

特発性好中球減少症を併存した尿道下裂の修復術に 遺伝子組み換え型顆粒球コロニー刺激因子 (rhG-CSF) を 使用し術後感染を回避しえた 1 例

名古屋市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 郡 健二郎教授)

小島 祥敬, 林 祐太郎, 梅本 幸裕

坂倉 毅, 佐々木昌一, 郡 健二郎

名古屋市立緑市民病院泌尿器科 (部長: 加藤文英)

加 藤 文 英

A CASE OF SUCCESSFUL HYPOSPADIAS REPAIR WITHOUT INFECTION USING RECOMBINANT HUMAN GRANULOCYTE-COLONY STIMULATING FACTOR (rhG-CSF) FOR IDIOPATHIC NEUTROPENIA

Yoshiyuki KOJIMA, Yutaro HAYASHI, Yukihiro UMEMOTO,

Takeshi SAKAKURA, Shoichi SASAKI and Kenjiro KOHRI

From the Department of Urology, Nagoya City University Medical School

Fumihide KATO

From the Department of Urology, Nagoya City Midori Municipal Hospital

A boy aged 1 year 8 months, who was referred to our hospital because of hypospadias, was followed for 17 months under a diagnosis of idiopathic neutropenia. He was given recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) at a dosage of 37.5 $\mu\text{g}/\text{day}$ for 2 days preoperatively. His absolute neutrophil count in peripheral blood increased to more than 500/ μl , and hypospadias repair (free graft method) was performed. RhG-CSF was administered on the first, sixth, and eleventh days after the operation, and the postoperative course was uneventful. During pediatric surgery in patients with neutropenia, appropriate administration of rhG-CSF may be useful for preventing infection.

(Acta Urol. Jpn. 44: 419-421, 1998)

Key words: Hypospadias, Neutropenia, G-CSF

緒 言

今回われわれは、併存した特発性好中球減少症に対して、術前後遺伝子組み換え型顆粒球コロニー刺激因子 (rhG-CSF) が有効で、手術を行い得た尿道下裂の 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 1 歳 8 カ月, 男児

主訴: 外陰部異常

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 母親は妊娠時重度妊娠中毒症に罹患し、切迫流産および胎盤異常を認めた。

現病歴: 1994 年 6 月 21 日 32 週 4 日にて出生。出生時体重 912 g。生下時より外陰部異常指摘され、同年 8 月 15 日近医泌尿器科受診、尿道下裂と診断された。

1995 年 2 月、食欲不振にて近医小児科受診。血液検査により好中球を認めず好中球減少症と診断された。10 月 24 日当院小児科受診、骨髓培養細胞において、GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor: 顆粒球マクロファージ刺激因子) 存在下で CFU-GM (granulocyte-macrophage colony forming unit: 顆粒球およびマクロファージに分化しうる前駆細胞) の形成を認めた。さらに 1996 年 1 月 24 日より rhG-CSF (グラン®; 三共(株)) 37.5 $\mu\text{g}/\text{日} \times 2$ 日投与し、1 週間の好中球のモニタリングを行ったところ、好中球は 500/ μl を下回ることはなくコントロールできた。そのため 2 月 13 日手術目的で当科入院となった。

入院時現症: 身長 72 cm, 体重 8.2 kg。外尿道口は龜頭先端より 1 cm 近位側に認めた。陰茎背側に余剰包皮を認め、また陰茎は腹側への屈曲を認めた (Fig. 1)。



Fig. 1. Preoperative appearance demonstrating penile hypospadias.

入院時検査所見：白血球数 $6,900/\mu\text{l}$ ，好中球 $70/\mu\text{l}$ と高度減少を認める以外血液生化学所見に異常を認めなかった。

入院後経過：術前 rhG-CSF $37.5 \mu\text{g}/\text{日}$ を2日間皮下注射することにより，術当日には白血球数 $14,900/\mu\text{l}$ ，好中球数 $1,690/\mu\text{l}$ に増加した (Fig. 1)。手術可能と判断し，1996年2月16日，尿道下裂修復術を施行した。

手術所見：陰茎冠状溝に沿って皮膚切開し，肉様膜と Buck 筋膜との間で剥離を行った後陰茎腹側の索を切除した。この時点で外尿道口は陰茎陰囊移行部まで下降し，龟头先端部までの距離は 25 mm であった。そのため free graft 法を選択した。背側包皮に $30 \times 16 \text{ mm}$ の長方形を描き，これを利用して新尿道を作成した。新尿道を遊離し旧外尿道口および龟头部先端に縫合した後，皮膚組織および皮膚により陰茎周囲を

覆い手術を終了した。

術後経過：術後1，6，11日目に rhG-CSF $37.5 \mu\text{g}/\text{日}$ を投与し，好中球の良好なコントロールが得られた (Fig. 2)。術後経過良好により3月2日退院となった。術後1年3カ月現在，排尿状態良好で形態的にも問題はない。また好中球減少症に対しては近医小児科で経過観察中である。

考 察

尿道下裂に対する修復術に対して，当科においても最近マイクロサージャリーの技術を導入したことにより，術後合併症の発生は減少している¹⁻³⁾。しかし繊細な手術であることは変わりなく，術後管理において創感染は必ず避けなければならない。

一方，好中球減少症は種々の原因で惹起される疾患であるが，生体防御機構にとって最も重要な働きを果たしている好中球が減少しているため，それが高度である場合には感染症の頻度が高く，時として重症化することもある⁴⁾。

顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) は好中球系前駆細胞に作用し，その増殖・分化さらには成熟好中球機能の亢進・活性化に働くことが明らかにされている。近年にいたりヒトの G-CSF が遺伝子組み換えの手法により大量生産可能となり，その臨床応用がなされている^{5,6)}。特に癌化学療法後の好中球減少の治療に対しては泌尿器科領域においても今日ではしばしば利用されている。また最近では小児に対する有用性および安全性も確立されている^{7,8)}。

成人において好中球減少を伴う血液疾患に併存する

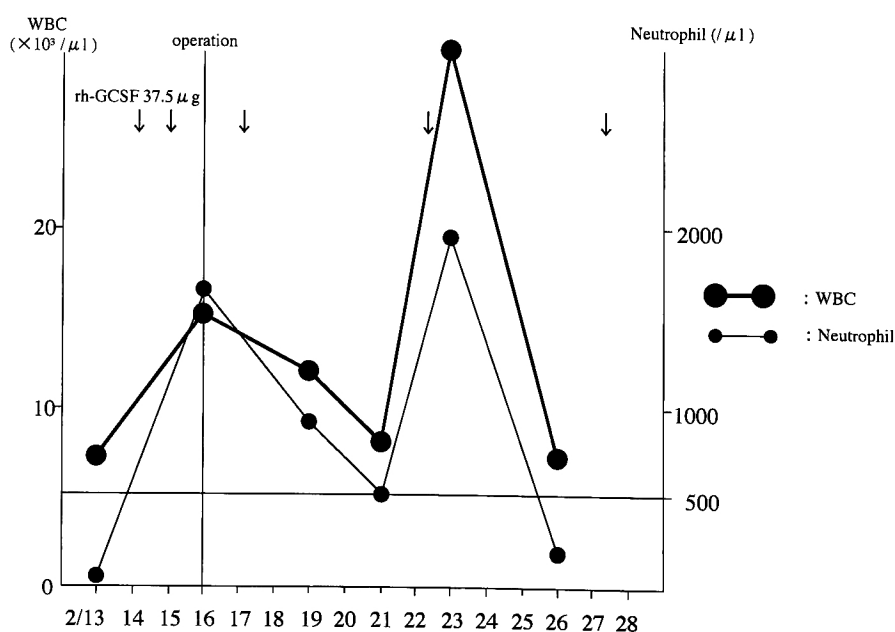


Fig. 2. White blood cell and absolute neutrophil count per microliter of peripheral blood in the patient during rhG-CSF administration.

外科的疾患に対して手術を施行した報告は散見される^{9,10)} Nishida ら¹⁰⁾ は、白血球減少を併存した消化管穿孔に対する手術を施行した31症例を検討し、G-CSF 投与群は非投与群に比べ、有意に術後白血球数が高く、術後合併症が少なかったという報告をしている。しかし好中球減少症が小児外科的疾患、特に尿道下裂と併存し、手術を施行した報告はわれわれが検索したかぎりではない。

今回、外科的な侵襲を加えるにあたり併発する可能性のある全身および局所の感染に対して rhG-CSF を投与し好中球の推移を見守りながらその予防に努めた。三島ら⁹⁾ は骨髓異形成症候群を併存した胃癌症例に対して、術前5日間 G-CSF 75 μ g 投与後、白血球数が 8,000/mm³ 以上に増加したことを確認したうえで手術を施行し、術後白血球数が 8,000/mm³ 以下になった時に G-CSF 75 μ g を投与し良好なコントロールを得たと報告している。また Nishida ら¹⁰⁾ は、入院時より G-CSF の投与を開始し、術後は白血球数が 8,000/mm³ を越えるまで投与し続け、平均投与期間は2.1日であったと報告している。本症例は緊急手術を要する疾患ではなかったが、術前の骨髓細胞培養において GM-CSF 存在下で CFU-GM の形成を認めたため rhG-CSF の有効性が術前に予測されたこと、家族の強い希望もあったこと、さらに術前全身状態が良好で感染症を認めなかったことより、術前の好中球数が 500/ μ l 以上になることを目標として rhG-CSF 37.5 μ g を2日間投与し好中球の増加を確認した上で手術に踏み切った。また術後は創感染が特に起こりやすいと思われた10日間を目安にして、好中球数の推移を観察したうえで rhG-CSF の投与を終了した。しかし、実際に外科的侵襲を加えるうえで、好中球数がどの程度まで減少したときに易感染性の状態になるのか、またその場合術前後を通してどの程度の期間どの程度の量の rhG-CSF を使用すべきか明確な基準がなく、今後検討が必要と思われる。

文 献

- 1) 林祐太郎, 佐々木昌一, 最上 徹, ほか: 小柳法による近位型尿道下裂の手術成績. 泌尿器外科 **8**: 1007-1010, 1995
- 2) 林祐太郎, 佐々木昌一, 最上 徹, ほか: フリーグラフト法による一期の尿道下裂修復術の経験. 泌尿紀要 **41**: 979-983, 1995
- 3) 林祐太郎, 佐々木昌一, 最上 徹, ほか: Modified OUPFIV 法による一期の尿道下裂修復術. 日泌尿会誌 **87**: 56-60, 1996
- 4) 横山 雄: 好中球減少症. 小児診療 **55**: 440-442, 1996
- 5) Bonilla MA, Gillio AP, Ruggeiro M, et al.: Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia in patients with congenital agranulocytosis. N Engl J Med **320**: 1574-1580, 1989
- 6) Jakubowski A, Souza L, Kelly F, et al.: Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in a patient with idiopathic neutropenia. N Engl J Med **320**: 38-42, 1989
- 7) 今宿普作, 土田昌宏, 佐々木道子, ほか: 小児好中球減少症に対する rhG-CSF (KRN8601) の投与効果. 日小児血液会誌 **4**: 420-427, 1990
- 8) 上田一博, 埴 嘉之, 高久史磨, ほか: 小児好中球減少症に対する遺伝子組み換え型ヒト顆粒球コロニー刺激因子 (rG-CSF) の臨床的検討. 臨血 **32**: 212-220, 1991
- 9) 三島吾郎, 岡原仁志, 溝渕 昇, ほか: 骨髓異形成症候群を併発した多発胃癌の1例. 日臨外医会誌 **54**: 1558-1562, 1993
- 10) Nishida T, Hasegawa J, Nakao K, et al.: Granulocyte colony-stimulating factor for gastrointestinal perforation in patients with leukopenia. J Trauma **40**: 727-732, 1996

(Received on July 3, 1997)

(Accepted on April 21, 1998)