

第 143 回山口県医師会生涯研修セミナー 平成 28 年度第 4 回日本医師会生涯教育講座

と き 平成 29 年 2 月 26 日 (日) 10:00 ~ 15:30

ところ 山口県総合保健会館 2 階 多目的ホール

特別講演 1

「こどもの発熱～川崎病から自己炎症疾患まで～」

九州大学大学院医学研究院 成長発達医学分野教授 **大賀 正一**

[印象記：宇部市 福田 信二]



山口大学医学部小児科学教授から九州大学医学部小児科学教授に栄転された大賀教授に無理を言ってご講演いただいた。発熱、川崎病、自己炎症性疾患について話された。

発熱の仕組みは、微生物由来の毒素などが単球、マクロファージ、血管内皮細胞などを刺激することによって発熱性サイトカインが出て、受容体に作用して、視床下部血管内皮細胞から PGE2 がでて、Glia 細胞を介して、熱産生と熱放散の抑制から発熱が起こる。一方、TLR (toll like receptor) を中心とする自然免疫受容体を介して、直接視床下部の血管内皮細胞を刺激することにより PGE2 がつくられる経路がわかってきた。細胞内外のパターン認識受容体 (TLR) によって認識して、主に NFkB を介する炎症性サイトカイン、発熱性サイトカインを産生する経路と、もう一つは IRF3,7 を介して INF α 、抗ウイルスに関わる、二つの経路がある。もう一つは、細胞の中にある外界からの物質に関しても、TLR を通じて炎症を惹起するインフラマソームという炎症を惹起する物質から炎症性サイトカインを出す。細胞の外と中とで同じような認識機構がある。最近もっとわかったのは、インフラマソームそのものがセンサーとして、いろんな活性化物質も、ウイルスも、バクテリアも、PAMP や DAMP も、化合物としては尿酸も、インフラマソームを介して炎症が起こる。子どもの熱を考えると、成因として遺伝要

因と環境要因があるが、最近自己炎症性疾患が見つかってきた。この疾患は単一遺伝子異常で熱が出てくる疾患である。若年性の特発性関節炎 JRA や JIA などの疾患もある。また、熱が出て困るのは川崎病。さらに、感染症、薬剤アレルギー (ステイブンス・ジョンソン) による発熱がある。治療を考えると、感染症については抗菌剤、抗ウイルス剤、予防接種があり、他方、免疫の制御にはステロイドや免疫抑制剤など非特異的なものがあり、最近はいずれかをターゲットにする生物学的製剤が出てきている。川崎病ではガンマグロブリン大量療法 (IVIg) が効く。

川崎病は、冠動脈病変を合併して突然死を起こす全身性急性一過性炎症性疾患である。赤ちゃんが炎症を起こし、口が赤くなり、イチゴ舌になり、目が充血する、そして発疹が出て、手足はぱんぱんになるという 6 症状がでる。治療は IVIg とアスピリンの内服を用いる。発症 9 日までに IVIg を投与しないといけない。これで冠動脈病変がほとんどなくなり、後遺症が残らないが、5 人に 1 人は効かない。インフリキシマブのような TNF 阻害剤がやっと承認された。川崎病は 1 歳未満にピークがあり、罹患率は毎年上昇しているが、IVIg がいきわたって、心障害の後遺症が減少し、現在 2.8% になっている。冬と夏に多く、秋に少ないという季節性があることが、感染症であることを示している。何をしても熱が下がらない場合、

最終的には血漿交換をする。原因はわかっていない。世界的には三つのモデルマウスがある。九州大学の小児科の波田先生が作ったモデルマウスがあり、FK565 とペプチドグリカンの合成標品をマウスに打つと冠動脈炎が起こる。これはマウスの microbe-associated molecular pattern (MAMP) を誘導するものである。腸内細菌が関わっている可能性がある。現在のところ環境因子として、微生物と宿主があり、遺伝的な要因でおこりやすい組織障害や自然免疫を刺激することによって獲得免疫を刺激する、このようなことが関わり合うことによって川崎病が起こると考えている。Cytokine profile を見ると、川崎病の急性期には単球・食細胞系の自然免疫系が活性化しているが、特異的な免疫を司る T 細胞系は抑制を受けている。治療の抵抗例は T 細胞の抑制が不十分である。川崎病の患者で血球貪食症候群にスイッチしてしまった症例、6 週の赤ちゃんの川崎病で IVIG 不応例の経験からモノオカイン系のサイトカインから T 細胞系の活性化によるサイトカインに病態がシフトすることが問題だと考えられる(シクロスポリンを使って成功した)。山口県全県の小児病棟と連携し、2003 年から 2014 年までの県内のデータベースを整えた。完全型 (5/6、6/6 という徴候のほとんどがそろっている場合)、不応例、IVIG を使用していない例に分けて解析すると、完全型は増えておらず、非使用例も増えていないが不応例が増えている。不応例で完全型が増えており、インフリキシマブ、ステロイドの使用例が増えている。川崎病 1,487 例で初回 IVIG 使用例が 1,309 例、1 回で奏功 (1,087 例) し、ステロイドを併用したもの (9 例) は冠動脈病変は 0 例であるが、不応例で追加の IVIG が必要な例にステロイドが入るとかなりの率で冠動脈系病変が出てくる (27 例中 10 例)。ステロイドはできるだけ最初使わずに、IVIG から入って、効きにくければ、もしステロイドが入っていれば、すぐにやめてインフリキシマブに移った方がいい。

自己炎症性疾患 (autoinflammatory disease) は、Toll like receptor (TLR) を中心とする自然免疫の異常によって起こる。子供の発熱を見ると感染症、白血病などの腫瘍、膠原病などの自己免疫疾患と、もう一つが自然免疫系の異常である自

己炎症性疾患である。現在 300 近い原因遺伝子疾患群がわかってきている。もともとは周期的に発熱を起こす周期発熱症候群があり、地中海熱や Hyper IgD のようなものがあった。ところが広い意味で見ると周期性に発熱をおこすものには、たとえば、Cytrotic Neutropenia、21 日周期で好中球が少なくなり、周期的に感染症を起こすので熱がでる。そうではなくて、たとえばベーチェット病や、クローン病やブラウ症候群は自然に炎症が起こってくる疾患である。子どもの炎症性腸疾患は大人とは違い、特に 2 歳未満は原発性免疫不全症の患者さんがほとんどである。たとえば、Wiskott-Aldrich 症候群で、IL-10 の欠損群で、原発性免疫不全症がベースにあり、そっくりな炎症性腸疾患が起こっている。自己炎症性疾患に 5 つのメジャーな疾患がある。PFAPA は遺伝性でなく、周期性発熱、アフタ性口内炎、扁桃炎が起こり、首のリンパ節が腫れてくる。成長発達に問題はない。抗アレルギー剤、シメチジン、ステロイド、扁桃摘出が有効。家族性地中海熱は単峰性発熱、漿膜炎、精巣炎、髄膜炎、常染色体劣性遺伝、遺伝子は MEF V。コルヒチンの予防内服で発作が消失。高 IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症) は発熱が 4 ~ 6 日続き、頸部リンパ節が腫れる。常染色体劣性遺伝。完全酵素欠損ではメバロン酸尿症になる。検査で IgD が高い。治療はスタチン、TNF 阻害剤、IL-1 阻害剤。TRAPS (TNFR-associated periodic syndrome) は 7 日以上高熱が続き、腹痛、嘔吐、眼周囲の浮腫、筋肉痛、痛む発疹が特徴。IgD が正常で IgA が高値、間歇期の sTNFR1 が低値。常染色体優性遺伝。責任遺伝子は TNFRSF1A。治療はステロイド、TNF 阻害剤 (エタネルセプトを使う。インフリキシマブは無効)、IL-1 阻害剤。CAPS (Cryopyrin-associated periodic syndrome)、常染色体優性遺伝、責任遺伝子 NLRP3。三つの表現型があり、6 か月未満で発症する新生児の重症型の NDMID、もう少し年齢がたってから起こってくる MWS、刺激が入ると起こる FCAS (家族性寒冷蕁麻疹)。発熱、無菌性髄膜炎、ブドウ膜炎のような眼の症状、かゆくはない発疹 (好中球浸潤)。治療は IL-1 阻害剤。

短い期間であったが山口大学在籍中の仕事も含め、最先端のお話をさせていただいた。

特別講演 2

「発育期腰部疾患の確定診断と低侵襲治療
～非特異的腰痛の病態～」

徳島大学大学院医歯薬学研究部運動機能外科学教授 西良 浩一

[印象記：防 府 田 中 浩]



腰痛の 85%は原因が特定できない非特異的腰痛に分類される、と述べた論文がよく引用されていますが、これは整形外科医ではなく Family physician である Dr. Deyo が報告したものです (Deyo RA, Weinstein JN. N Engl J Med, 2001)。非特異的病名の診断は確定診断追究をあきらめた時につけられるものです。ある報告では、一般整形外科医である前医の診断では、非特異的腰痛は 13 例、18.9%であり、続いて脊椎専門医の診断によると、13 例のうち初期分離症 5 例、椎間板性腰痛 3 例、椎間関節炎 2 例、骨端輪骨折と椎間板ヘルニアがそれぞれ 1 例と診断され、非特異的腰痛は 1 例、1.4%となっていました。すなわち、日本の整形外科医であれば腰痛の 80%が診断可能であり、さらに、腰痛専門医が適確な身体所見に基づく画像診断を行えば (CT、MRI、各種ブロック)、腰痛の pain generator はほぼ特定することができると思われます。

腰椎運動 (屈曲・伸展) には回転中心があり、前方構成体 (椎間板・終板・椎体・椎体骨端輪 (小児)) と後方構成体 (椎間関節・椎弓・棘突起・関節突起間部・椎弓根) に分けられます (図 1)。腰痛診断の基本原則は、回転中心より前方要素が障害されると屈曲時痛、回転中心より後方要素が障害されると伸展時痛が生じるということです。屈曲時痛を来す代表的疾患として腰椎椎間板ヘルニアがあります。腰椎椎間板ヘルニアは腰椎屈曲により椎間板が圧迫され、髄核が突出あるいは脱出し、腰の神経が刺激されることにより症状が生じる疾患です。前屈時痛の代表的な疾患で、働き盛りの腰痛の主因であり、腰痛に加え、下肢痛・しびれ、筋力低下なども出現します。仰向けに寝た状態で症状がある方の足を、膝のうらを伸ばしたまま少しずつ挙げていった時、座骨神経痛が強

まり途中で挙げられなくなったら診断根拠の一つとなります。

21 世紀の内視鏡手術として、Percutaneous Endoscopic Discectomy (PED) があげられます。この方法は帝京大学溝口病院の出沢 明 元教授により 2003 年にはじめて日本に導入されました。これは局所麻酔で行い、横腹に 8mm の切開を入れ、内視鏡でヘルニアを摘出するものであり、1-day surgery も可能です。一般的術後経過としては、術後 1～2 時間で歩行開始、1～4 日後で退院、軽作業は退院後すぐ、重労働は 2 か月後、スポーツ復帰は 6～8 週後に可能となります。これまで 14 名の様々なスポーツ選手の高校生に PED を行いました。

症例は、高校 3 年生、野球のピッチャーで、野球推薦で名門大学に進学決定となった方です。椎間板ヘルニアと discal cyst で半年間変化なく、局所麻酔 8mm 切開で Transforaminal PED を行いました (Jha, Sairyo et al. CRO 2015)。術直後より下肢痛消失し、術後 2 か月より野球を再開しました。

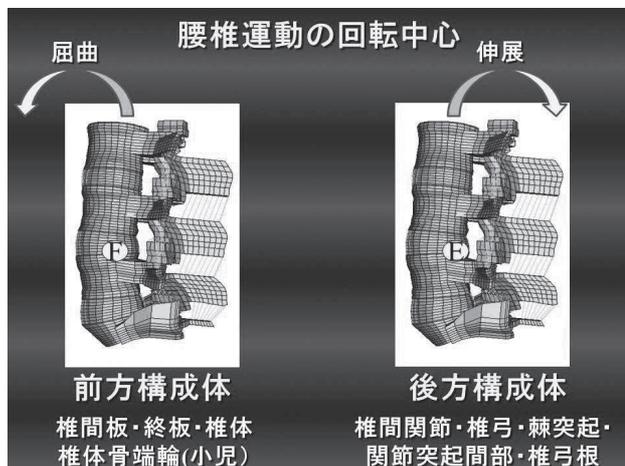


図 1

次の症例は高校 2 年生の 16 歳女性、主訴は腰痛、下肢痛、下肢麻痺で、スポーツは幅跳び（県代表レベル）です。2 月に陸上練習中、腰痛と左下肢痛が出現し練習不能となり、徐々にしびれが悪化、筋力低下も加わり、近医で MRI にて腰椎椎間板ヘルニアと診断されました。早期スポーツ復帰を希望し、当院を受診されました。診察上、左下肢不全麻痺が明らかで、PED を行いました。術後腰痛・下肢痛消失し、下肢麻痺も完全回復、術後 4 週よりジョギング、術後 6 週より幅跳び、術後 7 週でインターハイ、術後半年、中国大会でシーズンレコードを出しました。

PED 後、同一レベル再発例に対する同一アプローチで摘出した症例を提示します。32 歳、プロハンドボール選手で、局所麻酔で Transforaminal PED 法（手術時間：45 分、出血量：極少量）施行、手術後 8 週間のコンディショニング後、完全復帰、2014 年 4 月全日本代表メンバー復帰、2014 年 12 月全日本選手権で優勝しました。ところが、2015 年 2 月ジャンプの着地時に強い腰痛（初回術後 1 年半）を来し、初回手術と同様、局所麻酔下 Transforaminal 法を選択、術後 2 か月で復帰、4 か月で全日本代表へ復帰しました。PED 後の PED は、硬膜外の癒痕も少なく比較的容易に再手術が可能でした（Kazuta Yamashita et al. J Med Invest 2016）。このように腰椎椎間板ヘルニアに対する Transforaminal PED 法は局所麻酔、8mm 切開で行う世界最小侵襲内視鏡手術であり、スポーツへの早期復帰が可能です。

屈曲時痛を来す代表的疾患で発育期特有の病態とは何でしょうか。一般的に腰椎椎間板ヘルニアは高校生以降に起こり、中学生はなりにくいと言われています。患者は 15 歳、発育期の男子、サッカー選手（キーパー）で主訴は腰痛、両下肢痛です。MRI で見ると、一見腰椎椎間板ヘルニアですが、CT で 椎体骨端輪骨折が認められました。3 か月の保存療法で疼痛が消失、剥離骨片の椎体との癒合が得られました。腰椎椎間板ヘルニアは自然消退しますが、椎体骨端輪骨折は残存するので、ヘルニアに比べ手術適応となることが多くみられません。発育期でヘルニアが疑われたら CT を撮ることが重要です。

ただ、保存法で加療した際の問題点として脊柱管狭窄があります。この症例は小学校 6 年、12 歳女子のフィギュアスケート選手。フィギュアの練習中（6 年生の 11 月）に腰痛が出現、2 週後強い右臀部痛が生じ、授業も受けられなくなりました。MRI により LDH と診断、安静を指示されましたが、2 週間の安静でも全く疼痛改善が得られず、精査目的で紹介受診となりました。初診時 MRI で L5/s レベルで硬膜管の強い圧迫を認め、初診時 CT にて S1 頭側終板骨端輪（剥離）骨折と診断しました。腰痛は屈曲・伸展時とも増強し、両下肢痛も強く（右>左）、SLRT 20 度 + /20 度 + FFD 36 cm（通常はとてもやわらかい -30cm）でした。Damen Corset にて局所安静、スポーツ中止、3 か月で腰痛・下肢痛消失し、タイトネス改善後、フィギュア復帰としました。発症後 9 か月で、FFD 0cm、SLRT 70 度 /90 度、フィギュア復帰、発症後 12 か月の MRI で著明な脊柱管狭窄が遺残、フィギュアを行うほどの柔軟性獲得には至らず（FFD 0 cm）、中 1 の冬引退となりました。このように発育期骨端輪骨折は、診断には CT が不可欠であり、自然吸収しないため手術を必要とすることが多く、保存法で加療すると脊柱管狭窄とハムストリングス・タイトネスが残る、という特徴があります（Miyagi et al. J Med Invest 2014）。

子供の腰痛の 80% は伸展時痛です。伸展時痛を来す代表的疾患に腰椎分離症があります。分離症の子供さん達は多いのですが、分離症でもコンディショニングを行えばトップアスリートになれますよ、と常々言っています。腰椎分離症は日本人の 5.9%（男性 8% : 女性 4%）、すなわち約 700 万人の日本人が罹患していると言われています（Sakai and Sairyō SPINE 2009）。これはスポーツ障害の一つで、発育期に生じる疲労骨折です。学校スポーツにおける腰椎分離症の頻度は、MRI based Diagnosis で小学生 46%、中学生 45%、高校生 30%（徳島県阿波市 さかまき整形外科調査：N=152）でした。学校スポーツで、2 週間以上腰痛が続く場合、半数近くが分離症の腰痛である！（Sairyō and Sakamaki, Spine Week 2010 in Sapporo）といえます。

腰椎分離症における腰痛発現の病態には疲労骨折によるものと滑膜炎によるものに分けられます

が、これは STIR-MRI (T2 脂肪抑制) を撮らないと見えてきません。疲労骨折性腰痛の治療は、骨癒合の可能性があるため、硬性装具でスポーツを休止します。すなわち、腰痛対策が同時に骨癒合のための治療となるわけです。硬性体幹装具は、体幹の伸展と回旋を制御できる骨癒合目的には有効な装具です。症例は野球部の 8 歳男子ですが、右：進行期、左：初期分離がみられ、6 か月の装具療法で骨癒合が得られました。成長期の分離症の対処で重要なのは、保存療法により骨癒合が得られるか得られないかの見極めです。疲労骨折の進展過程は CT 画像により初期、進行期、終末期に分けられます。進行期の場合は、MRI で椎弓根の浮腫がある場合とそうでない場合に分かれます。この 4 期に分けて癒合率・癒合期間について検討したところ、初期および椎弓根の浮腫がある進行期では、癒合率・癒合期間がそれぞれ 94%・3.2 か月、64%・5.4 か月でした (図 2、Sairyo et al. JNS SPINE 2012)。このように初期分離は保存法で癒合します (Sairyo et al. JBJS 2009; Sairyo et al. JNS-SPINE 2012)。そのためには初期分離を正確に診断することが重要であり、初期分離の正確な診断には STIR による隣接 pedicle の edema が重要です (Sairyo et al. SPINE 2006)。

終末期の滑膜炎による痛みは、腰痛のみで下肢痛を伴うことは稀とされています。また、腰痛は伸展で増強 (水腫が大きいと、屈曲でも腰痛) し、分離椎棘突起に局限した圧痛もみられます。この原因としては、偽関節となった慢性期にみられる

偽関節部の BURSITIS および連結した FACET の SYNOVITIS (The Communicating Synovitis、造影検査で Figure Eight Appearance として描出) と考えられています。この症例 (14 歳、男子、サッカー選手：徳島市) では MRI-T2 脂肪抑制で Communicating Synovitis of facet joint がみられました (Sairyo et al. Arch Orthop Trauma Surg., 2011)。ライトブレイス・RS (アルケア社製：2012/9/19 発売) という伸展防止装具は水硬性で背側のパッドがあり、その場で採型・装着可能で一週間待つ必要がありません。また、腰部の病態に合わせ rigidity を下げたステーへの変更 (面で受ける個対応・アルミ・プラスチック) も可能で有用です。

分離症はいつ・どこですべるのでしょうか？ すべり発生・進展と骨年齢との関係を見ると、Cartilaginous stage で 80%、Apophyseal stage で 11.1% すべり、Epiphyseal stage 以降ではほとんどすべらないことがわかりました (Sairyo et al. The Spine J 2001)。徳島大学の井形高明 元教授は終板すべり説を 1980 年代から提唱し、小児の分離症は椎間板ですべるのではなく終板ですべることを発表していましたが、まだ論争的でした (Ikata, Miyake, Morita, et al.(1996)Am J Sports Med)。そこで終板すべり説を力学的に証明するために、私はアメリカ・アイオワ大学に留学し新鮮子牛死体脊椎を使用したバイオメカニクスの実験を行い、発育期分離脊椎がすべる部位を調査しました。その結果、分離脊椎がすべる部位は成長軟骨板であることが証明され、井形の終板地滑り説は正しく、発育期での分離すべり症は大腿骨頭すべり症などと類似の疾患であることがわかりました (Sairyo, Goel et al.(1998)SPINE、Kajiura, Sairyo, Goel et al.(2001)SPINE、Konz, Goel, Sairyo et al. (2001) SPINE)。また、この現象は in vivo でも証明され、幼若脊椎では椎間板変性がなくともすべることがわかりました (Sakamaki et al.(2003)Spine)。分離脊椎症は成長軟骨板でのすべりですので、小学生はすべり可能性が高いのですが、高校生ではすべりませんが、女の子の方がすべりやすいので、注意が必要です (Takao, Sakai, Sairyo et al. J Medical



図 2

Investigation. 2010)。

アスリートにおける腰痛治療のゴールは腰痛の克服ではありません。タイトネス克服が真のゴールです。これは八王子スポーツ整形外科の腰椎分離症のデータ（2006～20歳未満 確定診断のついたもの）ですが、131名（男性：84%、女性：16%）のうち再発して再来院したのが12例（男性11名 女性1名）、それらのうち11例でタイトネス陽性でした。すなわち体がかたい子供は腰痛が再発しやすいので要注意！ということです。腰痛で受診する子供たちは硬い！何とかしなければ！日本のこどもを柔軟にしなければ！と思っています。現在注目して取り組んでいる部位は、1：ハムストリングス、2：大腿四頭筋、3：下腿三頭筋です。タイトハムがあると骨盤回転が制限され、運動中の体幹への負担が増大します。タイトハム克服のためにはジャックナイフ・ストレッチが効果的です。これは Active Static Stretch で、Quad の収縮により Hamst が弛緩する筋の生理的反射である Reciprocal Inhibition（相反抑制）を巧みに利用したストレッチです。18名の発育期分離症患者において4週間で平均17cmの柔軟性を獲得することができました。この相反抑制を使った active stretching による肉体改造はハムストリングスや大腿四頭筋には有効ですが、アキレス腱にはやや効果が劣ると報告されています（Sato, Mase, Sairyo. J Med Invest 2017）。子供の腰痛（学校スポーツ）の多くは保存法で治療する疾患であり、それには下肢のタイトネスを克服することが重要で、また、柔軟な身体は障害予防にもなります。

最後に当院で行っている内視鏡手術の最前線を紹介します。77歳男性、腰部脊柱管狭窄症（L4/5 lateral recess stenosis）で全身麻酔での手術が予定されていましたが、全身状態不良のため、麻酔科よりストップがかかり手術はできませんでした。このような症例のために私は Transforaminal Ventral Facetectomy（拡大 foraminoplasty）を考案しました。つまり、局所麻酔で PED system を使って、腹側の Facet が完全切除されれば、lateral recess stenosis は解決できるはずであり、同時に foraminal stenosis も解決すると考えました。Fresh cadaver study で行ったところ、PED

で Ventral Facetectomy（拡大 foraminoplasty）が技術的に可能でした（Sairyo et al. J Med Invest 2017）。これは Percutaneous Endoscopic Ventral Facetectomy の症例ですが、1時間20分、出血時間少量、合併症なし、局所麻酔で完了しました。このように全身麻酔がかけられない高齢者の狭窄症は局所麻酔で Percutaneous Endoscopic Ventral Facetectomy を行うことが可能です。

その他

午後からは山口県医師会勤務医部会の企画でシンポジウムが開催された。

シンポジウム

「医療事故調査制度—医療安全のために—」

1. 基調講演

座長：山口県医師会勤務医部会長 前川 剛志

医療事故調査制度—医療安全のために—

山口県医師会専務理事 林 弘人

2. シンポジウム

座長：

山口県医師会勤務医部会企画委員長

内田 正志

山口県医師会理事

中村 洋

シンポジスト：

岩国医療センター 副院長 牧野 泰裕

リスクマネージャー 藤岡 雅子

山口県立総合医療センター 顧問 山下 哲男

リスクマネージャー 木原 雅子

山口労災病院 副院長 矢賀 健

リスクマネージャー 河本 乃里

下関医療センター 副院長 坂田晃一郎

リスクマネージャー 高野 和恵

コメンテーター：

山口大学医学部附属病院

医療安全推進部副部長 山口 道也