

## 低体温で誘発される膵炎を反復した重症心身障害児の1例

<sup>1</sup>東京女子医科大学医学部小児科学<sup>2</sup>東京女子医科大学八千代医療センター消化器内科

カブラキヨウイチロウ	イトウ	ヤスシ	ナカツカサ	ヒデツグ	キシ	タカユキ	コムラ	キヨミ
鎗木陽一郎 <sup>1</sup>	伊藤	康 <sup>1</sup>	中務	秀嗣 <sup>1</sup>	岸	崇之 <sup>1</sup>	古村	聖美 <sup>1</sup>
カラキ	カツジ	フナツカ	マコト	ニシノ	タカヨシ	オオサワ	マキコ	
唐木	克二 <sup>1</sup>	舟塚	真 <sup>1</sup>	西野	隆義 <sup>2</sup>	大澤	真木子 <sup>1</sup>	

(受理 平成25年1月16日)

## A Child with Severe Motor and Intellectual Disabilities Presenting with Recurrent Pancreatitis Induced by Hypothermia

Youichiro KABURAKI<sup>1</sup>, Yasusi ITO<sup>1</sup>, Hidetsugu NAKATSUKASA<sup>1</sup>,  
Takayuki KISHI<sup>1</sup>, Kiyomi KOMURA<sup>1</sup>, Katsuji KARAKI<sup>1</sup>,  
Makoto FUNATSUKA<sup>1</sup>, Takayoshi NISHINO<sup>2</sup> and Makiko OSAWA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine<sup>2</sup>Department of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center

A 15-year-old female patient presented with severe motor and intellectual disabilities (SMID) complicated with profound mental retardation, epilepsy, rigospastic quadriplegia, and hydrocephalus. She developed the first episode of pancreatitis at the age of 6. We believed that the patient's pancreatitis was induced by the administration of valproic acid, and therefore, we stopped its administration. At the age of 9, the patient suffered a relapse of pancreatitis. Subsequently, pancreatitis relapsed 9 times until now. The patient had central persistent hypothermia complicated with SMID and showed extremely low body temperatures of 33-34°C in winter. Her pancreatitis mainly occurred in winter, and after failing to keep her body temperature above 34°C following exposure to cold, we assumed that her pancreatitis was induced by hypothermia. The mechanism by which hypothermia induces pancreatitis in a child with SMID is not definitely known. However, accidental hypothermia resulting from cold exposure, therapeutic hypothermia, and central hypothermia in children with SMID appear to cause acute pancreatitis. Her central hypothermia was due to disturbances of the hypothalamus as indicated by the finding of over-response of a peak thyrotropic hormone-releasing hormone (TRH) value on a TRH test and premature thelarche. In hypothermia, TRH secretion generally increases. The effectiveness of a TRH analogue in the treatment of pancreatitis was reported in an experiment performed in rats with damaged pancreases, indicating the relation of TRH and pancreatitis. We hypothesized that the secretion of TRH, normally induced by hypothermia, was disturbed by the dysfunction of the hypothalamus. Therefore, the patient's repetitive pancreatitis may be caused by the failure of TRH to protect the patient.

**Key Words:** recurrent pancreatitis, severe motor and intellectual disabilities (SMID), hypothermia, thyrotropic hormone-releasing hormone (TRH), child

## 緒 言

小児の膵炎の原因として最も多いものは外傷であり、以下、全身性炎症性疾患 (Reye 症候群, 川崎病, 炎症性腸疾患, 全身性エリテマトーデスなど), 薬剤

性, 感染症 (Epstein-Barr ウイルス, ムンプスウイルスなど), 胆道系閉塞性疾患, あるいは膵構造異常などが挙げられる<sup>1)</sup>。神経発達障害児において中枢性低体温症が急性膵炎の原因となることも報告されてい

る<sup>2)</sup>。今回我々は、低体温で誘発される膵炎を反復した重症心身障害児の1例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

### 症 例

**患者：**重度脳障害（大島分類1）の15歳女子。

**家族歴：**肝・胆道・膵疾患、高脂血症の家族歴なし。

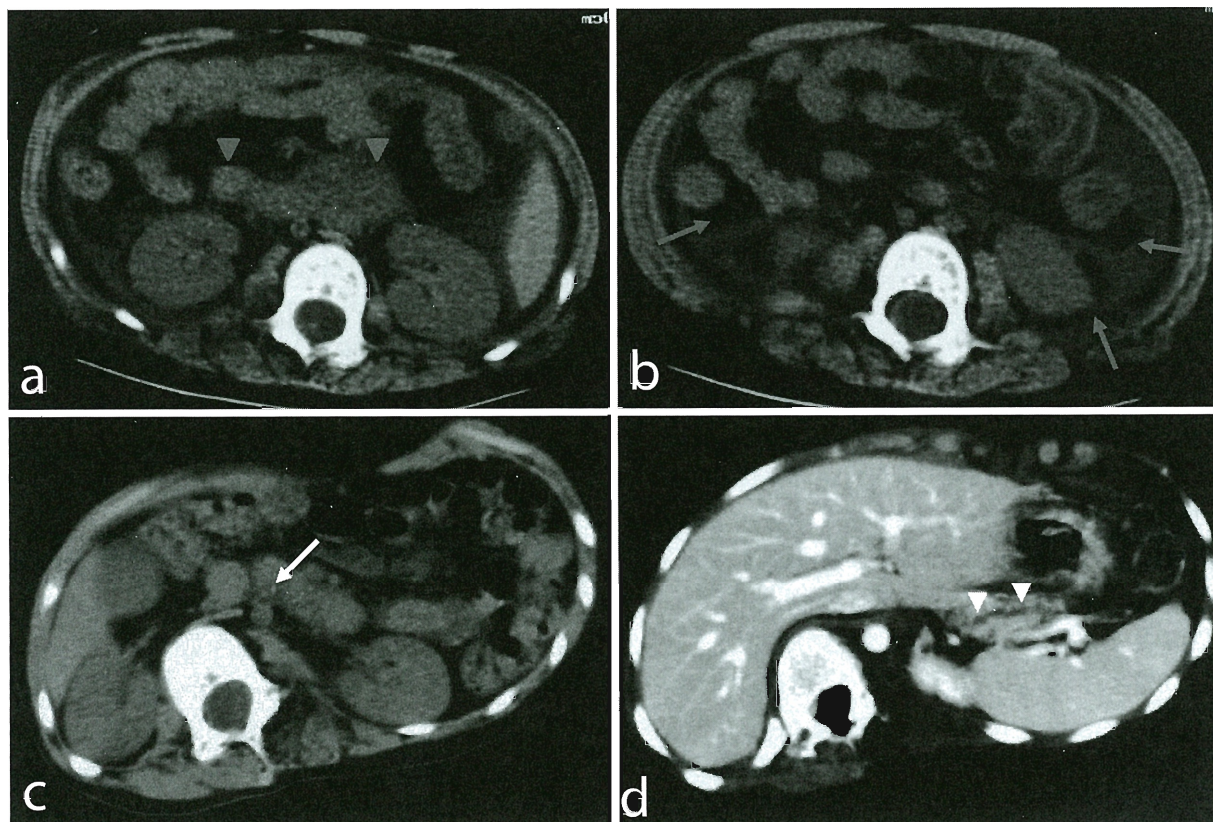
**既往歴：**在胎39週5日、骨盤位で出生した。出生体重3,920g、仮死なし。生後1ヵ月時、B群連鎖球菌（Group B streptococcus：GBS）による細菌性髄膜炎に罹患し、他院で加療されたが重度脳障害を後遺した。生後7ヵ月時以降、東京女子医科大学病院小児科にて経過観察中であるが、最重度知的障害、症候性全般てんかん、痙固縮型四肢麻痺、水頭症、中枢性低体温を合併症として持つ。6歳時に早発乳房と診断され、TRH負荷試験にてTSHは120分値の軽い遅延反応と頂値の過大反応を認めた。9歳時に恥毛が発生し、10歳で初潮を迎えた。

**臨床経過：**X年（6歳時）、気管支喘息大発作、肺炎で入院となり、入院6日目より集中治療室（intensive care unit：ICU）にて気管挿管のうえ人工呼吸管理となった。この間、経皮的動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）は90%以上を保ち、呼吸循環動態としては比較的安定していた。呼吸状態は徐々に改善し、入院15日目に抜管し、鼻口マスクによる非侵襲的陽圧換気を開始した。翌日より全身浮腫が出現し機嫌も悪くなり、入院17日目の血液検査にて白血球増加、

血小板減少、低アルブミン血症、CRP高値、プロトロンビン時間延長、FDP高値が認められ、アミラーゼは53U/Lであったが、リパーゼ872U/Lと高値であった（Table）。呼吸数は50回/分と呼吸促迫状態にあり、腹部は膨満していた。腹部エコーを施行し、大量の腹水を認めた。腹部単純CTにて膵の腫大（Figure a）、膵周囲を越えた炎症の波及ならびに後腎傍腔への腹水の貯留を認め（Figure b）、播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation：DIC）、全身性炎症反応症候群、呼吸不全、そして当時の「厚生労働省急性膵炎重症度判定基準とStage分類」（1999年）<sup>3)</sup>にて重症急性膵炎（Stage 2）と診断した。Nafamostat mesilate（NM）、heparin、抗菌薬投与にて治療を開始した。てんかん発作はvalproic acid（VPA）で制御されていたが、本剤による薬剤性膵炎を疑い中止した。全身状態良好となり、入院79日目に退院した。退院10日後の腹部エコーでは膵嚢胞や膵石灰化は認めず、リパーゼは正常化していた。退院当初は食事の脂肪を10g/日に制限していたが、経過良好のため退院2ヵ月後より普通食に戻した。その後も膵炎の再発はなく、X+3年3月をもって消化器内科での経過観察は一旦終了となった。（X+3）年4月（9歳時）、呼吸困難、腹部膨満を主訴に入院となり、ICUに収容された。腹壁の板状硬を認め、血中アミラーゼは144U/Lだが、リパーゼは3,488U/Lと高値であった。腹部造影CTにて膵体から膵尾部の腫大および膵管拡張が認めら

**Table** Laboratory data on admission for acute pancreatitis

1st onset				2nd onset				3rd onset			
Age	6 years	9 years	12 years	Age	6 years	9 years	12 years	Age	6 years	9 years	12 years
Complete Blood Count				Blood Chemistry							
White Blood Cell	20,060	4,380	1,910	Total Protein	5.1	7.1	5.5				g/dl
Neutrophil	86.0	76.9	91.0	Albumin	3.1	4.0	3.2				g/dl
Lymphocyte	10.6	19.9	7.5	AST	18	41	58				IU/L
Eosinocyte	0.1	0.2	0.0	ALT	9	90	273				IU/L
Red Blood Cell	281	441	349	LD	271	146	131				IU/L
Hemoglobin	8.3	12.8	10.5	Amylase	53	144	131				IU/L
Hematocrit	25.8	38.5	30.7	Lipase	872	3,488	1,727				IU/L
Platelet	8.9	7.1	2.8	Urea Nitrogen	4.2	11.7	6.8				mg/dl
Coagulation and Fibrinolysis				Creatinine	0.28	0.28	0.21				mg/dl
PT	27.6	12.8	13.4	Calcium	8.7	9.7	8.7				mg/dl
APTT	45.3	72	2.8	Glucose	74	116	129				mg/dl
Fibrinogen	280	245	252	Blood Gas Analysis			(Arterial)	(Venous)	(Arterial)		
FDP	138.9	35.8	35	pH	7.519	7.432	7.356				
D-dimer	>30	7.01	7.58	PO <sub>2</sub>	97.7	42.1	99.3				mmol/L
AT III	71	>130	>130	PCO <sub>2</sub>	47.6	52.3	45.8				mmol/L
Serological Test				Base Excess	15.3	9.9	0.6				mmol/L
CRP	18.02	5.02	14.24	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	39.1	35.2	25.9				mmol/L



**Figure** a, b; Plain abdominal computed tomography (CT) images taken when the patient was 6 years of age, showing enlargement of the pancreas with internal heterogeneity (gray arrow heads) and remarkable ascites in the space between the intestines and in the posterior pararenal extraperitoneal space (gray arrows).  
 c; A plain abdominal CT image taken when the patient was 14 years of age, showing calcification in the pancreatic parenchyma (white arrow).  
 d; An enhanced abdominal CT image showing dilatation of the pancreatic duct (white arrow heads).

れ、膵炎の再発と診断し、NM, ulinastatin を投与した。絶食、中心静脈栄養、経管栄養を経て膵臓食(脂肪 10g/日)を開始、その後脂肪制限を 15g/日以下に緩和し、入院 70 日目に退院した。退院後も膵臓食(脂肪 15g/日)を継続した。(X+6)年 1 月(12 歳時)、湿性咳嗽を主訴に当科救急外来を受診した。リパーゼ 1,727U/L, アミラーゼ 131U/L と高値であり、腹部単純 CT にて膵腫大、および膵周囲～右腎下縁にかけての腹水を認めた。重症急性膵炎(Stage 2)の診断にて絶食、補液、gabexate mesilate (GM) 投与を開始した。入院 3 日目に呼吸状態が悪化し、重症膵炎による急性呼吸窮迫症候群、DIC との診断で ICU 入室となり、人工呼吸管理となった。AT III 投与、血小板輸血を行った。呼吸状態は徐々に改善したが、血中リパーゼ値のみ 300~500U/L 台と高値が続いた。抜管後、入院 13 日目に一般病棟へ帰室し、血中リパーゼ値はただちに 100U/L 台へ低下した。

脂質制限を 15g/日に戻した後、入院 42 日目に退院となった。

本児は脳障害に伴う中枢性持続性低体温を合併しており、夏期は体温 35℃ 台、冬期は保温して 33~34℃ が平熱であった。3 回目の膵炎再発以降は、計 6 回膵炎を発症している。いずれも冬期から初春に集中し、15 歳の冬期には急性膵炎を 3 回反復した。学校や外出先の寒い環境で長時間過ごし、体温が 32~33℃ となり、保温しても 34℃ 以上に保てなかった後などに必ず膵炎が発症した。入院にて絶食、安静とし、補液を行った。凝固系の異常値を認めた場合には GM の投与を行った。(X+7)年 1 月(13 歳時)の膵炎再発時は著明な宿便を認め、グリセリン浣腸による排便後に膵酵素は速やかに正常化した。

(X+8)年 3 月(14 歳時)の入院時に腹部 CT を撮影し、CT では膵の石灰化(Figure c)と主膵管およ

び副膵管の拡張を認めた (Figure d). 石灰化は膵実質内にあるため反復する膵炎の原因とは考えなかった。

### 考 察

本症例では6歳時に膵炎を発症し、9歳時に再発し、以降計9回反復している。上気道あるいは下気道の感染症に引き続き膵炎を発症したこともあるが、明らかな感染徴候を伴わないことがほとんどであった。反復性膵炎の間欠期に血中トリグリセリドが一過性に300mg/dl前後まで上昇することもあったが、平時は100~150mg/dlで推移しており、高脂血症に誘発されるものではなかった。また膵炎発症時に血清カルシウム、リン、アルカリホスファターゼ値には異常はなく、末梢血好酸球数は概ね200/ $\mu$ l以下であり、膵炎の成因に結びつく所見はこれまでに確認はされていない。薬剤性膵炎の原因として最も報告が多いのはVPAである<sup>1)</sup>。VPAによる薬剤性膵炎ではアミラーゼは正常値であるがリパーゼが異常高値を示す症例が複数報告されている<sup>14)</sup>。本児はてんかんに対しVPAを内服していたが第1回の膵炎発症時に中止した。しかしその後も膵炎は繰り返され、VPAによる薬剤性膵炎以外の原因を考える必要があった。14歳時の腹部CTでは主膵管および副膵管の拡張が認められ (Figure d)、一方膵石灰化は認めるものの膵管内ではなく膵実質内のものであったため (Figure c)、膵炎を反復する原因とは考えなかった。MR胆管膵管撮影は3度行ったが、いずれも検査中に体動を伴い膵管の形態評価はいまだ不十分ではある。しかし、明らかな膵内石灰化の所見や占拠性病変は認めなかった。家族内集積は認めないが若年発症の再発性膵炎であり、膵嚢胞性線維症遺伝子 (cystic fibrosis transmembrane conductor regulator: *CFTR*)、カチオニックトリプシノーゲン遺伝子 (cationic trypsinogen: *PRSS1*)、膵分泌性トリプシンインヒビター遺伝子 (serine protease inhibitor Kazal type 1: *SPINK1*) などの変異による遺伝性膵炎は鑑別にあげる必要があるが<sup>5)</sup>、本症例では未検索である。

急性膵炎を発症させる原因の一つに低体温も知られている。路上生活者や独居老人などの偶発的な寒冷暴露による低体温症<sup>6)</sup>、低体温療法<sup>7)</sup>の合併症の一つとして急性膵炎が報告されている。重度の脳障害を伴う児における中枢性低体温<sup>8)</sup>、あるいは重度の頭部外傷に伴う低体温症の合併症として発症する急性膵炎の報告もある<sup>9)</sup>。本児は生後1ヵ月時のGBS髄

膜脳炎後より後遺症として中枢性低体温症を合併しており、夏期は暑さを避けて体温35°C台である一方、冬期は保温して33~34°Cと持続性の低体温を認めた。本児における計9回の急性膵炎のうち、最初の2回を除いて冬期から初春に発症した。学校や外出先で体温を長時間にわたり34°C以上に保てなかった後に必ず膵炎が発症していたこともあり、低体温の関与を疑った。初回および2回目の膵炎はともにICU収容時に発症した。当時は体温に関しては注目していなかったが、室温が低温に設定されており、体温を34°C以上に保つことができていなかったのは本児の冬期の状況と同様であった。また3回目の膵炎時は、ICUでは正常化せず300~500U/L台までしか下がらなかったりリパーゼ値が温かい一般病棟に入室後直ちに100U/L台に正常化したという事象もあった。重度の脳障害を伴う児において、中枢性低体温により膵炎を発症する機序については明確なことはわかっていない<sup>9)</sup>。低体温症の合併症の一つに凝固異常があり<sup>9)</sup>、凝固異常に伴う微小血栓による膵炎も考えられたが、本児の膵炎では凝固異常を認めない時もあり、すべてを説明はできない。ラットの膵臓を表面冷却し血中アミラーゼの上昇および膵外分泌系の機能の低下を示した研究で、Hiranoらは膵の冷却により微小循環が阻血され膵細胞が障害されたのではないかと考察している<sup>10)</sup>。本児の中枢性低体温は、TRH負荷試験のTSH頂値の過大反応や早発乳房などの存在より、視床下部の障害が示唆された。一方、低体温時には視床下部ホルモンであるTRHの合成分泌が促進することが知られている<sup>11)</sup>。本児では抗てんかん薬を内服していることもあり、定期的に血中TSH、遊離T3、遊離T4値は測定されていたが、低体温時や、膵炎発症時および間欠期を含めて一度も異常は認めてはいない。血中PRL値に関しては測定されておらず、今後膵炎再発時に確認していく予定である。慢性的に低体温を示す脳障害児者での内分泌学的検討では、全例で甲状腺ホルモン (T3, T4) 値は正常範囲内であったが、TRH負荷試験でTSH値の遅延反応を示し、視床下部障害が示唆されており<sup>12)</sup>、我々の症例も同様であった。そこで、TRHと膵炎の関係を文献的に考察した。

Yonedaらによる膵炎モデルラットを用いた研究で、TRH analogueの脳槽内への事前投与により、血中膵酵素は有意に低下し、膵組織細胞の細胞内浮腫や炎症所見も有意に抑制された<sup>13)</sup>。TRH受容体は視床下部および迷走神経背側核に存在し、迷走神経背

側核は膵臓を含む消化器に対して自律神経を介して制御している<sup>14)</sup>。横隔膜下の迷走神経を切除したラットで TRH analogue を用いて同様の実験を行った結果、膵酵素は著明な高値を示し、迷走神経経路は膵炎による障害を抑える作用に重要な役割を担っていることを証明した<sup>13)</sup>。また TRH analogue 脳槽内投与による迷走神経刺激により膵血流は増加することがわかっている<sup>15)</sup>。本児においては視床下部機能障害により体温低下時の TRH の合成・分泌が増加せず、TRH による膵臓の保護作用が働かないことが膵炎発症の機序を説明する仮説になりうると考えた。一方、静脈内に TRH analogue を事前に投与した膵炎モデルラットでの実験では、血中アミラーゼの上昇および膵組織細胞の障害の強さは TRH 非投与群と有意差は認めなかった<sup>13)</sup>。TRH analogue 静脈内投与は、脳槽内投与と比較して中枢神経系への移行が悪い可能性がある。TRH 内服などの事前投与では膵炎発症は予防できないのかもしれない。TRH 受容体は視床下部や迷走神経核以外にも膵臓、消化管などを含む全身の臓器に存在している<sup>16)</sup>。TRH が膵臓に直接作用するのであれば、TRH は反復する急性膵炎の治療や予防に一定の効果を示す可能性もある。

膵炎の治療として、低体温症については自宅でのホットカーペットの使用や、外出時には使い捨てカイロを多用し、重ね着や電気毛布などで体温を 34℃ 以上に保つように指導した。便秘が続くと腸管内圧が上昇し、Oddi 括約筋の収縮を来して膵液が鬱滞するため、急性膵炎を誘発しやすいと考えられる。Magnesium oxide を内服しつつ、適宜浣腸を行い、排便管理を行うようにした。第 4 回目以降の膵炎については、本児は GM を投与すると速やかに血清リパーゼ値が減少した。GM と類似した作用機序を持つ経口蛋白分解酵素阻害剤に camostat mesilate (CM) があり、その抗トリプシン作用が慢性膵炎の治療薬として利用されている<sup>17)18)</sup>。本児では非膵炎時の血清トリプシン値は正常範囲内で他の内分泌機能低下もなく、慢性膵炎の病態にはないが、今後低体温が増悪しやすい冬期に CM の内服を行うことで反復性膵炎の予防が可能であるかを検討したい。

### 結 語

低体温で誘発される膵炎を反復した重症心身障害児の 1 例を経験した。6 歳時に膵炎を初発し、以降現在までに計 9 回の膵炎を反復している。脳障害の合併症の中枢性低体温のため、冬期の体温は保温しても 33~34℃ であった。本児の膵炎は冬期から初春に

集中しており、学校や外出先で体温を長時間にわたり 34℃ 以上に保てなかった後に発症していたので、低体温の関与を疑った。本児の中枢性低体温は、TRH 負荷試験の結果や早発乳房などの存在より、視床下部の障害が示唆された。低体温時には TRH の合成・分泌が促進することが知られている。また、TRH と膵炎に関しては、膵炎モデルラットに対する TRH analog の有効性が報告されている。本児においては視床下部機能障害により体温低下時の TRH の合成・分泌が増加せず、TRH による膵臓の保護作用が働かないことが、膵炎発症の機序を説明する仮説になりうると考えた。

開示すべき利益相反状態はない。

### 文 献

- 1) Nydegger A, Couper RT, Oliver MR: Childhood pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* **21**: 499-509, 2006
- 2) Hauer JM: Central hypothermia as a cause of acute pancreatitis in children with neurodevelopmental impairment. *Dev Med Child Neurol* **50**: 68-70, 2008
- 3) 小川道雄, 広田昌彦, 早川哲夫ほか: 急性膵炎の Stage 分類. 「厚生省特定疾患消化器系疾患調査研究班難治性膵疾患分科会, 平成 10 年度報告書」(小川道雄編), pp19-22 (1999)
- 4) Gerstner T, Büsing D, Bell N et al: Valproic acid-induced pancreatitis: 16 new cases and a review of the literature. *J Gastroenterol* **42**: 39-48, 2007
- 5) Sultan M, Werlin S, Venkatasubramani N: Genetic prevalence and characteristics in children with recurrent pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **54**: 645-650, 2012
- 6) 渥美義仁, 西村文朗, 荒川正一: Accidental hypothermia 74 例の臨床像と passive rewarming 法の検討. *日本内科学会雑誌* **72**: 401-409, 1984
- 7) 高橋 功, 北原孝雄, 遠藤昌孝: 小児脳低温療法の注意点. *救急医学* **23**: 689-694, 1999
- 8) Takahashi I, Kitahara T, Endo M et al: Clinical analysis of hypothermia in children with severe head injury. *No Shinkei Geka* **28**: 983-989, 2000
- 9) Kirkpatrick AW, Chun R, Brown R et al: Hypothermia and the trauma patient. *Can J Surg* **42**: 333-343, 1999
- 10) Hirano T, Manabe T, Calne R et al: Effect of hypothermia on pancreatic acinar cells in rats. *Arch Jpn Chir* **61**: 320-333, 1992
- 11) 奥田千恵子, 溝部俊樹, 宮崎正夫ほか: 低体温動物モデルにおける脳内 TRH の変化. *神経化学* **24**: 349-351, 1985
- 12) 篠崎昌子, 新井ゆみ, 林 雅晴ほか: 慢性低体温を呈する中枢神経障害例の検討. *脳と発達* **19**: 315-321, 1987
- 13) Yoneda M, Goto M, Nakamura K et al: Protective effect of central thyrotropin-releasing hormone analog on cerulean-induced acute pancreatitis in

- rats. *Regulatory Peptides* **125**: 119–124, 2004
- 14) **Yoneda M, Goto M, Nakamura K et al**: Thyrotropin-releasing hormone in the dorsal vagal complex stimulates pancreatic blood flow in rats. *Regul Pept* **131**: 74–81, 2005
- 15) **Goto M, Yoneda M, Nakamura K et al**: Effect of central thyrotropin-releasing hormone on pancreatic blood flow in rats. *Regul Pept* **121**: 57–63, 2004
- 16) **Fuse Y, Polk DH, Lam RW et al**: Distribution of thyrotropin-releasing hormone (TRH) and precursor peptide (TRH-Gly) in adult rat tissues. *Endocrinology* **127**: 2501–2505, 1990
- 17) **伊藤敏文**: タンパク分解酵素阻害剤 メシル酸カモスタット=フォイバン. *肝胆膵* **61**: 1215–1223, 2010
- 18) **比良裕子, 清水京子, 白鳥敬子**: 慢性膵炎の治療. *臨床と研究* **87**: 1384–1388, 2010
-