



## 浜松医科大学小児科学雑誌 4巻1号 [全体]

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学小児科学雑誌編集部 公開日: 2024-03-15 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/0002000084">http://hdl.handle.net/10271/0002000084</a>

# HAMAMATSU JOURNAL OF PEDIATRICS

---

15th MARCH 2024 VOLUME 4 NUMBER 1

## 浜松医科大学小児科学雑誌



医学部小児科学講座

# 浜松医科大学小児科学雑誌 2024年 第4巻 第1号

## 目次

巻頭言.....	
宮入 烈.....	2
総説.....	
小児の一般的な感染症に対する抗菌薬投与期間.....	
宮入 烈.....	3
原著.....	
平成時代における新生児診療に関する医療訴訟の分析.....	
飯嶋 重雄.....	10
症例報告.....	
髄膜炎脳炎マルチプレックス PCR が診断に有用であったヒトパレコウイルス 3 型による急性脳症 の新生児例.....	
長坂 萌那, 他.....	21
前頭洞炎の頭蓋内・頭蓋骨外進展: Pott's puffy tumor と硬膜下膿瘍を発症した 2 症例の報告.....	
漆畑 侖, 他.....	28
SAP 療法により糖尿病コントロールが著明に改善した 1 型糖尿病の 1 例.....	
安谷屋 文, 他.....	37
扁桃パルス療法が有効であった反復性 IgA 血管炎および紫斑病性腎炎の一例.....	
北形 綾一, 他.....	41
小腸機能不全関連肝障害に対して $\omega$ 3 系脂肪酸の経口投与が有効であった正期産児の 1 例.....	
馬場 徹, 他.....	46
投稿方法.....	51
投稿規程.....	52
二重投稿について.....	57
浜松医科大学小児科学雑誌の査読について.....	58
編集後記・発行者.....	60

## 浜松医科大学小児科学雑誌の第4巻発刊によせて

2024年は、元旦の能登半島地震、翌日の日本航空機と海上保安庁機衝突事故と大変辛い出来事をもって始まりました。多くの方が亡くなられたことについて、心から哀悼の意を表すとともに、今なお続く避難生活や二次被害に苦しむ皆様にお見舞い申し上げます。

このような現実を直視し、我々も医療者として災害のリスクに向き合う必要があります。未来への備えは、過去の教訓を生かすことから始まります。2011年の東日本大震災については、小児医療にかかわる多くの記録が残されています。災害発生の超急性期の外傷対応、急性期から亜急性期の被ばく者への対応、被災された方々への日常的な医療提供、長期にわたる健康への不安に対する県民健康管理、こころのケア、小児科医の役割に至るまで、紙面を通して学ぶことが出来ます。

本誌も同様に、史実を忠実に残し小児医療に貢献することがその使命となっています。全文を浜松医科大学学術機関レポジトリに掲載し、広く公開していますので、その役割が果たされるものと確信しております。

今回も多くの投稿をいただき、総説1編に加え、原著1編、症例報告5編の計7編の論文の掲載に至りました。論文の質を保つためには経験のある先生方の献身が必要ですが、査読を担当いただいた先生方、特に編集委員長である飯嶋重雄先生の多大な貢献に感謝申し上げます。

浜松医科大学小児科学講座

宮入 烈

### 参考文献

細矢 光亮. 私が経験した東日本大震災・東電原発事故. 日本小児科学会雑誌 2022; 126: 1357-1370.

総説

小児の一般的な感染症に対する抗菌薬投与期間

Duration of Antibiotics for Common Pediatric Infectious Diseases

浜松医科大学小児科学講座

宮入 烈

Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine

Isao MIYAIRI

概要

抗菌薬の標準的な投与期間は経験則に基づいて設定されてきた。多くの場合は治療失敗を回避するために長めに設定されており、薬剤の長期投与によるデメリットは過少評価されてきた。近年、薬剤耐性菌対策の一環として、抗菌薬投与期間を短縮する試みが科学的に検証され、ランダム化比較試験や系統レビューの対象となっている。小児の一般的な感染症である、溶連菌咽頭炎、急性鼻副鼻腔炎、肺炎、尿路感染症については、有効性を損なうことなく従来の標準的な治療期間を短縮することが可能であることが確認され、各種ガイドラインにもこれが反映されつつある。その一方で、2歳未満の急性中耳炎に代表されるように、短期治療で再燃率が高まるリスク集団が存在し、適切な治療にあたっては、個別の評価が必要である。

キーワード: 咽頭炎, 急性鼻副鼻腔炎, 中耳炎, 肺炎, 尿路感染症

〈緒言〉

抗菌薬の治療期間は成書には一定の幅をもって記載がなされている。実のところ投与期間の基準となっているものはキリの良い数字であり、5日あるいは7日という単位の倍数が使われていること自体、この数字に絶対的な根拠がないことを示している。また、治療期間を定める上で再燃や治療失敗がないことに重点がおかれてきたため、多くの場合は過剰である。英国で2013年から2015年にかけて、抗菌薬処方期間がガイドラインの推奨を超過した日数は、累計で130万日とされている<sup>1)</sup>。処方日数が1日超過するごとに有害事象は5%増えるとされ、過不足のない治療の追求は患者や社会を益するものと考えられる<sup>2)</sup>。

近年行われている検証は、従来の治療期間を30~50%程度短縮することを目標に行われたものであるが、多くは安全であることが判明している。新しいエビデンスをもとに診療を軌道修正する必要があり、ガイドラインの改訂も順次行われている。

その一方で、重症感染症については治療の差し控えによる再燃は合併症や後遺症の要因となるため、避けなければならない。今回は小児の一般的な感染症に対する治療期間の近年のエビデンスをまとめ、治療失敗につながる注意すべき状態を明らかにすることで、安全な抗菌薬適正使用の推進を図ることを目的とした。

〈方法〉

小児の呼吸器感染症、溶連菌咽頭炎、急性鼻副鼻腔炎、急性中耳炎、肺炎、尿路感染症、蜂窩織炎を対象に、PubMedを用いた文献検索に基づくナラティブレビューを行った。検索式は[antibiotic duration and (pharyngitis, otitis media, pneumonia, urinary tract infection, cellulitis/skin soft tissue infection)]として、フィルターとして Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, in the last 10 years, Child: birth-18 years を用いて検討した。これらの文献に引用されている二次文献の他に参考文献を用いた。また、治療失敗例に関する知見については [treatment failure and (pharyngitis, otitis media, pneumonia, urinary tract infection, cellulitis/skin soft tissue infection)] で検索してまとめた。(最終検索日: 2024年1月5日)

本検討は文献を収集し解析した報告であり、倫理指針の対象外である。

2024年1月7日 受付, 2024年1月7日 受理  
Corresponding Author: 宮入 烈  
〒431-3192 静岡県浜松市中央区半田山 1-20-1  
TEL & FAX: 053-435-2312・2311  
E-mail: miyairi@hama-med.ac.jp

## 〈結果および考察〉

### 咽頭炎

検索式で16件の文献がヒットした。A群溶血性レンサ球菌による咽頭炎に対する治療期間にかかわる新たな系統レビューはなかったものの、該当するランダム化比較試験が1件あった。

A群溶連菌による咽頭炎は抗菌薬へ治療反応が良く、5~7日の治療と10日間で臨床的な有効性や再燃率には差を認めないことが従来知られている。一方で、除菌については10日間の治療が優位とされてきた<sup>3)</sup>。スウェーデンで実施されたランダム化比較試験の対象は、6歳以上のA群溶連菌による咽頭炎患者のうちCentor criteriaの項目(≥38.5°Cの発熱、リンパ節腫脹、扁桃の白苔、咳嗽がない)を3つ以上満たした症例であった<sup>4)</sup>。これらの患者をペニシリンV 800 mg 1日4回投与を5日間行う群と1000 mg 1日3回投与を10日間行う群に無作為に割りつけて比較している。薬力学的な性質としてペニシリンの有効性は細菌の最小発育阻止濃度を超えている時間に依存するため、理論上は頻回投与が望ましく、短期間治療によるコンプライアンス向上も狙った検討となっている。5日投与群(n=215)と10日投与群(n=218)の臨床的な治癒率は89.6%対93.3%で有意差を認めず、除菌率については80.4%対90.7%と従来と同様の結果であった。一方で1か月以内の再燃はそれぞれ8例と7例、合併症は0例と4例、3か月以内に新たに扁桃炎をきたしたのは6例と13例と差を認めなかった。症状改善までの時間は5日投与群で短く、副作用(下痢;16%対21%、嘔吐;15.6%対19%、膣炎;4.7%対12.4%)は10日投与群で多かった。

溶連菌咽頭炎の治療目的は、本来リウマチ熱の一次予防であるが、実臨床では細菌性咽頭炎の症状緩和や侵襲性感染症の防止も重要なエンドポイントである。リウマチ熱の発生率が低い近年の状況としては、今回の結果は5日間治療の正当性を支持するものであり、今後の追加検証が望まれる。

### 急性副鼻腔炎

検索式で5件のヒットがあったが、本テーマに該当する報告はなく関連する参考文献に基づく記載について検証した。

急性副鼻腔炎の治療期間は成人では12のランダム化比較試験を検討した系統レビューによって、3~7日間の抗菌薬投与の有効性が6~10日と同等であったことが報告されている<sup>5)</sup>。これに基づいて、米国感染症学会では5~7日の抗菌薬投与を行った3~5日後に再燃がないことを評価することを推奨している<sup>6)</sup>。小児の場合はエビデンスが少なく、症状軽快後に7日間追加投与することが提案されている<sup>7)</sup>。

小児の急性副鼻腔炎については、抗菌薬の投与基準は抗微生物薬適正使用の手引き第3版(厚生労働省)において、10日間以上続く鼻汁・後鼻漏や日中の咳を認めるもの、39°C以上の発熱と膿性鼻汁が少なくとも3日以上続き重症感のあるもの、感冒に引き続いて1週間後に再度の発熱や日中の鼻汁・咳の増悪が見られるもの、とされている。このように明確に診断をつけることが困難な疾患であることが評価を困難にしているが、これらの基準を用いたランダム化比較試験が進行中である。

### 急性中耳炎

23件のヒットがあり、系統レビューが1件、ランダム化比較試験が1件あった。

急性中耳炎のうち軽症例は自然軽快すること多く、各種ガイドラインで48時間の経過観察が推奨されている<sup>8)9)</sup>。一方で鼓膜所見に基づいて中等症以上と判断された症例に対しては抗菌薬が有用であることが確認されている<sup>10)</sup>。このように急性中耳炎は重症度や原因菌にバリエーションのある異質な集団であることを認識することが重要である。このことを反映し、ヨーロッパ各国のガイドラインではアモキシシリンが第一選択薬と位置付けられているものの、用量設定は、通常量(30~60 mg/kg/day)と高用量(75~90 mg/kg/day)、治療期間は5から10日とまちまちである<sup>9)</sup>。国内のガイドラインでは概ね5日間投与が推奨されているが、鼓膜所見を観察し治療期間の延長を検討することが求められている。

急性中耳炎のうち治療失敗や反復例が多い2歳未満の小児については、より慎重な対応が必要である可能性が指摘されていた。そこで6~23か月の小児急性中耳炎520例を対象としたランダム化比較試験が行われ、アモキシシリン・クラブラン酸の治療期間として5日と10日とを比較した結果、5日治療群の治療失敗率が34%対16%と高いことが確認された[リスク差17%(95%信頼区間:9~25%)]. 12~14日目に評価した臨床スコアもまた5日治療群で有意に悪かった<sup>11)</sup>。一方で有害事象、鼻腔中のペニシリン耐性菌の分離率には違いを認めなかった。多くの急性呼吸器感染症の治療期間が短縮される傾向にあるなか、比較的风险の高い状況においては、適正な治療期間は長めに設定する必要があることを改めて確認することとなった。

### 肺炎

77件のヒットがあり、ランダム化比較試験が5件、メタ解析が3件行われ、いずれも5日以内の短期間治療群と長期投与群に差がないことを示している<sup>12)~14)</sup>。この2~3年で公開された検討がほとんどであり、抗菌薬の適正使用への関心の高さがうか

がわれる。

代表的な知見として、16の検討から肺炎として内服治療を行った12,774人を抽出し5日以内の短期治療群と7~10日の治療群を比較したメタ解析が報告されている<sup>12)</sup>。治癒率(オッズ比:1.01, 95%信頼区間:0.87~1.17)と治療失敗率(相対リスク:1.06, 95%信頼区間:0.93~1.21)に差はなく、更に入院率、死亡率、重篤な有害事象の発生率に違いを認めていない。異なるランダム化比較試験ではアモキシシリンの標準投与量(35~50 mg/kg/day)、高用量(70~90 mg/kg/day)、短期治療(3日)と長期治療(7日)について4通りの組み合わせで比較しているが、いずれの組み合わせでも改善率に差は認めなかった<sup>15)</sup>。また異なる検討では、治療開始後19~25日の咽頭ぬぐい液中の耐性遺伝子の検出率を調査しており、短期治療群で有意に少ないことが確認されている<sup>16)</sup>。これらの知見をうけ、日本小児呼吸器感染症ガイドラインでも5日間治療が推奨されている。

その一方で肺炎を明確に定義することは難しく、原因についても雑多で、画一的な評価は困難であることが指摘されている。小児の市中肺炎の多くはウイルス性、あるいは肺炎球菌を主体とした細菌との混合感染であり、前述の検討はこれらを対象としたもので、菌血症を伴うような重症例やマイコプラズマなど他の病原体を考慮したものではない。治療失敗のリスク因子として、低栄養状態、基礎疾患の併存、貧血などが知られ、更に膿胸を伴う肺炎は、ドレナージに加えて14~21日間の抗菌薬治療が推奨されている<sup>17)</sup>。現場においては適切な判断が求められる。

### 尿路感染症

17件のヒットがあった。小児の発熱を伴う尿路感染症に関するランダム化比較試験はなかったが、系統レビューは3件報告されていた<sup>18)-20)</sup>。

系統レビューでは18件の報告から抽出された小児16,615例が解析対象となっている。菌血症を伴う尿路感染症については、静脈注射投与期間が7日以下の症例と8日以上以上の症例で30日以内の再発例に差はなかった。菌血症を伴わない尿路感染症については、静脈注射投与期間は3日以下と4日以上で30日以内の再発率に差を認めなかった<sup>19)</sup>。生後2カ月未満の乳児に限定して行った検討では、12件の報告から情報が抽出された。静脈注射投与期間は3日以下と4日以上で30日以内の再発率は1.7%対2.4%で、オッズ比1.02(95%信頼区間:0.64~1.61)と差を認めていない。総投与期間についても10日以下と11日以上で再発率に差を認めなかった(オッズ比:1.29 [95%信頼区間:0.45~3.66])。

小児791例を対象とした後方視的コホート研究

では、短期治療群(中央値8日)、長期治療群(中央値11日)で再発率に差を認めなかった(11.2%対9.4%;オッズ比:1.22, 95%信頼区間:0.75~1.98)<sup>21)</sup>。治療後の薬剤耐性菌の出現率については2群で統計学的有意差を認めなかったものの、対象となった患者数が少なく、長期投与に伴い耐性菌の出現が増える傾向がみられたことには注意が必要である(40%対64%;オッズ比:0.36, 95%信頼区間:0.09~1.43)。なお同検討のなかで、尿路奇形を有する患者は再発率が19.1%と奇形のない患者の7.4%と比べ高かった(オッズ比:2.59, 95%信頼区間:1.42~4.70)。この検討では尿路奇形を有する患者においても抗菌薬投与期間と再発率の関係は、統計学的には明らかでなく、しかしながら尿路奇形を有する患者を主たる対象とした検討ではないため、慎重な解釈が必要である。なお、急性巣状細菌性腎炎(acute focal bacterial nephritis: AFBN)の多くは膀胱尿管逆流や尿路奇形を背景に発症することが知られているが、同疾患においては2週間治療では不十分であることが報告されている<sup>22)</sup>。

上記を踏まえると、小児の発熱を伴う尿路感染症に対する治療は3日程度の静脈注射投与と内服治療を合わせて合計7日程度の治療で概ね標準化可能と思われる。一方で、尿路奇形を伴う症例については総投与期間の短縮は慎重にとらえる必要がある。

### 蜂窩織炎

5件のヒットがあり、1件の系統レビューがあった。

蜂窩織炎をはじめとする皮膚軟部組織感染症の治療期間の設定はあいまいである。皮膚軟部組織感染症には、外用薬のみで治療可能な伝染性膿痂疹から、皮下組織に及ぶ蜂窩織炎、再燃を繰り返しがちな皮下膿瘍など複数の病態が混在することを踏まえて治療期間を考える必要がある。蜂窩織炎を対象とした系統レビューには、1,855人の患者が含まれ、内服と静脈注射に差を認めず(相対リスク:1.12, 95%信頼区間:0.98~1.27)、短期と長期の治療で差を認めなかった(相対リスク:0.99, 95%信頼区間:0.96~1.03)とされる<sup>23)</sup>。蜂窩織炎は病変を直視下で評価することが可能な疾患であるため、外表所見の改善とあわせて治療終了とする一般的な診療を支持する結果と考えられる。

一方、米国で問題となっている市中MRSAによる皮下膿瘍を伴う患者に対する治療として、切開排膿に加えて抗菌薬投与(クリンダマイシンあるいはST合剤)を行うことが治癒率向上に寄与することが確認されている<sup>24)</sup>。同検討では、投与期間については0~10日の投与期間内で検討され、1日伸びるごとに30日後の治癒率向上にオッズ比で1.6(95%

表1 各種ガイドラインによる小児感染症の治療期間推奨と近年のエビデンス

感染症	一般的な推奨期間	ガイドライン	治療期間にかかわる近年のエビデンス
溶連菌咽頭炎	10日間(ペーラクラム系)	小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2022年	5日と10日投与群とで治療有効性には差はないが、細菌学的な再燃率は短期治療で高まる(34) ペニシリンの頻回・短期間投与(1日4回・5日間)の有効性が検証されている(4) 抗菌薬の種類による差は明確でない(35)
急性鼻副鼻腔炎	5日間を原則として、その後の状態によって7から10日まで	JAID/JSCガイド 2023	
急性中耳炎	5~7日間 5日間(3~4日目に再診する) 生後6か月から2歳:10日間, 2歳以上:5日間	JAID/JSCガイド 2023 小児中耳炎ガイドライン 2018 米国感染症(IDSA)ガイドライン	2歳未満の患者については5日と10日との比較で、5日群で有意に失敗が多い(11) 治療失敗例には、反復性の中耳炎例や耳漏を伴う例が多かった(36)
市中肺炎	5日間を標準的な治療期間とする	小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2022	5日以内の短期間治療群と長期投与群に差はない(12)
有熱性の尿路感染症(上部尿路感染症)	合計7~14日間 全身状態改善まで点滴静注を行い、内服へ移行	JAID/JSCガイド 2023 上部尿路感染症を想定	点滴静注は3日以内、内服治療とあわせ7日以内でも治療率に変わらない(19) ESBL産生菌による感染症でも治療期間による治療成績の差はない(33) 尿路奇形、AFBNについては再燃のリスクが高まる可能性を考慮
皮膚軟部組織感染症	7日間	JAID/JSCガイド 2023	

JAID/JSC 日本感染症学会・日本化学療法学会 感染症治療ガイド2023

IDSA Infectious Diseases Society of America

ESBL extended spectrum beta lactamase

AFBN acute focal bacterial nephritis

信頼区間: 1.4~1.9) 寄与し、5日以下とそれ以上ではオッズ比にして 19 (95%信頼区間: 7.7~48)、7日以下でオッズ比 8.8 (95%信頼区間: 4.1~19) と報告されている<sup>25)</sup>。このように再燃率の高い病原体や状態については抗菌薬投与期間の延長が必要な状況もあり、同様の症例が国内でも観測され注意が必要である。

### 重症感染症

菌血症、骨髄炎、髄膜炎は再燃や治療失敗が許容されない疾患であり、治療期間の設定は安全性が最重要視される。したがって治療期間の短縮については耐性化を懸念する理論上のデメリットを回避する以外に著しいメリットをもたらす必要がある。このことを踏まえた複数の検討がなされている。

急性骨髄炎の治療失敗は、難治性の慢性骨髄炎への移行を意味するため常に慎重に考える必要がある<sup>26)</sup>。そのため、急性骨髄炎の治療はかつて静脈注射による治療を6週間行うことが標準的とされ、長期間の入院治療が負担となっていた。負担軽減を主たる目的として検討が重ねられ、小児の急性骨髄炎治療は一定の条件を満たした場合は3~4週間で十分であり、また内服治療に移行することが可能であ

ることが確認されている<sup>27)~29)</sup>。症状出現4週間未満、治療反応性の良さ、CRPが速やかに低下、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌(MSSA)による血行性感染症に該当するものがこれに相当する。一方でメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)については明確な治療期間の設定がなく4~6週間と長めの治療期間が推奨されている。また、化膿性脊椎炎では治療失敗のリスクが上がることも確認されている。

菌血症に対する治療もまた、静脈注射による2週間の治療が基本となっていた。しかし、これは病原体や感染巣の違いを加味しないやや粗雑な推奨である。近年はリスク因子を加味した個別の推奨期間の選定が検討されている。抗微生物薬適正使用の手引き第3版(厚生労働省)では、短期治療を検討可能な条件として、1) 菌血症の原因となった感染巣が特定され、尿路感染症、腹腔内・胆道感染、中心静脈カテーテルCRBSI、肺炎(器質的肺疾患のある症例・膿胸/膿瘍の合併・嚢胞性線維症例を除く)、皮膚軟部組織感染であること、2) ソースコントロールができていないこと。すなわち感染した人工物やカテーテル・デバイスの除去、感染性液体貯留のほぼ完全なドレナージ、必要に応じ画像検査で残存す

る感染巣がないことの確認がとれていること, 3) 固形臓器移植や好中球減少症, ステロイド・免疫抑制剤使用等の免疫不全がないこと, 4) 有効な抗菌薬治療開始後 48~72 時間以内に臨床上的の改善が見られ, 最低でも解熱し血行動態が安定化していること, を挙げている。

そのような条件を踏まえたうえで各種検討は行われ, 尿路感染症由来の腸内細菌科細菌による菌血症の静脈注射による治療期間については, 7 日未満の投与でもアウトカムが変わらなかったとメタ解析や系統レビューで報告されている<sup>30)</sup>。一方で黄色ブドウ球菌による菌血症の治療は非複雑性感染症 (感染性心内膜炎の所見がない, 3 日以内の血液培養陰性化, 72 時間未満で解熱, 異物がない) において血液培養陰性化から 14 日間の静脈投与が最低限の期間として設定され<sup>31)</sup>, 血管内病変, 深部病変がある場合は 4~6 週間の治療が必要であることがコンセンサスとなっている<sup>32)</sup>。

#### 〈結論〉

小児における一般的な感染症に対する標準的治療期間は, 新しいエビデンスを踏まえ短縮される方向にある。一方でリスクのある患者に対しては十分な投与を行うことが必要であり, 個別の評価が重要となる。

#### 〈開示事項〉

本論文に関連した利益相反に関する開示事項はない。

本検討は厚生科学研究費事業 (23HA1002) の一環として行った。

#### 〈著者役割〉

宮入烈は論文作成, 構想及びデザイン, データの収集, 分析および解釈において貢献し, 出版原稿の最終承認を行った。

#### 〈引用文献〉

- 1) Pouwels KB, Hopkins S, Llewelyn MJ, et al. Duration of antibiotic treatment for common infections in English primary care: cross sectional analysis and comparison with guidelines. *BMJ*. 2019; 364: l440.
- 2) Vaughn VM, Flanders SA, Snyder A, et al. Excess Antibiotic Treatment Duration and Adverse Events in Patients Hospitalized with Pneumonia: A Multihospital Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2019; 171: 153–163.
- 3) Falagas ME, Vouloumanou EK, Matthaiou DK, et al. Effectiveness and safety of short-course vs long-course antibiotic therapy for group a beta hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis: a meta-analysis of randomized trials. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83: 880–889.
- 4) Skoog Ståhlgren G, Tyrstrup M, Edlund C, et al. Penicillin V four times daily for five days versus three times daily for 10 days in patients with pharyngotonsillitis caused by group A streptococci: randomised controlled, open label, non-inferiority study. *BMJ*. 2019; 367: l5337.
- 5) Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Grammatikos AP, et al. Effectiveness and safety of short vs. long duration of antibiotic therapy for acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2009; 67: 161–171.
- 6) Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*. 2012; 54: e72–e112.
- 7) Wald ER, Applegate KE, Bordley C, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics*. 2013; 132: e262–e280.
- 8) Le Saux N, Robinson JL. Management of acute otitis media in children six months of age and older. *Paediatr Child Health*. 2016; 21: 39–50.
- 9) Suzuki HG, Dewez JE, Nijman RG, et al. Clinical practice guidelines for acute otitis media in children: a systematic review and appraisal of European national guidelines. *BMJ Open*. 2020; 10: e035343.
- 10) Tähtinen PA, Laine MK, Huovinen P, et al. A placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for acute otitis media. *N Engl J Med*. 2011; 364: 116–126.
- 11) Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, et al. Shortened Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media in Young Children. *N Engl J Med*. 2016; 375: 2446–2456.
- 12) Gao Y, Liu M, Yang K, et al. Shorter Versus Longer-term Antibiotic Treatments for Community-Acquired Pneumonia in Children: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2023; 151: e2022060097.
- 13) Marques IR, Calvi IP, Cruz SA, et al. Shorter versus longer duration of Amoxicillin-based treatment for pediatric patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2022; 181: 3795–3804.
- 14) Kuitunen I, Jääskeläinen J, Korppi M, et al. Antibiotic Treatment Duration for Community-Acquired Pneumonia in Outpatient Children in High-Income Countries-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis*. 2023; 76: e1123–e1128.
- 15) Bielicki JA, Stöhr W, Barratt S, et al. Effect of Amoxicillin Dose and Treatment Duration on the Need for Antibiotic Re-treatment in Children with Community-Acquired Pneumonia: The CAP-IT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021; 326:

- 1713–1724.
- 16) Williams DJ, Creech CB, Walter EB, et al. Short- vs Standard-Course Outpatient Antibiotic Therapy for Community-Acquired Pneumonia in Children: The SCOUT-CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2022; 176: 253–261.
  - 17) de Benedictis FM, Kerem E, Chang AB, et al. Complicated pneumonia in children. *Lancet.* 2020; 396: 786–798.
  - 18) Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS, et al. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 2014: CD003772.
  - 19) Hikmat S, Lawrence J, Gwee A. Short Intravenous Antibiotic Courses for Urinary Infections in Young Infants: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2022; 149: e2021052466.
  - 20) Nama N, Donken R, Pawliuk C, et al. Treatment of UTIs in Infants <2 Months: A Living Systematic Review. *Hosp Pediatr.* 2021; 11: 1017–1030.
  - 21) Fox MT, Amoah J, Hsu AJ, et al. Comparative Effectiveness of Antibiotic Treatment Duration in Children with Pyelonephritis. *JAMA Netw Open.* 2020; 3: e203951.
  - 22) Cheng CH, Tsau YK, Lin TY. Effective duration of antimicrobial therapy for the treatment of acute lobar nephronia. *Pediatrics.* 2006; 117: e84–e89.
  - 23) Cross ELA, Jordan H, Godfrey R, et al. Route and duration of antibiotic therapy in acute cellulitis: A systematic review and meta-analysis of the effectiveness and harms of antibiotic treatment. *J Infect.* 2020; 81: 521–531.
  - 24) Daum RS, Miller LG, Immergluck L, et al. A Placebo-Controlled Trial of Antibiotics for Smaller Skin Abscesses. *N Engl J Med.* 2017; 376: 2545–2555.
  - 25) Lake JG, Miller LG, Fritz SA. Antibiotic Duration, but Not Abscess Size, Impacts Clinical Cure of Limited Skin and Soft Tissue Infection After Incision and Drainage. *Clin Infect Dis.* 2020; 71: 661–663.
  - 26) Dich VQ, Nelson JD, Haltalin KC. Osteomyelitis in infants and children. A review of 163 cases. *Am J Dis Child.* 1975; 129: 1273–1278.
  - 27) Peltola H, Pääkkönen M, Kallio P, et al. Short-versus long-term antimicrobial treatment for acute hematogenous osteomyelitis of childhood: prospective, randomized trial on 131 culture-positive cases. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29: 1123–1128.
  - 28) Jagodzinski NA, Kanwar R, Graham K, et al. Prospective evaluation of a shortened regimen of treatment for acute osteomyelitis and septic arthritis in children. *J Pediatr Orthop.* 2009; 29: 518–525.
  - 29) Keren R, Shah SS, Srivastava R, et al. Comparative effectiveness of intravenous vs oral antibiotics for postdischarge treatment of acute osteomyelitis in children. *JAMA Pediatr.* 2015; 169: 120–128.
  - 30) Tansarli GS, Andreatos N, Pliakos EE, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Antibiotic Treatment Duration for Bacteremia Due to *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63: e02495–18.
  - 31) Chong YP, Moon SM, Bang KM, et al. Treatment duration for uncomplicated *Staphylococcus aureus* bacteremia to prevent relapse: analysis of a prospective observational cohort study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57: 1150–1156.
  - 32) Holland TL, Arnold C, Fowler VG Jr. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a review. *JAMA.* 2014; 312: 1330–1341.
  - 33) Kantamalee W, Santanirand P, Saisawat P, et al. Outcomes of Empirical Antimicrobial Therapy for Pediatric Community-onset Febrile Urinary Tract Infection in the Era of Increasing Antimicrobial Resistance. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39: 121–126.
  - 34) Altamimi S, Khalil A, Khalaiwi KA, et al. Short-term late-generation antibiotics versus longer term penicillin for acute streptococcal pharyngitis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012: CD004872.
  - 35) Hedin K, Thorning S, van Driel ML. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023; 11: CD004406.
  - 36) Ron DM, Ovnat Tamir S, Marom T. What are the risk factors for acute otitis media treatment failure? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2022; 158: 111158.

Review article

## Duration of Antibiotics for Common Pediatric Infectious Diseases

Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine  
Isao MIYAIRI

The standard length of antibiotic therapy has been empirically determined. In general, extensive coverage has been used to avoid treatment failures, and the risks of long-term antibiotics have been understated. The recent push to address antimicrobial resistance has resulted in scientific evaluation of antibiotic duration using randomized control trials and systematic reviews. Studies have shown that the current standard duration of antibiotics for common pediatric infectious diseases such as streptococcal pharyngitis, acute rhinosinusitis, pneumonia, and urinary tract infection can be reduced without compromising effectiveness, prompting changes in practice guidelines. In contrast, certain at-risk populations, such as children under the age of two with otitis media, experience recurrences with shorter antibiotic duration and require tailored evaluations for appropriate management.

原著

# 平成時代における新生児診療に関する医療訴訟の分析

## Analysis of medical malpractice lawsuits related to neonatal care during the Heisei era

浜松医科大学地域周産期医療学講座  
飯嶋 重雄

Department of Regional Neonatal-Perinatal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine  
Shigeo IJIMA

### 概要

平成時代（1989～2019年）における新生児関連の医療訴訟を昭和後期の13年間（1975～1987年）と比較するとともに、新生児への対応を争点とする事例を分析した。

訴訟の過半数を占めた疾患は、昭和後期では未熟児網膜症、平成では新生児仮死であった。平成時代の事例分析：ビリルビン脳症は、全ての事例で医療側の過失が認定されていた。新生児メチシリン耐性ブドウ球菌（MRSA）感染症では、原因菌同定前でも抗MRSA薬の投与義務ありと判示した事例があった。脳室周囲白質軟化症では、出生後の呼吸管理との因果関係や家族への報告・説明の遅れと後遺障害との因果関係を認めた事例があった。新生児急変では、うつぶせ寝関連は全て患者側勝訴、母子早期接触および母子同室関連は全て医療側勝訴であった。呼吸障害関連では、検査・治療の適応について医師の裁量を認めた事例が多いものの、「新生児学的にみて絶対適応」は裁量の範囲外と判示するものも見られた。

キーワード：医療訴訟、判例、新生児疾患、新生児診療

### 〈緒言〉

新生児期は児にとってダイナミックな変化が起こる時期であり、時々刻々と状況が変化する児への対応の適否が明暗を分ける場合がある。医療スタッフが適切に対処することにより大多数は問題なく経過するため、問題ないのが当然と誰もが受け止めている。しかし、その期待に反して事故や思いがけない結果が生じると訴訟に発展する。特に、児が死亡または脳性麻痺をはじめとする後遺障害を残した場合に訴訟に発展しやすい。

最高裁判所の統計によると、2022年1年間の我が国の医療訴訟は797件あり、そのうち小児科が13件（1.6%）、産婦人科が41件（5.1%）を占めている<sup>1)</sup>。新生児関連の訴訟は小児科だけでなく産婦人科にも含まれていると推測されるが、54件のうちに占める新生児関連訴訟の割合は明らかではない。日

本新生児成育医学会医療訴訟問題検討委員会が2015年に行った調査によれば、新生児領域で現在進行中の係争事例を抱える施設は198施設中11施設（6%）であった<sup>2)</sup>。

新生児関連の医療訴訟では、産科管理や分娩時期・分娩方法の決定の他、出生後の新生児に対する処置、経過観察や病状説明が争点となることが多い。分娩に関連して発症した障害は、過失の有無の判断が困難な場合も多く医事紛争となりやすい。そこで、紛争の防止・早期解決および産科医療の質の向上をはかることを目的として、2009年1月より産科医療保障制度が開始され、その効果として産婦人科の訴訟件数は制度創設前より半減している<sup>3)</sup>。一方、出生後の新生児に発生した事象に関し、裁判で指摘された処置等の問題点や留意点の詳細は知られていない。

この研究では、昭和後期の13年間と30年余の平成時代における新生児関連の医療訴訟の状況を比較するとともに、平成時代に提訴された医療訴訟のうち新生児への対応を争点とするものを抽出し、示唆に富む事例について、判例から読み取れる診療上の留意点を分析した。

2023年11月27日 受付, 2024年1月6日 受理  
Corresponding Author: 飯嶋 重雄  
〒431-3192 静岡県浜松市中央区半田山 1-20-1  
TEL & FAX: 053-435-2312・053-435-2311  
E-mail: sijima@hama-med.ac.jp

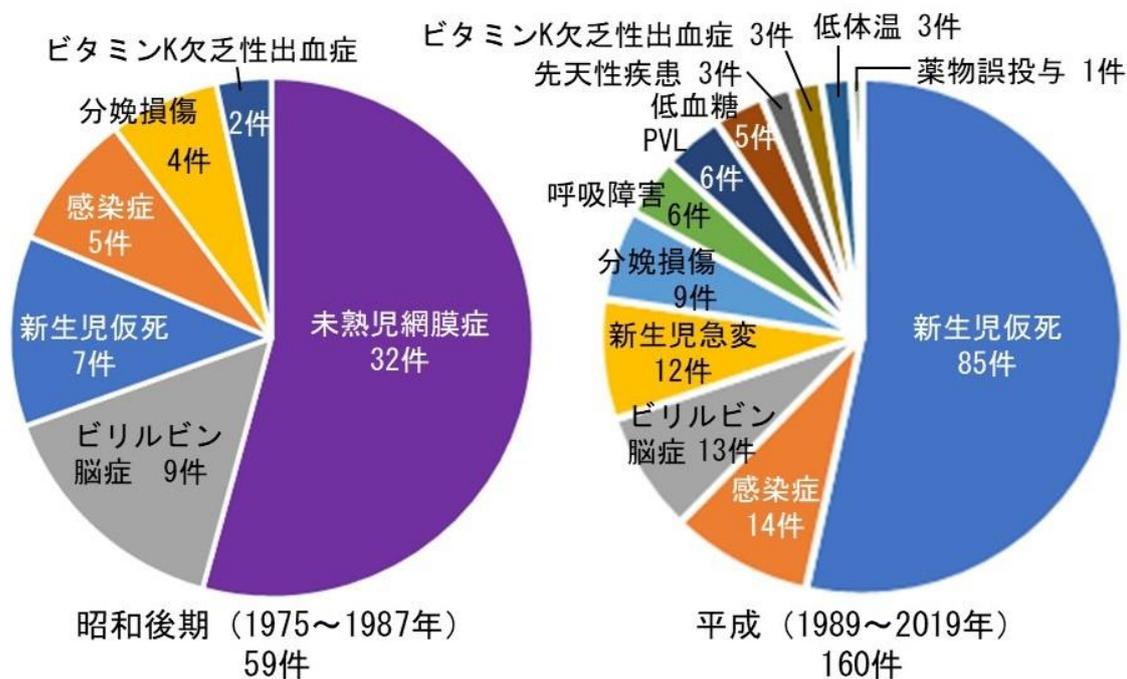


図 1. 昭和後期と平成における新生児関連医療訴訟の内訳

〈方法〉

医療訴訟の事例の抽出にあたっては、昭和後期の新生児領域の裁判は最高裁判所医療過誤関係民事訴訟事件執務資料（1975年から1987年の裁判例を掲載）<sup>4)</sup>を基に、平成時代の新生児領域の裁判例は判例検索データベースから抽出した。判例検索データベースは、最高裁判所ホームページの裁判例検索「裁判所 - Courts in Japan」<sup>5)</sup>と第一法規株式会社が提供している総合法律データベース「D1-LAW」<sup>6)</sup>を使用した。「新生児」「死亡」「脳性麻痺」「後遺症」「医療訴訟」「医療過誤」「損害賠償」をキーワードとして組み合わせて検索し、検索結果として表示された裁判例の中から、新生児関連の損害賠償請求に関する裁判例を抽出した。裁判例の詳細については、判例検索ソフトに掲載されていないものについては、判例タイムズ、判例時報などの法学雑誌、および医学中央雑誌やGoogle, Yahoo!などの検索エンジンで補完した。なお、用語のうち「核黄疸」「カンガルーケア」「胎児循環遺残症」は、それぞれ現在新生児領域で通常使用される名称である「ビリルビン脳症」「早期母子接触」「新生児遷延性肺高血圧症」に変更した。

〈結果〉

1. 新生児診療に関連した医療訴訟の動向

昭和後期、1975年から1987年までの13年間に提訴された医療過誤訴訟事件裁判数328件のうち、新生児関連の訴訟は59件（18%）であった。内訳

は図1に示すが、過半数の32件（54%）を未熟児網膜症関連が占めていた。一方、30年余の平成時代に提訴された新生児関連訴訟は160件で、未熟児網膜症関連の提訴は1件もなく、新生児仮死関連の提訴が過半数の85件（53%）を占めていた。また、事案が多岐にわたり、昭和後期には見られなかった新生児急変関連の訴訟が、4番目に多い12件（7.5%）であった。

2. 平成時代における新生児診療に関連した医療訴訟

1989年1月から2019年4月までに提訴された訴訟のうち、新生児に対する処置などが争点となった事案で、裁判の詳細が入手可能であった33件の内容を表1に示す。なお、新生児仮死に関連した訴訟については、新生児への対応が争点となったもののみとした。33件の裁判のうち、患者側の勝訴は上訴審判決を含めて19件（58%）であった。これは、平成時代の全ての医療訴訟の平均認容（患者側勝訴率29.6%<sup>7)</sup>と比較して非常に高い。

3. 主な疾患の示唆に富む裁判例の分析

1) ビリルビン脳症

ビリルビン脳症についての事案では、経過観察義務や説明・療養指導義務を怠ったか否かが争点となっており、全ての事例で裁判所は医療側の責任を認め、患者側勝訴率は100%であった。

事例3で裁判所は、黄疸の経過観察の方法とし

表 1. 平成時代における新生児への対応に関連した裁判事例

事例	審理開始	一審裁判所 事件記録	疾患名等	罹患時の状況・経過等	転帰	争点 (新生児への対応に関するもの)	判決
1	平成元年	青森(ワ) 158号	新生児急変 (光線療法中)	日齢2より黄疸に対して保育器内で光線療法中の児(出生体重2290g)が、哺乳後2時間経過時に心肺停止状態で発見、蘇生措置を施された。	死亡	1)死因は嘔吐したミルク誤嚥による窒息か否か 2)新生児室の乳児に対する注意義務違反の有無	医
2	平成2年	青森(ワ) 73号	ビリルビン脳症 (ABO不適合)	児がABO式血液型不適合に基づく溶血性疾患により高間接ビリルビン血症に罹患し、これによってビリルビン脳症を発症した。	脳性麻痺	1)脳性麻痺はABO不適合に起因するビリルビン脳症によるか否か 2)血清ビリルビン値の測定および交換輸血の機会を失った債務不履行の有無	患
3		福岡(ワ) 29号	ビリルビン脳症	高ビリルビン血症に対する光線療法後3日間血清総ビリルビン値が上昇傾向であるにもかかわらず、その後2日間は血清総ビリルビン値の測定を行わず、イクテロメータの結果が上昇傾向でないとして退院を許可し、後にビリルビン脳症を発症した。	脳性麻痺	1)ビリルビン値の低下を確認しないまま退院を許可した経過観察義務違反の有無 2)退院時指示内容が不適切か否か 3)交換輸血が遅れた転院義務違反の有無	患
4		津(ワ) 213号	ビタミンK欠乏性出血症	ビタミンK欠乏性出血症の予防としてビタミンK製剤の投与やへパプラステンテストを実施されなかった新生児が頭蓋内出血を発症した。	死亡	生後1週および生後1か月にビタミンK製剤投与による出血症予防策をとらなかった債務不履行の有無	患(医)
5	平成3年	大阪(ワ) 360号	ビリルビン脳症	日齢2の血清総ビリルビン値が正常範囲内の低出生体重児(出生体重2380g)、日齢3に黄疸増強したが、多血症のため総ビリルビン値の測定に必要な採血量が得られず専門病院に転送したところ、総ビリルビン値が異常高値で、直ちに交換輸血行ってもビリルビン脳症を発症した。	脳性麻痺	1)脳性麻痺はビリルビン脳症によるものか否か 2)慎重な黄疸推移の観察と治療可能な施設への転院が遅れた債務不履行の有無	患
6	平成4年	静岡(ワ) 13号	新生児急変 (うつぶせ寝中)	仮死なく出生した日齢1の児(出生体重3208g)が哺乳後うつぶせ寝で寝かされていた際、全身チアノーゼの状態で見えられ、心肺停止状態で蘇生措置に反応しなかった。	死亡	1)死因は柔らかいタオル上でのうつぶせ寝による窒息によるものか否か 2)うつぶせ寝において柔らかいタオルを敷き、看護師による観察体制をとっていなかった義務違反の有無	患
7		東京(ワ) 1120号	ビリルビン脳症 (ABO不適合)	新生児の黄疸が強いかかわらず、血清ビリルビン値の計測を自ら行うか他の機関に委託することもしなかったため、交換輸血の機会を失った。	脳性麻痺	高ビリルビン血症の児の血清ビリルビン値を追跡せず、退院の再経過観察等につき両親に適切な説明をしなかった注意義務違反および説明義務違反の有無	患
8	平成5年	山口(ワ) 231号	MRSA股関節炎	低出生体重および重症新生児仮死で入院中、日齢16にCRPが上昇し抗菌薬の投与を受けるも、5日後に右大腿部が腫脹し化膿性股関節炎と診断。血液および膿の培養でMRSAが検出され抗MRSA薬の投与を行った。	後遺障害	1)重症仮死児の後遺障害にMRSA感染症との因果関係があるか 2)児のMRSA感染に対する適切な治療が遅れた注意義務違反の有無	医(患)
9	平成7年	那覇(ワ) 818号	呼吸障害 (RDS)	前置胎盤出血のため胎34週で帝王切開にて出生した早産児について、新生児仮死に対して気管挿管による蘇生を行い、その後RDSに対して人工肺サーファクタント投与を行い人工呼吸器管理を継続したにもかかわらず、日齢1に児の呼吸状態が急速に増悪した。	死亡	RDSおよび気道狭窄による死亡につき、細い気管チューブによる気管挿管、気管吸引の不備、人工肺サーファクタント追加投与をしなかった過失の有無	医
10		東京(ワ) 15435号	新生児急変 (うつぶせ寝中)	日齢3の児が新生児室のコットにうつぶせ寝で寝かされていた際、心肺停止状態に陥り、蘇生措置を行ったが、低酸素性脳症による重度脳性麻痺の後遺症を残した。	死亡	心肺停止が仰臥位の際と同じ布団と枕の使用による鼻口部圧迫を起因とする窒息であるか否か	患
11	平成9年	静岡(ワ) 236号	MRSA股関節炎	出生後頻回の嘔吐などで小児科入院を継続していた日齢9の児が発熱し、血液培養でMRSAが検出され抗MRSA薬が投与された。その後股関節部が腫脹し、その7日後に整形外科受診して化膿性股関節炎と診断、手術を受けた。	運動機能障害	MRSAを起因菌とする化膿性股関節炎の早期発見および結果回避のための(整形外科への診察依頼をすべき)注意義務違反の有無	患
12	平成10年	大阪(ワ) 186号	PVL	低出生体重児(胎31週、出生体重1716g)が、出生時蘇生措置後、手術室から未熟児室までの搬送中に呼吸不全となり、未熟児室到着後に気管挿管と人工呼吸器管理、および生後1時間後に人工肺サーファクタント投与を受けたが、4か月後の健診の際に発達遅れを指摘された。	脳性麻痺	1)出生後および搬送中の呼吸管理における過失の有無 2)呼吸管理と脳性麻痺の因果関係 3)脳性麻痺の診断に関する説明義務違反の有無	患(医)
13	平成11年	東京(ワ) 23764号	呼吸障害 (新生児一過性多呼吸)	在胎39週に児頭骨盤不均衡のため帝王切開で出生したが、その後血液混入物の嘔吐と多呼吸あり、酸素投与下で新生児科に転院搬送となったものの、日齢1に呼吸状態が増悪した。	死亡	重度の新生児一過性多呼吸および新生児遷延性肺高血圧症を認識していながら、動脈血ガス分析の採取を行わず人工呼吸器管理が遅れた過失の有無	医
14		不詳 <sup>8)</sup>	呼吸障害 (胎便吸引症候群)	緊急帝王切開にて羊水混濁下に出生した新生児に対し、気管挿管による気道吸引・洗浄や人工呼吸療法を行わず、酸素投与のみで管理したところ呼吸状態悪化し、高次病院に転送。	死亡	1)気道吸引、気管内洗浄、血液ガス分析等の検査、気管挿管による人工呼吸療法を行わなかった医師の過失の有無 2)早期に高次病院に転送しなかった過失の有無	患

表 1. 平成時代における新生児への対応に関連した裁判事例 (つづき)

事例	審理開始	一審裁判所 事件記録	疾患名等	罹患時の状況・経過等	転帰	争点 (新生児への対応に関するもの)	判決
15	平成12年	東京(ワ)631号	新生児急変(うつせ寝中)	入院中の新生児がうつせ寝で寝かされていた際に突然死した。	死亡	死因が不適切なうつせ寝によるか否か	患
16	平成13年	仙台(ワ)147号	GBS 髄膜炎・敗血症	日齢2の新生児(出生体重2630g)が哺乳不良となり、2時間後CRP陽性、その後けいれんが出現、さらに4時間後に転送された専門施設でGBSによる早発型敗血症及び髄膜炎の診断で治療を受けた。	重度機能障害	GBS 髄膜炎・敗血症の症状を看過して抗生剤投与等を行わず、転医すべきNICUの探索を自ら行わなかった観察義務違反、転医義務違反の有無	患
17		神戸(ワ)1691号	MRSA 髄膜炎・敗血症、膝関節炎	日齢9の新生児に発熱と哺乳力低下・活気低下があり、血液・髄液検査の結果細菌またはウイルス感染による髄膜炎と診断され、抗菌薬と抗ウイルス薬の投与を受けた。その後も発熱は続き壊死性腸炎を発生、他院に転院し開腹手術を受けたところ腹水からMRSAが検出され、髄膜炎・敗血症はMRSAによるものと診断。抗MRSA薬投与が開始されたが、その後両膝の化膿性関節炎と診断された。	運動機能障害	1)MRSA感染予防策における過失の有無 2)MRSA感染症への治療が遅れたことに対する過失の有無	患
18	平成15年	名古屋(ワ)528号	PVL	超低出生体重児(在胎28週、出生体重820g)が出生後より気管挿管による人工呼吸器管理を受けた。日齢3に抜管、人工呼吸器から離脱しその後退院した。2歳時に施行のMRI検査でPVLと診断。	脳性麻痺	1)呼吸管理と児のPVL発症の因果関係の有無 2)呼吸管理における注意義務違反の有無	医
19		大阪(ワ)6862号	呼吸障害(新生児仮死)	緊急帝王切開で出生した重症仮死の児に対して、バッグ・マスク換気と胸骨圧迫を生後30分の間続けた後に気管挿管した。その後高次病院に転送したが、低酸素性虚血性脳症となった。	死亡	1)出生直後から気管挿管を実施しなかった医師の過失の有無 2)気管挿管について手技上の過失の有無	医
20	平成16年	前橋(ワ)306号	遅発型GBS敗血症	日齢25の新生児が発熱し出生産婦人科を受診。その後ショック状態になり小児科に入院し化膿性髄膜炎及び敗血症性ショックと診断。その後髄膜炎から脳炎を併発し、後に重度後遺障害を残した。	死亡	児の発熱の際に必要な検査・治療ができるよう専門診療施設への転送が遅れた転送義務違反の有無	医
21		東京(ワ)1069号	呼吸障害(新生児一過性多呼吸)	帝王切開にて仮死なく出生した新生児(出生体重2802g)につき、多呼吸持続、その後酸素化不良となり小児科に転科。小児科医は新生児一過性多呼吸と診断し酸素投与を行ったが、呼吸状態改善せず日齢2に気管挿管・人工呼吸器管理を開始。日齢3に新生児遷延性肺高血圧症の合併と診断。日齢7からリボPGE <sub>1</sub> 、その後PGI <sub>2</sub> を併用して徐々に呼吸・循環状態は改善し退院した。	脳性麻痺	1)出生後の呼吸障害に対して適切な呼吸管理を怠った過失の有無 2)専門診療施設への転医が遅れた転送義務違反の有無	医
22	平成17年	名古屋(ワ)1874号	大腸菌髄膜炎・敗血症	日齢3の新生児(出生体重3068g)が発熱したが、医師は3時間後に診察するも経過観察のみとし、さらに2時間半後に易刺激性と顔色不良も認められた段階で専門施設に転送。大腸菌による敗血症および髄膜炎と診断、治療を受けるも水頭症となった。	重度後遺障害	1)児の発熱の際に必要な検査・処置を講じなかった過失の有無 2)専門診療施設への転送が遅れた転送義務違反の有無	患
23	平成18年	大阪(ワ)7884号	PVL	極低出生体重児(出生体重1142g)に関し、医師は日齢15にPVLを認識するも児の入院中にPVLについて説明を行わなかった。生後9か月の健診の際に児の生育の遅れについて母から相談を受けるも、PVLについて報告・説明せず、その2か月後に他院にて診察と検査を受けPVLと診断。	脳性麻痺	1)PVL罹患を報告・説明しなかった説明義務違反の有無 2)脳性麻痺に対する適切な治療を行わなかった注意義務違反の有無	患
24	平成19年	横浜(ワ)762号	MRSA 膝関節炎	低出生体重児(出生体重2382g)が生後5日に発熱しCRP上昇。抗菌薬を投与したがその後も発熱が続き、新生児室内に複数のMRSA保菌者がいることから2日後に抗MRSA薬を投与。その後右膝に腫脹・発赤出現し化膿性膝関節炎と診断。整形外科による手術治療を要した。	運動機能障害	1)児をMRSAに感染させない義務違反の有無 2)児のMRSA感染を早期に発見・治療を行うべき義務違反の有無 3)早期に膝関節炎の治療を行うべき義務違反の有無	患
25	平成20年	東京(ワ)37026号	大動脈弁狭窄症	産科退院時まで心雑音は指摘されておらず、1か月健診でも異常所見がみられなかった新生児が、生後40日に嘔吐・低体温に引き続き心肺停止となり死亡。剖検で死因は先天性大動脈弁狭窄症による急性左心不全と判明。	死亡	遅くとも1か月健診時には心疾患の診断をして専門病院に転医させるべき医師の注意義務違反の有無	患
26	平成21年	大阪(ワ)12064号	ビリルビン脳症	低出生体重児(出生体重1824g)の血清ビリルビン値が生後約14時間で9.4mg/dL、約16時間で9.2mg/dLとなった。医師は『村田の基準』を満たしていない、数値の低下が見られる等を理由に光線療法を行わなかった。その後、児に痙攣等の症状が発現し、総ビリルビン値がさらに上昇した段階で光線療法を開始したが、ビリルビン脳症を発生。	脳性麻痺	1)光線療法開始に医師の裁量が認められるか否か 2)光線療法の開始が遅れた医師の義務違反の有無 3)ビリルビン脳症と脳性麻痺の因果関係の有無	患
27	平成22年	仙台(ワ)2349号	新生児急変(母子同室中)	授乳のため生後約3時間より母子同室としたところ、その4時間後に自発呼吸なし、徐脈・全身チアノーゼの状態が発見(母親は児の上に覆うかぶさるように入眠)された。蘇生措置後に専門施設に転送。	脳性麻痺	1)児を母親に引き渡す際の安全確認義務違反の有無 2)母子同室中の観察義務違反の有無	医

表 1. 平成時代における新生児への対応に関連した裁判事例 (つづき)

事例	審理開始	一審裁判所 事件記録	疾患名等	罹患時の状況・経過等	転帰	争点(新生児への対応に関するもの)	判決
28	平成 23年	大阪 (ワ) 6299号	新生児急変 (早期母子接触中)	新生児(在胎37週, 出生体重2855g)に対して出生直後から早期母子接触が行われた。その継続中である生後約2時間に自発呼吸なく顔面蒼白・全身弛緩の状態で見られ、蘇生措置等が施された。	脳性 麻痺	1) 早期母子接触実施とその後の低酸素脳症の因果関係 2) 早期母子接触実施に関する説明義務違反	医
29		福岡 (ワ) 2092号	新生児急変 (母子同室中)	出生後より、啼泣や吸綴反射が確認される度に助産師が授乳のため新生児を新生児室から母親のベッドに移動させていた。母子同室後、助産師が観察していない間に見は心肺停止状態に陥っており、蘇生措置が施された。	脳性 麻痺	1) 新生児の体温管理義務違反の有無 2) 母乳以外の栄養を与える栄養管理義務違反の有無 3) 母子同室時の危険回避義務違反の有無 4) 病院スタッフにおける窒息防止義務違反の有無	医 (患)
30		松山 (ワ) 1337号	新生児急変 (早期母子接触中)	仮死なく出生した児(出生体重2685g)に出生直後から早期母子接触が行われた。低血糖が判明して一旦母子接触を中断。ブドウ糖を飲ませた後、皮膚色・呼吸状態・体温とも問題なく母子接触を再開した。その30分後に児が自発呼吸なく全身蒼白の状態で見られ、蘇生措置が行われた。	脳性 麻痺	1) 早期母子接触に関する説明義務違反および自己決定権侵害の有無 2) 低血糖に対する治療・再検査義務違反の有無 3) 脳性麻痺と低血糖の因果関係	医
31		宮崎 (ワ) 837号	新生児急変 (母子同室中)	帝王切開にて出生の児が、約2時間後から病院の産後措置で母子同室で過ごした。生後約12時間後に心肺停止状態になっており、蘇生措置後に転送するも、低酸素性虚血性脳症と診断。	重度 後遺 障害	早期母子接触後の母子同室中の経過観察における注意義務違反の有無	医
32		平成 26年	神戸 (ワ) 1751号	低血糖	SGA児(在胎40週, 出生体重2124g)が、保育器収容中の生後3日目に哺乳不良と顔色不良を呈した。医師は血糖値測定を行わず保温の指示だけで様子を見たところ、吐血後に心肺停止。蘇生措置を行って専門施設に転送したが、低血糖症および新生児低酸素性虚血性脳症による乳脳症と診断。	脳性 麻痺	1) 血糖値測定義務違反と後遺症との間の因果関係の有無 2) NICUのある施設への迅速な搬送を怠った転送義務違反の有無
33	広島 (ワ) 770号		新生児急変 (母子同室中)	仮死なく出生した日齢1の新生児(出生体重2880g)が母子同室での授乳中に突然動かなくなり、心肺停止状態となった。直ちに蘇生措置が行われ心拍は再開したが、低酸素性虚血性脳症となった。	脳性 麻痺	1) 母子同室での授乳における監視または経過観察義務違反の有無 2) 容態急変についての説明義務違反の有無	医

MRSA, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌; RDS, 新生児呼吸窮迫症候群; PVL, 脳室周囲白質軟化症; GBS, B群溶血性連鎖球菌; SGA, 在胎不相当小児。

判決: 医, 医療側勝訴; 患, 患者側勝訴; 患(医), 一審は医療側勝訴も上訴審で患者側勝訴; 医(患), 一審は患者側勝訴も上訴審で医療側勝訴。

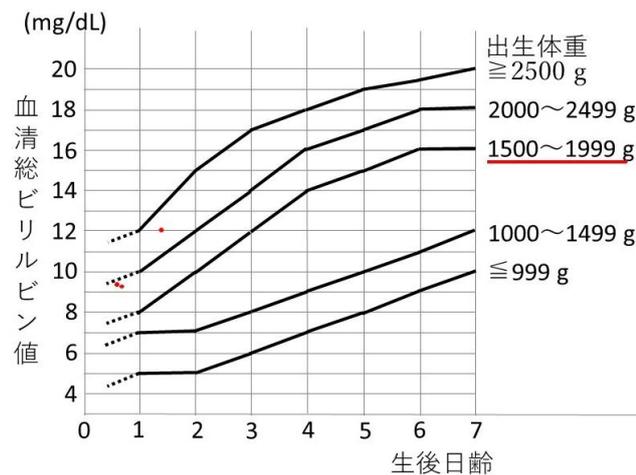


図 2. 村田の基準

赤点は事例26 (出生体重1824g) のビリルビン値の推移。

で、経皮的黄疸計測(イクテロメータ)は血清ビリルビン値測定に代用にならないと判示した。さらに、この事案で裁判所は、医師が退院時に「児が手足をかたくしたりミルクを飲まなくなったら連れてくるように」と簡単な指示だけして1週間後の外来受

診としたことに対し、退院後の経過観察の必要性を具体的かつ明確に理解させるように指導し、家族が症状の変化を見落とす可能性を考慮して、できるだけ早期の外来診察日を指定すべきであったと指摘した。事例26では光線療法開始基準の採用が争点となったが、裁判所は、基準の選択は医師の裁量に委ねられていると判示した。一方、『村田の基準』(図2)における生後24時間以内の点線で示された光線療法開始基準の解釈について、裁判所は、総ビリルビン値が日齢1の基準値を超えた場合、光線療法を開始しないことは裁量の範囲外とした。

2) 新生児メチシリン耐性ブドウ球菌感染症

新生児メチシリン耐性ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA)感染症に関する4件の裁判は、1審では全て患者側勝訴だが、うち1件は控訴審で医療側勝訴となった。争点は病院内のMRSA感染予防対策およびMRSA感染症診断・治療の過失の有無であった。

事例8において裁判所は、新生児細菌感染症に対するエンピリックな抗菌薬投与後のCRP上昇、発症前に児がMRSA保菌状態であること、感染防御

機能低下（早産，低出生体重，仮死）状態にあることから，発症後早期に MRSA が原因菌である可能性を予見できたとして抗 MRSA 薬投与の遅れを指摘した．ただし控訴審では，MRSA 感染の早期診断は困難であったとして医療側の過失を否定している．事例 24 では，児の発熱時に新生児室において MRSA 保菌児が多発しており，別の原因菌が具体的に想定されない状況であれば，原因菌の同定前でも，感染症発症時点で抗 MRSA 薬の投与義務があったと判示した．

### 3) 新生児低血糖症

在胎不当過小（small for gestational age : SGA）児が低血糖症に陥り後遺症を遺した事案では，裁判で医師の過失が認められている．

事例 32 について一審は，医師の血糖値測定義務違反を認めながらも，低血糖と脳障害との因果関係は否定した．一方控訴審では，児は低血糖状態がストレスとなって急性胃粘膜障害を発症し，出血性ショックから低酸素性虚血性脳症を発症したとして，医師の血糖値測定義務違反と後遺症の因果関係を認めた．

### 4) 脳室周囲白質軟化症

脳室周囲白質軟化症（periventricular leukomalacia : PVL）に関連した訴訟では，分娩時期の決定など産科管理が争点となるものが多いが，出生後の新生児への対応が争点となった事例が 3 件あり，うち 2 件は争点が新生児に対する呼吸管理であった．また，3 件中 2 件が患者側勝訴であった．

事例 12 において，一審は児の脳性麻痺の原因を先天異常としたが，控訴審は PVL によるものと判断した．また，医師は新生児呼吸窮迫症候群

（respiratory distress syndrome : RDS）発症について万全の予防措置と厳重な呼吸管理を行うべきとし，手術室からの搬送中に医師が付き添って呼吸管理をしなかったこと，人工肺サーファクタント投与が遅れたことを指摘し，呼吸管理の過失を認定した．さらに，この過失は，早産と相まって出生後から低酸素状態を繰り返して PVL 発症の一因となったと判示した．一方事例 18 では，肺損傷や感染症等の合併症回避のための早期の人工呼吸器離脱が新生児医療では重要であることから，呼吸管理上の過失を否定した．事例 23 で裁判所は，PVL 罹患の事実，予後としての脳性麻痺，早期運動療法の必要性，具体的な経過観察等について，児の退院までに家族に報告・説明をすべきであったとして担当医の報告・説明義務違反を認めた．さらに，生後 9 か月の健診においても脳性麻痺の可能性を診断できず，運動療法開始が遅れたとして経過観察・治療義務違反も認め

た．ただし，報告・説明を行う時期に関しては，家族が強い精神的衝撃を受けることが予想されるので，両親の精神状態，障害児に対する理解，事実を受容する能力，信頼関係などの諸事情を考慮する必要があり，基本的には合理的な医師の裁量に委ねられていると付け加えた．

### 5) 新生児急変

33 件の医療訴訟のうち新生児急変に関する訴訟は 10 件で最も多く，うち，うつぶせ寝関連 3 件，早期母子接触関連 2 件，母子同室関連 4 件であった．新生児急変の患者側勝訴率は 44% で，うつぶせ寝による突然死は 3 件すべて患者側勝訴であるのに対し，早期母子接触および母子同室関連の急変は全て医療側勝訴であった．

うつぶせ寝関連の事例 10 で裁判所は，不適切な（仰臥位用の）寝具を使用したうつぶせ寝によりふとんや枕等で鼻口部が圧迫され，低酸素状態となって嘔吐を引き起こした結果吐物を吸引して窒息死したものと推認するとともに，児に異常が生じていないかを肉眼又は機器により継続的に観察又は監視すべき注意義務を怠ったとして，医療側の過失を認めた．

早期母子接触関連は，全て脳性麻痺の後遺症であった．事例 28 で裁判所は，呼吸停止の原因は不明として，分娩後の頻回訪問や機械的モニタリングによる経過観察義務違反を否定した．事例 30 で裁判所は，早期母子接触は医療行為ではない自然な行為として，病院側の説明に関する過失を否定するとともに，早期母子接触中の常時監視を義務付けている病院は少ないとして，観察についての過失も否定した．

母子同室中の新生児急変 4 件では，死亡 1 件，重度後遺障害 3 件であった．母子同室関連の事案では，母子同室後の医療者の観察方法とともに，母子同室の適正についての事前評価が問われていた．事例 27 で裁判所は，母子同室にする際，母の児に対する管理能力の確認や母児の監視を行う義務は，事故の発生を予見し得た場合に限られるとして，安全確認・監視義務違反を否定した．一方事例 29 で裁判所は，授乳中の常時監視義務は認めなかったが，出産後入院期間中の母児への指導や観察は必要であり，新生児の容態急変やその際の母親の対応困難が予見される場合には，危険回避の措置を講じるべきとして経過観察義務違反を認めた．しかし控訴審では，児の呼吸停止の原因は特定できず，事故発生の予見は困難として医療側の過失を否定した．

### 6) 呼吸障害

児の呼吸障害への対応を争点とする訴訟は，平成時代では 5 件あり，うち 4 件は児が死亡し，1 件は

脳性麻痺となっていた。争点となる対応は、血液ガス分析等重症度評価のための検査、気管挿管・人工呼吸療法導入、高次施設への転送で、判決は3件が医療側勝訴、2件が患者側勝訴であった。

RDS 関連の事例9では、細い気管チューブによる挿管および人工肺サーファクタント再投与の未施行と児の死との関連性が争点となったが、裁判所は医師の過失を否定した。新生児一過性多呼吸関連の事例13と21で裁判所は、動脈血採取ではない経皮動脈血ガス分析による児の呼吸状態の判断や人工換気療法導入について、医師の裁量を認め過失を否定した。胎便吸引症候群関連の事例14<sup>8)</sup>では、新生児遷延性肺高血圧症 (persistent pulmonary hypertension of the newborn : PPHN) 発症の認識とその対応が争点となった。裁判所は、血性痰や経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) の低下などから PPHN の発症が明らかで、頻回に血液ガス分析等の検査が行われていれば PPHN の早期診断が可能であり、転院先の病院で適切な治療が行われていれば児は死を免れた可能性が高いとして、医療側の過失を認めた。

#### 〈考察〉

周産期領域における医事紛争を分析した報告は散見されるが<sup>9)</sup>、新生児診療に特化した医療訴訟に関する検討は、海外ではいくつかみられるものの<sup>10)</sup><sup>11)</sup>、国内では今回の報告が初めてである。ただし、全ての訴訟事案が判例検索データベースに掲載されていないため、今回の研究において新生児関連の医療訴訟が網羅できていない可能性がある。また、示談・和解で終了した医事紛争はデータベースに掲載されない。司法統計によると、2022年における全ての医事関係訴訟事件のうち52.7%が和解<sup>12)</sup>となっているため、実際の訴訟件数は今回提示する件数の約2倍にのぼる可能性がある。以下、主な疾患別に争点および判決内容に考察を加える。

#### 1) ビリルビン脳症

新生児黄疸の評価における経皮的黄疸測定の情報性が争点となった事例があった。経皮的黄疸測定には、皮膚の黄染の度合いを5段階の標準色調と比較して血清総ビリルビン値を推定するイクテロメータと、光を用いて皮下組織 (血管内外) に存在するビリルビン濃度を測定する (ミノルタ黄疸計と呼ばれる) 黄疸計があり、ベッドサイドで簡便な非侵襲的測定が可能である<sup>13)</sup>。イクテロメータは同一測定値でも血清総ビリルビン値の幅が広く<sup>14)</sup>、現在では用いられていない。一方、ミノルタ黄疸計はイクテロメータより信頼性は高いが、これも真の血清総ビリルビン値を示しているのではなく、黄疸の程度が強い場合に経皮ビリルビン値と血清ビリルビン値との解離が大きくなるという報告もある<sup>15)</sup>

16)。また、光線療法中および中止後24時間は皮膚だけが白くなるため、血清値との乖離が大きくなり信頼できない。

黄疸治療開始基準も争点になっていた。我が国で最もよく使用されている黄疸治療開始基準は、『村田の基準 (村田・井村の基準)』<sup>17)18)</sup>と『中村の基準』<sup>19)</sup>である。2018年の静岡県内の病院および産科クリニックの調査報告によれば、49%が『村田の基準』、35%が『中村の基準』を採用していた<sup>20)</sup>。

『村田の基準』における生後24時以内の点線 (図2) については、生後24時間以内に発症する早発黄疸はビリルビン脳症へ発展する危険性が高いことを鑑みれば、点線の基準を越えていても治療をしないとの裁量ではなく、この点線以下の値でも治療を開始する裁量を医師に委ねていると考えられる。

黄疸のある児の退院時の説明については、昭和時代のビリルビン脳症訴訟でも裁判所は、「何か変わったことがあったらすぐに診察を受けるように」という一般的な注意を与えるだけの対応では不十分であるとし<sup>21)</sup>、また別の事案でも、「黄疸の増強を白目 (の色調) で判断」という指示では不適切であるとしている<sup>22)</sup>。

#### 2) 新生児 MRSA 感染症

MRSA 感染症の裁判で重要な点は、医療側の過失が認定された理由として、MRSA 感染症の早期診断または早期治療が適切に行われなかったことを指摘していることである。原因菌同定前の抗MRSA薬投与について、法的な注意義務は「投与が望ましい」場合ではなく「投与すべき」場合に限定される<sup>23)</sup>。しかし、そのどちらであるかの判断は裁判所によって異なるが、患者がMRSA保菌状態であったり周囲にMRSA保菌者が多数存在する場合は、後者と判断されている判例が多い。

成人に関する裁判を含めてMRSA院内感染事例においては、院内感染そのものが医療側の責任であると判断されるのはごくまれである<sup>24)</sup>。つまり、感染経路が不明である場合が多く、患者の死亡や後遺症の原因が医療側のミスや不十分な院内感染防止策によるものか、因果関係がはっきりせず医療側の責任を問にくい。ただし、院内感染予防策 (院内感染対策委員会の設置、院内感染防止マニュアルの策定・実行など) が充実していることが医療側の責任を否定する大きな要素である<sup>24)</sup>。

#### 3) 新生児低血糖症

新生児低血糖症では、中枢神経症状として活気不良、けいれん、無呼吸、易刺激性など、交感神経症状として頻脈、振戦、冷汗などの症状がみられるが、すべて非特異的であり症状から低血糖症を診断するのは難しい<sup>25)</sup>。その上、特に中枢神経症状が出現

するときにはすでに神経細胞にダメージが生じている可能性がある。

SGA児のほか、早産児、低出生体重児、巨大児、糖尿病母体からの出生児など、新生児低血糖症のリスク因子や疑わしい症状がみられる場合には、血糖値を測定することが重要である。しかし、新生児においては明確な低血糖の定義や治療介入の閾値がない。過去には、成熟児は35 mg/dL未満、低出生体重児では25 mg/dL未満といった血糖値が低血糖の基準とされたり、臨床的に安全と思われる閾値として40~50 mg/dLが基準として使用されてきた<sup>26)</sup>。米國小児内分泌学会では、生後48時間未満では50 mg/dL以上、生後48時間以後は60 mg/dL以上を目標血糖値とする低血糖の管理基準を示しているが、安全な一律の血糖値を設定することは困難としている<sup>27)</sup>。したがって、診療施設ごとに血糖値測定の対象と測定のタイミング、介入すべき血糖の閾値を設定する必要がある。

#### 4) PVL

PVLのリスク因子は、早産に加えて、胎児期から出生後のいずれかの時期の虚血や感染であり、出生前は胎児機能不全、前置胎盤、絨毛膜羊膜炎など、出生時は新生児仮死など、出生後では重度の無呼吸発作、動脈管開存症、敗血症、晚期循環不全などがあげられる<sup>28)</sup>。ただ、PVLの受傷時期は出生前が高率とされているが、特定は困難なことが多い。また、PVLは新生児特定集中治療室(neonatal intensive care unit: NICU)入院中の頭部超音波検査や頭部MRI検査で診断されることが多いが、症状は新生児期にははっきりしないことが多く、生後数か月以降に運動の遅れが顕在化し、その後脳性麻痺(典型例では両下肢の痙性麻痺)と診断される<sup>28)</sup>。退院時に大きな問題がないと説明された後、外来フォローで障害が残ることを説明されることでトラブルに発展する可能性がある。したがって、NICU入院中にPVLの所見を認めた際には、家族の受け入れ等に留意しつつ説明を行う必要がある。

#### 5) 新生児急変

新生児急変事例は、我が国では10万出生あたり17.6~23.3例、このうち死亡事例が1.3~1.7例、重度後遺症事例が3.1~4.2例と推計されている<sup>29)</sup>。また、産科医療補償制度原因分析委員会が2016年までに原因分析した1182事例のうち、出生時に新生児蘇生を要する異常兆候がなく、生後5分以降に新生児蘇生を要する予期せぬ新生児急変を認め、重度脳性麻痺と診断された事例は45例(3.8%)であった<sup>30)</sup>。このうち27例は母子同室中の急変であり、さらにそのうちの10例は早期母子接触中の急変であった。

表2. 早期母子接触および母子同室実施の留意点

早期母子接触(日本周産期・新生児医学会 2012年)
1) 分娩施設は、早期母子接触実施の有無にかかわらず、新生児蘇生法(NCPR)の研修を受けたスタッフを常時配置し、突然の児の急変に備えるとともに、「新生児の蘇生法アルゴリズム」を分娩室に掲示してその啓発に努める。
2) 各施設の実情に応じた早期母子接触の「適応基準」「中止基準」「実施方法」を作成する。
3) 妊娠中に新生児期に起き得る危険状態が理解できるように努め、早期母子接触の十分な説明を妊婦へ行い夫や家族にも理解を促すが、その際、有益性や効果だけではなく児の危険性についても十分に説明する。
4) 分娩後に早期母子接触希望の有無を再度確認した上で希望者にのみ実施し、そのことをカルテに記載する。
母子同室(日本周産期・新生児医学会 2019年)
1) 母子同室中の急変は母と添い寝中の急変が最も多く、母子はベッドを共有せず児は仰臥位とする。
2) 母子同室を実施するにあたっては、新生児蘇生法プログラム(NCPR)を修得したスタッフを配置する。
3) 急変時に蘇生をする場所をあらかじめ定めおき、蘇生に必要な物品を準備する。
4) 急変時の緊急コール体制を決める。
5) 各施設の実情に応じた母子同室の「適応基準」「中止基準」「実施方法」を作成する。
6) 妊娠中に、母子同室の十分な説明を妊婦へ行い夫や家族にも理解を促す。
7) 分娩後に母子同室希望の有無を再度確認したうえで実施し、そのことを記録する。

うつぶせ寝は、生理学的には睡眠時間が長く静睡眠が増える、嘔吐が少なくなる、早産児では呼吸機能が上昇し酸素化効率が上昇する、などの利点が報告されている<sup>31)</sup>。一方で、うつぶせ寝の乳児で乳幼児突然死症候群(sudden infant death syndrome: SIDS)の発症例が多いことが報告され、米國小児科学会からは乳児期早期まではうつぶせ寝を避けるよう勧告が出されている<sup>32)</sup>。判例の傾向として、仰向け寝の場合は(窒息ではなく)SIDSと認定されやすいが、うつぶせ寝の場合は、「ずさんな看護による窒息死」として過失責任を問う患者(遺族)側と「SIDSで責任はない」と主張する医療側との対立を招く。厚生労働省が2005年よりSIDSの診断基準に解剖の義務付けを取り入れて厳格化しており<sup>33)</sup>、剖検が行われない場合、SIDSが認定されにくい傾向がある。

早期母子接触は、出生した児の体温、呼吸、循環を安定させるとともに、母子愛着形成や母乳育児を

促進させるとして、近年多くの分娩施設で取り入れられている。しかし、実施中に心肺蘇生を必要とする新生児急変も報告されている<sup>34)</sup>。産科医療補償制度再発防止ワーキンググループは、1) 早期母子接触中の急変 10 例は全例生後 2 時間以内のうち 8 例は夜間帯に発生、2) 最後に児に異常がないことが確認されてから急変が発見されるまでの時間は 10~32 分間、3) 10 例全例が児の急変時にパルスオキシメータの装着はなく、医療スタッフが母子と同室にいない状態であった、4) 10 例中 9 例は直接授乳中、5) 10 例のうち児の異常に母親が気づいたのは 2 例のみ、と報告している<sup>29)</sup>。早期母子接触の実施にあたっては、日本周産期・新生児医学会より留意点が示されている<sup>35)</sup> (表 2)。

母子同室の頻度として厚生労働省は、病院では 637 施設中 491 施設 (77.1%)、有床診療所では 156 施設中 136 施設 (87.2%) と報告している<sup>36)</sup>。前述の産科医療補償制度原因分析委員会から報告された生後 5 分以降の急変による重度脳性麻痺 45 例のうち、早期母子接触中を除く 17 例が母子同室中の急変であった<sup>30)</sup>。母子同室の実施についても、学会より留意点が示されている<sup>37)</sup> (表 2)。

#### 6) 呼吸障害

呼吸障害の児に対する血液ガス分析や経皮的モニタリング、気管挿管、人工換気療法の導入について医師の裁量を認め、これらを実施していないか実施が遅れた場合でも過失を否定した判例が多い。しかし、人工換気療法の適応について明確に示した判例 (事例 13) もある。そこでは、「人工換気療法の適応基準はいつの時点でも普遍で絶対的なものというのではなく、相対的な基準と認識すべきであるが、新生児学的にみて絶対適応がある場合には、当然その適応に従うべきであって、担当医師の裁量が入る余地はない」としている。新生児学的な人工呼吸管理の適応と考えられるものとして成書には、「SpO<sub>2</sub> 90%を維持するのに 50%以上の酸素濃度を必要としたり、呻吟などの呼吸障害の症状が改善しないとき」<sup>38)</sup> または「強い無呼吸」<sup>39)</sup> と記されている。

呼吸障害に関する裁判事例では、呼吸状態が急激に悪化して死亡しているか、呼吸不全の状態が遷延しているものであるが、これは PPHN の続発によると推測される。現在では、PPHN の病態や必要な検査・診断要件も明確になっており、治療も一酸化窒素 (nitric oxide: NO) 吸入療法が標準的治療になっている<sup>40)</sup>。そのため、医師の裁量が入る余地は限られてきていると考えられる。

今回の検討において、新生児診療に関連する医療訴訟では、出生後にみられる様々な病的状態に対し

適切な診断・治療、経過観察、報告・説明、高次施設への転送が行われなかったことが原因で、死亡または脳性麻痺等の後遺障害が生じたとして訴訟が提起されていた。海外における新生児診療に関連した訴訟や苦情の文献レビューでは、患者側からの訴えの多くが診断・治療の遅れと不相当さであり、不適切な医療アドバイスなどコミュニケーション不足も重要なカテゴリーであると報告している<sup>10)</sup>。その根底にあるのは医療者の知識不足や経験不足であるが、個人のミスによるものは非常にまれで、ミスの連鎖による「システム障害」が多くを占めるとしている。Fanaroff らは、新生児診療の安全性を高める方法として、他施設の医療過誤訴訟を「他山の石」として自施設の安全対策を実施すること、およびエビデンスに基づくガイドラインに重点を置いたスタッフトレーニングを挙げている<sup>41)</sup>。

#### 〈結語〉

平成時代における新生児関連医療訴訟は、原因疾患と多様性において昭和後期とは異なっていた。訴訟は、診断・治療の遅れや不十分な診療と説明に対して提起されていた。診断・治療については、医師の裁量に委ねられていると判示される傾向にあるが、判例にあるように「新生児学的にみて絶対適応」がある場合には「裁量の余地はない」と言える。新生児診療に関わる医療者は、様々な新生児疾患について、検査・治療介入の適応となる条件や家族への説明内容・タイミングを常に念頭において診療に臨む必要がある。

#### 〈利益相反〉

本論文に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。

#### 〈著者役割〉

飯嶋重雄は、論文の構想、デザイン、データの収集・分析および解釈、論文執筆を行った。

#### 〈引用文献〉

- 1) 最高裁判所. 医事関係訴訟委員会について 医事関係訴訟の現状 医事関係訴訟に関する統計 医事関係訴訟事件 (地裁) の診療科目別既済件数 <https://www.courts.go.jp/saikosai/iinkai/izikankei/index.html>, (参照 2023.10.1) .
- 2) 日本新生児成育医学会 医療訴訟問題検討委員会. 各施設における係争事例についての調査結果. 日新生児成育医会誌. 2016; 28: 120-121.
- 3) 上田 茂. 周産期医療のヒヤリ・ハットー医療事故・医療紛争を防ぐために 産科編 総論 産科医療補償制度の現状. 周産期医. 2023; 53:857-862.

- 4) 最高裁判所事務総局編. 最高裁判所医療過誤関係民事訴訟事件執務資料. 法曹会, 1989.
- 5) 最高裁判所. 裁判例検索. [https://www.courts.go.jp/app/hanrei\\_jp/search1](https://www.courts.go.jp/app/hanrei_jp/search1), (参照 2023.10.11).
- 6) 第一法規株式会社. D1-LAW. <https://www.d1-law.com/>, (参照 2023.10.11).
- 7) 最高裁判所. 医事関係訴訟委員会について 医事関係訴訟の現状 医事関係訴訟に関する統計 地裁民事第一審通常訴訟事件・医事関係訴訟事件の認容率. <https://www.courts.go.jp/saikosai/iinkai/izikankei/index.html>, (参照 2023.10.1).
- 8) 柴田 喜朗. 医療トラブル ER (事例 25) 呼吸状態に問題がある新生児に対して、人工換気療法等の処置がとられなかったため、児が死亡した事例. 保険診療. 2009; 64: 86–87.
- 9) 久保田 隆子. 周産期をめぐる医療過誤訴訟事件の一考察. 国際医療福大紀. 2001; 6: 1–7.
- 10) Aiyengar A, Morris T, Bagshaw K, et al. Systematic review of medical literature for medicolegal claims and complaints involving neonates. *BMJ Paediatr Open*. 2021; 5: e001177.
- 11) Fanos V, Tagliabue P, Greco L, et al. Neonatal malpractice claims in Italy: how big is the problem and which are the causes? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25: 493–497.
- 12) 最高裁判所. 医事関係訴訟委員会について 医事関係訴訟の現状 医事関係訴訟に関する統計 医事関係訴訟事件の終局区分別既済件数及びその割合. <https://www.courts.go.jp/saikosai/iinkai/izikankei/index.html>, (参照 2023.10.1).
- 13) 日下 隆. 産科入院中のケア 経皮黄疸計の使用と留意点. 日本小児科学会新生児委員会編. 新生児のプライマリケア. 東京: 診断と治療社, 2016: 139–141.
- 14) 石川 由利子. 新生児黄疸とイクテロメーター値の検討. 助産婦. 1982; 36: 24–29.
- 15) 大久保 賢介. いわゆる“正常新生児”の理想のケアをめざして 黄疸のスクリーニングと治療. 周産期医. 2012; 42: 217–223.
- 16) Taylor JA, Burgos AE, Flaherman V, et al. Discrepancies between transcutaneous and serum bilirubin measurements. *Pediatrics*. 2015; 135: 224–231.
- 17) 村田 文也. 新生児高ビリルビン血症の光線療法—臨床的諸問題. 小児外科内科. 1973; 5: 301–311.
- 18) 井村 總一. 新生児黄だんの治療 光線療法の適応基準と副作用の防止. 日臨. 1985; 43: 1741–1748.
- 19) Nakamura H, Yonetani M, Uetani Y, et al. Determination of serum unbound bilirubin for prediction of kernicterus in low birthweight infants. *Acta Paediatr Jpn*. 1992; 34: 642–647.
- 20) 大石 彰, 近藤 実由樹, 馬場 徹, 他. 正期産新生児に対する黄疸管理の実態と新しい黄疸管理方法の提案 静岡県におけるアンケート調査を通して. 日周産期・新生児会誌. 2018; 54: 1030–1036.
- 21) 最高裁判所 平成 5 年 5 月 30 日判決. 判例時報. 1996; 1553: 78.
- 22) 大津地方裁判所 昭和 62 年 5 月 18 日判決. 判例時報. 1988; 1269: 125.
- 23) 桑原 博道. 小児と医療トラブル 起因菌同定前の抗 MRSA 剤投与義務の有無が争点となった事例. 日小医会報. 2014; 47: 205–206.
- 24) 藤田 次郎, 比嘉 太, 健山 正男, 他. MRSA 院内感染に関する裁判事例の解析. 日環境感染会誌. 2008; 23: 319–326.
- 25) 河井 昌彦. 新生児低血糖症の病態生理. 日母乳哺育会誌. 2020; 14: 68–72.
- 26) Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia : suggested operational thresholds. *Pediatrics*. 2000; 105: 1141–1145.
- 27) Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children. *J Pediatr*. 2015; 167: 238–245.
- 28) 三浦 良介, 早川 昌弘. 在胎 22~23 週の超早産をめぐる課題と展望 NICU 入院中の合併症と予防戦略 合併症の対応と予防戦略 脳室内出血・脳室周囲白質軟化症. 周産期医. 2021; 51: 1136–1139.
- 29) 大木 茂, 梶原 真人, 網塚 貴介, 他. 出生後分娩施設での新生児急変に関する全国調査. 日未熟児新生児会誌. 2012; 24: 73–81.
- 30) Miyazawa T, Itabashi K, Tamura M, et al. Unsupervised breastfeeding was related to sudden unexpected postnatal collapse during early skin-to-skin contact in cerebral palsy cases. *Acta Paediatr*. 2020; 109: 1154–1161.
- 31) 加藤 稲子. 周産期相談 318 お母さんへの回答マニュアル 新生児・乳児編 行動、その他 生後 1 ヶ月頃 うつぶせ寝が好きですが? 周産期医. 2009; 39 増刊: 740–742.
- 32) AAP Task Force on Infant Positioning and SIDS: Positioning and SIDS. *Pediatrics*. 1992; 89: 1120–1126.
- 33) 日本 SIDS/乳幼児突然死予防学会. 乳幼児突然死症候群(SIDS)診断ガイドライン(第2版). 日 SIDS 乳幼児突然死予防会誌. 2016; 16: 53–57.

- 34) 坂口 けさみ, 徳武 千足, 芳賀 亜紀子, 他. 正期産新生児に対する早期母子接触の効果と安全性. 信州医誌. 2013; 61: 263–272.
- 35) 日本周産期・新生児医学会. 「早期母子接触」実施の留意点 (2012年8月24日). [https://www.jspnm.com/sbsv13\\_8.pdf](https://www.jspnm.com/sbsv13_8.pdf), (参照 2023.10.23).
- 36) 厚生労働省. 授乳・離乳の支援ガイド (2007年3月12日). [www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/dl/s0314-17.pdf](http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/dl/s0314-17.pdf), (参照 2023.10.23).
- 37) 日本周産期・新生児医学会. 母子同室実施の留意点 (2019年9月5日). <https://www.jspnm.com/Teigen/docs/teigen190905>
- 38) 伊藤 裕司. 新生児にみられる異常 (診断、処置) 呼吸の異常. 河野寿夫、伊藤裕司編. ベッドサイドの新生児の診かた. 改訂3版. 東京: 南山堂, 2016: 218–220.
- 39) 小泉 武宣. 呼吸管理. 多田 裕編. 新生児ケアの実際. 東京: 診断と治療社, 2001: 149–154.
- 40) 山本 裕. 出生後の適応障害による病態 新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN). 日本新生児成育医学会編. 新生児学テキスト. 大阪: メディカ出版, 2019: 203–205.
- 41) Fanaroff JM, Goldsmith JP. The most common patient safety issues resulting in legal action against neonatologists. *Semin Perinatol.* 2019; 43: 151181.

## Original article

### Analysis of medical malpractice lawsuits related to neonatal care during the Heisei era

Department of Regional Neonatal-Perinatal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine  
Shigeo IJIMA

This study compared neonatal-related medical lawsuits in the Heisei era (1989–2019) with those in the late Showa era (1975–1987). In particular, cases involving lawsuits pertaining to neonatal care that were filed in the Heisei era were extracted and analyzed.

In the late Showa era, retinopathy of prematurity accounted for the majority (54%) of neonatal-related lawsuits, whereas in the Heisei era, the majority (53%) of neonatal-related lawsuits were associated with neonatal asphyxia. In the Heisei era, 33 lawsuits dealt with neonatal care, and patients won in 19 (59%) of these cases. All lawsuits associated with bilirubin encephalopathy cited medical negligence in duties to closely follow up with bilirubin tests and provide appropriate instructions to see the doctor. In some cases of neonatal methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection, the court ruled that the patient was obligated to receive anti-MRSA medication even before identification of the causative organism. In a case of periventricular leukomalacia (PVL), a causal relationship between postnatal respiratory management and PVL was found, as well as a causal relationship between delayed disclosure of the patient's PVL to the family and a subsequent diagnosis of cerebral palsy. In cases involving a neonatal life-threatening event, patients won all cases related to prone sleeping position. Medical personnel won all cases related to early skin-to-skin contact for mothers and their neonates and all cases related to rooming-in. In many cases regarding respiratory disorders, directives about examination and treatment were left to the physician's discretion, but in some cases, something considered “absolutely appropriate from a neonatological point of view” fell outside the scope of discretion.

Medical personnel should always consider the conditions that indicate the need for examination and therapeutic intervention and the content and timing of explanations to families regarding various neonatal diseases.

## 症例報告

髄膜炎脳炎マルチプレックスPCRが診断に有用であった  
ヒトパレコウイルス3型による急性脳症の新生児例A neonatal case of acute human parechovirus type 3 encephalopathy with  
being pathogen identified by the meningitis encephalitis multiplex PCR test浜松医科大学小児科<sup>1)</sup>, 浜松医科大学浜松成育医療学講座<sup>2)</sup>長坂 萌那<sup>1)</sup>, 平出 拓也<sup>1)</sup>, 漆畑 侑<sup>1)</sup>, 石垣 英俊<sup>1)</sup>, 宮入 烈<sup>1)</sup>, 福田冬季子<sup>1)2)</sup>Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine<sup>1)</sup>Department of Hamamatsu Child Health and Development, Hamamatsu University School of Medicine<sup>2)</sup>Moena NAGASAKA<sup>1)</sup>, Takuya HIRAIDE<sup>1)</sup>, Rei URUSHIBATA<sup>1)</sup>, Hidetoshi ISHIGAKI<sup>1)</sup>,Isao MIYAIRI<sup>1)</sup>, Tokiko FUKUDA<sup>1)2)</sup>

## 概要

ヒトパレコウイルス3型 (HPeV3) は、新生児期に敗血症や脳炎脳症の原因となる代表的なウイルスである。髄膜炎脳炎マルチプレックス PCR テスト (mPCR) は複数の病原体の PCR を同時に行う検査法であり、この検査の普及により HPeV の検出例が増加している。mPCR により同定した HPeV3 による急性脳症の新生児例を報告する。症例は日齢 14 の新生児。日齢 12 に発熱し、解熱後に左半身の間代発作と無呼吸発作を発症した。活気不良、LDH 高値、血液凝固異常、フェリチン上昇を認めた。髄液の細胞数増多や蛋白上昇はなかった。頭部 MRI 拡散強調像にて、白質と脳梁に異常高信号を認めた。髄液を用いた mPCR 髄膜炎・脳炎パネルにて、HPeV 由来の核酸が検出され、HPeV 急性脳症と診断し、免疫グロブリンの投与を行った。退院後に髄液、咽頭、血液において、HPeV3 DNA 陽性が判明した。HPeV 急性脳症は非特異的な症状を示すため、mPCR が早期診断に有用である。

キーワード: 乳児早期発熱, 新生児発熱, ヒトパレコウイルス, 急性脳症,  
髄膜炎脳炎マルチプレックスPCRtest

## 〈緒言〉

ヒトパレコウイルス (HPeV) はピコルナウイルス科に属す RNA ウイルスであり、急性胃腸炎や呼吸器感染症の原因ウイルスである。その中で、2004 年に日本で初めて発見されたヒトパレコウイルス 3 型 (HPeV3) は、新生児期や乳児期早期に敗血症や髄膜炎、脳炎脳症などの重症感染症の原因となる重要なウイルスである<sup>1)3)</sup>。多くの地域で、新生児や乳児の髄膜炎や敗血症様疾患の流行が報告されている<sup>1)</sup>。本邦では、夏から秋を中心に HPeV3 感染の流行がたびたびみられる<sup>3)4)</sup>。一方、HPeV3 感

染症の臨床症状は非特異的であり、一般診療において診断にしばしば難渋する。特にエンテロウイルス感染との鑑別が難しいとされている<sup>5)</sup>。

髄膜炎脳炎マルチプレックス PCR 法 (mPCR) (FilmArray<sup>®</sup> 髄膜炎・脳炎パネル, BioFire Diagnostics, LLC, Salt Lake City, UT, USA) は、複数の病原体の PCR を同時に行う検査法である<sup>6)</sup>。200 μL の髄液から、HPeV を含む髄膜炎、脳炎の原因として頻度の高い 6 種類の細菌、7 種類のウイルス、1 種類の真菌を 1 時間程度で同定することができる。本邦では 2022 年 10 月に健康保険収載され、臨床において使用されるようになった。

今回、発熱 2 日後の無呼吸発作と左半身の間代発作で発症し、頭部 MRI にて白質の異常高信号を認め、mPCR により早期に診断することができた HPeV3 急性脳症の新生児例を経験したため、文献的考察とともに報告する。

2023 年 11 月 29 日 受付, 2024 年 2 月 13 日 受理

Corresponding Author: 福田 冬季子

〒431-3192 静岡県浜松市中央区半田山 1-20-1

TEL &amp; FAX: 053 435 2312・053 435 2311

E-mail: toki-fkd@hama-med.ac.jp

表1 入院時検査所見

【血算】		【免疫】		【髄液】	
WBC	6020 / $\mu$ L	CRP	<0.02 mg/dL	細胞数	3
RBC	424 $\times 10^4/\mu$ L	IgG	745 mg/dL	多核球	0
Hb	14.6 g/dL	IgM	30 mg/dL	単核球	3
Hct	35.5 %	【代謝】		蛋白	74 mg/dL
PLT	34.4 $\times 10^4/\mu$ L	血糖	6.7 mg/dL	糖	41 mg/dL
【生化学】		乳酸	30.5 mg/dL	Cl	125 mmol/L
LDH	505 U/L	ピルビン酸	0.46 mg/dL	IgG index	0.55
AST	57 U/L	アセト酢酸	24 $\mu$ mol/L	【尿】	
ALT	7 U/L	3-ヒドロキシ酪酸	41 $\mu$ mol/L	蛋白	(-)
CK	116 U/L	NH <sub>3</sub>	58 $\mu$ g/dL	尿糖	(-)
ALP	176 U/L	総カルニチン	42 $\mu$ mol/L	ケトン	(-)
$\gamma$ GT	233 mg/dL	遊離カルニチン	35 $\mu$ mol/L	白血球	(-)
T-Bil	8.84 mg/dL	【凝固】		亜硝酸塩	(-)
D-Bil	0.22 mg/dL	PT	16.5 sec	$\beta$ 2 マイクロ グロブリン	752 $\mu$ g/L
BUN	9.2 g/dL	PT-INR	1.33	【Filmarray】	
Cre	0.27 mg/dL	APTT	49.3 sec	鼻腔	陰性
尿酸	1.4 mg/dL	Fib	143 mg/dL	髄液	human parechovirus
TP	4.7 g/dL	D ダイマー	2.4 $\mu$ g/mL	【培養】	
ALB	3.3 g/dL	【血液ガス】		血液培養	陰性
Na	143 mEq/L	pH	7.325	髄液培養	陰性
K	5.2 mEq/L	PCO <sub>2</sub>	52.8 mmHg	尿培養	陰性
Cl	108 mEq/L	BE	-0.1 mmol/L		
フェリチン	404 ng/mL	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	26.9 mmol/L		

〈症例〉

日齢 14, 女児

【主訴】無呼吸, 間代発作.

【家族歴】兄: 21 トリソミー. 他に神経疾患の家族歴なし.

【既往歴】特記事項なし.

【周産期歴】在胎 38 週 0 日, 2,896 g, 既往帝王切開のため予定帝王切開で出生. 周産期合併症なし.

【家族歴】両親, 同胞兄 2 人 (4 歳, 1 歳) と同居. 1 歳兄に咳嗽あり.

【現病歴】

日齢 12 の昼から哺乳意欲が低下した. 同日夜に 38.9°C に発熱したため前医を受診した. 一般血液検査や髄液検査に異常なく, 乳児早期発熱として入院し Ampicillin (ABPC) 100 mg/kg/day を静注した.

日齢 13 の夕に 37°C 台に解熱, 喀痰が増加した.

日齢 14, 経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) 低下 (70% 程度) を伴う無呼吸発作と左半身の間代発作が出現, 反復した. 精査加療のため当院へ転院した.

【身体所見 (日齢 14)】

体温 36.8°C, 心拍数 187 回/分, 血圧 73/41 mmHg, 呼吸数 34 回/分, SpO<sub>2</sub> 100% (室内気).

活気なし, 啼泣は弱い, 傾眠傾向あり, 大泉門平坦, 呼吸音清, 心音整で雑音なし, 腹部平坦軟, 肝・脾を触知しない, 皮疹なし, 筋緊張低下, 深部腱反射に減弱亢進なし.

【入院時検査所見 (表 1)】

血液検査, 髄液検査, 尿検査を表 1 に示す. 血算での白血球増多, CRP 上昇は認めなかった. AST, ALT は年齢基準範囲内だが, LDH 上昇, フィブリノゲン低下, D ダイマー, フェリチン, 尿中  $\beta$ 2 マイクログロブリンの軽度上昇を認めた. 乳酸, ピルビン酸, アンモニアは正常で, 髄液検査では細胞数の上昇, 糖の低下は認められなかった. 心臓超音波検査や頭部 CT に異常はなかった.

【経過 (図 1)】

ウイルス性脳症, ヘルペス脳炎, 細菌性髄膜炎, 代謝異常症などを疑い, 鑑別診断と治療を開始した. ヘルペス脳炎の可能性を考慮し, acyclovir (ACV) 60 mg/kg/day を mPCR でヘルペスウイルス 2 回陰性を確認するまで投与した. 患児は SpO<sub>2</sub> 60% に低下する無呼吸を伴う左半身優位の全身間代発作を反復した. 心拍数の低下を伴わない無呼吸発作もみられた. 発作間欠期脳波にて突発波を認め (図 2A),

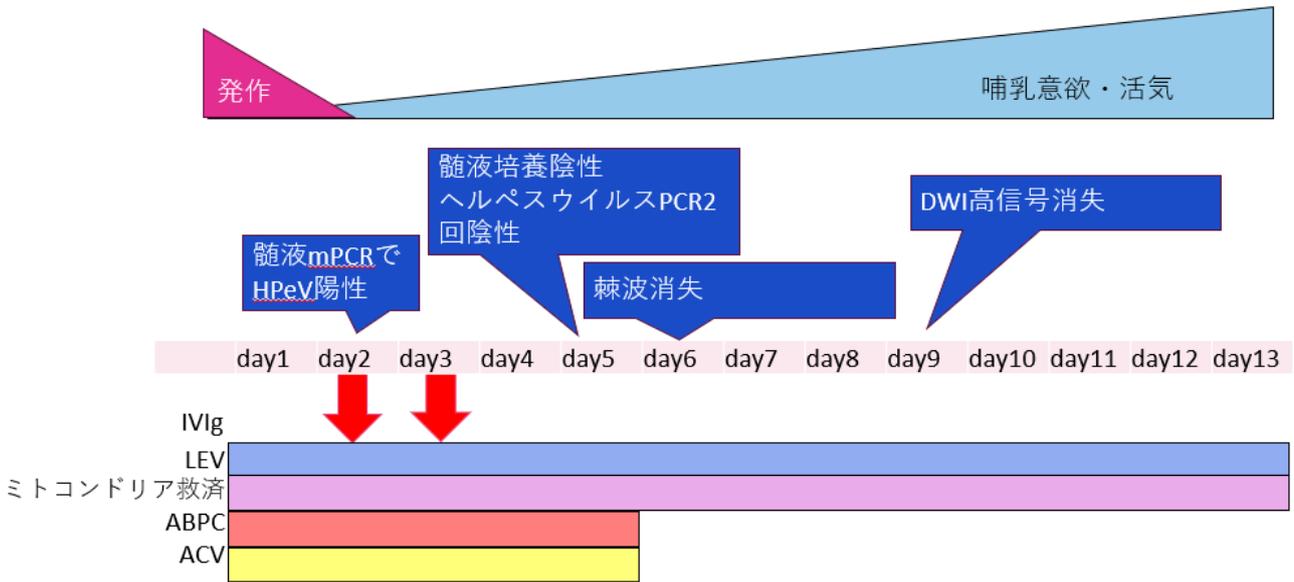


図1 入院後経過

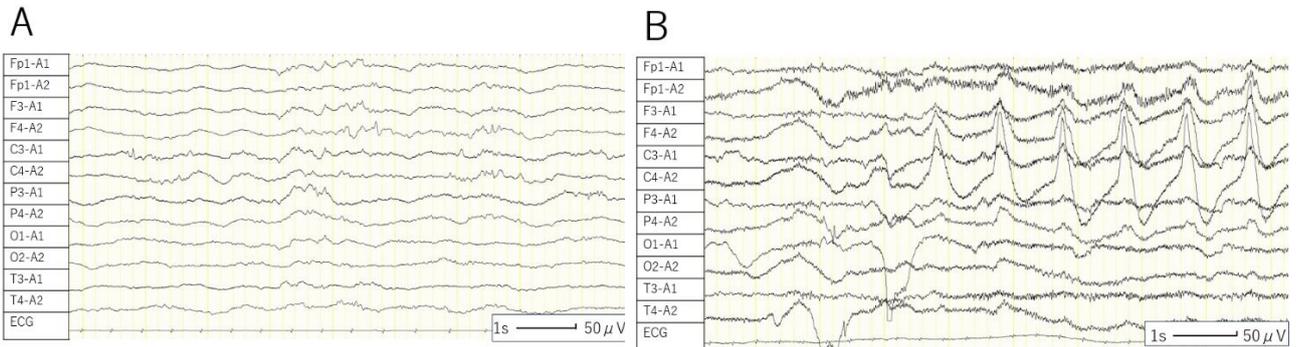
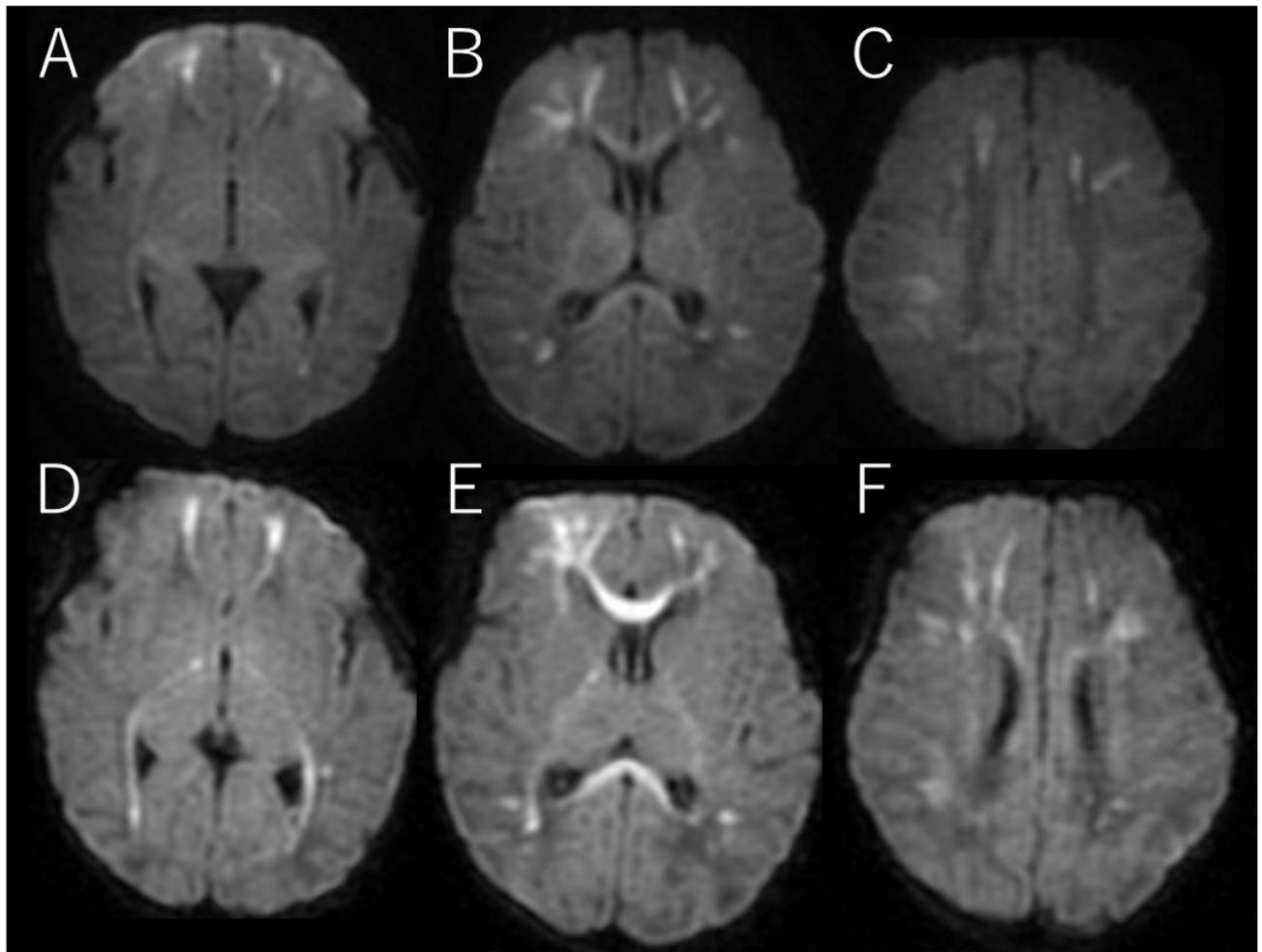


図2 入院時脳波所見

A. 発作間欠期脳波において右前頭中心部に棘波が散見された。 B. 発作時脳波において右前頭から右中心部に律動的な徐波の連続がみられた。

発作時脳波にて右前頭から中心部にかけて高振幅徐波の連続を確認し(図2B), levetiracetam (LEV)を開始した。頭部MRI 拡散強調画像にて、前頭部の深部白質や脳梁に高信号を認めた(図3A-C)。先天代謝異常症の可能性を考慮し、ミトコンドリア救済(fursultiamine hydrochloride, ubidecarenone, tocopherol, ascorbic acid, levocarnitine)を開始した。細菌性髄膜炎は否定的であったが、新生児発熱として血液培養陰性が確認されるまで ABPC 100 mg/kg/day を継続した。第2病日(日齢15)に、入院時採取した髄液の mPCR にて HPeV 由来の核酸が検出された。HPeV 感染症では母体の中和抗体の観点から免疫グロブリン (IVIg) が有効であること

が示唆されているため、IVIg (1 g/kg/dose) を2日間静注した。第3病日(日齢16)、両手掌、手背と前腕の発赤と体幹や下肢に斑状紅斑が出現した。第5病日(日齢18)の頭部MRIの拡散強調像において、前頭葉優位の両側大脳深部白質や脳梁の異常高信号が明瞭になった(図2D-F)。第6病日(日齢19)に脳波を再検し、棘波の減少を確認した。第8病日(日齢21)には覚醒時間が増え、啼泣の強さや筋緊張に改善がみられた。第13病日(日齢26)、LDH 324 U/L と低下傾向であることを確認、頭部MRI 拡散強調像の白質の高信号変化の消失を確認した。第15病日(日齢28)にミトコンドリア救済を終了し退院した。退院後の第26病日(生後



### 図3 頭部MRI画像所見

A-C: 第1病日拡散強調像. 両側大脳深部白質に高信号域が多発している (A-C). 脳梁や視床に高信号域を認める (B).  
D-F: 第5病日拡散強調像. 脳室周囲白質や内包, 脳梁に高信号域が多発し, 明瞭化している.

1 か月 8 日), 浜松市保健環境研究所から髄液, 血清, 咽頭ぬぐい液より HPeV3 由来の核酸が検出されたと報告された. 生後 2 か月時より追視がみられ, あやし笑いが出現した. 聴性定常反応 (auditory steady stateresponse : ASSR) に異常はなかった.

#### 〈考察〉

HPeV はウイルス性敗血症, 髄膜炎において, エンテロウイルスに次いで 2 番目に多い原因とされている<sup>7)</sup>. 小児重症疾患において, 髄液 PCR での HPeV 陽性率は 0.9~6.7%と報告されており, なかでも HPeV3 陽性患児の多くは乳児期早期に敗血症様疾患の症状を示したと報告されている<sup>9)</sup>. HPeV3 重症疾患の特徴として, +2SD 以上の頻拍, 活気不良, 哺乳不良, 網状チアノーゼ, 腹部膨満, 臍突出, 掌蹠の紅斑があげられる<sup>3)</sup>. 無呼吸は脳炎の有無に関わらず時にみられる<sup>5)</sup>. 本邦における乳児期早期に発症した HPeV3 関連急性脳炎脳症の患児と, 本症例との症状の比較を表に示す<sup>10)</sup> (表 2). 既報告

症例において 50%以上に認めた, 満期産, 発熱, 活気不良/意識障害, 発作, 髄液・咽頭での HPeV3 陽性, 血液凝固異常, フェリチン高値は, すべて本症例にも認めた. 本例は比較的典型的な臨床症状を示しており, HPeV3 脳症の診断を支持する結果であった. 本例は女児であるが既報告では男児に多かった. 既報告で 30.4%に報告されている呻吟, 頻呼吸, 無呼吸のような呼吸障害は, 本例において診断に至る契機となった症状であった. 新生児期の無呼吸発作は, HPeV3 脳症のような重症感染症の初期症状である可能性を考慮する必要がある. 本例は頭部 MRI にて, 特徴的な両側大脳に多発する白質, 脳梁の高信号を認めた. これは既報告と一致する所見であり, HPeV3 脳炎脳症における特徴的な MRI 所見である<sup>5)10)</sup>.

HPeV が炎症を引き起こす機序としては, Toll 様受容体 (TLR) が関与すると考えられている<sup>11)</sup>. HPeV はミクログリアに取り込まれ, 細胞内の TLR8 が最も多く存在する発達中の軸索の成長円錐で

表2 HPeV3感染における既報告例と本症例との比較<sup>8)</sup>

	Abe ら(n=23)	本例
<b>性別</b>		
男	17 (73.9%)	-
女	6 (26.1%)	+
<b>在胎週数</b>		
37-41 週	21 (91.3%)	+
<37 週	2 (8.7%)	-
<b>発症</b>		
新生児期	13 (56.5%)	+
生後 1 か月	7 (30.4%)	-
生後 2 か月	1 (4.3%)	-
生後 3 か月	1 (4.3%)	-
生後 4 か月以降	1 (4.3%)	-
<b>症状</b>		
発熱	20 (87.0%)	+
活気不良/意識障害	17 (73.9%)	+
発作	15 (65.2%)	+
頻脈/徐脈	10 (43.5%)	-
網状皮疹/斑状皮疹	10 (43.5%)	+
呻吟、頻呼吸、無呼吸	7 (30.4%)	+
消化器症状	3 (13.0%)	-
咳、鼻汁	2 (8.7%)	-
大泉門膨隆	1 (4.3%)	-
<b>HPeV3 DNA 陽性</b>		
髄液	17 (73.9%)	+
血液	15 (65.2%)	+
便	12 (52.1%)	NA
咽頭	13 (56.5%)	+
尿	1 (4.3%)	NA
<b>髄液検査</b>		
細胞数増多	1 (4.3%)	-
蛋白上昇	10 (43.4%)	-
<b>検査結果</b>		
肝酵素上昇	16 (69.6%)	+
凝固異常	16 (69.6%)	+
白血球増多	0 (0%)	-
白血球減少	9 (39.1%)	-
CRP 上昇	2 (8.7%)	-
フェリチン上昇	15 (65.2%)	+
尿中 β2MG 上昇	11 (47.8%)	+

Abe Y, et al. 2021より一部改変して記載.  
β2MG, β2マイクログロブリン; NA, Not Applicable

TLR8 を活性化し、活性酸素や炎症性サイトカインが放出され、オリゴデンドロサイト前駆細胞や軸索が傷害される機序が考慮されている<sup>12)</sup>. HPeV3 は HPeV における感染宿主細胞認識と細胞侵入に重要な役割を持っているとされる arginine-glycine aspartic acid (RGD) モチーフが欠如している<sup>2)</sup>. この HPeV3 に対する受容体の違いが、HPeV3 における乳児期早期の重症感染症発症に寄与していると考えられている<sup>9)</sup>. 一方で、RGD モチーフを持つ HPeV4 を原因とする敗血症を発症した新生児例の報告があり<sup>13)</sup>, HPeV 感染の病態には RGD モチーフ以外の要因の関与の可能性がある.

日本における満期産新生児の臍帯血検体において、約 40%の新生児が中和抗体を持っておらず、重症 HPeV3 感染症に対して感受性があることが示唆された. そのため、母親からの移行抗体が新生児・早期乳児の重症 HPeV3 感染症において重要な役割を果たすと考えられた<sup>7)</sup>. HPeV3 感染の病態解明にはさらなる研究の進歩が待たれる.

mPCR は、HPeV 脳症の早期診断に有用であった. HPeV 感染症の診断は臨床症状のみでは容易ではない<sup>10)</sup>. ウイルス分離や血清学的検査と比較して、PCR 法は感度特異度共に高いことが知られている<sup>14)</sup>. mPCR が保険収載されたことで、日常診療において迅速に HPeV 感染症を診断できるようになった. 本例においても、早期に診断できたことで早期の IVIG 治療が可能となった. mPCR は、感度 89.5%、特異度 97.4%と高い診断精度であることが報告されている<sup>15)</sup>. mPCR によって、従来法に比べ約 2.5 倍程度の HPeV 感染を検出できたという報告がある<sup>16)</sup>. また、新生児期や乳児期早期の感染症診療において、細菌性髄膜炎やヘルペス脳炎の鑑別と診断が重要である. mPCR はこれまで診断できなかった HPeV やエンテロウイルス感染を早期に診断することで、不要な抗ウイルス薬投与を減らし、抗菌薬投与期間を短縮することができる<sup>17)</sup>. 細菌性髄膜炎診療においても、培養検査結果が出る前に原因病原体を知ることができるため抗菌薬の選択に有用であるし、培養陰性の細菌性髄膜炎患者でも菌種を同定できることが報告されている<sup>17)</sup>. mPCR は中枢神経感染症の診療に有用である.

一方、mPCR には限界もある. Herpes simplex virus において、mPCR と real-time PCR 法の陽性一致率は、HSV-1 で 73.1%、HSV-2 で 87.3%との報告がある<sup>18)</sup>. メタ解析では、HSV-1 と HSV-2 の感度/特異度は、それぞれ 75.5/99.9、94.4/99.9 と報告されている<sup>17)</sup>. ヘルペスウイルス脳炎は早期治療が必要であり、mPCR が陰性でも、臨床的に可能性があれば、抗ヘルペス薬の投与を開始する必要がある. 本例でも 2 回陰性を確認してから ACV を終了した. 又、*L. monocytogenes*, *H. influenzae*, *E. coli* も感度が低

いと報告されており注意が必要である<sup>17)</sup>。さらに、新生児髄膜炎の原因となるK1型以外の血清型の*E. coli*や*Citrobacter spp.*は検出できないため、細菌性髄膜炎が強く疑われる乳児では、陰性でも抗菌薬の投与を中止すべきではない<sup>19)</sup>。また、human herpesvirus 6やcytomegalovirusは再活性化の可能性を考慮する必要がある<sup>20)21)</sup>。

HPeVの中枢神経感染により神経学的後遺症が明らかになった小児の割合は、後遺症評価時年齢が、生後6週以下では5%、12か月以降では27%であり、時間の経過とともに増加することが示された<sup>22)</sup>。12か月以降では、9%の小児に視覚的問題、19%に粗大運動機能の遅れ、19%に認知機能障害、23%に情緒や社会性の問題、9%に言語発達の遅れが示唆され、少なくとも就学時までのフォローアップが推奨されている<sup>22)</sup>。本症例も現時点では明らかな神経学的後遺症を認めないが、定期的な画像評価と経過観察を継続する予定である。

#### 〈結論〉

新生児発作で発症し、頭部MRIにて特異的な白質異常信号を示し、mPCRで早期に診断することができたHPeV3脳症の新生児例を経験した。HPeVは乳児期早期の脳症の原因として最も重要なウイルスの一つであり、診断には髄液mPCR検査が有用である。今後、中枢神経感染症を疑う患者に対する、mPCRを利用した診療プロトコルや診断アルゴリズムの開発が期待される。

著者の利益相反: 本論文発表内容に関連して開示すべき事項なし。

#### 〈引用文献〉

- 1) Olijve L, Jennings L, Walls T. Human Parechovirus: an Increasingly Recognized Cause of Sepsis-Like Illness in Young Infants. *Clin Microbiol Rev.* 2018; 31: e00047–17.
- 2) Ito M, Yamashita T, Tsuzuki H, et al. Isolation and identification of a novel human parechovirus. *J Gen Virol.* 2004; 85: 391–398.
- 3) 相澤 悠太, 斎藤 昭彦. ヒトパレコウイルス. ウイルス. 2015; 65: 17–26.
- 4) NIID 国立感染症研究所 IASR Topics グラフ (RS ウイルス/ムンプスウイルス, EV68, パレコウイルス/A型肝炎ウイルス) 1972<https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-sp/510-graphs/4563-iasrgtopics.html>, (参照 2023年9月20日)
- 5) Verboon-Maciolek MA, Krediet TG, Gerards LJ, et al. Severe neonatal parechovirus infection and similarity with enterovirus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27: 241–245.
- 6) Tansarli GS, Chapin KC. Diagnostic test accuracy of the BioFire® FilmArray® meningitis/encephalitis panel: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26: 281–290.
- 7) Aizawa Y, Watanabe K, Oishi T, et al. Role of Maternal antibodies in infants with Severe Disease Related to Human Parechovirus Type 3. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21: 1966–1972.
- 8) Aizawa Y, Izumita R, Saitoh A. Human parechovirus type 3 infection: An emerging infection in neonates and young infants. *J Infect Chemother.* 2017; 23: 419–426.
- 9) Wolthers KC, Benschop KS, Schinkel J, et al. Human parechoviruses as an important viral cause of sepsislike illness and meningitis in young children. *Clin Infect Dis.* 2008; 47: 358–363.
- 10) Abe Y, Ohno T, Matsumoto H, et al. HPeV3-associated acute encephalitis/encephalopathy among Japanese infants. *Brain Dev.* 2021; 43: 528–537.
- 11) Triantafilou K, Vakakis E, Orthopoulos G, et al. TLR8 and TLR7 are involved in the host's immune response to human parechovirus 1. *Eur J Immunol.* 2015; 35: 2416–2423.
- 12) Volpe JJ. Neonatal encephalitis and white matter injury: more than just inflammation? *Ann Neurol.* 2005; 64: 232–236.
- 13) Jääskeläinen AJ, Kolehmainen P, Kallio-Kokko H, et al. First two cases of neonatal human parechovirus 4 infection with manifestation of suspected sepsis, Finland. *J Clin Virol.* 2013; 58: 328–330.
- 14) de Crom SC, Obihara CC, de Moor RA, et al. Prospective comparison of the detection rates of human enterovirus and parechovirus RT-qPCR and viral culture in different pediatric specimens. *J Clin Virol.* 2013; 58: 449–454.
- 15) Trujillo-Gómez J, Tsokani S, Arango-Ferreira C, et al. Biofire FilmArray Meningitis/Encephalitis panel for the aetiological diagnosis of central nervous system infections: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *EclinicalMedicine.* 2022; 44: 101275.
- 16) Blaschke AJ, Holmberg KM, Daly JA, et al. Retrospective Evaluation of Infants Aged 1 to 60 Days with Residual Cerebrospinal Fluid (CSF) Tested Using the FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Panel. *J Clin Microbiol.* 2018; 56: e00277–18.
- 17) 師岡 雄也, 古野 憲司, 菊野 里絵, 他. 新生児, 早期乳児の無菌性髄膜炎における FilmArray® 髄膜炎・脳炎パネルの有用性. *Neuroinfection.* 2022; 4: 131–137.
- 18) Ena J, Afonso-Carrillo RG, Bou-Collado M, et al. Evaluation of FilmArray ME panel for the rapid diagnosis of meningitis-encephalitis in emergency departments. *Intern Emerg Med.* 2021; 16: 1289–1295.

- 19) Liesman RM, Strasburg AP, Heitman AK, et al. Evaluation of a Commercial Multiplex Molecular Panel for Diagnosis of Infectious Meningitis and Encephalitis. *J Clin Microbiol.* 2018; 56: e01927–17.
- 20) Blaschke AJ, Holmberg KM, Daly JA, et al. Retrospective Evaluation of Infants Aged 1 to 60 Days with Residual Cerebrospinal Fluid (CSF) Tested Using the FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Panel. *J Clin Microbiol.* 2018; 56: e00277–18.
- 21) Dien Bard J, Alby K. Point-Counterpoint: Meningitis/Encephalitis Syndromic Testing in the Clinical Laboratory. *J Clin Microbiol.* 2018; 56: e00018–18.
- 22) van Hinsbergh TMT, Elbers RG, Hans Ket JCF, et al. Neurological and neurodevelopmental outcomes after human parechovirus CNS infection in neonates and young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020; 4: 592–605.

## Case Report

### **A neonatal case of acute human parechovirus type 3 encephalopathy with being pathogen identified by the meningitis encephalitis multiplex PCR test**

Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine<sup>1)</sup>

Department of Hamamatsu Child Health and Development, Hamamatsu University School of Medicine<sup>2)</sup>

Moena NAGASAKA<sup>1)</sup>, Takuya HIRAIDE<sup>1)</sup>, Rei URUSHIBATA<sup>1)</sup>, Hidetoshi ISHIGAKI<sup>1)</sup>,  
Isao MIYAIRI<sup>1)</sup>, Tokiko FUKUDA<sup>1)2)</sup>

Human parechovirus-3 (HPeV3) is one of the major causes of sepsis and encephalitis/encephalopathy in neonates. A multiplex PCR meningitis/encephalitis panel can perform PCR for multiple etiologic pathogens in one time. This case was a 14-day-old girl born at full term. She had a fever on 12 days of age, and after the fever resolved, she had episode of left hemispheric seizures and apnea. Ictal electroencephalogram showed rhythmic slow-wave discharges. Her blood tests showed elevated liver enzymes, coagulation abnormalities, and elevated ferritin. Cerebrospinal fluid analysis revealed no elevated protein and pleocytosis. Diffusion weighted image of brain MRI showed hyperintensity area in white matter and corpus callosum. HPeV derived nucleic acid was detected by the multiplex PCR meningitis/encephalitis panel. We made diagnosis of HPeV encephalopathy and underwent immunoglobulin therapy. HPeV3 DNA was detected in her blood, pharynx, cerebrospinal fluid after discharge from the hospital. Because symptoms caused by HPeV infection are nonspecific, the multiplex PCR meningitis/encephalitis panel is useful for early diagnosis.

症例報告

前頭洞炎の頭蓋内・頭蓋骨外進展：Pott's puffy tumorと  
硬膜下膿瘍を発症した2症例の報告

Intracranial and extracranial extension of frontal sinusitis: Two cases of  
Pott's puffy tumor with subdural empyema

浜松医科大学小児科<sup>1)</sup>, 浜松医科大学脳神経外科<sup>2)</sup>, 浜松医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科<sup>3)</sup>,  
浜松医科大学浜松成育医療学講座<sup>4)</sup>

漆畑 伶<sup>1)</sup>, 平出 拓也<sup>1)</sup>, 大石 知也<sup>2)</sup>, 山田 智史<sup>3)</sup>, 林 泰壽<sup>1)</sup>, 加納康太郎<sup>3)</sup>,  
石垣 英俊<sup>1)</sup>, 黒住 和彦<sup>2)</sup>, 宮入 烈<sup>1)</sup>, 福田冬季子<sup>1)4)</sup>

Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine<sup>1)</sup>

Department of Neurosurgery, Hamamatsu University School of Medicine<sup>2)</sup>

Department of Otorhinolaryngology/Head & Neck Surgery, Hamamatsu University School of Medicine<sup>3)</sup>

Department of Hamamatsu Child Health and Development, Hamamatsu University School of Medicine<sup>4)</sup>

Rei URUSHIBATA<sup>1)</sup>, Takuya HIRAIDE<sup>1)</sup>, Tomoya OISHI<sup>2)</sup>, Satoshi YAMADA<sup>3)</sup>,  
Taiju HAYASHI<sup>1)</sup>, Kotaro KANO<sup>3)</sup>, Hidetoshi ISHIGAKI<sup>1)</sup>, Kazuhiko KUROZUMI<sup>2)</sup>,  
Isao MIYAIRI<sup>1)</sup>, Tokiko FUKUDA<sup>1)4)</sup>

概要

Pott's puffy tumor (PPT) は骨膜下膿瘍を伴う前頭骨の骨髄炎であり、副鼻腔炎の合併症の1つである。PPTは10歳台に好発し、頭蓋内病変を合併することも多い。症例はいずれも10歳、発語減少や不穏、意識障害などの症状を契機にPPTと診断された、硬膜下膿瘍合併の副鼻腔炎である。PPTは前頭洞炎からの進展が最多とされ、症例1, 2いずれも前頭洞から板間静脈を介した進展と判断された。起炎菌は嫌気性菌や日和見菌のことがあり、複数菌種が関与することもある。治療は内科的・外科的治療を併用することが多く、治療経過や予後の観点から適切な選択が重要である。ここに報告する症例では各々、*Fusobacterium* sp.と*Pseudomonas alcaligenes*が検出され、複数菌種を想定した抗菌薬加療を行い、2症例とも外科的治療を要した。副鼻腔炎の頭蓋内合併症は速やかに診断し、細菌学的検索、適切な抗菌薬の選択、適切な時期の外科的治療が重要である。

キーワード: Pott's puffy tumor, 前頭洞炎, 前頭骨骨髄炎, 硬膜下膿瘍, 前頭骨骨膜下膿瘍

〈緒言〉

小児科領域において急性副鼻腔炎は common disease であり、日常診療で遭遇する機会も多い。また、小児の急性副鼻腔炎は眼窩内合併症や頭蓋内合併症、前頭骨膜下膿瘍などをきたすことがある。頭蓋内合併症は前頭洞の急性炎症からの波及が多く、10歳台に多いとされる<sup>1)4)</sup>。

Pott's puffy tumor (PPT) は骨膜下膿瘍を伴う前頭骨の骨髄炎であり、小児の PPT において最も多い原因は急性または慢性の副鼻腔炎である<sup>5)</sup>。PPT では頭蓋内合併症の頻度が高く、43%~85%と報告がある。頭蓋内合併症で最も多いものは硬膜外膿瘍とされ、次いで硬膜下膿瘍、脳膿瘍、上矢状洞血栓症などである<sup>5)8)</sup>。今回、精神・神経症状を契機に PPT と診断された、硬膜下膿瘍合併の副鼻腔炎 2 症例について臨床像と治療経過を報告する。

〈症例〉

症例 1 10歳, 男児  
主訴 発語減少

2023年11月29日 受付, 2024年1月4日 受理  
Corresponding Author: 漆畑 伶  
〒431-3192 静岡県浜松市中央区半田山 1-20-1  
TEL & FAX: 053 435 2312・053 435 2311  
E-mail: reiurushi@hama-med.ac.jp

家族歴 特記事項なし  
既往歴 熱性けいれん, 発達障害疑い  
現病歴

X-13日 38°C 台の発熱, 咳嗽, 眼窩痛, 頭痛を  
発症した。

X-11日 発熱が続き近医で上気道炎と診断され  
た。クラリスロマイシン内服を開始し解熱傾向とな  
った。

X-6日 再び39°C 台に発熱した。

X-5日 誘因なく左前額部に皮下腫瘍が出現した。

X-4日 クラリスロマイシン内服を終了した。

X-1日 頷いて返事するが発語がなくなり, 右上  
肢の不全麻痺を発症した。意識障害と頭部 CT で左  
前頭部硬膜下の液体貯留がみられた。

X日 当院へ転院した。

身体所見 体温 38.0°C, 心拍数 118 回/分, 血圧  
110/81 mmHg, 呼吸数 22 回/分 (整), 経皮酸素飽  
和度に異常なし。左前頭部に約 4 cm, 弾性軟の皮下  
腫瘍を認めた (図 1)。腫瘍周囲の皮膚に外傷や発  
赤, 熱感はなかった。胸腹部に特記すべき異常所見  
なし。

神経学的所見: JCS I-3。従命可能だが名前や場所は  
言えなかった。復唱や書字も不能であった。処置の  
予告などですぐに泣いてしまう様子が目立った。運  
動麻痺なし。脳神経異常所見なし。



図1 左前頭部腫瘍 (症例1, X+3日)

左前頭部皮下に約 4 cm の腫瘍を認める (赤矢頭)。発赤, 熱  
感, 圧痛はない。穿刺後であり表面に痂皮が付着している。

検査所見 血液検査結果, 髄液検査結果, Multiplex-  
Nested PCR 検査, 細菌培養同定検査の結果を表 1,  
2 に示す。WBC 24870/ $\mu$ L, CRP 11.23 mg/dL と炎症  
反応の上昇, 髄液細胞数 47/ $\mu$ L と増多を認めた。  
抗菌薬点滴静注開始前の皮下腫瘍穿刺液は膿汁で  
あり, グラム陰性桿菌が検出され, のちに  
*Fusobacterium sp.* と判明した。覚醒時脳波検査では  
左前頭部に 2-3 Hz の高振幅徐波が連続し, 同部位  
に棘徐波が散見された。転院前日の頭部 CT, 転院  
時の頭部 MRI を図 2 に示す。転院前日の頭部 CT  
(図 2A-C) では左前頭部に皮下腫瘍を, 左前頭部  
頭蓋内脳実質外, 左上顎洞, 篩骨洞, 前頭洞にも液  
体貯留がみられた。転院時の頭部 MRI では左前頭  
葉, 側頭葉の硬膜下に辺縁の造影増強効果を伴う液

表1 入院時血液検査, 髄液検査, Multiplex-  
Nested PCR検査の結果 (症例1)

血算	生化学				髄液検査	
WBC 24870/ $\mu$ L	Na	138mEq/L	LDH	213IU/L	細胞数	47/ $\mu$ L
RBC 409x 10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	K	4.0mEq/L	AST	23IU/L	蛋白	132mg/dL
Hb 10.8g/dL	Cl	98mEq/L	ALT	28IU/L	糖	78mg/dL
Plt 59.1x 10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	Ca	9.3mg/dL	T.Bil	0.49mg/dL		
Hct 33.1%	P	4.1mg/dL	CK	443IU/L	Multiplex-Nested PCR	
凝固	TP	8.2g/dL	CRP	11.23mg/dL	鼻腔	RS virus
PT 15.4秒	Alb	3.2g/dL	IgG	1559mg/dL	髄液	すべて陰性
APTT 36.6秒	BUN	7.8mg/dL	IgA	432mg/dL		
FDP-DD 4.4 $\mu$ g/dL	Cre	0.38mg/dL	IgM	406mg/dL		

PCR: Polymerase Chain Reaction, RS virus: Respiratory  
Syncytial virus.

表 2 細菌培養同定検査結果 (症例 1)

検体 (採取日)	検出菌
血液 (X日)	陰性
髄液 (X日)	陰性
鼻腔 (X日)	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 少数 <i>Staphylococcus warneri</i> 少数
皮下膿瘍穿刺液 (X日)	<i>Fusobacterium sp.</i> 2+
鼻腔吸引液 (X+3日)	<i>Staphylococcus lugdunensis</i> 少数
皮下膿瘍切開内容 (X+5日)	陰性
硬膜下膿瘍ドレナージ液 (X+12日)	陰性

*Fusobacterium sp.* の抗菌薬感受性は発育不良のため判定不能

体貯留がみられた (図 2D-F)。膿瘍周囲の脳は腫  
脹しており, 一部皮質から皮質下白質にかけて  
T2WI/FLAIR 高信号を示した (図 2G)。拡散強調画  
像では頭蓋骨にも拡散制限がみられた (図 2H)。

経過 (図 3) 副鼻腔炎, 前頭骨骨膜下膿瘍を伴う  
前頭骨骨髄炎 (PPT), 硬膜下膿瘍と診断した。皮下  
膿瘍穿刺液からグラム陰性桿菌が検出され, メロペ  
ネム (MEPM) 120 mg/kg/day 点滴静注を開始した。  
てんかん発作のリスクが高いと判断しレベチラセ  
タム (LEV) 投与も開始した。発語の障害は速やか  
に改善し, 解熱したが, X+4 日に嘔吐が出現し,  
頭蓋内圧亢進症状と考え D-mannitol 点滴静注を開  
始した。皮下膿瘍は改善乏しく, X+5 日に切開排  
膿をおこなった。X+7 日, 頭部 MRI で硬膜下膿瘍  
は増大傾向であり, メトロニダゾール (MNZ) 25  
mg/kg/day を追加し, メチシリン耐性黄色ブドウ球  
菌の関与を考慮しバンコマイシン (VCM) も追加し  
た。VCM は血中濃度モニタリングでトラフ値 15~  
20  $\mu$ g/mL となるように維持した。

X+12 日の頭部 MRI (図 3) で膿瘍の改善が乏しく,  
内科的治療抵抗性と判断し穿頭ドレナージ術を行  
った。術後は経口摂取が増加し, 頭痛などの自覚症  
状も消失した。*Fusobacterium sp.* の抗菌薬感受性が  
判定不能であり, 複数菌種関与の可能性と中枢神経  
移行性を考慮し, 抗菌薬は de-escalation せずに, 定  
期的に画像評価を行いながら MEPM+VCM 投与を  
継続した。X+30 日頃から全身に抗菌薬の副反応と

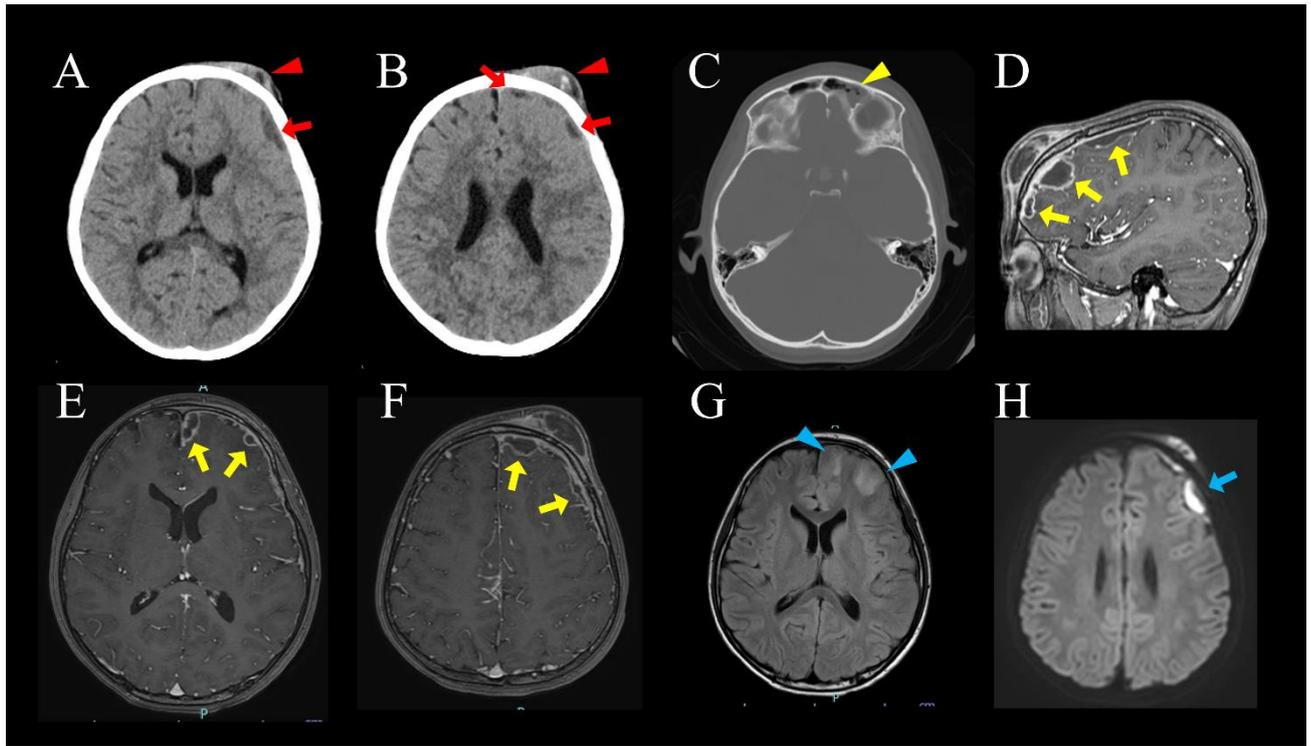


図2 頭部CT, 頭部MRI (症例1)

A-C: 頭部単純CT (X-1日). 左前頭部皮下に腫瘍があり (赤矢頭), 内部は不均一である. 左前頭部頭蓋内, 脳実質外に液体貯留を認め (赤矢印), 内部は脳脊髄液よりも高吸収を示す. 液体貯留に接する大脳の脳溝は不鮮明である. 頭蓋骨に骨折はなく副鼻腔の骨連続性は保たれる. 左上顎洞, 篩骨洞, 前頭洞 (黄矢頭) に液体貯留がみられる. D-F: 頭部MRI 造影T1強調像 (X日): 左前頭葉, 側頭葉の硬膜下に辺縁の造影増強効果を伴う液体貯留があり (黄矢印) 周囲の硬膜は肥厚と造影増強効果を示す. G: 頭部MRI FLAIR (X日): 硬膜下液体貯留の周囲の大脳は腫脹し一部皮質から皮質下白質にかけてT2強調像/FLAIRで高信号 (青矢頭) を示す. H: 頭部MRI 拡散強調像 (X日): 頭蓋骨も拡散制限 (青矢印) を示す.

考えられる搔痒感を伴う丘疹が出現し, 徐々に増悪した. 副腎皮質ステロイド外用と抗ヒスタミン薬内服で症状は軽減し, 抗菌薬は減量・中止せずに継続した. X+41日, 好中球減少と好酸球増多のためVCM投与終了とした. MEPM単剤治療で膿瘍腔は経時的に縮小した. MEPM投与はドレナージ術後8週間の投与ののち, X+68日に終了とした. MEPM中止後の頭部MRIで増悪がないことを確認し退院となった. 臨床的にてんかん発作はみられず, 退院前の脳波検査では覚醒時の徐波やてんかん性発射はみられず, LEV内服中止したが, 中止翌日にてんかん重積となったためLEV内服再開とした.

## 症例2 10歳, 女児

主訴 発熱, 不穏

家族歴 特記事項なし

既往歴 特記事項なし

現病歴

X-10日 発熱した.

X-8日 不穏となり前医に入院し, 頭痛と左顔面の浮腫が認められた. 発熱は続いており, 血液検査ではWBC 3000/ $\mu$ L, CRP 23 mg/dL, 血小板 5.1万

/ $\mu$ Lであった.

X-7日 頭部MRIで左上顎洞, 左篩骨洞, 左前頭洞に液体貯留を指摘され, 急性副鼻腔炎による播種性血管内凝固症候群と診断されMEPM 150 mg/kg/day, セフトキシム (CTX) 150 mg/kg/dayで治療開始された. 髄液検査では細胞数 41 / $\mu$ Lと上昇していた.

X-6日 複視と左方の見えにくさを訴え, ヒドロコルチゾン投与が開始された. また左上顎洞炎に対して内視鏡下副鼻腔手術 (Endoscopic Sinus Surgery: ESS) が行われた.

X-3日 入院時の頭部MRI (図4)で硬膜下膿瘍を指摘され, 入院時の血液培養から *Pseudomonas alcaligenes* が検出された. 抗菌薬感受性を参考に抗菌薬はスルバクタム/アンピシリン (SBT/ABPC) 300 mg/kg/dayに変更された.

X-2日 頷いて返答するが発語が困難になった.

X-1日 左上下肢の不全麻痺を発症した.

X日 頭部MRIで硬膜下膿瘍が増大し, 37~38°Cの発熱が続くため当院転院となった.

身体所見 体温 37.4°C, 心拍数 85 回/分, 呼吸数

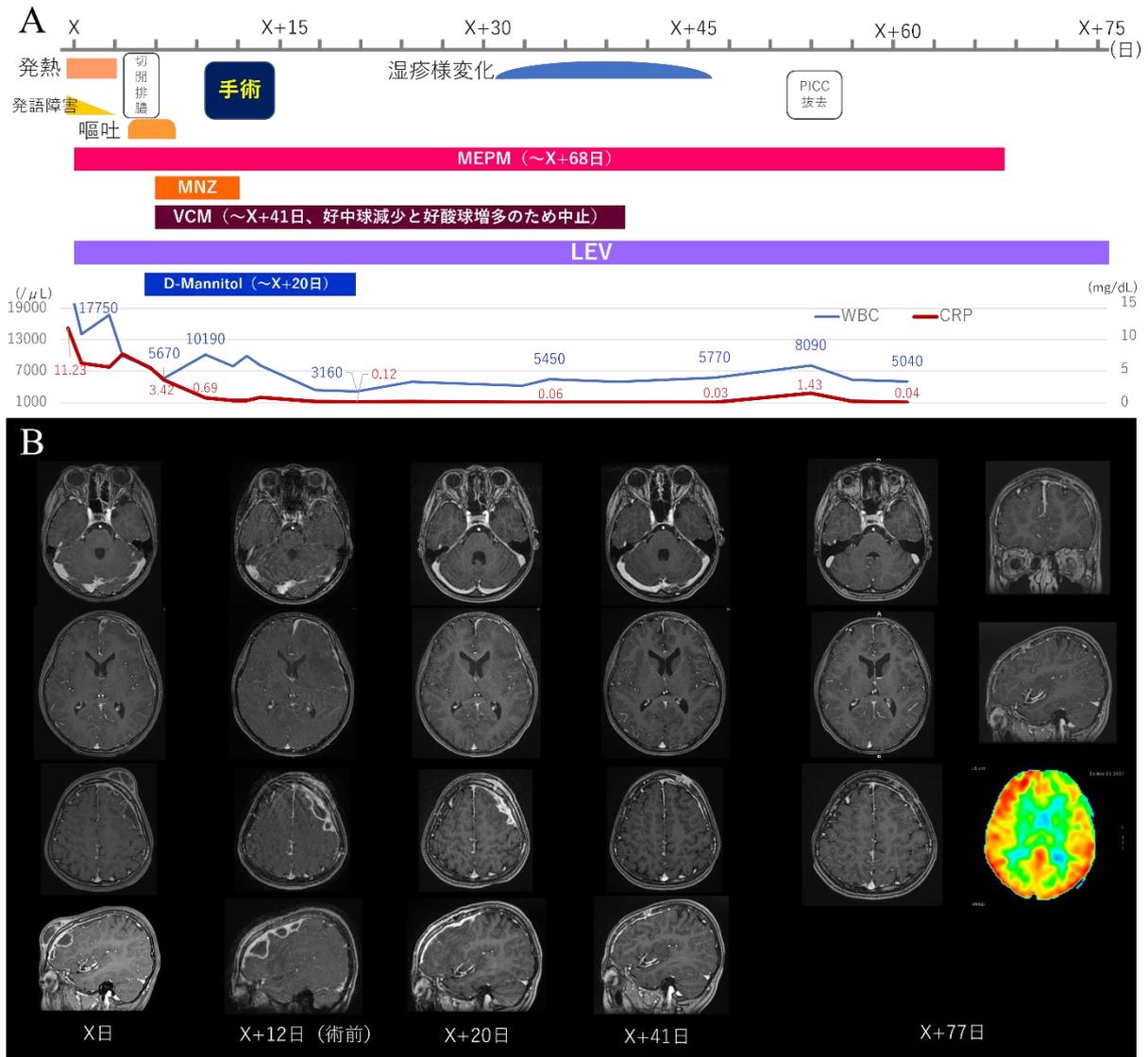


図3 症例1の経過表とMRIの推移

A: 経過表. X+5日に骨膜下膿瘍切開排膿, X+12日に画像所見の改善が乏しく穿頭ドレナージ術を行った. B: MRIの推移. 穿頭ドレナージ術後, 硬膜下膿瘍は消失し硬膜の肥厚は残存するものの縮小傾向となり, 抗生剤終了後も拡大はない. 治療終了時, 左前頭葉と左側頭様先端部は軽度の萎縮があり対側に比べ血流低下がみられる.

22回/分(不整), 血圧 121/89 mmHg. 呼吸数の漸増・漸減と一過性の呼吸休止を繰り返し, 呼吸休止時に経皮酸素飽和度が一過性に低下した. 左前頭側頭部に疼痛を訴える. 皮下腫瘍は触知しなかった. 胸腹部に特記すべき異常所見なし.

神経学的所見: JCS II-10. 覚醒時は発語が少なく, 痛みを訴えながら泣いたりうなったりする様子が多くみられた. 左口角の動きが対側よりわずかに弱かった. 右上肢の自発運動は左上肢より少ないものの抗重力運動は可能であった.

検査所見 血液検査, 髄液検査, Multiplex-Nested

PCR検査, 細菌培養同定検査の結果を表3, 4に示す. WBC 14370/ $\mu$ L, CRP 0.75 mg/dLと炎症反応の上昇, 髄液細胞数 199/ $\mu$ Lと髄液細胞数増多, 髄液糖 35 mg/dLと髄液糖低下を認めた. 前医入院時の血液培養, 上顎洞ドレナージ液培養から *Pseudomonas alcaligenes* が同定された. 覚醒時脳波検査では左前頭部に 2-3Hzの高振幅徐波が混入した. 前医初回頭部MRI(X-7日, 図4)で左上顎洞, 篩骨洞, 前頭洞に液体貯留, 頭蓋内脳実質外に液体貯留がみられる. 拡散強調像では頭蓋内の液体貯留に加え, 前頭骨や前頭部皮下にも拡散制限がみ

表3 入院時血液検査, 髄液検査, Multiplex-Nested PCR 検査の結果 (症例2)

血算		生化学				髄液検査	
WBC	14370/ $\mu$ L	Na	139mEq/L	LDH	235IU/L	細胞数	199/ $\mu$ L
RBC	399x10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	K	3.3mEq/L	AST	24IU/L	蛋白	83mg/dL
Hb	11.1g/dL	Cl	106mEq/L	ALT	33IU/L	糖	35mg/dL
Plt	33.0x10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	Ca	8.9mg/dL	T.Bil	0.69mg/dL		
Hct	32.0%	P	2.9mg/dL	CK	18IU/L	Multiplex-Nested PCR	
凝固		TP	6.3g/dL	CRP	0.75mg/dL	髄液	すべて陰性
PT	13.5秒	Alb	3.6g/dL	IgG	1948mg/dL		
APTT	29.9秒	BUN	7.0mg/dL	IgA	201mg/dL		
FDP-DD	2.6 $\mu$ g/dL	Cre	0.38mg/dL	IgM	115mg/dL		

PCR: Polymerase Chain Reaction.

表4 細菌培養同定検査結果 (症例2)

検体 (採取日)	検出菌
血液 (X-8日)	<i>Pseudomonas alcaligenes</i> 1+
上顎洞ドレナージ液 (X-6日)	<i>Pseudomonas alcaligenes</i> 少数 <i>Staphylococcus epidermidis</i> 少数 <i>Staphylococcus hominis</i> 少数
血液 (X日)	陰性
鼻腔 (X+1日)	陰性
血液 (X+4日, 再発熱時)	<i>Candida albicans</i> 1+
PICC先端 (X+4日)	<i>Candida albicans</i> 少数
硬膜下膿瘍ドレナージ液 (X+5日)	陰性

PICC: Peripherally Inserted Central Venous Catheter.

られた。頭部 CT では頭蓋骨に骨折はなく、副鼻腔の骨連続性は保たれていた。転院時の頭部造影 MRI では左大脳半球周囲に、周囲の造影増強効果を伴う広範な液体貯留が認められた。液体貯留は X-7 日よりも増大し、正中線は右側に偏倚し、左側脳室は軽度狭小化していた。拡散強調像における前頭骨や前頭部皮下の拡散制限は残存していた。

経過 (図5) 副鼻腔炎, 前頭骨骨膜下膿瘍を伴う前頭骨骨髄炎 (PPT), 硬膜下膿瘍と診断した。前医の血液培養と上顎洞ドレナージ液から *Pseudomonas alcaligenes* が同定されていたものの、未検出の複数菌種感染と中枢神経移行性を考慮し、MEPM 120 mg/kg/day, VCM 投与を開始した。VCM は血中濃度モニタリングでトラフ値 15~20  $\mu$ g/mL となるように維持した。てんかん発作のリスクが高いと判断し LEV 投与を開始, 膿瘍拡大による頭蓋内圧亢進に対し D-mannitol 投与を開始した。X+1 日に解熱し, 呼吸不整や傾眠傾向などの症状も改善したが, 頭痛は続いた。頭痛に対して定期セレコキシブ内服を開始した。末梢静脈挿入型中心静脈カテーテル (Peripherally Inserted Central venous Catheter: PICC) を留置して治療していたが, X+4 日に一過性の発熱を認め, 血液培養を再度提出した。

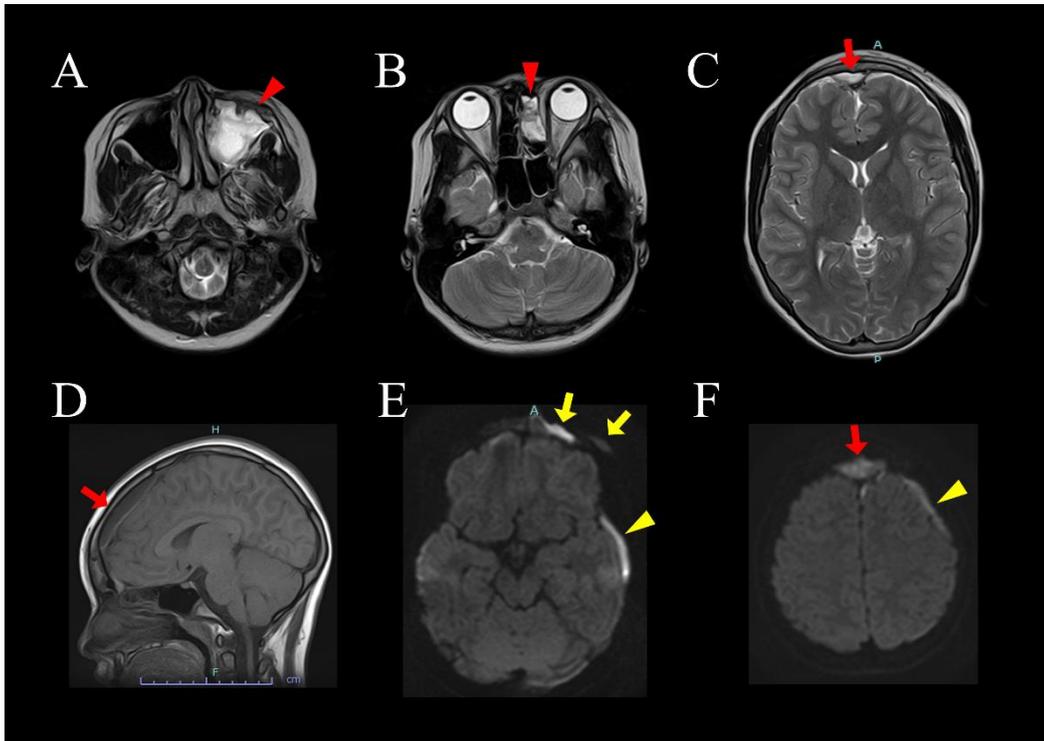


図4 頭部単純MRI (症例2)

A-C: T2強調像 (X-7日)。左上顎洞と篩骨洞 (赤矢頭) に液体貯留がみられる。前頭部頭蓋内, 脳実質外にも液体貯留がみられる (赤矢印)。D: T1強調像矢状断 (X-7日)。E-F: 拡散強調像 (X-7日): 頭蓋内の液体貯留に加え, 前頭骨や前頭部皮下も拡散制限 (黄矢印) を示す。

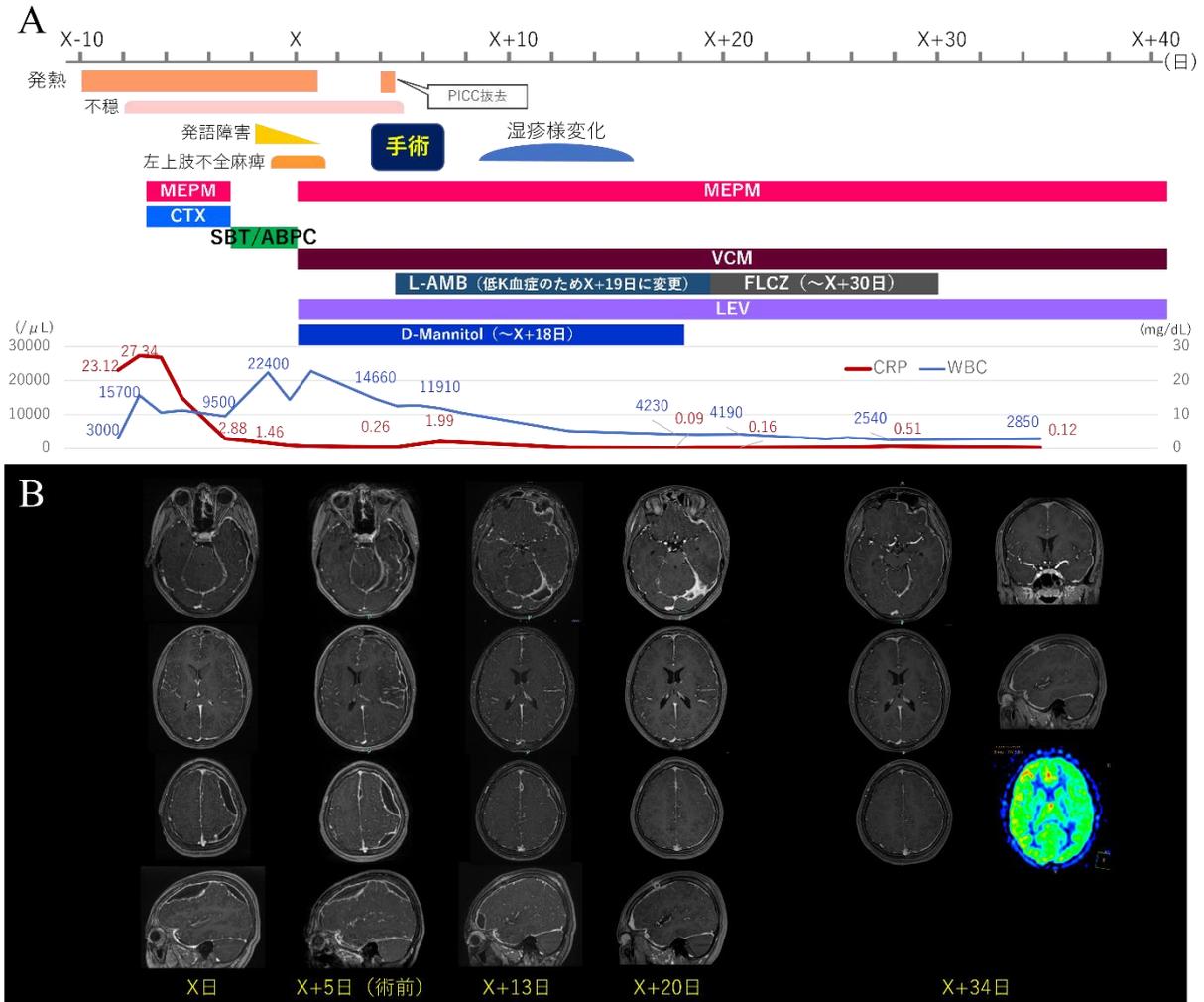


図5 症例2の経過表とMRIの推移

A: 経過表. X+5日に頭痛の改善が乏しく、膿瘍腔拡大を認め穿頭ドレナージ術を行った. B: MRIの推移. 穿頭ドレナージ術後、前頭部、テント部の膿瘍は一過性に拡大を認めたものの内科的治療で消失した. 左大脳半球の血流は右側よりも広範囲で軽度低下している.

X+5日に硬膜下膿瘍の拡大を認め、頭痛も続いていたため硬膜下膿瘍に対し穿頭ドレナージ術、前頭洞炎に対しESSを行った. X+6日になり、X+4日に採取した血液培養と抜去したPICC先端培養から *Candida albicans* が同定されアムホテリシン B (L-AMB) 3 mg/kg/day を追加した. X+8日頃から全身に掻痒感を伴う丘疹が出現し、副腎皮質ステロイド外用と抗ヒスタミン薬内服、セレコキシブ内服中止で軽快がみられたため、抗菌薬は変更しなかった. X+13日の頭部MRIではドレナージ後の膿瘍は縮小していたが、小脳テントや前頭極周囲の膿瘍は拡大した. X+19日、低カリウム血症を認め、L-AMBの副作用と判断し、フルコナゾール (FLCZ) 2.5 mg/kg/day へ変更した. X+20日の頭部MRIでは膿瘍腔の縮小傾向であった. FLCZはX+30日に中止

しMEPMとVCMによる内科的治療を継続した. VCMの副作用と考えられる好中球減少がみられたが投与継続は可能であり、経時的に膿瘍腔は縮小した. 臨床的なてんかん発作はみられず、X+57日の脳波検査では覚醒時の徐波は認めなかったが、画像検査で脳萎縮や血流低下があり、てんかん発症リスクは高いと判断し、LEV内服を継続した.

#### 〈考案〉

Pott's puffy tumor は骨膜下膿瘍を伴う前頭骨の骨髓炎として Percivall Pott によって 1760 年にはじめて報告された. PPT の原因として頭部外傷、副鼻腔炎、薬物使用、菌原性疾患、乳突蜂巣炎などが報告されている<sup>10-13</sup>. Rohde らによる報告では、小児の PPT の原因は急性または慢性の副鼻腔炎が 83.4%と

表5 Pott's puffy tumorの症状

	小児 (n=151) N (% total)	成人 (n=170) N (% total)	全体 N (% total)	P	症例1	症例2
前頭部腫脹	108 (71.5)	131 (77.0)	239 (74.4)	0.305	+	-
前頭部痛	110 (72.8)	79 (46.4)	184 (57.3)	<b>0.001</b>	-	+
発熱	45 (29.8)	30 (17.6)	75 (23.4)	<b>0.012</b>	+	+
眼窩周囲浮腫	83 (54.9)	31 (18.2)	114 (35.5)	<b>&lt;0.001</b>	-	+
膿性または非膿性鼻汁	35 (23.2)	27 (15.9)	62 (19.3)	0.119	+	+
鼻閉	41 (27.1)	16 (9.4)	57 (17.7)	<b>&lt;0.001</b>	不明	不明
顔面の痛み・圧迫感	22 (14.6)	22 (12.9)	44 (13.7)	0.746	-	+
精神状態の変化*	26 (17.2)	10 (5.9)	36 (11.2)	<b>0.001</b>	+	+
視力変化	15 (9.9)	13 (7.6)	28 (8.7)	0.554	-	+
嘔気・嘔吐	23 (15.2)	3 (1.7)	26 (8.1)	<b>&lt;0.001</b>	+	-

\*けいれん発作、髄膜刺激徴候、局所神経徴候を含む

文献5)より一部改変

最多であった<sup>5)</sup>。

小児科領域において急性副鼻腔炎は common disease であり、日常診療で遭遇する機会も多い。小児急性副鼻腔炎の合併症には眼窩内合併症、頭蓋内合併症、PPT などが知られており、頭蓋内合併症は前頭洞の急性炎症からの波及が多く、10歳台に多いとされる。PPT を合併した患者では頭蓋内合併症も有する頻度が高く、43%~85%とされる<sup>1)~4)</sup>。頭蓋内合併症で最も多いのは硬膜外膿瘍とされ、次いで硬膜下膿瘍、脳膿瘍、上矢状洞血栓症などが合併するとされる<sup>5)~8)</sup>。したがって PPT と診断した場合は頭蓋内合併症の検索が必要と考えられる。副鼻腔炎の合併症である前頭骨骨膜下膿瘍と頭蓋内膿瘍の発症機序は、前頭洞からの直接進展と感染性血栓を介した血行性の進展が考えられている<sup>5)14)15)</sup>。前頭蓋周囲は静脈叢が豊富であり、前頭洞内の板間静脈は眼窩周囲や頭蓋骨の骨膜に連絡している。板間静脈は壁が薄く、弁が存在しないため、前頭洞で発生した感染性血栓が板間静脈内を移動し膿瘍を形成する。今回報告した2症例では、いずれも前頭洞炎を認め、CT では副鼻腔の骨連続性は保たれおり、前頭洞と骨膜下膿瘍ならびに硬膜下膿瘍の位置関係から、血行性の進展が考えられる。

副鼻腔炎の頭蓋内合併症が10歳台の小児に好発する原因として、前頭洞の発達が関与することが指摘されている。前頭洞は2歳頃に形成され始め、6歳頃にはX線写真で確認できるようになり、思春期まで副鼻腔の成長は続く<sup>16)</sup>。10歳台前半では成人サイズになり、板間静脈の血管分布が増加する。このため板間静脈を介した骨髄炎、頭蓋内合併症を起こしやすくなるとされる<sup>17)18)</sup>。また、10歳台は赤色骨髄が多いことも骨髄炎を起こしやすい要因といわれている<sup>19)</sup>。今回の2症例はいずれも前頭洞炎の好発年齢とされる10歳であった。

Rohde らの報告<sup>5)</sup>では、PPT の臨床症状の中で多

いものは前頭部腫脹、前頭部痛、発熱、眼窩周囲浮腫、膿性または非膿性鼻漏であった。けいれん発作や髄膜刺激徴候、局所神経徴候を含む精神状態の変化や視力変化を示したのは比較的少数であった。臨床症状は小児と成人の間で差が認められ、小児では成人よりも前頭部痛、発熱、眼窩周囲浮腫、鼻閉、精神状態の変化、嘔気・嘔吐が多いと報告されている。非特異的な症状も多いなかで、眼窩周囲浮腫や精神状態の変化は、頻度は少ないものの PPT を疑う契機となる可能性がある。Rhode らの報告と今回の症例で確認された症状との比較を表5に示す。症例1,2とも小児のPPTで多いとされる症状を示し、典型的なPPTと考えられる。2症例とも意識障害、発語の障害、感情の不安定、不全麻痺などの精神・神経症状を呈していた点が特徴的であった。

症例1では皮下膿瘍穿刺液から *Fusobacterium* sp. が、症例2では血液培養と上顎洞ドレナージ液から *Pseudomonas alcaligenes* が同定され起炎菌と判断した。PPT における感染症は一般的に多細菌性とされ、前頭洞の酸素濃度が比較的低いため、嫌気性微生物が優勢であるとされる<sup>8)</sup>。さらに鼻汁中には複数菌が存在し起炎微生物の決定は困難である一方、上顎洞は本来無菌で一菌種のみを検出されることが多く、起炎微生物と判断するとされる<sup>20)</sup>。これらの理由から症例1では症状、画像所見の増悪のため、症例2では上顎洞から複数菌が検出されたため、いずれの症例とも VCM を追加した。Rohde らの報告<sup>5)</sup>では、PPT の起炎菌の検出頻度は *Streptococcus* (35.5%)、*Staphylococcus* (21.2%)、*Fusobacterium* (5.3%)、*Pseudomonas* (3.4%)、*Prevotella* (2.2%) とされ、培養陰性は14.6%であったと報告されている。これらを考慮し、治療開始時は中枢神経移行性も踏まえた経験的な広域スペクトルの抗菌薬の使用も検討する必要があると考えられる。

*Fusobacterium* 属はグラム陰性桿菌偏性嫌気性桿

菌であり、口腔内・大腸などの消化管や女性生殖器に常在している<sup>21)22)</sup>。また上気道感染に引き続く内頸静脈血栓および菌血症、敗血症性肺塞栓がひきおこされるレミエール症候群の原因としても知られており、PPTの起炎菌としても報告されている<sup>5)</sup>。*Pseudomonas alcaligenes*はグラム陰性好気性桿菌で、土壌および水中に一般的に生息している。ヒトに対するまれな日和見性病原体として報告がある<sup>23)24)</sup>。このような日和見微生物とPPTとの関係について以下のような機序が提唱されている。前頭洞、周囲の軟部組織の持続的な細菌増殖は微小血管の血栓や静脈うっ滞を引き起こす。これにより骨内の圧上昇、骨梁の広範な壊死を特徴とする炎症反応が起こり、無血管、虚血の環境が形成される。好気的環境から嫌気的環境へ変化することで日和見微生物の増殖が起こり、膿瘍が形成されるという<sup>5)25)</sup>。症例2についても、このような機序により日和見微生物である*Pseudomonas alcaligenes*が膿瘍形成した可能性があると考えられた。

多くのPPT症例では内科的治療では十分な改善が得られず、外科的治療が必要となることが報告されている<sup>7)8)</sup>。Rohdeらの報告<sup>5)</sup>では、副鼻腔炎に対する外科的治療ではESSと外ドレナージ併用が37.7%、外ドレナージ単独が31.8%、ESS単独が27.7%であり、近年はESS単独または併用の割合が増加していた。病勢進行ないし再発は外ドレナージ単独(14.7%)、ESSと外ドレナージ併用(13.2%)、ESS単独(4.5%)よりも内科的治療単独(33%)で有意に多かったとされる。また、頭蓋内病変を有する54例(41.2%)では、開頭または穿頭ドレナージが必要であったと報告されている。副鼻腔炎について、症例1では内科的治療により改善が得られたため外科的治療は行わなかった。症例2では上顎洞炎、前頭洞炎に対しESSを行い、副鼻腔炎の増悪や再燃なく経過した。硬膜下膿瘍について、症例1、2いずれも内科的治療に抵抗性であり穿頭ドレナージを行い、術後には臨床症状が速やかに軽快し、画像所見も改善傾向となった。いずれの症例も手術に伴う有害事象は認めなかった。PPTやPPTに頭蓋内病変を合併した場合には、内科的治療に加え外科的治療の追加を検討する必要があると考えられた。

#### 〈結論〉

精神・神経学的症状を契機にPPTと診断された2症例の経過を報告した。PPTの原因は前頭洞炎からの進展が最多とされ、板間静脈を介した波及や直接伸展が示唆されている。治療は内科的治療と外科的治療の組み合わせが重要であり、頭蓋内合併症は予後に関係するため適切な治療選択が必要である。副鼻腔炎の頭蓋内合併症は速やかに診断し、細菌学的

検索、適切な抗菌薬治療の選択、適切な時期の外科的治療が重要である。

#### 〈引用文献〉

- 1) Hytonen M, Atula T, Pitkaranta A. Complications of acute sinusitis in children. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2000; 543: 154–157.
- 2) Lang EE, Curran AJ, Patil N, et al. Intracranial complications of acute frontal sinusitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2001; 26: 452–457.
- 3) Ali A, Kurien M, Mathews SS, et al. Complications of acute infective rhinosinusitis: experience from a developing country. *Singapore Med J.* 2005; 46: 540–544.
- 4) Quraishi H, Zevallos JP. Subdural empyema as a complication of sinusitis in the pediatric population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006; 70: 1581–1586.
- 5) Rohde RL, North LM, Murray M, et al. Pott's puffy tumor: A comprehensive review of the literature. *Am J Otolaryngol.* 2022; 43: 103529.
- 6) Ketenci I, Unlu Y, Tucer B, et al. The Pott's puffy tumor: a dangerous sign for intracranial complications. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011; 268: 1755–1763.
- 7) Koltsidopoulos P, Papageorgiou E, Skoulakis C. Pott's puffy tumor in children: A review of the literature. *Laryngoscope.* 2020; 130: 225–231.
- 8) Akiyama K, Karaki M, Mori N. Evaluation of adult Pott's puffy tumor: our five cases and 27 literature cases. *Laryngoscope.* 2012; 122: 2382–2388.
- 9) Forgie SE, Marrie TJ. Pott's puffy tumor. *Am J Med.* 2008; 121: 1041–1042.
- 10) Nallani R, Wichova H, McArroy JL, et al. Incidence of Odontogenic Disease in Patients with Pott's Puffy Tumor. *J Oral Maxillofac Surg.* 2021; 79: 389–397.
- 11) Suwan PT, Mogal S, Chaudhary S. Pott's Puffy Tumor: An Uncommon Clinical Entity. *Case Rep Pediatr.* 2012; 2012: 386104.
- 12) Raja V, Low C, Sastry A, et al. Pott's puffy tumor following an insect bite. *J Postgrad Med.* 2007; 53: 114–116.
- 13) Khan MA. Pott's puffy tumor: a rare complication of mastoiditis. *Pediatr Neurosurg.* 2006; 42: 125–128.
- 14) Sandoval JI, De Jesus O. Pott Puffy Tumor, In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.*
- 15) Palabiyik FB, Yazici Z, Cetin B, et al. Pott Puffy Tumor in Children: A Rare Emergency Clinical Entity. *J Craniofac Surg.* 2016; 27: e313–e316.
- 16) Moore K, Ross A. Frontal Sinus Development and Juvenile Age Estimation. *Anat Rec (Hoboken).* 2017; 300: 1609–1617.
- 17) Horáková Z, Smilek P, Gál B, et al. Pott's puffy tumour in adult. *Otolaryngology Case Reports.*

- 2019; 11: 100106.
- 18) Parida PK, Surianarayanan G, Ganeshan S, et al. Pott's puffy tumor in pediatric age group: a retrospective study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012; 76: 1274–1277.
- 19) Remmler D, Boles R. Intracranial complications of frontal sinusitis. *Laryngoscope.* 1980; 90: 1814–1824.
- 20) 急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン作成委員会. 急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン 2010年版. 日鼻科会誌, 2010; 49.
- 21) Brook I. Fusobacterial infections in children. *J Infect.* 1994; 28: 155–165
- 22) Sheth SP, Ilkanich P, Congeni B. Complicated Fusobacterium Sinusitis: A Case Report. *Pediatr Infect Dis J.* 2018; 37: e246–e248.
- 23) Suzuki M, Suzuki S, Matsui M, et al. Genome Sequence of a Strain of the Human Pathogenic Bacterium *Pseudomonas alcaligenes* That Caused Bloodstream Infection. *Genome Announc.* 2013; 1: e00919-13.
- 24) Flores-Carrero A, Paniz-Mondolfi A, Araque M. Nosocomial Bloodstream Infection Caused by *Pseudomonas alcaligenes* in a Preterm Neonate from Mérida, Venezuela. *J Clin Neonatol.* 2016; 5: 131–133.
- 25) Joo MJ, Schapira KE. Pott's Puffy Tumor: A Potentially Deadly Complication of Sinusitis. *Cureus.* 2019; 11: e6351.

## Case Report

### Intracranial and extracranial extension of frontal sinusitis: Two cases of Pott's puffy tumor with subdural empyema

Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine<sup>1)</sup>

Department of Neurosurgery, Hamamatsu University School of Medicine<sup>2)</sup>

Department of Otorhinolaryngology/Head & Neck Surgery, Hamamatsu University School of Medicine<sup>3)</sup>

Department of Hamamatsu Child Health and Development, Hamamatsu University School of Medicine<sup>4)</sup>

Rei URUSHIBATA<sup>1)</sup>, Takuya HIRAIDE<sup>1)</sup>, Tomoya OISHI<sup>2)</sup>, Satoshi YAMADA<sup>3)</sup>,  
Taiju HAYASHI<sup>1)</sup>, Kotaro KANO<sup>3)</sup>, Hidetoshi ISHIGAKI<sup>1)</sup>, Kazuhiko KUROZUMI<sup>2)</sup>,  
Isao MIYAIRI<sup>1)</sup>, Tokiko FUKUDA<sup>1)4)</sup>

Pott's puffy tumor (PPT) is an osteomyelitis of the frontal bone with subperiosteal abscess and is a complication of frontal sinusitis. PPT often presents in the 10-year age group and is often complicated by intracranial lesions. We report here two cases diagnosed with PPT who presented at the age of 10 years with diminished speech, agitation and impaired consciousness, in which frontal sinusitis was thought to have caused frontal osteomyelitis and subdural abscess via the diploic vein. *Fusobacterium* sp., anaerobic bacteria were detected in one case and *Pseudomonas alcaligenes*, opportunistic bacteria in the other. When treating PTT and its intracranial complications, antimicrobials should be selected on the basis that multiple organisms may cause the disease, even if only one organism is detected in cultures. Endoscopic sinus surgery for sinusitis and/or perforator drainage for intracranial abscesses should be performed at the appropriate time.

症例報告

SAP療法により糖尿病コントロールが著明に改善した  
1型糖尿病の1例

Remarkable improvement in glucose management through SAP therapy  
in a patient with type 1 diabetes mellitus

静岡県立こども病院糖尿病・代謝内科  
安谷屋 文, 村井 雄紀, 佐野伸一郎

Department of Pediatric Diabetes and Metabolism, Shizuoka Children's Hospital  
Fumishi ADANIYA, Yuki MURAI, Shinichiro SANO

概要

1型糖尿病 (Type1 Diabetes Mellitus : T1DM) は、膵β細胞破壊によるインスリン欠乏を来す疾患である。本邦での T1DM の発症頻度は、1.4-2.2/10 万人/年と比較的少ない。T1DM 患者は、生涯に渡ってインスリン投与と血糖管理が必要となる。近年、糖尿病治療に関するデバイスが次々と登場し、インスリン治療方法の選択枝が広がり、新たな血糖コントロールの指標も登場してきている。

症例は 10 歳発症の T1DM 患者。同級生に T1DM であることを知られたくないため、学校でインスリン皮下注射も自己血糖測定も十分できずに血糖コントロール不良であった。17 歳時にリモコン操作可能なインスリンポンプを用いた Sensor Augmented Pump (SAP) 療法を導入することで良好な血糖コントロールが得られた。小児期発症 T1DM 患者は、罹病期間が非常に長期にわたるばかりでなく、成長とともに生活環境が大きく変化する。したがって患者毎に適した治療デバイスを選択し、良好な血糖コントロールを維持することが大切である。

キーワード: 1型糖尿病, インスリンポンプ, SAP療法, CGM

〈緒言〉

1型糖尿病 (Type1 Diabetes Mellitus : T1DM) は、膵β細胞が主に自己免疫機序により破壊され、絶対的なインスリン欠乏により高血糖や糖尿病ケトアシドーシス等を呈する疾患である。

T1DM の発症頻度は、ヨーロッパで約 20/10 万人/年あるのに対し、本邦では 1.4-2.2/10 万人/年と比較的少ない<sup>1)</sup>。

T1DM の治療には、ペン型インスリン製剤を用いたインスリン頻回注射療法 (Multiple Daily Injections : MDI) とインスリンポンプを用いた持続皮下インスリン注入療法 (Continuous Subcutaneous Insulin Injection : CSII) がある。近年はインスリン

ポンプの改良がすすみ、より生活利便性の高い CSII 療法を導入する T1DM 患者が増加している<sup>2)</sup>。

また血糖測定も従来の血糖自己測定 (Self Monitoring of Blood Glucose : SMBG) から、皮下組織に留置したセンサーを用いて間質液中のグルコース濃度を連続して測定することができる持続グルコースモニター (Continuous Glucose Monitoring : CGM) へと進歩し、最近では、直近の測定値が画面に表示されるリアルタイム CGM (rtCGM) も登場している。

わが国では 2010 年に Medtronic 社製の CGM Gold が保険適用となり、2012 年に小型化した同タイプの iPro2 が継いで保険適用となったが、これらは記録されたグルコースデータを後から確認するタイプであったため、装着者自身がリアルタイムにグルコース変動を知ることはできなかった<sup>3)</sup>。その後 2015 年に初めて rtCGM を搭載した CSII が出現し、CGM データを常にインスリンポンプ画面に表示することが可能な Sensor Augmented Pump (SAP) 療法が出現した。

2023 年 11 月 30 日受付, 2024 年 1 月 22 日受理

Corresponding Author: 佐野 伸一郎

〒420-8660 静岡県静岡市葵区漆山 860 番地

TEL : 054-247-6251

E-mail : shinichiro-sano@i.shizuoka-pho.jp

われわれは、MDI と SMBG にてコントロール不良であった T1DM 患者が、SAP 療法へ変更したことにより良好な血糖コントロールを得た症例を経験したので報告する。

〈症例〉

17 歳，男性，身長 174 cm，体重 64 kg，BMI 21.1

【主訴】血糖コントロール不良

【現病歴】10 歳時に学校検尿にて尿糖陽性を指摘され精査となる。HbA1c 8.4%，血糖値 200 mg/dL 以上（随時），抗 GAD 抗体 133.0 U/mL（正常値：5.0 U/mL 未満）より T1DM と診断に至り，MDI と SMBG による治療が開始された。治療開始後，ペン型インスリン注射を同級生に見られた際に「人を殺す気か」と言われ，学校では糖尿病であることを隠すようになり，インスリン皮下注射も SMGB もほぼできなくなっていた。血糖コントロールも随時血糖値 400 mg/dL 超が続いていた。コンプライアンス不良のため当科へ紹介となった。

当科受診直前の治療内容は，朝食前に持効型インスリン 34 単位 (U) (デグルデク) 皮下注射のみ。SMGB は 1 日 1 回行う程度であった。当科受診時の検査データを表 1 に示す。

表 1 当科初診時検査データ

Glucose	122	mg/dL	(73-109)
HbA1c	12.4	%	(4.9-6)
AST	23	U/L	(23-57)
ALT	9	U/L	(9-38)
T-Cho	161	mg/dL	(126-247)
TG	137	mg/dL	(40-234)
HDL	53	mg/dL	(38-90)
LDL	93	mg/dL	(65-163)
Cre	0.58	mg/dL	(0.14-0.35)
尿糖	4+		
尿ケトン	陰性		

(T-Cho : Total Cholesterol, TG : Triglyceride)

【治療経過】患者，家族に人前で気にすることなくインスリン投与ができるインスリンポンプ療法があることを提案したところ，患者よりインスリンポンプ療法を試してみたいとの意思表示があり，長期休暇を利用し SAP 療法導入目的で入院（2泊3日）となった。インスリンポンプはミニメド 640G システムを導入し，インスリンポンプを遠隔操作できるリモコン機能のついた自己血糖測定器（コントアネクスト Link2.4）を用いた（図 1）。SAP 導入開始時は，基礎インスリン 1.0 U/hr，毎食前ボーラス 8 U，



図 1 コントアネクスト Link2.4 (左) とミニメド 640G

Total daily dose (TDD) 48 U 前後とした。入院中に夜間低血糖などを認めたため退院時は，基礎インスリン 0.5 U/hr，TDD 35 U 前後とした。

退院後経過：退院後も SAP 療法は継続することができ，学校での昼食前ボーラスはコントアネクストを用いて実施できていた。患者にカーボカウント教育を行うも，実際に患者がカーボカウントを正確に実施することはできていなかった。しかし，おおよその米飯量を見積もることによって食前インスリン投与の調整を患者自身で行うようになった。

血糖コントロールは徐々に改善し，退院 12 ヶ月後には HbA1c 6.9%，Time in range (TIR : 1 日のグルコース値が 70–180 mg/dL の範囲で推移している時間の割合) は 74%に達した。退院 1 ヶ月後，6 ヶ月後，12 ヶ月後の TIR，TDD，CGM データを図 2 に示す。

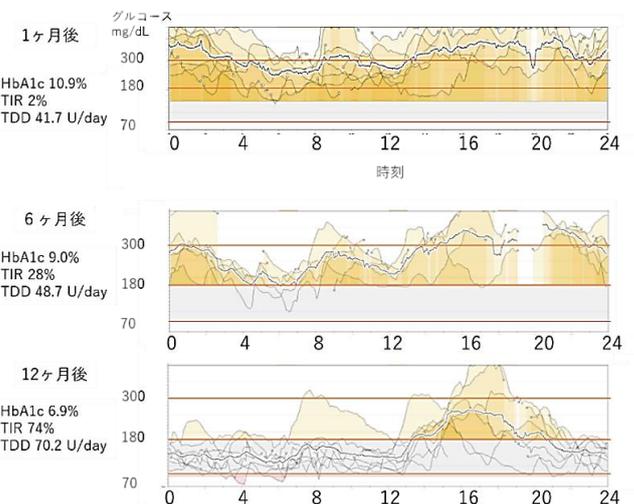


図 2 TIR, TDD, CGM の経時推移

その後インスリンポンプをミニメド 770G へ変更し，基礎インスリン投与量の自動調節を行うオートモードを導入した。グルコース値の上下の振れ幅を示す変動係数 (%CV : 目標 36%以下) は，オートモード使用前 37.7%であったが，オートモード使用後は 29.9%まで改善した。本例の経時的 HbA1c の変化を図 3 に示す。

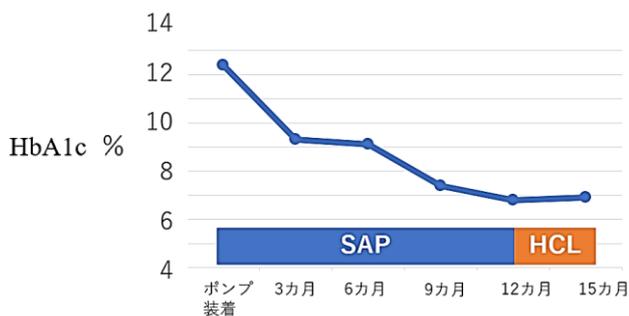


図3 HbA1c の経時的変化

#### 〈考察〉

今回われわれは、MDI と SMBG が十分に実施できていない T1DM 患者において、SAP 療法に切り替えることで良好な血糖コントロールに至ることができた症例を経験した。

本例では、同級生にインスリン皮下注射を目撃されたことを契機に、その後学校にてペン型インスリン製剤による皮下注射も SMBG もできなくなっていた。小児 T1DM 患者のインスリン療法に関する調査によると、教室でインスリン注射を行う割合は CSII 群 89%、MDI 群 45% と CSII 群で優位に高かった<sup>4)</sup>。一方、MDI 群の 55% は保健室など教室以外の部屋でインスリン皮下注射を行っていた。ペン型インスリン製剤による皮下注射では、毎食前にペン型インスリン製剤の準備が必要であり、更に服をめくり腹部や大腿に注射をしなければならぬため、これらの作業を同級生が居る場所で行うことを嫌がる患児は少なくない。一方、CSII ではボタン操作のみでボラスインスリン投与が可能であるため、人目を気にせず教室でのインスリン投与が行いやすいといった利点がある<sup>4)</sup>。また T1DM における MDI と CSII の血糖コントロールを比較した報告では、CSII 療法患者において HbA1c、空腹時血糖、TIR、Time above range (TAR: 1 日のグルコース値が 180 mg/dL 以上の割合) の有意な改善が認められている<sup>5)</sup>。

本例においては、コントアネクストによるリモコン操作によりインスリンボラス投与が可能であったため、退院後も学校にて SAP 療法を継続することができていたと考えられる。また、SAP 療法にすることによりインスリンポンプモニターを見るだけでリアルタイムにグルコース値を知ることができるため、学校での SMBG も実施しないで過ごせるようになった。本例においては、これらの SAP 導入による利点により周囲の目を気にせず治療継続することができたことが、良好な血糖コントロールを得られた理由と考えられた。

本例では SAP 導入 12 ヶ月後には、HbA1c 6.9%、TIR 74% と血糖コントロールの改善を得ることができた。患者自身が CGM データを見ながら能動的

にインスリン投与を調節することができたことが、このような改善につながったと考えられる。従来糖尿病患者の血糖コントロールは、HbA1c や頻回の SMBG により評価されていた。HbA1c は DM 治療の目標として重要な指標であるが、重度の高血糖や低血糖、日々の血糖変動等は把握できない。また SMBG は測定前後の血糖変動を知ることはできず、睡眠中の低血糖なども気づくことはできない。しかし、CGM が登場したことで、患者は自身のグルコース変動を途切れることなく知ることができるようになった。更に CGM では、平均グルコース値、Glucose management indicator (GMI)、TIR、%CV など新たな指標を用いることにより細やかな患者指導が可能となった<sup>6)</sup>。

本例では、ミニメド 640G から 770G への変更に伴いオートモードも円滑に導入できた。これにより血糖変動に応じた基礎インスリン量の調整が自動的に行われ、オートモード導入前後で %CV の改善も得られた。

糖尿病治療関連デバイスの進歩は、T1DM 患者のグルコース管理に大きな影響を及ぼしている。現在は、センサグルコースの持続血糖測定データに応じて最適な基礎インスリン投与量を調節するハイブリッドクローズドループシステム (Hybrid closed loop: HCL) が使用可能となった<sup>7)</sup>。従来の SAP 療法と比較し HCL を使用した患者では、TIR は増加し、TAR が減少することが示されている<sup>8)9)</sup>。これらの研究では、試験期間中にインスリン治療に伴う重症低血糖および糖尿病性ケトアシドーシスの発生はなく、HCL の使用により良好な血糖コントロールが得られ、HbA1c を低下させることが示されている。さらに新たなミニメド 780G では補正ボラスインスリン注入が可能となるなど、インスリンポンプの性能は日々進化している。

小児 T1DM 患者は、罹病期間が非常に長期にわたるばかりでなく、友人関係、部活動、進級、進学など様々な経時的環境変化がある。したがって、成長に合わせて治療内容も柔軟に変更していく必要がある。多様な糖尿病デバイスが登場している今日の糖尿病診療においては、患者一人一人に対応したオーダーメイドな治療選択が重要である。

#### 〈結論〉

MDI と SMBG が十分活用できていなかった T1DM 患者において、SAP 療法に切り替えることにより良好な血糖コントロールを得ることができた。患者の需要に合わせた治療デバイスの選択を提供することが重要である。

#### 〈引用文献〉

- 1) 小児慢性特定疾病情報センター：1 型糖尿

- 病.  
[https://www.shouman.jp/disease/details/07\\_01\\_001/](https://www.shouman.jp/disease/details/07_01_001/) (参照 2023.9.23).
- 2) 西尾 育子, 中條 雅美. インスリン頻回注射療法と持続皮下インスリン注入療法の生活利便性の比較検討—両者を体験した1型糖尿病女性患者の一例. 日糖尿教看会誌. 2017; 21: 63–68.
  - 3) 森 豊. よりきめ細かい糖尿病治療を目指してCGMの応用 経口薬処方の見直し. 糖尿病の最新治療. 2009; 1: 31–37.
  - 4) 松井 克之, 津田 知子, 田川 晃司, 他. 小児1型糖尿病における療養行動の実態 インスリンポンプ療法と年齢の影響. 糖尿病. 2020; 63: 315–312.
  - 5) Keyu G, Jiaqi L, Liyin Z, et al. Comparing the effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily insulin injection for patients with type 1 diabetes mellitus evaluated by retrospective continuous glucose monitoring: A real-world data analysis. *Front Public Health*. 2022; 10: 990281.
  - 6) 廣田 勇士, 村田 敬. 新規糖尿病コントロール指標 TIR, TAR, TBR の臨床研究における活用. 日先進糖尿病治療研究会誌. 2022; 16: 17–27.
  - 7) メドトロニック: 糖尿病リソースガイド. <https://dm-rg.net/news/3d80f0e4-e71e-494c-bab5-8759b25de5dc> (参照 2022.1.14).
  - 8) Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, et al. Glucose Outcomes with the In-Home Use of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2017; 19: 155–163.
  - 9) Forlenza GP, Pinhas-Hamiel O, Liljenquist DR, et al. Safety Evaluation of the MiniMed 670G System in Children 7-13 Years of Age with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019; 21: 11–19.

本論文の要旨は, 第156回日本小児科学会静岡地方会 (2023年6月4日) において発表した。

## Case Report

### Remarkable improvement in glucose management through SAP therapy in a patient with type 1 diabetes mellitus

Department of Pediatric Diabetes and Metabolism, Shizuoka Children's Hospital  
Fumishi ADANIYA, Yuki MURAI, Shinichiro SANO

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is characterized by impaired insulin secretion due to  $\beta$  cell destruction. As a result, individuals with T1DM necessitate insulin therapy. In recent years, a variety of insulin treatment devices has emerged, coinciding with the development of innovative metrics for evaluating glucose status. We encountered a male adolescent patient who was diagnosed with T1DM at 10 years of age and administered subcutaneous multiple-daily insulin injections (MDI). However, to maintain privacy regarding his T1DM status among classmates, the patient exhibited poor glucose control due to insufficient insulin injections and self-monitoring of blood glucose (SMBG). At 17 years of age, he was referred to our department to improve glucose management. At that time, the patient was solely engaged in once-daily injections of basal insulin (insulin degludec), with limited utilization of SMBG. His HbA1c level was 12.4%, and blood glucose levels were above 400 mg/dL. The introduction of the Sensor Augmented Pump (SAP), which utilizes a remotely controllable insulin pump, resulted in a remarkable improvement in glucose control. Twelve months later, his HbA1c had improved to 6.9% with a Time in Range (TIR) of 74%. Children with T1DM not only encounter an exceptionally extended prolonged duration of illness but also experience lifestyle changes as they grow. Therefore, the selection of treatment devices personalized for each patient is essential to maintain optimal glucose management.

症例報告

扁桃摘出術が有効であった  
反復性IgA血管炎および紫斑病性腎炎の一例

A case of recurrent IgA vasculitis and nephritis treated effectively  
with tonsillectomy and methylprednisolone pulse therapy

浜松医科大学小児科学教室

北形 綾一, 内田 博之, 内山 弘基, 石川 貴充

Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine

Ryoichi KITAGATA, Hiroshi UCHIDA, Hiroki UCHIYAMA, Takamichi ISHIKAWA

概要

IgA 血管炎 (IgA vasculitis: IgAV) は自然軽快を期待できる良性疾患とされるが、紫斑病性腎炎 (Henoch-Schönlein purpura nephritis: HSPN) 合併の有無が患児の予後を左右する。血尿・蛋白尿が持続する場合には腎生検が行われ、組織学的重症度に応じて治療方針が決定される。多くの HSPN 症例は免疫抑制治療により改善が見込まれるが、難治例の治療法は確立されていない。今回我々は、ステロイドパルス療法と多剤併用療法のみでは病勢を抑制できなかった反復性 IgAV および HSPN の 4 歳女児に対し、扁桃摘出術・アデノイド切除術を施行後に再度ステロイドパルス療法と多剤併用療法を行った。その後は IgAV の再燃なく、尿所見も改善してゆき、約 2 年後に多剤併用療法を終了とした。難治性の IgAV/HSPN に対して、扁桃摘出術およびステロイドパルス療法は有効と考える。

キーワード: IgA血管炎, 紫斑病性腎炎, IgA血管炎関連腎炎,  
扁桃摘出術, メチルプレドニゾロンパルス療法

〈緒言〉

IgA 血管炎 (IgA vasculitis: IgAV) は、皮膚症状 (触知可能な紫斑)、関節症状 (関節痛、浮腫)、腹部症状 (腹痛、血便) を三主徴とする全身性の小血管炎である。Schönlein は 1837 年に紫斑と関節痛との関連を報告した<sup>1)</sup>。Henoch は 1874 年に紫斑、腹痛、血便、関節痛の 4 例を<sup>2)</sup>、1899 年には引き続き腎炎の発症を報告した<sup>3)</sup>。以来、本疾患は Henoch-Schönlein 紫斑病と呼ばれてきたが、2012 年の Chapel Hill 会議で IgAV に名称変更された<sup>4)</sup>。一般的に小児 IgAV の予後は良好であり、症状は発症後 1 ヶ月以内に自然軽快し、90%以上は 2 年以内に完全に回復するとされる<sup>5)</sup>。

IgAV 患者の約 30%に発症する糸球体腎炎<sup>6)</sup> は紫斑病性腎炎 (Henoch-Schönlein purpura nephritis:

HSPN) と呼ばれ、最近では IgA 血管炎関連腎炎 (IgA vasculitis nephritis: IgAVN) とも呼ばれる<sup>7)</sup>。本邦では、腎生検により HSPN と病理組織診断される小児は 10 万人あたり 1.32 人である<sup>8)</sup>。HSPN 重症例の治療にはステロイド薬と免疫抑制薬の併用やステロイドパルス療法が推奨されているが、難治例に対する治療法は確立されていない<sup>9)</sup>。今回、免疫抑制治療のみでは病勢がおさまらず、扁桃摘出術・アデノイド切除術およびステロイドパルス療法 (扁桃摘出術・アデノイド切除術およびステロイドパルス療法) によって治療し得た IgAV/HSPN 症例を経験したため報告する。

〈症例〉

4 歳 2 ヶ月 (腎生検時) 女児

家族歴: 特記事項なし。

既往歴: 2 歳 6 ヶ月時に IgAV を発症した。腹痛に対し 1 ヶ月間プレドニゾロン (PSL) を内服した後も定期的に尿検査が行われ、8 ヶ月間尿異常なくフォロー終了となった。

現病歴: 3 歳 11 ヶ月、IgAV を再発した。紫斑、関節痛、腹痛を呈し、PSL 内服開始後も腹痛が治まら

2023 年 11 月 30 日 受付, 2024 年 1 月 16 日 受理  
Corresponding Author: 北形 綾一  
〒431-3192 静岡県浜松市中央区半田山 1-20-1  
TEL & FAX: 053-435-2312・053-435-2311  
E-mail: kittan7777great@yahoo.co.jp

表1 入院時検査結果

		血液		
血算	WBC	11970	/ $\mu$ L	
	Neut	38.7	%	
	Eo	11.0	%	
	Baso	0.0	%	
	Lym	45.3	%	
	Mono	5.0	%	
	RBC	508	$10^4$ / $\mu$ L	
	Hb	13.1	g/dL	
	Hct	41.4	%	
	Plt	29.8	$10^4$ / $\mu$ L	
	生化	Na	143	mEq/L
		K	4.0	mEq/L
		Cl	108	mEq/L
		Ca	9.4	mg/dL
P		5.1	mg/dL	
TP		5.7	g/dL	
Alb		3.3	g/dL	
LD		289	U/L	
BUN		17.7	mg/dL	
UA		2.9	mg/dL	
Cre		0.21	mg/dL	
$\beta$ 2MG		1.1	$\mu$ g/mL	
T-Bil		0.5	mg/dL	
AST		23	U/L	
ALT	10	U/L		
CK	59	U/L		
ALP	285	U/L		
$\gamma$ GT	9	U/L		
Ch-E	395	U/L		
免疫	C3	129	mg/dL	
	C4	44	mg/dL	
	CH50	54	U/mL	
	IgG	392	mg/dL	
	IgA	157	mg/dL	
	IgM	64	mg/dL	
	ANA	<40	times	
	PR3-ANCA	<1.0	U/mL	
MPO-ANCA	<1.0	U/mL		
凝固	PT	11.5	sec	
	APTT	30.5	sec	
	Fib	516	mg/dL	
	D-d	1.0	$\mu$ g/mL	
		尿		
定性	比重	1.030		
	pH	7.5		
	蛋白	3+		
	潜血	3+		
	白血球	-		
沈査	RBC	50-99	/HPF	
	WBC	1-4	/HPF	
生化	Pro/Cre	4.74	g/gCr	
	$\beta$ 2MG/Cre	0.58	g/gCr	
	Na	203	mEq/L	
	K	70.9	mEq/L	
	UN	1099	mg/dL	
	Cre	40.5	mg/dL	

ず、総合病院に紹介された。尿検査で蛋白 (2+)、潜血 (2+)、Pro/Cre 1.15 g/gCr、RBC 30-49/HPF (糸球体性)と既に HSPN を発症していた。その後、PSL 内服していたにもかかわらず腹痛が増悪したため、1 週間入院加療となった。退院後、PSL 漸減中に小児腎臓外来での管理に移行した。

尿蛋白は Pro/Cre 8 g/gCr 台まで増加した後は減少傾向となったが、1 ヶ月後からは Pro/Cre 2 g/gCr 台で下がり止まったため自然寛解は困難と判断し、4 歳 2 ヶ月時に腎生検を施行した。

身体所見：身長 94.5 cm、体重 13.1 kg、体温 36.8°C、心拍数 121 回/分、収縮期血圧 98 mmHg

上腕・大腿・下腿に紫斑あり、関節痛なし、腹痛なし

検査所見 (表 1)：血液異常なし、蛋白尿・血尿あり  
腹部超音波検査：腎腫大なし、腎実質輝度正常、腎尿路形態異常なし

腎病理所見 (図 1)

[光顕] 糸球体 64 個、大半がメサンギウム細胞増加と基質増多を呈し、そのうち 14 個 (22%) が半月体、23 個 (36%) が癒着を伴う。半月体は細胞性～繊維細胞性で、激しいものだとボウマン腔の 50% 以上を占拠している。炎症性変化の強い糸球体周囲に線維化が目立つが、尿細管間質は保たれている。

[蛍光抗体法] IgG (一部+weak)、IgA (+)、IgM (+weak)、C3 (+weak)、C4 (-)、C1q (+weak)

[電顕] 糸球体基底膜に内皮下沈着物が散見され、単球等が浸潤し、内皮下浮腫と内皮腫大が軽度みら

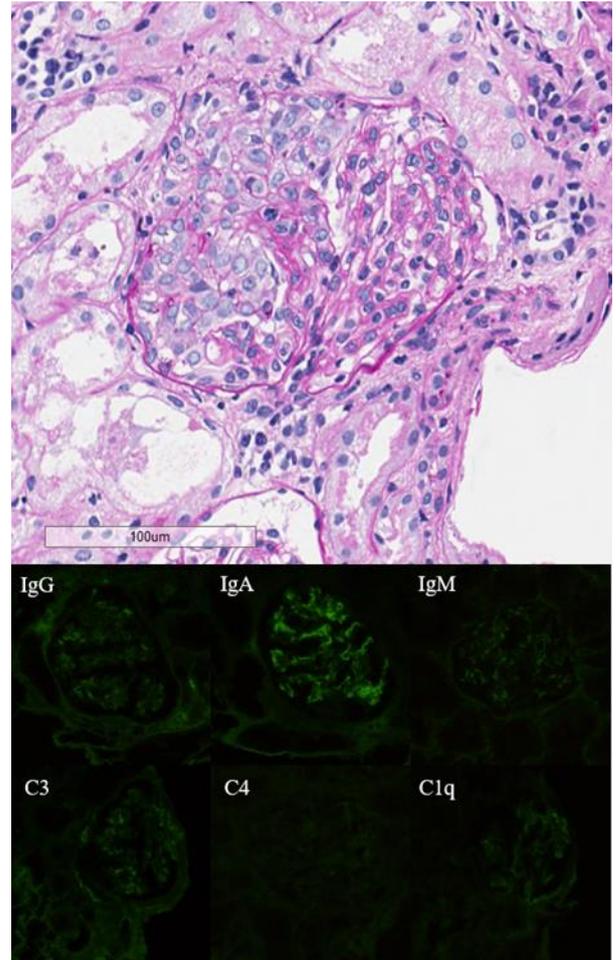


図1 腎病理所見組織像

上段 (PAS染色)：メサンギウム細胞増殖と、8~12時方向に細胞性半月体を認める。

下段 (蛍光抗体法)：メサンギウム領域への IgA の優位な沈着を認める。

れる。メサンギウム細胞増殖と基質の増加を軽度認める。足突起は所々で消失している。

診断：半月体形成性メサンギウム増殖性糸球体腎炎 (ISKDC 分類 grade IIIb)

治療経過 (図 2)：20%以上の糸球体に活動性病変 (細胞性および繊維細胞性半月体) を伴う HSPN であり、メチルプレドニゾロン (mPSL) パルス療法を 3 コース施行後に多剤併用療法 (PSL, ミゾリピン, ジピリダモール) を開始した。1 ヶ月後には尿 Pro/Cre 1.07 g/gCr まで減少したが、4 歳 5 ヶ月時に感冒契機に IgAV が再発し、尿所見も再び増悪した。免疫抑制療法のみで病勢を抑えることが困難と判断し、耳鼻咽喉科に依頼して 4 歳 7 ヶ月時に扁桃摘出術・アデノイド切除術を施行した。扁桃・アデノイドの病理像はリンパ濾胞の軽度過形成、好中球浸潤、びらん、陰窩炎がみられ、慢性および急性炎症の所見であった。

4 歳 8 ヶ月時に感冒時肉眼的血尿があり、その後も

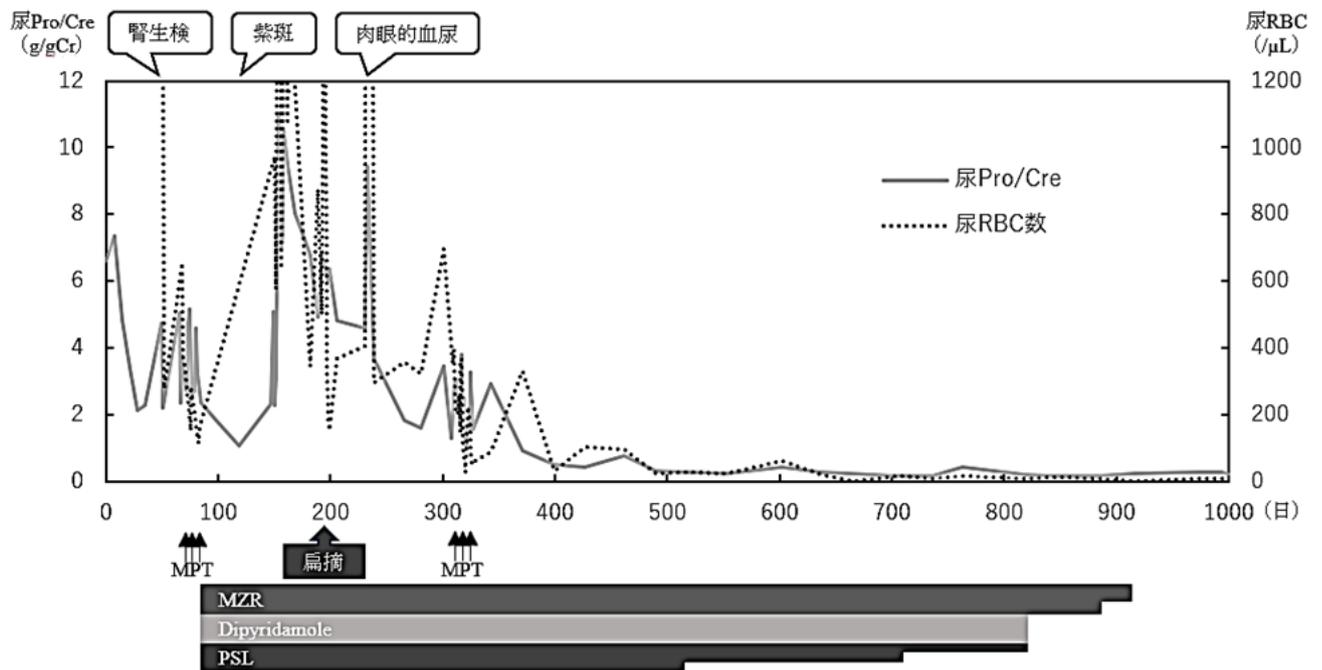


図2 治療経過

MPT: methylprednisolone pulse therapy (3 courses), MZR: mizoribine, PSL: prednisolone

蛋白尿が持続したため、4歳10ヵ月時に2回目のmPSLパルス療法を施行した。以後も多剤併用療法を継続してゆく中で尿のPro/CrおよびRBCは減少し、5歳5ヵ月時に顕微鏡的血尿が消失したためPSL漸減を開始した。その後も新型コロナウイルス感染症を含む感冒時に紫斑の再燃や尿所見の増悪はなく、6歳2ヵ月時にPSLとジピリダモールを終了、6歳6ヵ月時にミゾリビンを終了とした。全経過中でクレアチニン推算糸球体濾過量(eGFR)は120 mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上を保ち、腎機能障害をきたさなかった。

#### 〈考察〉

近年、掌蹠膿疱症、胸肋鎖骨過形成症、IgA腎症に対する扁桃摘出術の高い有効性が報告されており、扁桃病巣疾患の代表的疾患として確立されている。その他、尋常性乾癬、IgAV、反応性関節炎、PFAPA症候群などに対する扁桃摘出術の有効性に関する数多く報告されている。このような、扁桃における常在菌に対する免疫寛容の破綻がトリガーとなって生じる疾患群に対し、扁桃を原因とした自己免疫・炎症疾患症候群(tonsil induced autoimmune/inflammatory syndrome: TIAS)という呼称が提唱されている<sup>10)</sup>。

IgA腎症とHSPNには共通点が多い。腎病理所見はメサンギウム細胞の増殖と、同部位へのIgA沈着を特徴とし、腎組織での両者の判別は困難である。

また、IgA腎症の原因とされる糖鎖不全型IgA<sub>1</sub>については、小児HSPN症例群の血中濃度は健常群に比べて有意に高値であり、小児IgA腎症患者群と同等とされている<sup>11)</sup>。臨床経過の差異により、両者を別の疾患概念として捉えられることが多いが、IgA腎症として経過観察中に紫斑が出現し尿所見が増悪する症例も散見されることから、両者を「IgA腎症という単一疾患のなかの異なる発症様式あるいは病勢時期」をみている<sup>12)</sup>という考えもある。

IgA腎症ガイドライン2020<sup>13)</sup>では、「小児IgA腎症患者で組織学的および臨床的重症例においてステロイドパルス療法と口蓋扁桃摘出術の併用は推奨されるか?」というクリニカルクエスチョン(CQ)に対し、「多剤併用療法施行例で効果が十分でない場合や、反復性扁桃炎を有する患者では治療選択として検討してもよい(推奨グレード2C)」となっている。Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases<sup>14)</sup>では、日本人のIgA腎症患者には扁桃摘出術が考慮されるべきであると記載されている。

小児IgA腎症に対する扁桃摘出術へのコンセンサスがある程度得られている一方で、IgA血管炎診療ガイドライン2023<sup>9)</sup>では、「小児紫斑病性腎炎の重症例に口蓋扁桃摘出術およびステロイドパルス療法との併用は推奨されるか?」というCQに対し「推奨グレードなし」となっている。但し、「蛋

白尿消失までの期間を短縮し、再発予防に寄与する可能性が示唆され、治療の選択肢となり得る」と記載されており、その拠り所として引用されている小児 HSPN を対象とした扁桃摘出術の観察研究 3 編<sup>15)–17)</sup>では、扁桃摘出術後の免疫抑制療法による寛解後、いずれも観察期間中の再発がないことが報告されている。また、Fujinaga らは、ネフローゼ症候群をきたした HSPN 症例 32 人に対する初期治療での扁桃摘出術の有無で HSPN 再発率を比較しており、ステロイドパルス療法から 3 ヶ月以内に扁桃摘出術を行った 18 人では寛解後に再発がなかったのに対し、ステロイドパルス療法単独の 14 人では寛解後に 4 人 (28.6%) が再発したという結果であった<sup>18)</sup>。

手術という医療行為の特性上、術式や全身麻酔に伴う合併症への懸念が付き纏うが、前述の観察研究 3 編<sup>15)–17)</sup>では重大な副作用はなかったと報告されており、本症例でも術後合併症はなかった。扁桃摘出術における最頻の合併症である術後出血は 5 歳未満 2.2%、5~15 歳 2.7%、16 歳以上 4.5% の発生率であり、成人と比較して小児の方が起こりにくい<sup>19)</sup>。また、扁桃摘出術による免疫機能への影響はないことが証明されている。術後に末梢 T・B リンパ球数や免疫グロブリン値の有意な低下がみられるが、扁桃炎患者ではもともと細胞性・液性免疫が刺激されており、扁桃摘出術により刺激が除去され正常化したものと考えられている<sup>20)</sup>。

本症例のように、免疫抑制療法のみでは病勢を抑制できない難治性の IgAV/HSPN 症例に対しては、根治術としての扁桃摘出術が有効であり、将来的な腎不全への進行抑制という目的のもと、合併症リスクを鑑みてもその有効性に軍配が上がると思われる。

最後に、扁桃摘出術に加えてアデノイド切除術を行う必要性について説明する。上咽頭は口蓋扁桃と同様に生理的炎症部位である。Hotta らによると、顕微鏡的血尿のみを呈している IgA 腎症患者の上咽頭炎合併率は 99.4% である<sup>21)</sup>。扁桃摘出術およびステロイドパルス療法により一旦寛解した IgA 腎症患者が感冒契機に症状再燃した場合に、上咽頭炎治療を追加することで再寛解することが多い<sup>22)</sup>と報告されており、慢性上咽頭炎の TIAS への関与が推察される。そのため、当科では耳鼻咽喉科に扁桃摘出術を依頼する際、上咽頭組織であるアデノイドの切除も依頼している。アデノイド切除術における術後出血の発生率は、0~18 歳で 0.28% である<sup>23)</sup>。

#### 〈結論〉

難治性の IgAV/HSPN に対して、扁桃摘出術は有効と考える。

なお、本報告に関して開示すべき利益相反関連事

項はない。

#### 〈引用文献〉

- 1) Schönlein JL. Allgemeine und Spezielle Pathologie und Therapie. 1837.
- 2) Henoch E. Über eine eigentümliche Form von Purpura. Berl Klin Wochenschr. 1874; 11: 641–643.
- 3) Henoch E, in Herschward A (ed). Vorlesungen über kinderkrankheiten, Berlin, Aufl. 1899: 839.
- 4) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013; 65: 1–11.
- 5) Oni L, Sampath M. Childhood IgA Vasculitis (Henoch-Schönlein purpura)-Advances and Knowledge Gaps. Front Pediatr. 2019; 7: 257.
- 6) Davin JC, Coppo R. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. Nat Rev Nephrol. 2014; 10: 563–573.
- 7) Hastings MC, Rizk DV, Kiryluk K, et al. IgA vasculitis with nephritis: update of pathogenesis with clinical implications. Pediatr Nephrol. 2022; 37: 719–733.
- 8) Terano C, Hamada R, Tatsuno I, et al. Epidemiology of biopsy-proven Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: A nationwide survey in Japan. PLoS One. 2022; 17: e0270796.
- 9) 日本小児腎臓病学会編. 小児 IgA 血管炎診療ガイドライン 2023. 東京: 診断と治療社, 2023.
- 10) Harabuchi Y, Takahara M. Recent advances in the immunological understanding of association between tonsil and immunoglobulin A nephropathy as a tonsil-induced autoimmune inflammatory syndrome. Immun Inflamm Dis. 2019; 7: 86–93.
- 11) Sun Q, Zhang Z, Zhang H, et al. Aberrant IgA<sub>1</sub> glycosylation in IgA nephropathy: a systematic review. PLoS One. 2016; 11: e0166700.
- 12) 亀井 宏一. 紫斑病性腎炎と IgA 腎症の異同. 腎と透析. 2017; 82: 589–594.
- 13) 日本小児腎臓病学会編. 小児 IgA 腎症ガイドライン 2020. 東京: 診断と治療社, 2020.
- 14) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. Kidney Int. 2021; 100: S1–S276.
- 15) Inoue CN, Chiba Y, Morimoto T. et al. Tonsillectomy in the treatment of pediatric Henoch-Schönlein nephritis. Clin Nephrol. 2007; 7: 298–305.
- 16) Kanai H, Sawanobori E, Kobayashi A, et al. Early treatment with methylprednisolone pulse therapy combined with tonsillectomy for heavy proteinuric Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. Nephron Extra. 2022; 1: 101–111.
- 17) Umeda C, Fujinaga S, Endo A, et al. Preventive

- effect of tonsillectomy on recurrence of Henoch-Schönlein purpura nephritis after intravenous methylprednisolone pulse therapy. *Tohoku J Exp Med.* 2020; 250: 61–69.
- 18) Fujinaga S, Saito K. Initial treatment with tonsillectomy combined with intravenous methylprednisolone pulse -another option for Japanese children with severe nephrotic IgA vasculitis with nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2023; doi: 10.1007/s00467-023-06203-6.
- 19) National Prospective Tonsillectomy Audit; Lowe D, van der Meulen J. Tonsillectomy technique as a risk factor for postoperative haemorrhage. *Lancet.* 2004; 364: 697–702.
- 20) Kaygusuz I, Godekmerdan A, Karlidag T, et al. Early stage impacts of tonsillectomy on immune functions of children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003; 67: 1311–1315.
- 21) Hotta O, Tanaka A, Oda T. Chronic epipharyngitis: A missing background of IgA nephropathy. *Autoimmun Rev.* 2019; 18: 835–836.
- 22) 堀田 修. 病巣感染としての慢性上咽頭炎の意義. *口腔咽頭科.* 2010; 23: 37–42.
- 23) Lin DL, Wu CS, Tang CH, et al. The safety and risk factors of revision adenoidectomy in children and adolescents: A nationwide retrospective population-based cohort study. *Auris Nasus Larynx.* 2018; 45: 1191–1198.

## Case Report

### **A case of recurrent IgA vasculitis and nephritis treated effectively with tonsillectomy and methylprednisolone pulse therapy**

Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine  
Ryoichi KITAGATA, Hiroshi UCHIDA, Hiroki UCHIYAMA, Takamichi ISHIKAWA

Although IgA vasculitis (IgAV) is considered to be a self-limited benign disease, its prognosis depends on the presence of a renal complication known as Henoch-Schönlein purpura nephritis (HSPN). When hematuria and/or proteinuria persists in HSPN patients, a kidney biopsy is performed and treatment content is determined by the pathological severity. Although most HSPN cases are expected to improve with immunosuppressive treatment, no treatment has been established for refractory HSPN cases. In this report, we present a 4-year-old girl with recurrent IgAV and HSPN that could not be controlled with methylprednisolone pulse therapy and multidrug combination therapy. She underwent tonsillectomy and adenoidectomy, followed by methylprednisolone pulse therapy and multidrug therapy. Thereafter, there was no recurrence of her IgAV, her urinary findings improved, and multidrug therapy was terminated 2 years later. We suggest that the combination of tonsillectomy and methylprednisolone pulse therapy may be effective for refractory IgAV/HSPN.

症例報告

小腸機能不全関連肝障害に対して $\omega$ 3系脂肪酸の経口投与が  
有効であった正期産児の1例

An effectiveness of oral  $\omega$ 3 fatty acid containing supplement for  
intestinal failure-associated liver disease in term neonate

浜松医科大学地域周産期医療学講座<sup>1)</sup>, 浜松医療センター新生児科<sup>2)</sup>

馬場 徹<sup>1)</sup>, 竹林 寛史<sup>2)</sup>, 近藤実由樹<sup>2)</sup>

Department of Regional Neonatal-Perinatal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine<sup>1)</sup>

Department of Neonatology, Hamamatsu Medical Center<sup>2)</sup>

Toru BABA<sup>1)</sup>, Hiroshi TAKEBAYASHI<sup>2)</sup>, Miyuki KONDO<sup>2)</sup>

概要

症例は日齢 11 の男児。胆汁性嘔吐、血便の精査を行ったところ腸管壊死が疑われ、緊急手術を施行した。広範囲の小腸切除により残存小腸は空腸 50 cm, 回腸 10 cm (回盲弁あり) となり、短腸症候群を来した。長期にわたる中心静脈栄養と経腸栄養の不足により、徐々に直接ビリルビン、AST・ALT の上昇を認め、小腸機能不全関連肝障害と診断した。本疾患の治療には静注用  $\omega$ 3 系脂肪酸製剤の投与が有効であることが報告されているが、その代表薬である Omegaven<sup>®</sup>は我が国では承認されていない薬剤である。

本症例では経口にて  $\omega$ 3 系油脂高含有製剤である EPA1100 の投与を行い、肝機能障害の改善を認めた。それに加え不足していた脂肪酸も EPA1100 の摂取により上昇した。 $\omega$ 3 系脂肪酸の経口投与により短腸症候群の児の肝機能が改善するだけでなく、栄養状態の改善にも効果がある可能性が示唆された。

キーワード: 小腸機能不全関連肝障害,  $\omega$ 3系脂肪酸製剤, 経口投与

〈緒言〉

小腸機能不全関連肝障害 (intestinal failure-associated liver disease: IFALD) は短腸症候群や腸管蠕動障害を呈する疾患に合併し、しばしば致死的になり得る。患児の肝酵素合成能の未熟性、長期にわたる経静脈栄養、bacterial translocation、繰り返される敗血症、経腸栄養の不足による消化管ホルモンの分泌低下などが IFALD の原因とされる<sup>1)</sup>。IFALD に対する治療として  $\omega$ 3 系脂肪酸製剤投与の有効性が国内外で報告されているが<sup>2)4)</sup>、 $\omega$ 3 系脂肪酸製剤の代表薬である Omegaven<sup>®</sup>は我が国では未承認薬である。そのため Omegaven<sup>®</sup>を使用する際は輸入業者から購入し、その購入資金については病院や患者負担などで賄っているのが現状である<sup>3)</sup>。

今回我々は、広範囲の小腸切除術後に IFALD を

来した正期産児に対して経口  $\omega$ 3 系脂肪酸製剤を投与し、胆汁うっ滞の改善を認めた 1 例を経験したので報告する。

〈症例〉日齢 10 男児

主訴: 嘔吐, 血便

周産期歴: 在胎 40 週 1 日, 出生体重 2995 g, 正常分娩にて出生。

既往歴: 日齢 4 に新生児黄疸のため光線療法を施行し軽快。

家族歴: 特記事項なし

現病歴: 日齢 10 に嘔吐, 血便を主訴に前医を受診し、新生児消化管アレルギー疑いのため入院加療となった。補液を行いながら経過観察していたが、日齢 11 に胆汁性嘔吐が出現した。精査のため腹部造影 CT 検査を行ったところ腸管壊死が疑われ、当院へ転院搬送となった。

【転院搬送時の身体所見】

身長 50.6 cm (+0.63 SD), 体重 2995 g (-0.33 SD), 頭囲 35.4 cm (+1.55 SD)。体温 37.6°C, 脈拍 200 回

2023 年 11 月 30 日 受付, 2024 年 1 月 19 日 受理

Corresponding Author: 馬場 徹

〒431-3192 静岡県浜松市中央区半田山 1-20-1

TEL: 053-435-2312 FAX: 053-435-2311

E-mail: tbaba0727@gmail.com



図1 入院時の腹部所見

腸蠕動音は減弱しており、腹部の著明な膨満、筋性防御を認めた。

/分、血圧 74/40 mmHg、呼吸数 80 回/分、SpO<sub>2</sub> 98% (room air)。皮膚黄染あり、大泉門平坦、胸部聴診では呼吸音清、心音整、腹部膨満著明、筋性防御あり、腸蠕動音減弱、筋緊張やや低下あり (図 1)。

【検査結果】

〔血算〕

白血球数 6070/μL、Hb 11.0 g/dL、血小板数 40.7 万/μL。

〔生化学〕

Na 140 mEq/L、K 4.1 mEq/L、Cl 106 mEq/L、Ca 9.2 mg/dL、P 5.2 mg/dL、総タンパク 4.6 g/dL、アルブミン 2.9 g/dL、総ビリルビン 14.3 mg/dL、直接ビリルビン 0.3 mg/dL、AST 35 U/L、ALT 5 U/L、LDH 436 U/L、CPK 71 U/L、BUN 10.1 mg/dL、Cre 0.22 mg/dL、CRP 11.17 mg/dL。

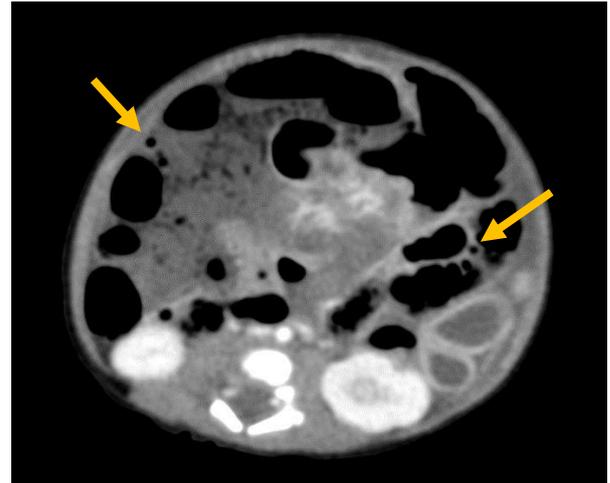


図2 腹部造影CT

広範囲に腸管拡張および腸管壁内ガスを認める (矢印)。

〔凝固機能検査〕

PT 49%，aPTT 55.7%，フィブリノーゲン 537 mg/dL、Dダイマー 3.4 μg/mL。

〔動脈血液ガス分析〕

pH 7.448、pCO<sub>2</sub> 36.2 mmHg、pO<sub>2</sub> 76.3 mmHg、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 25.4 mEq/L、BE 2.1 mEq/L、lactate 1.2 mmol/L、glucose 134 mg/dL。

〔胸腹部 X 線写真〕

胸部：肺野の透過性良好、心拡大なし。

腹部：胃泡の著明な拡大あり、腸管のガス分布異常なし。

〔腹部造影 CT (図 2, 前医にて撮影)〕

広範囲にわたり腸管拡張があり、腸管壁の浮腫および壁内ガスを認める。

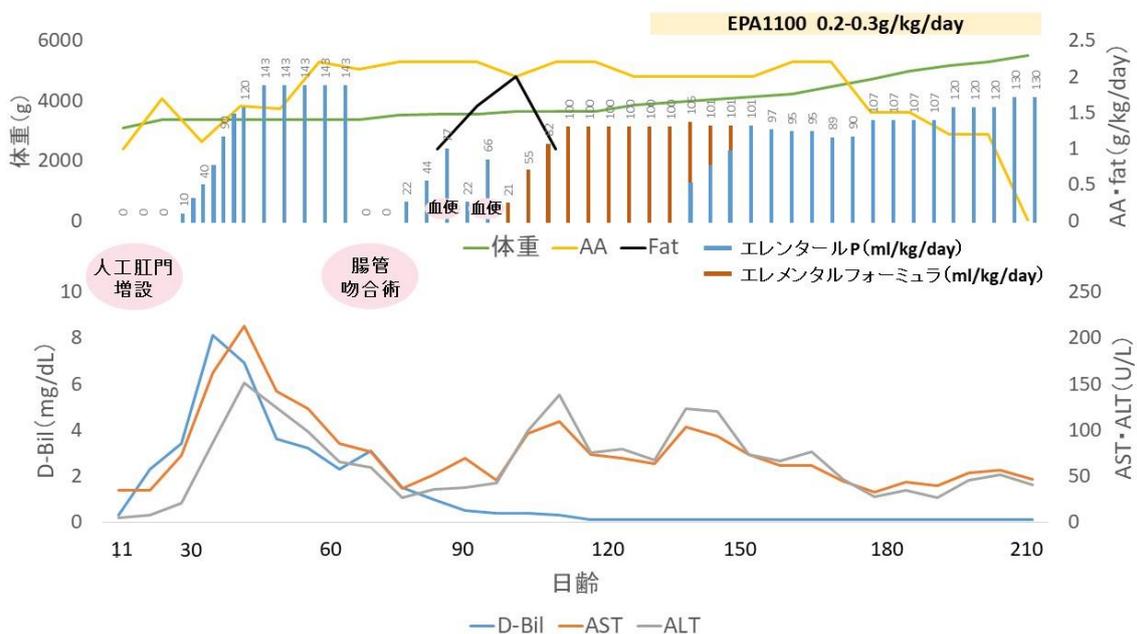


図3 症例の治療および検査データの経過

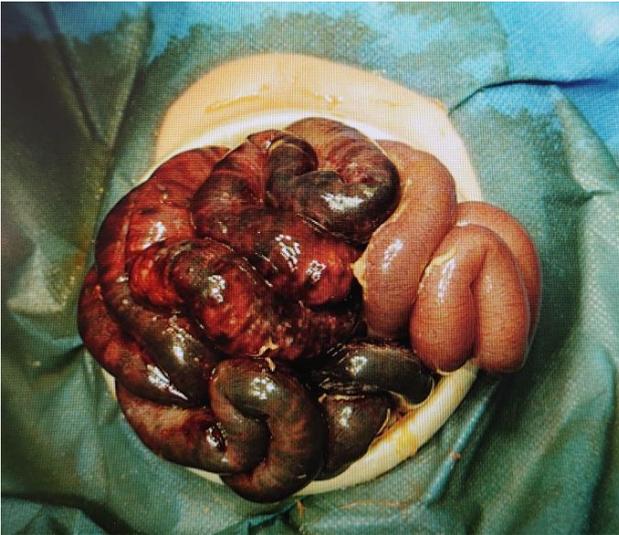


図4 術中所見

暗黒色に変色した小腸壊死を広範囲に認めた。

#### 【入院後経過 (図3)】

前医での腹部造影 CT 検査にて腸管壊死を認め、絞扼性イレウスが疑われたため同日に緊急開腹手術を施行した。開腹してみると暗黒色に変色した小腸を広範囲に認めたが (図4)、腸回転異常はみられず、肉眼的には明らかな絞扼の原因を見つけることはできなかった。壊死した腸管を約 100 cm 切除し、二連銃式人工肛門を増設し手術を終了した。残存小腸は空腸が 50 cm、回腸は 10 cm (回盲弁あり) であった。切除した腸管の組織学的検査を行ったが、腸管壊死の原因は不明なままであった。術後はプレアミン P<sup>®</sup> およびブドウ糖液を主とした中心静脈栄養 (total parenteral nutrition : TPN) を開始した。炎症反応が高値であり、感染が疑われたため脂肪製剤は使用しなかった。炎症反応の正常化と人工肛門からの出血が消失したことを確認し、日齢 25 (術後 2 週間) から母乳およびエレンタール P<sup>®</sup> による経腸栄養を開始した。術後から直接ビリルビン (direct bilirubin : D-Bil) や AST, ALT,  $\gamma$ GTP など肝胆道系酵素の上昇を認めた。D-Bil  $\geq 2.0$  mg/dL が 2 週間続いたため、日齢 32 に IFALD と診断した。経腸栄養が増量できるにつれ D-Bil は正常化し、エレンタール P<sup>®</sup> を full feeding まで増量・維持できたため、日齢 68 に人工肛門閉鎖・小腸吻合術を行った。

術後経過は順調であり、日齢 75 (術後 1 週間) からエレンタール P<sup>®</sup> での経腸栄養を再開した。嘔吐や腹部膨満などの腹部症状は見られず、消化も良好であったためエレンタール P<sup>®</sup> の哺乳量を増量していった。エレンタール P<sup>®</sup> では不足する脂肪を補うため一時的にイントラリポス<sup>®</sup> の投与を行ったが、投与後から肝機能障害が進行したため中止した。術後に経腸栄養を開始して 1 週間ほど経過した後、エ



図5 血便の所見

吻合術後にエレンタール P<sup>®</sup> を増量した際にみられた粘血便。

レンタール P<sup>®</sup> 量を 60–70 ml/kg/day まで増量すると血便 (図5) が出現し、エレンタール P<sup>®</sup> を中止すると血便が消失するというエピソードを繰り返した。そのため新生児消化管アレルギーの可能性を考え、経腸栄養をエレンタール P<sup>®</sup> からエレメンタルフォーミュラ<sup>®</sup> に変更した。エレメンタルフォーミュラ<sup>®</sup> に変更後も時々血便を認めるものの軽度であり、その他の消化器症状はみられず、体重増加も良好であったことからエレメンタルフォーミュラ<sup>®</sup> による経腸栄養を継続していく方針とした。エレメンタルフォーミュラ<sup>®</sup> の哺乳量が full feeding に到達後も血便を含めた消化器症状の出現はみられなかった。家族の経済的負担を考え、経腸栄養の一部をエレンタール P<sup>®</sup> へ置き換え、日齢 150 には全量エレンタール P<sup>®</sup> への置換が可能となった。

経腸栄養量が full feeding に達しても AST および ALT が 3 週間以上 100 U/L 前後を推移し、肝機能異常は続いていた。そのため IFALD の治療かつアミノ酸乳・成分栄養剤により不足する脂肪補充目的に EPA1100 の経口投与を日齢 122 から開始した。EPA1100 投与中は有害事象を認めず、投与開始からおよそ 2 か月で AST・ALT は 30~40 U/L 台とほぼ正常化した。

#### 〈考案〉

過去の報告では、長期にわたり静脈栄養を行った短腸症候群の児において、40–60% に IFALD が合併するとされ<sup>6)7)</sup>、経腸栄養に移行できなければ 1 年以内に死亡するとされてきた<sup>8)</sup>。さらに、平成 23 年度厚生労働省科学研究「小腸機能不全の治療指針作成に関する研究」によれば、短腸症候群に罹患した児の死亡率は 28.3% であり、その死亡原因のほとんどが IFALD であった<sup>9)</sup>。以上より IFALD の合併が

短腸症候群の患児の生命予後を左右するため、短腸症候群の児の診療を行うにあたって、IFALDの発症を見逃さず、いかに適切で効果的な治療を早期に行えるかが、患児を救命するためのカギとなる。

IFALDの治療として $\omega$ 3系脂肪酸製剤の投与が重要な地位を占めている。 $\omega$ 3系脂肪酸製剤の代表薬である Omegaven<sup>®</sup>を投与された IFALD 患者のおよそ 70%で改善を認めたと報告されている<sup>4) 5)</sup>。IFALD に対する Omegaven<sup>®</sup>の治療効果として①植物性ステロールの摂取低下による肝障害の回避、② $\omega$ 3系脂肪酸の増加による胆汁分泌の改善、肝内炎症・線維化の減少、の2つの機序が推察されている<sup>10)</sup>。

Omegaven<sup>®</sup>は 1990年代から欧州を中心に使用され、現在では 40か国以上で承認されているが<sup>1)</sup>、国内では未承認薬である。Omegaven<sup>®</sup>の入手は輸入業者から購入し、輸送費込みで1バイアル当たりおよそ1万円を病院または患者が負担している。Omegaven<sup>®</sup>の投与は連日行われることが多く、投与期間は症例によって幅はあるものの22~112日間と長期にわたる<sup>3) 4)</sup>。そのため本製剤は分注して使用されることもあるが、分注後に細菌は検出されなかったという報告はあるものの<sup>11)</sup>、脂肪乳剤であり細菌汚染のリスクをはらんでいる。また本製剤の使用にあたっては、それぞれの施設の倫理委員会等への申請・承認や患者の親権者の同意などが必要であり、患者へ投与できるまでに時間がかかってしまうという問題点も残されている。

本症例では、IFALDを発症したものの経腸栄養の増量および経静脈栄養の減量によりD-Bilが正常化し、胆汁うっ滞の改善を認めた。しかしながら、経腸栄養がfull feedingに到達後も長期にわたりAST・ALTの高値が続き、IFALDに起因する肝機能障害の治療として $\omega$ 3系脂肪酸製剤の投与を行った。当院ではOmegaven<sup>®</sup>の使用経験がなく、製剤の購入から患者への投与までにかかる期間を考え、使用を断念した。その代替薬として経口 $\omega$ 3系脂肪酸製剤の投与を検討し、患者への投与を行った。投与に際しては千葉らの報告を参考にし<sup>12)</sup>、 $\omega$ 3系油脂高含有製剤であるEPA1100を0.2~0.3 g/kg/dayで経口投与を行った。本剤の投与からおよそ2か月で肝機能はほぼ正常化し効果的であったことに加え、患者家族への金銭的負担も軽くすることができた。

胆汁うっ滞や肝機能異常に対する経口 $\omega$ 3系脂肪酸製剤の効果はこれまでも報告されている。位田らは、ヒルシュスプルング病類縁疾患を原因とするIFALDの5歳、6か月齢の児に対してシソ油・なたね油の投与を行い、胆汁うっ滞および肝機能異常の改善を認めたと報告している<sup>8)</sup>。その報告の中で著者らは、 $\omega$ 3系脂肪酸を摂取することで抗炎症作用を有する $\alpha$ -リノレン酸やエイコサペンタエン酸の

表1 EPA1100投与前後の脂肪酸分析の比較

	投与前	投与開始40日後
AA (85.1-207.8 $\mu$ g/mL)	155.7	83.3
EPA (11.6-107.2 $\mu$ g/mL)	5.0	90.5
DHA (48.6-152.4 $\mu$ g/mL)	62.1	82.1
EPA/AA比 (0.08-0.66)	0.03	1.09

AA:arachidonic acid EPA:eicosapentaenoic acid  
DHA:docosahexaenoic acid ( )内は正常値

血中濃度が増加し、炎症惹起作用が強い代謝産物を産生するアラキドン酸が減少するというデータを示した。また、学会でもいくつかの症例報告がされており、医薬品であるロトリガ<sup>®</sup>や $\omega$ 3系脂肪酸を含む食品である植物油(エゴマ、アマニ油等)が投与されている<sup>13)~16)</sup>。いずれの症例においても明らかな有害事象は認めず、最終的には胆汁うっ滞の改善がみられている。

本症例で使用したEPA1100は親水性を高めた脂肪乳化剤であり、胆汁の分泌が少ない場合でも腸管から吸収されやすい。本剤の投与により血清脂肪酸分析の改善を認めた報告もあり<sup>12)</sup>、栄養管理面でも優れている。本症例では新生児消化管アレルギーを疑いアミノ酸乳および成分栄養剤を使用していたため、児に対する脂肪の負荷量が少ない状態であった。 $\omega$ 6系脂肪酸製剤であるイントラリポス<sup>®</sup>を投与した際には肝機能障害の増悪がみられ、イントラリポス<sup>®</sup>の使用は躊躇される状況であった。そのためEPA1100を脂肪補充のために選択し、児へ投与した。EPA1100投与前後の脂肪酸分析結果を示す(表1)。EPA1100の投与により血中エイコサペンタエン酸およびドコサヘキサエン酸が上昇し、アラキドン酸の低下がみられており、不足する必須脂肪酸の補充に効果的であると考えられる。エレメンタルフォーミュラ<sup>®</sup>には $\omega$ 3系脂肪酸である $\alpha$ -リノレン酸が含まれているが微量であり、EPA1100の貢献は大きかったと思われる。

#### 〈結論〉

短腸症候群にIFALDを合併した正期産児の1例を経験した。IFALDの治療に $\omega$ 3系脂肪酸の経口投与が有用である可能性が示唆された。また $\omega$ 3系脂肪酸の投与により不足する脂肪酸が補充され、栄養管理の面においても有用であると考えられる。

#### 〈引用文献〉

- 1) 渡辺 稔彦, 藤野 明浩, 金森 豊. 病態による

- 栄養管理の実際 短腸症候群と IFALD. 小児内科. 2021; 53: 1899–1906.
- 2) Gura KM, Lee S, Valim C, et al. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatrics*. 2008; 121: e678–e686.
  - 3) 横田 直樹, 窪田 正幸, 小林 隆, 他. わが国未承認薬である  $\omega$ 3 系脂肪酸製剤の臨床使用上の注意点と課題 当院での経験をふまえて. *小児外科*. 2016; 48: 81–85.
  - 4) Lee S, Sung SI, Park HJ, et al. Fish Oil Monotherapy for Intestinal Failure-Associated Liver Disease on SMOFlipid in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Clin Med*. 2020; 9: 3393.
  - 5) 天江 新太郎, 渡辺 稔彦, 和田 基, 他. わが国における  $\omega$ 3 系脂肪酸製剤使用の現状. *小児外科*. 2016; 48: 21–25.
  - 6) Kelly DA. Liver complications of pediatric parenteral nutrition--epidemiology. *Nutrition*. 1998; 14: 153–157.
  - 7) Tazuke Y, Udagawa E, Mizushima T, et al. Real-world etiologies and treatments of pediatric short bowel syndrome in Japan. *Pediatr Int*. 2022; 64: e15258.
  - 8) 位田 忍, 恵谷 ゆり, 西本 裕紀子, 他. 新生児科 PNAC に対する経口的  $\omega$ 3 系脂肪酸製剤投与. *小児外科*. 2016; 48: 100–106.
  - 9) 杉田 光士郎, 武藤 充, 家入 里志. 小児科編 Q&A ハイリスク(Question 61) IFALD について教えてください. *周産期医*. 2022; 52: 469–471.
  - 10) 天江 新太郎. 短腸症候群と  $\omega$ 3 系脂肪乳剤. *外科と代謝・栄*. 2015; 49: 5–15.
  - 11) 渡邊 蘭, 今井 季布子, 岩下 智子, 他. Omegaven 分注後の細菌汚染リスクと肝機能改善効果. *日小児臨薬理会誌*. 2020; 33: 27–31.
  - 12) 千葉 正博, 土岐 彰, 杉山 彰英, 他. 短小腸患児への経口用  $\omega$ 3 系油脂高含有製剤の有用性. *日静脈経腸栄会誌*. 2017; 32: 1207–1210.
  - 13) 三木 洋子, 池上等, 南 宏尚, 他. 新生児の胆汁うっ滞性肝障害に対する経口  $\omega$ -3 系脂肪酸製剤の試み. *日新生児成育医会誌*. 2015; 27: 588.
  - 14) 高村 恭子, 大森 さゆ, 山田 恵, 他. 静脈栄養関連胆汁うっ滞の改善にしそ油の内服が有効であったと考えられる 1 例. *日新生児成育医会誌*. 2015; 27: 588.
  - 15) 内藤 由紀, 呉 東佑, 黒川 大輔, 他. 早産児の経静脈栄養関連胆汁うっ滞性肝障害に対して, 経口  $\omega$ -3 系脂肪酸製剤を使用した 2 症例の検討. *日新生児成育医会誌*. 2018; 30: 612.
  - 16) 西村 力, 若松 宏昌, 森 未奈子, 他. 胆汁うっ滞に対する経口  $\omega$ 3 系脂肪酸の使用経験. *日新生児成育医会誌*. 2022; 34: 424.

## Case Report

### An effectiveness of oral $\omega$ 3 fatty acid containing supplement for intestinal failure-associated liver disease in term neonate

Department of Regional Neonatal-Perinatal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine<sup>1)</sup>

Department of Neonatology, Hamamatsu Medical Center<sup>2)</sup>

Toru BABA<sup>1)</sup>, Hiroshi TAKEBAYASHI<sup>2)</sup>, Miyuki KONDO<sup>2)</sup>

Intestinal failure-associated liver dysfunction (IFALD) is seen in patient with short bowel syndrome (SBS), and often become cause of death. Fish oil containing lipid emulsions such as Omegaven<sup>®</sup> is used to treat IFALD and good prognosis is reported in past studies. But in our country, Omegaven<sup>®</sup> is an unapproved drug and requires ethics committee approve for use. Here, we report a case of male neonate who underwent on resection of small intestine at 11th day of life because of small intestine necrosis. His small intestine was only 60 cm long after surgery, resulting in SBS. He developed IFALD at day 32. Blood checkup showed increases in direct bilirubin, AST, and ALT. Since we cannot use Omegaven<sup>®</sup> in our hospital, EPA1100, omega-3 fatty acid containing supplement, was administered orally to this patient. Liver dysfunction improved in two months after EPA1100 administration. In addition, blood concentration of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid increased, and arachidonic acid, fatty acid causing inflammation, decreased by fatty acid examination. There was no adverse effect seen in this patient. Oral administration of  $\omega$ 3 fatty acid containing supplement may improve liver function in patient with short bowel syndrome, and may be an alternative drug to intravenous fish oil emulsions.

## 浜松医科大学小児科学雑誌への投稿方法

以下のファイルをダウンロードして、投稿原稿を作成してください。

<https://www.hamamed-ped.jp/journal/>

- 1) 投稿規定
- 2) 投稿テンプレート
- 3) 投稿時必要書類



### 原稿送付先

E-mail : [Ped\\_Journal@hama-med.ac.jp](mailto:Ped_Journal@hama-med.ac.jp)

〒431-3192 浜松市中央区半田山 1-20-1

浜松医科大学 小児科学教室内

浜松医科大学小児科学雑誌編集部 宛

### 発行者

浜松医科大学小児科学雑誌編集部

〒431-3192 浜松市中央区半田山 1-20-1

浜松医科大学 小児科学教室内

電話 : 053-435-2312 / FAX : 053-435-2311

## 浜松医科大学小児科学雑誌 投稿規程

(2024年3月1日改訂, 2024年4月1日から実施)

### 投稿資格

本誌への投稿資格は浜松医科大学小児科およびその関連病院小児科に勤務する医師, あるいは浜松医科大学小児科同窓会会員であることとする。

ただし, 著者が上記に該当しない場合 (医師に限る), または研修医 (医師法第 16 条の 2 第 1 項に規定する臨床研修を受けている医師) の場合, 共著者に浜松医科大学小児科およびその関連病院小児科に勤務する医師, あるいは浜松医科大学小児科同窓会会員を含むときにはこの限りでない。

### 投稿内容と採否及び著作権の帰属

- 論文の種類は, 依頼総説, 原著総説, 原著 (臨床・基礎研究), 症例報告, その他で, 浜松医科大学小児科学雑誌編集委員会が適切と認めたものとする。
- 投稿論文は本誌のみに発表する学術論文に限り, 国の内外を問わず他雑誌に発表された論文, あるいは発表予定の論文ではないこと。
- ヒトを対象とした研究は「ヘルシンキ宣言 (以後の改訂を含む)」, 国により策定された医学研究に関する最新の法律および指針に, また動物実験は「大学における動物実験の実施に関する基本的な考え方について (日本学術審議会)」およびこれらに準ずる指針の規定を遵守すること。特にヒトを対象とする研究においては, 患者等の匿名性を十分守ったうえで, 論文中に患者 (あるいはその代諾者) からインフォームド・コンセントを得たこと, またはオプトアウトを行ったこと, 所属施設・機関等の倫理委員会・治験審査委員会等の承認を得た旨を記載すること。症例報告においても, 個人が特定される可能性が高いと考えられる場合, 患者 (あるいはその代諾者) から書面による同意を得たことを記載する。同意が得られなかった場合は, 所属施設・機関等の倫理委員会・治験審査委員会等の承認を得た旨を記載する。保険外診療や適応外使用に関しては, 別途必要に応じて所属施設・機関等の倫理委員会・治験審査委員会等の承認を得た旨を記載する。介入研究のみならず観察研究 (後ろ向き研究含む) も所属施設・機関等の倫理委員会・治験審査委員会等の承認を必要とする。症例報告において何例からの検討が倫理委員会・治験審査委員会等の承認を必要とするかは所属施設・機関等の倫理委員会・治験審査委員会等の基準に準じ, 審査不要の場合はカバーレターにその旨を記載する。
- 論文の採否は, 浜松医科大学小児科学雑誌編集委員会から委嘱された査読者による査読 (ダブル・ブラインド方式) を経たのち, 編集委員会において決定する。査読結果および採否の通知は, 筆頭著者あてに連絡する。また, 編集方針に従って原稿に加筆, 削除, 修正などを求めることがある。
- 投稿論文の著作権は, 浜松医科大学小児科学雑誌編集部に委譲するものとする。

### 著者資格 (Authorship)

投稿論文の著者は, 全員が以下の著者資格の基準すべてを満たす必要がある。

- 研究の構想またはデザイン, あるいはデータ収集, データ分析または解釈に実質的に貢献した。
- 論文の作成または重要な知的内容について批判的な推敲を行った。
- 出版原稿の最終承認を行った。

- 4) 研究のあらゆる部分について、その正確性または公平性に関する疑義が適切に調査され、解決されることを保証し、研究のすべての側面に対して説明責任を負うことに同意した。

論文の執筆に関わる研究に対して実質的な貢献があったが、著者資格の基準を満たすことができない関係者名については、謝辞として論文の文末に記載すること。

## 利益相反

論文投稿の際、利益相反 (Conflict of Interest : COI) について所定の様式にて申告すること。利益相反関係の有無は、論文作成要領にしたがって投稿原稿本文中にも明記する。

## 論文投稿方法

1. 投稿の際には、浜松医科大学小児科ホームページ (<https://www.hamamed-ped.jp/journal/>) より Microsoft Word で作成した「投稿フォーム (テンプレート)」をダウンロードして使用する。  
※テンプレートが使用できない場合：ワープロソフトを使用し、用紙は A4 判縦向き横書きで上下左右余白・行間を適宜とり、ページ毎にページ番号と行番号を挿入する。
2. 使用するワープロソフトは Microsoft Word のみとする。フォントは、日本語は MS 明朝、英数字は Times New Roman を用い、10.5 ポイントで作成する。Macintosh で作成する場合、ファイル名の拡張子「.doc」を消さないこと。
3. 「投稿時必要書類」内にある「著者ならびに共著者の同意書」、「他誌への重複投稿をしていないことに関する著者の誓約書」、「著作権に関する届出書」、「利益相反自己申告書」ならびに「投稿論文チェックリスト」を記載する。
4. 「投稿時必要書類」と原稿を浜松医科大学小児科学雑誌編集部にもメールで送付する。査読後の指示による再投稿の際も同様に原稿をメールで送付する。「投稿時必要書類」については、著者名の自署が必要な欄があるので、自署した上で PDF 化してメールで送付する (電子署名での提出可)。

## 原稿作成要領

1. 原稿構成
  - 1) 論文の 1 頁目には論文種別のほか、表題・所属・著者名 (それぞれ英文も併記、姓名は「Taro YAMAKAWA」のようにローマ字を併記する)、5 つ以内のキーワード、および Corresponding Author の氏名、住所、電話・FAX 番号、E-mail アドレスを記載する。著者の所属は投稿時のものではなく、論文に関係する仕事をした時のものを記載する。
  - 2) 2 頁目以降に、原著論文の場合は原則として、要旨、緒言、方法、成績 (または結果)、考案 (または考察)、結論、利益相反、著者役割、参考文献 (または引用文献) の順に記載する。症例報告の場合は、要旨、緒言、症例、考案 (または考察)、結論、利益相反、著者役割、参考文献 (または引用文献) の順に記載する。
  - 3) 要旨 (400 字以内) は、それだけで論文の内容がわかるようにまとめる。
  - 4) 論文に関する利益相反 (COI) についての記述を表記する。  
(例) 本論文に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。  
本研究は、著者が所属する「企業名」の研究費で実施された。
  - 5) 著者役割 (Author Contribution) は、論文における各著者の役割 (貢献) を記載する。

(例) (著者名) は, 論文の構想, デザイン, データの収集・分析および解釈, 論文執筆を行った.

(著者名) は, 症例の診療, 論文の執筆と指導を行った.

(著者名) は, 症例集積, データ収集に関与した.

(著者名) は, 論文の重要な知的内容に関わる批判的校閲に関与した.

全ての著者が出版原稿の最終承認を行った.

6) 英文抄録 (300word 以内) を参考文献 (または引用文献) の後に記載する. 英文は英語を母国語とする, もしくは英語が堪能な医師等の校閲を受けること.

7) 統計解析を行った場合は, 統計処理法を必ず明記する. ただし, 原著以外の論文の記載様式はこの限りではない.

8) 図・表は, 投稿原稿の最終ページ (英文抄録の後) にまとめて掲載する. 掲載可の場合, 図・表の掲載位置は, 編集部での校正段階で適宜変更する.

2. 原稿は以下の要領に従って作成すること.

1) 原稿は日本語とする. 横書きとし, 原則として現代仮名遣い, 常用漢字を用いる. 学術用語は日本医学会医学用語辞典と日本小児科学会用語集に準じて使用し, 英語つづりは米国式とする.

2) 論文の長さは特に制限はない.

3) 外国の人名および薬品名は必ず原語を用いる.

4) 数量の単位は km, m, cm, mm,  $\mu$ ,  $m\mu$ , L, dL, mL (cc でなく), kg, g, mg,  $\gamma$ , mEq/L, mg/dL などを用いること.  $mm^3$ , cmm などは用いず  $\mu L$  を用いること. 数字は算用数字とする.

5) 略語を使用する場合は, 原則として初出時に「日本語 (英語のフルスペル: 省略形)」の形式で記載する.

3. 参考文献 (または引用文献) は以下の要領に従って記載すること.

1) 参考文献 (または引用文献) は研究に直接関係するものにとどめる.

2) 本文中の引用部位には, 右肩上にパーレン付き (例: 小児科学 1) 2) 3) 4) ) で明記し, 本文の終わりに本文中に肩付けした引用番号順に配列する.

3) 文献の書き方は次の形式による.

① 雑誌: 著者名. 表題. 雑誌名. 発行年; 巻: 最初ページ-最終ページ.

② 単行本: 著者名. 表題. 編者名. 書籍名 版数. 出版社の所在地名: 出版社, 発行年: 最初ページ-最終ページ.

③ 分担執筆による単行本の分担部分: 著者名. 分担執筆部分の表題. 編集者名. 書名. 版数. 出版社の所在地名: 出版社, 発行年: 分担部分の最初ページ-最終ページ.

④ Web ページ: 著者名 (分かれば). Web ページの題名. 入手先 URL, (参照日付).

4) 本邦の雑誌名は各雑誌により決められている略称を用い, 欧文誌は Index Medicus に準ずる.

5) 著者名を記載する場合, 著者名は, 3 名までは全員を記載する. 4 名以上の場合には最初の 3 名を記載し, 「, 他」あるいは外国語文献の場合は 「, et al」 と記載する.

(例)

英文雑誌

• Takada H, Yoshikawa H, Imaizumi M, et al. Delayed separation of the umbilical cord in two siblings with Interleukin-1 receptor-associated kinase4 deficiency: rapid screening by flow cytometer. J Pediatr. 2006; 148: 546-548.

- Beltramin AU, Hertzig ME. Sleep and bedtime behavior in preschool-aged children. *Pediatrics*. 1983; 71: 153–158.

英文書籍

- Dorken B, Moller P, Pezzuto A, et al. CDw75. In: Knapp W, Dorken B, Gilks WR, et al, eds. *Perinatal Immunology*. 4th ed. New York: Oxford University Press, 1989: 109–110.

邦文雑誌

- 菅 秀, 富樫 武弘, 細矢 光亮, 他. 13 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) 導入後の小児侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の現状. *病原微生物検出情報 (IASR)*. 2018; 39: 112–113.
- 鎮目 和夫. 我国における下垂体疾患の現状. *日内分泌会誌*. 1975; 52: 1141–1151.

邦文書籍

- 山本 一哉. 新生児落屑. 山本 一哉編. *こどものおむつ部によくみる 50 症状 どう診てどう対応するか*. 東京: 南山堂, 2005: 38–39.
- 山本 一希, 山岸 敬幸. チアノーゼ. 五十嵐 隆編. *小児科診療ガイドライン—最新の診療視診—*. 第4版. 東京: 総合医学社, 2019: 34–38.

Web ページ

- 公益社団法人日本小児科学会: 日本小児科学会小児死亡登録・検証委員会. 子どもの死に関する我が国の情報収集システムの確立に向けた提言書. <http://www.jpeds.or.jp/modules/guidelines/index.php>, (参照 2022.11.29).
- IAEA Radiation Protection of Patients (RPOP) 2010. Radiation protection of pregnant women in nuclear medicine. <https://www.iaea.org/resources/rpop/health-professionals/nuclear-medicine/pregnant-women>, (参照 2020.6.10).

4. 図・表については以下の要領に従うこと.

- 1) 図・表はカラーも可. 図の場合は原稿に 2 段の表を挿入し, 上段に図, 下段に図の番号とタイトル, 図の説明を, 表の場合は原稿に 3 段の表を挿入し, 上段に表の番号とタイトル, 中段に実際の表, 下段に表およびその説明を記載するような体裁で適宜挿入する. 図表のタイトルは MS ゴシック 10.5 ポイント, 図の説明は MS 明朝 9 ポイントを用いて作成する.
- 2) 既に刊行されている雑誌や著者から図表を引用する場合は, 著作権を有する出版社あるいは学会, 著者などから書面にて了承を得た上, 図表に文献の記載順序に従って出典を明らかにする.
- 3) 患者の顔写真や家系図を使用する際は, 患者 (あるいはその代諾者) に説明の上, 文書で同意を得る. 写真または家系図の説明中には同意を得た旨を明記し, 患者を特定できぬよう工夫する.
- 4) 画像データは仕上がり寸法で解像度 350 pixel/inch を目安に作成する.
- 5) 図表のファイルは tiff, jpg で保存したものを準備する. パワーポイントデータは, 作成されたものと違うバージョンで開いた場合, 文字がずれたり線が消えたりすることがあるので, tiff, jpg に変換する.

校正

論文受理 (accept) 後に編集部で校正を行った初稿を著者に送付するので, 期日までに返送する. 著者校正 (原則 1 回) では, 字句の誤りのみを訂正する. 内容にかかわる変更は, 著者の変更, キーワードの変更などを含め, 一切認めない. また, 組版面積に影響を及ぼすような改変も認めない.

編集委員会が大幅な変更と認定した場合には再査読とする。

### 掲載の順序

依頼総説, 原著総説, 原著, 症例報告, その他の順とし, 同一の種別では投稿日の順とする。

### 投稿・掲載料

投稿料・掲載料は無料とする。

### 公開と別刷

雑誌は浜松医科大学学術機関リポジトリにおいて公開され, 別刷は当面の間作成しない。

### 二次出版 (Secondary publication) について

浜松医科大学小児科学雑誌に受理された日本語の掲載論文を英文化して英文雑誌に投稿する場合, 著者はあらかじめ英文雑誌が再掲載を容認していることを事前に確認し, 浜松医科大学小児科学雑誌編集委員会に所定の申請書と他雑誌へ投稿予定の論文を提出して許可を得ること。

ただし, 英文原稿は下記に示す二次出版の条件を満たす必要がある。

1. 英文化された論文は日本語論文のデータならびに解釈を忠実に反映していること。
2. 著者群は原則として同一であること。
3. 英文化された論文のタイトルには, 日本語論文の二次出版であることを記載すること (complete republication, complete translation, abridged republication など)。
4. 英文化された論文のタイトルページの脚注 (footnote) に, 既に浜松医科大学小児科学雑誌に掲載された日本語論文の英文化であることを記載し本文中に引用すること。

(脚注記載例) This article is based on a study first reported in the Hamamatsu Journal of Pediatrics in Japanese (with full reference).

二次出版が掲載されたら, 直ちに編集委員会に掲載論文を提出すること。

二次出版に関する規程に違反した場合は, 浜松医科大学小児科学雑誌掲載論文を取り消すものとする。

### 原稿送付先

E-mail : Ped\_Journal@hama-med.ac.jp

〒431-3192 浜松市中央区半田山 1-20-1

浜松医科大学小児科学教室内

浜松医科大学小児科学雑誌編集部宛

## 二重投稿 (duplicate publication) について

近年、同じ内容の論文（投稿中のもの、受理されたものも含む）を2種類（あるいはそれ以上）の学術雑誌に投稿することが問題となっています。二重投稿は著作権を侵害する非倫理的行為として、雑誌によっては罰則規定を設けているものもあります。

### 投稿された論文が以下に該当する場合、二重投稿とみなされます

1. 言語を問わず、すでに他誌に発表されたか、あるいは他誌に投稿中の論文と内容が本質的に同一である、または内容に大幅な重複が認められる場合。  
※先行論文に対して「新たな知見の追加」が認められない場合に「内容の大幅な重複」と判断する。
2. 投稿された論文のデータや図表等の一部が既に他誌に発表されているにもかかわらず、既報の論文を引用していない場合。

### 以下の場合には二重投稿とはみなされません

1. 政府が命じた調査や国民の健康衛生上早急に公表されねばならない情報で、公的機関や他の学協会から掲載を依頼され、編集委員会が認めたもの。
2. 学会発表の抄録あるいはポスターとして発表されたもので、完全な論文の形ではなく、要旨集・抄録集のような媒体に掲載されているもの。  
※この場合、本文中にその旨を記入することが望ましい（例：本論文の要旨は第〇回〇〇学会にて発表した）。
3. 極めて限られた読者を対象とした刊行物（例：院内ニュースレターなど）に掲載された論文。

浜松医科大学小児科学雑誌では、査読の時点で違反が認められた場合、掲載不可 (reject) といたします。また、既に掲載された論文について二重投稿であることが判明した場合は、編集委員会で審議の上、当該論文掲載を撤回させていただきます。

本誌への投稿のみならず他誌に投稿される場合も、二重投稿にならないよう留意して下さい。

著者は論文投稿に際し、論文の一部が他誌に掲載予定あるいは掲載されている場合は、そのコピーを投稿論文とともに提出し、査読を受けて下さい。

査読担当者は、査読に際して二重投稿が疑われる論文を発見した場合、速やかに編集委員会に報告して下さい。

## 浜松医科大学小児科学雑誌の査読について

本誌では、公正・公平かつ科学的な査読を行うために以下のような査読要領を設けました。投稿規程とあわせ、可能な限り本査読要領に沿った査読をお願いいたします。

### 査読要領

#### 1. 基本的注意事項

未発表論文の内容を利害関係のある他者に伝えることは、情報の漏洩に相当する違反行為ですので、守秘義務の厳守をお願いいたします。

また、本誌では論文の著者名・所属は伏せて査読をお願いしていますが、内容から利益相反が推量される場合には公正な査読ができないため、査読を辞退して頂くようお願いいたします。

#### 2. 投稿論文著者名・所属に関して

最近では、日本の各学会誌や英文誌でも著者やその所属先を明らかにしているのがほとんどです。しかし本誌では、著者が浜松医科大学小児科およびその関連病院小児科に勤務する医師、あるいは浜松医科大学小児科同窓会会員のため、他誌以上に著者の地位や所属先によるバイアスが生じやすい状況にあります。こうした点を鑑み、公正を期する意味で著者およびその所属先を伏せております。

#### 3. 査読結果の記載

原則、査読用原稿とともにお送りする専用の査読用紙 (Microsoft Word ファイル) にご記入下さい。

査読用紙へのご記入が困難な場合は、本誌編集委員会にご連絡下さい。その上で、お手持ちの文章作成ソフトを使用して査読結果を記載していただいて構いません。その場合でも、「編集委員会への推奨: Accept, Minor Revision, Major Revision, Reject, Immediate Reject の判定」「編集委員会へのコメント」「著者へのコメント」は必ずご記載下さい。

#### 4. 編集委員会への推奨について

査読の結果として、掲載可・不可・要修正など本誌編集委員会への推奨の判定をお願いいたします。この推奨に基づき、本誌編集委員会において対応を決定させていただきます。

推奨判定は以下から選択してください。

- Accept: 修正なしで掲載してよい場合に選択してください。
- Minor Revision: 投稿された論文を掲載することを前提として、若干の記載の追加、語句や文章、図表の修正が必要な場合に選択してください。
- Major Revision: 投稿された論文につき掲載の可能性があるものの、大幅な修正が必要な場合に選択してください。緒言の不備、方法の明確化、解析の追加・修正、結果の解釈の変更、考察の変更、結論の変更などが該当します。  
追加実験や追加データの提出を要求する場合があります。
- Reject: 投稿された論文は修正後にも掲載は困難であると判断した場合に選択してください。  
研究や症例報告に新規性・重要性がない、方法に致命的な欠点があるような場合が該当します。
- Immediate Reject: 投稿された論文に倫理的問題や科学不正が疑われる場合に選択してください。  
倫理的な判断で迷う場合には編集委員会にご相談ください。

\* 「Minor Revision」「Major Revision」と判定された論文に関し、著者により改訂され再度投稿された論文が査読者のコメントに十分対応していると本誌編集委員会が判断したときには、再査読を依頼せずに論

文を採択・掲載することがあります。

- \* 査読者のコメントへの対応が十分であるかを編集委員会が判断できない場合には、再査読をお願いすることになります。

## 5. 編集委員会へのコメントについて

投稿された論文について、編集委員会への推奨の判定理由や査読をされていて気になった点、判断に迷う点などをご記載ください。

このコメントについては原則として著者には伝えませんが、著者へのフィードバックが必要と判断した場合は、編集委員会からの意見として著者に伝えさせていただきます。

また、投稿規定や査読過程などについてのご意見を記載していただいても構いません。

## 6. 著者へのコメントについて

投稿された論文につき、査読者としてのご意見を存分にご記載いただいても構いませんが、コメントは直接著者に送られることを前提に記載ください。

また、コメントの記載につきましては、可能な限り「7. 査読の方針」に沿った形でお願いいたします。

## 7. 査読の方針

- 1) 投稿者の立場に立ち、投稿者が対応に困るような曖昧な査読コメントではなく、投稿者がしっかり納得ができ、修正可能な具体的指摘を含んだ説明と査読コメントをお願いします。査読者は、投稿者に対して教育的見地から、投稿者が修正可能であり、指摘事項の根拠が明確で、投稿者が納得できるような査読をしてください。
- 2) 出来る限り初回の投稿で、「当該論文は指摘事項に則った修正が行われれば掲載可能であるか」を判断してください。何度も修正した後に「Reject」とすることは出来るだけ避けてください。実際には、修正後に研究の不十分な点が明確になり、当初とは違った判断をすることがあります。初回査読での評価が絶対ということではありません。論文が不十分で、修正しても受理が難しいかもしれないと判断される場合には、「Reject」を選択してください。その場合は、掲載不可の理由を明確にコメントしてください。
- 3) 可能な限り、初回の査読で論文の不十分な点は全てご指摘ください。2回目以降の査読は、初回の査読で修正されていない点、修正が不十分な点を中心に査読し、全く別の新たな修正点を要求することは、修正投稿で新たな問題が出てきた場合を除き、出来るだけ避けてください。
- 4) 論文の日本語表現は、科学論文として誤解なく意味が通じていれば、表現自体をあまり細かく修正する必要はありません。細かな語句の表現より全体としての論文の重要性、内容の妥当性、科学的な曖昧さの除去を重視してください。

## 8. 査読期間

初回査読期間は原則4週間とします(査読期限の数日前にリマインドを行います)。避けられない要因で査読期間の延長が必要な場合には、本誌編集委員会にご連絡ください。

連絡なく査読期間を大幅に超過した場合には、査読依頼を取り消す場合があります。

不慮の事態で応諾後に査読を断る場合には、全体の査読期間を延長させ投稿者に不利益が生じますので、出来るだけ速やかに編集委員会までご連絡ください。

2回目以降の査読期間につきましては、修正内容等により設定させていただきます。

## 編集後記

「浜松医科大学小児科学雑誌」第4巻 第1号を発刊いたします。今号には、総説1編、原著1編、症例報告5編を掲載しています。どの論文も興味深い内容ですので、どうぞ一読ください。

本誌では、投稿された論文に対してその分野の専門家の先生に査読をお願いしています。この査読による原稿修正の過程を経ることによって、論文の内容は非常に洗練されたものとなります。お忙しい中査読を引き受けていただいた先生方には心より感謝申し上げます。

その道の専門家でありながら査読経験の少ない先生に査読をお願いする場合がありますので、今回、本誌における査読要領を掲載しました。査読にご協力いただく際、参考にしていただけると幸いです。

私は毎年いくつかの学術誌の査読を引き受けていますが、査読者になるにあたり心がけていることがあります。それは、自分自身も論文を執筆し投稿することです。そして、自分自身が厳しい査読者の立場に立って批判的な目で自身の論文を眺め、繰り返し修正するようにしています。論文を投稿すると査読者からコメントをもらいますが、このやり取りを通じて論文の書き方（語や表現、図表のデザインや配置、等々）について、また査読の方法についても学ぶことができます。多くの場合、論文投稿の際に査読者の名前を知ることはできませんが、優れた論文の著者は良い査読者であり、また良い査読者の書く論文は優れていると信じています。

浜松医科大学小児科学雑誌編集部  
飯嶋 重雄

浜松医科大学小児科学雑誌編集部  
編集委員：宮入 烈，福田 冬季子，坂口 公祥，大石 彰，飯嶋 重雄（編集委員長）

浜松医科大学小児科学雑誌 第4巻 第1号  
2024年 3月 15日 発行  
発行者：浜松医科大学小児科学雑誌編集部（発行責任者 宮入 烈）

浜松医科大学小児科学雑誌編集部  
〒431-3192 浜松市中央区半田山 1-20-1  
浜松医科大学小児科学教室内  
メールアドレス：Ped\_Journal@hama-med.ac.jp

表紙デザイン：漆畑 伶