

表 5 検査所見

腹部単純 X 線	腸管異常拡張	22 例
	ニーボー	3 例
	free air	3 例
注腸造影	施行	21 例
	microcolon	13 例
	caliber change	6 例
	megacolon	1 例
	未施行	5 例
	不明	2 例
直腸肛門内圧	施行	14 例
	陽性	8 例
	非定型陽性	2 例
	陰性	4 例
	未施行	13 例
	不明	1 例

表 6 検査・術中所見

直腸粘膜生検	施行	9 例
	AchE 線維正常	6 例
	AchE 線維増強	2 例
	未施行	18 例
開腹時所見 (複数回答可)	腸管異常拡張	17 例
	caliber change	18 例
	microcolon	9 例
	そのほか	4 例
術中迅速 病理診断	施行	11 例
	異常あり	5 例
	異常なし	6 例
	未施行	14 例
	不明	2 例

表 7 外科的治療内容

手術	腸瘻造設 (1 回目) 23 例	
	2 連銃式	20 例
	Bishop-Koop 型または Santulli 型	1 例
	チューブ腸瘻	1 例
	不明	1 例
	腸瘻の位置 (1 例のみ回腸・上行結腸の 2 カ所)	
	空腸	3 例
	回腸	15 例
	盲腸	1 例
	上行結腸	2 例
	横行結腸	3 例
	腸切除	あり 4 例
		なし 10 例
	腸瘻造設	2 回 9 例
		3 回 2 例
		4 回 1 例

表 8 治療および予後

腸瘻閉鎖	閉鎖	17 例
	未	5 例
手術回数	平均	3 回
カテーテル関連感染症	平均	1.18 回
残存中心静脈の数	平均	4.85 本
移植	なし	23 例
	不明	5 例
最終的な転帰	生存	28 例
	死亡	0 例
現在の栄養管理方法 (複数回答可)	普通食	25 例
	半消化態	3 例
	成分栄養	2 例
	静脈栄養	2 例

### 3. 術中所見

開腹時所見では caliber change を 18 例、腸管異常拡張を 17 例、microcolon を 9 例に認めた。術中迅速病理診断は 11 例に施行され、うち 5 例で異常あり、6 例で異常なしという結果であった (表 6)。

### 4. 外科的治療

腸瘻造設 (初回) は 23 例に施行され、その内訳は 20 例が 2 連銃式、Bishop-Koop または Santulli 型が 1 例、チューブ腸瘻は 1 例であった。腸瘻造設の部位は回腸 15 例、空腸 3 例、横行結腸 3 例、

上行結腸 2 例、盲腸 1 例であった。腸切除は 4 例に施行されていた。2 回以上の腸瘻造設は 9 例に、3 回以上は 2 例に、また 4 回の腸瘻造設も 1 例に行われていた (表 7)。

### 5. 外科的治療と予後

腸瘻閉鎖は 17 例に施行され、平均手術回数は 3 回であった。カテーテル関連感染症を平均 1.18 回認め、残存中心静脈の本数は 4.85 本で、臓器移植を施行された症例はなかった。28 例全例が生存し、調査時の栄養管理方法としては普通食 25 例、半消化態 3 例、成分栄養 2 例、静脈栄養 2 例であった (表 8)。

表 9 確診・疑診の根拠

永久標本病理診断	施行	25 例
	異常あり	15 例
	異常なし	10 例
	未施行	1 例
	不明	2 例

### III. 考 察

本疾患は新生児の機能的腸閉塞疾患のなかで独立した疾患としての entity に分類されるべきと考えられているが、今回の調査結果よりきわめて予後はよいことが明らかになった。しかしながら、確定診断例は 28 例中 15 例にすぎなかった。この診断根拠としては、腸瘻造設時の単独、あるいは腸瘻閉鎖時を含む双方の永久標本病理診断にて、神経節細胞の未熟性とその成熟にて診断されていたことである(表 9)。残る 13 例に関しては、術中病理診断と永久標本病理診断が行われているが、神経節細胞は認められるものの未熟性を証明できない、あるいは成熟化を確認できていない症例と考えられる。

### IV. 診断基準の策定へ向けて

今回の全国調査から診断基準案を策定したものが表 10 である。すなわち、腸瘻造設時の病理学的検討を必須としたうえで、主診断基準を 2 項目以上もしくは主診断基準 1 項目 + 副診断基準 2 項目を満たすものを IG と診断するとしている。しかしながら、この診断基準案に関しては、今後の症例登録や詳細な解析にて検証する必要がある。

### V. 自験例の病理学的検討

症例は 2 生日の男児で腹部膨満、胎便排泄遅延のために注腸造影を行ったが、全結腸型以上の Hirschsprung 病、H 病類縁が否定できずに開腹手術を行っている。この症例では開腹時に回腸に caliber change を認め、器質的閉塞がないことから回腸瘻を造設し、術中迅速は行わず、Hirschsprung 病否定のために結腸からも筋層をサンプリングした。永久病理標本で IG と診断され、9 カ月時に人工肛門の閉鎖を行っているが、

表 10 診断基準 (案)

腸瘻造設時の病理学的検討を必須としたうえで主診断基準を 2 項目以上もしくは主診断基準 1 項目 + 副診断基準 2 項目を満たすものを immaturity of ganglia と診断する  
主診断基準 (2/3 の症例が該当)

1. 新生児期発症
2. 病変範囲が広く小腸まで及ぶ
3. 術中に caliber change を認める

副診断基準 (50%以上の症例が該当)

1. 経時的に症状改善
  2. 画像診断上、microcolon または左半結腸の狭小化
- 病理学的診断基準 (1 & 2, もしくは 1 & 3)

1. 神経節細胞未熟 (大きさが小さい)
2. 神経節細胞数と分布は正常
3. 経時的に神経節細胞の成熟を認める

その際の一連の病理標本を図 1, 2 に示す。図 1 A は、回腸ストーマ造設時回盲部から 77 cm 口側の回腸であるが、筋間神経叢のなかには形態学的に小型で未熟な神経節細胞を認めるものの、成熟した神経節細胞を認めない。図 1 B の回腸ストーマ閉鎖時 (生後 9 カ月) には、筋間神経叢のなかには核が大きく、核小体が目立ち、豊富な細胞質をもつ形態学的に成熟した神経節細胞を複数認めている。ちなみに Hirschsprung 病否定のためサンプリングした結腸からの生検では、筋間神経叢のサイズは正常だが、そのなかの神経節細胞は未熟なものが多く、形態学的に成熟した細胞はほとんど認めていないという結果であった (図 2)。

### VI. 今後の診断方法の展望

自験例が示すように、神経節細胞の成熟は個々の神経節細胞の大型化と成熟により進むと考えられるが、一方結腸の標本が示すように、神経叢そのものの大きさは、なかに未熟な神経節細胞を正常よりも多数内包することにより成熟した神経叢と変わらないものの、その後、成熟する神経節細胞とそうでない神経節細胞が淘汰され、正常の神経節細胞の数を含んだ成熟した神経叢になる可能性が示唆されている。一つの課題としては、神経節細胞の成熟のよい指標となるマーカーが免疫染色も含めて検索できないかということがある。また一方で、われわれはもっと簡便に神経節細胞の成熟を可視化することができないか検討してい

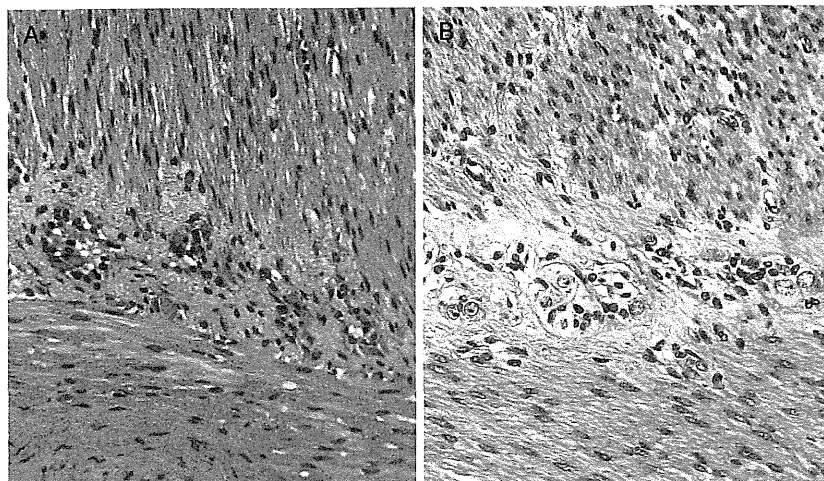


図 1 回腸ストーマ造設時 (生後 2 日) (A), 回腸ストーマ閉鎖時 (生後 9 カ月) (B)

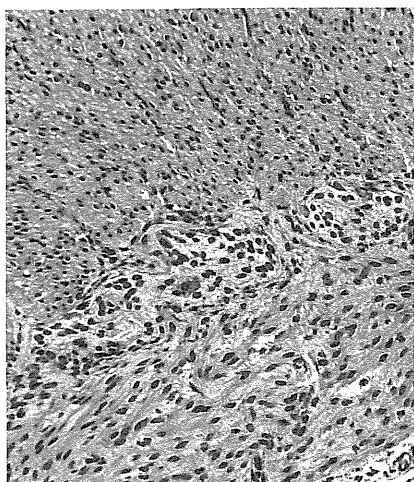


図 2 回腸ストーマ造設時の結腸 (生後 2 日)

る。現在、共焦点型顕微鏡と同じ機能をもつ軟性内視鏡があり、この内視鏡を使うことで生体内での消化管神経叢を動的に観察することが可能である<sup>7)</sup>。色素の工夫や染色のいかんによっては、神経節細胞の数や、その核および胞体の大きさなども生体内でリアルタイムに観察することも可能となるかもしれない。消化管運動に関しては、現在シネ MRI による時間軸での動的な運動を定量的に解析する方法も開発されており<sup>8)</sup>、これまで点での評価しかできなかった消化管運動の回復や成熟の過程が、これらの診断モダリティを使うこと

で明らかになる可能性がある。

## 文 献

- 1) 岡本英三 (監修), 鈴木宏志・豊坂昭弘 (編): Hirschsprung 病類縁疾患, 祥文社, 神戸, 1988
- 2) 岡本英三 (監修), 豊坂昭弘 (編): Hirschsprung 病類縁疾患—病態解明と診断・治療の研究, 永井書店, 大阪, 1996
- 3) Hirschsprung 病類縁疾患の病態解明と診断・治療に関する研究 (代表者: 岡本英三) (<https://kaken.nii.ac.jp/d/p/03304037.ja.html>)
- 4) Taguchi T, Masumoto K, Ieiri S, et al: New classification of hypoganglionosis: congenital and acquired hypoganglionosis. *J Pediatr Surg* **41**: 2046-2051, 2006
- 5) Hirschsprung 病類縁疾患の現状調査と診断基準に関するガイドライン作成 (研究代表者: 田口智章) (<http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201128198A>)
- 6) 小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成 (研究代表者: 田口智章) (<http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201324075A>)
- 7) Sumiyama K, Kiesslich R, Ohya TR, et al: In vivo imaging of enteric neuronal networks in humans using confocal laser endomicroscopy. *Gastroenterology* **143**: 1152-1153, 2012
- 8) Ohkubo H, Kessoku T, Fuyuki A, et al: Assessment of small bowel motility in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction using cine-MRI. *Am J Gastroenterol* **108**: 1130-1139, 2013

## ■ 特集 素朴な疑問：私ならこう考える

## 症状のない腸回転異常症，手術は必要か

山 田 和 歌\* 向 井 基 矢 野 圭 輔  
大 西 峻 山 田 耕 嗣 川 野 孝 文  
中 目 和 彦 加 治 建 家 入 里 志

## はじめに

腸回転異常症は，胎生期において中腸が回転しながら腹腔内還納される過程での発生学的異常によって起こる腸管の先天性疾患である。どの段階で腸回転の異常が発生したかによって，さまざまな分類が行われている。代表的な分類として Wang ら<sup>1)</sup>は，90 度で回転が停止した nonrotation，180 度で回転が停止した malrotation，逆回転した reversed rotation，および paraduodenal hernia の 4 つに分類している。典型例では新生児期に胆汁性嘔吐，下血などの腸閉塞症状で診断される。しかし，無症状で経過する場合も多くあり，他疾患での開腹時や画像検査の際に偶然みつかることがある。無症状で経過した腸回転異常症の手術の是非については，一定の見解は得られていない。

当院で経験した腸回転異常症手術症例の集計と，画像検査で偶然発見された症例の呈示を行い，症状のない腸回転異常症の手術適応について考察する。

## I. 腸回転異常症自験例の集積と解析

1992 年 1 月～2014 年 5 月までに，自施設で腸回転異常症手術が行われ，手術記録が確認できたのは 79 症例であった。79 症例のうち，腸回転異常

表 手術時に偶然発見された腸回転異常症 46 症例の原疾患内訳

原疾患	症例数
横隔膜ヘルニア	17
十二指腸閉鎖症	8
胆道拡張症	5
鎖肛	5
胆道閉鎖症	3
多発小腸閉鎖症	3
傍十二指腸ヘルニア	1
腸管重複症	1
十二指腸拡張症	1
臍腸管瘻	1
脾腎シャント	1

症の診断で根治手術が行われたものは 33 症例であった。一方，他疾患での手術時に腸回転異常症の合併が判明し，腸回転異常症手術が行われた症例は 46 症例で，腸回転異常症手術の半数以上を占めていた。46 例の原疾患は，横隔膜ヘルニア 17 例，十二指腸閉鎖症 8 例，胆道拡張症 5 例，鎖肛 5 例，胆道閉鎖症 3 例，多発小腸閉鎖症 3 例，傍十二指腸ヘルニア 1 例，腸管重複症 1 例，十二指腸拡張症 1 例，臍腸管瘻 1 例，脾腎シャント 1 例であった（表）。

## II. 症例呈示

症例は，9 歳時より遺伝性膵炎および膵癒合不全に伴う腹痛で経過観察を行っている女児で，膵炎の精査で行った CT 検査で腸回転異常症が疑われ（図 A），消化管三次元構築を行った（図 B）。腹痛の原因として腸回転異常症の関与も疑われた

Waka Yamada Motoi Mukai Keisuke Yano Shun Ohnishi  
Koji Yamada Takafumi Kawano Kazuhiko Nakame  
Tatsuru Kaji Satoshi Jeiri

\* 鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系小児外科学分野  
〔〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1〕

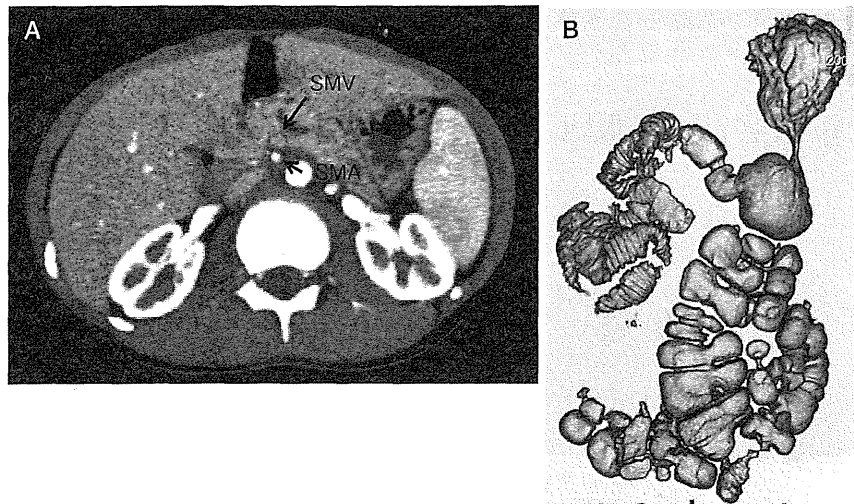


図 CT 検査

- A. 膵炎の精査で偶然発見された腸回転異常。上腸管膜静脈が上腸管膜動脈の左側に位置しており、腸回転異常が疑われた。
- B. CT colonography. nonrotation が疑われる。

が、腹痛時の検査データは膵炎所見と合致していること、また図 B からわかるように、腸回転異常症は nonrotation で、かつ十二指腸・空腸ループと盲腸結腸ループは上腸管膜動脈根部で十分に開大されており、腹痛の原因とはなりにくいことから、経過観察としている。

### Ⅲ. 考 察

腸回転異常症は症状のないものも含め、その発生は 500 出生に 1 人の頻度といわれている<sup>2)</sup>。症状のある腸回転異常症は 1 万人弱に 1 人の頻度といわれている<sup>3)</sup>ので、無症状の腸回転異常症は相当数存在すると思われる。自験例でも、手術時に偶然発見された腸回転異常症が半数以上を占めていた。腸回転異常症の 80~90% は 1 歳未満に発症する<sup>4)</sup>。新生児期では中腸軸捻転を伴い、胆汁性嘔吐などの特徴的な臨床症状で発症することが多い。乳児期以降の発症例では、経過が長く、間欠的な腹痛痙攣発作とそれに伴う悪心、嘔吐、下痢などの腹部不定愁訴の形で症状が出ることが多い。われわれも、幼児期以降の慢性中腸軸捻転を伴う腸回転異常症の症例を 2 例経験しており、発症から診断までの経過が長く、慢性腹痛では腸回転異常症も念頭に入れた問診が重要だと報告し

た<sup>5)</sup>。

成人で発見された報告は全症例の 0.2~0.5% とまれであり<sup>6)</sup>、成人例の約 50% は他疾患の術前検査や開腹手術中に偶然発見される。加藤ら<sup>7)</sup>が行った成人腸回転異常報告例の集計では、軸捻転、イレウスなどの腸回転異常症に起因したものは 55.6%、他疾患による検査および開腹術の際偶然発見されたものが 44.4% であった。回転の分類としては nonrotation が半数以上を占め、nonrotation は無症状で経過し、成人になって偶然発見されることが多い。

腸回転異常症の手術方法としては、中腸軸捻転があればそれを解除し、Ladd 靱帯を認める場合には Ladd 靱帯の切離と十二指腸、結腸の後腹膜からの剥離、および上腸管膜動脈根部の十分な剥離を行い、十二指腸から小腸を腹腔内右側に、結腸を左側において nonrotation の状態にする Ladd 手術が一般的である。Ladd 手術の合併症の多くは術後イレウスであり、開腹 Ladd 手術で 7~24%、腹腔鏡下 Ladd 手術で 0~5% との報告<sup>8)</sup>がある。また、Ladd 手術後の再捻転も報告<sup>9)</sup>されている。一方、腸回転異常症でもっとも危惧するのは、中腸軸捻転症による絞扼性イレウスである。中腸軸捻転は成人では発症率は減少するとの理由

から、予防的 Ladd 手術は必要ないとの意見<sup>1,10)</sup>や、中腸軸捻転はどの年齢で生じても短腸症候群や死にいたる可能性があるため、年齢に関係なく Ladd 手術を行うべきとの意見<sup>11)</sup>がある。Malek<sup>12)</sup>は、Ladd 手術による合併症と中腸軸捻転の発症を考慮し、19.8 歳未満は無症状でも Ladd 手術をしたほうがよいが、それ以上の年齢では経過観察でよいとしている。

このように症状のない腸回転異常症では、手術による合併症か中腸軸捻転の予防をとるかを天秤にかけることになる。自験例をもとに「症状のない腸回転異常症に手術が必要か」を手術時に偶然発見された場合と、画像検査で発見された場合に分けて考察する。手術時に Treitz 靱帯の形成がみられず腸回転異常と診断した場合は、十二指腸・空腸ループと盲腸結腸ループの位置関係の詳細な観察が必要と思われる。Ladd 靱帯を伴い、十二指腸・空腸ループと盲腸結腸ループが接着している 180 度回転であれば、手術適応と思われる。逆に、nonrotation で上腸管膜動脈根部での十二指腸・空腸ループと盲腸結腸ループの開大が十分であれば、経過観察でよいと考える。

画像検査で発見された場合も、手術時に偶然発見された場合と同様、十二指腸・空腸ループと盲腸結腸ループの位置関係を評価する。自験例のように CT 検査での腸管走行の構築は客観性に優れた方法と思われる。また、画像検査で腸回転異常の有無や程度を正確に判断することは不可能なため、病歴の聴取が手術適応判断の手がかりとなる。前述したように、新生児期以降の本症の臨床像は、新生児期の典型例と大きく異なり慢性に経過する。乳幼児期では患者本人の訴えも不明瞭であるため、家族から腹痛、嘔吐、不機嫌などの既往がなかったかを詳細に聴取することが大切である。腸回転異常に伴う症状の既往があり、画像所見からも捻転の可能性が危惧されれば審査腹腔鏡を行い、実際の腸回転異常の程度、十二指腸・空

腸ループと盲腸結腸ループの位置関係を評価し、Ladd 手術まで必要かどうかを判断する。

腸回転異常症と一口にいつても、腸回転の程度や十二指腸・空腸ループと盲腸結腸ループの近接の程度は異なるため、症例ごとの検討が必要と思われる。手術を行わない場合は、中腸軸捻転の可能性を家族に情報提供することが必須である。

## 文 献

- 1) Wang CA, Welch CE : Anomalies of intestinal rotation in adolescents and adults. *Surgery* **54** : 839-855, 1963
- 2) Torres AM, Ziegler MM : Malrotation of the intestine. *World J Surg* **17** : 326-331, 1993
- 3) 金森 豊, 中條俊夫 : 腸管の回転異常と固定異常. *臨消内* **5** : 629-637, 1990
- 4) 鈴木孝明, 土岐 彰, 八塚正四, 他 : 乳幼児期における腸回転異常症の診断と治療. *小児外科* **37** : 796-802, 2005
- 5) 山田和歌, 向井 基, 加治 建, 他 : 慢性中腸軸捻転症を伴った年長児腸回転異常症の 2 例. *日小外* **48** : 849-853, 2012
- 6) Snyder WH Jr, Chaffin L : Embryology and pathology of the intestinal tract : presentation of 40 cases of malrotation. *Ann Surg* **140** : 368-379, 1954
- 7) 加藤憲治, 櫻井羊至, 松田信介, 他 : 左下腹部痛で発症した腸回転異常を伴った虫垂炎の 1 例. *日臨外医会誌* **57** : 2494-2498, 1996
- 8) Lodwick DL, Minneci PC, Deans KJ : Current surgical management of intestinal rotational abnormalities. *Curr Opin Pediatr* **27** : 383-388, 2015
- 9) 小久保健太郎, 林 昌俊, 梶井航也, 他 : Ladd 手術後 16 年目に中腸軸捻転再発をきたした腸回転異常症の 1 例. *日臨外医会誌* **74** : 1533-1537, 2013
- 10) 赤本伸太郎, 佐々木章公, 須崎紀一, 他 : 腹腔鏡下虫垂切除術を施行した腸回転異常合併急性虫垂炎の 1 例. *日臨外医会誌* : 2719-2723, 2002
- 11) 小池能宣, 谷 守通 : 術前診断しえた腸回転異常症に伴う壊疽性虫垂炎の 1 例. *臨小児医* : 149-153, 2008
- 12) Malek MM, Burd RS : The optimal management of malrotation diagnosed after infancy : a decision analysis. *Am J Surg* **191** : 45-51, 2006

\*

\*

\*

## ■ 特集 素朴な疑問：私ならこう考える

## Hirschsprung 病の直腸粘膜生検，いつから可能か

家 入 里 志\* 小 幡 聡\*\* 吉 丸 耕一朗\*\* 柳 祐 典\*\*  
 三 好 き な\*\* 神 保 教 広\*\* 宮 田 潤 子\*\* 川 野 孝 文\*  
 山 田 耕 嗣\* 中 目 和 彦\* 向 井 基\* 加 治 建\*  
 田 口 智 章\*\*

## はじめに

Hirschsprung 病 (H 病) の診断には、以前より注腸造影と直腸肛門内圧検査、そして直腸粘膜生検によるアセチルコリンエステラーゼ染色 (AChE 染色) が用いられてきた。しかしながら、注腸造影と直腸肛門内圧検査による診断の正診率に関しては検者の手技の習熟によるところが多く、また以前に比較して Manometry を行える施設が減少してきていることもあり、現在のトレンドとしては臨床症状から注腸造影を行い、最終的に直腸粘膜生検による AChE 染色で診断を行う施設が主流となっていると考えられる<sup>1)</sup>。また近年の周産期医療の発達と拡充により、新生児早期に正確な診断を迫られる機会も増加してきており、本稿では直腸粘膜生検がいつから可能かに関して、技術的側面と診断の正診率の側面から解説する。

## I. 直腸粘膜生検の方法

## 1. Suction biopsy

1965 年に Dobbins と Bill<sup>2)</sup> が suction biopsy の手法を全層生検、開腹術が不要な方法として報告

した。しかしながら、同時に 9~37% の割合で粘膜下層を含まない不十分な検体採取となりうることも報告している。

合併症としては、穿孔例、輸血を要した出血例、死亡例も報告されている<sup>3)</sup>。

現在までに、生検鉗子の改良・専用化により粘膜下層を十分に含んだ検体の採取が行えるようになっているが、現状でも重篤な合併症の報告は依然としてみられる<sup>4,5)</sup>。

## 2. Punch biopsy

1972 年に Shandling と Auld<sup>6)</sup> が報告しており、安静を保てない幼児を除いて、無麻酔で施行可能である。彼らは 360 症例 (生検回数 387 回) / 10 年間で、輸血を必要とした症例は 7 例、焼灼が必要であった症例が 5 例、腸穿孔例はなく、全身麻酔後の呼吸器感染 6 例、生検後 48 時間以内での死亡 5 例と報告しているが、4 例は新生児症例で、重篤な合併症 (心肺合併症、腹膜炎の存在、特発性低血糖) という内容であった。

## 3. K-punch 法

1993 年に Hirose ら<sup>7)</sup> が報告した方法で、先端が 3 mm の球形のカップ状を呈している耳鼻科用生検鉗子 (西端式鋭匙鉗子 forceps, 永島医科器械株式会社)、採血管の先端に 5 mm 径の穴をあけた装置と肛門鏡を用いて行う。歯状線から 2.5~4 cm (年齢による) の直腸粘膜を、1 時・5 時・9 時方向より採取し液体窒素とホルマリン液へ採取後、ガーゼを直腸内へ留置して圧迫止血 30 分後に止血確認して終了する。過去約 30 年間に延べ 700 例以上施行して穿孔例はなく、輸血を要した出血

Satoshi Ieiri Satoshi Obata Koichiro Yoshimaru

Yusuke Yanagi Kina Miyoshi Takahiro Jinbo

Junko Miyata Takafumi Kawano Koji Yamada

Kazuhiko Nakame Motoi Mukai Tatsuru Kaji

Tomoaki Taguchi

\* 鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系小児外科学分野  
 [〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1]

\*\* 九州大学大学院医学研究院小児外科学分野

例もみられていない。不十分な検体採取も1986～1991年11.1%であったが、2010～2014年の症例では1.4%であったと報告している<sup>8)</sup>。K-punch法は重篤な合併症が少なく、外来でも安全に施行しうる検査であり、採取された検体も診断に直結しうる必要十分な量を確保可能であると結論づけている。

## II. 技術的に生検可能な時期に関して

粘膜生検の手法はわが国でも suction biopsy が主流であると考えられるが、その安全性と信頼性は高く評価されている一方で、粘膜下層を含まない不十分な検体採取や、生検後に起こる出血や腸穿孔の危険性も依然として報告されている<sup>9-11)</sup>。

いずれの方法に関しても、技術的には新生児期早期から施行可能と考えられるが、生検の際には新生児症例・重篤な合併症につながりかねない合併疾患の有無に常に注意を払って行う必要がある。

## III. 新生児期の AChE 染色の意義と問題点

H 病の診断に AChE 染色がもっとも鋭敏な診断方法であることはいうまでもないが、この疾患で生後に外来神経の増生がどのような過程で起こり、生後何日目から診断可能となるかに関しては詳細な報告がない。Goto ら<sup>12)</sup>と Nakao ら<sup>13)</sup>の報告では、現在の AChE 染色法(ルベアン酸増感法)が確立された1986年以降延べ433例に直腸粘膜生検が施行され、うち新生児は84例であった。そのうち H 病と診断されたものは40例であり、すべてに手術が施行されて病理学的には100%の正診率であったとしている。しかしこの報告のなかで、新生児期に正常と診断された症例のうち、3例がその後の再検で H 病と診断されている。これらの症例は新生児期の AChE 染色陽性線維の増生が少なく、診断が困難であったが、再検では粘膜内にまで増生しており、容易に H 病の診断ができたと報告している。また、H 病類縁疾患例はすべて正常と診断されており、H 病類縁疾患の診断には注意が必要であったとしている。

## おわりに

小児外科で扱う H 病および H 病類縁疾患の診

断およびその除外診断に、もはや AChE 染色は欠かせない方法となりつつある。そのための粘膜生検は必須の手技であり、小児外科施設ではどこでも行う必要があると考えられる。施設により採取方法や鎮静の有無の選択に関してはさまざまであると考えられるが、いずれにしろ、新生児期の検査も含めて合併症に注意して行うことが必要である。また正診率に関しては、新生児早期には AChE 染色陽性線維の増生が十分でない可能性もあり、臨床症状と造影所見をみながら必要に応じて再度検査を行うことも考慮する必要がある。

## 文 献

- 1) Suita S, Taguchi T, Ieiri S, et al : Hirschsprung's disease in Japan : analysis of 3852 patients based on a nationwide survey in 30 years. *J Pediatr Surg* **40** : 197-202, 2005
- 2) Dobbins WO 3rd, Bill AH Jr. : Diagnosis of Hirschsprung's disease excluded by rectal suction biopsy. *N Engl J Med* **272** : 990-993, 1965
- 3) Campbell PE, Noblett HR : Experience with rectal suction biopsy in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* **4** : 410-415, 1969
- 4) Pini-Prato A, Carlini C, Pesce F, et al : Massive bleeding after rectal suction biopsy : uncommon and unexpected delayed onset. *World J Pediatr* **7** : 83-85, 2011
- 5) Dahshan A : Serious rectal bleeding complicating suction rectal biopsy in a child. *W V Med J* **110** : 34-35, 2014
- 6) Shandling B, Auldist AW : Punch biopsy of the rectum for the diagnosis of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* **7** : 546-552, 1972
- 7) Hirose R, Hirata Y, Yamada T, et al : The simple technique of rectal mucosal biopsy for the diagnosis of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* **28** : 942-944, 1993
- 8) Budianto IR, Obata S, Kinoshita Y, et al : Reevaluation of acetylcholinesterase staining for the diagnosis of Hirschsprung disease and allied disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **60** : 606-612, 2015
- 9) Rees BI, Azmy A, Nigam M, et al : Complications of rectal suction biopsy. *J Pediatr Surg* **18** : 273-275, 1983
- 10) Hirsch BZ, Angelides AG, Goode SP, et al : Rectal biopsies obtained with jumbo biopsy forceps in the evaluation of Hirschsprung disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **52** : 429-432, 2011



- 11) Campeotto F, Barbet PJ, Kalach N, et al : Deeper rectal biopsies and better yield of neuronal structures with Scheye vs Noblett forceps—preliminary results. J Pediatr Surg 46 : 478-481, 2011
- 12) Goto S, Ikeda K, Nagasaki A, et al : Histochemical acetylcholinesterase reactions in total colonic aganglionosis. Jpn J Surg 14 : 305-310, 1984
- 13) Nakao M, Suita S, Taguchi T, et al : Fourteen-year experience of acetylcholinesterase staining for rectal mucosal biopsy in neonatal Hirschsprung's disease. J Pediatr Surg 36 : 1357-1363, 2001

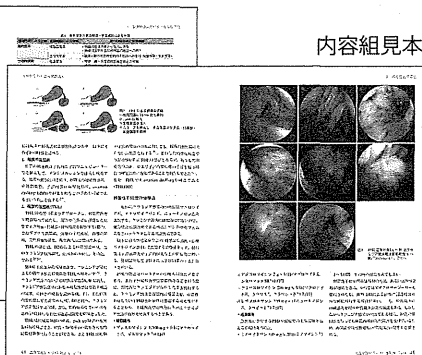
この一冊があれば周産期感染症の「基本」も「最新」もすべてがわかる!!

# 周産期感染症

B5判2色刷 **好評!** 2014

定価(本体 9,000 円+税)

充実の  
630頁!



『周産期医学』第44巻増刊号  
周産期医学 編集委員会 編



東京医学社

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-20-13 Y's コーラルビル TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750  
URL <http://www.tokyo-igakusha.co.jp> e-mail [hanbai@tokyo-igakusha.co.jp](mailto:hanbai@tokyo-igakusha.co.jp)

## ■ 特集 エンジョイ！ 症例報告：手術・治療の工夫（II）

## 臓器機能温存を目指した intra-gastric surgery

小 幡 聡<sup>\*1</sup> 家 入 里 志<sup>\*2</sup> 宗 崎 良 太<sup>\*1,3</sup>  
 神 保 教 広<sup>\*1</sup> 橋 爪 誠<sup>\*3</sup> 田 口 智 章<sup>\*1</sup>

## はじめに

intra-gastric surgery（胃内手術）は、わが国での成人の早期胃がんに対する報告が最初であり、単孔式内視鏡外科手術用デバイスの開発により、腹腔内からの切除困難部位の粘膜下腫瘍などの良性腫瘍への適応を中心に報告されている。軟性内視鏡下での摘出や、腹腔鏡手術で切除困難な部位へのアプローチや噴門・幽門の機能温存のために選択されることが多い。これまで小児例の報告はほとんどないが、今回当科で行った良性疾患に対する胃内手術2症例に関して文献的考察を含めて報告する。

## I. 症 例

## 1. 症例 1

患児：12歳，男児。

術前診断：胃粘膜下腫瘍。

病歴・検査所見：吐血を契機に発見された。上部消化管内視鏡検査でEC junctionから3 cmの胃穹窿部後壁に径4 cm大の表面平滑な腫瘍を認めた（図1 A）。そのほか、食道・十二指腸には病変を認めず、これが出血源であると判断し、手術による摘出術の方針となり、患者家族には術前に手術方法についての十分な説明を行った。

手術所見：軟性内視鏡を用いた胃内観察では、胃が伸展していない状態では腫瘍とEC junctionとの距離が十分確認できなかった。また、腹腔鏡

より胃漿膜側から観察するも腫瘍は確認できず、胃漿膜側からのアプローチでは困難と判断し、胃内手術を行うこととした。

臍部から12 mmのトロカールを挿入し、軟性内視鏡で胃内にCO<sub>2</sub>を送気し、腹腔鏡・軟性内視鏡観察下に鮎田式穿刺具を用いて腹壁と胃体部前壁とを固定させ、5 mm Pediport 3本を挿入（図1 B）した。軟性内視鏡を挿入したままにすることで、噴門部分の損傷を防ぐとともに、CO<sub>2</sub>送気を行い胃内の操作スペースを確保した。電気メスおよび超音波凝固切開装置を用いて、胃内操作で腫瘍を穿破することなく切除した（図1 C）。一部全層切除となった胃壁欠損部分およびトロカール刺入部は、腹腔鏡手術で閉鎖した。

病理診断：気管支原性嚢胞。

術後経過：術後経過に問題なく退院。術後1カ月での胃内視鏡検査にて噴門の形態の温存を確認した（図1 D）。術後6カ月での創部はほとんど目立たず（図1 E）、胃透視検査でHis角に問題なく（図1 F）胃食道逆流所見も認めず、噴門機能の温存を確認した。

## 2. 症例 2

患児：13歳，女児。

術前診断：毛髪胃石。

現病歴・検査所見：腹部腫瘍・発熱・嘔気・腹痛を主訴に近医受診し、触診で左上腹部腫瘍を認め、精査目的に当科へ紹介受診された。上部消化管内視鏡検査で胃体部を占拠する巨大な毛髪胃石を認めた（図2 A, B）。軟性内視鏡下での粉碎除去・コーラを用いた溶解療法が無効であり、手術による摘出術の方針となり、患者家族には術前に手術方法についての十分な説明を行った。

\*1 九州大学大学院医学研究院小児外科学分野  
 [〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1]

\*2 鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系小児外科学分野

\*3 九州大学病院先端医工学診療部

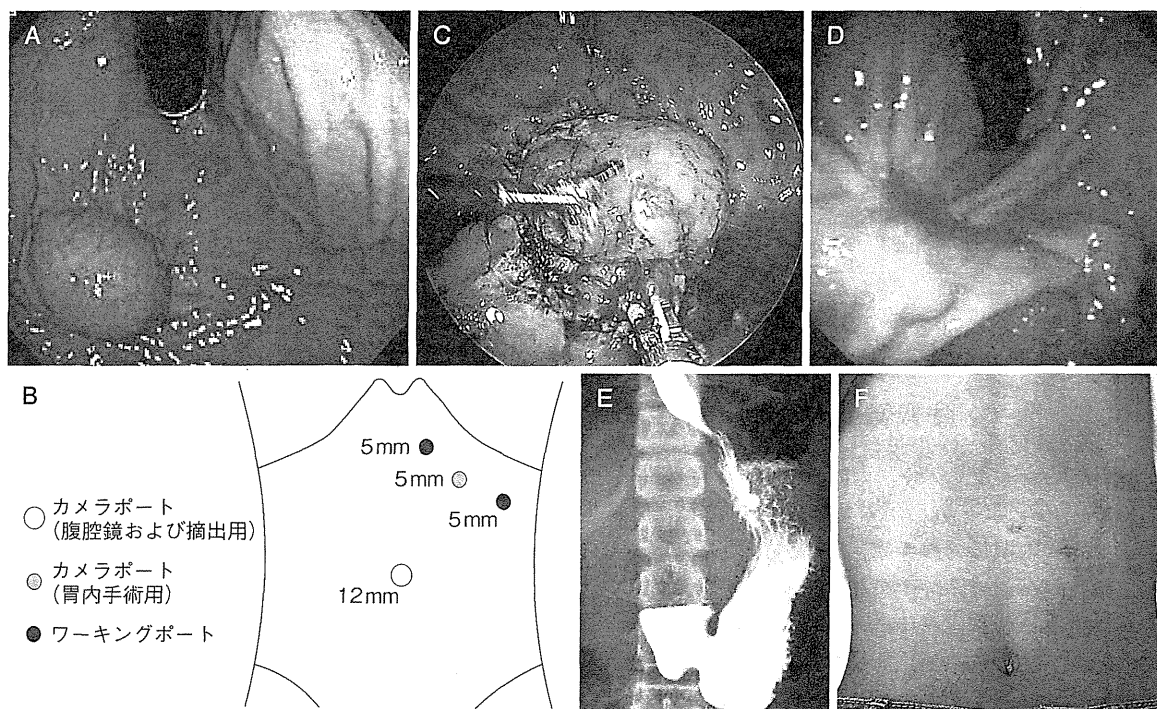


図 1 症例 1 (胃穹窿部粘膜下腫瘍)

A. 上部消化管内視鏡所見。胃穹窿部後壁、噴門近傍に 4 cm 大の粘膜下腫瘍あり、B. ポートレイアウト、C. 胃内手術所見。超音波凝固切開装置を用いて切離、D. 術後 1 カ月での上部消化管内視鏡所見。瘢痕は認めるものの噴門には影響なし。E, F. 術後 6 カ月での胃透視および創部外観。His 角に問題なく、創部瘢痕も目立たない。

手術所見：臍部を縦切開して開腹し、胃体部前壁に牽引糸をおいて同部位を切開し、X ゲートを装着して腹壁と胃壁を固定した (図 2 C)。5 mm カメラ + 操作用 2 ポートを用いて (図 2 D)、胃内で毛髪胃石を少しずつ破砕し摘出した (図 2 E, F)。直視下に胃壁を縫合閉鎖し、手術を終了した。

術後経過：術後経過に問題なく退院となった。術後 6 カ月での創部はほとんど目立たない (図 2 G)。

## II. 考 察

intra-gastric surgery は大橋ら<sup>1-3)</sup>が報告し、腹壁と胃壁を貫通・固定し (図 3)<sup>3)</sup>、主に胃穹窿部などに発生し、軟性内視鏡での切除術が困難な早期胃がん・良性腫瘍、また軟性内視鏡での切除適応外の大きな胃内病変に対して適応される。この方法は、胃機能温存と低侵襲性を目指した手術方法であり、成人外科領域での報告はみられる

が<sup>4-6)</sup>、小児外科領域では適応疾患の少なさもあり、これまで報告はわずかである。

症例 1 は噴門部に発生した胃粘膜下腫瘍であり、開腹あるいは腹腔鏡手術での胃壁外からのアプローチによる摘出術では噴門部分の損傷が懸念される症例であった。この症例に対し intra-gastric surgery を選択することで、胃内から腫瘍と噴門との距離を確認することができ、噴門を損傷することなく腫瘍を摘出することが可能であった。術後の検査でも噴門機能は保たれており、術創部も小さく済んだため、臓器機能温存と整容性の観点からも良好な結果を得たと考えている。一方で、胃内操作のため術野が非常に狭くなるため、術者には高度な内視鏡外科手術手技が要求される。

症例 2 については、単孔式内視鏡外科手術専用のデバイスを用い、大きな皮膚切開あるいは胃壁切開を行うことなく、また腹腔内汚染を起こすこ

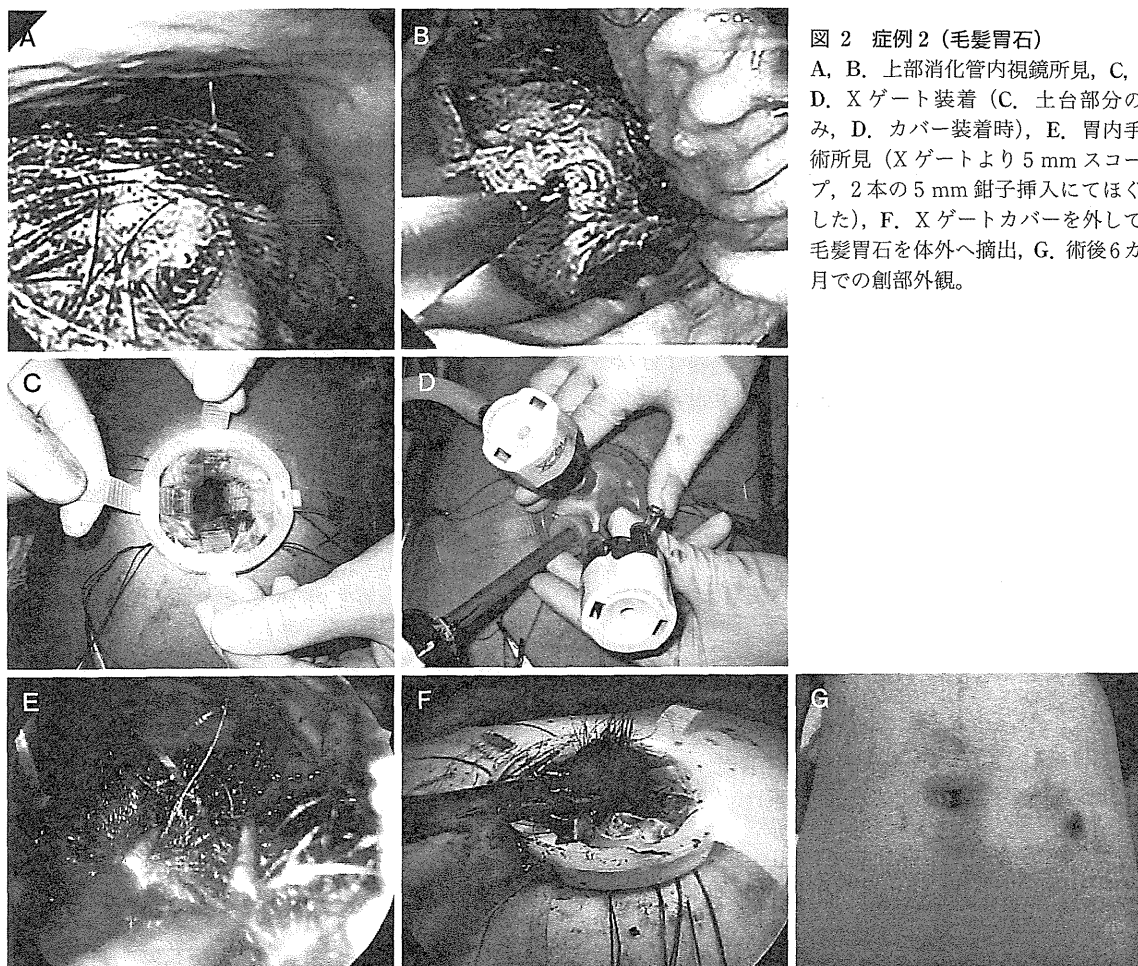


図 2 症例 2 (毛髪胃石)

A, B. 上部消化管内視鏡所見, C, D. X ゲート装着 (C. 土台部分のみ, D. カバー装着時), E. 胃内手術所見 (X ゲートより 5 mm スコープ, 2 本の 5 mm 鉗子挿入にてほぐした), F. X ゲートカバーを外して毛髪胃石を体外へ摘出, G. 術後 6 カ月での創部外観。

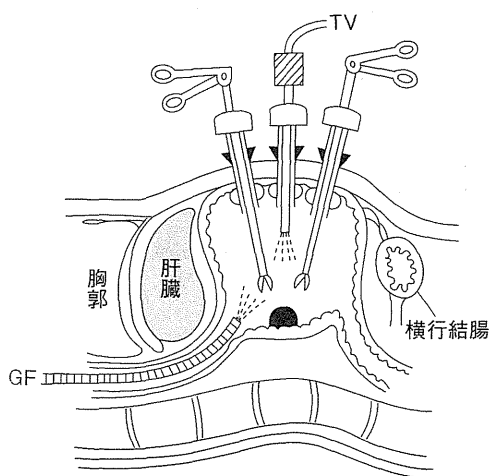


図 3 intra-gastric surgery のシエーマ (Ohashi<sup>3)</sup>, 1995 より引用一部改変)

GF : gastrofiberscope, TV : television monitor

となく、手術を完遂できたことをすでに報告している<sup>7)</sup>。そのほか wound retractor を用いて左上腹部あるいは臍部切開にて腹壁・胃壁を固定し、毛髪胃石を摘出した小児例報告もある<sup>8~10)</sup>。このようなデバイスを用いることで、毛髪胃石を含めた軟性内視鏡では摘出困難な胃内異物に対し、開腹術に比べて創が小さく腹腔内汚染を極力軽減でき、術後の合併症を低減できるため、有用な方法であるといえる。

小児における胃内病変は、成人と比較してそのほとんどが良性疾患であり、成長発達と臓器機能温存、さらに合併症軽減を考慮した場合、intra-gastric surgery は選択肢の一つとして検討されるべき術式であると考えられる。

### おわりに

胃粘膜下腫瘍と胃石に対して、胃切除や大きな胃壁切開を行う必要のない intra-gastric surgery を施行した。臓器機能温存が望めることと、合併症軽減の観点から小児例においてもきわめて有効であると考えられる。しかし一方で、小児の胃内は成人と比較して狭く手術操作が困難であること、胃壁貫通部位や欠損部位の閉鎖に高度な技術を要する場合もあるため、適応の選択には十分な検討が必要である。十分な内視鏡外科手術の技術と適切なデバイスの選択により、intra-gastric surgery は小児においても適応可能な術式であると考ええる。

なお本文執筆に際し、開示すべき利益相反はありません。

### 文 献

- 1) 大橋秀一, 余田洋右, 明石章則, 他: 胃内腫瘍に対する Laparoscopic intragastric surgery. 日消外会誌 26 : 1482, 1993
- 2) Ohashi S : Laparoscopic intra-gastric surgery for early gastric cancer : A new technique in laparoscopic surgery. Surg Technol Int 3 : 221-226, 1994
- 3) Ohashi S : Laparoscopic intraluminal (intragastric) surgery for early gastric cancer. A new concept in laparoscopic surgery. Surg Endosc 9 : 169-171, 1995
- 4) Conrad C, Nedelcu M, Ogiso S, et al : Techniques of intragastric laparoscopic surgery. Surg Endosc 29 : 202-206, 2015
- 5) Hashimoto K, Seki Y, Kasama K : Laparoscopic intragastric surgery and laparoscopic Roux-Y gastric bypass were performed simultaneously on a morbidly obese patient with a gastric submucosal tumor : a report of a case and review. Obes Surg 25 : 564-567, 2015
- 6) Franklin ME Jr, Portillo G, Treviño JM, et al : Laparoscopic intraluminal surgery for gastrointestinal malignancies. World J Surg 32 : 1709-1713, 2008
- 7) 宗崎良太, 家入里志, 近藤琢也, 他 : X ゲートを用いた胃内手術にて摘出した毛髪胃石の 1 例. 日小外会誌 49 : 1018-1021, 2013
- 8) 芳澤淳一, 高見澤 滋, 好沢 克, 他 : Wound retractor が有用であった, 毛髪胃石の 1 例. 日小外会誌 46 : 244-248, 2010
- 9) 伊崎智子, 中堀亮一, 生野 猛 : 臍部アプローチにより摘出した毛髪胃石の 1 例. 日小外会誌 51 : 591, 2014
- 10) 藤雄木享真, 川嶋 寛, 東間未来, 他 : Wound retractor を用いた経臍的胃内手術の 2 例の経験. 日小外会誌 50 : 592, 2014

### Intragastric Surgery for Children : Preservation of Long-term Organ Function

SATOSHI OBATA<sup>\*1</sup>, SATOSHI IEIRI<sup>\*2</sup>, RYOTA SOUZAKI<sup>\*1,3</sup>, TAKAHIRO JIMBO<sup>\*1</sup>,  
MAKOTO HASHIZUME<sup>\*3</sup>, TOMOAKI TAGUCHI<sup>\*1</sup>

<sup>\*1</sup>Department of Pediatric Surgery, Faculty of Medical Sciences, Kyushu University

<sup>\*2</sup>Department of Pediatric Surgery, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

<sup>\*3</sup>Department of Advance Medicine and Innovative Technology, Kyushu University Hospital

Jpn. J. Pediatr. Surg., 47(12) ; 1279~1283, 2015.

Intragastric surgery is performed for benign tumor or early gastric cancer in adult patients which are located in the sites difficult to resect using gastrofiberscopic techniques. This procedure preserves gastric function and is less invasive because this procedure requires no large skin incision or incision into the stomach. We induced this procedure for 2 pediatric patients with benign diseases and the results were satisfactory in terms of postoperative cosmetic and functional results. Intragastric surgery can be used for benign gastric diseases in pediatric patients, with less invasiveness and long-term preservation of gastric function.

Now on Sale

雑誌『小児内科』47巻11号(2015年11月号) 定価(2,700円+税)

特集 重症心身障害 1—総論, 診察, 栄養管理, 神経系



〔重症心身障害とは〕

障害とは何か

重症心身障害の概念と実態

重症心身障害に対する支援の変遷

〔重症心身障害に対する医療的支援〕

重症心身障害に対する医療の考え方—「支える医療」とその実践

NICU などからの在宅移行の現状と問題点

重症心身障害医療におけるチーム医療の構築

在宅医療の実践と問題点

在宅の障害児を診る, かかりつけ医へのサポート

—板橋区医師会の活動について

医療的ケアを要する重症心身障害における移行期

医療—誰が生涯を見守るのか

災害時における重症心身障害医療—災害時に問題

となる点と対応法, 事前の備え

〔重症心身障害の病態と診察〕

診察するうえでの注意点—全身の所見の取り方

重症心身障害における呼吸器症状のみかた

重症心身障害における消化器症状のみかた

〔栄養管理〕

重症心身障害における栄養アセスメントとNSTの役割

重症心身障害におけるエネルギー消費量の測定

栄養量の設定の実践

各種経腸栄養剤の特徴と選択法

病態ごとの栄養剤・栄養補助食品の使い方

ビタミン・微量元素欠乏症とその対応

〔神経系の合併障害の治療・管理〕

てんかんの管理—抗てんかん薬

てんかんの管理—抗てんかん薬以外の治療

筋緊張亢進に対する治療

筋弛緩薬

ボツリヌス毒素療法

選択的脊髄後根切断術

バクロフェン持続髄注療法

行動障害, 睡眠障害への対応

リハビリテーションの進め方

姿勢管理・移動支援

拡大・代替コミュニケーション

東京医学社

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-20-13 Y's コーラルビル TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750  
E-mail: hanbai@tokyo-igakusha.co.jp URL: http://www.tokyo-igakusha.co.jp/



## Urinary 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine: A Biomarker for Radiation-Induced Oxidative DNA Damage in Pediatric Cardiac Catheterization

Shogo Kato, MD, Ken Yoshimura, MD, Takahisa Kimata, MD, Kenji Mine, MD, Takamichi Uchiyama, MD, and Kazunari Kaneko, MD

**Objective** To determine the utility of urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) as a sensitive biomarker for radiation-induced cellular DNA damage in children undergoing cardiac catheterization.

**Study design** We enrolled pediatric patients with congenital heart diseases requiring cardiac catheterization in conjunction with healthy children and children under sedation as control. Demographic, clinical, laboratory and invasive hemodynamic data, urinary 8-OHdG levels, and radiation exposure measurements were collected prospectively.

**Results** Nineteen patients, 10 healthy children and 9 children under sedation, were studied. In 19 patients who underwent cardiac catheterization, the median level of 8-OHdG in urine obtained at 24-48 hours after the procedure was significantly higher than at baseline (44.0 vs 17.3 ng/mg creatinine,  $P = .0001$ ). Furthermore, the urinary 8-OHdG level after the procedure increased in 18 of the 19 study subjects. In contrast, there was no significant difference in 8-OHdG levels between the 2 spot urine samples obtained at arbitrary intervals of 24-48 hours in 10 healthy children ( $P = .7213$ ), and at baseline and 24-48 hours following echocardiography in 9 children under sedation ( $P = .1097$ ). Stepwise multiple regression analysis revealed that the cumulative air kerma during the cardiac catheterization was the variable which was strongly and significantly associated with the ratio of post- to precatheterization urinary 8-OHdG levels among the evaluated variables ( $R^2 = 0.7179$ ,  $F = 11.0256$ ,  $P = .0007$ ).

**Conclusions** Urinary 8-OHdG could be a useful biomarker for radiation-induced cellular DNA damage in children undergoing diagnostic cardiac catheterization. (*J Pediatr* 2015;167:1369-74).

Although medical radiation can be used effectively for diagnosis and treatment, it can also cause cancer. Children with congenital heart diseases frequently undergo cardiac catheterization procedures for diagnostic or therapeutic purposes.<sup>1</sup> Despite the clear clinical benefit to the patient, the complexity of these procedures may result in high cumulative radiation exposure. The issue of radiation exposure during cardiac catheterization is particularly relevant for infants and children, who are more radiosensitive than adults.<sup>2</sup> Epidemiologic studies of childhood exposure to radiation for the treatment of benign diseases have demonstrated an increased cancer risk with increasing radiation dose.<sup>3-5</sup>

Ionizing radiation generates free radicals that can cause oxidative cellular DNA damage and contribute to carcinogenesis.<sup>6</sup> Oxidative stress can occur when reactive oxygen species are produced, or when the mechanisms maintaining normal reductive cellular systems are impaired. Because the direct measurement of reactive oxygen species is difficult owing to their short half-lives, stable products of oxidative processes are commonly measured as biomarkers of oxidative stress. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), the product of oxidative modification of guanine excreted into urine,<sup>7</sup> is one of the most sensitive biomarkers of oxidative cellular DNA damage.<sup>8-10</sup>

The purpose of this study was to determine the utility of urinary 8-OHdG as a sensitive biomarker for radiation-induced cellular DNA damage in children undergoing cardiac catheterization.

### Methods

This prospective observational study enrolled infants and children who underwent cardiac catheterization at a single center. Healthy children, and infants and children who underwent echocardiography under sedation, served as controls. Demographic,

8-OHdG	8-hydroxy-2'-deoxyguanosine
AK	Air kerma
FT	Fluoroscopy time
Pp	Pulmonary pressure
Ps	Aortic pressure
Qp	Pulmonary blood flow
Qs	Systemic blood flow

From the Department of Pediatrics, Kansai Medical University, Osaka, Japan

Funded by the Mami Mizutani Foundation. The authors declare no conflicts of interest.

0022-3476/\$ - see front matter. Copyright © 2015 Elsevier Inc. All rights reserved.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.07.042>



clinical, laboratory and invasive hemodynamic data, urinary 8-OHdG levels, and measures of radiation exposure were collected prospectively.

The study subjects were infants and children who underwent cardiac catheterization at Kansai Medical University Hospital, Osaka, Japan, between July 2011 and June 2012. Written parental informed consent for the measurement of urinary 8-OHdG levels was obtained for each patient. Subjects with conditions that may influence the level of urinary 8-OHdG, such as Kawasaki disease complicated with coronary artery lesions and congenital heart disease requiring therapeutic cardiac catheterization procedures,<sup>11-13</sup> were excluded from the study. Healthy control subjects, whose guardians were working at Kansai Medical University Hospital voluntarily provided their urine samples. Sedated control subjects were infants and children who underwent echocardiography at Kansai Medical University Hospital. Written parental informed consent for the measurement of collection of urine and analysis of urinary 8-OHdG levels was obtained for each patient, and the study was approved by the institutional review board at Kansai Medical University Hirakata Hospital.

We obtained urine samples from the enrolled subjects at baseline and 24-48 hours after the end of the cardiac catheterization procedure. In regard to control subjects, pairs of urine samples from the healthy control subjects were obtained at arbitrary interval of 24-48 hours in their daily lives, and from the control subjects at baseline and 24-48 hours following echocardiography under sedation with oral triclofos sodium. Clean-catch urine samples were collected for toilet-trained subjects. Meanwhile, urine samples from study subjects who were not toilet trained were obtained by using a clean bag. Each urine sample was collected in plastic tubes. The urine samples were centrifuged at 1500 rpm for 5 minutes, and the supernatants were stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  until the analysis of 8-OHdG and creatinine. The samples were thawed before the analysis, and 8-OHdG and creatinine levels were measured in all samples. The study was approved by the Research Ethics Committee of Kansai Medical University (no. 1523).

Urinary levels of 8-OHdG were measured with competitive immunochromatography (ICR-001; Techno Medica Co, Ltd, Yokohama, Japan), and urinary levels of creatinine were measured using the Jaffe method (ICR-001; Techno Medica Co, Ltd). Urinary 8-OHdG levels were expressed as ratios to the corresponding urinary creatinine concentrations. We previously confirmed that urinary 8-OHdG levels corrected for creatinine levels obtained using ICR-0001, a novel automatic analytical system, were equivalent to those determined with the standard technique, enzyme-linked immune-sorbent assay.<sup>11</sup> In addition, the ratio of post- to precardiac catheterization urinary 8-OHdG levels was calculated and used as a comparative measure of radiation exposure-related cellular DNA damage. Using urine samples obtained from the healthy control children, the ratio of 8-OHdG level of the second sample to that of the first sample was also analyzed to assess the variation of urinary

8-OHdG levels in daily activities. Moreover, the ratio of post- to pre-echocardiography urinary 8-OHdG levels in sedated control subjects was calculated and analyzed to assess the influence of oxidative stress by sedation with no exposure to radiation.

All cardiac catheterization procedures were carried out by the same experienced pediatric cardiologists under monitoring with a biplane cardiovascular radiograph system (Allura Xper FD10/10; Philips Medical Systems, Eindhoven, The Netherlands). The radiation exposure measures: air kerma (AK) and fluoroscopy time (FT) were determined by the dose-recording system. AK is the measure of radiation energy absorbed per unit mass of air.<sup>14</sup> The radiation exposure recorded for each enrolled subject was the cumulative AK measured in mGy at the interventional reference point by the built-in hardware and software (Allura Xper FD FD10/10; Philips Medical Systems). The software defined the interventional reference point as a point located 15 cm from the isocenter of the beam on the side of the radiograph tube, and the measurement of AK was automated. The FT was also recorded in each case.

### Statistical Analyses

The data are expressed as medians and 5th-95th percentiles in square brackets. Differences between the medians of 2 continuous variables were evaluated with the Wilcoxon signed-rank test for numerical data and the 2-sided  $\chi^2$  test for categorical data. Differences between the medians of 3 continuous variables were evaluated with the Kruskal-Wallis test for numerical data. Regression analysis with Spearman rank correlation was used to evaluate the relationship between 2 variables. A stepwise multiple regression analysis in patients undergoing cardiac catheterization was used to identify associations between urinary 8-OHdG levels and demographic, and invasive hemodynamics and cardiac catheterization variables, including age, body mass index, body surface area, pulmonary blood flow (Qp): systemic blood flow (Qs), pulmonary pressure (Pp):aortic pressure (Ps), cumulative AK, dose of contrast medium, duration of catheterization study, and FT. In this analysis, predictor variables were added to models by using forward and backward stepwise variable selection. All *P* values were 2-tailed, and a value of *P* < .05 was considered to indicate a statistically significant difference for all tests. All statistical analyses were performed on a personal computer by using the Statistical Package for Social Sciences (add-in software for Microsoft Excel: Excel Statistics 2010; SSRI, Tokyo, Japan) for Windows software package.

## Results

As demonstrated in Figure 1 (available at [www.jpeds.com](http://www.jpeds.com)), we analyzed the data of 19 patients undergoing cardiac catheterization. The demographic and catheterization data as well as the invasive hemodynamics and measures of exposure of the study



**Table I. Demographic and catheterization data and invasive hemodynamics and exposure variables of the study population (n = 19)**

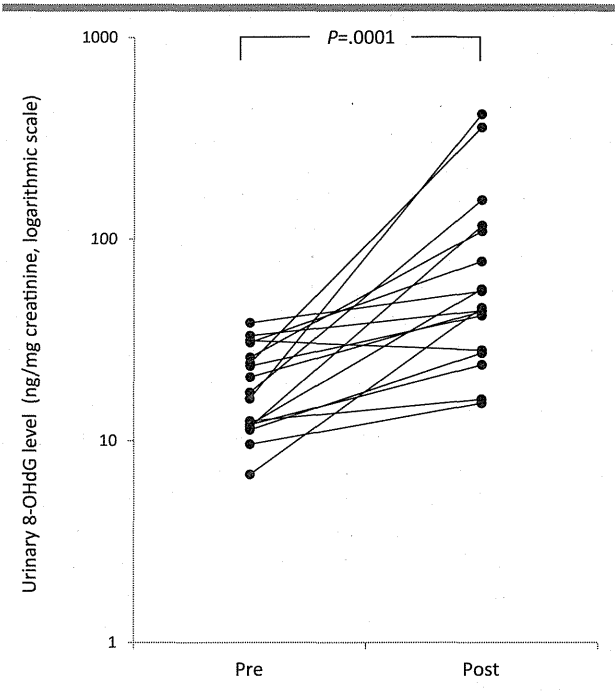
Variables	Value
Age (y)	1.4 [0.3-6.6]
Sex, male/female (n)	10/9
Body height (cm)	77.0 [57.2-113.3]
Body weight (kg)	9.5 [4.9-19.6]
Body surface area (m <sup>2</sup> )	0.44 [0.26-0.78]
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	14.9 [12.6-16.8]
Catheterization	
General anesthesia/sedation (n)	0/19
Oxygen inhalation (n)	0
Qp:Qs	1.9 [0.9-4.2]
Pp:Ps	0.3 [0.2-0.9]
Dose of contrast medium (mL)	4.0 [2.2-9.9]
Duration of catheterization study (min)	41.0 [27.6-87.8]
Radiation	
FT (min)	16.3 [7.7-50.1]
Cumulative AK (mGy)	69.9 [25.9-248.5]

Values represent medians with the 5th and 95th percentiles in square brackets.

population are summarized in **Table I**. Nineteen children (10 boys and 9 girls) between 0.3 and 11.2 years of age (median age: 1.4 years) with congenital heart diseases were enrolled in this study. All the eligible patients underwent cardiac catheterization procedures for diagnostic purposes. In addition, 10 healthy children (5 boys and 5 girls) between 0.5 and 3.7 years of age (median age: 1.5 years) served as healthy controls. Nine infants and children (5 boys and 4 girls) between 0.0 and 3.0 years of age (median age: 0.4 years) with physiologic murmurs and congenital heart diseases served as sedated controls.

The urinary 8-OHdG level before the cardiac catheterization procedure was not significantly associated with age, body weight, body height, body mass index, body surface area, Qp:Qs, and Pp:Ps as determined with stepwise multiple regression analysis.

The median urinary 8-OHdG level was 17.3 ng/mg creatinine [9.3-33.6] before cardiac catheterization, and it increased to 44.0 ng/mg creatinine [15.3-363.3] after the procedures. The median urinary 8-OHdG level after the procedures was significantly higher than at baseline ( $P = .0002$ ; **Figure 2**). It should be noted that the urinary 8-OHdG level after the procedure increased in 18 of the 19 study subjects. We have previously reported reference data for urinary 8-OHdG levels, documenting the upper limits of normal by age.<sup>11</sup> Based on these reference levels, only 4 of the 19 children (21.1%) exceeded the upper limits of normal for age for urinary 8-OHdG before the cardiac catheterization procedures, but 14 of 19 children (73.7%) exceeded the age-appropriate normal reference range after the procedures. In contrast, there was no significant difference in 8-OHdG levels between the 2 spot urine samples obtained at arbitrary interval of 24-48 hours in 10 healthy children ( $P = .7213$ ), and at baseline and 24-48 hours following echocardiography in

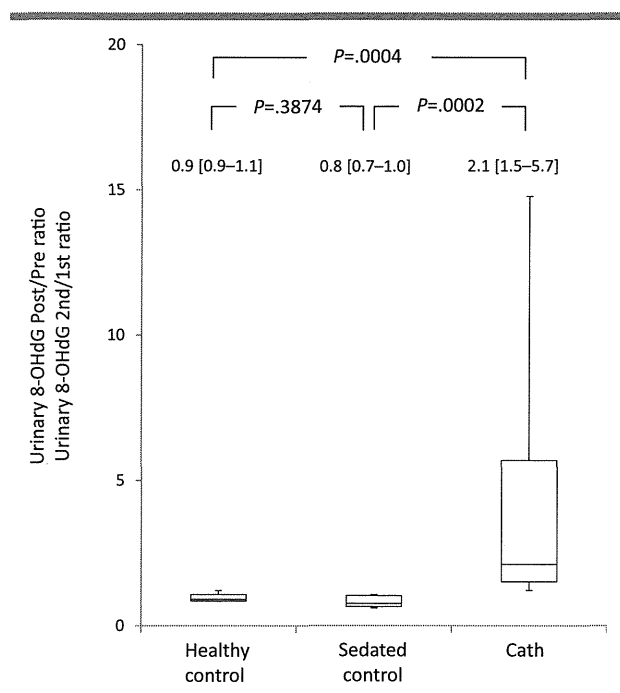


**Figure 2.** Differences in urinary 8-OHdG levels at baseline and 24-48 hours after the end of cardiac catheterization procedures.

sedated control children ( $P = .1097$ ). Furthermore, the median value of the ratio of post- to precardiac catheterization urinary 8-OHdG in patients undergoing cardiac catheterization was significantly higher than the median value of the ratio of 8-OHdG level of the second sample to that of the first sample in healthy control subjects, and the ratio post- to pre-echocardiography urinary 8-OHdG levels in sedated control subjects (2.1 [1.2-15.9], 0.9 [0.8-1.4], and 0.8 [0.7-1.0], respectively,  $P = .0004$  and  $P = .0002$ ; **Figure 3**).

As shown in **Table II** (available at [www.jpeds.com](http://www.jpeds.com)), single regression analysis was performed for the continuous outcome variables. The post:pre 8-OHdG was not associated with age, body weight, body height, body mass index, body surface area, Qp:Qs, Pp:Ps, duration of catheterization study, FT, and the dose of contrast medium. A significant positive correlation was found only between the post:pre 8-OHdG and cumulative AK during the cardiac catheterization procedure ( $r_s = 0.5318$ ,  $P = .0191$ ; **Figure 4** available at [www.jpeds.com](http://www.jpeds.com)).

Furthermore, stepwise multiple regression analysis was performed for the continuous outcome variables. In all 3 models, the post:pre 8-OHdG was not significantly associated with age, body mass index, body surface area, Pp:Ps, duration of catheterization study, and FT; cumulative AK during the cardiac catheterization was the variable that was most strongly and significantly associated with the post:pre 8-OHdG ( $R^2 = 0.7179$ ,  $F = 11.0256$ ,  $P = .0007$ ; **Table III**).



**Figure 3.** The correlation between ratio of the second to first sample urinary 8-OHdG levels in healthy children, post- to pre-echocardiography urinary 8-OHdG levels, and post- to precardiac catheterization urinary 8-OHdG levels.

## Discussion

In children with congenital heart disease, there is often a need to perform multiple catheterizations, increasing the radiation-associated risks.<sup>15</sup> Moreover, children with complex heart disease can be exposed to large cumulative doses increasing the estimated lifetime attributable risk of cancer to up to 6.5% above baseline.<sup>16</sup> Eisenberg et al<sup>17</sup> also reported that a substantial proportion of patients were exposed to high cumulative levels of low-dose ionizing radiation during cardiac imaging and therapeutic procedures after acute myocardial infarction, and even moderate levels of exposure were

associated with an increased risk of cancer. In addition, Pearce et al<sup>18</sup> noted the increased incidence of leukemia in children with cumulative bone marrow doses from computed tomography of at least 30 mGy and significantly increased incidence of brain tumor in children with brain doses of at least 50 mGy, which implies that computed tomography scans almost certainly entail a small cancer risk. In our study, the median cumulative radiation dose of 69.9 mGy during the cardiac catheterization procedures exceeded these values, suggesting a potential risk of carcinogenesis.

Several studies have focused on identification of useful biomarkers for the assessment of radiation-induced cellular DNA damage in pediatric patients undergoing cardiac catheterization: Ait-Ali et al<sup>19</sup> suggested that radiation exposure during cardiac catheterization procedures could be assessed using micronucleus, as a biomarker of chromosomal DNA damage and intermediate endpoint carcinogenesis, before and after radiation exposure. The number of micronuclei increased significantly after the cardiac catheterization procedure in comparison with the baseline values; according to Beels et al, gamma-H2AX foci, as a biomarker of DNA damage during pediatric catheterization indicate that radiation risks obtained using the “linear no-threshold” hypothesis<sup>20</sup> may be underestimated.<sup>21</sup>

8-OHdG is the representative compound that may reflect oxidative cellular DNA damage induced by reactive oxygen species.<sup>7</sup> DNA can be oxidized to produce many oxidative products; however, oxidation of the C-8 of guanine is one of the more common oxidative events and results in a mutagenic lesion that produces predominantly G-to-T transversion mutations.<sup>22</sup> Thus, urinary level of 8-OHdG, a product of oxidative modification of guanine, has been recently used as one of the most sensitive and specific biomarkers of oxidative stress.<sup>23</sup> 8-OHdG can be measured in human DNA samples (eg, lymphocyte DNA, placental DNA, other) and in urine and has been suggested as a possible approach to the assessment of an individual’s cancer risk due to oxidative stress.<sup>7</sup>

The FT (median: 16.3, 5th-95th: 7.7-50.1 minutes) in the present study is comparable with that reported for diagnostic cardiac catheterization in children with congenital heart diseases (mean  $\pm$  SD: 8.9  $\pm$  6.3 minutes).<sup>1</sup> Therefore, we should

**Table III.** Results of multiple regression analysis of associations between post:pre 8-OHdG and the catheterization and invasive hemodynamics data (n = 19)

Predictor variables	$\beta$ (95% CI)	t value	P value
Step 1			
Cumulative AK	0.0560 (0.0251-0.0868)	3.8656	.0015
Step 2			
Qp:Qs	2.6438 (−0.2714 to 5.5590)	1.9451	.0721
Cumulative AK	0.0792 (0.0409-0.1176)	4.4299	.0006
Step 3			
Qp:Qs	3.7075 (0.9391-6.4759)	2.8932	.0126
Dose of contrast medium	−1.0061 (−1.9618 to −0.0503)	−2.2741	.0406
Cumulative AK	0.0892 (0.0540-0.1244)	5.4728	.0001
Final model	R <sup>2</sup> = 0.7179	F = 11.0256	P = .0007

Stepwise multiple regression analysis was employed.

be aware that common diagnostic cardiac catheterization can cause transient cellular DNA damage.

In the present study, there were 2 outliers in **Figure 3** who received nearly 200 mGy of radiation but had little to increase in urinary 8-OHdG levels. It is generally accepted that individual variability in radiation sensitivity may be present in the normal population. Several studies aiming to elucidate cellular and molecular mechanisms of individual variability in radiation sensitivity have been published.<sup>24,25</sup> We presume that the 2 outliers in **Figure 4** could have individual genetic variation with regard to DNA damage and repair, which leads to no increase in urinary excretion of 8-OHdG.

Our study has some limitations. First, the sample size was small, and all the subjects were from the same institution. A larger-scale prospective study would allow for evaluating regional and center-specific practice variations in pediatric catheterization. Second, we did not collect dose-area product data. AK was measured at a fixed point, and variations in the distance between the radiograph tube and the patient could cause errors in the values of exposure of the patients. Thus, the AK measurements may have led to underestimation of the magnitude of radiation exposure. Third, although there were no cases of significantly elevated post-procedural serum creatinine level, it is possible that patients who received larger doses of contrast media developed asymptomatic acute renal failure (contrast-induced nephropathy). Thus, Brasch et al<sup>26</sup> determined that 6%-10% of patients undergoing coronary angiography had a post-procedural increase in serum creatinine level. In addition, Bianchi et al<sup>27</sup> reported that patients with acute renal failure received a significantly larger dose of iodine contrast media compared with other pediatric patients with congenital heart disease undergoing cardiac angiography. Based on these results, we hypothesize that the patients who received a larger dose of contrast medium may have developed contrast-induced nephropathy, resulting in decreased excretion of 8-OHdG into urine and, consequently, decreased post-pre 8-OHdG. Fourth, we were currently not able to assess long-term follow-up data of the study subjects. There is a need for large-scale long-term follow-up studies to investigate whether the patients exposed during childhood to radiation as a result of cardiac catheterization have an increased risk of cancer.

We believe that awareness among pediatric cardiologists can help to minimize long-term carcinogenic effects of radiation exposure. ■

*We are grateful to the members of the Department of Pediatrics at Kansai Medical University for their important contributions to the experiments.*

Submitted for publication Dec 10, 2014; last revision received Jun 18, 2015; accepted Jul 23, 2015.

Reprint requests: Kazunari Kaneko, MD, Department of Pediatrics, Kansai Medical University, 2-5-1 Shin-machi, Hirakata-shi, Osaka 573 1010, Japan. E-mail: kanekok@hirakata.kmu.ac.jp

## References

1. Glatz AC, Purrington KS, Klinger A, King AR, Hellinger J, Zhu X, et al. Cumulative exposure to medical radiation for children requiring surgery for congenital heart disease. *J Pediatr* 2014;164:789-94.e10.
2. Justino H. The ALARA concept in pediatric cardiac catheterization: techniques and tactics for managing radiation dose. *Pediatr Radiol* 2006;36(Suppl 2):146-53.
3. UNSCEAR 2000. The United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. *Health Phys* 2000;79:314.
4. Ron E. Cancer risks from medical radiation. *Health Phys* 2003;85:47-59.
5. Little MP, Wakeford R, Tawn EJ, Bouffler SD, Berrington de Gonzalez A. Risks associated with low doses and low dose rates of ionizing radiation: why linearity may be (almost) the best we can do. *Radiology* 2009;251:6-12.
6. Hall EJ. Radiation biology for pediatric radiologists. *Pediatr Radiol* 2009;39(Suppl 1):S57-64.
7. Kasai H. Analysis of a form of oxidative DNA damage, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, as a marker of cellular oxidative stress during carcinogenesis. *Mutat Res* 1997;387:147-63.
8. Roselló-Lletí E, de Burgos FG, Morillas P, Cortés R, Martínez-Dolz L, Almenar L, et al. Impact of cardiovascular risk factors and inflammatory status on urinary 8-OHdG in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2012;25:236-42.
9. Ogino K, Takahashi N, Takigawa T, Obase Y, Wang DH. Association of serum arginase I with oxidative stress in a healthy population. *Free Radic Res* 2011;45:147-55.
10. Evans MD, Olinski R, Loft S, Cooke MS, Analysis ESCoUDL. Toward consensus in the analysis of urinary 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine as a noninvasive biomarker of oxidative stress. *FASEB J* 2010;24:1249-60.
11. Kaneko K, Kimata T, Tsuji S, Ohashi A, Imai Y, Sudo H, et al. Measurement of urinary 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine in a novel point-of-care testing device to assess oxidative stress in children. *Clin Chim Acta* 2012;413:1822-6.
12. Hamaoka A, Hamaoka K, Yahata T, Fujii M, Ozawa S, Toiyama K, et al. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on continuous post-inflammatory vascular remodeling late after Kawasaki disease. *J Cardiol* 2010;56:245-53.
13. Richter B, Gwechenberger M, Socas A, Zorn G, Albin S, Marx M, et al. Markers of oxidative stress after ablation of atrial fibrillation are associated with inflammation, delivered radiofrequency energy and early recurrence of atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol* 2012;101:217-25.
14. Balter S, Moses J. Managing patient dose in interventional cardiology. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;70:244-9.
15. Schueler BA, Julsrud PR, Gray JE, Stears JG, Wu KY. Radiation exposure and efficacy of exposure-reduction techniques during cardiac catheterization in children. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162:173-7.
16. Johnson JN, Hornik CP, Li JS, Benjamin DK, Yoshizumi TT, Reiman RE, et al. Cumulative radiation exposure and cancer risk estimation in children with heart disease. *Circulation* 2014;130:161-7.
17. Eisenberg MJ, Afilalo J, Lawler PR, Abrahamowicz M, Richard H, Pilote L. Cancer risk related to low-dose ionizing radiation from cardiac imaging in patients after acute myocardial infarction. *CMAJ* 2011;183:430-6.
18. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet* 2012;380:499-505.
19. Ait-Ali L, Andreassi MG, Foffa I, Spadoni I, Vano E, Picano E. Cumulative patient effective dose and acute radiation-induced chromosomal DNA damage in children with congenital heart disease. *Heart* 2010;96:269-74.
20. Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB, et al. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation:

- assessing what we really know. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:13761-6.
21. Beels L, Bacher K, De Wolf D, Werbrouck J, Thierens H. gamma-H2AX foci as a biomarker for patient X-ray exposure in pediatric cardiac catheterization: are we underestimating radiation risks? *Circulation* 2009;120:1903-9.
  22. Mayne ST. Antioxidant nutrients and chronic disease: use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiologic research. *J Nutr* 2003;133(Suppl 3):933S-40S.
  23. Loft S, Fischer-Nielsen A, Jeding IB, Vistisen K, Poulsen HE. 8-Hydroxydeoxyguanosine as a urinary biomarker of oxidative DNA damage. *J Toxicol Environ Health* 1993;40:391-404.
  24. Hornhardt S, Rößler U, Sauter W, Rosenberger A, Illig T, Bickeböller H, et al. Genetic factors in individual radiation sensitivity. *DNA Repair (Amst)* 2014;16:54-65.
  25. Kobayashi J, Antocchia A, Tauchi H, Matsuura S, Komatsu K. NBS1 and its functional role in the DNA damage response. *DNA Repair (Amst)* 2004;3:855-61.
  26. Brasch RC. Contrast media toxicity in children. *Pediatr Radiol* 2008;38(Suppl 2):S281-4.
  27. Bianchi P, Carboni G, Pesce G, Isgrò G, Carlucci C, Frigiola A, et al. Cardiac catheterization and postoperative acute kidney failure in congenital heart pediatric patients. *Anesth Analg* 2013;117:455-61.