる時間が限られていた』など《病院でいたら自由がない》という思いを抱えていた。

2) 【在宅療養への自信と希望】

母親は在宅で《その時その時を乗り越っていく》ことで『児の調子が悪くなってきた時の状態について分かるようになってきた』や『児のことをずっと看ているので調子が悪くなった時も前後の経過が分かっているので安心』など《児の状態が把握できるようになった》と感じていた。また、『児の処置やケアの時間を在宅での生活に合わせて調整してやっていけるかなと思えるようになった』や『在宅での生活が落ち着いてきた』ことから《在宅での生活に慣れてきた》と思えるようになり、《就学への準備》なども進めていた。

3) 【在宅療養の支援・サポートに対する思い】

『児を在宅に連れて帰った方がいいと看護師が後押しをしてくれてよかった』など《意思決定支援》に対する思いがあった。また、『訪問看護は相談できるし、医療的な考えも聞けるのでよかった』や『訪問看護のサポートは母親も精神的に安心できる』など《専門的な知識・技術・アドバイスをしてもらえる安心感》があり、『訪問看護は心強い』、『在宅療養において訪問看護は重要』と《訪問看護があるから思いきって在宅に帰れる》と感じていた。在宅では『急用ができた時、ヘルパーの時間が空いたら来て見てもらったりできる』と《急用時のサポートがある》ことへの安心感があった。

表 1 研究対象者の属性

	A	B	C	D
児の年齢	5 歳 11 カ月	13 歳 10 カ月	18 歳 8 カ月	5 歳 8 カ月
児の性別	男児	男児	男児	男児
児の主病名	プルン・ベリー症候群	滑脳症 脳性麻痺	Duchenne 型 筋ジストロフィー症	18 トリソミー
家族構成	父・母・兄	父・母・兄 祖父・祖母	父・母・兄	父・母・兄 (双胎第 1 子)・祖父
児の医療的処置・ケアの内容	気管切開管理 人工呼吸管理 気管・口鼻腔内吸引 経鼻栄養 導尿	気管切開管理 気管内吸引 口鼻腔内吸引 経鼻栄養	気管切開管理 人工呼吸管理 気管内吸引 口鼻腔内吸引 胃瘻栄養	気管切開管理 気管内吸引 口鼻腔内吸引 胃瘻栄養
利用している 主な在宅サービス	訪問看護 訪問リハビリ	なし	なし	訪問看護 訪問介護 ショートステイ

表2 面接の結果

ローデータ数	主なコード	サブカテゴリー	カテゴリー
5	病院でいたら自由がない	病院でいたら自由がない	入院中の思い
10	兄の調子が悪くなってきた時の状態について分かるようになってきた	兄の状態が把握できるようになった	在宅療養への自信と希望
11	兄の処置やケアの時間を在宅での生活に合わせて調整してやっていけるかなと思えるようになった	在宅での生活に慣れてきた	
5	その時その時を乗りきっていく	その時その時を乗りきっていく	
1	就学に向けて体力をつけるためにリハビリをしている	就学への準備	
15	訪問看護は相談できるし、医療的な考えも聞けるのでよかった	専門的な知識・技術・アドバイスをしてもらえる安心感	在宅療養の支援・サポートに対する思い
8	訪問看護は心強い 在宅療養において訪問看護は重要	訪問看護があるから思い切って在宅に帰れる	
6	兄の幼稚園の行事など急用ができた時、ヘルパーの時間が空いていたら来て見てもらったりできる	急用時のサポートがある	
2	兄を在宅に連れて帰った方がいいと看護師が後押しをしてくれてよかった	意思決定支援	
2	退院時に医療的処置やケアの必要物品は多めにもらっていたのでありがたかった	スタッフへの感謝	病院スタッフへの満足
4	兄の状況を分かってくれている人がいるのが一番助かる	兄のことを理解してくれている安心感	兄を取り巻く周囲との関わり
4	在宅での生活では母親との関わりがほとんどで飽きてるところもあるので訪問看護など違う風が入るのも兄にとっていい 養護学校の先生との交流がある	家族以外の人との関わり	
4	訪問看護を通して情報交換できる 同じ在宅療養兄の母親に相談している	情報交換の場がある	
7	家族の生活リズムが安定した 当たり前の生活が嬉しい 兄が精神的に落ち着いた	当たり前の生活が嬉しい	
2	祖母が送り迎えや兄の世話を手伝ってくれるので助かる	家族のサポートがある	家族に関する思い
3	父親は吸引や導尿もできるが、平日は仕事でいないのももう一人処置ができる人がいたらいい	家族で協力してくれる人が必要	在宅療養に関する母親の不安と負担
15	在宅では自分が全部しないとイケない 代わってくれる人がいない 不安と心配	兄の処置やケア全てを担う母親の不安	
12	夜中も処置があり、寝れず負担 退院後、母親が体調を崩し寝込んだ 一人で考えるしかない	兄の処置やケア全てを担う母親の負担	
9	兄の状態の判断は母親がしているので同調してほしい時もある	一人で考えるしかない	
10	在宅での生活と母親の負担との間で複雑な思いがある 兄の調子が悪くなると、母親の負担も大きくなる	兄が在宅で生活することとそれによる母親の負担との葛藤	在宅療養に関する母親の不安と負担
5	兄の状態が間違いなく安定しているという状態がほしい 気持ちにゆとりがほしい	兄の状態が安定してほしい	
5	痰が詰まったり、即、命に係わってくる いつ状態が悪くなるか、ドキドキしながら看ている	急変に対する不安	
5	在宅療養のリズムができるまでが大変だった 要領も分からず、在宅療養に慣れてきたのは退院して半年後ぐらい	在宅療養のリズムができるまでが大変	
3	兄のことを知らない人だとまた一から説明しないとイケないので困る	医療者間の情報交換ができていない	病院への要望
15	小児病院に小児専門の訪問看護ができればいい 兄の調子が悪くなって病院に連絡した時に兄の状態がすぐ分かるようにしてほしい	病院への要望	

促進要因

阻害要因

4) 【病院スタッフへの満足】

『児の状況を分かってきている人がいるのが一番助かる』や『児の状態が手に取るように分かる人でないと児のことを任せるのは嫌なので小児病院以外は嫌』など《児のことを理解してくれている安心感》があった。また『退院時に医療的処置やケアの必要物品は多めにもらっていたのでありがたかった』と《スタッフへの感謝》の思いがあった。

5) 【児を取り巻く周囲との関わり】

『在宅での生活では母親との関わりがほとんどで飽きてるところもあるので訪問看護など違う風が入るのも児にとっていい』や『養護学校の先生との交流がある』など《家族以外の人との関わり》があった。『訪問看護を通して情報交換できたりする』や『同じ在宅療養児の母親に相談している』など在宅では《情報交換の場がある》ことで母親は安心感を持っていた。

6) 【家族に関する思い】

『祖母が送り迎えや兄の世話を手伝ってくれるので助かる』や『父親や祖母、母親の妹も吸引ができるので母親が出かける時は頼んでいける』など《家族のサポートがある》。また、『児の入院中は兄も辛い思いをした』が、在宅療養するようになり、『兄が精神的に落ち着いた』や『家族の生活リズムが安定した』『在宅ではいろんな事ができるし、父親や祖父母とも接することができる』と《当たり前の生活が嬉しい》と感じていた。

[在宅の阻害要因]

1) 【在宅療養に関する母親の不安と負担】

『在宅では自分が全部しないといけない』や『代わってくれる人がいない』、『不安と心配』など《児の処置やケア全てを担う母親の不安》と『夜中も処置があり、寝れず負担』や『退院後、母親が体調を崩し寝込んだ』など《児の処置やケア全てを担う母親の負担》があった。また、在宅では『児の状態の判断は母親がしているので同調してほしい時もある』など母親が《一人で考えるしかない》と感じていた。『児の調子が悪くなると母親の負担が大きくなる』や『在宅での生活と母親の負担との間で複雑な思いがある』など《児が在宅で生活することとそれによる母親の負担との葛藤》があった。『児の状態が間違いなく安定している状態がほしい』や『気持ちにゆとりがほしい』など《児の状態が安定してほしい》という思いや『痰が詰まったり、即、命に係わってくる』や『いつ状態が悪くなるか、ドキドキしながら看ている』など《急変に対する不安》も抱えていた。『在宅療養のリズムができるまでが大変だった』や『要領も分からず、在宅療養に慣れてきたのは退院して半年後ぐらい』など《在宅療養の

リズムができるまでが大変》という思いも抱えていた。

2) 【家族に関する思い】

『父親は吸引や導尿もできるが、平日は仕事でいないのでもう一人処置ができる人がいたらいい』と《家族で協力してくれる人が必要》という思いも抱えていた。

3) 【病院への要望】

『児のことを知らない人だとまた一から説明しないといけないので困る』と《医療者間の情報交換ができていない》ことや『児の調子が悪くなって病院に連絡した時に児の状態がすぐ分かるようにしてほしい』、『小児病院に小児専門の訪問看護ができればいい』、『預けてすぐ帰りたい時とかもあるのでショートステイの手順がもう少し簡単になるといい』など《病院への要望》もあった。

IV. 考察

医療的処置・ケアを必要としながら在宅へ移行した児をもつ母親が在宅療養を行う中で様々な体験をし、様々な思いを抱えていたことが分かった。その体験や思いは在宅の促進要因と阻害要因とに分類された。まず、在宅の促進要因として児の【入院中の思い】があった。A氏やD氏のように母子分離入院の場合、児にとっては病院の中で医療職との関わりや限られた空間での生活を強いられていた。家族は児の面会に行くことを普段の生活の中に組み込み、限られた面会時間だけが家族にとって唯一一緒に過ごせる時間だった。また、B氏やC氏のように母子同伴入院の場合も治療のために母子ともに病院での生活を強いられていた。このため《病院でいたら自由がない》と感じ、在宅療養を意識したのではないかと考える。そして、母親は在宅移行を決定する際に看護師が後押しをしてくれてよかったと感じている。奈良間²⁾は「治療や在宅ケアの選択、退院に向けた準備に対してさまざまな反応を示す家族の言動や、言葉にならない訴えに絶え間なく注目し、尊重し、受け止める医療者の態度が、新しい生活に向き合う子どもや家族の支えになると考えられる。」と述べている。家族は児を「家に連れて帰りたい」と思う一方で本当に連れて帰った方がよいのか悩んでいる。医療者は家族の揺れ動く複雑な思いを受け止め、児と家族にとってよりよい意思決定ができるよう支援していく必要があると考える。在宅移行後も様々な促進要因があった。一つは家族のサポートである。在宅療養する上で家族のサポートは不可欠である。また、家族以外では同じ在宅療養児の母親に相談することや情報交換することが母親にとっては大きな支えとなっている。医療者に対しては病院スタッフへの思いとして、《児のことを理解してくれている安心感》を母親は持っていた。筒井³⁾

は「親は、入院時から子どもの状態を最もよく把握している主治医や担当看護師を何よりも頼りにしている。」と述べている。しかし、一方では《医療者間の情報交換が十分できていない》ために新たに児に関わる人に母親が児のことを一から説明しないとけない現状がある。在宅において児の医療的処置やケア全てを担う母親にとって訪問看護は、《医療的な立場から専門的な知識や技術、アドバイスをしてくれる安心感》があり、必要性を強く感じ、《訪問看護があるから思い切って在宅に帰れる》という思いを抱いていた。また、母親は在宅で児と一緒に過ごしながらかつて様々な体験を重ね、《その時その時を乗りきっていく》ことで児の状態が把握できるようになった。そして、在宅での生活が落ち着いてきたことでやっていたかなと思えるようになったと感じていた。家族が一緒に過ごすことで兄弟の精神状態や家族の生活リズムが安定し、《当たり前前の生活が嬉しい》と感じるようになったと考える。それにより今の状態で少しでも長く在宅で過ごしたいという思いや《就学への準備》など【在宅療養への自信と希望】につながっていったのではないかと考える。

阻害要因は、《児の医療的処置やケア全てを担う母親の不安や負担》が大きいことである。佐久間ら⁴⁾は「退院後も医療的ケアを継続する小児の家族は、家庭で子どもの医療的ケアおよび健康管理の責任を担うことに対する不安や負担が大きい現状にある。」と述べている。また、萩原⁵⁾は「病気や障害のある幼い子どもを支える家族は、父親は働き盛りで仕事が忙しい年齢で、医療に関連する費用も維持するため、介護のために休暇をとることも難しい。母親は子どものほかに幼いきょうだいがいたり、介護をしながらの妊娠や出産を経験したり、介護のほかに家事・育児の負担が非常に大きい。祖父母が仕事などを行っている年齢のことも多く、親族の支援も受けにくい。」と述べている。家族のサポートがある一方で、日中は父親が仕事で不在であったり、祖父母は医療的処置やケアを怖いと感じることもある。そのため、母親は全てが自分にかかってくるという不安や家事や兄弟の育児などと両立していけるかという不安を抱えている。また、代わってくれる人がいないため自分が全部しないとけないと感じていないのではないかと考える。処置やケアにより児のそばを離れることができなかつたり、夜中も眠れず、母親が体調を崩したこともあった。奈良間⁶⁾は「家族には子どもの日常的な世話、病状判断と緊急時の対応などさまざまな役割が求められるため、心身の負担は増大しやすく、母親自身の健康行動は実施されにくい状況にあ

ることも報告されている。」と述べられている。D氏の場合、退院後、病状が不安定で入退院を繰り返していたため、母親は《児の状態が安定してほしい》という思いや気持ちにゆとりがほしいという思いを抱えていた。児の状態が悪化すると母親の負担も増大する。母親は《急変に対する不安》も抱えながら、在宅での児の状態の最終的な判断をしているため、《一人で考えるしかない》と感じていた。児が入院すると母親は児を看ていることで安心して夜間眠れるので楽になると感じていた。児が在宅で生活することは児にとってよいが、母親の負担は大きく、葛藤を生じていた。このように母親が葛藤を生じた背景には私達医療者が退院後の在宅ケアの状況についての情報収集ができていない現状があると考えられる。高木⁷⁾は「医療処置が必要な子どもとその家族が安心して家庭や社会で過ごすためには、少なくとも病状の変化に伴う治療に合わせた在宅ケアの再調整と子どものライフイベントを予測して在宅ケアへ再調整を行うことは必須である。」と述べている。医療者は退院後の生活・介護の状況を情報収集し、児や家族の状況に合わせて在宅ケアの調整をしていく必要があると考える。訪問看護は医療依存度の高い児にとって、不可欠な在宅サービスであるが、小児領域では在宅サポート体制は十分とはいえず、地域差もある。C氏の母親も訪問看護の必要性を感じているが、現状では訪問看護と入院先の病院が異なるので訪問看護の依頼を躊躇しており、小児病院に小児専門の訪問看護ができればいいと《病院への要望》として表れていた。在宅移行に際して、個々の児や家族のニーズや状況から在宅サポート体制についても十分検討する必要がある。

V. 結論

1. 在宅の促進要因として【入院中の思い】【在宅療養への自信と希望】【在宅療養の支援・サポートに対する思い】【病院スタッフへの満足】【家族に関する思い】【児を取り巻く周囲との関わり】がある。
2. 在宅の阻害要因として【在宅療養に関する母親の不安と負担】【病院への要望】【家族に関する思い】がある。
3. 医療者が退院後の生活・介護状況についての情報収集ができていないため、母親の不安や負担が大きくなることがあげられる。
4. 退院後も在宅ケアの状況について情報収集し、児や家族のニーズ、病状や状況の変化に合わせて在宅ケアの再調整をしていく必要がある。

【引用文献】

- 1) 坊野ナルミ, 高山真弓, 中藺明美. 地域医療における小児在宅支援と病院看護師の役割. 小児看護 40:132, 2009
- 2) 奈良間美保. 小児在宅ケアにおける患者・家族を主体とするチームアプローチ. 小児看護 30(5):564, 2007
- 3) 筒井真優美. 子どもと家族の示す行動への判断とケア: 小児看護学第5版, 日総研出版:334, 2007
- 4) 佐久間倫世, 細川寛子, 佐藤真理子. 人工呼吸管理による長期入院中の児の退院に向けたかかわり. 小児看護 35(1):71, 2012
- 5) 萩原綾子. 小児看護における地域医療連携. 小児看護 32(1):11-12, 2009
- 6) 前掲書 2) 564, 2007
- 7) 高木智美. 小児在宅ケアの継続期を支える病棟・外来看護の連携. 小児看護 30(5):672, 2007

唾液分泌促進による口腔乾燥・口臭改善の効果

～経管栄養を受けている患者への取り組み～

Improvement effect by promoting the secretion of saliva dry mouth, bad breath

Initiatives to patients receiving tube feeding

高垣 史江, 香川 政美, 加藤 亜夕美, 高濱 秋代, 藤田 加奈, 後藤 明美, 井上 静子
Fumie Takagaki, Masami Kagawa, Ayumi Kato, Akiyo Takahama, Kana Fujita, Akemi Goto, Sizuko inoue

独立行政法人国立病院機構 香川小児病院 13病棟

13th ward, National Kagawa Children's Hospital

要旨

重症心身障害児(者)は、意識障害や嚥下障害、呼吸不全などにより経口摂取できないケースが多く口腔内の自浄作用低下や、口腔機能、咽頭機能の廃用症候群がみられる。今回、胃瘻造設者A氏に唾液分泌マッサージを実施した結果、口臭改善に繋がった。

[四国こどもとおとなの医療センター医学雑誌 1:77～80, 2014]

キーワード: 口腔乾燥 口臭 唾液分泌マッサージ

【はじめに】

重症心身障害児(者)は、意識障害や嚥下障害、呼吸不全などが原因で経口摂取できないケースが多い。これらの症状に伴い患者の口腔は自浄作用が低下し、歯石沈着しやすく口腔機能、咽頭機能の廃用症候群へとつながる。

また、抗てんかん薬、抗コリン薬/鎮痙薬、抗精神病薬などは副作用として唾液分泌量の低下を導き、口腔乾燥を引き起こす可能性がある薬剤と報告されている。このような状況が重なり合った患者は、口臭が発生し口腔ケアだけでは臭いを軽減することができていない状況にある。口臭の原因について浅倉¹⁾は「原因の80-90%は口のなかにあり、歯周病や、う蝕が放置されていたり、歯垢が歯や舌背に付着しているために起こる。病棟全体に悪臭が認められる場合には、口臭が原因となっていることが多い。」と述べている。さらに口臭は痰や歯肉からの出血が固まり舌や歯の根元、口蓋などに固くこびりつき唾液中の蛋白と結合し、汚れの塊となって臭いが発生するとも言われている。経管栄養中の患者は口を動かすことが少ないため唾液の分泌量が減少し、歯肉変性や歯肉溝などからの出血が生じやすくなる。また口腔内の自浄作用の低下に伴い口腔内は汚染され口臭の原因となる。今回、胃瘻造設者A氏も浅倉が述べた条件が該当する患者である。ADLの全介助を要するA氏に対して、唾液分泌マッサージを実施した結果、口臭改善に繋がったので報告する。

I 研究の目的

口腔ケアに唾液分泌マッサージを取り組むことで唾液の分泌が促進され口臭改善に対しての効果を明らかにする。

II 研究方法

1, 研究対象

54歳、男性で疾患名は精神発達遅滞、脳性麻痺、てんかんであり、大島分類Iである。現在は利尿薬、抗てんかん薬、ビタミン製剤、抗不安薬、下剤を内服しており抗てんかん薬は2歳から服用している。

ADLは全介助を要し、食事は胃瘻(造設:平成21年10月31日)より液状濃厚流動食(サンエット-SA)を3回/日(6時・11時・16時)250ml+白湯150ml、22時にサンエット200ml+白湯150mlを注入している。口腔内の状態は肉眼的にほとんど唾液がなく舌上も著しい乾燥状態で、口腔内の乾燥度は3度(重度)である。患者サイドにいくと口臭を常に感じる。(表1)

2, 研究期間

平成24年7月28日~9月6日

3, 研究方法 実験比較研究

1) 看護師が統一した口腔ケアを行った。

①平成24年7月28日~8月4日

白湯を用いた吸引チューブ付歯ブラシにて口腔ケアを2回/日(6時・14時)行った。

②平成 24 年 8 月 5 日～8 月 18 日

口腔ケア前に唾液分泌マッサージ(ガムラビング法)を行い、①の口腔ケアを行った。

唾液分泌マッサージ方法は、口腔前庭部を4区画に分けその区画ごとに刺激し、第2手指を歯と歯肉の境目に置き、前歯部から臼歯部に向かってすばやくリズムカルに1秒間2往復程度行った。マッサージは、前から奥に向かう時だけ行なった。

③平成 24 年 8 月 19 日～9 月 6 日

②の方法を3回/日(6時・12時・18時)行った。図式した唾液分泌マッサージの方法を用いて、統一した口腔ケアを実施した。

2) データ収集方法

①口臭

口臭チェックはブレスチェッカー HC-212Mを使用した。約4秒間ブレスチェッカーに息を吹きかけ口臭の主成分濃度の測定を行い、表2を参照に0の口臭無し～5の非常に強い口臭を感じるまでの口臭の強さを6段階で示した。

②口腔内乾燥の程度

口腔内観察は唾液の粘性と舌の状態の観察を視診にて行い、表1を参照に0度の正常～3度の重度までを4段階で示した。

唾液湿潤度検査紙を舌背部などの口腔粘膜に10秒間垂直に接触させて保持し、取り外し目盛り付きカバーに挿入して、湿潤した幅を測定した。基準部位は一般に、舌背部と口蓋部の乾燥を自覚する機会が多いことから、舌尖から約10mmの舌背部を基準部位としたが、測定困難な時は必要に応じ舌下部や他の口腔粘膜で測定を行った。表3を参照に1の豊富～5の重度乾燥までを5段階にて示した。

③データの分析方法

口腔ケア前と直後、1時間後、2時間後、3時間後に口臭チェック、口腔内乾燥の視診、唾液湿潤度検査紙を用いて測定した。(唾液湿潤度検査紙のみ直後は除く)分析はブレスチェッカー、口腔ケア、唾液分泌マッサージ、それぞれのデータを基にwilcoxonの順位和検定(マン・ホイットニーのu検定)を行ない両側検定の有意水準1%とした。

III 倫理的配慮

対象とその家族に書面と口頭にて研究目的、趣旨、得られた結果は研究意外には使用しないこと、不利益が生じないことを説明し、承諾を得る。

表1. 口腔乾燥症の臨床診断基準(柿木保明、2000)

0度(正常)	1～3度の所見がなく、正常範囲と思われる
1度(軽度)	唾液の粘性が亢進している
2度(中程度)	唾液中に細かい唾液の泡がみられる
3度(重度)	舌の上にほとんど唾液がみられず、乾いている

表2. ブレスチェッカー判定表示

0	口臭無し
1	弱い口臭
2	口臭を感じる
3	強い口臭を感じる時がある
4	強い口臭を感じる
5	非常に強い口臭を感じる

表3. 唾液湿潤度検査紙の評価基準(基準部位を10秒法で測定の場合)

判定の目安	湿潤した幅
5. 重度乾燥	0
4. 乾燥	0.1～0.9mm
3. 低下	1.0～2.9mm
2. 正常範囲	3.0～4.9mm
1. 豊富	5mm以上

IV 結果

ブレスチェッカーによる口臭の結果、口腔ケアのみの場合は口臭の程度は高値の3.25～3.75を示し、唾液分泌マッサージ1回/日の実施では、直後のみやや低値の2.1を示した。唾液分泌マッサージを3回/日では口腔ケア前にも1.21と低値を示すことができた。(図1)従来の口腔ケアと唾液分泌マッサージ1回/日では直後のみ有意差があった。その他は測定時間を問わず、値の変化は見られず有意差はなかった。従来の口腔ケアと唾液分泌マッサージ1回/日では有意差がなく、唾液分泌マッサージを3回/日、施行した場合、3時間後まで有意差があった。

口腔乾燥の視診の結果、口腔ケアのみの平均値は2.55を示し、唾液分泌マッサージ1回/日の平均値は2.228を示した。唾液分泌マッサージを3回/日、行なった場

合のみ平均値は下降し 1.726 となっていた。(図2) 従来の口腔ケアと唾液分泌マッサージ1回/日では有意差は全く認めなかった。しかし、従来の口腔ケアと唾液分泌マッサージ3回/日はケア前と直後ともに有意差はなく、1時間後~3時間後では、有意差があった。唾液分泌マッサージ1回/日と唾液分泌マッサージ3回/日はケア前と直後ともに有意差はなく、1時間後~2時間後では、有意差があった。しかし3時間後には、有意差を認めなかった。

唾液湿潤度検査紙による測定の口腔ケア前の結果では、口腔ケアのみであると5、唾液分泌マッサージ1回/日では4.31を示し、唾液分泌マッサージを3回/日、行なった場合は3.32と低値を示し口腔ケア前より湿潤が保たれていた。また口腔ケアのみの平均は4.31、唾液分泌マッサージ1回/日の平均は3.91、唾液分泌マッサージ3回/日の平均は2.41と低値を示した。(図3) 従来の口腔ケアと唾液分泌マッサージ1回/日では有意差は全く認めなかった。従来の口腔ケアと唾液分泌マッサージ3回/日は測定時間を問わず、有意差はあった。唾液分泌マッサージ1回/日と唾液分泌マッサージ3回/日では、ケア前~2時間後までは、有意差が見られたが3時間後では、有意差は認めなかった。

研究期間中、平成24年8月10日のみ、コーヒー様の胃残が20mlあったため、測定中止とする。平成24年8月10日~8月14日まで点滴にて抗生剤投与する。(ゾシン4.5g)平成24年8月29日~8月31日まで内服にて抗生剤投与する。(メイアクト)

その他の期間中は、発熱などなく一般状態も安定していた。

V考察

今回の口臭・唾液分泌促進への取り組みを通して、従来の口腔ケアを見直す良い機会となった。A氏は口臭が強く、肉眼的にも口腔内が乾燥している。原因として、経管栄養であり、口腔機能低下、口呼吸、薬剤による副作用が考えられる。経管栄養中の患者について大森⁷⁾は「食べ物を咀嚼しないため唾液の分泌が少なくなり、口腔内の自浄作用が低下します。また口唇を半開状態で口呼吸をしていたり、会話がほとんどなかったりし、口腔内は乾燥し、傷つきやすくなって粘膜に炎症を起こすことになり、口臭を伴って不快感につながります。」と述べている。

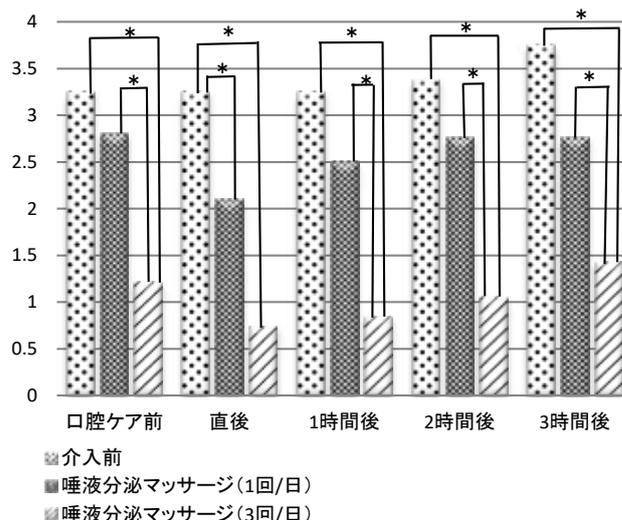


図1 プレスチェッカーによる口臭の平均点 * p < 0.01

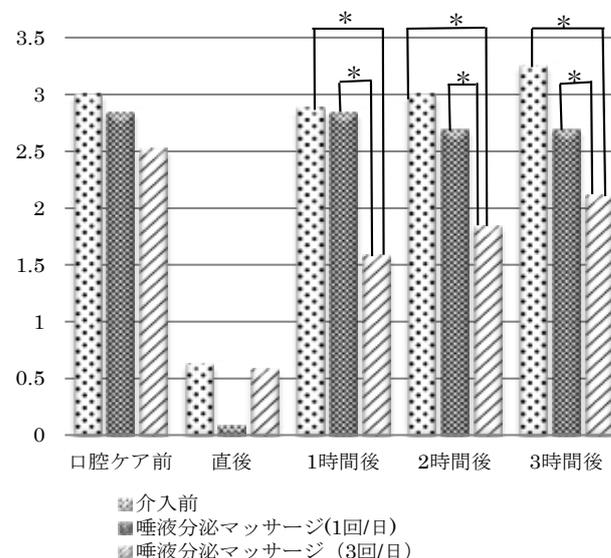


図2 口腔乾燥の視診 * p < 0.01

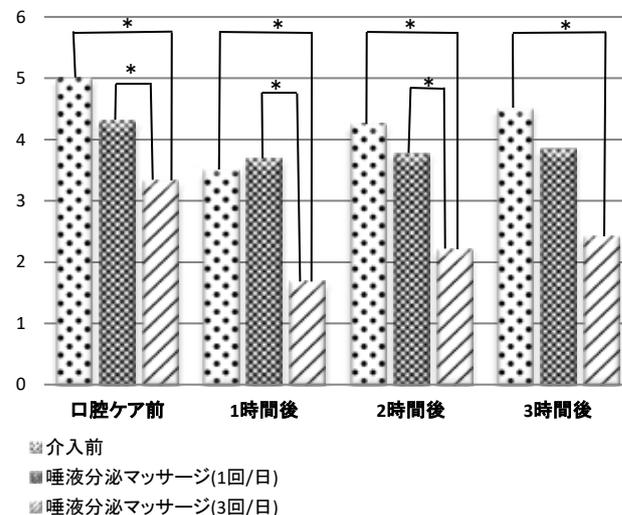


図3 唾液湿潤度検査紙による測定 * p < 0.01

今回、口腔乾燥の改善が必要と考え、唾液の分泌障害や口腔乾燥による嚥下困難を認める場合に効果的である唾液分泌マッサージのガムラビング法を実践した。A氏の負担を考慮し、唾液分泌マッサージを1日1回から試みた。マッサージ直後は口腔乾燥の視診、唾液湿潤度検査紙による測定結果では効果が見られたが、口臭改善には至らなかった。

そこで唾液分泌マッサージを1日3回行なった。唾液湿潤度検査紙による測定結果では、口腔ケア前から湿潤度が3.32と低値を示しており、常に口腔内は潤っていた。唾液の働きには口腔内を潤すだけでなく、自浄作用、抗菌作用、PH緩衝作用、粘膜保護作用、円滑作用などがある。

また、口腔乾燥の視診では平均して1.726と低値を示し、検定の結果でも有意差を認めた。ブレスチェッカーによる口臭の結果でも明らかになっているように唾液分泌マッサージを1日3回、行なう事は唾液の分泌が促進され、口腔内の湿潤度が上がり口臭の改善に効果があったと考えられる。

今回の研究では口腔内の湿潤度と口臭の因果関係は明らかに出来なかったが、研究を通して唾液の重要性を再認識することができた。

VI結論

今回の実験比較研究で以下のことが明らかになった。

- 1, 従来の口腔ケアに唾液分泌マッサージを取り組むことは効果があった。
- 2, 唾液分泌マッサージを1日1回に比べ3回行なうことで口臭効果があった。

【おわりに】

今回、唾液分泌マッサージを取り入れた口腔ケアを行うことによって口腔乾燥と口臭の改善ができ、QOLの向上にも繋げることができた。重症心身障害児(者)が心豊かな日常生活を過ごせるよう看護師の関わりや気付きは大切であり、今後も個々に合ったQOLの向上に向けた看護を行っていききたい。

【引用文献】

- 1) 朝倉次男：重度心身障害者のトータルケア3 ヘルス出版2006 199
- 2) 柿木保明/山田静子：口腔乾燥と口腔ケア 機能低下の予防をめざして 75 表9
- 3) 三和中央病院診療部歯科：口腔ケア2 経管・経腸栄養と口腔ケア 30~31
- 4) 柿木保明/山田静子：口腔乾燥と口腔ケア 機能低下の予防をめざして 23 12~13
- 5) 柿木保明/山田静子：口腔乾燥と口腔ケア 機能低下の予防をめざして 23 19-20
- 6) へるす出版：2011 小児看護⑤ 重症心身障害児の看護 長期入所者を中心に 47 1-18
- 7) 医歯薬出版株式会社 大森武子：口腔ケアのABC QOLのためのポイント 110 132 21-29

【参考文献】

- 1) 江原安彦：重度心身障害者療育マニュアル第2版
- 2) 美砂子：看護ジャーナル 2011.5 口腔ケアの達人になる！
- 3) 三和中央病院診療部歯科：口腔ケア2 経管・経腸栄養と口腔ケア

外来で縫合処置を受ける患児へのプレパレーションの効果

Effect of preparation to an affected child receiving suture treatment in outpatient department

二宮 香織里, 楠 佳志子, 酒本 忍, 井上 しの, 関 千尋, 石井 梨枝子
 Kaori Ninomiya, Yosiko Kusu, Sinobu Sakemoto, Sino Inoue, Chihiro Seki, Rieko Isii

四国こどもとおとなの医療センター 成育外来

Child outpatient department, Shikoku Medical Center for Children and Adults

要旨

縫合処置を必要とする患児は、想像できない痛み、何をされるかという不安などを抱えている。今回、ピアジェの思考発達理論に基づき、前操作的な認知能力が発達する2～6歳にプレパレーションを行うことで、患児の不安や恐怖を軽減し、やる気や頑張りを引き出せるのではないかと考えた。そこで、プレパレーション導入を目的とした準備段階とし、処置に焦点をあてプレパレーションの効果を明らかにした。処置における痛みに対する行動得点の平均値を見ると、対照群8.3に対し実施群6.8であった。処置中から処置後に低下がみられたのは、全員であった。処置における痛みに対する行動得点からみると、プレパレーションは効果的であった。

研究対象者が4名と少なかったため、プレパレーションの効果を評価するには不十分であったが、修正を加えながら導入していきたい。

[四国こどもとおとなの医療センター医学雑誌 1:81～85, 2014]

キーワード：縫合処置 外来 プレパレーション

【はじめに】

縫合処置を必要とする患児は、想像できない痛み、何をされるかという不安などを抱えている。そのような児に対して、医療を受ける患児の基本的な視点から検査や処置等を受ける患児に対するプレパレーションが実践されるようになってきた。プレパレーションの必要性や有効性について、金丸¹⁾らは「検査・処置場面における子どもや親の立場に立って理解し、子どものニーズに合わせた説明をしていく必要がある」また中島²⁾は、「人形、絵本を使い処置室でプレパレーションを行うことで、採血時不安や恐怖を軽減することができた」と述べている。今回、ピアジェの思考発達理論に基づき前操作的な認知能力が発達する2～6歳にプレパレーションを行うことで、少しでも患児の不安や恐怖を軽減し、やる気や頑張りを引き出せるのではないかと考えた。

現在、外来の処置は各診療科・救急外来で行っている。処置が必要になった場合は、医師より処置の必要性を家族・患児に口頭で説明した後、安全に処置が行えるように安全帯を使用している。その際に看護師は、キャラクターの掲示物を用いたり言葉かけなどで気を紛らわし、痛みに対する恐怖心を軽減することでストレスを最小限にするように努めているがプレパレーションの導入に至っていない。そこで、プレパレーション導入を目的とした準備段階として、

処置に焦点をあてプレパレーションの効果を明らかにしたいと考えた。

I. 目的

外来で処置を受ける患児に対してプレパレーションの効果を明らかにする。

II. 研究方法

1. 研究デザイン

事例研究

2. 用語の定義

プレパレーション：安全帯をキャラクター柄にし、人形を使って処置の説明をすること、アニメ主題歌のDVD（以下、DVDと略す）鑑賞で気を紛らわせること、処置後に独自に作成したキャラクター柄のカード「がんばったで賞」（以下、カードと略す）を渡すこと。

3. 研究対象者

各診療科・救急外来で処置を受ける前操作期である幼児期（2～6歳）の患児8名。

対照群：従来通り医師による口頭説明及び言葉かけのみの患児4名。

実施群：上記及びプレパレーションの実施に同意を得られた患児4名。

4. 研究期間

平成 24 年 6 月～ 10 月

5. 研究方法

以下の手順に沿ってプレテスト 2 回実施後に、データを収集した。

1) プレパレーションの方法

(1) 処置決定後、患児と家族にキャラクター人形を使った処置の必要性や局所麻酔の説明を行う。(以下、人形と略す。)

(2) キャラクター柄の安全帯を使用する。(男児：ポケモン、女児：プリキュア)

(3) 処置中に DVD を鑑賞する。

(4) 患児にカードとキャラクターシールを渡し貼る。

(5) カードは、処置の翌日、抜糸日に持参し、患児がシールを貼る。

6. データ収集の方法

(1) 痛みに対する行動の測定には、Children's Hospital Eastern Ontario Pain Scale (以下、CHEOPS と略す) (図 1) を用いて評価した。スコアリングは 6 つ(啼泣、顔の表情、言語的表情、体幹の姿勢、手の姿勢、足の姿勢)のカテゴリーからなる痛みに関連した行動をベースにしており、それぞれの行動が得点化されているもので、全項目の総得点が高いほうが痛みの強いことを示す。

(2) 処置前・処置中・処置後に患児の表情や行動について観察しやすいように観察記録用紙に、自由記載欄を設けた。

(3) 処置終了後、看護師が母親に、患児の反応やプレパレーションの効果・感想、また可能であれば本人にも独自で作成した項目についてインタビューする。質問内容は、「今日は、何と言ってお子様に声かけしてあげたいですか」「人形を用いた説明でお子様はがんばった様子でしたか」「キャラクターを使用した工夫についてどう思われましたか」「お母様からみてお子様の様子はどうでしたか」などについて語ってもらった。

7. 分析方法

対照群と実施群の処置前・処置中・処置後における 3 つの時期の CHEOPS スコアをそれぞれ集計し、比較検討した。

8. 倫理的配慮

院内倫理委員会に承諾を受けた後、研究対象者である 2～6 歳の患児と保護者に口頭により研究の趣旨と方法、および研究協力の有無により不利益が生じないこと、途

中中断の自由の保持について処置前に説明する、同時に収集したデータは研究目的以外には使用せず、研究終了後は破棄しプライバシーを保護することを説明した。

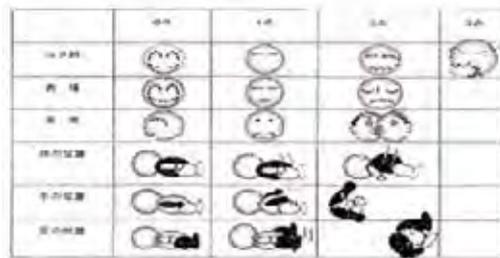


図 1 Children's Hospital Eastern Ontario Pain Scale

表 1 対象者の属性
対照群

対照群			実施群		
年齢	病名	性別	年齢	病名	性別
A 5 歳 11 か月	頭部裂創	男児	E 6 歳 7 ヶ月	右下腿切創	男児
B 5 歳 6 ヶ月	下顎裂創	女児	F 2 歳 4 ヶ月	右手切創 (第 4.5 指)	男児
C 5 歳 11 か月	鼻根部 挫減裂創	男児	G 5 歳 1 ヶ月	左上眼瞼切創	男児
D 3 歳 7 ヶ月	右耳介裂創	女児	H 6 歳 10 ヶ月	前額部挫創	女児

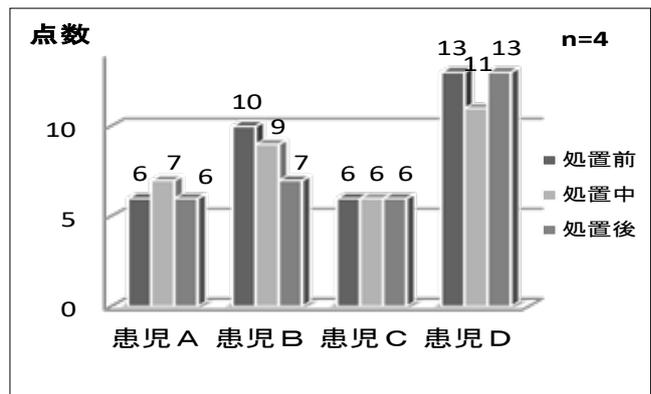


図 2 対照群の痛みに対する行動得点

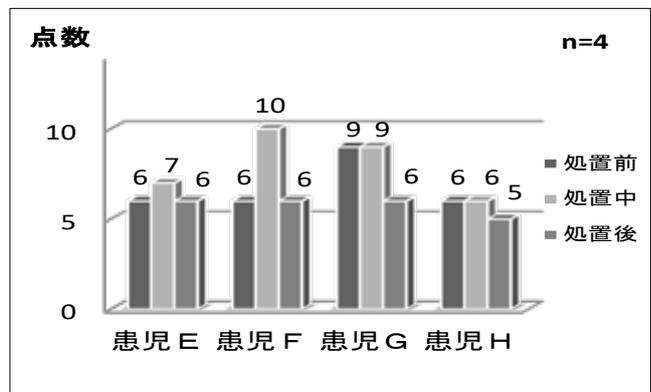


図 3 実施群の痛みに対する行動得点

表2 プレパレーションを実施しての患児の反応

	患児 E	患児 F
人形・安全帯	『人形と一緒に頑張る』という発言があった。 診察台に自分で上がり、人形での説明をじっと聞いていた。 人形を見ると、『あっ』と声を出す。	『人形と一緒に頑張れる』と聞くと『うん』とうなずいた。 泣いたり騒いだりせず、安全帯も自然に装着した。
DVD	自分で観たい DVD を選択する。 処置開始から終了まで DVD を観ていた。 途中、『冷たい』『こそばい』などの発言があった。 終了後、『楽しかった』と聞くと、ニコッと笑った。	自分で DVD を選択した。 局所麻酔時、『痛い、痛い』と大声で啼泣あるが、DVD から目をそらさず、体動も少なかった。
カード	シールは自分で選択し、笑顔で貼ることができた。 処置の翌日、抜糸日にも持参し、シールを貼った。	シールは自分からすすんで選び貼った。 処置の翌日、抜糸日にも持参し、シールを貼った。
	患児 G	患児 H
人形・安全帯	人形での説明を聞き、局所麻酔する部分を人形で『ここ』と指をさし確認した。 安全帯に興味を示し好きなキャラクターを探した。 看護師が抱き上げると抵抗せずに診察台に上がった。	人形での説明は、看護師と人形を交互に見ながら、説明に対してうなずいた。 自分から診察台に上がった。 安全帯は使用せず処置を行った。
DVD	局所麻酔時、『痛い』と泣くが、その後は DVD を観ながらじっとしていた。 看護師が話しかけると、返答があった。 声を出して笑うこともあった。	DVD を処置開始から終了まで観て、DVD の内容について看護師に話してくれた。 DVD を自分で選択した。 局所麻酔時、『いやっ』と言うが、体動なかった。
カード	慎重にシールを選んで貼った。 処置の翌日、抜糸日にも持参し、シールを貼った。	シールは自分で選んで貼ることができた。 処置の翌日、抜糸日にも持参し、シールを貼った。

表3 プレパレーションを実施しての母親の感想

DVD がなかったら、じっとしていられなかったと思う。
人形やキャラクターを使って工夫してくれているのはとてもよいと思う。
DVD は縫合している間、どこを見ていいのかわからないので、観せてもらってよかった。
処置の時間が長かったので、会話が途切れた時に DVD の内容の話ができるのでよいと思う。
(縫合翌日)『カード持って行く』とシールがもらえるのを楽しみにしていた。

III. 結果

1. 研究対象者の背景

研究対象者は表 1 に示した。

痛みに対する行動得点の対照群は、図 2 に示す。対照群の痛みに対する行動得点の平均点は、処置前 8.75 処置中は 8.25 処置後は 8.0 であった。対照群の痛みに対する行動得点の合計点は、33.2 であり、平均値は、8.3 であった。処置中から処置後に低下がみられたのは、患児 A と患児 B であった。痛みに対する行動得点の実施群は、図 3 に示す。実施群の痛みに対する行動得点の平均点は、処置前 6.0 処置中は 8.0 処置後は 5.75 であった。実施群の痛みに対する行動得点の合計点は、27.2 であり、平均値は、6.8 であった。処置中から処置後に低下がみられたのは、全員であった。

処置を、処置前・処置中・処置後に分けて観察し、プレパレーションを実施しての患児の反応は、表 2 の通りである。患児 E は、人形・安全帯については、『人形と一緒に頑張る』という発言があった」DVD については、「自分で DVD を選択した」「処置開始から終了まで DVD を観ていた」という反応があった。患児 F は、人形・安全帯については、『人形と一緒に頑張れる』と聞くと『うん』とうなずいた」DVD については、「自分で DVD を選択した」「局所麻酔時、『痛い、痛い』と大声で啼泣あるが、DVD から目をそらさず、体動も少なかった」という反応があった。患児 G は、人形・安全帯については、「人形の説明を聞き、局所麻酔する部位を人形で『ここ』と指をさし確認する」「安全帯に興味を示し、自分の好きなキャラクターを探していた」DVD については、「局所麻酔時『痛

い』と泣くが、その後はDVDを観ながらじっとできていた」という反応を示した。患児Hは、人形・安全带については、「看護師と人形を交互に見ながら、説明に対してうなずいていた」DVDについては、「処置開始から終了まで観て、DVDの内容について看護師に話してくれた」という反応を示した。

カードについては、全員が「シールは自分から貼ることができた」という反応を示した。プレパレーションを実施しての母親の感想は、表3の通りである。「DVDがなかったらじっとしていられなかったと思う」「人形やキャラクターを使って工夫してくれているのはとてもよいと思う」「DVDは縫合している間、どこを見ていいのか分からないので、観せてもらってよかった」という意見が聞かれた。

IV. 考察

処置における痛みに対する行動得点の平均値を見ると、対照群 8.3 に対し実施群 6.8 であった。また処置前は、対照群 8.75 実施群 6.0 処置中は、対照群 8.25 実施群 8.0 処置後は、対照群 8.0 実施群 5.75 と低下した。出雲³⁾は、「痛みの緩和という視点から捉えると、患児に点滴をとる際、TVでアニメをみせることにより穿刺時の痛みが軽減できた」と述べている処置における痛みに対する行動得点からみると、プレパレーションは効果的であった。

人形・安全带を使用しての説明について：人形を使つての説明では、ほぼ全員が人形を見つめながら静かに説明を聞いていた。「ここにお注射チックンするけど、痛くないようにする注射だから、お人形と一緒に頑張ろうね」と言葉かけすると、人形の注射する部位を指さす場面が見られた。これは、心理的混乱を最小限にするために、大人の目線ではなく、子どもの目線で人形を使用し処置の必要性や局所麻酔の説明を行ったためであると考えられる。また、樽木野⁴⁾は「子供は予測できるストレスよりも予測できないストレスによっていっそう混乱する」と述べている。患児の発達段階や理解力を考慮し、自分にこれから何が起るのかを先に人形で見せておき、ある程度の予測ができることは、患児にとっての不安・ストレスを軽減できたと考える。

また、人形の説明時は、「人形と一緒に頑張れる」という発言が聞かれた。木内⁵⁾らは、「プレパレーションが子どものためのインフォームドコンセントを指す言葉としても用いられているが、重要なことはいかに子どもや親・

家族とよいコミュニケーションを図るということである」と述べているように、子どもに対して言葉で説明するだけでなく、人形を用いたことでコミュニケーションの糸口になり興味を持ち、処置に対する理解が得やすかったと考える。さらに恐怖を緩和するような言葉かけや実際に今から行なわれる処置について分かりやすい言葉で説明するのもプレパレーションを実施するにあたり重要であると考えられる。

DVDについて：DVDは、患児に好きなDVDを選んでもらい、処置中に鑑賞することで、処置に対する恐怖心から気が紛れるようにした。実際、実施群全員が自分でDVDを選択し、処置中もDVDに見入っていた。家族のコメントでも肯定的なコメントが聞かれたことから、DVDに興味を持ったことは、不安や恐怖心が軽減したと考える。松森⁶⁾が「痛みや恐怖心に気持ちが集中するときには、ほかの物へ注意を転換することで気持ちを落ち着かせることができる」と述べている。人形の説明を聞いて頑張っていたが、痛みや恐怖で頑張りが途切れそうになった時、DVD鑑賞は気を紛らわし、意識がDVDに集中し機嫌回復にとっても効果的であったと考えられる。

カードについて：カードは、全員自分でシールを笑顔で選んでいた。また処置の翌日、抜糸日にも一人も忘れることなく持ってくる事ができた。金丸¹⁾らは、「子どもに「状況を説明する」「選択させる」ことは子どもの意思を尊重し、「ほめる」「励ます」などの言葉かけをすることで、やる気や強力性を引き出し、処置に対して主体性に取り組む姿勢につながる」と述べている。このように頑張ったご褒美のシールを自分で選ぶ事で、処置という痛くて怖いことを乗り越えた頑張りを認め、褒められ、次の抜糸も頑張るぞという意欲を引き出すことができた。実施群全員が、シールを笑顔で貼ることができていたこと、また処置における痛みに対する行動得点は低下していた。及川⁷⁾は、「処置の必要性がよくわからない幼児でも子どもに触れながら優しく言葉をかけ、処置中・処置後にはがんばったことへのねぎらいの言葉をかけながら、受けたストレスを軽減させてあげることが、大事なプレパレーションである」と述べている。「痛くなかったね」ではなく「痛かったね」と子どもの体験を共有しつつ、痛みのあとは、最大に褒めることで頑張ったという自信へと転換できるような積極的な働きかけが必要であると考えられる。

V. 結論

以下の3つの点が明らかになった。

1. 人形を用いた説明は、具体的イメージができ患児の処置に対する不安や恐怖心が軽減された。
2. DVD鑑賞は、処置に対する気を紛らわし、意識がDVDに集中し機嫌回復に効果的であった。
3. カードは、全員が忘れることなく持参できていたことは、処置という痛くて怖いことを乗り越えた頑張りを認め、褒められ、次の抜糸も頑張るぞという意欲を引き出すことができた。

【おわりに】

今回、研究対象者が4名と少なかつたため、プレパレーションの効果を評価するには不十分であった。

患児・両親から得た情報は貴重であり今後のプレパレーションにおいて前向きな意見を得ることができた。処置におけるCHEOPSによる痛みに対する行動得点は、総合的にプレパレーションは有効であったが、さらに患児の気持ちを表出できるように、修正を加えながら看護師チーム全員に周知し理解し取り組めるように働きかけていきたい。

【引用文献】

- 1) 金丸美穂他, 看護ケアのポイント検査・処置時の痛みに対する看護, 小児看護, 29(9):1250, 2006
- 2) 中島登美子, 苦痛をともなう処置, 検査のケアのポイント, 小児看護, 20(6):622-625, 1997
- 3) 出雲典子, 幼児期・学童期の患児に対するプレパレーションを試行して, CHEOPにおける行動アセスメントから示唆, 小児看護, 38:11-13, 2007
- 4) 樽木野裕美, プレパレーションの概念, 小児看護, 29(5):542-547, 2006
- 5) 木内他, プレパレーション, 子どものためのインフォームドコンセント, School Amenity, 13(139):42-45, 1998
- 6) 松森直美, 5～7歳頃の子どもへのケアモデル, 小児看護, 31(5):596-601, 2006
- 7) 及川郁子, プレパレーションはなぜ必要か, 小児看護, 25(2):189-192, 2002

【参考文献】

- 1) 安東真由他, 腎生検を受ける幼児へのDVDプリパレーションの効果, 第39回日本看護学会論文集, 小児看護:131-133, 2008
- 2) 中島美恭他, 処置室でのプレパレーションの効果, 第39回日本看護学会論文, 小児看護:117-119, 2009
- 3) 田中恭子, プレパレーションの5段階について, 小児保健研究, 68(2):173-176, 2009

国立病院機構 四国こどもとおとなの医療センター
医学雑誌 第1巻 第1号

The Medical Journal of Shikoku Medical Center for Children and Adults
Volume 1 Number 1

平成 26 年 3 月 10 日 発行

発行 独立行政法人国立病院機構 四国こどもとおとなの医療センター

〒 765-8507

香川県善通寺市仙遊町 2 丁目 1 番 1 号

TEL 0877-62-1000

FAX 0877-62-6311

発行者 独立行政法人国立病院機構 四国こどもとおとなの医療センター
院長 中川 義信

編集者 独立行政法人国立病院機構 四国こどもとおとなの医療センター
臨床研究部長 横田 一郎
