

## 論文内容の要旨

小児の噴門形成術後のダンピング症候群：持続血糖測定器による食後低血糖の評価  
(小田翔一, 塩畑 健, 田金星都, 西見早映子, 浮津真弓, 千田勝一,  
佐々木美香, 水野 大)  
(岩手医学雑誌 67 巻, 4 号 平成 27 年 10 月掲載 (予定))

### I. 研究目的

胃食道逆流症に対する Nissen 噴門形成術の合併症として、食後 1~4 時間に低血糖をきたす後期ダンピング症候群 (late dumping syndrome, 以下 LDS) がある。小児の胃食道逆流症は乳児や重症心身障害児に多いため、噴門形成術により LDS をきたしたとしても低血糖の自覚症状を訴えることができず、他覚症状も見逃されていたことが指摘されている。このため、我々は LDS の予知にブドウ糖負荷試験 (glucose tolerance test, 以下 GTT) が有用であることを報告した。最近、持続血糖測定器 (continuous glucose monitoring, 以下 CGM) がハイリスク新生児や乳幼児に用いられるようになった。本研究では、胃食道逆流症に対して噴門形成術を施行した小児を対象に、CGM を使用して LDS による低血糖の発生率を検討し、また、GTT の結果と比較することを目的とした。

### II. 研究対象と方法

本研究は岩手医科大学倫理委員会の承認を得て行なった。

#### 1. 対象

2004 年 1 月から 2013 年 12 月までの間に胃食道逆流症の診断で当附属病院小児外科において Nissen 噴門形成術を受けた 43 例のうち、県外居住例、所在不明例、死亡例、血糖に影響する薬剤を使用中の例を除外した 20 例を対象とした。入院時カルテから手術時年齢、術後期間、性別、基礎疾患について調査した。

#### 3. CGM による血糖測定

CGM には iPro2 (Medtronic 社, 米国) を使用した。これをかかりつけ病院の外来か、施設に入院中であればベッドサイドで装着し、通常の生活を送りながら 5~7 日間測定することにした。CGM の較正のため、血糖測定を 1 日 4 回、家族または介護者に依頼した。この際に、生活環境、食事の種類、食事の摂取方法、食事にかかった時間、食後の低血糖の徴候について、記録用紙に記載してもらった。測定終了後、iPro2 から解析ソフトにデータを出力し、血糖値の 5 分毎のグラフと最高値、最低値、平均値および標準偏差を得た。また、血糖変動域の平均振幅 (mean amplitude of glycemic excursions, 以下 MAGE) を求めた。

#### 4. GTT による血糖測定

GTT は CGM 装着前の同日に行った。1.75g/kg のブドウ糖の負荷前と負荷後 10 分, 20 分, 30 分, 60 分, 120 分, 180 分に静脈留置針から採血した。GTT で低血糖を示した場合には、LDS への介入として、経口摂取児には食間に甘いジュースやお菓子を摂るよう、胃瘻注入

児には注入時間を長くするよう指導した。

#### 5. 低血糖の定義

低血糖は60mg/dl 未満と定義した。

#### 6. 統計解析

2群間の比較にはMann-Whitney検定またはカイ2乗検定を用いた。低血糖の関連因子解析は、低血糖の有無を従属変数に、前述の臨床因子を独立変数にして、ステップワイズ多重ロジスティック分析で行なった。解析にはIBM SPSS Statistics (ver. 21.0, エス・ピー・エス・エス, 東京) を使用し、有意水準を  $p < 0.05$  とした。データは中央値 (範囲) で表した。

### III. 研究結果

#### 1. 対象の特徴

対象の調査時年齢は11歳(1歳~23歳), 術後期間は7年(5日~10年), 男が9例(45%), 基礎疾患は染色体異常2例, 先天性食道裂孔ヘルニア4例, 知的障害を合併した脳性麻痺14例であった。

#### 2. CGMによる血糖測定

CGMの装着期間は5.5日(4日~7日)であった。食後4時間以内に低血糖を示したのは7例(35%)で、その頻度は1~3回であった。しかし、いずれの症例でも低血糖徴候を認めたとする記載はなかった。低血糖群と非低血糖群との比較では臨床因子に有意差を認めず、低血糖の有意な関連因子も選択されなかった。夜間の低血糖が7例(35%)に観察された。

#### 3. GTTの結果

GTTで低血糖を示したのは6例(30%)であった。このうちCGMでも低血糖となったのは2例であった。GTTの低血糖群と非低血糖群との比較では、GTTの低血糖群で夜間低血糖が有意に少なかった ( $p = 0.04$ )。

### IV. 結 語

CGMは小児期噴門形成術後のLDSと夜間低血糖の評価と管理に今後用いられるべき有用な方法と考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

### 論文審査担当者

主査 教授 松本 主之 (内科学講座：消化器内科消化管分野)

副査 准教授 水野 大 (外科学講座)

副査 准教授 遠藤 幹也 (産婦人科学講座：臨床遺伝子科)

胃食道逆流症に対する噴門形成術後の小児は後期ダンピング症候群を高率に合併するが、無症状のため見逃されることがある。本論文の目的は、噴門形成術後の小児におけるブドウ糖負荷試験 (GTT) と持続血糖測定 (CGM) を施行し、低血糖診断における CGM の有用性を検討することである。岩手医科大学附属病院小児外科で Nissen 噴門形成術を受けた 20 例 (年齢 1~23 歳、平均 11 歳) を対象に GTT を施行し、その翌日より 5~7 日間 CGM による血糖測定を行った。低血糖 (血糖値 60mg/dl 未満) の出現率を GTT と CGM で比較し、低血糖に関する臨床的要因を検索した。CGM では 7 例で食後低血糖が認められたが、食後低血糖の有無による臨床像に差はなかった。さらに CGM により、食後低血糖 7 例中 4 例に加えて非食後低血糖の 3 例の計 7 例で夜間低血糖が診断された。一方、GTT では 6 例で低血糖が認められ、うち 4 例は CGM における食後ないし夜間低血糖はなかった。以上より、GTT と CGM を併用することで、噴門形成術後の小児において低血糖診断の感度が上昇すること、GTT による低血糖確認後の食事指導で低血糖を回避できることが示唆された。

本論文は、噴門形成術後の小児における後期ダンピング症候群の有病率が極めて高いことを科学的に検証した論文であり、今後の臨床応用の可能性を示唆する貴重な研究報告といえる。学位に値する論文である。

## 試験・試問の結果の要旨

小児噴門形成術における後期ダンピング症候群の病態生理、CGM における血糖測定のメカニズム、データ解析における統計学的手法、結果の解釈について試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考ええる。

## 参考論文

- 1) 早産児の便中 eosinophil-derived neurotixin の経時的測定とその影響因子解析 (塩畑 健 他 4 名と共著)  
岩手医学雑誌, 66 巻, 4 号 (2014): p163-170.
- 2) *In vitro* ability of a novel system for neonatal extracorporeal renal replacement therapy with ultra-small volume circuit for removing solutes  
(超低容量回路を使用した新規の新生児用体外循環型腎代替療法システムの生体外検討) (西見早映子, 他 5 名と共著)  
Journal of Iwate Medical Association, 67 巻, 4 号 (2015): 10 月掲載予定