

レボドパ/カルビドパ配合経腸用液療法 14 例における PEG-J 関連合併症の検討

島村 宗尚¹⁾ 新崎信一郎²⁾ 池中 建介¹⁾ 小仲 邦¹⁾
 廣澤 太輔¹⁾ 石倉 照之¹⁾ 秀嶋 信¹⁾ 中野 智仁¹⁾
 北野 貴也¹⁾ 竹原 徹郎²⁾ 望月 秀樹^{1)*}

要旨：レボドパ/カルビドパ配合経腸用液 (levodopa-carbidopa intestinal gel; LCIG) 療法における経皮内視鏡的胃瘻腸瘻造設術 (percutaneous endoscopic gastro-jejunostomy; PEG-J) の合併症について、自験例 14 例について検討した。10 例 (71.4%) において合併症が発生した。高圧アラームでの来院では、J チューブの不具合解消による改善が 3 例 (21.4%)、ポンプ交換での改善が 3 例 (21.4%) であった。重篤な消化器症状として 2 例 (14.3%) では穿孔、腹膜炎、潰瘍が認められた。胃瘻部の皮膚症状は 7 例 (50.0%) であり、LCIG 療法では、PEG-J 関連合併症への対策が重要であることが示唆された。

(臨床神経 2019;59:153-156)

Key words：パーキンソン病，レボドパ/カルビドパ配合経腸用液療法，経皮内視鏡的胃瘻腸瘻造設術，合併症

前 文

経皮内視鏡的胃瘻腸瘻造設術 (percutaneous endoscopic gastro-jejunostomy; PEG-J) によるレボドパ/カルビドパ配合経腸用液 (levodopa-carbidopa intestinal gel; LCIG) 療法は進行期パーキンソン病に有効であるが、デバイス関連の合併症の頻度は低くはなく、時に致死性であることも報告されている¹⁾。したがって PEG-J 関連の合併症についての検討は重要であり、当科にて LCIG 療法を導入した 14 症例の PEG-J 関連合併症について報告する。

対象・方法

2013 年 12 月 1 日から 2018 年 1 月 31 日までの間に当科に入院し、PEG-J 造設にて LCIG 療法を開始した 14 例を対象として、造設後 28 日目以降の LCIG 療法維持期に生じた PEG-J に関連する合併症について後方視調査を行った。なお、高圧アラームでの来院にてフラッシュで改善せず、調整や交換などの処置が必要であった J チューブやポンプの不具合、PEG-J により生じた消化器疾患、胃瘻部周囲の皮膚症状を PEG-J 関連合併症と定義した。本臨床研究は、大阪大学倫理委員会にて 2018 年 5 月 24 日に承認された (承認番号 17506)。

結 果

PEG-J 増設時の平均年齢は 61.9 ± 12.1 歳、発症から PEG-J 造設までの平均期間は 11.9 ± 3.4 年、PEG-J 造設からの平均治療期間は 451.9 ± 482.7 日であった。LCIG 療法の効果は 12 例 (85.7%) で認められたが、10 例 (71.4%) において PEG-J 関連合併症を認めた (Table 1)。

No. 1 (治験症例)：高圧アラームでの来院 4 回 (フラッシュでの改善 2 回、自然改善 1 回、ポンプ交換での改善 1 回)。PEG チューブと固定用スクリューの接続がはずれるトラブル 2 回。過剰肉芽 (吉草酸エステル塗布、液体窒素療法、硝酸銀処置、局所麻酔下切除)。

No. 2 (治験症例)：高圧アラームでの来院 2 回 (フラッシュでの改善 1 回、ポンプ交換での改善 1 回)。

No. 3 (治験症例)：高圧アラームでの来院 2 回 (esophago-gastroduodenoscopy (EGD) にて十二指腸球部における J チューブのたわみとねじれを確認し、整復による改善 1 回、ポンプ交換による改善 1 回)。胃瘻周囲発赤 (ワセリン塗布)。

No. 4 (治験症例)：高圧アラームでの来院 2 回 (1 回目：J チューブ先端の抜けと折れのため J チューブ交換。翌日に十二指腸穿孔。症状改善し、LCIG 投与を再開。その後、PEG 挿入部位の限局性腹膜炎のために再入院。症状改善し、LCIG

*Corresponding author: 大阪大学医学部附属病院神経内科・脳卒中科 [〒 565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2]

¹⁾ 大阪大学医学部附属病院神経内科・脳卒中科

²⁾ 大阪大学医学部附属病院消化器内科

(Received June 21, 2018; Accepted January 16, 2019; Published online in J-STAGE on February 28, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-001195

Table 1 Incidence of device-associated complications.

| No. | Age (y)/sex/ duration (d) | Effective- ness | HP alarm (n) | Improvement of HP alarm | | | J-tube replacedue to trouble (n) | Serious digestive disease (n) | Other tube troubles (n) | Skin trouble | | |
|-----|------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|--------------------|-----------------------------------|---|-------------------------------------|-------------------------------|--------------|------------------------------------|------------|
| | | | | Flush or spontaneous (n) | Pump change (n) | Release of tube trouble (n) | | | | Erythema | Excessive granulation tissue | Cellulitis |
| 1 | 65/F/1522 | + | 4 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | + | + | - |
| 2 | 46/M/1262 | + | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | - |
| 3 | 47/F/1157 | + | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | + | - | - |
| 4 | 76/F/196 | + | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | - | - | - |
| 5 | 42/F/429 | + | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | - | - | - |
| 6 | 73/F/89 | - | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | + | - |
| 7 | 76/M/331 | + | 1 | 1* | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | + | - |
| 8 | 49/M/321 | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | + |
| 9 | 60/F/254 | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | - |
| 10 | 70/F/212 | - | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | + | + | - |
| 11 | 68/M/210 | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | - |
| 12 | 54/M/170 | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | + | - | - |
| 13 | 76/M/97 | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | - |
| 14 | 69/M/77 | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | - |

The incidence of device-associated complications, which needed outpatient visit or hospitalization, was presented. Duration indicates days, when PEG-J was kept installed. * in case 7 indicated that kinking of J-tube was recovered spontaneously. Abbreviations, HP: High pressure, M: male, F: female, y: years, d: days, n: the number of events.

療法再開。2回目: Jチューブの折れにてJチューブ維持困難と判断し, LCIG療法中止。

No. 5: 高圧アラームでの来院1回 (Jチューブ先端の折れと深部挿入あり抜浅にて改善1例)。腹痛での来院1回 (患者が外部固定板を外しPEGチューブを深送したためJチューブが骨盤内小腸に迷入, Jチューブに沿ったA1ステージ潰瘍, 先端への腸石形成にて, Jチューブ抜去)。

No. 6: 化膿性肉芽腫 (液体窒素療法)。効果不十分なためLCIG療法中止。

No. 7: 高圧アラームでの来院1回 (自然に改善したJチューブ先端のねじれ1回)。過剰肉芽 (液体窒素療法)。

No. 8: 刺入部蜂窩織炎 (入院にて抗生剤加療)。

No. 10: 固定用スクリューとPEGチューブの外れ1回 (気づいたら外れており, Jチューブが約20cm抜けていた。PEGチューブと固定用スクリューを締め直し, Jチューブを手動的に差しこみ改善)。血管拡張性肉芽 (液体窒素療法後, 局所麻酔下切除)。

考 察

近年の報告では, 維持期における手順やデバイスに関連する有害事象は60%に, 重篤な有害事象は11%に生じたことが報告されている¹⁾。我々の施設でもほぼ同様の頻度での合併症が認められており, 本邦でも合併症は比較的多いことが明

らかとなった。

早急の対応が必要とされる高圧アラームについては, 外来でのフラッシュのみで改善することもあるため, まずは試みるべきと考えられた。フラッシュで改善しない症例については, J-tubeのねじれや折れ, たわみが原因となることもあり, これらは造影によりX線透視下で解除を試みるか, EGDにて解除できることもある。また, ポンプの動作不良が原因と考えられた事例も認められ, ポンプ交換も選択肢の一つとして考えられた。

重篤な消化器合併症として, 腸石に伴う胃潰瘍, 十二指腸潰瘍例が認められた。LCIG療法では食事による蠕動と不消化繊維物の摂取のため腸石が生じやすく²⁾, 腸石が蠕動と共に先進しJチューブが伸展され, その結果, 胃, 十二指腸, 小腸粘膜が圧迫され, 多発潰瘍が形成される^{2)~7)}。腸石形成の予防には高繊維食の多量摂取を控えるよう指導することが推奨されており²⁾⁵⁾, 腸石による小腸穿孔や小腸瘻にて死亡した症例も報告されている⁴⁾⁵⁾ことから十分な注意が必要である (Table 2)。

近年の欧米の報告では, LCIG療法が中止になる原因としては, 認知機能の低下によるものが最も多く, 繰り返す消化器合併症での中止はなかったが⁸⁾, No. 4症例のようにPEG-J不適合の症例もあることが明らかとなった。

胃瘻部周囲の皮膚症状は比較的多く認められた。皮膚炎による発赤である場合, 原因の一つとしてストーマからの漏出

Table 2 Previous cases presenting PEG-J associated complications.

| Author /year | Age (y) /sex | Duration | Symptom | X-p | CT | EGD | Treatment |
|----------------------|--------------|-----------------|---|--|--|--|--|
| Schrader /2011 | 71/M | 3 Mo/ 8 W | inadvertent removal by the patient/epigastric pain and nausea | NA | NA | erosion of J-tube into the gastric mucosa and ulcers with phytobezoar | • endoscopic removal of J-tube and replacement |
| Schrader /2011 | 69/M | 7 W | sudden epigastric pain and nausea with normal pump and flush | NA | dilated stomach despite fasting for 24 h and dislocated bumper of the gastric tube | extensively stretched J-tube and multiple pyloric and jejunal ulcer with undigested asparagus and knot | • failure in endoscopic removal but, successful retract with enemas • phytobezoar |
| Krones /2012 | 78/M | 23 Mo | impossible removal of J-tube from gastrostomy tube | NA | NA | a knot in the distal end of the tube | • untied the knot with a foreign-body forceps and replacement with new tube |
| Krones /2012 | 68/M | 12 Mo/ 10 Mo | leakage/increase of off phase | knotted in the jejunum | NA | NA | • retracted by enteroscopy and replacement |
| Olivares /2012 | 65/M | 8 Mo | acute abdominal pain, vomiting, and pump malfunction | small bowel obstruction, distal end of the catheter at ileum | pleated and volvulated intestinal loops around the catheter with knotting | multiple longitudinal ulcerations | • surgery, but dead • multiple areas of intestinal perforation |
| Olivares /2012 | 74/M | 1 Y | epigastric pain and low dysphagia for solid for one month | NA | NA | large antro-pyloric ulcer | • endoscopically removal • phytobezoar |
| Olivares /2012 | 74/F | 3 Mo/ 8 W | malfunction of the system | NA | NA | knottting of the distal part of the tube | • endoscopically removal |
| Olivares /2012 | 73/M | 4 Mo | lose of a gastrostomy tube inside the stomach | NA | NA | gastrostomy tube inside the gastric cavity with the internal button in duodenal bulb | • removal and replacement |
| Bianco /2012 | 72/M | 2 Y | impossible manual removal of the device | NA | NA | erosion of catheter into the gastric mucosa | • surgery, but dead • phytobezoar in the tip of tube, causing a fistulization of three intestinal loops |
| Stathis /2014 | 70/F | 4 Y | abrupt motor deterioration | NA | NA | large bezoar | • an oral liquid diet, and with 330 ml Coca-Cola twice per day for 4 days |
| Magaz-Martínez /2016 | 68/F | 2 Y | abdominal pain for a week | NA | distention of jejunum loops | ulcer | • replacement of J-tube • phytobezoar |
| Russo /2017 | 58/F | 2.5 Y | worsening of motor symptoms | NA | fistulization of J-tube into the colon | ulcer | • removal • phytobezoar |

Abbreviations, PEG-J: percutaneous endoscopic gastro-jejunostomy, CT: computed tomography, EGD: esophagogastroduodenoscopy, M: male, F: female, Y: years, Mo: months, W: weeks, NA: not applicable.

があるが、漏出による皮膚炎の予防にはストーマ接着剤や酸化亜鉛クリームがあげられ、また、胃液の酸度を減らすためにプロトンポンプ阻害剤の使用も報告されている⁹⁾。過剰肉芽の原因に対しては、硝酸銀処理⁹⁾¹⁰⁾や外科的切除が有効であるとされている⁹⁾。我々の症例では、発赤はワセリンにて加療し、過剰肉芽は硝酸銀処理、液体窒素療法で加療し、治療困難な場合には切除にて加療した。

以上のことから、LCIG 療法では PEG-J 関連の合併症に十分に対応できる体制下での施行が重要であると考えられた。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業・組織や団体
竹原徹郎：講演料：アッヴィ合同会社、奨学（奨励）寄付：アッヴィ合同会社

文 献

- Lang AE, Rodriguez RL, Boyd JT, et al. Integrated safety of levodopa-carbidopa intestinal gel from prospective clinical trials. *Mov Disord* 2016;31:538-546.

- 2) Schrader C, Bösel S, Wedemeyer J, et al. Asparagus and jejunal-through-PEG: An unhappy encounter in intrajejunal levodopa infusion therapy. *Park Relat Disord* 2011;17:67-69.
- 3) Krones E, Zollner G, Petritsch W. Knotting of percutaneous endoscopic jejunostomy feeding tubes in two patients with Parkinson's disease and continuous Duodopa® treatment. *Z Gastroenterol* 2012;50:213-216.
- 4) Olivares A, Collado D, Munoz-Navas M, et al. Complications of percutaneous endoscopic gastrostomy/jejunostomy for levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Gastroenterol Insights* 2012;4:13-15.
- 5) Bianco G, Vuolo G, Ulivelli M, et al. A clinically silent, but severe, duodenal complication of duodopa infusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:668-670.
- 6) Russo P, Costa M, Silva M, et al. Fistulization of J-PEG jejunal tube into the colon in a patient treated with Duodopa® infusion: A case report. *GE Port J Gastroenterol* 2017;24:147-150.
- 7) Magaz Martínez M, Martínez Porras JL, Oliva B, et al. Jejunitis secondary to Duodopa® probe, a different complication. *Rev Esp Enferm Dig* 2016;108:815-816.
- 8) Udd M, Lyytinen J, Eerola-Rautio J, et al. Problems related to levodopa-carbidopa intestinal gel treatment in advanced Parkinson's disease. *Brain Behav* 2017;7:e00737.
- 9) Epstein M, Johnson DA, Hawes R, et al. Long-term PEG-J tube safety in patients with advanced Parkinson's disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2016;7:e159.
- 10) Burack M, Aldred J, Zadikoff C, et al. Implementing levodopa-carbidopa intestinal gel for Parkinson disease: Insights from US practitioners. *Mov Disord Clin Pract* 2018;54:383-393.

Abstract

Analysis of PEG-J associated complications in 14 adult patients treated with levodopa-carbidopa intestinal gel

Munehisa Shimamura, M.D., Ph.D.¹⁾, Shinichiro Shinzaki, M.D., Ph.D.²⁾,
 Kensuke Ikenaka, M.D., Ph.D.¹⁾, Kuni Konaka, M.D., Ph.D.¹⁾, Daisuke Hirozawa, M.D.¹⁾,
 Teruyuki Ishikura, M.D.¹⁾, Makoto Hideshima, M.D.¹⁾, Tomohito Nakano, M.D.¹⁾,
 Takaya Kitano, M.D., Ph.D.¹⁾, Tetsuo Takehara, M.D., Ph.D.²⁾ and Hideki Mochizuki, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Osaka University

²⁾Department of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Medicine, Osaka University

We analyzed 14 patients in our hospital, who underwent levodopa-carbidopa intestinal gel (LCIG) treatment through a percutaneous endoscopic gastrojejunostomy (PEG-J). The PEG-J related complications were observed in 10 patients (71.4%). Detailed complications are as follows: J-tube related complications such as kinking (3 cases, 21.4%), pump malfunctions (3 cases, 21.4%), skin troubles in the gastrostoma (7 cases, 50.0%), duodenal perforation, peritonitis, and ulcers (2 cases, 14.3%). These results indicated that the sufficient care for PEG-J associated complications are important in LCIG treatment.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2019;59:153-156)

Key words: Parkinson's disease, levodopa-carbidopa intestinal gel treatment, percutaneous endoscopic gastrojejunostomy, complications