

ISSN 0288-5069

大分医学

J. Oita Med. Ass.

第30巻 令和5年10月

Journal of the Oita Medical Association

大分県医学会雑誌

第30巻 2023年10月

当院における腔上皮内腫瘍 VaIN の実情～単施設後方視的研究～	尾石 友子ほか
脊髄髄膜瘤の新生児期頭部・脊髄 MRI 所見と神経機能予後の関連	甲斐陽一郎ほか
Low Awareness of The Former Japanese Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock in Primary Care Physicians after One year and Three months of Publication: A Survey in Oita Prefecture in Japan	堀之内 登ほか
健康成人におけるセルフ・コンパッションと読書習慣との関連	衛藤 真樹ほか
若手外科医に対する手術教育の現状と課題 ー大分県における外科指導責任者へのアンケート調査ー	上田 貴威ほか
大分県の腎臓移植の現状	安藤 忠助ほか
健康成人におけるセルフ・コンパッションと気質との関連	佐藤 盛暁ほか
当院で入院加療を行った COVID-19 デルタ株患者とオミクロン株患者の比較検討	横山 敦ほか
腹腔鏡下大腸切除術後の腸閉塞症発症の要因と予防 ー大分県内基幹施設アンケート調査結果ー	二宮 繁生ほか
大分県における過去10年間の身元不明遺体解剖事例についての考察 A Study of Unknown Body Autopsy Cases in Oita Over the Past 10 Years.	中原 佑実ほか
Application of a cleavage PCR method for concurrent quantification of HHV-6A and HHV-6B	河野 利恵ほか
高校生年代における疲労骨折予測因子としての TRACP-5b の測定意義に関する検討 ～令和4年度大分県スポーツ優秀選手メディカルサポート事業内科的メディカルチェック報告より	松田 貴雄ほか
大分大学医学部附属病院で実施した臨床倫理コンサルテーションの評価研究	今井 浩光ほか
The clinicopathological significance of PD-L1 expression in thymoma	内匠 陽平ほか
ビスフォスフォネート製剤長期服用中の大腿骨ステム周囲非定型様骨折	細山 嗣晃ほか
脳白質病変を合併した再発性多発軟骨炎の一例	島田 隆一ほか

目 次

●原 著

当院における腔上皮内腫瘍VaINの実情～単施設後方視的研究～	尾石 友子ほか	1
脊髄髄膜瘤の新生児期頭部・脊髄MRI所見と神経機能予後の関連	甲斐陽一郎ほか	6
Low Awareness of The Former Japanese Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock in Primary Care Physicians after One year and Three months of Publication: A Survey in Oita Prefecture in Japan	堀之内 登ほか	12
健康成人におけるセルフ・コンパッションと読書習慣との関連	衛藤 真樹ほか	21
若手外科医に対する手術教育の現状と課題 —大分県における外科指導責任者へのアンケート調査—	上田 貴威ほか	26
大分県の腎臓移植の現状	安藤 忠助ほか	32
健常成人におけるセルフ・コンパッションと気質との関連	佐藤 盛暁ほか	36
当院で入院加療を行ったCOVID-19デルタ株患者とオミクロン株患者の比較検討	横山 敦ほか	40
腹腔鏡下大腸切除術後の腸閉塞症発症の要因と予防 —大分県内基幹施設アンケート調査結果—	二宮 繁生ほか	43
大分県における過去10年間の身元不明遺体解剖事例についての考察 A Study of Unknown Body Autopsy Cases in Oita Over the Past 10 Years.	中原 佑実ほか	48
Application of a cleavage PCR method for concurrent quantification of HHV-6A and HHV-6B	河野 利恵ほか	53
高校生年代における疲労骨折予測因子としてのTRACP-5bの測定意義に関する検討 ～令和4年度大分県スポーツ優秀選手メディカルサポート事業内科的メディカルチェック報告より	松田 貴雄ほか	58
大分大学医学部附属病院で実施した臨床倫理コンサルテーションの評価研究	今井 浩光ほか	65
The clinicopathological significance of PD-L1 expression in thymoma	内匠 陽平ほか	70
●症例報告		
ビスフォスフォネート製剤長期服用中の大腿骨ステム周囲非定型様骨折	細山 嗣晃ほか	78
脳白質病変を合併した再発性多発軟骨炎の一例	島田 隆一ほか	84

当院における腔上皮内腫瘍VaINの実情 ～単施設後方視的研究～

尾石 友子¹⁾・矢野 光剛¹⁾・駄阿 勉²⁾・河野 康志¹⁾

1) 大分大学医学部産科婦人科学講座

2) 大分大学医学部病理診断学講座

要旨

背景：腔上皮内腫瘍（Vaginal Intraepithelial Neoplasia : VaIN）は稀で日常診療で遭遇する機会は少なく、その診断や管理方法は臨床的な問題となる。VaINの適切な取り扱いについて自験例から検討する。

方法：大分大学医学部附属病院の病理診断データベースよりVaIN症例を抽出した。対象症例の組織標本のレビューや電子カルテを用いた臨床情報を収集し、診断の妥当性及び臨床的問題点を検討した。

結果：病理レポート上でVaINと診断された症例は5例であった。5例の病理組織標本レビューを行い、3例はそれぞれ子宮頸癌の再発、尖圭コンジローマ、化生性変化をみており、VaINは否定された。真のVaINは2例のみであり、いずれも子宮全摘後症例であった。1例は後に腔癌と診断され、放射線治療によって根治を得た。

考察：VaINの稀少性と診断の困難さが明らかになった。臨床医と病理医の密な連携が診断精度の向上につながる可能性がある。また、VaIN診断後の管理法は確立されておらず、厳重な経過観察や患者背景を加味した個別対応が必要である。

【背景】

腔上皮内腫瘍（Vaginal Intraepithelial Neoplasia : VaIN）は、腔扁平上皮に発生する非浸潤性病変であり、女性10万人あたり0.1人が罹患するとされる稀な疾患である¹⁾。その大部分はヒトパピローマウイルス（Human Papillomavirus : HPV）に関連して発生し、異型の程度によりVaIN1, VaIN2, VaIN3に分けられる。また子宮頸部上皮内腫瘍（Cervical Intraepithelial Neoplasia : CIN）や外陰部上皮内腫瘍、肛門部上皮内腫瘍とともに、low-grade squamous intraepi-

thelial lesion (LSIL) と high-grade intraepithelial lesion (HSIL) の2つに分類することがWHO2014年分類において推奨され、現行のWHO2020年分類においても踏襲されている²⁾。本邦では両者を併記（VaIN1/LSILなど）して運用している。VaINは稀であるため、頻度や予後などの実態がCINに比して明らかになっていない。

腔は子宮頸部や外陰と同様に直視下に観察が可能な臓器であるが、日常診療において腔の観察は疎かになりがちである。その理由として、疾患頻度が低い、腔粘膜が婦人科医の視線と平行に位置して観察が難しい、腔鏡診や経腔超音波断層法で盲点になりやすいためなどが挙げられる。このように腔腫瘍は馴染みが薄いため、理解が進み

別冊請求先：矢野光剛

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

大分大学医学部 産科婦人科学講座

TEL 097-586-5922, FAX 097-586-6687

E-mail : yano120@oita-u.ac.jp

図1. 対象症例の抽出過程

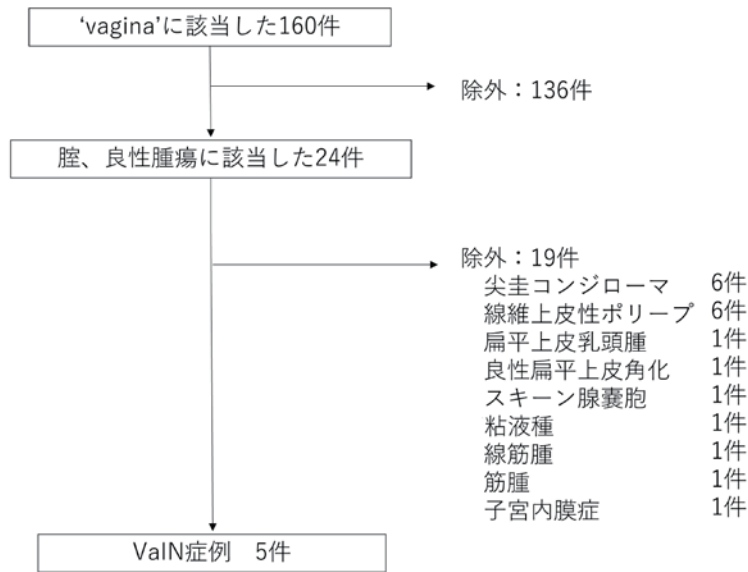
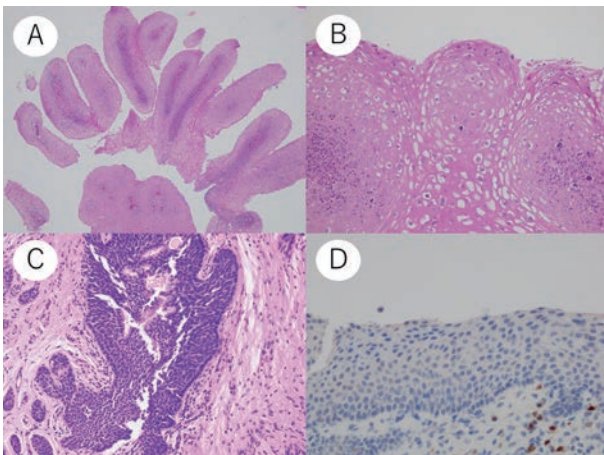
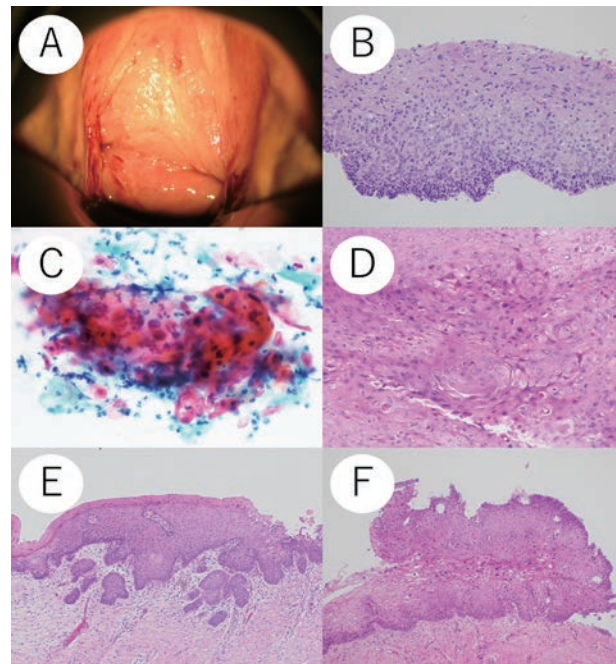


図2. 今回のレビューでVaINが否定された症例の病理像



(A) 症例1の弱拡大像、および (B) 強拡大像。コイロサイトーシスを伴う扁平上皮が隆起性病変を形成し、尖圭コンジローマと考えられた。
 (C) 症例2では一見VaIN3に見えるが、核クロマチンの濃縮や核腫大に乏しく、化生をみていると判断した。
 (D) 症例2のp16は陰性であった。

図3. VaINと診断した2症例の病理組織像



(A) 症例3のコルポスコピー像、および (B) HE像。扁平上皮の基底側1/3～2/3の範囲に異型細胞を認め、VaIN2の診断となった。(C) 症例3腔癌診断時の腔擦過細胞診像 (パパニコウ染色)。異常角化細胞を集塊で認める。(D) 角化型の扁平上皮癌。
 (E) 症例4 子宮頸癌 IA1期診断時のHE像。(F) VaIN2/3診断時のHE像。クロマチン濃縮や核腫大を伴う異型細胞を基底側から2/3付近まで認める。

にくく、落とし穴が潜んでいる可能性がある。また、子宮頸部円錐切除術のような診断と治療を兼ねた低侵襲の術式がないこと³⁾、空間的・時間的多発がみられることもVaINの臨床的な問題となる⁴⁾。今回我々は自施設で経験したVaINの振り返りを行った。VaINの診断意義を再考し、日常診療における腔病変の取り扱いについて検討する。

【方法】

大分大学医学部附属病院の病理診断データベースを用いて2011年から2021年の期間において、‘vagina’、‘腔’、‘良性腫瘍性’のキーワードで検索して症例を抽出した。さらに抽出症例の病理レポートをレビューして他疾患症例を除外した。病理レポート上でVaINと判断された症例を本研究の対象とした。対象症例について組織標本のレビューや電子カルテを用いた臨床情報（年齢や既往歴、診断方法、治療法、転帰など）の収集を行い、VaIN診断の妥当性および臨床的問題点を検討した。

【結果】

本研究における対象症例の抽出過程を図1に示す。大分大学医学部附属病院の病理診断データベースにおいて2011年から2021年の期間に‘vagina’のキーワードで検索すると160件が該当した。さらに検索条件に臓器：腔、良性腫瘍性、を加えて24件が抽出された。病理診断レポートをレビューして、19件は他病変と判断して除外された。最終的に病理レポート上でVaINと診断されたのは5例のみであり、病理標本および電子カルテでのレビューを行った（表1）。

表1.当院でVaINと診断された5症例の概要

症例	診断	年齢	経過
1	VaIN1	66	子宮頸部上皮内癌に対し子宮全摘後、レーザー焼灼にて消退。
2	VaIN1	41	のちに子宮頸部腺癌が同定。
3	VaIN2	74	子宮筋腫に対し子宮全摘後、腔癌となり、放射線治療施行。
4	VaIN2/3	53	17年前に子宮頸癌ⅠA期に対し子宮全摘後。
5	VaIN3	67	1年前に子宮頸癌ⅡB期に対し子宮全摘後、再発の判断でCCRT施行。

CCRT：Concurrent Chemoradiotherapy
同時化学放射線療法

病理レポート上ではVaIN1が2例、VaIN2が1例、VaIN2/3が1例、VaIN3が1例であった。特記すべき事項として5例中4例（80%）が子宮全摘後であった。病理組織標本のレビューによって5例中3例においてVaINは否定的であった。症例1はコイロサイトーシスを伴う扁平上皮が隆起性病変を形成しており、尖圭コンジローマと考えられた（図2 A-B）。症例2は一見するとN/C比の高い細胞が基底側から表層付近まで分布しているようにみえるが、核クロマチンの濃縮や核腫大に乏しく、化生性の変化をみていると判断した（図2 C）。免疫組織化学的にp16が陰性であり、HPVに関連した病変を積極的に疑う所見ではなかった（図2 D）。症例5は局所進行子宮頸癌の術後であり、経過中に初発時と同様の扁平上皮癌を示したことから、子宮頸癌の再発と扱うのが妥当と判断した。

真のVaINと考えられた2症例について詳細を述べる。症例3では、48歳時に子宮筋腫に対し子宮全摘術が施行され、74歳時に腔断端細胞診でASC-US (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) の判定となった。コルポスコピー下腔生検によってVaIN2の診断となった（図3 A-B）。その後は経過観察を継続し、76歳時に腔断端細胞診ASC-H (Atypical Squamous Cells, cannot exclude HSIL) の判定となり（図3 C）、腔生検で異常角化が旺盛な組織像を示して扁平上皮癌と診断された（図3 D）。肉眼的および臨床画像上で腫瘍は同定されなかったが、組織学な腔癌に対して放射線治療を施行し、根治が得られた。症例4は、36歳時に子宮頸癌ⅠA1期に対し子宮全摘術が施行された（図3 E）。その後はフォローアップとして腔断端細胞診を継続して行い、51歳時まで異常なく経過した。53歳時の腔断端細胞診でLSILの判定となり、腔生検でクロマチン濃縮や核腫大を伴う異型細胞が基底側から2/3付近までみられ、表層ではコイロサイトーシス様の変化を伴っていた。間質浸潤は明らかではなく、VaIN2/3の診断となった（図3 F）。その後は患者の希望によって当施設でのフォローアップは途切れた。

【考察】

当院で2011年から2021年の期間にVaINと診断された5件について臨床病理学的レビューを行った。真のVaINは2件のみであり、VaINの稀少性と診断の困難さが明らかになった。

子宮頸部病変であるCIN3と子宮頸癌はそれぞれ10万人あたり160人と16.8人⁵⁾であるのに対し、VaIN3と陰癌は10万人当たり0.18人と0.69人とされる⁶⁾。また、CIN3と子宮頸癌の年齢中央値はそれぞれ36歳と51歳⁷⁾であるのに対し、VaIN3と陰癌は58歳と68歳であり⁶⁾、比較的発症年齢が高い。当院のVaIN症例も50代以降での発症であった。

LSIL/VaIN1は高率に自然消退することが知られ、過去にはVaIN1の88%が自然消退したとの報告がある⁸⁾。HSILにあたるVaIN2とVaIN3の浸潤癌への進展率はそれぞれ、1.4%と15.4%であった⁹⁾。CIN2/3に比してVaIN2/3は進展率が低いことから長期間の厳重な経過観察を許容する意見もある。またCIN2/3では好発部位であるSC-junctionを一括して切除する子宮頸部円錐切除術が有効であるが、VaIN2/3においては腔壁の面積が広く膀胱や直腸と接していることから低侵襲で有効な手術療法が確立されていない³⁾。近年では、イミキモドクリーム塗布の有効性も報告されており、持続や増悪するVaIN2/3症例には検討される¹⁰⁾。

VaIN2/3のリスク因子となるのはHPVに関連した病変にする子宮全摘後、尖圭コンジローマのような低リスク群も含めたHPV感染症の既往、免疫抑制状態、年齢、喫煙、セクシャルパートナー数、などとされる。特にHPV16型が強いリスク因子であり、その他にもHPV感染率の上昇とそのクリアランスの低下に関連した因子が挙げられる。Bertoliら¹¹⁾のメタ解析の報告によると、VaINおよび陰扁平上皮癌のHPV検出率はそれぞれ、VaINで85%、陰扁平上皮癌で67%であった。HPV16型はHPV陽性VaINの53%、HPV陽性の陰扁平上皮癌の80%を占めていた。VaINではHPV33型(6%)、HPV52型(5%)と続き、陰扁平上皮癌ではHPV18型(5%)、HPV33型(4%)

の順で多かった。HPV9価ワクチンは6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58型の感染予防効果を有しており、この結果を踏まえると、今後9価HPVワクチンの普及によりCINや子宮頸癌のみならず、VaINや陰癌の減少も期待できる¹²⁾。子宮全摘後症例に対しては、通常の1-2年毎の婦人科検診(細胞診)を漫然と行うのではなく、前述のHPVに関連したリスク因子を考慮した上で検診間隔の延長を提案すべきである。

VaINと診断された5例中3例については、今回の再評価において他疾患と判断された。臨床医と病理医が隆起性病変や肉眼的腫瘍の有無、臨床経過を情報共有することで尖圭コンジローマや子宮頸癌の再発例については適切な診断に近づけた可能性がある。また子宮頸癌の再発例については腔病変の観察やサンプリングの困難さが過小診断に影響したことも考えられる。HPV関連病変の指標とされているp16の免疫組織化学も有効である。日常診療において腔細胞診異常の症例には、VaINのみならず子宮頸癌の再発や尖圭コンジローマ病変をみている可能性も念頭に置く必要がある。また、VaINは角化が旺盛なことも多く、角化型扁平上皮癌を含めた他病変との鑑別が必要である。我々も症例3において角化が旺盛な腔病変で、臨床的に腫瘍の同定には至らなかった組織学的な陰癌を経験した。このような症例では異常角化像に加えて、組織学的な間質への浸潤像を確認することが望ましく、やはり臨床医と病理医が情報共有をして深部まで観察できるような組織採取を検討する。

結論として、自施設でのVaINの振り返りを行い、稀な病変であることや子宮全摘後にVaINという診断名が使用されていることが確認できた。日常病理診断におけるVaINには、真のVaINと他の病変が混在している可能性があり、病理医と臨床医の情報共有によって診断精度の向上が可能と考えられた。VaINは管理法も確立されておらず、CINと似て非なる部分もあるため、厳重な経過観察や手術療法、薬物療法など個別の対応が必要である。

【参考文献】

- 1) Watson M, et al. Update of HPV-associated female genital cancers in the United States, 1999-2004. *J Womens Health (Larchmt)* . 2009;18 (11) :1731-8.
- 2) Herrington CS, et al. Tumor of the vagina. *WHO Classification of Tumours 5th Edition, Female Genital Tumours, 2020; Chapter 9:391-418.*
- 3) Indermaur MD, et al. Upper vaginectomy for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193 (2) :577-80.
- 4) Boonlikit S, Noinual N. Vaginal intraepithelial neoplasia: a retrospective analysis of clinical features and colpohistology. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010;36 (1) :94-100.
- 5) 国立がん研究センターがん情報サービス (https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/17_cervix_uteri.html)
- 6) Wu X, et al. Descriptive epidemiology of vaginal cancer incidence and survival by race, ethnicity, and age in the United States. *Cancer.* 2008;113 (10 Suppl) :2873-82.
- 7) Loopik DL, et al. The risk of cervical cancer after cervical intraepithelial neoplasia grade 3: A population-based cohort study with 80,442 women. *Gynecol Oncol.* 2020;157 (1) :195-201.
- 8) Rome RM, England PG. Management of vaginal intraepithelial neoplasia: A series of 132 cases with long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer.* 2000;10 (5) :382-90.
- 9) Sopracordevole F, et al. High-grade vaginal intraepithelial neoplasia and risk of progression to vaginal cancer: a multicentre study of the Italian Society of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology (SICPCV). *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20 (5) :818-24.
- 10) Inayama Y, et al. Imiquimod for vaginal intraepithelial neoplasia 2-3: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2021;160 (1) :140-147.
- 11) Bertoli HK, et al. Human papillomavirus and p16 in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vagina. *Int J Cancer.* 2019;145 (1) :78-86.
- 12) Kamolratanakul S, Pitisuttithum P. Human Papillomavirus Vaccine Efficacy and Effectiveness against Cancer. *Vaccines (Basel)* . 2021;9 (12) .

脊髄髄膜瘤の新生児期頭部・脊髄MRI所見と神経機能予後の関連

甲斐陽一郎¹⁾・井上 真紀¹⁾・川崎ゆかり²⁾・前田 知己¹⁾
井原 健二¹⁾

1) 大分大学医学部小児科学講座

2) 大分大学医学部脳神経外科学講座

要旨

脊髄髄膜瘤の症状は幅広く、必要な医療・社会的サポートは症例毎に異なる。脊髄髄膜瘤患者に合併する症状を早期から正確に予測できれば、充実した支援体制の整備や患者・家族の精神的苦痛の軽減につながる。今回、脊髄髄膜瘤患者の新生児期の頭部・脊髄MRI画像を評価し、乳児期以降に合併する症状との関連を検討した。対象は2010年3月から2022年12月までの12年間に、脊髄髄膜瘤のため大分大学医学部附属病院新生児集中治療室で管理を受けた17名の児。臨床症状とMRI画像所見を診療録から後方視的に検討した。水頭症の合併例は車椅子や歩行用装具、間欠的導尿を必要とする割合が高く、知的能力障害の頻度が高かった。キアリII型奇形を合併する脊髄髄膜瘤の低位群は注意欠陥・多動症が多かった。脊髄髄膜瘤患者の神経機能の予後を正確に予測する方法として、新生児期MRI検査による脊髄障害部位と中枢神経異常の評価の有用性が示唆された。

緒言

脊髄髄膜瘤は、未閉鎖の神経管に由来する異常な神経組織が表皮に覆われることなく外表に露出する疾患である¹⁾。本疾患では、キアリII型奇形や水頭症、脳梁形成不全、脊髄空洞症などの中枢神経病変がしばしば合併する¹⁾。そのため、脊髄髄膜瘤患者は両下肢の運動・知覚障害、知的能力障害、注意欠陥・多動症 (attention-deficit/hyperactivity disorder ; ADHD)、排尿障害など多様な症状を示す²⁻⁵⁾。これらの症状は成長とともに明らかになり、症例ごとに重症度が異なるため、適切な医療的・社会的なサポートは経過を観察しながら検討する必要がある²⁻⁵⁾。早期に将来の合併症を予測できれば、適切な医療・福祉の提供や学校教育の支援体制の整備、患者と家族の不

安や苦痛の軽減につながることを期待できる。新生児期の脊髄MRIから推測される脊髄障害部位は、合併症の予後予測に有用ではあるが、脊髄障害部位と臨床症状が一致しない例も存在する^{6,7)}。その理由として、本疾患に合併するキアリII型奇形や水頭症、脳梁形成不全、脊髄空洞症などの中枢神経病変が病状を複雑にしている可能性がある^{1,3)}。

本研究では、新生児期に撮像したMRI画像から脊髄髄膜瘤の病変位置と中枢神経病変の両方を評価し、乳児期以降に合併する症状との関連を後方視的に調査することで、新生児期の頭部・脊髄MRI検査の予後予測法としての有用性について検討した。

対象と方法

2010年3月から2022年12月までの12年間に出生し、脊髄髄膜瘤に対して大分大学医学部附属病院新生児集中治療室で管理を受けた新生児17例

別冊請求先：井上真紀

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1
大分大学医学部

Tel : 097-586-5833, Fax : 097-586-5839

e-mail : m-inoue@oita-u.ac.jp

を対象とした。新生児期臨床所見（性別、在胎週数、身体計測、合併症、生命予後）、母体情報（年齢、初産/経産、不妊治療、単胎/双胎、TORCH感染症、喫煙、飲酒、合併症、内服薬）、乳児期以降の下肢運動障害、神経発達症（知的能力障害、ADHD）、排尿障害（水腎症、膀胱尿管逆流、高圧膀胱、尿路感染）の有無と程度を診療録から抽出した。知的能力障害は田中ビネー知能検査、ウェクスラー式知能検査（WISC）で評価し、発達水準のため実施できない例は新版K式発達検査や遠城寺式発達検査で評価した。ADHDはDSM-5診断基準で評価した。水腎症は腹部超音波検査、膀胱尿管逆流は排尿時膀胱造影、高圧膀胱は膀胱内圧測定で診断した。頭部・脊髄MRIは日齢0-1で撮像したものをを用いた。頭部MRIでは、キアリII型奇形、水頭症、脳梁欠損の有無を評価し、水頭症の定義はFrontal occipital horn ratio 0.38以上とした⁸⁾。脊髄MRIでの脊髄髄膜瘤の解剖学的高位を最下位残存椎弓高位 (lowest vertebral arch of myelomeningocele patient; LVMMC) とし、LVMMCがSharrard分類から自立歩行が不可能であることが予想される第2腰椎 (L2) 以上を高位群、自立歩行可能であるL3以下を低位群と定義した⁹⁾。本研究については大分大学医学部倫理委員会の承認（承認番号：2468）を得て実施した。

結果

対象症例の新生児期臨床所見と母体背景をTable 1に示す。脊髄髄膜瘤症例17例のうち、出生後に脊髄・頭部MRIが撮像できた症例は、死亡した2症例を除く15例であった。脊髄MRI所見からLVMMCで分類すると、高位群6例 (Th6～L1)、低位群9例 (L3～S1) であった。男児の割合は高位群67% (4/6例)、低位群33% (3/9例) であった。在胎週数の中央値は高位群37週4日 (36週3日～38週3日)、低位群37週5日 (36週1日～39週3日)、出生時身長の中央値は高位群44.8cm (42.0cm～49.0cm)、低位群47.0cm (44.0cm～52.0cm)、出生時体重の中央値は高

位群2747g (2344g～3114g)、低位群2880g (1780g～3532g)、出生時頭囲の中央値は高位群36.5m (33.8cm～44.5cm)、低位群33.2cm (30.0cm～35.8cm) であり、2群間で在胎週数に差はなかったが低位群に比べて高位群の方が身長と体重は小さく頭囲は大きかった。キアリII型奇形や水頭症、脳梁形成不全、脊髄空洞症以外の合併症は高位群の67% (4/6例) に認められ、高位群の67% (4/6例) に認められ、心室中隔欠損、脾臓欠損、腎嚢胞、重複腎盂尿管、多嚢胞性低形成腎、停留精巣であった。低位群の合併症は56% (5/9例) に認められ、その内訳は単一臍帯動脈、心室中隔欠損、心房中隔欠損、矢状静脈洞血栓症、停留精巣、難聴であった。遺伝学的検査では、矢状静脈洞血栓症を発症した症例9にPROC遺伝子ヘテロ接合性の病的バリエント、先天性難聴を合併した症例13にGJB2遺伝子複合ヘテロ接合性の病的バリエント、症例15に22q11.2欠失を認めた。母体背景では、経産婦の割合は高位群67% (4/6例)、低位群56% (5/9例) であった。不妊治療は高位群17% (1/6例)、低位群11% (1/9例) で、単胎/双胎は高位群・低位群とも全例単胎であった。TORCH感染症スクリーニングは全例陰性で、喫煙は低位群に1例、飲酒は高位群に1例であった。母体合併症は高位群では糖尿病が1例、低位群では全般性てんかん、パニック障害、高血圧、双角子宮がそれぞれ1例ずつで、全般性てんかんの母親はバルプロ酸とカルバマゼピンを内服していた。

次に、脊髄髄膜瘤の高位群と低位群における中枢神経病変の合併について検討した。本検討の対象は、頭部MRI未撮像の症例16と17、染色体異常を認めた症例15を除いた14症例（高位群6例、低位群8例）とした (Table 2)。キアリII型奇形は全症例の86% (12/14例)、高位群100% (6/6例)、低位群75% (6/8例)、水頭症は全症例の79% (11/14例)、高位群100% (6/6例)、低位群63% (5/8例)、脳梁欠損は全症例の43% (6/14例)、高位群83% (5/6例)、低位群13% (1/8例)、脊髄空洞症は全症例の57% (8/14例)、高位群

Table 1. 脊髄膜瘤症例の新生児期臨床所見と母体背景

症例番号	髄膜瘤の位置	最下位残存椎弓高位	性別	在胎週数	新生児期臨床所見			合併症	遺伝学的検査	新生児期生命予後	年齢(y)	母体背景								
					出生時身長(cm)	出生時体重(g)	出生時頭圍(cm)					初産/経産	不妊治療	単胎/双胎	TORCH検査	喫煙	飲酒	合併症	内服薬	
1	高位	Th6	女	37週4日	47.5	2644	37.2	右鼠径ヘルニア	N.A.	生存	36	経産	-	単胎	陰性	-	-	-	-	-
2		Th7	男	37週5日	49.0	2928	39.6	-	N.A.	生存	28	経産	-	単胎	陰性	-	-	-	-	-
3		Th7	男	38週3日	42.0	3114	44.5	-	N.A.	生存	29	経産	-	単胎	陰性	-	-	-	-	-
4		Th9	女	36週3日	43.0	2504	35.5	心室中隔欠損, 右腎嚢胞, 右重複腎盂尿管	N.A.	生存	37	経産	-	単胎	陰性	-	-	-	-	-
5		Th12	男	36週4日	42.3	2344	33.8	左多嚢胞性低形成腎, 脾臓欠損, 停留精巣	N.A.	生存	37	初産	-	単胎	陰性	-	+	-	-	-
6		L1	男	37週6日	46.5	2850	35.8	両側停留精巣	N.A.	生存	39	初産	IVF-ET	単胎	陰性	-	-	-	糖尿病	-
7	低位	L3	女	39週0日	45.5	2642	35.0	-	N.A.	生存	29	初産	hCG	単胎	陰性	-	-	-	-	-
8		L4	男	39週 1日	51.0	2880	30.0	単一臍帯動脈, 心房中隔欠損	N.A.	生存	29	初産	-	単胎	陰性	-	-	全般性てんかん	VPA, CBZ, CLB	
9		L4	女	37週 5日	45.0	2490	33.2	矢状静脈洞血栓症	PROC c.725C>T;p.R211W	生存	38	初産	-	単胎	陰性	N.A.	N.A.	-	-	-
10		L4	女	39週3日	47.3	3108	33.3	-	N.A.	生存	30	経産	-	単胎	陰性	N.A.	N.A.	-	-	-
11		L4	女	38週1日	47.5	3200	32.5	-	N.A.	生存	24	経産	-	単胎	陰性	+	-	-	-	-
12		L5	男	37週3日	47.0	3028	35.8	右停留精巣	N.A.	生存	32	経産	-	単胎	陰性	-	-	-	-	-
13		L5	男	37週2日	52.0	3532	33.5	右先天性難聴	GJB2 c.235delC;p.L79fs/c.109G>A;p.V37I	生存	34	経産	-	単胎	陰性	N.A.	N.A.	パニック障害	N.A.	
14		L5	女	36週1日	44.0	2178	31.1	-	N.A.	生存	34	経産	-	単胎	陰性	-	-	高血圧合併妊娠	ニフェジピン	
15		S1	女	37週1日	44.0	1780	30.0	心室中隔欠損	22q11.2欠失	生存	31	初産	-	単胎	陰性	N.A.	N.A.	双角子宮	-	
16	その他	N.A.	女	35週1日	46.5	3350	47.5	Dandy-Walker syndrome, 腎副腎癒合	N.A.	死亡(日齢0)	28	初産	-	単胎	陰性	-	-	重度精神遅滞	-	
17		N.A.	女	37週2日	37.5	2216	31.5	Iniencephaly, 左横隔膜ヘルニア	N.A.	死亡(日齢0)	35	経産	IVF-ET	単胎	陰性	-	-	双角子宮	酸化マグネシウム	

Th: Thoracic spine, L: Lumbar spine, S: Sacrum Spine, IVF-ET: in vitro fertilization-embryo transfer, HCG: Human chorionic gonadotropin, TORCH: Toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, and herpes simplex virus, VPA: Valproic acid, CBZ: Carbamazepine, CLB: Clobazam, N.A.: Not Applicable, -: なし

Table 2. 新生児期MRI所見と合併症状

症例番号	髄膜瘤の位置	最下位残存椎弓高位	新生児期の所見			神経機能障害による合併症の予後と治療														
			頭部MRI		脊髄MRI	運動機能の問題点		知的機能の問題点			腎泌尿器系の問題点									
			キアリII型奇形	水頭症(FOHR)	脳梁欠損	脊髄空洞症(頭/胸/腰椎)	VPシャント(実施時日齢)	調査時年齢	移動方法	知的能力障害	ADHD	就学状況	水腎症	膀胱尿管逆流	高血圧	尿路感染罹患歴	間欠的導尿(開始年齢)	抗コリン薬	予防的抗菌薬	
1	高位	Th6	+	(0.606)	+	-/-/-	+	(24)	3歳	車椅子	+	-	未就学	-	+	-	+	+	+	+
2		Th7	+	(0.618)	-	+/+/-	+	(12)	8歳	車椅子	+	-	支援	+	-	+	-	+	+	-
3		Th7	+	(0.674)	+	+/+/-	+	(21)	3か月	N.A.	N.A.	N.A.	未就学	-	N.A.	-	-	-	-	-
4		Th9	+	(0.685)	+	-/-/-	+	(18)	6歳	車椅子	+	-	普通(支援学級)	-	+	-	+	+	+	+
5		Th12	+	(0.660)	+	-/+/-	+	(20)	12歳	車椅子	+	-	普通(支援学級)	-	-	-	+	+	+	-
6		L1	+	(0.601)	+	+/+/-	+	(13)	9歳	車椅子	+	+	普通(支援学級)	-	-	+	+	+	+	-
7	低位	L3	+	(0.554)	+	+/+/+	+	(22)	2歳	装具	N.A.	N.A.	未就学	-	N.A.	-	-	-	-	-
8		L4	+	(0.391)	-	-/-/-	-	-	10歳	車椅子	+	+	普通(支援学級)	-	-	-	-	-	-	-
9		L4	-	(0.518)	-	-/-/-	+	(17)	8歳	装具	-	-	普通(普通学級)	+	-	-	+	+	+	+
10		L4	+	(0.357)	-	-/+/+	-	-	7歳	自立	-	+	普通(普通学級)	-	-	-	-	-	-	-
11		L4	+	(0.354)	-	+/+/+	-	-	4歳	自立	-	+	未就学	-	-	-	+	-	-	-
12		L5	+	(0.528)	-	-/-/-	+	(17)	8歳	装具	+	+	普通(普通学級)	-	-	-	-	-	-	-
13		L5	+	(0.421)	-	-/+/+	-	-	4歳	装具	+	+	未就学	-	-	-	+	+	+	-
14		L5	-	(0.335)	-	-/-/-	-	-	3歳	自立	-	-	未就学	-	-	-	-	-	-	-

Th: Thoracic spine, L: Lumbar spine, S: Sacrum Spine, FOHR: Frontal occipital horn ratio, VPシャント: Ventriculo-peritoneal シャント, ADHD: attention deficit hyperactivity disorder, N.A.: Not Applicable, -: なし

67% (4/6例), 低位群50% (4/8例) に合併を確認した。水頭症に対する脳室腹腔内短絡術 (VPシャント) は高位群100% (6/6例), 低位群60% (3/5例) で実施されており, 症例8と13は出生後に水頭症の悪化がなくVPシャント術は未実施であった。

下肢運動障害については, 歩行様式を評価可能な2歳以上の13症例 (高位群5例, 低位群8例) で検討した。高位群は車椅子100% (5/5例), 低位群は車椅子13% (1/8例), 装具歩行50% (4/8例), 自立歩行38% (3/8例) であり, 低位群は高位群に比較して移動能力は良好であったものの自立歩行可能な症例は38%にとどまった。そこで, 低位群で車椅子・装具が必要となった症例について検討したところ, キアリII型奇形合併例67% (4/6例)・非合併例50% (1/2例), 水頭症合併例100% (5/5例)・非合併例0% (0/3症例), 脳梁欠損合併例100% (1/1例)・非合併例57% (4/7例), 脊髄空洞症合併症例50% (2/4例)・非合併例75% (3/4例) で椅子・装具を必要としていた。車椅子・装具を必要とした水頭症合併症例はVPシャント実施例60% (3/5例)・未実施例20% (2/5例) であった。

知的能力障害, ADHDについては, 3歳以上の年齢で評価し, 12症例を検討した。知的能力障害は高位群100% (5/5例), 低位群43% (3/7例), ADHDは高位群20% (1/5例), 低位群71% (5/7例) に認められた。6歳以上の就学児8例において, 支援学校または普通小学校支援学級に在籍する割合は高位群100% (4/4例), 低位群25% (1/4例) であった。次に中枢神経異常との関連について検討したところ, 知的能力障害は高位群のキアリII型奇形合併例100% (5/5例)・非合併例0% (0/0例), 水頭症合併例100% (5/5例)・非合併例0% (0/0例), 脳梁欠損合併例100% (4/4例)・非合併例100% (1/1例), 脊髄空洞症合併例100% (3/3例)・非合併例100% (2/2例), 低位群のキアリII型奇形合併例60% (3/5例)・非合併例0% (0/2例), 水頭症合併例75% (3/4例)・非合併例0% (0/3例), 脳梁欠損合併例0% (0/0例)・非合併例

43% (3/7例), 脊髄空洞症合併例33% (1/3例)・非合併例50% (2/4例) に認められた。ADHDは高位群のキアリII型奇形合併例20% (1/5例)・非合併例0% (0/0例), 水頭症合併例20% (1/5例)・非合併例0% (0/0例), 脳梁欠損合併例25% (1/4例)・非合併例0% (0/1例), 脊髄空洞症合併例33% (1/3例)・非合併例0% (0/2例), 低位群のキアリII型奇形合併例100% (5/5例)・非合併例0% (0/2例), 水頭症合併例75% (3/4例)・非合併例67% (2/3例), 脳梁欠損合併例0% (0/0例)・非合併例71% (3/7例), 脊髄空洞症合併例100% (3/3例)・非合併例50% (2/4例) に認められた。以上の結果をまとめると, 知的能力障害は高位群と低位群の両群においてキアリII型奇形や水頭症を合併する症例に多く, ADHDは低位群でキアリII型奇形を合併する症例に多かった。

排尿障害については14症例で検討した。水腎症, 膀胱尿管逆流, 高圧膀胱, 尿路感染症などの症状を認めた症例は高位群83% (5/6例), 低位群38% (3/8例) であり, 間欠的導尿は高位群83% (5/6例), 低位群25% (2/8例) で実施されており, 過去の報告と同様に高位群により排尿障害を認める割合が高かった⁷⁾。そこで次に, 排尿障害が比較的軽い低位群において間欠的導尿と中枢神経異常について検討したところ, キアリII型奇形合併例17% (1/6例)・非合併例50% (1/2例), 水頭症合併例40% (2/5例)・非合併例0% (0/3例), 脳梁欠損合併例0% (0/1例)・非合併例29% (2/7例), 脊髄空洞症合併症例25% (1/4例)・非合併例25% (1/4例) に間欠的導尿を要しており, 低位群であっても水頭症合併例では間欠的導尿を必要とする割合が高かった。

考察

脊髄髄膜瘤の患児では, 病巣の位置に応じて両下肢の運動・知覚障害, 膀胱直腸機能障害などの症状が異なることが報告されている^{6,7)}。脊髄MRIに基づくLVMMCの評価は約70%の症例で神経症状と一致する^{6,7)}。しかし, 一部の症例でLVMMCと病状が一致しない場合があり, これは

脊髄髄膜瘤に合併するキアリⅡ型奇形や水頭症、脳梁形成不全、脊髄空洞症などの影響が考えられる¹⁾。そこで、本研究では脊髄髄膜瘤患者をLVMMCに基づいて高位群(L2以上)と低位群(L3以下)に分類し、さらにキアリⅡ型奇形や水頭症、脳梁形成不全、脊髄空洞症などの中枢神経異常が病状の予後に及ぼす影響を検討した。本研究における中枢神経異常の合併率は、キアリⅡ型奇形が86%、水頭症が79%、脳梁欠損が43%、脊髄空洞症が57%であり、先行研究(キアリⅡ型奇形約90%、水頭症約60-90%、脳梁欠損約45%、脊髄空洞症約50-80%)と一致していた¹⁰⁻¹⁴⁾。

下肢運動障害については、高位群は全例で車椅子を必要とした。高位群の脊髄障害(L2以上)では大腿部主要筋を含む麻痺が起こるため⁹⁾、車椅子を必要としたと推測した。低位群では自立歩行が可能な例もあったが、約60%に車椅子・装具を必要とした。水頭症を合併しない低位群は全例自立歩行が可能であったが、水頭症合併例は100%が車椅子・装具を必要とした。水頭症による白質障害は皮質脊髄路に影響を与え、歩行状態が悪化する^{1,15,16)}。水頭症モデル動物の研究では、VPシャントは水頭症による白質障害を部分的にしか改善できないことが示されている¹⁵⁾。したがって、脊髄髄膜瘤患者における水頭症の合併は移動能力低下のリスク因子であるため、将来の移動能力獲得には水頭症の既往を考慮し、リハビリテーションや装具・車椅子の準備が必要かもしれない。

知的能力障害については、高位群では頻度が高く、またキアリⅡ型奇形や水頭症を合併する症例に多い傾向があった。Bikmazerらは脊髄病変レベルと知的能力との関連性はないと報告している¹⁷⁾。キアリⅡ型奇形や水頭症は、微細運動機能障害や認知機能障害のリスク因子である^{9,10,13)}。本研究の症例では、高位群は全例でキアリⅡ型奇形と水頭症を合併していたため、高位群に知的能力障害が多く認められた可能性が考えられる。一方、ADHDについては、キアリⅡ型奇形を合併する低位群に多い傾向があった。キアリⅡ型奇形によ

る脳幹部の中枢性呼吸障害や睡眠障害は、発達段階における脳機能に影響を及ぼし、ADHDの発症に関与する可能性が推測されている¹⁸⁾。本研究ではキアリⅡ型奇形の合併率は高位群100%、低位群75%であったにも関わらず、低位群でADHDが多かった理由として、低位群では知的能力障害の頻度が少なく、行動性が高いためADHDの症状が顕在化した可能性が考えられる。知的能力障害やADHD発症の予測には、中枢神経異常の有無と下肢運動障害の程度を考慮して検討する必要があるかもしれない。

排尿障害については、高位群では間欠的導尿を必要とする割合が低位群よりも高かった。低位群でも水頭症合併例では間欠的導尿が必要となる割合が高い傾向があった。低位群では仙髄オヌフ核の障害により膀胱壁の弛緩と排尿反射の減弱が生じ、高位群では胸腰髄交感神経の障害による排尿筋過活動と排尿筋括約筋協調不全が起こる^{7,19)}。そのため、高位群では高圧蓄尿・高圧排尿による上部尿路障害をきたしやすい^{7,19)}。一方、水頭症は前頭葉の排尿抑制中枢を障害し、排尿筋過活動を引き起こす可能性がある²⁰⁾。したがって、低位群でも水頭症を合併する場合には上部尿路障害が予想される。脊髄髄膜瘤患児において、膀胱の高圧環境に伴う膀胱尿管逆流症の予防は、腎機能障害の回避につながるため⁷⁾、高位群だけでなく水頭症を合併する低位群でも腎障害のリスクが高い事を念頭において、腎障害や下部尿路機能の経過を観察する必要があるかもしれない。

本研究の限界としては、下肢や脊椎の変形、側弯、褥瘡、肥満などの自立度や生活の質に関する可能性のある項目が検討できておらず、症例数が比較的少ないことが挙げられる。脊髄髄膜瘤患者に対する支援の向上のため、前方視的な研究による更なる症例の蓄積が望まれる。

結語

脊髄髄膜瘤の高位群においては、下肢運動障害や排尿障害などが低位群よりも重症であった。しかし、低位群でも水頭症の合併例では、下肢運動

障害や排尿障害の予後が非合併例と比べて不良であることが示された。また、キアリII型奇形や水頭症は知的能力障害のリスク要因であり、キアリII型奇形を併せ持つ低位群では、ADHDの頻度が高いことが明らかになった。新生児期のMRI画像を用いた脊髄障害部位と中枢神経異常の評価は、脊髄髄膜瘤患者の神経機能の予後を正確に予測する手法としての有用性が示唆された。

参考文献

- 1) Copp AJ, et al: Spina Bifida. *Nat Rev Dis Primers* 1:15007, 2015
- 2) Shobeiri P, et al: Orthopedic management of myelomeningocele with a multidisciplinary approach: a systematic review of the literature. *J Orthop Surg Res* 16:494, 2021
- 3) Lindquist B, et al: A scoping review of cognition in spina bifida and its consequences for activity and participation throughout life. *Acta Paediatr* 111 (9) :1682-1694, 2022
- 4) Wasserman RM, et al: ADHD and Attention Problems in Children With and Without Spina Bifida. *Top Spinal Cord Inj Rehabil* 22 (4) :253-259, 2016
- 5) Sager C, et al: Management of neurogenic bladder dysfunction in children update and recommendations on medical treatment. *Int Braz J Urol* 48 (1) :31-51, 2022
- 6) 吉藤和久 ほか: 脊髄髄膜瘤における MRI 上の高位と機能予後・合併病変. *小児の脳神経* 45 (2) :77-82, 2020
- 7) 井川靖彦: 二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン [2017年版]. *リッチヒルメディカル*, 東京, 2017
- 8) O'Hayon BB, Drake JM, Ossip MG, et al. Frontal and occipital horn ratio: a linear estimate of ventricular size for multiple imaging modalities in pediatric hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg* 29:245-249, 1998
- 9) Sharrard WJ: The segmental innervation of the lower limb muscles in man. *Ann R Coll Surg Engl* 35 (2) :106-122, 1964
- 10) Treble A, et al: Functional significance of atypical cortical organization in spina bifida myelomeningocele: relations of cortical thickness and gyrification with IQ and fine motor dexterity. *Cereb Cortex* 23:2357-2369, 2013
- 11) Cavalheiro S, et al: Hydrocephalus in myelomeningocele. *Childs Nerv Syst.* 37 (11) :3407-3415, 2021
- 12) Tennant PW, et al: 20-year survival of children born with congenital anomalies: a population-based study. *Lancet* 375:649-656, 2010
- 13) Elgamal EA, et al: Agenesis of the corpus callosum associated with spinal open neural tube defect. *Saudi Med J* 35 (Suppl 1) :S57-S63, 2014
- 14) Tubbs RS, Oakes WJ: Treatment and management of the Chiari II malformation: an evidence-based review of the literature. *Childs Nerv Syst* 20 (6) :375-381, 2004
- 15) Williams VJ, et al: Examination of frontal and parietal tectocortical attention pathways in spina bifida meningocele using probabilistic diffusion tractography. *Brain Connect* 3:512-522, 2013
- 16) Olopade FE, et al: The relationship between ventricular dilatation, neuropathological and neurobehavioural changes in hydrocephalic rats. *Fluids Barriers CNS* 9:19, 2012
- 17) Bikmazer A, et al: Psychosocial problems and cognitive functions in children with spina bifida. *Turk J Phys Med Rehabil* 68 (1) :37-45, 2022
- 18) Henriques Filho PS, Pratesi R: Sleep disorder: a possible cause of attention deficit in children and adolescents with Chiari malformation type II. *Arq Neuropsiquiatr* 67 (1) :29-34, 2009
- 19) Kumar SJ, Biswas DA: Anatomical Aspects of Neurogenic Bladder and the Approach in Its Management: A Narrative Review. *Cureus* 14 (11) :e31165, 2022
- 20) Krzastek SC, et al: Characterization of lower urinary tract symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurorol Urodyn* 36 (4) :1167-1173, 2017

Low Awareness of The Former Japanese Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock in Primary Care Physicians after One year and Three months of Publication: A Survey in Oita Prefecture in Japan

Noboru Horinouchi, M.D., MPH¹⁾ • Seiji Shiota*, M.D., Ph.D.¹⁾
Kyoko Yamamoto*, M.D., Ph.D.¹⁾ • Eishi Miyazaki*, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of General Medicine, Oita University Faculty of Medicine,
1-1 Idaigaoka Hasama-machi, Yufu-city, Oita, 879-5593

All work was performed at Oita University Faculty of Medicine.

There is no personal or financial support or author involvement with any organization with a financial interest in the subject matter regarding any actual or potential conflict of interest.

Authors' contributions

NH and EM designed the study. NH performed the analysis and wrote the manuscript. NH, SS, KY, and EM contributed to the critical revision of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Abstract

Objective: Sepsis has a high disease burden. The response to sepsis in primary care is associated with its prognosis. This study aimed to clarify the awareness and impact of former Japanese guideline for sepsis and septic shock recommendations on practice among primary care physicians.

Methods: We conducted a survey that analyzed awareness and impact of guideline recommendations, such as quick sequential organ failure assessment (qSOFA), antibiotic administration, and blood culture. We mailed questionnaire to 2,120 physicians affiliated with Oita Prefectural Medical Association. Multi-variable regression analysis was used to examine the association between survey responses and physician characteristics.

Results: We obtained responses from 795 physicians, 455 working at clinics, 288 at hospitals, and 52 at nursing homes. 20% of physicians were aware that qSOFA is recommended by the guidelines. 5.4% and 3.9% of respondents reported increased use of qSOFA and change in infectious disease practice. 52% of respondents recognized recommendation of early antibiotic administration for sepsis. Although 86.4% of respondents recognized the recommendation for blood cultures prior to antibiotic administration, 37.2% of respondents perform blood cultures in their practice. A multivariable regression analysis revealed that being a clinic physician and more than 40 years since graduation could be associated with a lack of awareness of recommendations.

Conclusion: The degree of awareness and clinical impact of the guideline recommendations were insufficient in primary care physicians. Educational programs for clinicians, especially working at clinic and who have been out of graduation for a long time may improve the implementation of the guideline recommendation for sepsis and septic shock.

Introduction

Sepsis is a clinical syndrome of physiologic, pathologic, and biochemical abnormalities induced by a dysregulated host response to infection. The disease burden of sepsis is substantial, and its mortality is high (1). Patients with sepsis may contact primary care services before visiting the hospital (2). For the survival of septic patients, it is crucial to appropriately assess and respond to them in primary care settings, as well as promptly refer them to appropriate care (3). A previous study showed that 48.3% of sepsis patients admitted to ICU had previously contacted primary care services, and in-hospital mortality was higher among patients whose primary care physician did not suspect infection (4). Primary care physicians recognized sepsis in only 31.6% of sepsis patients referred to the hospital, and the time to administer antibiotics was twice as long for patients whose primary care physicians did not refer them as sepsis (5). With each hour of delay in initial antibiotic administration, the prognosis of sepsis worsens (6), while early infectious disease consultation, coupled with the prompt administration of antibiotics, improves the prognosis (7). Therefore, timely recognition and response of sepsis in the primary care setting are crucial to improve sepsis prognosis.

The former Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock (J-SSCG2016) provide recommendations aimed at enhancing sepsis prognosis (8). The guideline recommends use of quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) as a screening tool for the prompt treatment of sepsis (8, 9). Blood cultures before antibiotics reduce mortality of sepsis (10). Delayed administration of antibiotics is also associated with increased sepsis mortality (11). The guideline also recommends initiating antibiotic treatment for sepsis within one hour of diagnosis and after obtaining blood cultures (8). Of these recommendations, the utilization of qSOFA and the early initiation of antibiotics following blood culture are important for improving sepsis prognosis. The

dissemination of these recommendations is necessary to improve sepsis prognosis (1).

Lifelong learning is important for primary care physicians because they deal with a wide range of health problems. The previous survey showed that the J-SSCG 2016 was used in 86% of emergency intensive care staff in Japan (12). However, there is little known about the awareness of the J-SSCG recommendations among primary care physicians in Japan. It has been reported that physicians' knowledge declines with the passage of years since graduation (13, 14). The difference in the recognition of sepsis guidelines among primary care physicians according to the number of years since graduation is unclear. The latest revision of the J-SSCG was released in 2020 (15). For the dissemination of the latest guidelines to primary care physicians and the improvement of the quality of sepsis practice, it may be useful to analyze the dissemination of J-SSCG 2016 to primary care physicians and factors related to it.

We conducted this study to clarify the awareness and impact of J-SSCG 2016 recommendations after one year and three months of publication among physicians including primary care physician. In addition, we explored an association with factors including institutional size, specialty, and postgraduate years.

Methods

We conducted a survey by mailing to 2,120 physicians who are members of the Oita Prefectural Medical Association. The questionnaire was sent out in March 2018, one year and three months after the publication of the J-SSCG 2016, and retrieved with a 2-week deadline. The content of the questionnaires was based on the J-SSCG 2016 guidelines. The questionnaires included inquiries about the awareness of recommended J-SSCG 2016 content, such as the use of qSOFA for the sepsis screening, blood culture before administration of antibiotics, administration of antibiotics within 1 hour, change in frequency of use of qSOFA, impact

of qSOFA on treatment for infectious diseases, current practice of blood culture in sepsis treatment (Table 1). The questionnaires included following demographic information: years since graduation, place of work, and self-reported specialty. We defined awareness of recommendations of J-SSCG 2016 as a positive response to the corresponding question. The scale of working place was classified as follows: clinic (with or without

beds), hospital (hospital with < 199 beds, \geq 200 beds, and advanced treatment hospital), and nursing home (chronic care hospital). Replies that were missing or duplicated the following items were excluded from the analysis: awareness of each recommended content of the J-SSCG 2016, working place, main specialty, and years since graduation.

Table 1. Questionnaire

-
1. Do you know that the guideline recommends the use of qSOFA?
Yes to Q2, No to Q5
 2. Has the frequency of use of qSOFA in infectious diseases increased following the recommendation in the sepsis guideline?
 3. Has the qSOFA recommendation changed your infection practice?
Yes to Q4, No to Q5
 4. How has your infectious practice changed? Please choose from the following options.
A: Patients with suspected sepsis has increased.
B: Blood culture has increased
C: Sepsis patients to be introduced to higher-level medical institutions has increased
D: More patients were able to be treated at our own institution after denying sepsis.
E: other
 5. Do you know that antibiotics within one hour after the diagnosis of sepsis are recommended?
 6. Do you know that blood culture collection is recommended before administering antibiotics to patients with sepsis?
 7. If you suspect sepsis or have a diagnosis of sepsis, do you perform blood cultures at your facility?
A: Always do two sets
B: Always do, but not always two sets
C: Sometimes
D: No
 8. Please tell us about the blood culture collection system at your facility.
A: We always have a bottle of blood culture
B: We do not always have a bottle of blood culture
 9. How many years have passed since you graduated from medical school?
 10. Please choose the main specialty in the present facility from the following choices.
A: General physician (GP)/General internist (GI)
B: Special internist/Internists with subspecialty (e.g. cardiology, gastroenterology)
C: General surgeon
D: Special surgeon (e.g. Otolaryngology, Urology)
E: Intensive care physician (Emergency or intensive care department)
F: Others
 11. Please choose the scale of the present facility from the following choices.
A: clinic without beds
B: clinic with beds
C: hospital <199 beds
D: hospital \geq 200 beds
E: advanced treatment hospital
F: chronic care hospital
G: others
-

Continuous variables were presented as mean and standard deviation. Categorical variables were presented as numbers and percentages, and analyzed using the chi-square test or Fisher's exact test. We conducted logistic regression analysis to investigate the association between the scale of facility and awareness of each recommended content of J-SSCG2016 (use of qSOFA for the screening of sepsis, blood culture before administration of an antibacterial drug, administration of antibiotics within 1 hour). We defined the main specialty and years since graduation as potential cofounders. The main specialty was included as categorical variables, with general physicians and general internist as the reference category. Years after graduation were divided into 3 categories: ≤ 19 , 20-39, and ≥ 40 . Hospital was used as the reference category for place of work. All tests were two-sided. The p-values were corrected using Holm's method for multiple testing. We considered the p-value of < 0.05 to be significant. Holm's methods were performed by R software (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.). Other statistics were performed by EZR software (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan).

The study was conducted according to the Declaration of Helsinki. The protocol was approved by the institutional (Oita University Faculty of Medicine) review board (ethics approval number: 1467). We considered the response to the survey as consent to this study.

Results

Out of 2,120 questionnaires, we received 899 responses, resulting in a response rate of 42.4%. After excluding 105 responses due to missing items, we analyzed 795 valid answers, which accounted for 37.5% of the total questionnaires. The characteristics of valid respondents were shown in Table 2. Among the respondents, 455 (57.2%) worked in clinics, 288 (36.2%) worked in hospitals, and 52 (6.5%) worked in nursing

homes. The median value (range) of the years since graduation was 30 years (20-43). Clinic physicians had a longer median experience of 32 years (range: 26-40) compared to hospital physicians with a median of 28 years (range: 20-40) ($p < 0.01$). General physicians (GPs) and general internists (GIs) constituted the largest proportion at 32.1%, followed by special surgeon at 19.1%, and special internist at 16.9%. The proportion of doctors specializing in intensive care was 1.4%.

The results of the questionnaire were shown in Table 3. The percentages of physicians who answered yes to questions about awareness of the recommendations for qSOFA, increased use of qSOFA, and change of infection practice by qSOFA were 20.0%, 5.4%, and 3.9%, respectively. Fewer than 10 physicians "yes" to each question regarding the impact of qSOFA on their practice. The recognition rate of the recommendation of early antibiotics administration was 51.9%. Although 86.4% physicians recognized the recommendation of blood cultures, 37.2% always performed blood cultures in their practice for patients with suspected sepsis.

Associations between respondents' characteristics and their awareness of qSOFA recommendation were shown in Table 4. The group with 40 years or more since graduation had a lower recognition of qSOFA recommendation compared to the group with 19 years or less (odd ratio [OR], 0.24; 95% confidence interval [CI], 0.12-0.50). The qSOFA awareness was significantly higher among hospital physicians than clinic physicians (36.5% and 10.3%; $p < 0.001$) and nursing home physicians (13.5%; $p = 0.015$). Table 5 displayed associations between respondents' characteristics and their awareness of early antibiotics administration. Hospital physicians were had a higher recognition of antibiotics recommendation than clinic physicians (60.1% and 45.9%; $p < 0.001$). General surgeons and special surgeons demonstrated less awareness of antibiotics recommendation compared to the GP/GI group. As shown in Table 6, the group with more than 40

Table 2. Characteristics of valid respondents.

Variables, n	Clinic	Hospital	Nursing home	Total
Number of valid respondents	455	288	52	795
Years after graduation				
Median (range)	32(26-40)	28(20-40)	33(25-43)	30(20-43)
<5	0	8	0	8
5-9	2	6	2	10
10-19	38	50	4	92
20-29	120	88	14	222
30-39	169	97	14	280
>40	126	39	18	183
Specialty				
General physician (GP) or General internist (GI)	185	54	16	255
Special internist	59	68	7	134
General surgeon	6	45	6	57
Special surgeon	83	68	1	152
Intensive care physician	0	11	0	11
Others	122	42	22	186

Table 3. Results of the questionnaire

Variables	n = 795	%
Q1. Awareness of qSOFA recommendation	159	20.0
Q2. Increased use of qSOFA	43	5.4
Q3. Change of Infection practice by qSOFA	31	3.9
Q4-A. Increase in suspected sepsis patients	9	1.1
B. Increased blood culture	4	0.5
C. Increased referral of suspected sepsis patients	3	0.4
D. Increased sepsis patients treated in the institutions	2	0.3
Q5. Awareness of antibiotics use within 1hr after the diagnosis of sepsis	413	51.9
Q6. Awareness of blood culture before administrating antibiotics	687	86.4
Q7. Blood cultures are always performed in the facility	296	37.2
Q8. Blood culture bottles are always available in the facility	354	44.5

Table 4. Associations between respondents' characteristics and their awareness of qSOFA recommendations

	Positive	%	Total	Odds ratio	95% CI	p value
N	159	20.0	795			
Years after graduation						
<19	37	33.6	110	Reference		
20-39	107	21.3	502	0.62	0.37-1.02	0.06
>40	15	8.2	183	0.24	0.12-0.50	<0.001
Working place						
Hospital	105	36.5	288	Reference		
Clinic	47	10.3	455	0.23	0.15-0.36	<0.001
Nursing home	7	13.5	52	0.34	0.14-0.81	0.015
Specialty						
General physician (GP) or General internist (GI)	58	22.7	255	Reference		
Special internist	36	26.9	134	0.64	0.37-1.10	0.11
General surgeon	21	36.8	57	0.80	0.40-1.60	0.53
Special surgeon	20	13.2	152	0.28	0.15-0.51	<0.001
Intensive care physicians	10	90.9	11	9.09	1.11-74.70	0.040
Others	14	7.5	186	0.23	0.12-0.43	<0.001

Table 5. Associations between respondents' characteristics and their awareness of early antibiotics administration

	Positive	%	Total	Odds ratio	95% CI	p value
N	413	51.9	795			
Years after graduation						
<19	64	58.2	110	Reference		
20-39	259	51.6	502	0.84	0.54-1.30	0.43
>40	90	49.2	183	0.80	0.48-1.32	0.38
Working place						
Hospital	173	60.1	288	Reference		
Clinic	209	45.9	455	0.54	0.39-0.76	<0.001
Nursing home	31	59.6	52	1.00	0.53-1.87	0.99
Specialty						
General Physician (GP) or General Internist (GI)	153	60.0	255	Reference		
Special internist	78	58.2	134	0.76	0.49-1.19	0.23
General surgeon	31	54.4	57	0.53	0.29-0.99	0.046
Special surgeon	63	41.4	152	0.41	0.27-0.63	<0.001
Intensive care physicians	9	81.8	11	1.82	0.38-8.81	0.46
Others	79	42.5	186	0.46	0.31-0.68	<0.001

Table 6. Associations between respondents' characteristics and their awareness of blood culture recommendation

	Positive	%	Total	Odds ratio	95% CI	p value
N	687	86.4	795			
Years after graduation						
<19	103	93.6	110	Reference		
20-39	445	88.6	502	0.65	0.28-1.49	0.31
>40	139	76.0	183	0.28	0.12-0.66	0.004
Working place						
Hospital	270	93.8	288	Reference		
Clinic	369	81.1	455	0.25	0.14-0.47	<0.001
Nursing home	48	92.3	52	0.97	0.30-3.14	0.95
Specialty						
General Physician (GP) or General Internist (GI)	231	90.6	255	Reference		
Special internist	125	93.3	134	0.88	0.39-2.02	0.77
General surgeon	48	84.2	57	0.21	0.08-0.53	0.001
Special surgeon	126	82.9	152	0.34	0.18-0.64	<0.001
Intensive care physicians	10	90.9	11	0.23	0.03-2.00	0.18
Others	147	79.0	186	0.34	0.19-0.60	<0.001

years since graduation had a lower awareness of the recommendation for blood culture compared to the group with 19 years or less since graduation (OR, 0.28; 95% CI, 0.12-0.66). Hospital physicians showed a higher awareness of blood culture recommendation compared to clinic physicians (93.8% and 81.8%; $p < 0.001$). General surgeons and special surgeons exhibited less awareness of blood culture recommendation compared to GP/GI group.

The logistic regression analysis revealed that being a clinic doctor was an independent factor associated with non-recognition of each recommendation even after adjusting for main specialty and years since graduation (qSOFA: OR, 0.25; 95% CI, 0.16-0.39; early antibiotics: OR, 0.55; 95% CI, 0.39-0.77; blood culture: OR, 0.26; 95% CI, 0.14-0.48). In terms of qSOFA and blood culture, the group with more than 40 years since graduation exhibited lower awareness of the recommendation compared to the group with 19 years or less since graduation (qSOFA: OR, 0.24; 95% CI, 0.12-0.50; blood culture: OR, 0.28; 95% CI, 0.12-0.66).

Discussion

This study revealed that awareness of guideline recommendation for qSOFA was lower compared to blood cultures and early administration of antibiotics one year and three months after the publication of the guideline. While there was a high level of awareness regarding the recommendation for blood cultures, less than half of physicians reported actually blood cultures in sepsis. Being a clinic doctor was associated with a lack of awareness of recommendations for early recognition and treatment for sepsis. Furthermore, physicians with more than 40 years since graduation exhibited lower awareness of the recommendations for qSOFA and blood culture compared to those with 19 years or less.

The awareness of qSOFA was low and the clinical impact of qSOFA on infectious disease practice had not yet reached primary care physicians after one year

and three months of guideline publication in this study. In non-intensive care unit settings, the use of qSOFA is recommended to investigate the possibility of sepsis in patients with suspected infections (8, 9). The qSOFA is convenient tool that does not require blood test and accurately predicts sepsis prognoses compared to conventional indicators (16). Therefore, it is essential for primary care physicians to understand and utilize qSOFA. Efforts should be made to improve dissemination of qSOFA for early detection of sepsis in primary care settings.

In our study, physicians with more than 40 years of post-graduate experience showed poor recognition of the recommendations for qSOFA and blood culture. Dissemination plays an important role in the implementation of the guidelines (17). Previous studies have shown that physicians' knowledge tend to decline over time (13, 14), and that increasing physician age has been associated with lower guideline awareness (18). Given that primary care physicians dealing with a wide range of health problems, it is crucial for them to continuously update their medical knowledge across various areas. Sepsis bundle including educational programs may improve sepsis outcomes (19). To disseminate the current sepsis guidelines (J-SSCG 2020) (15), it may be necessary to develop educational programs targeting primary care physicians of different generations.

There are several limitations in this study. Firstly, only 42.4% of the target population responded, which introduces a potential response bias. In addition, the social-desirability bias may make the answer better than it really is. Secondly, the study did not investigate the effects of uncoordinated or unmeasured confounders, such as variations in the emergency treatment system and the number of sepsis patients in the workplace. Thirdly, since the survey targeted the member of the Oita Prefectural Medical Association, it omits many hospital physicians, especially young doctors working in large hospitals are omitted. However, this

study might be valuable in highlighting the need for improved dissemination of sepsis guideline recommendations to primary care physicians.

In conclusion, this study showed that even one year and three months after the publication of the guidelines for sepsis and septic shock, the recommendations of the guidelines were not well disseminated to physicians affiliated with the Oita Medical Association, including primary care physicians. Educational opportunities might be needed to educate primary care physicians about sepsis guidelines, including those who work in clinics and those who have been out of graduation for a long time.

Acknowledgments

We would like to express our gratitude to the members of the Oita Medical Association who answered the questionnaire. We also thank Ms. Yumi Fukuda, Ms. Takiko Nakajima, and Ms. Tomoko Sato, for data collection and secretarial support.

References

- Reinhart K, Daniels R, Kisson N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority - A WHO Resolution. *The New England journal of medicine*. 2017;377(5):414-7.
- Søvsø MB, Christensen MB, Bech BH, Christensen HC, Christensen EF, Huibers L. Contacting out-of-hours primary care or emergency medical services for time-critical conditions - impact on patient outcomes. *BMC health services research*. 2019;19(1):813.
- Gilham C. Sepsis: the primary care focus. *Br J Gen Pract*. 2016;66(644):120-1.
- Loots FJ, Smits M, van Steensel C, Giesen P, Hopstaken RM, van Zanten ARH. Management of sepsis in out-of-hours primary care: a retrospective study of patients admitted to the intensive care unit. *BMJ open*. 2018;8(9):e022832.
- Alam N, Doerga KB, Hussain T, Hussain S, Holleman F, Kramer MH, et al. Epidemiology, recognition and documentation of sepsis in the pre-hospital setting and associated clinical outcomes: a prospective multicenter study. *Acute Med*. 2016;15(4):168-75.
- Peltan ID, Brown SM, Bledsoe JR, Sorensen J, Samore MH, Allen TL, et al. ED Door-to-Antibiotic Time and Long-term Mortality in Sepsis. *Chest*. 2019;155(5):938-46.
- Madaline T, Wadskier Montagne F, Eisenberg R, Mowrey W, Kaur J, Malik M, et al. Early Infectious Disease Consultation Is Associated With Lower Mortality in Patients With Severe Sepsis or Septic Shock Who Complete the 3-Hour Sepsis Treatment Bundle. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(10):ofz408.
- Nishida O, Ogura H, Egi M, Fujishima S, Hayashi Y, Iba T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). *J Intensive Care*. 2018;6:7.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-77.
- Cardoso T, Carneiro AH, Ribeiro O, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A. Reducing mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6-hour bundle: results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). *Crit Care*. 2010;14(3):R83.
- Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med*. 2014;42(8):1749-55.
- The guideline creation committee for The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016. A survey report on use of the Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016. *J Jpn Soc Intensive Care Med*. 2018;25:271-8.
- Ramsey PG, Carline JD, Inui TS, Larson EB, LoGerfo JP, Norcini JJ, et al. Changes over time in the knowledge base of practicing internists. *Jama*. 1991;266(8):1103-7.
- Zupanic M, Kreuer J, Bauer D, Nouns ZM, Ehlers JP, Fischer MR. Spontaneously retrievable knowledge of German general practitioners depending on time since graduation, measured with the progress test medicine.

- GMS J Med Educ. 2020;37(5):Doc49.
15. Egi M, Ogura H, Yatabe T, Atagi K, Inoue S, Iba T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). *Journal of the Japanese Society of Intensive Care Medicine*. 2020;28(Supplement).
 16. Herwanto V, Shetty A, Nalos M, Chakraborty M, McLean A, Eslick GD, et al. Accuracy of Quick Sequential Organ Failure Assessment Score to Predict Sepsis Mortality in 121 Studies Including 1,716,017 Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Explor*. 2019;1(9):e0043.
 17. Fischer F, Lange K, Klose K, Greiner W, Kraemer A. Barriers and Strategies in Guideline Implementation-A Scoping Review. *Healthcare (Basel)*. 2016;4(3).
 18. Hurley LP, Allison MA, Pilishvili T, O'Leary ST, Crane LA, Brtnikova M, et al. Primary Care Physicians' Struggle with Current Adult Pneumococcal Vaccine Recommendations. *J Am Board Fam Med*. 2018;31(1):94-104.
 19. McColl T, Gatien M, Calder L, Yadav K, Tam R, Ong M, et al. Implementation of an Emergency Department Sepsis Bundle and System Redesign: A Process Improvement Initiative. *Cjem*. 2017;19(2):112-21

健康成人におけるセルフ・コンパッションと読書習慣との関連

衛藤 真樹¹⁾・河野 伸子²⁾・坂井亜果里³⁾・赤瀬 真理⁴⁾
駄阿 優子¹⁾・佐藤 盛暁¹⁾・室長 祐彰¹⁾・泉 寿彦¹⁾
平川 博文¹⁾・井上 綾子¹⁾・河野健太郎¹⁾・寺尾 岳^{1)*}

- 1) 大分大学医学部 精神神経医学講座
- 2) 大分大学福祉健康科学部 心理学コース
- 3) 大分労働衛生管理センター
- 4) 坂ノ市病院

要旨

セルフ・コンパッションは、苦痛や失敗があっても自分を厳しく批判するのではなく、自分自身へやさしい気持ちを向けることである。このセルフ・コンパッションに生活習慣がどのような影響を与えるかを検討した研究は少ない。本研究では、健康成人130名のデータセットを用いて、生活習慣がセルフ・コンパッションに与える影響について調査した。年齢、性別、4つの生活習慣（運動、音楽鑑賞、読書、瞑想）に費やす1週間当たりの時間を独立変数とし、セルフ・コンパッションスケールの総点数を従属変数として、ステップワイズ法による重回帰分析を行った。その結果、セルフ・コンパッションは、読書習慣と有意な正の相関があることが明らかとなった。

【はじめに】

Neff (2003) は、慈悲喜捨、中道、マインドフルネスなどの仏教の考えに注目した。そして、自分の苦しみに心を開き、感動し、自分の不十分さや失敗を理解し、自己批判しない態度をとることや自分の経験は人間共通の経験の一部であることを認識することをセルフ・コンパッションと定義した¹⁾。セルフ・コンパッションは、自分への優しさ、慈しみ、慈愛、慈悲などと訳されている。セルフ・コンパッションを評価する尺度として、セルフ・コンパッション尺度 (Self-Compassion Scale: SCS) がある。これは、自分へのやさしさ (self-kindness)、共通の人間性 (common humanity)、マインドフルネス (mindfulness)

という3つの特性からなり、それらと対極をなす自己批判 (self-judgement)、孤独感 (isolation)、過剰同一化 (over-identification) を併せた6領域からなる26項目の質問で構成されており、各質問を5段階で解答し、総得点が高いほどセルフ・コンパッションが高いことを示す²⁾。

我々は過去のランダム化比較試験で、4週間のマインドフルネスに基づく介入に続いて4週間の実存的アプローチを行うことは、8週間のマインドフルネスに基づく介入と同等に、セルフ・コンパッションを高める効果があることを明らかにした³⁾。その後、8週間のマインドフルネス介入におけるセルフ・コンパッションの変化の予測因子を調査したところ、人生の目的が多いことと新奇性追求の少なさがセルフ・コンパッションの改善を予測することが示された⁴⁾。また、4週間のマインドフルネスに基づく介入とその後の4週間の実存的

別冊請求先：衛藤真樹
〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1
大分大学医学部
精神神経医学講座
e-mail : masaki-eto@oita-u.ac.jp

アプローチにおけるセルフ・コンパッションの変化の予測因子を調査し、母親の過保護がセルフ・コンパッションの改善を予測することが明らかとなった⁵⁾。

このように、マインドフルネスに基づく介入や実存的アプローチによってセルフ・コンパッションがどのように変化するか、また、その変化を予測するものは何なのかについて検討をおこなってきたが、被検者個人のベースラインのセルフ・コンパッションに何が影響していたかについては、検討していなかった。

Johnsonら (2022) は看護学生417名を対象に、瞑想活動 (誘導イメージ瞑想, マインドフル瞑想, 呼吸に焦点を当てたヨガ, リラックス法, 呼吸法, 祈祷, その他のスピリチュアルな活動など) に関する調査を行い, その結果271名 (65%) が少なくとも1種類以上の瞑想活動をしたことがあり, これらの学生は瞑想をしていない学生よりもセルフ・コンパッション, 幸福感, 人生への満足度が高く, ストレスが少ないと感じていたと報告した⁶⁾。したがって, 瞑想習慣はセルフ・コンパッションを高める可能性がある。Ceciら (2022) はCOVID-19の流行のためロックダウンが実施された2020年4月から5月にかけて, イタリア全土で953名の参加者を対象に身体活動と運動習慣に関する調査を実施し, 身体活動の多いグループはSCSスコアが高いことを報告した⁷⁾。このことは, セルフ・コンパッションは適度な運動習慣と関連していることを示唆する。また, Sorensenら (2019) は, 介入研究ではあるが, 自己と他者に対する思いやりの感情を向ける瞑想であるLoving-Kindness Meditationとクラシックギターの音楽鑑賞を行い, どちらも単独で同等の効果をもたらし, 同時に実施した場合の相乗効果はなかったと報告した⁸⁾。この結果は, 瞑想と音楽習慣がセルフ・コンパッションを高めることを示唆している。

以上のように, 瞑想や運動, 音楽鑑賞などの生活習慣がセルフ・コンパッションを高める可能性が示唆されるため, 本研究では読書習慣も加えて,

4つの生活習慣とセルフ・コンパッションの関連を検討することを目的とする。

【方法】

先行研究として, 我々は当大学のホームページやチラシなどで研究の目的や方法を説明し, 被検者募集を行い, マインドフルネスや実存的アプローチの効果やその予測因子を同定するEXMIND研究³⁾を行ってきた。EXMIND研究の流れを図1に示した。この研究で得られたデータを用いて, 130人の健康成人からなるデータセットを作成した。データセットにはベースラインのSCS総得点, 生活習慣が含まれていたが, 一部の参加者についてはデータが欠落していた。生活習慣については, 運動, 音楽鑑賞, 読書, 瞑想について1日当たりの時間数, 1週間当たりの日数を把握し, 2つを掛け合わせて各生活習慣の1週間当たりの時間数を算出した。

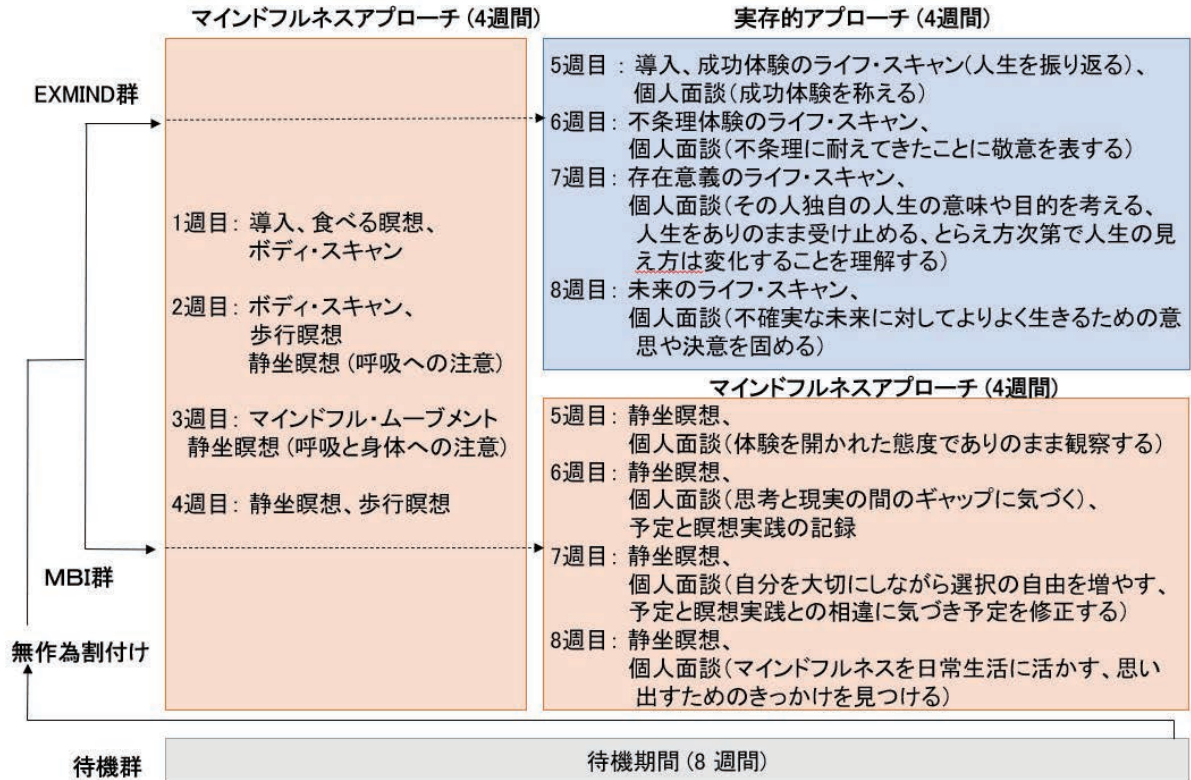
本研究は大分大学医学部倫理委員会にオプトアウト研究として承認された。

統計解析は, まずベースラインのSCS総得点と性別 (女性=1, 男性=2), 年齢, 4つの生活習慣の週間時間 (時間/週) の間にピアソンの相関を算出した。次に, SCS総得点を従属変数とし, 性別, 年齢, 4つの生活習慣の週間時間を独立変数として, ステップワイズ法による重回帰分析を行った。統計解析はIBM SPSS Statistics 25を用いて行った。

【結果】

表1は, 参加者数と年齢, SCS総得点, 各生活習慣の週間時間を示したものである。データセットの性別は, 女性が108名, 男性が22名であった。4つの生活習慣のうち, 週間時間の平均は音楽鑑賞が最も長く, 瞑想が最も短かった。

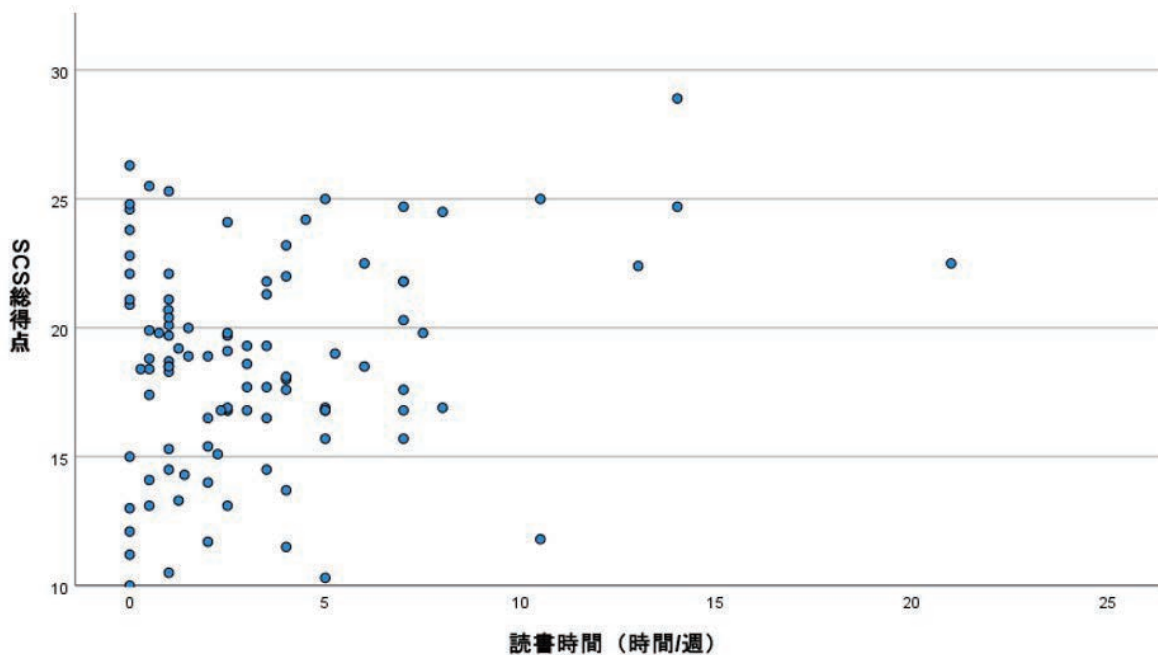
図1 先行研究の流れ



(Sakai et al., 2019) のFigure2を改変

今回の研究データのもととなったEXMIND研究 (Sakai et al., 2019) の流れを示す。マインドフルネスや実存的アプローチの内容も簡単に図の中で紹介した。

図2 読書習慣とSCS総得点の相関



読書習慣 (時間/週) とSCS総得点は有意な正の相関を示した ($r=0.25, p=0.013$)

表1 被検者の年齢, SCS総得点, 生活習慣の週間時間

	N	平均値	標準偏差
年齢	130	49.2	12.1
SCS総得点	126	18.2	4.3
運動 (時間/週)	91	3.9	8.3
音楽 (時間/週)	105	6.2	10.2
読書 (時間/週)	101	3.3	3.6
瞑想 (時間/週)	69	1.3	4.7

表2はピアソンの相関係数 (r) を示したもので、セルフ・コンパッションは読書習慣と有意な正の相関があった。図2に、週当たりの読書時間とSCS総得点の散布図を示した。

表2 SCS総得点と性別, 年齢, 生活習慣との相関関係

SCS総得点	r	p
性別	0.005	0.96
年齢	0.19	0.035
運動 (時間/週)	0.21	0.050
音楽 (時間/週)	0.053	0.59
読書 (時間/週)	0.25	0.013
瞑想 (時間/週)	0.055	0.66

表3はセルフ・コンパッションの予測について、ステップワイズ法による重回帰分析を行った結果である。セルフ・コンパッションは、読書習慣と有意な正の相関を示した。

表3 重回帰分析によるセルフ・コンパッションの予測

	β	p
読書 (時間/週)	0.349	0.01

調整済み $R^2=0.104$, $F=6.95$, $p=0.000$

【考察】

本研究では、4つの生活習慣とセルフ・コンパッションの相関を明らかにした。注目すべきは、読書習慣がセルフ・コンパッションに有意な正の相関を有することであり、我々の知る限りこの相関を実証した研究は今回が初めてである。推測の域を出ないが、人は読書を通じて自分自身の実体験よりも多くの経験を学ぶことができ、それが人生の困難の中でセルフ・コンパッションを育む可

能性がある。読書習慣がメンタルヘルスに及ぼす影響や、メンタルヘルスの改善にどのような書籍・雑誌が有効であるかは、さらなる研究が必要である。

本研究の限界の1つは、セルフ・コンパッションに関連するほかの要因が調査されていないことである。もう1つは、今回我々は二次データを使用しており、被験者が本来の研究の目的からは偏っている可能性が考えられる。最後に、今回の研究から読書習慣がセルフ・コンパッションを向上させるという因果関係を明らかにすることはできない。教育歴や知能などの交絡因子が見かけ上の相関を作り出している可能性が否定できないからである。今後、交絡因子で補正した研究が期待される。

【結語】

本研究は、読書習慣のある人ほどセルフ・コンパッションが高いことを明らかにした。

【参考文献】

- 1) Neff, K.D., 2003. The development and validation of a scale to measure self-compassion. *Self and Identity*. 2, 223-250.
- 2) Arimitsu K. Development and validation of the Japanese version of the self-compassion scale. *Jap J Psychol*. 2014; 85:50-9. 10.4992
- 3) Sakai, A., Terao, T., Kawano, N., Akase, M., Hatano, K., et al, 2019. Existential and Mindfulness-Based Intervention to Increase Self-Compassion in Apparently Healthy Subjects (the EXMIND Study) : A randomized controlled trial. *Front. Psychiatry*. 10, 538.
- 4) Akase, M., Terao, T., Kawano, N., Sakai, A., Hatano, K., et al, 2020. More purpose in life and less novelty seeking predict improvements in self-compassion during a mindfulness-based intervention: the EXMIND study. *Front. Psychiatry*. 11, 252.
- 5) Kawano, N., Terao, T., Sakai, A., Akase, M., Hatano, K., et al, 2021. Maternal overprotection predicts consistent improvement of

self-compassion during mindfulness-based intervention and existential approach: a secondary analysis of the EXMIND study. *BMC Psychol.* 9, 20.

- 6) Johnson, A.H., Wilson, J., Magner, D., Urban, R.W., Martin, S., Zhang, Y., 2022. Exploring meditation profiles and predictors in nursing students. *J. Holist. Nurs.*, 8980101221102691. doi: 10.1177/08980101221102691.
- 7) Ceci, F., Di Carlo, F., Burkauskas, J., Salone, A., De Luca, I., et al., 2022. Physical activity and exercise addiction during the Covid-19 pandemic in Italy. *Int. J. Ment. Health Addict.*, 1-21.
- 8) Sorensen, S., Steindl, S.R., Dingle, G.A., Garcia, A., 2019. Comparing the effects of Loving-Kindness Meditation (LKM) , music and LKM plus music on psychological well-being. *J. Psychol.* 153, 267-287

若手外科医に対する手術教育の現状と課題

—大分県における外科指導責任者へのアンケート調査—

上田 貴威¹⁾・川崎 貴秀¹⁾・白石 憲男²⁾・猪股 雅史^{3)*}

1) 大分大学医学部 総合外科・地域連携学講座

2) 医療法人清栄会 清瀬病院

3) 大分大学医学部 消化器・小児外科学講座

要旨

近年、次世代を担う若手外科医に対する地域での外科教育は重要度を増している。今回我々は、若手外科医に対する手術教育の現状と課題を明らかにするために、大分県の外科施設の指導責任者にアンケート調査を行った。

有効回答者数は、32名（有効回答率76%）であった。若手外科医に対して、執刀を許可する条件は、「術式の十分な理解」（87%）、「十分な助手の経験」（80%）であり、若手外科医の執刀時は、「安全に施行させる」（100%）ことを指導医に期待していた。また、指導医による指導方法は「手術中」（77%）に、手術評価は「口頭」（83%）が最も多かった。

大分県の若手外科医に対する手術教育においては、「術中」「口頭」のみであることが多く、フィードバックの不足が課題であった。外科医が手術教育に要する時間を増やせる環境整備や簡便に利用可能な手術教育のフィードバックシステムの開発などが求められている。

I. はじめに

地域外科医療を取り巻く環境は、依然として厳しい状況である。この10年間に医師の総数は約43000名（13.3%）増加したものの、外科医は約3500名（26.5%）減少している¹⁾。それに伴い外科医の高齢化も顕著になっており、現在は40代以上の外科医が7割以上を占めている。さらに、2024年から医師の働き方改革が本格的に開始となる。法的に監視されるようになることから、これまで過重労働であった外科医にとっては労働環境の改善につながると考えられる²⁾。一方、外科医不足の解消していない地域医療に対する影響はより大きくなることが懸念される³⁾。

このような状況下において、地域における次世

代を担う若手外科医に対する外科教育は益々重要になっている。外科専門研修プログラム整備基準⁴⁾においては、地域医療の経験が必須項目となっている。また、義務年限を有する医科大学卒業生や地域医療従事者（地域枠医師等）に対しても、「カリキュラム制」による専門研修が可能となっている。いずれも若手外科医に対する外科教育において、「専門医の質の確保」と「地域医療の確保」の両立を図った方策となっている。しかしながら、実際に地域の外科医療現場で、若手外科医を指導している外科医がどのような考えや基準に沿って外科教育を行っているかを検討した報告は極めて少ない。

今回、我々は、若手外科医に対する地域での外科教育、特に手術教育の現状と課題を明らかにするため、大分県の外科施設の指導責任者にアンケート調査を行った。

別冊請求先：上田貴威

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

大分大学医学部総合外科・地域連携学講座

E-mail : yoshimd@oita-u.ac.jp

II. 対象および方法

大分大学医学部附属病院および大分県下の外科医療施設に勤務する指導責任者に対し、「若手外科医の術式別執刀経験に関する事項」、「手術指導方法」、「手術の評価方法」、「現行の専門医制度」について、アンケート調査を行った。指導医と指導責任者が異なる施設においては、指導医が答えるべき項目に関しては、「当施設の指導医はこのようにしている」との趣旨で指導責任者に回答をいただいた。アンケートは無記名とし、調査への協力は自由意志であること、および学会報告や論文作成においてのみ調査結果を使用することを明記し、アンケートの回収をもって同意を得たものとした。

III. 結果

回答協力施設は29施設・32診療科であり、有効回答者数は32名（有効回答率76%）であった。回答者の年齢は57.8±7.9歳であった。

1. 若手外科医の術式別執刀経験に関する事項 (図1)

若手外科医に対して、執刀を許可する条件については、「その術式の手順を十分に説明できる」(87%)、「その術式を助手として十分経験している」(80%)、「その症例の担当医である」(50%)、「その症例の術前Informed consent (以下、IC)を行なっている」(17%)であった（複数回答可）(図1a)。執刀医として最初に認める術式については、「腹腔鏡下虫垂切除術」(83%)、「腹腔鏡下胆嚢摘出術」(59%)、「前方アプローチによる鼠径ヘルニア修復術」(55%)、「開腹下虫垂切除術」(45%)、「内視鏡下鼠径ヘルニア修復術」(38%)であった（複数回答可）(図1b)。執刀を許可する際に低難度から高難度手術へステップアップする条件については、「高難度手術の術前管理・手術説明が行える」(80%)、「高難度手術の術後管理を適切に行える」(57%)、「合併症や偶発症をおこしていない」・「予定手術時間や予

図1 a：最初の執刀許可の条件

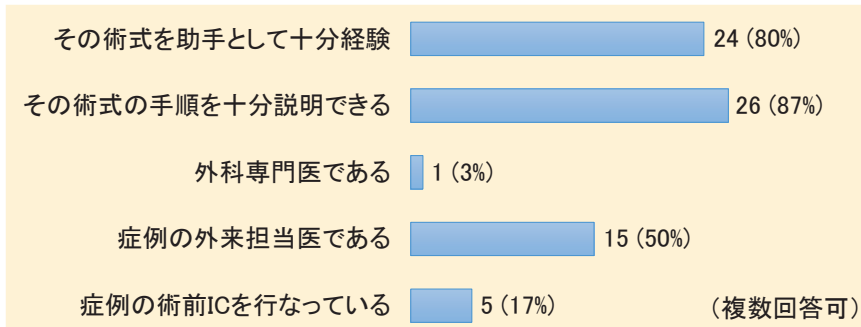


図1 b：執刀医として最初に認める術式

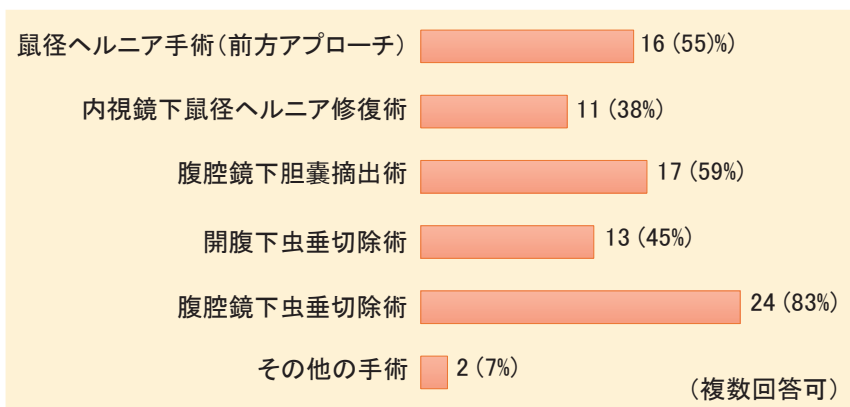


図 2 a : 若手外科医の執刀時に指導医へ期待する役割

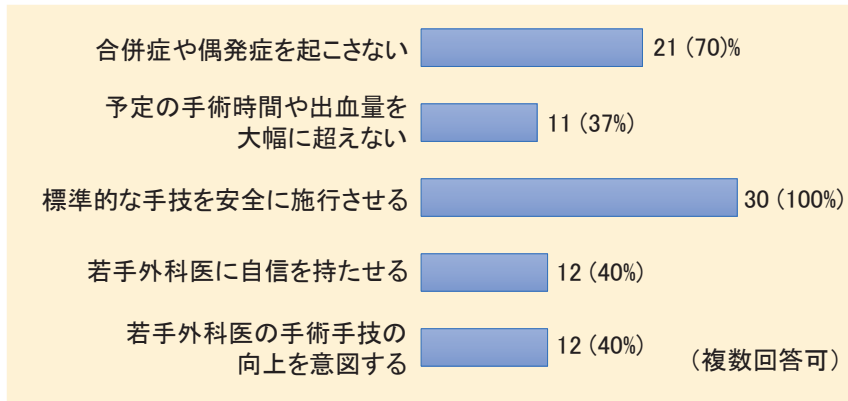


図 2 b : 執刀医交代の容認条件

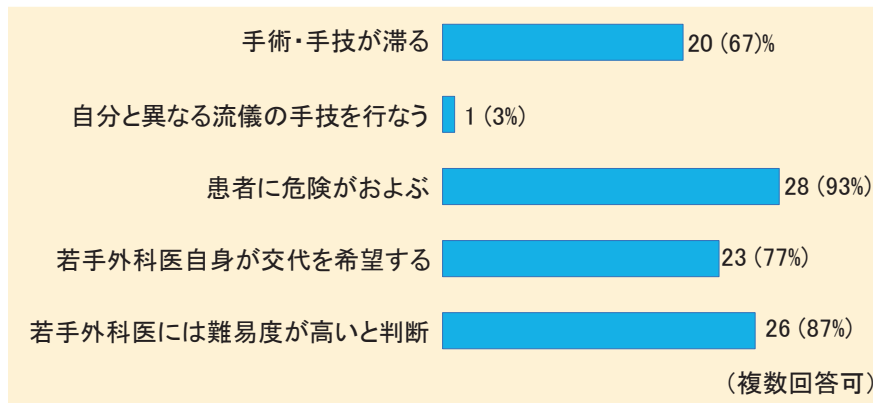


図 2 c : 指導医が指導する機会

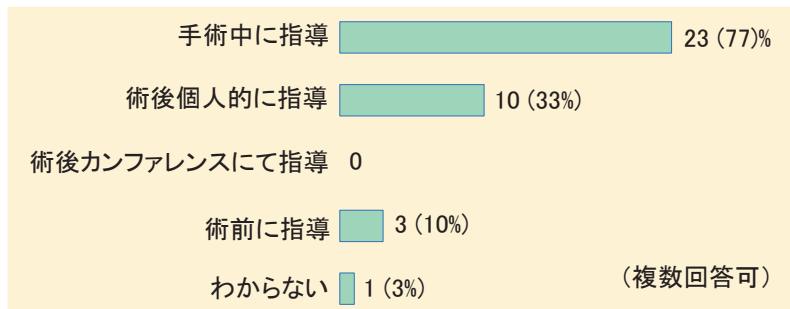
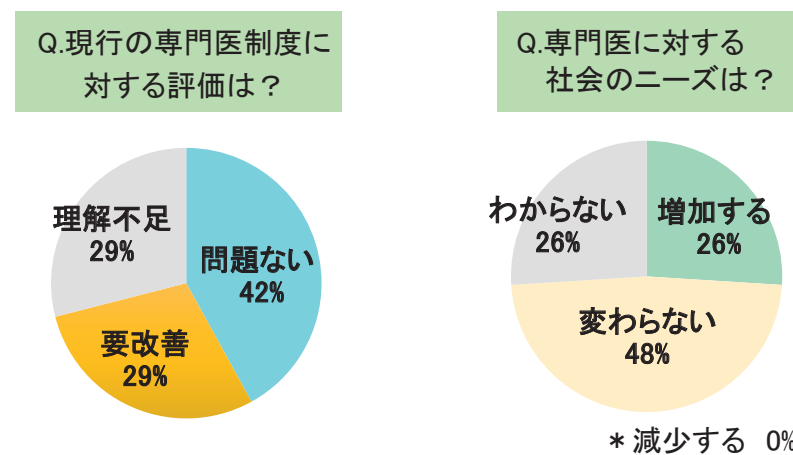


図 3 : 現行の専門医制度について



定出血量を大幅に超えない」(共に53%)、「低難度手術のフィードバックができる」(43%)であった(複数回答可)。また、執刀を許可する術式を決める際に、消化器外科学会専門医修練カリキュラムの手術難易度区分を利用しているかについては、「適当な症例であれば難易度区分は考慮しない」(62%)とし、「低難度手術のみ執刀」(7%)、「中難度のみ」(10%)、「わからない」(21%)であった。技術的な問題により偶発症や術後合併症が発生した場合、以後の執刀許可への反映については、「専攻医の性格に合わせて考慮」(50%)、「予定通り次の機会を準備・影響しない」(23%)、「わからない」(17%)、「次回の執刀までの期間を延長する」(10%)であった(複数回答可)。

2. 手術指導方法について (図2)

若手外科医の執刀時には、どのような指導医を配置するかについては、「外科部門の責任者(外科部長など)」(52%)、「外科指導医または消化器外科指導医」(34%)、「外科専門医または消化器外科専門医」(24%)、「特に考えていない」(7%)であった(複数回答可)。若手外科医の執刀時に指導医へ期待する役割については、「標準的手技を安全に施行させる」(100%)、「合併症や偶発症を起こさない」(70%)、「外科医としての自信を持たせる」・「手術手技の向上を意図」(共に40%)、「予定の手術時間や出血量を大幅に超過しない」(37%)であった(複数回答可)(図2a)。若手外科医が執刀時に、指導医と執刀医を交代することについては、「容認している」(93%)、「わからない」(7%)であり、執刀医交代の容認条件は、「患者に危険が及ぶ」(93%)、「難易度が高いと判断」(87%)、「若手外科医が術者交代を希望」(77%)、「手術・手技が滞った場合」(67%)であった(複数回答可)(図2b)。

指導医が指導する機会については、「手術中」(77%)が最も多く、次いで「術後」(33%)、「術前」(10%)であった(複数回答可)(図2c)。手術指導の際の手術ビデオの利用については、

「必ず利用」(3%)、「症例に応じて利用」(53%)、「利用していない」(33%)、「わからない」(10%)であった。

3. 手術評価方法について

手術評価を若手外科医にどのように伝えているかについては、「口頭」(83%)が最も多く、次いで「文書」(3%)、「伝えていない」(7%)、「わからない」(6%)であった。手術に関する改善点の説明方法については、「口頭」(53%)、「必要時には図示」(43%)、「わからない」(3%)であった。

手術の評価項目として手術時間を加味している指導者は50%、出血量を加味している指導者は70%であった。

4. 現行の専門医制度について (図3)

現行の専門医制度に対する評価については、「問題ない」(42%)、「要改善」(29%)、「よく理解できない」(29%)であった。専門医の社会的なニーズに関しては、「増加する」(26%)、「変わらない」(48%)、「わからない」(26%)であり、「減少する」との回答はなかった(図3)。専門医のアドバンテージについては、「病院施設・診療科の広報」(55%)が最も多く、次いで「患者への説明時」(29%)、就職活動時(23%)であり、「アドバンテージは感じない」は16%であった(複数回答可)。若手外科医に基本領域の専門医取得を勧めるかについては、「強く勧める」(61%)、「希望すれば勧める」(39%)であり、「勧めない」との回答はなかった。専門医制度の課題については、「メリットが不明瞭」(68%)、「経済的なインセンティブがない」(32%)、「専門医の種類が多すぎる」(23%)、「認定基準に問題あり」(10%)であった(複数回答可)。

IV 考察

今回の大分県外科施設の外科指導責任者に対するアンケート調査では、術式を十分理解し助手を経験していれば、指導医や専門医の指導の下、若手外科医に執刀をさせていることが明らかとなった。また、手術指導においては患者の安全を最優先とし、手術中の執刀医交代も容認していた。一方、指導医の指導方法は、術中に口頭で行うことが大半を占めており、手術ビデオの利用や文書での指導は限定的なものにとどまっていた。

若手外科医に対する手術教育は、大学病院や手術症例の豊富なhigh volume centerのみで行われるべきものではないと思われる。比較的手術症例の少ない地域においても、限られた外科医師数で行われる手術教育は、若手外科医にとってより貴重な学習の機会である。上尾らによる報告では、日本臨床外科学会45支部のうち87%の支部において「50%以上の施設で若手外科医が手術経験を積めるようなシステムが出来ている」と報告されている⁵⁾。今回の調査においても、大分県の外科指導責任者は、若手外科医にある一定の条件を課し、かつ安全に対する配慮を十分行った上で執刀を容認していた。その条件としては、「術式の手順」に関する知識と「助手としての経験」が主であった。同時に「担当医である」ことや「術前ICの施行」など、その症例に対する外科医としての「プロフェッショナルリズム」も要求していた。指導責任者は、若手外科医に知識や経験のみならず、手術に臨む「心構え」を要望していることが明らかとなった。

外科手術の習得・上達には、一定数の経験が必要であると考えられている。腹腔鏡下手術においても同様であると思われる。しかしながら、症例数の限られる地域医療機関においては、都市部と同様の経験数を確保することは困難である。さらに、今回の調査においても、指導責任者は患者の安全性を最優先に考えており、そのための若手外科医の術中執刀交代も容認していることが明らかとなった。したがって、地域医療機関での若手外科医の手術執刀機会は、手術指導を受けることの

出来る重要かつ貴重な経験であると言える。しかしながら、今回の調査では、指導医による手術指導は「術中」が大半であり、手術評価の伝達も「口頭」が多いとの結果であった。手術のトレーニング法の一つとしてRobertsらが提唱しているBID (briefing, intraoperative teaching, debriefing) modelがある⁶⁾。これは術直前のbriefingにてその術式のポイントを明確にし、文字通り術中に指導を行い、術後のdebriefingにてその手術のフィードバックを行うものである。今回の調査では、intraoperative teachingのみが手術教育の中心となっており、briefingおよびdebriefingがやや欠けている点が課題としてあげられた。地域の外科医は、手術のみならず救急医療や化学療法、緩和医療など診療内容が多岐に渡ることが多い⁷⁾ことから、briefingやdebriefingなど教育に要する時間を十分に確保出来ていないことが理由として考えられる。これらの課題を解決するためにも、外科医の適正配置による集約化やタスクシフトの推進が望まれる。

大分県の外科指導責任者は、現行の専門医制度について、改善の必要があるものの、社会的なニーズからも若手外科医には取得を勧めると考えていた。ただし、6割以上の指導責任者は、若手外科医の手術執刀に際して、学会の定める難易度区分を考慮していないとのことであった。専門医制度における手術手技については、所謂専門医の3階にあたる日本内視鏡外科学会技術認定医や日本肝胆膵外科学会の高度技能専門医では要求されるものの、日本外科学会専門医や日本消化器外科学会専門医では、手術経験数や知識のみが問われ、手術手技の内容が審査されるわけではない。さらには、学会主導による手術指導法のマニュアル作成や学会指導医への手術教育に関するフィードバック等も行われていないのが現状である。それゆえ、今後は、地域外科医療に携わる指導医や若手外科医の指標となる「学会主導による手術教育システム」の制定も考慮する必要があると思われる。

V. 結語

大分県の外科指導責任者に対するアンケート調査から、大分県の外科医療施設では、患者の安全を最優先に、若手外科医に執刀の機会を設けているものの、手術指導は「術中」「口頭」であることが多く、フィードバックがやや不足しているという課題が明らかとなった。今後、多忙な外科医が手術教育に要する時間を増加させることのできる環境整備や簡便に利用できる手術教育のフィードバックシステムの開発⁸⁾が望まれている。

VI. 謝辞

本アンケート調査にご協力いただきました大分県外科医会（会長：杉尾賢二先生）の会員の皆様方に厚く御礼申し上げます。

引用文献

- 1) 前田由美子. 医師養成数増加後の医師数の変化について. 2022年. <https://www.jmari.med.or.jp/wp-content/uploads/2022/05/RR126.pdf>
- 2) 森正樹, ほか. 外科医の働き方改革に関する課題と必要な取組. <https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000349216.pdf>. 2018.
- 3) 伊藤博. 医師（外科医）の働き方改革—地域基幹病院の現況—. 日臨麻会誌. 2021年41巻2号 p. 198-203.
- 4) 日本外科学会専門研修プログラム整備基準 https://jp.jssoc.or.jp/uploads/files/specialist/curriculum-new_01.pdf
- 5) 上尾裕昭, ほか. わが国の地域医療における外科診療の現状と問題点に関するアンケート調査. 日臨外会誌 78 (6), 1163—1178, 2017.
- 6) Nicole K Roberts, et al. The briefing, intraoperative teaching, debriefing model for teaching in the operating room. *J Am Coll Surg.*2009 Feb;208 (2) :299-303.
- 7) 藤川葵. 消化器外科医の働き方改革～いま医療機関そして消化器外科診療に関わる医療従事者へお伝えしたいこと～. *日本消化器外科学会雑誌.* 2023;56 (2) :110-116.
- 8) Ueda Y, et al. Development of a new feedback system using groupware in surgical technique education focused on laparoscopic surgery. *Ann Med Surg.* Epub ahead of print, 2023.

大分県の腎臓移植の現状

安藤 忠助¹⁾・白紙 遼一¹⁾・山口 直通¹⁾・村上 幹¹⁾
安部 怜樹¹⁾・戸高 雅広¹⁾・鈴木駿太郎¹⁾・甲斐 博宣¹⁾
藤浪 弘行¹⁾・篠原麻由香¹⁾・瀬治山伸也¹⁾・羽田 真郎¹⁾
井上 享¹⁾・澁谷 忠正¹⁾・秦 聡孝¹⁾
川野 文枝²⁾・熊谷 吉子²⁾・三股 浩光³⁾・園田 美香⁴⁾

1) 大分大学医学部 腎泌尿器外科学

2) 大分大学医学部附属病院 看護部/腎移植レシピエントコーディネーター

3) 大分大学医学部附属病院

4) (公財) 大分県臓器移植医療協会

要旨

腎移植は腎不全に対する唯一の根治治療であり、生命予後・QOL・医療経済の3点で透析よりも優れている。大分大学医学部附属病院は大分県唯一の腎移植認定施設であり、腎泌尿器外科学が腎移植を担当している。開院以来、149件（生体腎移植132件、献腎移植17件）の腎移植を行った。血液型不適合腎移植が可能になり、県内の生体腎移植希望者は増加しているが、慢性的なドナー不足であり、献腎移植希望登録者および臓器提供者は増えていない。2001年以降に行った生体腎移植115件の解析では移植後の生存率および生着率は全国平均と同等以上であり、大分県の腎移植成績は良好と考えられた。

さらなる長期生着率の改善のため、慢性拒絶に対する早期からの対応と献腎移植の増加に向けた県民への啓発活動を持続的に行える組織体制作りが必要である。

緒言と目的

腎臓移植（腎移植）は慢性腎不全に対する唯一の根治治療である。そのため腎移植は腎代替療法（腎移植、血液透析、腹膜透析）の中でも生命予後、QOL、医療経済の3点で最も優れている¹⁾。

さらに

- ① 血液型不適合腎移植：ドナー（D）とレシピエント（R）の血液型が異なる組み合わせの腎移植
 - ② 先行的腎移植：維持透析を経験することなく腎移植を行うこと
- の2つの移植の普及によって生体腎（健康な親

族からの提供腎）移植件数の増加と先述した腎移植の3つの優位性がさらに顕著となった。

一方、2010年7月に改正臓器移植法が施行されたがD不足が改善する兆しがなく、献腎（脳死下または心停止下の臓器提供者からの提供腎）移植件数は増加せず、献腎移植を受けることができた方の平均待機期間（登録後、提供腎を待っている期間）は15-17年と相変わらず長い¹⁾。

大分大学医学部附属病院は大分県唯一の腎移植認定施設であるため、当科で施行した腎移植は大分県の腎移植そのものである。

大分県の腎移植の現状と課題を把握する目的に、当科で施行した腎移植について報告する。

別冊請求先：安藤忠助

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

大分大学医学部腎泌尿器外科学

e-mail : chyusuke@oita-u.ac.jp

対象と方法

腎移植を開始した1989年から2022年12月31日までに当科で腎移植術を行った症例を対象とした。

腎移植時のD,R年齢, D,R性別, D-R関係性, 血液型不適合腎移植, 先行的腎移植, 腎移植後全生存率:overall survival (OS) (打ち切り:死亡日), 移植腎生着率:graft survival (GS) (打ち切り:移植腎機能低下で維持透析開始日) について統計学的に解析した。

OSおよびGSの解析にはKaplan-Meier曲線を使用し, 患者背景との関連性をlog-rank検定で評価した。OS, GSに対する多変量解析(Cox比例ハザード回帰)は, Table 1に示す全ての潜在的な交絡因子を調整して実行した。

Table 1. 2001年以降に施行した生体腎移植115例の患者背景と移植内訳

	2001-2011 生体腎移植 n=30	2012-2022 生体腎移植 n=85
移植時平均年齢(y)		
レシピエント	46.7 ± 15	48.1 ± 14
ドナー	60.3 ± 8.6	61.5 ± 7.6
男女比	19/11	61/24
血液型不適合移植	20.0% (6例)	27.1% (23例)
夫婦(非血縁者)間移植	33.3% (10例)	42.4% (36例)
親子(血縁者)間移植	56.7% (17例)	48.8% (40例)
兄弟姉妹(血縁者)間移植	10.0% (3例)	11.0% (9例)
先行的腎移植	15.2% (5例)	14.6% (12例)

統計分析は, R (The R Foundation) for Statistical Computing バージョン 2.13.0 のグラフィカル ユーザー インターフェイスである EZR (埼玉医療センター, 自治医科大学) を使用した²⁾。統計的有意性は, $p < 0.05$ の値に設定した。

本調査内容は大分大学医学部倫理委員会の承認を得ている (承認番号2559)。

結果

腎移植術の年代別件数をFig.1に示す。1989年から2022年12月末までに腎移植術を149件行った。その内訳は生体腎移植132件, 献腎移植17件であった。

2001年以降に現在用いられている免疫抑制剤に変更され, 血液型不適合移植や先行的腎移植が

行われるようになった。そこで2001年以降の生体腎移植115件, 献腎移植14件のうち, 統計処理が可能な生体腎移植115件について解析した。この115件について2001年-2011年(前期)に移植を行った30例, 2012年-2022年(後期)に移植を行った85例に分けて患者背景をTable1に示す。前期, 後期ともに移植時のD年齢が約60歳前後, R年齢が50歳前後で変化はなかった。血液型不適合移植の普及によって夫婦間(非血縁者)移植の割合が増加したが, 先行的腎移植の割合は変化がなかった。Dの最高齢が73歳, Rの最高齢が74歳で, この最高齢姉妹間の生体腎移植であった。

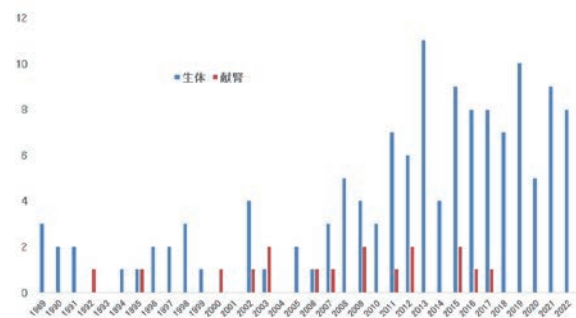


Fig.1. 当科で施行した腎移植件数の推移

我が国の腎代替療法種別によるOSと当科の生体腎移植患者のOSとの比較をFig.2に示す。当科の生体腎移植患者のOSは全国平均と比較して同等以上の良好な成績であった。一般的にデータ開示されない20年OSは透析患者全体が16%¹⁾であるのに対し, 当科の生体腎移植患者が81.2%であった。

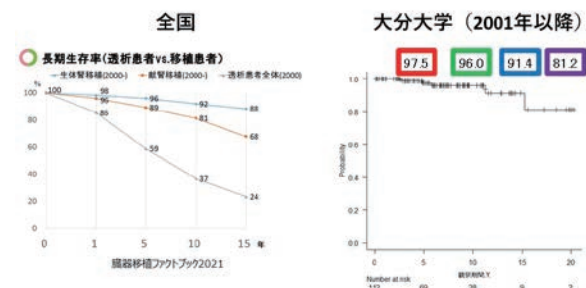


Fig.2. 腎移植患者の生存率 (全国と大分の比較)

我が国の生体腎移植患者のGSと当科の生体腎移植後のGSとの比較をFig.3に示す。当科の生体腎移植患者のGSは全国平均と比較して, ほぼ同等かそれ以上の良好な成績であった。

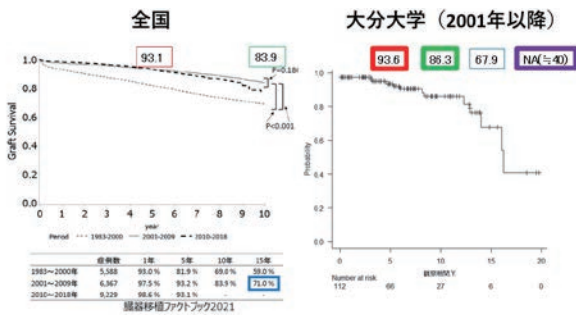


Fig.3. 移植腎の生着率 (全国と大分の比較)

生着率について移植時のR年齢, 血液型不適合移植, 夫婦 (非血縁) 間移植, 先行的腎移植, Rの性別が与える影響についてlog-rank検定をFig4-6に示す. 単変量解析において生着率に影響を与える因子は認めなかった.

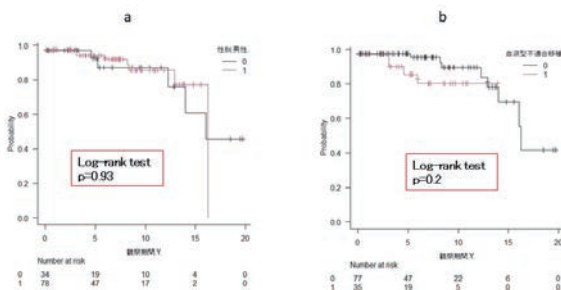


Fig.4. 生着率 (a:R性別, b:血液型不適合移植別)

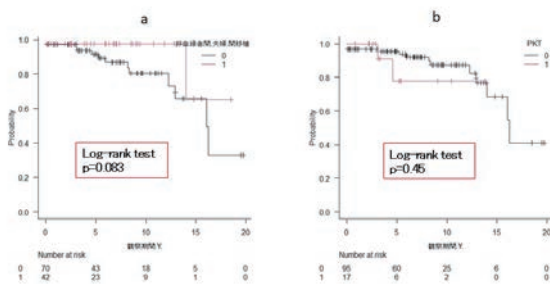


Fig.5. 生着率 (a:夫婦間 (非血縁者間) 移植別, b:先行的腎移植別)

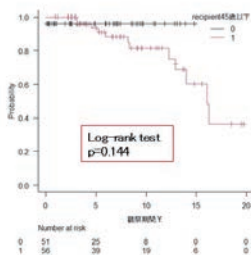


Fig.6. 移植時R年齢別生着率

OS, GSに対する多変量解析 (Cox比例ハザード回帰) では, OSに与える因子を見出すことはできなかったが, 移植時R年齢と血液型不適合移植はGSに影響を与える因子であった (Table 2) .

Table1. 生存率, 生着率に対する多変量解析 (Cox比例ハザード回帰)

生存率			
解析に用いた因子に、生存率に寄与するものなし			
生着率			
目的変数	説明変数	ハザード比 (95%CI)	P value
生着率	レシピエント45歳以下	6.2 (1.17-32.6)	0.03
	血液型不適合移植	5.8 (1.42-23.4)	0.01

考察

本検討において以下の2点が示された. 第1に当科で腎移植を施行した患者は全国平均以上の良好なOSであることが示された. 第2に45歳以下で移植した患者の10年以降のGSの改善策が必要であることが示唆された.

近年の医学の発展で血液型不適合腎移植や先行的腎移植が可能になり, 多くの方が腎移植を受けられるようになった. 当科でも生体腎移植希望者の受診が増加し続け, 2019年から月に2件のペースで腎移植を行っていた. しかしこの矢先に新型コロナウイルス感染症のパンデミックにより学会の指針や当院の診療制限に従って移植手術を制限し, 特に先行的腎移植を希望された方も手術待機時間が長くなり透析導入を余儀なくされた. 最近の新型コロナウイルス感染症に対するワクチン接種の普及, 抗ウイルス薬の上市によって腎移植がこれまで通りのペースで可能な状況になりつつあると判断し, 2022年末から移植件数を増やし始めている.

Fig.2に示すように, 腎移植は透析と比較して生存率が良好である. 同様に移植後2年までは移植手術費用の影響によって透析療法の方が安価な医療費となるが, 移植後2年以降は腎移植の方が安くなり, 経年的にその差は開き続け透析療法と比べた腎移植の医療経済の優位性は大きくなる¹⁾. また, 腎移植は透析療法よりも飲水食事制限, 妊

娠出産率，社会復帰，出張や旅行等のQOLの点においても良好である¹⁾。これらのことから患者の期待余命が長い程，患者個人や社会への腎移植の恩恵が大きい。これまでの腎移植の適応年齢上限は70歳であったが，現在では検査結果や既往歴，全身状態を総合的に考慮し，暦の年齢だけで適応を判断していない。

また，免疫抑制剤とその使用法が改良・改善され続け，移植術周術期に生じる急性拒絶の頻度は激減した¹⁾。しかし，見かけ上は移植腎機能が安定していても移植腎生検を行うと多くの症例で慢性拒絶の所見が認められ，現在でも慢性拒絶が移植腎機能を廃絶させる主原因である。したがって移植腎機能が安定状態の時期こそ積極的に移植腎生検を行い，慢性拒絶の早期発見・対処をすることが長期GSを改善させるために重要である。実際，本検討において45歳以下での腎移植はGSを悪化させるリスク因子であったが，その年代の移植患者は仕事や育児を理由に移植腎生検のための入院ができないことが多い。そこで，腎移植を行う前から移植腎生検の重要性の説明・教育を開始している。

本来，健康体（生体腎移植の健康な親族D）にできるだけメスを入れずにすむよう，献腎移植が

メインとなることが理想である。しかし我が国の腎移植の9割は生体腎移植で，残りの1割が献腎移植であり¹⁾，大分県でも同様であった。

2022年末において，大分県には献腎移植希望登録者が67名（うち2名は10歳未満），腎以外の臓器（心臓，肺，肝臓，膵臓，小腸など）移植希望登録者が15名いる。

献腎は地元の献腎移植希望登録者に優先的に配分されるように決められており¹⁾，大分県内の献腎移植を増加させるためには，大分県内で臓器提供者が増えることが重要である。その点で臓器移植は年齢や性別に関係なく，国民（大分県民）全体が主役である身近な医療と理解することが出来る。したがって臓器移植に関する正しい知識の啓発を継続的に行うことができる組織が大分県唯一の腎移植認定施設である大分大学病院に必要と考えられ，体制作りが望まれる。

参考文献

- 1) 臓器移植ファクトブック2021一般社団法人 日本移植学会
- 2) Y Kanda: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. Bone Marrow Transplantation (2013) 48, 452-458.

健康成人におけるセルフ・コンパッションと気質との関連

佐藤 盛暁¹⁾・衛藤 真樹¹⁾・平川 博文¹⁾・坂井亜果里²⁾
河野 伸子³⁾・赤瀬 真理⁴⁾・河野健太郎¹⁾・泉 寿彦¹⁾
室長 祐彰¹⁾・井上 綾子¹⁾・馱阿 優子¹⁾・寺尾 岳¹⁾

1) 大分大学医学部 精神神経医学講座

2) 大分労働衛生管理センター

3) 大分大学福祉健康科学部 福祉健康科学科 心理学コース

4) 坂ノ市病院

要旨

セルフ・コンパッションは、自己へのやさしさ、共通の人間性、マインドフルネスから成り、逆境においてその人を助けるものである。気質とセルフ・コンパッションとの関係について検討した先行研究は例がない。本研究では、健康成人におけるセルフコンパッションと気質との関係について、126名の健康成人からなるデータセットを用いて、気質がセルフ・コンパッションに与える影響を調査した。年齢、性別、5つの気質スコアを独立変数とし、セルフ・コンパッション・スケールの総得点を従属変数として、ステップワイズ法による重回帰分析を行った。その結果、セルフ・コンパッションは、発揚気質と有意な正の相関があり、不安気質と有意な負の相関があることが明らかとなった。

はじめに

セルフ・コンパッションとは、苦痛や失敗を経験したときに、自分を厳しく批判するのではなく、やさしさをもって自分を思いやることである。つらい経験をその人固有のものではなく人類共通のものとして捉え、また、辛い考えや感情を過度に強調せず、中立的な態度で向き合うことである¹⁾。セルフ・コンパッションは「自分へのやさしさ」「慈しみ」「慈愛」「慈悲」などと訳される²⁾。そして、セルフ・コンパッションを客観的に評価する尺度にはセルフ・コンパッション尺度 (Self-Compassion Scale: SCS) がある。これは、セルフ・コンパッションの中核をなす3つの特性、すなわち、自分へのやさしさ (self-kindness)、共

通の人間性 (common humanity)、マインドフルネスに加え、それぞれの対極となる自己批判 (self-judgement)、孤独感 (isolation)、過剰同一化 (over-identification) を組み入れた6因子からなる^{1) 2)}。

我々は過去に、ランダム化比較試験で、4週間のマインドフルネスに基づく介入の後に4週間の実存的アプローチを行うことが、8週間のマインドフルネスに基づく介入と同様に、セルフ・コンパッションを高める効果があることを実証した³⁾。また、8週間のマインドフルネスに基づく介入におけるセルフ・コンパッションの変化の予測因子を調査したところ、人生の目的が多いことと心奇性追求が少ないことがセルフ・コンパッションの改善を予測することがわかった⁴⁾。さらに、4週間のマインドフルネスに基づく介入とその後の4週間の実存的アプローチにおけるセルフ・コンパッ

別冊請求先：佐藤盛暁

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

大分大学医学部

精神神経医学講座

e-mail : msatoh@oita-u.ac.jp

ションの変化の予測因子については、母親の過保護がセルフ・コンパッションの一貫した改善を予測することを明らかにした⁵⁾。

このように、先行研究ではマインドフルネスに基づく介入や実存的アプローチでセルフ・コンパッションがどのように変化するのか、また、その変化を予測させるものが何かを調査してきた。ところで、研究に参加した個人において、ベースラインのセルフ・コンパッションには何が影響していたのだろうか。例えば、田中ら⁶⁾は、抑うつ気質、循環気質、焦燥気質、不安気質のいずれかを持つ看護師は、これらの気質を持たない看護師に比べて、共感満足が有意に低くバーンアウトや共感疲労が高いこと、発揚気質の看護師は、そうでない看護師に比べて共感満足が有意に高く、バーンアウトが低いことを示した。この研究では、気質の測定について、抑うつ気質、循環気質、焦燥気質、不安気質、発揚気質の5つの気質にわたって110項目を含むTemperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, and San Diego-Autoquestionnaire version (TEMPS-A) が用いられた^{7) 8)}。共感満足、共感疲労、バーンアウトの測定には、Professional Quality of Lifeが使用された⁹⁾。共感満足とは、プロフェッショナルが良い仕事をすることで得られる喜びをいい、共感疲労とは、職場でトラウマ的にストレスのかかる出来事にさらされることに関連する二次的トラウマ性ストレスの一形態をいう。共感満足と共感疲労の両者が、患者をケアするプロの看護師としてのセルフ・コンパッションにつながる可能性があり、この知見からは、気質がセルフ・コンパッションを含む、コンパッションに影響を与える可能性があることを示唆していると考えられる。

目的

今回の研究では、気質とセルフ・コンパッションとの関連について検討する。

方法

先行研究として、我々はマインドフルネスや実

存的アプローチの効果やその予測因子を同定するEXMIND研究^{3) 4) 5)}を行った。これらのEXMIND研究では、当大学のホームページや公共機関で配布したチラシなどで研究の目的や方法を説明し、被験者を募集した。したがって、患者対象ではなく、一般人を対象とした。これらの対象を精神科医は診察しておらず、簡単な自記式質問紙を用いて調査時点での精神的健康を確認した。それらのデータを精査して、二次的な解析を行うために130名のデータセットを作成した。今回の研究においては、SCSデータを有する126名を対象とした。被験者の平均年齢は49.2歳（標準偏差12.1歳）で、多くが女性だった [女性108名 (83.0%)、男性22名 (16.9%)]。データセットはベースラインのSCSスコア、TEMPS-Aスコアを含んだ。ただし、一部のデータが欠落した参加者がいた。

SCSとTEMPS-Aは自記式で行った。SCSは自分へのやさしさ (5項目)、自己批判 (逆転項目、5項目)、共通の人間性 (4項目)、孤独感 (逆転項目、4項目)、マインドフルネス (4項目)、過剰同一化 (逆転項目、4項目) の6下位尺度からなり、「感情的な苦痛を感じているとき、自分自身にやさしくする」(自分へのやさしさ) などの26項目に対して、“1:ほとんど全くそうしない” から“5:ほとんどいつもそうする” までの5件法で回答を求めた。合計得点の範囲は5-30点であり、得点が高いほどセルフ・コンパッションが高いことが示唆される。TEMPS-Aは抑うつ気質 (21項目)、循環気質 (21項目)、発揚気質 (20項目)、焦燥気質 (22項目)、不安気質 (26項目) の5下位尺度からなり、「私は、悲しい、不幸な人間である」(抑うつ気質) などの項目に対して、“はい” または “いいえ” で回答を求めた。各気質とも “はい” の数が多いほど、その気質の傾向が高いことが示唆される。

本研究は大分大学医学部倫理委員会にオプトアウト研究として承認された。

統計解析は、まず、ベースラインのSCS総得点と年齢、性別 (女性=1, 男性=2)、TEMPS-Aの5つの気質スコアの間でピアソンの相関を算出し

た。次に、SCS総得点を従属変数とし、年齢、性別、5つの気質を独立変数として、ステップワイズ法による重回帰分析を行った。変数の選択基準は投入するFの確率を0.050以上、除去するFの確率を0.100以下とし、変数増減法を用いた。

結果

表1に、被験者数、年齢、SCSの総得点、TEMPS-Aの得点を示した。

表1. 被験者の年齢、セルフ・コンパッション、気質

	N	平均	標準偏差
年齢	126	49.1	11.9
セルフ・コンパッション (気質)	126	18.2	4.3
抑うつ気質	125	8.6	3.4
循環気質	124	4.9	4.3
発揚気質	124	5.1	3.4
焦燥気質	124	2.9	3.2
不安気質	122	6.8	5.3

セルフ・コンパッションはSelf-Compassion Scale (SCS) で測定した。気質はTemperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego-Autoquestionnaire version (TEMPS-A) で測定した。

表2に、ピアソンの相関係数 (r) を示した。SCSの総得点は年齢、発揚気質と有意な正の相関があり、抑うつ気質、循環気質、焦燥気質、不安気質と有意な負の相関があった。

表2. SCS総得点と性別、年齢、気質の相関関係

	SCS総得点	
	r	p
性別	0.005	0.958
年齢 (気質)	0.19	0.035
抑うつ気質	-0.44	<0.001
循環気質	-0.40	<0.001
発揚気質	0.28	0.002
焦燥気質	-0.35	<0.001
不安気質	-0.57	<0.001

表3に、SCS総得点の予測についての、ステップワイズ法による重回帰分析の結果を示した。SCSの総得点は、発揚気質と有意な正の相関を示し、不安気質と有意な負の相関を示した。

表3. ステップワイズ法を用いた重回帰分析によるセルフ・コンパッションの予測

変数	β	標準誤差	p
不安気質	-0.54	0.061	<0.001
発揚気質	0.20	0.094	0.009
N		126	
定数項		19.83	

調整済みR²=0.347, F=33.1, p<0.001

考察

今回の研究では、健康成人における気質とセルフ・コンパッションの関係について調査した。

発揚気質がセルフ・コンパッションに正の影響を与える可能性が示唆されたが、これは発揚気質の人が自信にあふれ、人生の困難の中で自分を守ることができるためと考えた。

一方、不安気質は、セルフ・コンパッションに負の影響を与える可能性が示唆された。これは、不安気質の人は、自信に欠け、ネガティブな認知を持つため、人生の困難の中で弱気になる可能性があるためと考えた。

今回の研究からは、不安気質がセルフ・コンパッションに負の影響を与える可能性が示唆された。成人および青年を対象に行われた研究のメタ解析では、セルフ・コンパッションと、抑うつ、不安、ストレス、自殺念慮などの否定的な精神状態との間に逆相関があることが示されている¹⁰⁾。TEMPS-Aは外来でも簡便に行える検査であるため、不安気質の高い患者においてはSCSをあわせて確認し、早期に介入することで良好なメンタルヘルス上のアウトカムが期待できるかもしれない。

抑うつ気質、循環気質、焦燥気質は、今回の研究ではセルフ・コンパッションへの影響を認めなかった。この点については先行研究が乏しいため、今後、さらなる検証が必要である。

本研究の限界として、セルフ・コンパッションに関連する因子を全て網羅的に検討できているわけではないことが挙げられる。また、データが二次利用であるため、被験者が本来の研究の目的から偏っている可能性が考えられる。さらに、本研究は横断的な性格を持つため、気質とセルフ・コンパッションとの因果関係は判断できない。

結語

本研究では、セルフ・コンパッションは、発揚気質と正の相関があり、不安気質と負の相関があることが示唆された。

参考文献

- 1) Neff KD. The development and validation of a scale to measure self-compassion. *Self and Identity*. 2003;2:223-250.
- 2) Arimitsu K. Development and validation of the Japanese version of the self-compassion scale. *Jap J Psychol*. 2014; 85:50-9. 10.4992
- 3) Sakai A, et al. Existential and Mindfulness-Based Intervention to Increase Self-Compassion in Apparently Healthy Subjects (the EXMIND Study) : A Randomized Controlled Trial. *Front Psychiatry*. 2019 Aug 2;10:538.
- 4) Akase M, et al. More Purpose in Life and Less Novelty Seeking Predict Improvements in Self-Compassion During a Mindfulness-Based Intervention: The EXMIND Study. *Front Psychiatry*. 2020;11:252.
- 5) Kawano N, et al. Maternal overprotection predicts consistent improvement of self-compassion during mindfulness-based intervention and existential approach: a secondary analysis of the EXMIND study. *BMC Psychol*. 2021;9 (1) :20.
- 6) Tanaka K, et al. Temperament and professional quality of life among Japanese nurses. *Nurs Open*. 2020;7 (3) :700-710.
- 7) Akiskal HS, et al. TEMPS-A: progress towards validation of a self-rated clinical version of the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire. *J Affect Disord*. 2005;85 (1-2) :3-16.
- 8) Matsumoto S, et al. Reliability and validity of TEMPS-A in a Japanese non-clinical population: application to unipolar and bipolar depressives. *J Affect Disord*. 2005;85 (1-2) :85-92.
- 9) Stamm, B. H. The concise ProQOL manual 2nd ed. Pocatello, ID: ProQOL.org. 2010.
- 10) Neff, K. D. Self-compassion: Theory, method, research, and intervention. *Annual Review of Psychology*, 2023;74 (1) :193-218.

当院で入院加療を行ったCOVID-19デルタ株患者とオミクロン株患者の比較検討

横山 敦¹⁾・市原 勝吾¹⁾・廣田 昇馬¹⁾・高木龍一郎¹⁾
藤島 宣大¹⁾・吉川 裕喜¹⁾・小宮 幸作¹⁾・平松 和史^{1)*}

1) 大分大学医学部附属病院 呼吸器・感染症内科

要旨

【目的】新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の変異株（流行期・波）毎における患者の特徴を比較・把握し、今後のCOVID-19診療に生かす。

【方法】当院で入院加療を行ったCOVID-19患者で、デルタ株流行時の患者31名（うち中等症Ⅱ患者【SpO₂≤93%で酸素投与が必要】23名）と、オミクロン株流行時の患者25名（うち中等症Ⅱ患者10名）に関して、診療録から対象入院患者の基礎疾患、入院時重症度、転帰の情報を収集し中等症Ⅱ患者群間で比較した。

【結果】中等症Ⅱ患者の比較では、患者年齢はオミクロン株患者群の方が有意に高かったが、当院の患者受け入れ態勢も影響したと考えられる。基礎疾患に関しては両群で有意差はなかった。院内死亡はオミクロン患者群が有意に多かったが、オミクロン株患者ではCOVID-19が改善しても誤嚥性肺炎や心不全で死亡するケースがあり、今後のCOVID-19患者管理において重要な示唆と考える。

「背景」

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は2019年末以降、全世界に拡散した新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）が原因の感染症である。2023年5月28日時点で、全世界での累積感染者数は7億6700万人、累積死者数は690万人以上となり、パンデミックの様相を呈している¹⁾。新型コロナウイルスは感染増殖の過程で変異を繰り返しており、現在のところ感染が終息する気配は全く見えない。しかし新型コロナウイルスの性質や感染様式、肺炎や罹患後症状に関する病態などは徐々に明らかになっており、治療方法およびワクチン予防も確立しつつある。だが各変異株（流

行期・波）の臨床的特徴についての比較報告が少なく、今後新たな変異株が出現した際の対応に関しても不明な点が多い。

「目的」

COVID-19の各変異株（流行期・波）における患者の特徴を比較・把握する。具体的には大分大学医学部附属病院に入院したCOVID-19デルタ株患者およびオミクロン患者の診療情報を元に、各株患者間での重症度や死亡率の差を検討する。

「方法」

2021年8月1日～9月30日（デルタ株流行時・第5波）および2022年1月1日～2022年4月30日（オミクロン株流行時・第6波）に当院に入院したCOVID-19患者の診療録内の、入院時重症度、

別冊請求先：横山 敦
〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1
大分大学医学部附属病院
呼吸器・感染症内科
e-mail : atsuyokoyama@oita-u.ac.jp

転帰、年齢、性別、BMI、入院時併存症（糖尿病、高血圧、慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息、慢性腎臓病）、ワクチン接種歴の情報を収集し、各患者群間で比較した。統計解析にはR version4.2.1を使用し、連続変数はMann-WhitneyのU検定を使用し、カテゴリ変数はFisherの正確性検定を用いた。患者重症度は「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き」に従って決定した。現時点での診療の手引き第9.0版²⁾に記載してある重症度分類を簡潔にまとめたものを表1に示した。2021年8月～2022年4月当時の診療の手引きは第5.1版～第7.2版であったが、重症度分類に関しては現時点での第9.0版とほぼ同じであった。

表1 COVID-19患者の重症度分類

重症度	酸素飽和度	臨床状態
軽症	SpO ₂ ≥96%	肺炎所見なし
中等症I	93%<SpO ₂ <96%	肺炎所見あり
中等症II	SpO ₂ ≤93%	酸素投与が必要
重症		ICU入室 または人工呼吸器が必要

「結果」

表2 COVID-19入院患者の入院時重症度別患者数

	デルタ株患者 n=31	オミクロン株患者 n=25
軽症	5	10
中等症I	3	5
中等症II	23	10

デルタ株患者：2021年8月～9月に入院したCOVID-19患者
オミクロン株患者：2022年1月～4月に入院したCOVID-19患者

対象患者は56名で、デルタ株患者31名、オミクロン株患者25名であった。各患者群の重症度別人数を表2に示した。デルタ株流行時は入院患者全例の主病態はCOVID-19であったが、オミクロン株流行時は入院時軽症患者10名のうち6名は入院の主な理由がCOVID-19ではなく、誤嚥性肺炎（3名）、麻痺性イレウス（1名）、たこつぼ型心筋症（1名）、急性心不全（1名）であった。

表3 中等症II患者の平均年齢・性別および入院時併存症

	デルタ株患者 n=23	オミクロン株 患者n=10	p
年齢（歳）	50.8±12.7	70.5±12.3	<0.001
性別（男性）	12（52.1）	7（70）	0.227
BMI>30	6（26.0）	0（0）	0.072
糖尿病	4（17.4）	2（20）	0.500
高血圧	10（43.5）	4（40）	0.500
COPD or気管支喘息	5（21.7）	3（30）	0.336
慢性腎臓病	1（4.3）	1（10）	0.260

年齢は平均値±標準偏差、その他の値は実数（%）で記載

軽症および中等症I患者において各群間で患者の主病態が著しく異なり、院内死亡は各患者群ともに入院時中等症II患者のみであったため、平均年齢、性別、入院時併存症や院内死亡に関しては中等症II患者（デルタ株患者23名、オミクロン株患者10名）に限って比較検討を行った。COVID-19中等症II患者において入院時平均年齢、性別、入院時併存症の比較を表3に示した。平均年齢はオミクロン株患者群がデルタ株患者群より20歳ほど高かった（p<0.001）。性別や入院時併存症に関しては有意差がなかった。

表4 中等症II患者の転帰

	デルタ株患者 n=23	オミクロン株患者 n=10
退院or転院（軽快）	21	5
院内死亡（%）	2（8.7）	5（50） ⁺

+：P<0.01

各患者群中等症II患者の転帰を表4に示した。中等症II患者の転帰に関しては、デルタ株患者よりオミクロン株患者で院内死亡が有意に多かった。デルタ株中等症II患者の院内死亡は2名ともCOVID-19による死亡であった。オミクロン株中等症II患者の院内死亡は3名がCOVID-19により死亡し、1名が誤嚥性肺炎、1名が急性心不全と誤嚥性肺炎の合併により死亡した。両株患者においてワクチン接種歴は死亡率に影響しなかった。

「考察」

デルタ株患者と比較してオミクロン株患者に軽症者・高齢者が多かった理由は以下に挙げる社会的な要因が大きかったと考えられる。デルタ株流行時（第5波・2021年8月～9月）は、当院（大分大学医学部附属病院）を含む大分県下の中核4病院（当院に加えて大分県立病院，大分赤十字病院，大分医療センター）で主に中等症以上の患者を受け入れ，軽症以下で入院が必要な患者をそれ以外の病院で受け入れていた。オミクロン株流行時（第6波・2022年1月～4月）は大分県下での中等症以上の患者数が減少したため，当院でも，軽症以下の患者を受け入れることが多くなった。またオミクロン株患者に高齢者が多い理由は，軽症の患者のうち市中病院で対応が困難な併存疾患を持つ高齢者が，大分県福祉保健部感染症対策課の指示により，優先的に当院に振り分けられたためと考えられる。日本のCOVID-19患者において，高齢が重要な死亡リスク因子であることはCLOT-COVID study³⁾で報告されており，中等症II患者においてデルタ株患者よりオミクロン株患者の死亡率が高かったのも高齢によるところが大きいと考えられる。

デルタ株患者に関しては入院時主病態および中等症II患者の主な死亡原因はすべてCOVID-19であった。しかしオミクロン株患者では入院時主病態および中等症II患者の死亡原因がCOVID-19以外の症例も含まれていた。この傾向は西馬らの報告⁴⁾と同様である。このことから，今後入院加療を要するCOVID-19患者は高齢者および基礎疾患を有した者が多くなることが予測され，入院中の治療もCOVID-19による呼吸不全への対応だけに注力すればよいのではなく，高齢のため発生する病態および基礎疾患にも対応していく必要があると考える。

「限界」

当時，COVID-19患者の入院先振り分けは大分県福祉保健部感染症対策課が担っており，特にデルタ株流行時では当院に中等症以上の患者が優先的に振り分けられていたため，その時点で選択バイアスが発生している。当院に振り分けられた患者のみで大分県ならびに日本におけるCOVID-19患者の全体像を示せない可能性がある。

「結語」

当院に入院したCOVID-19デルタ株患者およびオミクロン株患者の比較検討を行った。今後のCOVID-19患者の診療は，高齢者が主体となると予想され，既往症や併発疾患にも適切に対応していく必要があると考える。

参考文献：

- 1) WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19. Edition 145. 1 June 2023. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---1-june-2023>
- 2) 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き第9.0版. Page32 <https://www.mhlw.go.jp/content/000936655.pdf>
- 3) Makoto Takeyama et al. Mortality-associated Risk Factors in Hospitalized COVID-19 Patients in Japan: Findings of the CLOT-COVID Study. *Journal of Epidemiology* (0917-5040) Volume33 (3-4) Page150-157 (2023.04)
- 4) 西馬照明ほか. 当院に入院したCOVID-19患者の2年間の解析. *加古川市民病院機構学術誌* (2189-1587) 11巻 Page7-10 (2022.08)

腹腔鏡下大腸切除術後の腸閉塞症発症の要因と予防 —大分県内基幹施設アンケート調査結果—

二宮 繁生¹⁾・青山 佳正¹⁾・堤 智崇²⁾・吉田 大輔³⁾
岩城堅太郎⁴⁾・柴田 浩平⁵⁾・猪股 雅史¹⁾

- 1) 大分大学医学部消化器・小児外科学講座
- 2) 大分県立病院 外科 (消化器)
- 3) 国立病院機構別府医療センター 消化器外科
- 4) 大分赤十字病院 外科
- 5) 大分県厚生連鶴見病院 消化器外科

要旨

大分県内基幹5施設に腹腔鏡下大腸切除術後腸閉塞症の要因および予防に関するアンケートを行い検討を行った。腹腔鏡下大腸切除術後の腸閉塞症発症率は2.5-4%との結果であり、全国調査結果と同等の成績であった。また開腹手術の腸閉塞症発症率より低く、腹腔鏡下大腸切除術は腸閉塞症の発症を減少させた。一方、腸閉塞症全症例において、発症原因となった手術既往の調査結果では、大腸切除術が33%で最多との結果であった。また右側結腸より左側結腸・直腸手術において腸閉塞症の発症率が高いとの結果が複数施設より報告された。特に、腹会陰式直腸切断術やハルトマン手術後などの小骨盤内や人工肛門造設術後に腸閉塞症の発症が高いとの結果であった。癒着防止材は多くの施設で用いていたが、有用性を明らかにした報告は少なかった。今後は癒着防止材の有用性や使用方法を明らかにした臨床試験が望まれる。

はじめに

腹部手術後の腸閉塞症の発症頻度は1.1～10%と報告されており¹⁾、日本腹部救急医学会が行ったわが国32施設を対象とした大規模アンケート調査によると、様々な腹部手術術式の中で最も腸閉塞症発症頻度が高い術式は大腸切除術であるとの結果が明らかになった¹⁾。

一方、日本内視鏡外科学会が行った内視鏡外科手術に関するアンケート調査-第16回集計結果報告によると、現在わが国では約90%の大腸切除術が腹腔鏡下に行われている²⁾。腹腔鏡手術は術後の癒着を軽減させ、腸閉塞症の発症を減少させ

るが³⁾、腸閉塞症の発症をゼロにした訳でなく、腹腔鏡手術に特徴的な腸閉塞症発症も認めることから、「腹腔鏡時代」に対応した腸閉塞症発症予防が必要である。

このような背景から、大分県内基幹病院5施設を対象とした腹腔鏡下大腸切除術後の腸閉塞症の要因および予防に関するアンケート調査を行ったので、報告する。

対象と方法

大分県内の代表的な5施設に対し、腹腔鏡下大腸切除術後の腸閉塞症の発症状況や予防についてアンケート調査を行った。

別冊請求先：二宮繁生

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1
大分大学医学部

e-mail : sninomiya@oita-u.ac.jp

結果

A施設：2018年1月から2022年12月までの5年間で腸閉塞症に対し手術を行った症例は52例であった。52例の中で、悪性腫瘍の腹膜播種によるもの10例、ヘルニア嵌頓によるもの4例、腸捻転によるもの1例、吻合部狭窄によるもの1例を除いた36例を前回手術が原因となり発症した癒着性腸閉塞と判断した。36例の手術既往、腸閉塞症の原因を明らかにした。腸閉塞症の原因となった手術は大腸手術が12例（33%）と最多であった（表1）。また腸閉塞症の原因となった癒着部位は、腹腔内のバンドが19例（53%）であり、腹壁との癒着が原因であった症例は5例（14%）であった（表2）。一方、文献的にも臓側への癒着は腹腔鏡手術と開腹手術を比較すると頻度に差を認めないとの報告もあり⁴⁾、腹壁への癒着予防より臓側への癒着予防が重要との見解を報告した。また結腸癌症例と比べ、直腸癌症例の腸閉塞症発症率が高く、とりわけ人工肛門造設症例では腸閉塞症の発症が高く、癒着防止材についてはほぼ全例で用いているものの、腹壁直下のみに使用している症例が多く、腹腔鏡手術時代には血管処理断端や後腹膜剥離面などへの貼付を考慮している旨が報告された。

表1. A施設の腸閉塞症の原因となった手術既往 (n=36)

大腸手術	12例 (33%)
婦人科手術	7例 (19%)
腎・泌尿器手術	6例 (17%)
胃・十二指腸手術	4例 (11%)
その他	7例 (19%)

表2. A施設の腸閉塞症の原因となった癒着部位 (n=36)

腹腔内バンド	19 (53%)
腸管同士の癒着	11 (31%)
腹壁との癒着	5 (14%)
その他	1 (2%)

B施設：年間80例程度の大腸癌手術を行っており、2022年は80例中2例（2.5%）に腸閉塞症のための再手術を行ったと報告した。特に①小開腹創直下、②後腹膜欠損部、③結腸間膜切離部の腹膜欠損部に対し癒着予防が必要であると報告した。また具体的には、右側結腸切除術症例では十二指腸周囲と腹壁直下、左結腸切除術、直腸切除術では後腹膜剥離面に、腹会陰式直腸切断術やハルトマン手術では小骨盤内腹膜欠損部に、人工肛門造設術症例では、腸間膜腹膜欠損部に癒着防止材の使用を行うと報告した（表3）。

表3. B施設の癒着予防対策

右側結腸切除術	十二指腸周囲と腹壁直下後腹膜剥離部は癒着予防(-)
左側結腸切除、直腸切除術	後腹膜剥離面
Miles手術、ハルトマン手術	小骨盤腹膜欠損部にスプレー式癒着防止材
結腸人工肛門	腸間膜腹膜欠損部にスプレー式癒着防止材

C施設：2018年1月から2022年5月までに277例の大腸癌手術を行っており、そのうち腹腔鏡手術は260例（94%）であった。277例中11例（4%）に腸閉塞症の発症を認め、そのうち6例（2.2%）に再手術を要したと報告した（表4）。11例の内訳をみると、右側結腸手術症例では腸閉塞症発症頻度が低い（78例中1例、1.3%）のに対し、脾彎曲部授動を要する横行結腸切除術や下行結腸切除術（15例中2例、13.3%）、また直腸切除症例に多く発症を認めたと報告した。以上の結果から、脾彎曲部授動症例や直腸癌症例および人工肛門造設症例では癒着防止が重要であるとの見解を報告した。また同施設では大腸手術症例の95%に癒着防止材を使用するとの結果を報告した。

表4. C施設の癒着性腸閉塞発症症例

No	年齢	性別	部位	術式	脾彎曲授動	再手術
1	37	F	D	Lt	施行	要
2	66	M	A	Rt	非	要
3	67	M	S	HAR	非	不要
4	68	M	Rb	Miles	非	要
5	72	M	S	HAR	非	不要
6	71	F	S	HAR	非	不要
7	69	F	D	Lt	施行	要
8	73	M	Rb	Miles	非	要
9	65	M	T	exRt	施行	要
10	62	M	RS	HAR	非	不要
11	74	M	T	T+D	施行	不要

D：下行結腸，A：上行結腸，S：S状結腸，Rb：下部直腸，T：横行結腸，RS：直腸S状部，Lt：左結腸切除術，Rt：右結腸切除術，HAR：高位前方切除術，Miles：腹会陰式直腸切斷術，exRt：拡大右結腸切除術，T+D：横行結腸切除術，下行結腸切除術

D施設：2021年4月から2022年11月までに行った90例の大腸手術症例を癒着防止材使用群（n=55）と非使用群（n=35）にわけ、術後成績を比較した（表5）。その結果、癒着防止材使用群の腸閉塞症発症率が3.6%であったのに対し、癒着防止材非使用群の腸閉塞症発症率は5.7%であり、有意差を認めないものの癒着防止材使用群の腸閉塞症発症率は低い傾向であった。また、患

者因子として、男性、手術既往、呼吸器疾患、直腸手術、貧血を腸閉塞症のリスク因子と考えるだけでなく、術中因子として、拡大手術、手術時間、汚染手術、特に術中出血量がリスク因子であるとの見解を報告した。そのような見解から、術中出血量の少ない安全な手術施行が腸閉塞症の発症を予防するとの方針を報告した。

表5. D施設の大腸術後短期術後成績

	癒着防止材使用 (n=55)	癒着防止材非使用 (n=35)	p
年齢	73.1歳	73.4歳	n.s
腫瘍局在			
右側	23	16	
左側	32	19	n.s
腹腔鏡/開腹	52/3	28/7	<0.05
手術時間	215分	272分	<0.05
出血量	74.9g	87.6g	n.s
術後合併症			
腸閉塞症	2 (3.6%)	2 (5.7%)	n.s
腸閉塞による再手術	0	1 (2.9%)	n.s
術後在院日数	15.4日	19.2日	n.s

(D施設発表データを改変し引用) p<0.05:significant
ns: not significant

E施設：2019年1月から2021年1月までに癒着防止材を利用し腹腔鏡手術を施行した130例の結果を報告し、4例（3%）に腸閉塞症の発症を認めたと報告した（表6）。4例のうち、2例はハルトマン手術術後であり、直腸断端およびストマ腸間膜への癒着を認めたが、保存的に軽快した。1例は左結腸切除術後の横行結腸間膜に癒着を認めた症

例であり、再手術を要した。もう1例は右結腸切除術後吻合部への癒着を認めた症例であり、本症例も再手術を要した。E施設では、術前の穿孔や腹腔内膿瘍および術後縫合不全の有無、腹会陰式直腸切断術やハルトマン手術の際の骨盤底、また人工肛門周囲や血管処理部が癒着性腸閉塞の発症原因となるとの見解を報告した。

表6. E施設の腹腔鏡下大腸切除術後腸閉塞症発症症例

	術式	癒着部位	転機
1	ハルトマン手術	直腸断端	軽快
2	ハルトマン手術	ストマ腸間膜	軽快
3	左結腸切除術	横行結腸間膜	再手術
4	右結腸切除術	吻合部	再手術

考察

本アンケート調査結果では、腹腔鏡下大腸切除術後の腸閉塞症発症率は2.5～4.0%との結果であった。この結果は、わが国の全国調査結果¹⁾と同等の結果である。一般的に開腹大腸切除術後の腸閉塞症発症頻度は7%と報告されており¹⁾、腹腔鏡下大腸切除術は癒着性腸閉塞症の発症を減少させるとの報告³⁾を裏付ける結果と考える。しかしながら腹腔鏡手術は腸閉塞症の発症をゼロにした訳でなく、癒着が少ない故にピンポイントでのバンド形成が癒着性腸閉塞の原因になるとする報告や、腸間膜閉鎖を行わないが故の腸閉塞発症症例の報告もあるため、「腹腔鏡手術時代」の癒着予防が重要となる。

一方、腹腔鏡下大腸切除術は癒着性腸閉塞症の発症を減少したものの、腸閉塞症の原因となった既往手術を検討したA施設の報告では33%が大腸切除術であった。また全国調査結果でも大腸切除術が32%と最多である¹⁾。大腸切除術の中でも直腸癌手術、特に腹会陰式直腸切断術やハルトマン手術など、直腸切断断端を原因として癒着性腸閉塞を発症する頻度が高いとする報告がある⁵⁾。一方、直腸癌術後の人工肛門造設が原因となるとする報告もあり⁶⁾、本アンケート結果でも同様に、基幹5施設ともに直腸断端部や人工肛門を造設し

た腸間膜に癒着防止材を用いるなど、癒着防止策を講じているのが現状である。直腸癌症例に対する癒着予防が腹腔鏡下大腸切除術後の腸閉塞減少に寄与する可能性があり、今後更なる検討が必要である。

現在わが国では癒着予防剤として、フィルムタイプ、シートタイプ、スプレータイプなどが利用可能である。現在まで癒着防止材が術後腸閉塞の発症予防に寄与するという報告もあれば、効果を認めないとする報告もあり、議論がある^{7) - 11)}ものの有害事象の発生は認めていない。本研究においては基幹5施設ともに独自の癒着防止材使用を行っており、腹壁のみに使用する施設、臓側や血管周囲に使用する施設、また直腸手術後の断端に使用している施設、人工肛門の腸間膜に使用する施設など、各施設が工夫して癒着防止材を用いていた。癒着防止材の有効性に関しては今後更なる症例集積や臨床試験が行われ、その有用性や癒着防止材を用いる必要がある部位などが明らかになることに期待する。また腹腔鏡手術においては、各々の製材において貼付しやすい、噴霧しやすいなどの長所・短所が存在するため、「腹腔鏡手術時代」に応じた適切な利用法が用いられることが望ましい。

おわりに

腹腔鏡下大腸切除術後の腸閉塞症発症要因および予防に関する大分県内基幹5施設のアンケート調査結果について報告した。大分県内でも全国調査同様に腹腔鏡下大腸切除術後には2.5～4%程度の腸閉塞症が発症しており、今後癒着防止材の適正使用を含めた更なる予防法が確立される必要がある。

謝辞

データ収集、データ整理に関してご尽力頂いた大分大学医学部消化器・小児外科学講座事務補佐員 富松千保さん、新家真希さんに深謝致します。

文献

- 1) Yamada T, et al. Clinical impact of laparoscopic surgery and adhesion prevention material for prevention of small bowel obstruction. *Ann Gastroenterol Surg.* 2022; 6: 651-657.
- 2) 日本内視鏡外科学会 学術委員会. 内視鏡外科手術に関するアンケート調査-第16回集計結果報告-.
- 3) Yamada T, et al. Meta-analysis of the risk of small bowel obstruction following open or laparoscopic colorectal surgery. *Br J Surg.* 2016; 103: 493-503.
- 4) Stommel MWJ, et al. Multicenter observation study of adhesion formation after open-and laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Ann Surg.*2018; 267: 743-748.
- 5) Baxter NN, et al. Postoperative irradiation for rectal cancer increases the risk of small bowel obstruction after surgery. *Ann Surg.* 2007; 245:553-9.
- 6) Afshari K, et al. Risk factor for small bowel obstruction after open rectal cancer resection. *BMC Surg.* 2021; 21; 63 doi: 10.1186/s12893-021-01072-y.
- 7) Mohri Y, et al. Hyaluronic acid-carboxycellulose membrane (Seprafilm) reduced early postoperative small bowel obstruction in gastrointestinal surgery. *Am Surg.* 2005; 71: 861-3.
- 8) Saito G, et al. Preventive effects of a synthetic absorbable antiadhesive film (Seprafilm) on small bowel obstruction in patients who underwent elective surgery for colon cancer: a randomized controlled trial. *J Surg Oncol.*2019; 120: 1038-43.
- 9) Okubo S, et al. Safety of use of a sheet-type adhesion barrier (Interceed) during liver surgery. *World J Surg.* 2020; 44: 4214-20.
- 10) Suto T, et al. The primary result of prospective randomized multicenter trial of new spray-type bio-absorbable adhesion barrier system (TCD-11091) against postoperative adhesion formation. *J Gastrointest Surg.* 2017; 21: 1683-91.
- 11) Kusunoki M, et al. Bioresorbable hyaluronic acid-carboxycellulose membrane (Seprafilm) in surgery for rectal carcinoma: a prospective randomized clinical trial. *Surg Today.* 2005; 35: 940-5.

大分県における過去10年間の身元不明遺体解剖事例についての考察

A Study of Unknown Body Autopsy Cases in Oita Over the Past 10 Years.

中原 佑実¹⁾・村田 久美²⁾・貝森 峻²⁾・黒木 浩二²⁾
田村 真理²⁾・森 晋二郎²⁾

1) 大分大学医学部 医学科 Student Doctor

2) 大分大学医学部 法医学講座

要旨

過去10年間に於ける大分県の法医学解剖において、解剖時に身元不明であった事例について調査した。焼損を除く身元不明事例は115例であり、その特徴は、高齢男性に多く、屋外で発見され、死因が不詳となりやすいことがわかった。未だ身元不明である事例は22例であった。身元不明遺体を減らし、死因を確定するためには、腐敗や白骨化などの晩期死体現象がおこる前に遺体が発見されること、個人識別が迅速かつ確実に行えることが必要である。そのためには、独居者への見守り体制の強化や、全国的に身元照会が容易になるシステム作りが急務である。大分県においては、法医学教室、警察のみならず、各病院・歯科医院との連携することも重要と考える。さらに、このようなシステム構築は、大規模災害時の身元確認にも役立つことが期待される。

【はじめに】

法医学は、医学的解明、助言を必要とする法律上の案件・事項について、科学的で公正な医学的判断を下すことによって、個人の基本的な人権の擁護、社会の安全、福祉の維持に寄与することを目的とする。すなわち、死因を究明し、統計や公衆衛生に役立てることや、遺体の身元を特定し、確実に遺族の元へ返す責務がある¹⁾。法医学解剖は法律上の分類によって司法解剖、行政解剖、承諾解剖にわかれる。このうち、司法解剖については、必要性の有無は検察や警察が判断し、警察の要請に応じて裁判所が「鑑定処分許可状」を発行することにより行われる。一方、事件性のない遺体の死因究明を目的とする行政解剖は、これまでは監

察医制度のある地域でしか行えなかった。しかし、平成25年(2013年)に「警察等が取り扱う死体の死因又は身元の調査等に関する法律」(以下「調査法」)が施行され、遺族の許諾なしに死因究明のために解剖を行うことが可能となった²⁾。

大分県でも調査法解剖は増加傾向であるが、遺体の損傷が大きい場合や個人が同定できない場合は、通常、司法解剖が行われている。このとき、鑑定処分許可状における遺体の身元は「不詳」で発行され、解剖により、遺体の個人識別(生体や死体の試料の一部から身元の特定を行うこと)が要求される。

そこで、大分県における身元不明遺体の現状を把握し、我が県における身元不明遺体の特徴や社会的な問題点を抽出するべく、研究を行った。

別冊請求先: 村田久美

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

大分大学医学部

法医学講座

e-mail: kumim@oita-u.ac.jp

【目的】

過去10年間の大分県で発生した身元不明遺体の事例についてまとめ、その特徴を調査し、身元不明遺体を減らすための対策を検討する。

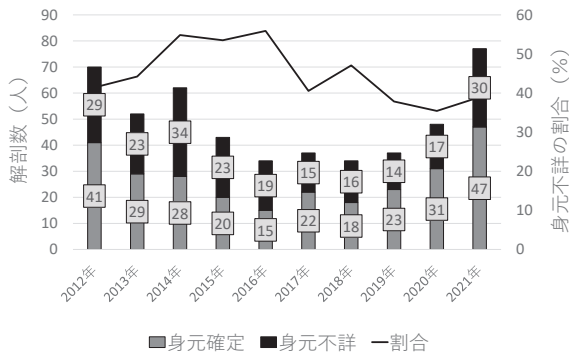
【方法】

平成24年（2012年）1月から令和3年（2021年）11月までの過去10年間に、当講座で行われた全法医解剖のうち、裁判所から発行される鑑定処分許可状に身元の記載がない事例を身元不詳事例とし、抽出した。その中で、身元不詳となった原因が焼損以外の115例を「身元不明例」とし、調査の対象とした。これら身元不明例と、解剖時に鑑定処分許可状に身元が記載されていた274例（以下、「確認例」と、性別・年齢・死因・発見場所・死後経過時間（すべて推定含む）について比較検討を行った。年齢については、幼少人口（0-14歳）、生産年齢人口（15-64歳）、前期高齢者人口（65-74歳）、後期高齢者人口（75歳以上）で分類した。

【結果】

過去10年間の当教室で行われた全法医解剖は494例であり、そのうち身元不詳事例は220例であった。各年ごとの身元不詳事例の割合は、おおむね40%から60%の間を推移していた（図1）。

図1：年別解剖数と身元不詳事例の割合の推移



身元不詳とされた原因は、火災による焼損が最多で105例（48%）であった。次いで、腐敗49例（22%）、白骨化32例（15%）、屍蟻化11例（5%）、ミイラ化6例（3%）など、晩期死体現象

により身元確認ができなかった事例および、所持品不携帯などの原因によるものであった。焼損例については、102例（97%）が2日以内に解剖され、全例、後に身元確認ができていた。さらに、1例を除き、全例火傷死（焼死、全身熱傷、一酸化炭素中毒等）であり、死因が特定されていた（図2-3）。したがって、身元不詳となった原因が焼損以外の115例を「身元不明例」とし、「確認例」と比較した。

図2：身元不詳220例の身元不詳の原因と死因

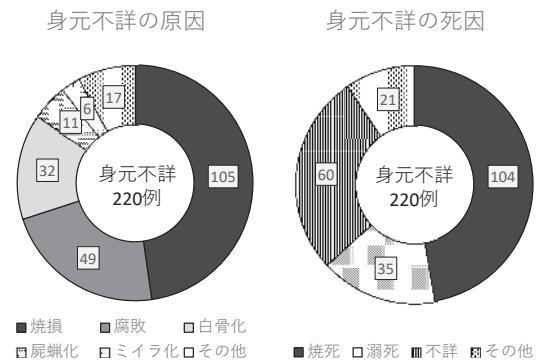
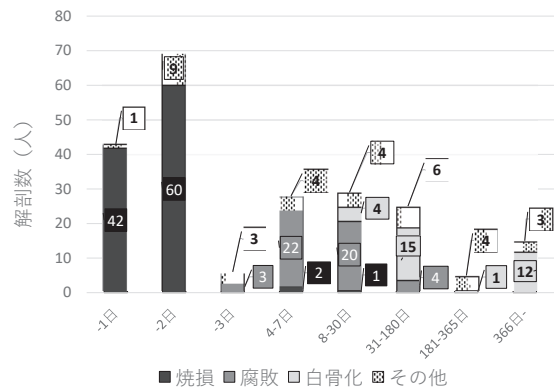
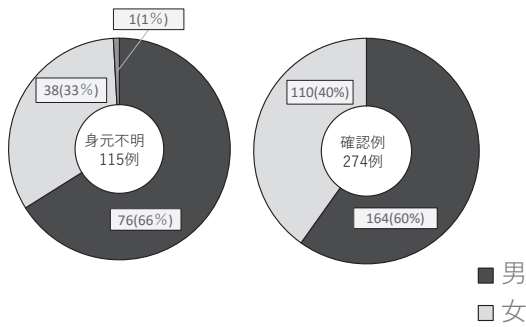


図3：身元不詳220例の推定死後経過時間と身元不詳の原因



性別は、身元不明例で男性76例（66%）、確認例で男性164例（60%）であり、どちらも男性が多かった。身元不明例には、頭蓋骨のみで性別が判定不可であった事例が1例存在した。年齢については、身元不明例で65歳以上が59例（51%）、確認例で126例（46%）と、どちらも高齢者がほぼ半数を占めていた（図4）。

図4：性別



年代

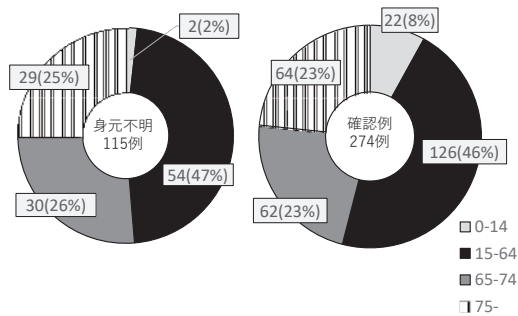
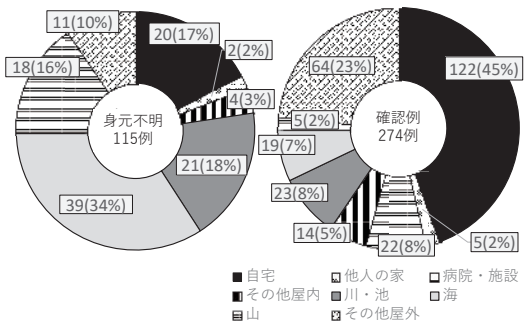
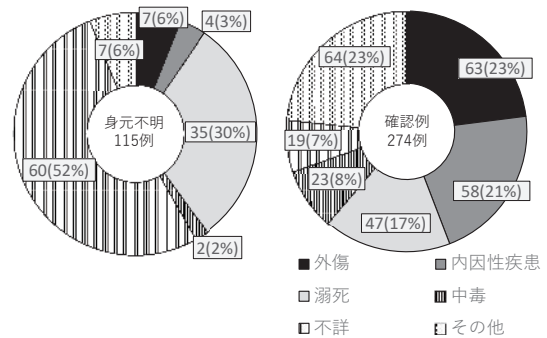


図5：発見場所



死因



発見場所は、身元不明例で海39例（34%）が最も多く、次いで自宅22例（19%）であるのに対し、確認例では自宅が149例（54%）と半数以上を占めていた。また、確認例では、発見場所に病院や施設が含まれていたが、身元不明例にはみられなかった。死因については、身元不明例で最も多いものが不詳60例（52%）であり、次いで溺死35例（30%）であった。確認例では外傷63例（23%）、内因性疾患58例（21%）、溺死47例（17%）と死因が判明した場合が多く、不詳は19例（7%）であった（図5）。

解剖時における死後経過時間は、身元不明例では16時間から10年とばらつきがみられた。このうち、死後経過時間が7日以内の解剖数を比較すると、確認例は262例（96%）であるのに対し、

身元不明例では42例（37%）であった（図6）。

解剖後に身元が判明した事例は115例中、93例（81%）であった。この93例中、個人識別の方法は、DNA鑑定55例（59%）、続いて歯牙鑑定20例（22%）、指紋照合10例（11%）で行われ、これらの方法が9割を占めていた。なお、現在に至るまで身元不明のままである事例が、22例存在した（表7）。これら22例については、すべて屋外で発見されており、白骨化しているものが多かった。また、このうち3例は、行方不明届が出されていた者と照合が行われたが、一致しなかった。

身元不明例の居住地は、男性の方が女性よりも県内に定住していない場合（県外居住地：男性11例、女性4例）や住所不定者（男性22例、女性10例）が多かった。

表7：過去10年間で身元が特定されていない22事例の詳細；（）は解剖数

性別	男性 (14) 女性 (7) 不明 (1)
年齢	15-64歳 (18) 65-74歳 (3) 75歳以上 (1)
発見場所	山中 (9) 海上 (6) その他屋外 (7)
身元不明の原因	白骨化 (12) 腐敗 (5) 屍蟻化 (4) その他 (1)
死後経過時間	3日以内 (1) 4-7日 (3) 8-30日 (3) 31-180日 (6) 181-365日 (2) 366日以上 (7)
死因	不詳 (12) 溺死 (6) 縊頸 (2) その他 (2)

【考察】

身元不明例は高齢男性に多く、確認例と比較し、屋外で発見されることが多く、死因が不詳となりやすかった。すなわち、屋外では、身元特定のための情報に乏しく、白骨化、腐敗などの死後変化により、組織学的検査や血液検査などが不可能となり、正確な死因特定が困難になると考えられた。その中で、解剖までの日数が7日以内であった42例について、36例（86%）は死因が特定されていた。

したがって、身元不明遺体に対して、法医解剖により、死因を確定し、正確に身元確認を行い、大分県の統計および公衆衛生に寄与するためには、次の観点からの対策が必要と考えられた。

- ① 晩期死体現象が進行する前に、できるだけ早く遺体が発見されること。

身元不明例のうち、屋内で発見されている事例が約1/4を占めている。これは、単身高齢世帯、高齢夫婦世帯の増加による、いわゆる「孤立死」によるものと考えられる。この対策として、現在、大分県では各自治体で、地域の見守り、民生委員の巡回、サロンの開設などが報告されているが³⁾、これは早期に遺体が発見されることで、「死因不詳」を減らすとともに、身元確認が確実にできることにもつながると考えられた。さらに、医療側が介入できる対策として、訪問診療が挙げられる。独居の自宅に定期的な訪問者が増加することは見守りの効果が大きくなる。さらに、医師や看護師が地域住民について生活状況や既往歴を把握していることは、万一、住民が遺体として発見された場合でも、医療側が死因を推測する手がかりとなると期待される。

- ② 県外在住者も含め、遺体の個人識別が迅速に行えること。

身元不明例には、住所不定者も含まれる。対策として、個人識別の精度を上げること、身元不明情報のデータベース化をすすめることが必要と考えるが、個人情報保護法も同時に考慮しなくてはならないため難しい問題である。

現状、個人識別を行う対象者が候補にあがらない場合は、遺体の骨やDNAのみで個人を同定することはできない。対象者との個人識別については、法医学のみならず、法歯学や科学捜査研究所などの分野でも研究が行われている。最近では、候補者が生前に病院を受診した際のCT画像と、遺骨を照合し、個人識別ができる可能性も示唆されている⁴⁻⁶⁾。しかし、遺体が「おそらくこの人物である」という推測ができなければ、比較ができないため無意味である。したがって、身元不明例を減らすためには、遺体に該当する人物を推定しやすくするシステムを構築しなければならないと考える。

これは、大分県だけではなく、全国的に、各機関が取り組まなければ難しいと考える。住所不定者や身内のいない独居の者であれば、失踪してどこかで亡くなっている、行方不明届が出されないため、警察が把握している行方不明者のリストと照合ができない。また、大分県警は身元不明遺体の情報をホームページで公開しているが⁷⁾、全国の行方不明者や身元不明遺体は一律に検索・閲覧できるものではない。

- ③ いわゆる「ホームレス」を行政や地域住民が積極的に把握すること。

現在に至るまで身元不明のままである事例についてはすべて屋外で発見されている。その上、住所不定者においては個人識別が不可能である場合がある。大分県においてホームレスと呼ばれる人々は、統計上は10人にも満たないが⁸⁾、彼らは大都市のように人目に触れるような段ボールハウスで生活しているわけではなく、公園や屋根のある場所で寝泊まりし、日中はそこにいない生活をしているようであり、実態の把握は困難と考えられる⁹⁾。ホームレスの人々が「行き倒れ」で発見される前に、地域住民がアドバイスし、行政が関与できるように、職や住居を失った場合の相談窓口を、広く県民に周知することも必要と考えられる。

①②③を踏まえた「身元不明遺体を減らすシステム作り」は、大分県において早急に整備するべ

き問題と考える。それは、今後、起こりうると思われる南海トラフに対する備えとして重要事項と思われるからである。

実際、2011年3月11日に発生した東日本大震災では、全国的な身元確認システムの構築の必要性が認識された。この震災において、身元確認手段は、身体的特徴や所持品による確認が8-9割を占めており、次に有用であったのが歯科的特徴による確認であり、約1割を占めた。もちろん、情報を保存している歯科医院そのものが被災し、データや診療録が失われている場合もあり、照合作業は容易ではなかったようである。その中で、東北大学が開発、運用を行った歯科情報照合ソフトウェアが活用された¹⁰⁾ことを踏まえ、厚生労働省は2013年から2016年に「歯科診療情報の標準化における実証事業」を実施した。大分県では、「うすき石仏ねっと」の活用が注目されている¹¹⁾。これは臼杵市が平成24年（2012年）から運用している、医療・介護の情報共有システムであるが、これに平成27年（2015年）から歯科診療所が加わったものである¹²⁾。このように、歯科情報を共有することは、大分県内において、災害時の身元確認にも役立つと期待されている。

現在まで、大分県の各自治体では、ことあるごとに防災計画、避難計画等を公表している。しかし、その際に多数の死者が発生し、その死因特定ならびに身元確認を迅速かつ正確に行わなくてはならないことは、あまり認識されていないようである。大分県の「身元不明遺体」を減らすための努力は、ひいては災害時にも役立つものと思われる。

【結語】

身元不明遺体を減らすために法医学教室のみでできることは限られている。常日頃から、在宅診療医、各病院・歯科医院と連携し、医療情報を共有することは、身元確認および死因究明に役立つと考えられる。これらのシステム作りは、医療機関のみならず、警察、自治体などの協力も不可欠であり、県全体で取り組むべき問題であると考えられる。

【参考文献】

- 1) 日本法医学会ホームページ 日本法医学会 (jslm.jp)
- 2) e-Gov法令検索 <https://elaws.e-gov.go.jp/>
- 3) Microsoft PowerPoint - 大分県-地域福祉基本計画 (mhlw.go.jp) <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12201000-Shakaiengokyo-kushougaihokenfukushibu-Kikaku-ka/0000178666.pdf>
- 4) 蛭間有紀子「前頭洞による個人識別と頭部CT: RaySum像の利用」新潟医学会雑誌 第128巻第10号 平成26年（2014）10月
- 5) 吉野峰生「頭蓋と顔の個人識別」鑑識科学2（2）45-55 1997年
- 6) 死後画像読影ガイドライン2020年版 日本医学放射線学会 北海道大学大学院医学研究院 死因究明教育研究センター編 p56-60
- 7) 大分県警察本部 - 大分県ホームページ (pref.oita.jp)
- 8) 01_報道発表（ホームレス概数調査）(mhlw.go.jp) 厚生労働省
- 9) 垣田祐介著「地方都市のホームレス-実態と支援策」法律文化社
- 10) 電子情報通信学会 基礎・境界ソサイエティ Fundamentals Review Vol 9. No.2 2015 119-130 https://www.jstage.jst.go.jp/article/ess-fr/9/2/9_119/.pdf
- 11) 高野栄之ら「歯科の最新テクノロジー～過去に学び、未来に備える～AI・画像解析による身元確認の迅速化」Dental Diamond 2020 https://medihome.jp/wp_main/wp-content/uploads/2022/04/dental_diamond.pdf
- 12) うすき石仏ねっと (linkclub.com) <http://usukisekibutsu.projectz12.sky.linkclub.com/>

Application of a cleavage PCR method for concurrent quantification of HHV-6A and HHV-6B.

Rie Kawano^{a,*}, Masao Ogata^b, Kuniko Takano^a, Syuhei Honda^b

a. Department of Hematology, Oita University Hospital, 1-1-1 Idaigaoka, Hasama-machi, Yufu, Oita 879-5593, Japan.

b. Department of Medical Oncology & Hematology, Oita University Faculty of Medicine, 1-1-1 Idaigaoka, Hasama-machi, Yufu, Oita 879-5593, Japan.

Abstract

Human herpes virus 6 (HHV-6) is a causative agent of exanthema subitum and latently infects ganglions or/and salivary glands. Reactivated HHV-6 occasionally causes severe encephalitis after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Shortly after isolating HHV-6 in 1986, HHV-6A and 6B were identified. In 2012, the International Committee on Taxonomy of Viruses classified these as distinct viruses. We have been monitoring HHV-6 viral load in plasma after HSCT using a real-time PCR method, but this PCR measurement cannot differentiate between HHV-6A and 6B without additional DNA sequencing. For patients with a low copy number of HHV-6 DNA, it is sometimes difficult to distinguish between HHV-6A and HHV-6B by DNA sequencing because of the small amounts of extracted DNA. Here, we developed a method to distinguish between HHV-6A and 6B by using the cyclecleave PCR method. A combination of probes and primers was developed that is capable of differentiating the two viruses, even in cases with a low copy number of HHV-6 DNA.

- A simple and low-cost method to determine HHV-6A and HHV-6B without DNA sequencing.
- The HHV-6A genome hybridizes with the HHV-6A probe, but not the HHV-6B probe, and vice versa.
- Applicable for clinical practice.

Keywords

Human herpes virus 6A (HHV-6A), Human herpes virus 6B (HHV-6B), Cyclecleave PCR, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), single nucleotide polymorphism (SNP)

Method details

Background

Human herpes virus 6 (HHV-6) is classified as a member of the Roseolovirus genus in the Betaherpes-

viridae subfamily of human herpesviruses. The enveloped virion contains about 160 kb of linear double-stranded DNA [1]. HHV-6 is the causative virus of exanthema subitum. After primary infection, HHV-6 establishes latency in salivary glands, brain tissue, and bone marrow [2]. Under conditions of immunosuppression, HHV-6 can reactivate from latency. The reactivated HHV-6 can cause severe encephalitis after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), and this is sometimes fatal [3]. HHV-6 has been known for over 20 years to have variants A and B with 90% ho-

mology. However, HHV-6A and HHV-6 B exhibit different epidemiological and biological characteristics and disease associations. In 2012, the International Committee on Taxonomy of Viruses classified HHV-6A and HHV-6B as two closely related but distinct viruses [4]. In our analyses, all cases of HHV-6 encephalitis were caused by HHV-6B.

Our group has been monitoring the HHV-6 viral load in plasma after HSCT using the real-time PCR method (TaqMan probe method, ABI). Our studies have shown that high levels of plasma HHV-6 DNA are associated with higher risk of HHV-6 encephalitis [6]. Umbilical cord blood transplantation is associated with a significant risk of HHV-6 reactivation and HHV-6 encephalitis.

HHV-6A and HHV-6B may be differentiated by a single nucleotide polymorphism (SNP) in region U67, which is one of the core genes of the HHV-6 genome (NCBI sequence ID: gb|AF157706.1; the SNP site is at 10120 bp: HHV-6A, A; HHV-6B, G), but it was impossible to distinguish between HHV-6A and 6B by the previous PCR methods without additional DNA sequencing [7]. In the cycleave PCR method, the template is amplified with a pair of primers and a chimeric DNA-RNA-DNA probe [8]. When the RNA site of the probe hybridizes to the complementary target DNA, RNase H cuts the probe, resulting in marked fluorescence. By measuring the intensity of the emitted fluorescence, the amount of amplified product can be measured [8, 9]. Here, we developed a rapid method which distinguishes between HHV-6A and HHV-6B using the cycleave PCR assay based on one SNP in the U67 region of the HHV-6A/6B genome.

Method details

Materials

- 10 μ M forward primer for HHV-6 U67 (Table 1)
- 10 μ M reverse primer for HHV-6 U67 (Table 1)

- 5 μ M DNA-RNA chimeric probe for type A or B HHV-6 U67 (Table 1)
- Synthetic DNA for type A or B HHV-6 U67 (Table 1)
- Cycleave PCR reaction mix (Takara Bio)
- Plasma samples from patients after allogenic HSCT
- 0.22- μ m filters (Millipore)
- QIAamp DNA Blood Mini kit (Qiagen)
- StepOnePlus™ real-time PCR system (Thermo Fisher)

Preparation of diluted synthetic DNA for standard curve

Synthetic DNA for HHV-6A or 6B was diluted to 10^6 , 10^5 , 10^4 , 10^3 , 10^2 , 10, and 1 copies/ μ l.

Preparation of the plasma DNA of patients after allogenic HSCT

Plasma samples from two patients were filtered using 0.22- μ m filters. After filtration, 100 μ l of DNA were extracted from 200 μ l of the plasma using the QIAamp DNA Blood Mini kit.

Real-time PCR assays

Each reaction solution was prepared as follows: 10 μ l $10\times$ cycleave reaction mix; 0.4 μ l 10 μ M forward primer; 0.4 μ l 10 μ M reverse primer; 0.4 μ l ROX reference dye; 0.8 μ l 5 μ M each cycleave probe; 5 μ l sample; and 2 μ l H₂O. Real-time PCR assay was performed using the StepOnePlus μ real-time PCR system. PCR cycles were: Step 1: 95°C, 20 s, 1 cycle; Step 2: 95 °C 5 s, 55 °C 10 s, 72 °C 20 s, 45 cycles; Step 3: maintain at 25 °C (see graphical abstract). The Ct value, calibration curve or average viral load were calculated automatically by the StepOnePlus™ real-time PCR system.

Additional information

To identify the easiest method for the discrimination of HHV-6A from HHV-6B, we first performed cycleave PCR assays using synthetic DNA of the U67 region of HHV-6A and 6B (Figure 1). In Figure 1A,

we used the DNA and a probe of HHV-6A to generate the calibration curve, and used known concentrations of HHV-6A and -6B DNA as specimens. The DNA of HHV-6A was measurable in the range of 5 copies/ml to 5×10^5 copies/ml. In Figure 1B, we used the DNA and probe of HHV-6B to generate the calibration curve, and used known concentrations of HHV-6A and -6B DNA as specimens. The DNA of HHV-6B was measurable in the range of 5 copies/ml to 5×10^6 copies/ml, and HHV-6A was not detected at all.

Next, using the cyclecleave method, we calculated the HHV-6 copy numbers in the samples from HSCT patients, which were shown to be HHV-6-positive by the previous real-time PCR method [7] (Table 2). After the previous measurement, the samples were freeze-thawed two or three times. In case 1, the copy numbers of HHV-6A and 6B were measured as <5 and 1.3×10^4 copies/ml, respectively. By the previous method, the

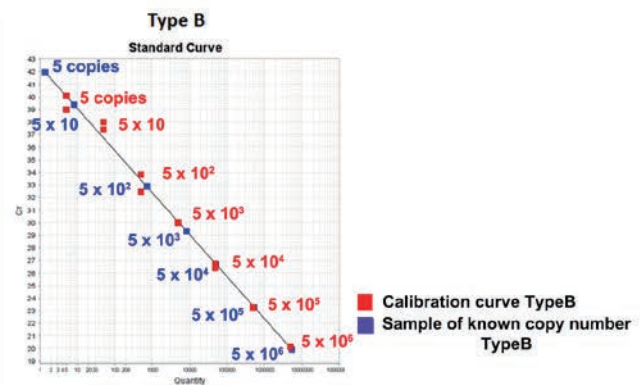
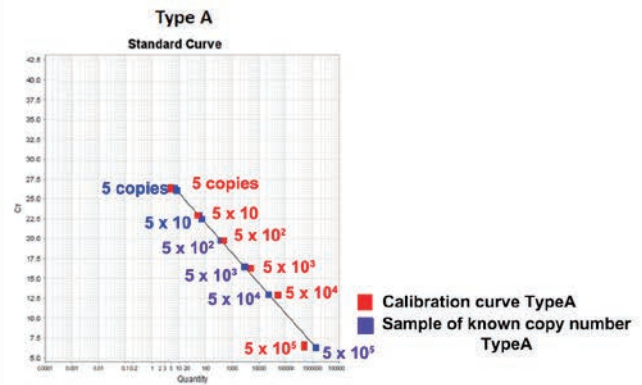
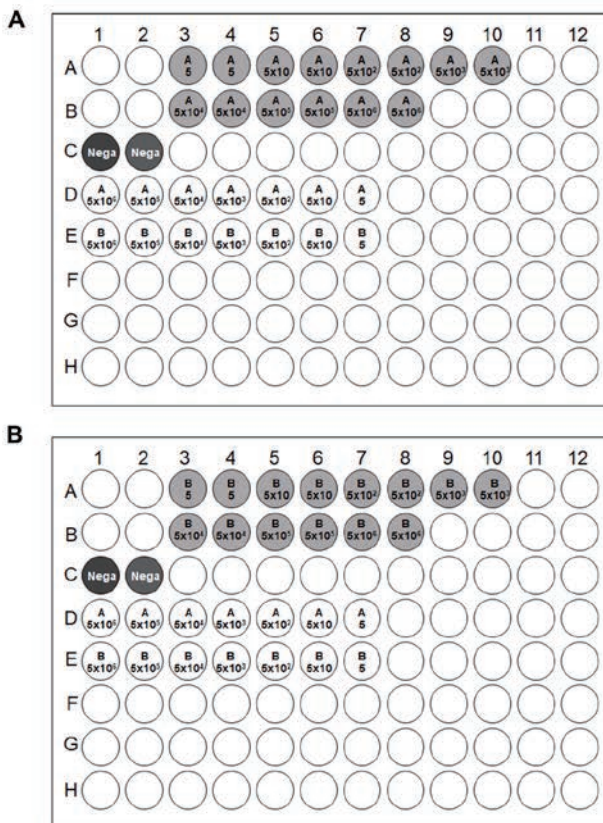
copy number was determined to be 1.9×10^4 copies/ml and HHV-6B was identified by DNA sequencing. In case 2, the copy numbers of HHV-6A and 6B were measured as <5 and 1.2×10^4 copies/ml, respectively. By the previous method, the copy number was determined to be 9.3×10^3 copies/ml and HHV-6B was identified by sequencing.

Thus, this cyclecleave PCR method has the possibility to more easily determine the type of HHV-6 without sequencing.

Acknowledgements

This work was supported in part by the Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases from the Japan Agency for Medical Research and Development, AMED. We thank James Allen, DPhil, from Edanz Group (www.edanzediting.com/ac) for editing a draft of this manuscript.

Figure 1



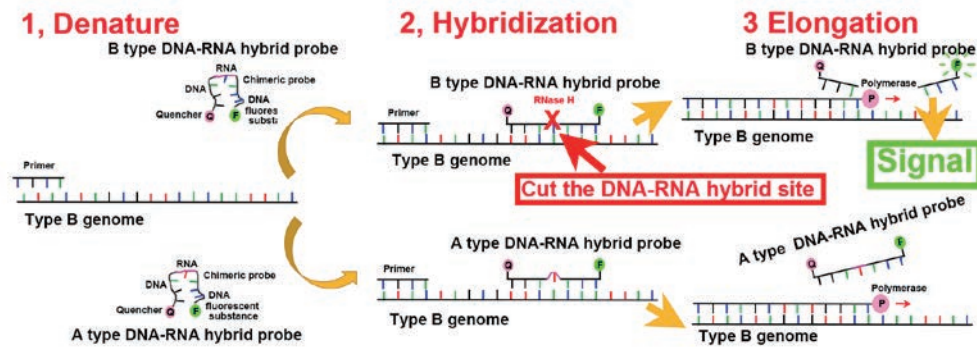


Table 1. Primer and probe sequences for HHV-6A and 6B.

Virus type	Name of synthetic DNA	Primer or probe sequence	Length
HHV-6A	Primer F (U67)	5'-cgctaggttgaggatgatcga-3'	21 bp
	Primer R (U67)	5'-caaagccaaattatccagagcg-3'	22 bp
	Probe (Type A)	5'-(Eclipse)gtgtg(A)cgt(FAM)-3'	9 bp
HHV-6B	Primer F (U67)	5'-cgctaggttgaggatgatcga-3'	21 bp
	Primer R (U67)	5'-caaagccaaattatccagagcg-3'	22 bp
	Probe (Type B)	5'-(Eclipse)gacg(G)cac(FAM)-3'	9 bp

(base): RNA site

(Eclipse): Quencher

(FAM): Fluorescent dye

NCBI AF 157706.1 Human herpes virus 6B strain Z29

Primer F (U67)

103908-**CGCTAGGTTGAGGATGATCGA**AACGCCTACACAGAATTTTATGTTTGTGACGAGCGTTATTC
 103908-GCGATCCAACCTCTACTAGCTTTGCGGATGTGTCTTAAATACAAACACTGCTCGCAATAAG

Probe Type A (A)**GTGTG(A)CGT**

CTTCGG**GTGTG(C)CGT**CTGGTGAAAAAACAAGTAAATATCGATGCCGCTCTGGATAATTTGGCTTTG-104040
 GAAGCCCA**CAC(G)GCAG**ACCACTTTTTTTTTGTTCAATTTATAGCTACG**GCGAGACCTATTAACCGAAAC**-104040

CAC(G)GCAG**Primer R (U67)****Probe Type B (G)**

Table 2. Measurements of HHV-6 virus load in the two infected cases.

	Cleave PCR	Heretofore real-time PCR
Case 1	Type B 1.3x10 ⁴ copies /ml	1.9x10 ⁴ copies /ml
	Type A <5 copies /ml	
Case 2	Type B 1.2x10 ⁴ copies /ml	9.3x10 ³ copies /ml
	Type A <5 copies /ml	

Figure Legend

Fig. 1. (A) Cycleleave PCR for HHV-6A.

Left figure: The wells of rows A and B in a 96-well plate contained HHV-6A synthetic DNA to generate a standard curve. The wells in row C were negative controls without DNA. The wells in rows D and E contained samples of known concentrations of HHV-6A and HHV-6B DNA, respectively.

Right figure: HHV-6A samples (blue dots) in the range of $5\text{-}5\times 10^5$ copies per 25- μl reaction mixture coincided with the standard curve (red dots). However, a high concentration of HHV-6B was detected with a value lower than the actual concentration.

(B) Cycleleave PCR for HHV-6B.

Left figure: The wells of row A and B in a 96-well plate contained HHV-6B synthetic DNA to generate a standard curve. The wells in row C were negative controls using water instead of DNA. The wells in rows D and E contained samples of known concentrations of HHV-6A and HHV-6B DNA, respectively.

Right figure: HHV-6B samples (blue dots) in the range of $5\text{-}5\times 10^5$ copies per 25- μl reaction mixture coincided with the standard curve (red dots).

References:

- [1] David Mahan Knipe and Peter M., Howley, Fields Virology, Lippincott Williams & Wilkins, (2007) 3137-3166.
- [2] Okada, K., Ueda, K., Kusuhara, K., Miyazaki, C., Tokugawa, K., Hirose, M., Yamanishi, K. Exanthema subitum and human herpesvirus 6 infection: clinical observations in fifty-seven cases. *Pediatr Infect Dis J.*, 12 (1993) 204-208.
- [3] Singh N. and Paterson D.L., Encephalitis caused by human herpesvirus-6 in transplant recipients: relevance of a novel neurotropic virus. *Transplantation*, 69 (2000) 2474-2479.
- [4] Adams M. J., and Carstens E. B., Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Arch. Virol*, 157 (2012) 1411-1422.
- [5] Ballen, K. K., Gluckman, E., Broxmeyer, H. E. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. *Blood*, 122 (2013) 491?498.
- [6] Ogata, M., Satou, T., Kadota, J., Saito, N., Yoshida, T., Okumura, H., Ueki, T., Nagafuji, K., Kako, S., Uoshima, N., Tsudo, M., Itamura, H., Fukuda, T. Human Herpesvirus 6 (HHV6) reactivation and HHV-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter, prospective study. *Clin Infect Dis* 26 (2013) 1-11.
- [7] Dominguez, G., Dambaugh, T. R., Stamey, F. R., Dewhurst, S., Inoue, N., Pellett P. E. Human herpesvirus 6B genome sequence: Coding contact and comparison with human herpesvirus 6A, *J. Virol.* 73 (1999) 8040-8052.
- [8] Itahashi, M., Higaki, S., Fukuda, M., Shimomura, Y.. Detection and quantification of pathogenic bacteria and fungi using real-time polymerase chain reaction by cycling probe in patients with corneal ulcer. *Arch Ophthalmol.* 128 (2010) 535?540.
- [9] Nan, W., Zhang, Y., Tan, P., Xu, Z., Chen, Y., Mao, K., Chen, Y. A rapid cycleleave PCR method for distinguishing the vaccine strain *Brucella abortus* A19 in China. *J Vet Diagn Invest.* 28 (2016) 214-218.

高校生年代における疲労骨折予測因子としてのTRACP-5bの測定意義に関する検討～令和4年度大分県スポーツ優秀選手メディカルサポート事業内科的メディカルチェック報告より

松田 貴雄*^{1) 5)}・久保 徳彦*^{2) 5)}・松本 善企*^{3) 5)}
内田 和宏*^{4) 5)}

1) 国立病院機構西別府病院スポーツ医学センター

2) 国立病院機構別府医療センター総合診療科

3) 大分市医師会立アルメイダ病院整形外科

4) 大分循環器病院整形外科

5) 大分県スポーツ協会スポーツ医科学委員会メディカルサポート部会

要旨

【はじめに】骨吸収マーカーであるTRACP-5bは疲労骨折の早期発見マーカーとして注目されるが、身長増加の影響もある高校生年代の予知に単独では利用しにくく、アルカリフォスファターゼ（ALP）との比較が考慮される。

【方法】2022年に15歳から18歳のスポーツ優秀選手男子96名、女子74名のALPとTRACP-5bを測定し、年齢ごとに比較した。

【結果】ALPとTRACP-5bは男女ともに正の相関関係がみられた。女子では年齢による変化はほぼなかったが、男子は15歳、16歳で高値であった。TRACP-5b/ALP (T/A) 比7.5以上は16歳に3例、17歳に2例見られた。

【考察】T/A比は女子での疲労骨折の予知での有効性は見いだせなかった。男子では75パーセントの6.6を超える症例が9例抽出され、7.5を超える5例のALPは正常範囲でスクリーニングに利用できるのではないかと考えられた。

【緒言】

若年スポーツ選手において疲労骨折は長期の競技離脱につながるスポーツ障害である。いったん生じると治癒後も他部位に生じることが少なくなく、再発を防ぐ、2次的予防のみならず、相対的エネルギー不足など背景要因の関与が考えられ、スポーツ選手では1次的な予防が重要と考えられる。

TRACP-5b（骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファ

ターゼ）は破骨細胞にのみ存在する酵素で骨吸収の亢進に伴って血中に漏出することから骨吸収マーカーとして利用されてきており、スポーツ選手においての疲労骨折の予防の早期発見に対するマーカーとしても注目されている¹⁾²⁾³⁾。しかしながらTRACP-5bは一般保険診療において骨粗鬆症などの代謝性骨疾患の診断補助として、主に高齢者での検査に用いられ、検体検査料や判断料が高価で、スポーツ選手に対してスクリーニングで用いるには適当とは言い難い。また評価は難しく、20代女性では有用ではなく、10代女性の疲労骨折予知には有効であった³⁾と報告されている。

別冊請求先：松田貴雄

〒874-0840 大分県別府市鶴見4548

国立病院機構西別府病院スポーツ医学センター

TEL：0977-24-1221 FAX：0977-24-1632

e-mail：matsuda.takao.we@mail.hosp.go.jp

同じく骨代謝マーカーで骨形成マーカーである骨型アルカリフォスファターゼ（以下BAPと表す）は骨密度と逆相関する^{4) 5)}。小児期ではアルカリフォスファターゼ（以下ALPと表す）の上昇はBAPと有意な相関を有することが報告されている⁵⁾。しかしながらALPは年齢や身長増加に影響される^{6) 7)}ため、特に男子の場合は高校生でも身長増加が継続している場合も少なくなく、年齢や身長増加による影響を考慮する必要がある。安価に一般的なスクリーニングで測定されるALPを利用して、高校生年代の疲労骨折の予知に利用できる指標を検討した。

【方法】

2022年に県内高校生スポーツ優秀選手（15-18歳）を対象に調査を行い、男性96名、女性74名の血液検査にてALPとTRACP-5bの検査を行っ

た。測定はエスアールエル社に委託して行った。

ALPはIFCC 標準化対応法（エスアールエル成人基準値 38-113U/L，中央値 75U/L）にて測定した。

TRACP-5bはEIA法にて行われた。エスアールエル社では男性170-590mU/dL（平均380mU/dL），健常閉経前女性（30-44歳）120-420mU/dL（平均270mU/dL）の±1.96標準偏差を基準範囲としている。

それぞれ平均±標準偏差，中央値，25，75パーセンタイル値，相関関係を算出した。解析方法はSPSSver.25にて行い，相関関係は正規性の分析からノンパラメトリック法のSpearmanの順位相関係数を用いた。有意水準は5%未満とした。

この研究は国立病院機構西別府病院倫理委員会の承認を得た（審査番号第4-5号）。

表1) 男女・年齢別 所属競技一覧（上：男子，下：女子）

年齢	競技	ウエイトリフティング	カヌー	テニス	トビコミ	ハンドボール	ボート	ホッケー	ライフルシャゲキ	リッジョウ	合計
15		0	2	0	1	4	2	3	2	2	16
16		1	1	4	0	12	8	8	8	4	46
17		1	3	0	0	10	5	5	0	4	28
18		1	1	0	0	2	1	0	0	1	6
計		3	7	4	1	28	16	16	10	11	96

年齢	競技	カヌー	トビコミ	ハンドボール	ボート	ホッケー	ライフルシャゲキ	リッジョウ	合計
15		0	0	8	0	3	0	3	14
16		3	0	9	1	4	5	8	30
17		5	0	6	1	2	1	8	23
18		0	1	0	0	3	0	3	7
計		8	1	23	2	12	6	22	74

表2) 男女 全体 ALP・TRACP-5b・TRACP-5b/ALP

性別	男子					女子				
	症例数	M	SD	MED	25_75	M	SD	MED	25_75	
ALP		(U/L)	143.3	64.3	128.0	(93.3_168.5)	84.5	23.7	87.5	(66.8_100.3)
TRACP-5b		(mU/dL)	800.1	322.2	718.0	(576.5_979.5)	438.7	133.1	426.0	(347.3_540.0)
TRACP-5b/ALP			5.9	2.0	5.8	(4.4_6.6)	5.4	1.6	5.1	(4.3_6.4)

M：平均 SD：標準偏差 MED：中央値 25_75：25～75パーセンタイル値

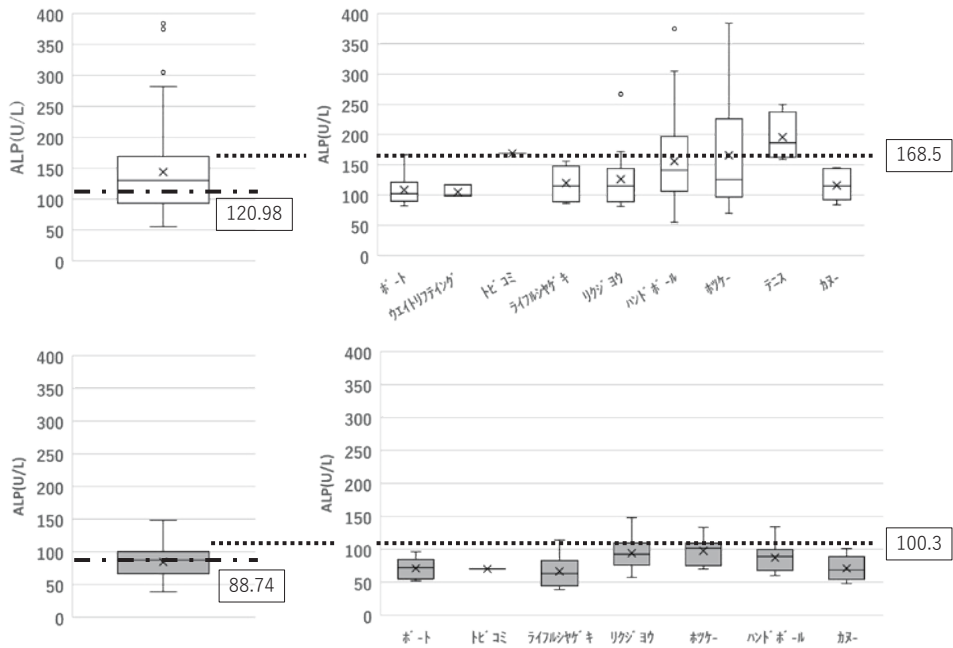


図1-1) 男女 全体・競技別 ALP (上：男子, 下：女子)

1) ALP：アルカリフォスファターゼ X：平均 箱中央線：中央値 箱下辺：25パーセンタイル値, 箱上辺：75パーセンタイル値, 上下バー：最大値, 最小値 左：対象者の全員 破線 男子120.98 U/L 女子88.74 U/L (身長増加がなくなる時点での値⁸⁾) 75パーセンタイル値 点線 男子168.5 U/L 女子100.3 U/L

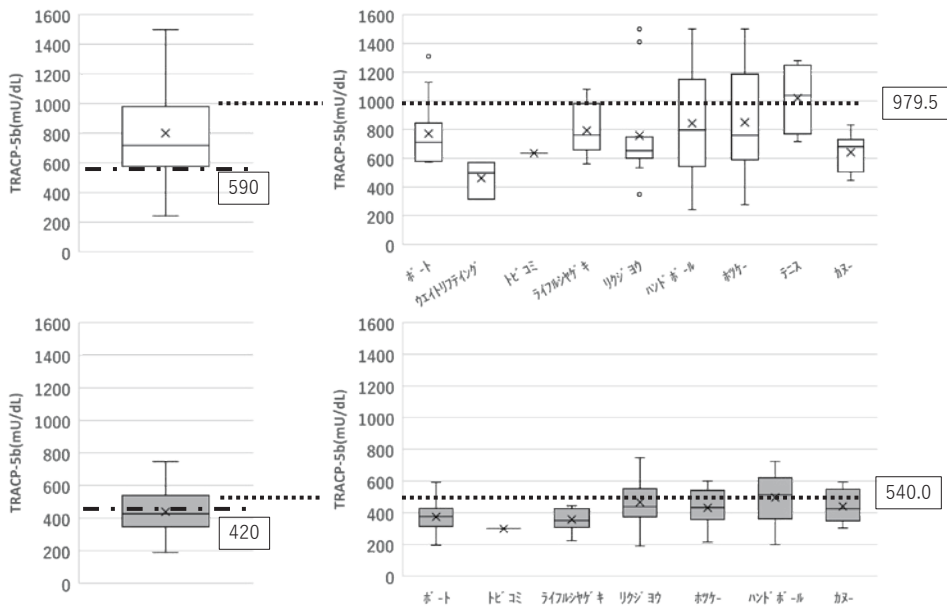


図1-2) 男女 全体・競技別 TRACP-5b (上：男子, 下：女子)

2) TRACP-5b X：平均 箱中央線：中央値 箱下辺：25パーセンタイル値, 箱上辺：75パーセンタイル値, 上下バー：最大値, 最小値 左：対象者の全員 破線 エスアールエル社 正常上限 男子590mU/dL 女子420mU/dL 75パーセンタイル値 点線 男子979.5mU/dL 女子540.0mU/dL

【結果】

表1に男性96名（年齢 16.3 ± 0.8 歳），女性74名（年齢 16.3 ± 0.9 歳）の年齢と競技別の人数を示す。

表2，図1に男女別の全体と競技別の分布を示す。

図1-1にALP分布を示す。表2では，中央値は男子は128.0U/Lで女子は87.5U/Lであった。競技別では男子ではハンドボール，ホッケー，テニスで75パーセンタイル値（点線）である168.5U/Lを越える割合が多かった。女子ではどの競技も75パーセンタイル値（点線）100.3 U/Lを越える割合が多い競技はなかった。

図1-2にTRACP-5b分布を示す。男子では一般成人男性の正常上限590mU/dLを越えて高値であるものが75%以上を占めた。75パーセンタイル値（点線）は979.5mU/dLでそれを越えるものの割合がハンドボール，ホッケー，テニスで多かった。女子の平均，中央値は健常閉経前女性（30-44歳）の上限420mU/dLとほぼ同じで426.0mU/dLであった。女子では75パーセンタイル値（点線）である540.0mU/dLをハンドボールでは半数以上が越えていた。

表3) 男女年齢別 ALP・TRACP-5b・TRACP-5b/ALP

ALP：男子						ALP：女子					
年齢	n	M	SD	MED	25_75	年齢	n	M	SD	MED	25_75
15	16	178.6	79.5	158.5	(119.3_219.5)	15	14	91.9	27.2	97.5	(63.0_114.5)
16	46	158.4	66.9	142.0	(109.8_200.8)	16	30	81.4	18.7	88.0	(67.0_95.0)
17	28	108.1	25.9	112.0	(90.3_127.5)	17	23	86.5	27.8	77.0	(64.0_104.0)
18	6	98.2	17.4	94.5	(81.5_119.0)	18	7	76.4	20.5	77.0	(52.0_93.0)

TRACP-5b：男子						TRACP-5b：女子					
年齢	n	M	SD	MED	25_75	年齢	n	M	SD	MED	25_75
15	16	947.5	303.7	881.0	(710.5_1157.5)	15	14	469.9	129.8	439.5	(347.3_590.5)
16	46	887.7	342.1	818.5	(630.8_1160.0)	16	30	437.8	132.7	441.0	(346.8_511.0)
17	28	638.0	190.5	632.0	(565.8_711.5)	17	23	442.0	141.6	404.0	(358.0_555.0)
18	6	491.2	211.3	426.0	(305.5_751.3)	18	7	369.1	112.2	376.0	(281.0_479.0)

TRACP-5b/ALP：男子						TRACP-5b/ALP：女子					
年齢	n	M	SD	MED	25_75	年齢	n	M	SD	MED	25_75
15	16	5.8	2.3	5.9	(4.2_6.4)	15	14	5.5	2.0	5.0	(3.9_6.5)
16	46	5.9	2.2	5.5	(4.3_6.7)	16	30	5.5	1.6	5.6	(4.3_6.6)
17	28	6.0	1.4	6.1	(4.9_7.1)	17	23	5.2	1.3	5.1	(4.2_6.5)
18	6	5.1	2.4	4.3	(3.3_7.0)	18	7	4.9	1.1	4.9	(3.8_5.7)

n：人数 M：平均 SD：標準偏差 MED：中央値 25_75：25～75パーセンタイル値

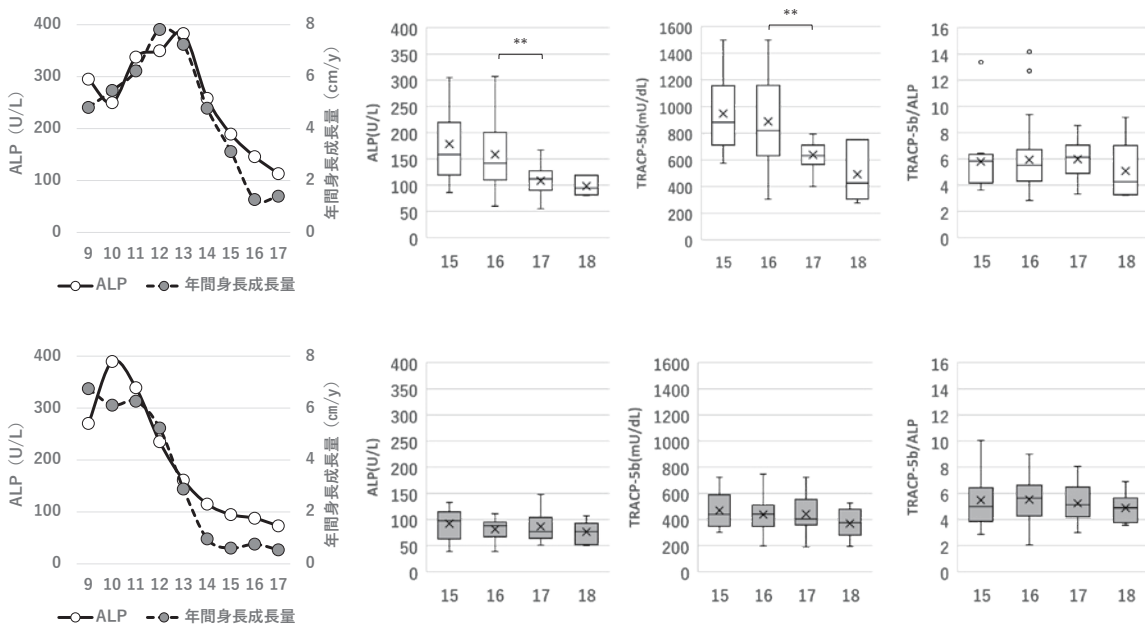


図2) 男女・年齢別 ALP・TRACP-5b・TRACP-5b/ALP（上：男子，下：女子）

上：男子 下：女子 ALP：アルカリフォスファターゼ 左図：ALPと年間身長成長量8) **p<0.01

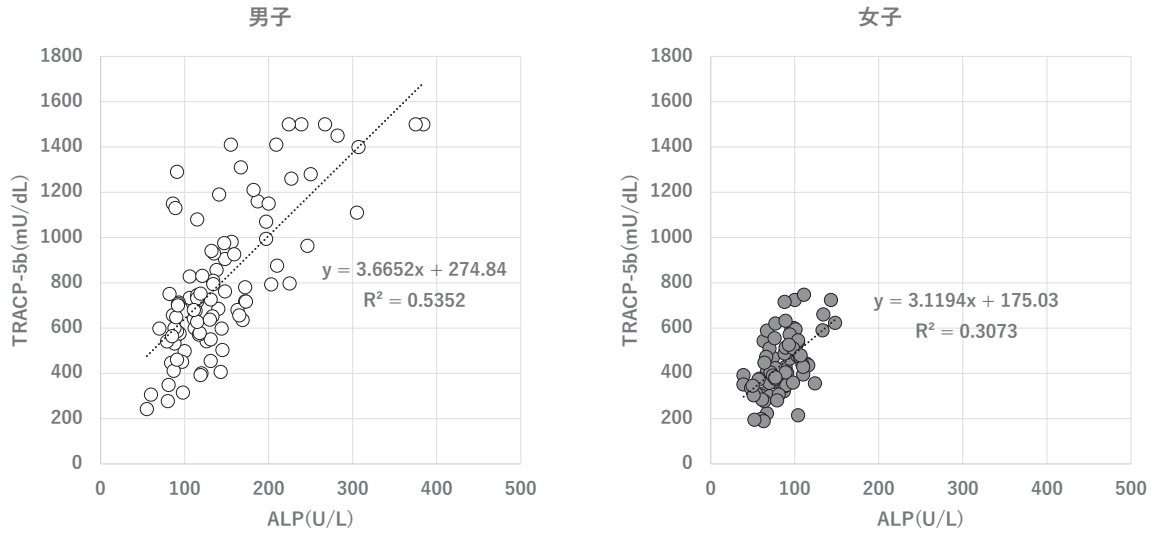


図3) 男女別 ALP・TRACP-5b 相関関係 (左：男子，右：女子)

左：男子 右：女子 ALP：アルカリフォスファターゼ

表4) 男子におけるTRACP-5b/ALP比高値の症例のALP・TRACP-5b

年齢	ALP	TRACP-5b	TRACP-5b/ALP	競技
15	187	1160	6.20	ハンドボール
15	227	1260	5.55	ホッケー
15	384	1500	3.91	ホッケー
15	239	1500	6.28	ハンドボール
16	141	1190	8.44	ハンドボール
16	182	1210	6.65	ハンドボール
16	250	1280	5.12	テニス
16	91	1290	14.18	ハンドボール
16	307	1400	4.56	ホッケー
16	155	1410	9.10	リクジヨウ
16	209	1410	6.75	ハンドボール
16	282	1450	5.14	ハンドボール
16	224	1500	6.70	ホッケー
16	375	1500	4.00	ハンドボール
16	267	1500	5.62	リクジヨウ
17	93	713	7.67	ボート
17	131	726	5.54	ボート
17	115	731	6.36	カヌー
17	115	745	6.48	リクジヨウ
17	134	794	5.93	ハンドボール
17	132	941	7.13	ホッケー
17	167	1310	7.84	ボート
18	119	752	6.32	リクジヨウ

網掛け：75パーセンタイル値以上
 TRACP-5b：15歳16歳：16歳の1160.0mU/dL 以上
 17歳18歳：17歳の711.5mU/dL 以上
 ALP：15歳16歳：16歳の200.8U/L以上
 17歳18歳：17歳の127.5 U/L以上
 TRACP-5b /ALP比：75パーセンタイル値である6.6以上
 太字：TRACP-5b /ALP比：6.6以上のうち、ALP 75パーセンタイル値未満

表3, 図2に年齢別のALP, TRACP-5b, TRACP-5b /ALP (T/A) 比を示す。

図3左に文献 (8からの男女別に年齢による年間身長成長量とALPの変化の関係を示す。年齢別にみても女子ではALP, TRACP-5b, T/A比のいずれも有意な差は見られなかった。男子ではALP, TRACP-5bでは16歳と比較して17歳で有意な低下 (p<0.01) が見られた。75パーセンタイル値

はALPでは16歳では200.8U/L, 17歳で127.5 U/L であった。TRACP-5bでは16歳1160.0mU/dLと比較して17歳711.5mU/dLと低下していた。T/A比は年齢による有意差は見られなかった。

図3にALPとTRACP-5bの相関関係を示す。相関係数は男女それぞれ0.669, 0.563でいずれも有意確率0.000であった。男女ともに正の相関関係がみられた (p<0.001)。R²は男子では 0.5352,

女子では0.3073であった。

表4にTRACP-5b が75パーセンタイル値以上を抽出した。15歳16歳は16歳の1160.0mU/dL以上、17歳18歳は17歳の711.5mU/dl 以上の23症例を抽出した。ALPが75パーセンタイル値、15歳16歳200.8U/L、17歳18歳127.5 U/L を越えてともに高値である症例は14例であった。T/A比が75パーセンタイル値である6.6以上は9名であった。このうちALPが75パーセンタイル値未満であった5症例は7.5を超えていた。

【考察】

骨代謝マーカーは骨吸収マーカーと骨形成マーカーに分けられる。前者は破骨細胞による骨吸収の際に、分解産物として放出される物質で、TRACP-5bのほか、デオキシピリジノリン、1型コラーゲン架橋N-テロペプチド、1型コラーゲン架橋C-テロペプチドなどがある。女性スポーツ医学の分野でTRACP-5bが疲労骨折のマーカーとしても注目された^{1) 2) 3)}が、年齢による影響を受けるとされ、20代女性では有用ではなく、10代女性のみ有効であった³⁾と報告されている。

後者は骨芽細胞が分化する過程で産生される物質で、BAP、オステオカルシンなどがある。通常、骨密度と逆相関する^{4) 5)} BAPが骨粗鬆症の補助診断に用いられるが、小児期ではBAPと有意な相関を有する⁵⁾ ALPが安価に測定可能であるが、身長増加に影響される^{6) 7)}。特に男子の場合は今回対象とした高校生でも身長増加が継続している場合も少なくなく、TRACP-5b、ALPともに身長増加による影響を考慮する必要がある。

今回、ALPとTRACP-5bの相関を見たところ、男女ともに有意に正の相関が見られた。身長増加が認められなくなる時点のALP値⁸⁾と報告された120.98 U/Lより男子では半数以上がこの値を越え、男子では身長増加が継続していると推測された。競技特性による体格の影響があるかと思われたが、テニス、ホッケー、ハンドボールで高値を示す選手が多かったが、競技による影響ははっきりしなかった。それ以上にやはり年齢によるもの

が推測された。

ALPの年齢分布を示す。身長増加量とALP値の関係を示したもの⁸⁾を図2に示した。女子では身長増加量の中央値が14歳以降1cm以下になり、いわゆるphase IVに入っていることが伺われた。一方、男子では16歳以降で同様の状態となった。年齢分布でも16歳から17歳にかけて、有意な低下が見られている。

TRACP-5bの年齢による変化もALPと同様の変化を示し、16歳から17歳にかけて、有意な低下が見られている。身長増加の影響を考慮する目的でALPによる補正を行ったものが、T/A比である。これは年齢に関係なく、ほぼ一定となり、75パーセンタイル値である6.6以上で、ALPに比して、TRACP-5bが高値であるものが9例検出された。このうち、ALP75パーセンタイル値以上が4例で、75パーセンタイル値未満が4例となった。一般に骨形成マーカー高値が疲労骨折と関与して、BAPでは骨密度と逆相関する^{4) 5)}とされ、骨吸収マーカー高値の高回転型が疲労骨折のリスクと考えられてきた。しかしながら身長増加も考慮される16歳では4例がALP 75パーセンタイル値未満で身長増加が顕著ではないことが乖離の大きい理由になっていた。女子では月経異常群でTRACP-5bが高く⁹⁾、エネルギー利用度の低下low energy availabilityだとTRACP-5bが高い¹⁰⁾ことが知られている。男子でも類似した状態があるとTRACP-5bが単独で増加することが考えられる。

いずれにしても年齢相当以上にTRACP-5bが高値であることは血液検査によって、スポーツ障害としての疲労骨折を予知するためのマーカーとして有用で、特に男子では16歳から17歳での整形外科的メディカルチェックの対象を選別するのに有用な指標と考えられた。当初は女子の16歳前後の疲労骨折の指標に有効ではないかとの仮説で検査を開始したが、意外にも女子では分布も乖離も少なく、高校生年代でなく、中学生年代での検討が必要ではないかと考えられた。

研究の限界 骨代謝マーカーの検討であるが、体格データとして身長、体重、BMI、腹囲などの

体格データはなく、年間身長成長量との検討しかできていない。また女子では月経周期の情報がなく、体脂肪量の評価もない。さらに骨密度のデータがないこと、カルシウム摂取量などの食事調査も行っていないため、血液検査のみからで推測の域を出ない。問診では明らかなスポーツ障害の有無を確認するのみで、現在、疲労骨折を有していると回答している選手はいない。疲労骨折を罹患しているスポーツ選手の値ではないため、推測の域を出ず、そのあとの疲労骨折発生状況が確認できていないため、整形外科的メディカルチェックの対象となりうるのではないかとコメントにとどまった。

結語

女性ではT/A比が高いものはほとんど見られず、女子での疲労骨折の予知での有効性は見いだせなかった。男子ではT/A比が75パーセントイルの6.6を超える症例が9例抽出され、7.5を超える5例はALP正常範囲で整形外科的メディカルチェックの対象者のスクリーニングに利用できるのではないかと考えられた。

謝辞

対象者のリクルート及びデータ収集に多大な尽力をいただきました大分県スポーツ協会渡邊達也前事務局長、押田武総務部長に深謝いたします。データ解析に尽力いただきました、国立病院機構西別府病院スポーツ医学センター清永康平客員研究員に感謝いたします。

利益相反

公益財団法人大分県スポーツ協会が行う令和4年度大分県スポーツ優秀選手メディカルサポート事業内科的メディカルチェックの予算によって施行されたものである。

文献

- 1) 藤田真平, ほか: 大学男子長距離選手における疲労骨折の予防・早期発見に対する骨代謝マーカーの有用性. 日本臨床スポーツ医学会誌 26:381-389,2018
- 2) 櫻庭景植, ほか: (2016) .女性トップアスリートに対する医科学サポート～疲労骨折を中心に～. 体力科学 65:28-28,2016 <https://doi.org/10.7600/jspfsm.65.28>
- 3) Nose-Ogura S, et al: Relationship between tartrate-resistant acid phosphatase 5b and stress fractures in female athletes. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 46:1436-1442,2020
- 4) 清水彰彦, ほか: 小児リウマチ性疾患における骨代謝マーカー (骨型アルカリフォスファターゼ: BAP・酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ: TRACP-5b) の特徴. 小児リウマチ 6:28-32,2015
- 5) 松本高明, 中川滋木: 女性中学生駅伝選手の骨量と骨代謝マーカー. 国土舘大学体育研究所報 15:1-5,1996
- 6) 青木真, ほか: 核回帰の成長過程への応用: 身長とアルカリフォスファターゼの関連性について. 日本計算機統計学会シンポジウム論文集 10:100-101,1996
- 7) Rallchenzauner M, et al: Sex-and age-specific reference curves for serum markers of bone turnover in healthy children from 2nmonths to 18 years. J Clin Endocrinol Metab 92:443-449,2007
- 8) 清永康平, 南達也, 松田貴雄 日本成長学会誌 (投稿中)
- 9) 前田昌隆, ほか: 女子長距離走選手の月経と骨代謝および骨密度の関係. 日本臨床スポーツ医学会誌 25:450-453,2017
- 10) Ishizu T, et al: Japanese female athletes with low energy availability exhibit low multiple food group intake and increased tartrate-resistant acid phosphatase 5b levels:a cross-sectional study. The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine 11:107-116,2022

大分大学医学部附属病院で実施した 臨床倫理コンサルテーションの評価研究

今井 浩光^{1,2)}・安田 ちえ^{1,3)}・畑中 明子^{1,4)}・小野 悦子^{1,4)}
龍田 涼佑^{1,5)}・脇坂 健史^{1,6)}・関口 愛^{1,7)}・石本 康介^{1,8)}
松田 源治^{1,8)}

- 1) 大分大学医学部附属病院 臨床倫理コンサルテーションチーム
- 2) 大分大学医学部 医療倫理学講座
- 3) 大分大学医学部附属病院 医療安全管理部
- 4) 大分大学医学部附属病院 看護部
- 5) 大分大学医学部附属病院 薬剤部
- 6) 大分大学医学部附属病院 総合患者支援センター
- 7) 大分大学医学部 臨床薬理学講座
- 8) 大分大学 医学・病院事務部

要旨

大分大学医学部附属病院では、2020年度に臨床倫理コンサルテーションチームを組織し、診療チームからの臨床倫理に関する相談を受ける活動を開始した。活動開始後2年間の相談内容の分析と依頼者からの有用性に関する評価を検討するために、アンケート調査を行った。コンサルテーションを実施した19件に対して11件（11名）の回答を得た。結果について、コンサルテーションを申請した理由や目的は、「患者・家族の希望と医療者の責務の相反」、「患者の意思決定支援のあり方（代理意思決定含む）」が多かった。コンサルテーションの評価について、「倫理的課題の抽出、理解の有用性」は4.6点、「倫理的課題の解決への有用性」は4.5点、「全体を通しての満足度」は4.7点（いずれも5点満点の平均値）という結果であった。これらより、倫理コンサルテーションは、依頼者から有用性及び全般的満足度について一定の評価を得ていると考えられた。

はじめに

医の倫理は、「ヒポクラテスの誓い」に端を発する欧州での考え方を大きな柱として、人類が積み上げてきたものである。我が国においても、貝原益軒の「養生訓」や緒方洪庵の「扶氏医戒之略」などを始めとして、医療者の病い、患者への向き合い方が繰り返し説かれてきた。これらの考

え方は「仁なる心」で、無知、無力な患者を助けるというパターンリズムに基づく、いわば「慈悲」の倫理観であった。現代では、患者に行われる医療の決定主体は患者自身であるという患者の自律が重要となり、医療者は医療の決定主体から、患者の意思決定を援助するもの、とその役割を大きく変えつつある。しかし、患者の意思は医学的最善と必ずしも一致せず、また家族など患者を取り巻く者の思いも交錯し、臨床の現場で治療方針の決定に難渋することは稀ではない。さらに、医

療の技術は日々進歩を遂げ、これまで治療の方法がなかった疾患や状態に対して新たな治療介入の選択肢を生む。選択肢が生まれることで、いかに選択をするかという新たな意思決定が必要となる。

これら複雑化する臨床の倫理的課題に対して、世界医師会は「ジュネーブ宣言」¹⁾や「リスボン宣言」²⁾などの倫理指針を、またピーチャムとチルドレスは自律尊重、善行、無危害、及び正義からなる「生命倫理の四原則」³⁾を、さらにフライは誠実、忠誠を加えた「看護倫理の原則」⁴⁾を社会に提示し、医療倫理の基本的な考え方を形作ってきた。しかし、臨床の現場で起こる倫理的課題の解決は、倫理原則の適用のみでは困難であり、患者や家族の意思、患者の生命や生活の質(Quality of Life)、医学的最善、医療資源、社会のコンセンサス、法規制など、様々な要因を考慮した上で、個々の症例の最善を模索する必要がある。大分大学医学部附属病院では、倫理的課題を

抱える医療者、医療チームが課題を解決するための支援を目的として、2019年に病院の臨床倫理指針を更新して明示し⁵⁾、2020年度に「臨床倫理コンサルテーションチーム」を創設した(図1)。チームは医師、看護師、薬剤師、医療ソーシャルワーカー、臨床心理士、及び事務職員という多職種から構成される。倫理コンサルテーションは倫理的ジレンマに対して、倫理的論点を明確にする、また対話を通じて相談者が倫理的課題の解決へ近づくことを支援する活動である。この点で、病院としての方針を審議、決定する臨床倫理委員会とは異なる機能を有する。我が国では、多くの医療機関で臨床倫理コンサルテーション活動が緒に就いたばかりであり、活動開始早期の評価を実施し、課題を検討することは、当院のみならず他の医療機関でのコンサルテーション活動にも資すると考えられる。

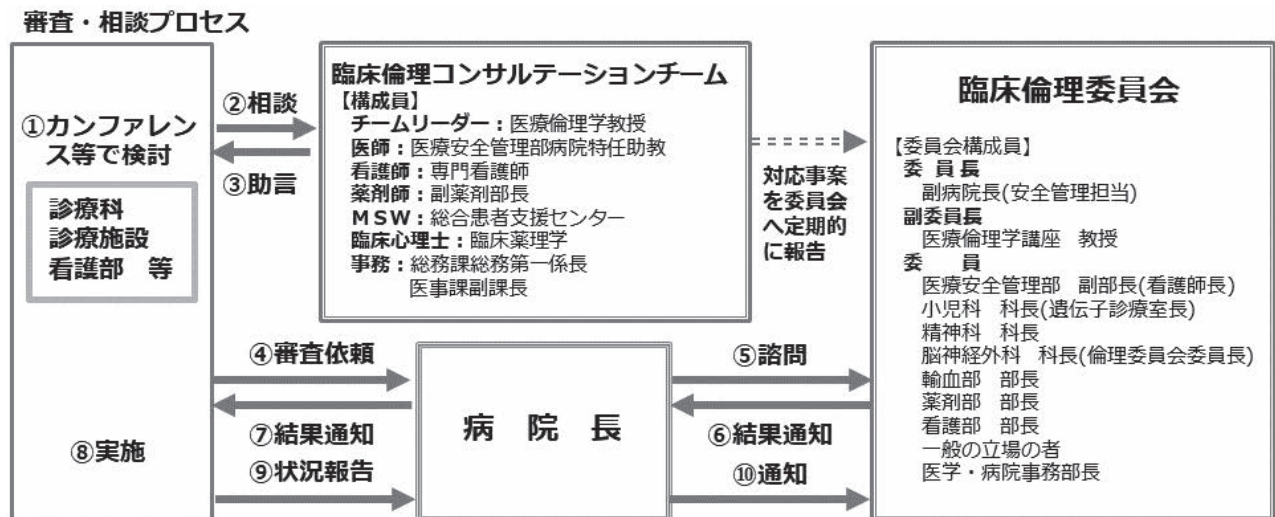


図1 大分大学医学部附属病院の臨床倫理的課題の検討体制

診療チーム、診療科などで判断に迷う事例などを臨床倫理コンサルテーションチームに相談する(①)。コンサルテーションチームは、可能な限りコンサルテーション申請者(相談者)とともに課題について検討し、相談者に助言を行う。一方、病院としての判断が求められるような重大な倫理的課題については、診療チームから病院長への審査依頼を通して、臨床倫理委員会で協議し(④、⑤)、その結果を相談者に通知する(⑥、⑦)という体制である。

目的

大分大学医学部附属病院の臨床倫理コンサルテーション開始から2年間を対象期間として、コンサルテーションの依頼者を対象にコンサルテーション（システム）のアンケート調査を実施して、依頼者の視点から臨床倫理コンサルテーションシステム及び実際に行われたコンサルテーションの有用性についての評価を行うことを本研究の目的とした。得られた結果から、コンサルテーションの課題や今後のあり方を検討することとした。

方法

本研究は、「ヘルシンキ宣言」及び我が国の「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施した。研究開始に先立ち、研究計画を大分大学医学部倫理委員会及び大分大学医学部利益相反審査委員会へ申請し、両委員会の承認を得た（大分大学医学部倫理委員会承認番号2153）。研究対象者への説明文書に、本調査が研究であること、及び回答は任意であることを明記し、またアンケート回答用紙の冒頭に研究参加の意思を確認する欄を設け、同意を得られた場合のみ回答することとした。

研究対象者は、2020及び2021年度に大分大学医学部附属病院で実施した臨床倫理コンサルテーションの申請者（相談者）全員とした。対象者に研究の説明文書とアンケート用紙を送付し、得られた回答を記述統計により評価した。

質問項目は、以下の七つである。（〔 〕内は回答形式）

- 1) 倫理コンサルテーション機能（チーム）の存在はどのように知ったか〔自由記述〕
- 2) 申請の仕方は分かりやすかったか〔はい、いいえ、その他自由記述〕
- 3) 申請した理由、目的は何か〔自由記述〕
- 4) 倫理的課題の抽出、理解に有用であったか〔「とても」、「ある程度」、「少し」、「あまり」、「全く」までの5段階リッカート尺度〕
- 5) 倫理的課題の解決に有用であったか〔「とても」、「ある程度」、「少し」、「あまり」、「全く」

までの5段階リッカート尺度〕

- 6) 全体を通した満足度〔「とても」、「やや」、「普通」、「あまり」、「全く」の5件法〕
- 7) その他意見など〔自由記述〕

結果

対象となる相談件数は2020年度10件、2021年度9件で、計19件であった。依頼者にアンケート用紙を送付し、回答が得られた11件を分析の対象とした。

依頼者の内訳は、医師8名（73%）、看護師3名（27%）であった。また依頼者の所属部署は、内科系診療科3件、外科系診療科3件、救急救命センター2件、看護部3件であった。依頼者が臨床倫理コンサルテーションを認識した機会や情報源について、看護師は「看護部運営会議」と「病院連絡会」を挙げ、また「病院機能評価の受審準備過程」も複数挙げられた。医師は「上司」からが8名中5名と最も多く、その他に「看護師」、「医療安全管理部」も挙げた。申請の仕方については、10名の回答者が「分かりやすかった」と回答した。1名からは、申請書の記載が大変であったが状況を整理する機会となった旨回答があった。

申請の理由や目的の自由記述は、文章中のキーワードをコード化して抽出し、カテゴリーに分類した。その結果、倫理コンサルテーションを行った理由・目的は、「患者・家族の希望と医療者の責務の相反」に関するものが4件と最も多く、次いで「患者の意思決定支援のあり方（代理意思決定含む）」が3件、他に「診療チームの方針の妥当性の確認」が2件、「母体の安全性と胎児への治療義務」、「患者の問題行動への対応」がそれぞれ1件であった。

コンサルテーションの有用性や満足度についてのアンケートへの回答は、5件の最上位回答を5点、以下4、3、2及び1点として点数化し、各項目の算術平均値を計算した。「倫理的課題の抽出、理解の有用性」は4.6点、「倫理的課題の解決への有用性」は4.5点、「全体を通しての満足度」は4.7点という結果であった（図2）。「その他意見など」

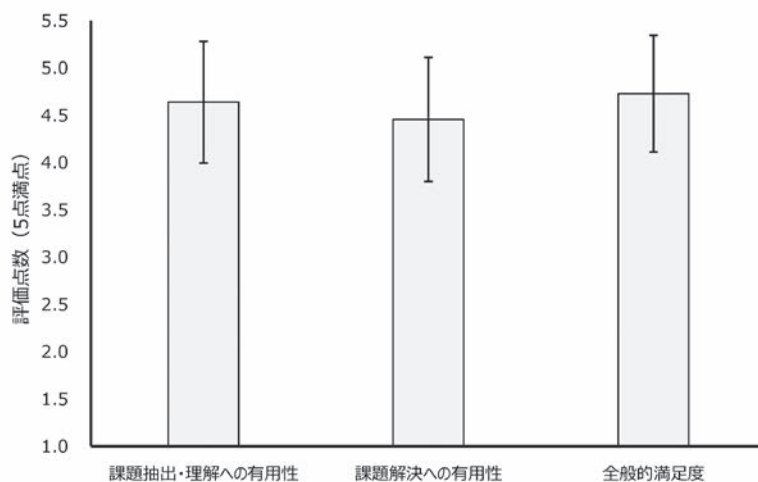


図2 相談者によるコンサルテーションの評価結果 (mean±SD, n=11)

コンサルテーション申請者（相談者）を対象とした、「課題抽出・理解への有用性」、「課題解決への有用性」及び「全般的満足度」についてのアンケート結果を示す。アンケートは5件法（5段階評価）での択一回答とし、最高5点、最低1点の配点にて得られた算術平均値を評価点数とした。

では、2例でコンサルテーションでの助言が有効であった旨記載されていた。

考察

本研究は、大分大学医学部附属病院で臨床倫理コンサルテーションチームの立ち上げ早期に当たる、当初2年間に実施したコンサルテーションの評価を行ったものである。まず病院内でコンサルテーションチームの存在を周知することが重要であったが、依頼者はチームを認識した契機として、病院内の各種会議での報告や上司、同僚など組織内の様々な情報伝達経路が確認された。依頼者の職種は医師、看護師のみであり、また看護師は全員が師長であったことより、未だコンサルテーションのシステムやチームの存在を認知していない職員も多いと予想される。今後、病院内でコンサルテーション活動を通じて臨床倫理の基本的考え方をさらに浸透させるために、幅広く周知し、同時にすべての職種、職階の職員が相談しやすい体制を整備することが重要であると考えられた。また、当院のコンサルテーションの対象者は医療者としており、患者やその家族からの依頼は現時

点で受け付けていない。コンサルテーションを実施したことやその内容を患者や家族に伝えることも、多くの事例では行われていない。米国では2016年に制定された新たな法規制 (the 21st Century Cures Act) の元に、すべての診療記録情報が即座に患者に開示されるべきという流れがあり、臨床倫理コンサルテーションでの議論の内容もこれに含まれる⁶⁾。コンサルテーションに挙がることは患者や家族にとって重要な事項を多く含むため、臨床倫理コンサルテーションを患者や家族にどのように開いていくか、も大切な課題であろう。

相談内容は、「患者・家族の希望と医療者の責務の相反」及び「患者の意思決定支援のあり方（代理意思決定含む）」がそれぞれ4件、3件と多かった。医の倫理は伝統的に病の治癒や予後の改善などの、いわゆる医学的最善を中心理念としてきたのに対し、近年の患者の自律的判断を重視する倫理への転換に伴い、様々なジレンマが生じる状況となっている。本研究での相談内容から、臨床の現場で診療チームが直面する倫理的課題が、多様な価値の衝突や真の意思決定支援の難しさな

どであることが確認された。患者意思決定支援に関する依頼が多いことは三浦らの報告とも一致するものである⁷⁾。意識がない患者や認知症の患者など意思決定能力を欠く患者、さらに家族など適切な代理意思決定者が不在である事例や患者と家族の意思が異なる事例など、意思決定の支援は難しい事例が多く、この支援は臨床倫理コンサルテーションチームの重要な役割と考えられる。

実施したコンサルテーションの有用性について、「課題の抽出や理解」及び「課題の解決」の二つの視点からの評価は4.6及び4.5と、比較的高い評価を得た。また全般的な満足度は4.7点と、こちらも高い評価を得た。これらより、コンサルテーション活動は実際に依頼した依頼者及び診療チームから一定の評価を得たと考えられた。

本研究ではアンケート依頼数19件に対して得られた回答が11例（回収率58%）と少なく、コンサルテーションについての評価を網羅的に得られたとは言えないことが研究の限界である。倫理コンサルテーションについて好意的な依頼者からの回答が多かったというバイアスもあり得る。しかし、依頼者の所属は内科系診療科、外科系診療科、救命救急センター、看護部と分散しており、前2者の内訳も特定の診療科に偏っていなかったため、ある程度広く意見を収集できたと考えられる。今後は、対象年度を拡大して回答数を増やすこと、またコンサルテーションチームの経験の蓄積より依頼者のより多様なニーズに応えることが可能となったかなど評価の視点を広げることが重要であると考えられた。また、臨床倫理コンサルテーション活動の状況と評価を継続的に公表することで、他の医療機関の臨床倫理の実践にも有用な情報を供することができると思われた。

結 語

大分大学医学部附属病院で行われた臨床倫理コンサルテーションについて、相談内容の分析及びコンサルテーションの有用性につき相談者へアンケート調査を行うことで評価した。その結果、臨床倫理コンサルテーションは、主に患者の多様な

意思決定の支援を中心に、有用なシステムであることが示唆された。

研究資金と利益相反

研究資金は、公的な資金である大分大学医学部医療倫理学講座基盤研究費を使用した。すべての著者は、大分大学利益相反マネジメントポリシーに抵触する利益相反を有しない。

謝 辞

本アンケート調査に回答頂いた相談者の皆様に深く感謝申し上げます。

参考文献

- 1) World Medical Association Declaration of Geneva. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-geneva/>
- 2) World Medical Association Declaration of Lisbon on the Rights of the Patient. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-lisbon-on-the-rights-of-the-patient/>
- 3) Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical Ethics. Sixth Edition. Oxford University Press, 2008.
- 4) Fry S, Johnstone MJ. Ethics in Nursing Practice: A Guide to Ethical Decision Making. Third Edition. Wiley-Blackwell, 2008.
- 5) 大分大学医学部附属病院ホームページ臨床倫理委員会 https://www.med.oita-u.ac.jp/hospital/shinryoka_bumon/rinsho_rinri.html
- 6) Childers C, Marron J, Meyer EC, Abel GA. Clinical ethics consultation documentation in the era of open notes. BMC Medical Ethics 24:27, 2023. DOI <https://doi.org/10.1186/s12910-023-00904-1>
- 7) 三浦 由佳里, 板井 孝孝郎, 綾部 貴典, 深谷 基裕. 臨床倫理コンサルテーションにおける患者の意思決定支援に関わる相談事例の特性. 人間と医療. 12: 19-32, 2022. DOI https://doi.org/10.51031/itetsuq.12.0_19

The clinicopathological significance of PD-L1 expression in thymoma

Yohei Takumi¹, Atsushi Osoegawa¹, Takashi Karashima¹
Miyuki Abe¹, Shinkichi Takamori¹, Kenji Sugio^{1*}

¹Department of Thoracic and Breast Surgery,
Oita University Faculty of Medicine, Oita, Japan

Abstract

Background: The interaction between PD-L1 and PD-1 plays a vital role in lymphocyte differentiation in the thymus; however, the significance of PD-L1 expression in thymoma tissue remains uncertain.

Methods: Fifty-two patients who underwent resection for thymoma were included. Immunohistochemistry was used to assess PD-L1 expression in the thymoma tissue. The H-score was used for scoring, and we analyzed the associations between the H-score and clinicopathological factors.

Results: PD-L1 was predominantly observed on the tumor cell membrane, with an average H-score of 0.45. Subsequently, we examined the relevance of PD-L1 expression in thymoma tissue, and significant differences were found based on Masaoka stage and WHO classification. The H-scores were higher in Masaoka IV compared to Masaoka I-III, and also higher in WHO type B3.

Conclusions: The expression of PD-L1 in thymoma tissue is linked to tumor aggressiveness and advanced stage.

Introduction

Programmed death-ligand 1 (PD-L1), expressed on the surface of tumor and immune cells, plays a crucial role in inhibiting the cancer immunity cycle by binding to programmed death-1 (PD-1), a negative regulator of T cell activation. This interaction suppresses T cell activation, thereby impeding tumor cell elimination [1-3]. PD-L1/PD-1 signaling not only protects the host from hyperactive T cells in cancer but also under infectious conditions. Blocking PD-L1 can enhance anti-cancer immunity, leading to the development of numerous PD-1 and PD-L1 inhibitors for preclinical and clinical

applications. Immune checkpoint blockade targeting PD-1 or PD-L1 shows promise as a potential treatment for various tumor types [4].

PD-L1 expression is observed in the medullary and cortical epithelial cells of the thymus at the RNA and protein levels [5]. Previous studies have demonstrated that PD-L1 expression in the thymus is associated with thymocyte development before T cell clonal selection, and PD-1/PD-L1 interactions are critical for regulating positive selection and modifying the T cell repertoire [6]. Moreover, PD-1/PD-L1 interactions play a significant role in both peripheral tolerance and central tolerance [7].

Thymoma is a rare neoplasm originating from thymic epithelial cells and is characterized by relatively slow

Correspondence to : Atsushi Osoegawa, MD, Ph.D., Associate Professor
Department of Thoracic and Breast Surgery, Oita University
Faculty of Medicine, 1-1 Idaigaoka, Hasama-machi, Yufu, Oita,
879-5593 Japan
Tel: +81-97-586-5854, Fax: +81-97-586-6449
e-mail : osoegawa-ths@oita-u.ac.jp

growth. Surgical resection is commonly employed as the primary treatment for early-stage thymoma, while multimodality treatments are required for patients with locally advanced or metastatic thymoma, who tend to have a poor prognosis. Given the importance of PD-1 and PD-L1 in the normal thymus and the emerging role of PD-L1 as a potential predictive biomarker for anti-PD-1 and anti-PD-L1 cancer immunotherapy, we investigated PD-L1 expression through immunohistochemistry in surgically resected thymoma specimens.

Materials and Methods

Patients and samples

Fifty-two consecutive patients who underwent resection for thymoma between 1995 and 2013 at the Department of Thoracic and Breast Surgery, Oita University Faculty of Medicine, Oita, Japan, were included in this study. All cases were initially diagnosed, and the pathological diagnosis was conducted by pathologists based on the 2004 World Health Organization (WHO) classification. The relevant clinical data were retrospectively collected from medical records. The pathological staging was determined using the Masaoka classification. The patient characteristics are presented in Table 1. The mean age of the patients was 59 years (range: 21-77). Forty patients (77%) were classified as Masaoka stage I-III, while 12 patients (23%) were classified as stage IV. According to the WHO classification, we identified 8 (15%), 8 (15%), 17 (33%), 11 (21%), and 8 (15%) patients of type A, AB, B1, B2, or B3, respectively. Patients with thymic carcinomas were excluded from the study. Among the cohort, 17 patients (35%) had a comorbidity of myasthenia gravis (MG), and the presence of other autoimmune diseases in this cohort could not be determined. This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. The institutional ethics review board (IRB No. 698) approved for this retrospective study and granted use of the opt-out consent method.

Table 1. Patient Characteristics (n=52)

		n (%)
Sex	Male	24 (46)
	Female	28 (54)
Age (mean,range)		59 (21-77)
WHO classification	Type A	8 (15)
	Type AB	8 (15)
	Type B1	17 (33)
	Type B2	11 (21)
	Type B3	8 (15)
Masaoka stage	I	27 (52)
	II	10 (19)
	III	3 (6)
	IVa	9 (17)
	IVb	3 (6)
Myasthenia gravis*	Present	17 (35)
	Absent	33 (63)

* data missing 2 cases

Immunohistochemistry

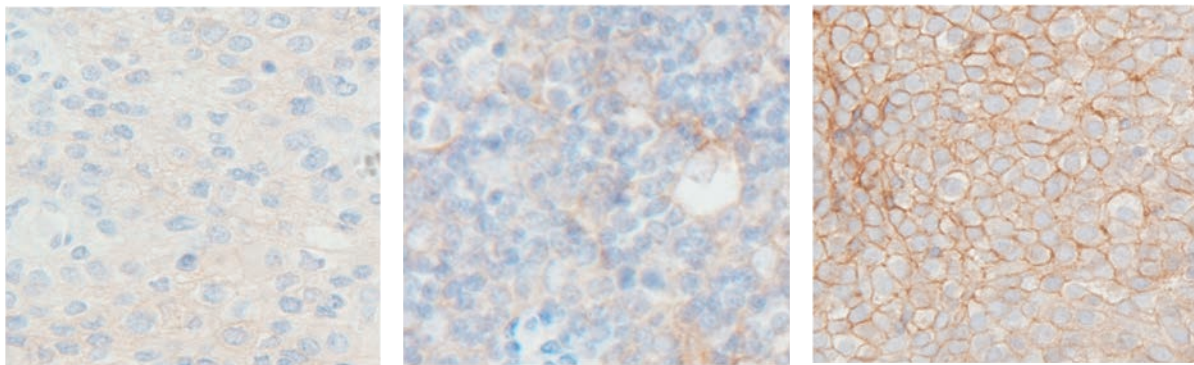
Immunohistochemical investigations were performed on formalin-fixed, paraffin-embedded tissue sections. Four-micrometer-thick sections were deparaffinized with xylene and rehydrated using a series of ethanol baths. The activity of endogenous peroxidase was blocked at room temperature using 3% hydrogen peroxide in methanol for a duration of 20 minutes. Heat-induced epitope retrieval was performed in 0.01 M citrate buffer (pH 6.0), and the samples were autoclaved at 121 °C for 15 minutes. Following blocking with normal goat serum, the slides were incubated overnight at 4 °C with a rabbit monoclonal antibody against PD-L1 (dilution: 1:200, clone E1L3N; Cell Signaling). After washing, the sections were treated with goat anti-mouse/rabbit immunoglobulin labeled with horseradish peroxidase (Histofine Simple Stain MAX-PO; Nichirei, Tokyo, Japan) for 30 minutes at room temperature. Staining was completed using diaminobenzidine as a chromogen, and the slides were subsequently counterstained with hematoxylin. Phosphate-buffered saline containing 1% bovine serum albumin was used as a negative control by replacing the

primary antibody. Two tissue samples from patients with thymic hyperplasia served as positive controls. A minimum of 400 cancer cells were enumerated in 4 high-power fields.

The PD-L1 expression was assessed using the H-score, which is calculated by multiplying the staining intensity by the percentage of positively stained tumor cells. The staining intensity was categorized as follows: 0 (negative), 1 (weak), 2 (moderate), and 3 (strong) (Figure 1A). For instance, if a tumor exhibited 60% nega-

tive staining, 40% positive staining with 30% weak staining, and 10% moderate staining, the H-score would be calculated as 0.5 ($0.6 \times 0 + 0.3 \times 1 + 0.1 \times 2$). The presence or staining of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) was not evaluated. The immunohistochemical evaluations were performed independently by YT and AO, both of whom were blinded to the patient characteristics; their average scores were used for the evaluation. There were few interobserver differences in the staining judgments.

Figure 1
A.



B.

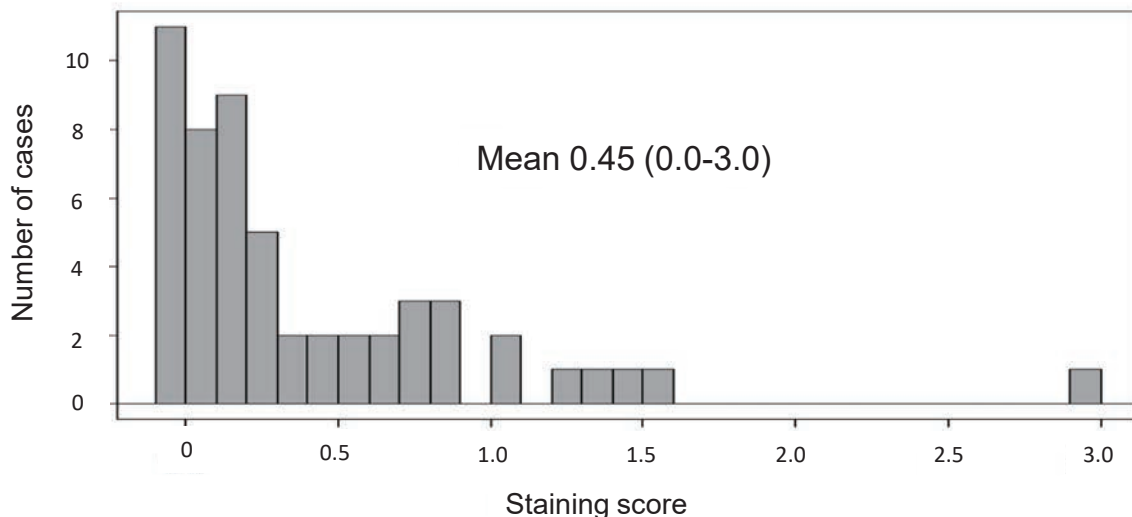


Figure 1. PD-L1 expression by immunohistochemistry. A) Representative images of thymoma tissue stained using anti-PD-L1 antibody (clone E1L3N). PD-L1 staining intensity was noted (0: negative, left panel; 1: weak, middle panel; 2: moderate; 3: strong, right panel) from membrane staining of the tumor cell. B) Distribution of the H-score in thymoma. The mean staining score was 0.45 (range 0.0-3.0), and the median was 0.2. Eleven (21%; 11/52) of the thymomas were PD-L1-negative.

Statistical analyses

The Chi-square test was used to determine the statistical significance of differences between groups. All patients were retrospectively analyzed for age and gender, size, Masaoka stage, WHO classification, and MG status. Box and whisker plots were created to assess the distribution of H-scores according to the WHO classification (type A/AB, B1/B2, and B3), Masaoka stage (Stage I-III or IV), and the coexistence of MG. The Mann-Whitney U test was used to evaluate the differences in the distribution of H-scores. P values of < 0.05 were considered to indicate statistical significance.

OS was defined as the time from surgery to death as a result of any cause. Median follow-up after surgery was 7.4 years. We used the Kaplan-Meier method to estimate overall survival and was compared between two groups by using the log-rank test.

All statistical analyses were performed with EZR (Saitama Medical Center, Jichi Medical University), which is a graphical user interface for R[8].

Results

PD-L1 expression in thymoma

PD-L1 expression in thymoma PD-L1 was predominantly localized at the cell membrane of the tumor cells. In certain instances where the tumor cell mem-

brane exhibited positive staining for PD-L1, cytoplasmic staining was also observed. We did not assess the presence of TILs using immunological markers; nonetheless, we did not detect any lymphocytes that were positive for PD-L1. The staining intensity varied from 0 (negative) to 3 (strong) (Figure 1A), and most tumors displayed heterogeneous staining for PD-L1 (data not shown). A histogram illustrating the levels of PD-L1 staining, quantified as H-scores, is presented in Figure 1B. The H-score ranged from 0 (11 cases) to 3 (1 case). The average score was 0.45, and the median score was 0.2.

Thymic hyperplasia samples, initially intended to serve as positive controls, exhibited modest staining scores (0.3 and 0.5), indicating that PD-L1 expression is at best moderate in benign adulthood thymic lesions.

PD-L1 expression and clinicopathological characteristics

The association between PD-L1 expression and clinicopathological factors was subsequently analyzed by categorizing PD-L1 expression as negative if there was no staining on the tumor cell membrane, and positive otherwise. With the exception of age, no significant differences were observed among the various factors (gender, tumor size, Masaoka stage, WHO classification, or MG status) (Table 2).

Table 2. Clinicopathological feature in relation to PD-L1 expression

		PD-L1 expression		p-value
		Positive (n=41) n (%)	Negative (n=11) n (%)	
Sex	Male	20 (83)	4 (17)	0.52
	Female	21 (75)	7 (25)	
Age	≥60	22 (92)	2 (8)	0.04
	<60	19 (68)	9 (32)	
WHO classification	Type A, AB	11 (69)	5 (31)	0.062
	Type B1, B2	22 (76)	6 (24)	
	Type B3	8 (100)	0 (0)	
Masaoka stage	I-III	29 (73)	11 (27)	0.38
	IV	12 (100)	0 (0)	
Primary tumor size (cm)*	0 to 3	12 (86)	2 (14)	0.26
	>3	22 (76)	7 (24)	
Myasthenia gravis**	Present	15 (88)	2 (12)	0.47
	Absent	25 (76)	8 (24)	

* data missing in 10 cases ** data missing in 2 cases

H-score distribution of PD-L1 in thymoma

Due to the limited number of published studies employing the same antibody (clone E1L3N), we opted to utilize H-scores as continuous variables instead of employing cut-off values. Regarding the relationship between H-score distributions and clinicopathological factors, notable differences in H-score distributions were observed for several factors, including Masaoka stages, WHO subtypes, and the coexistence of MG. For instance, PD-L1 scores were higher in patients with more advanced disease (Masaoka stage IV; median 0.6, range 0.1-3.0) compared to those with localized disease (Masaoka stage I-III; median 0.2, range 0-1.6;

$p=0.047$, Figure 2A). Although no statistically significant association was found between H-score and the presence of MG, a tendency towards higher H-scores in the presence of MG was observed (Figure 2B, $p=0.056$). The staining score was also associated with the WHO classification; it was elevated in WHO type B3 patients (median 0.6, range 0.1-3.0), whereas it remained low among types A/AB and B1/B2 patients (median 0.2, range 0-1.6, $p=0.033$, Figure 2C). Two thymic hyperplasia samples were employed as positive controls in Figure 2C. No significant difference in overall survival was observed between PD-L1 positive and negative groups in Figure 3.

Figure 2

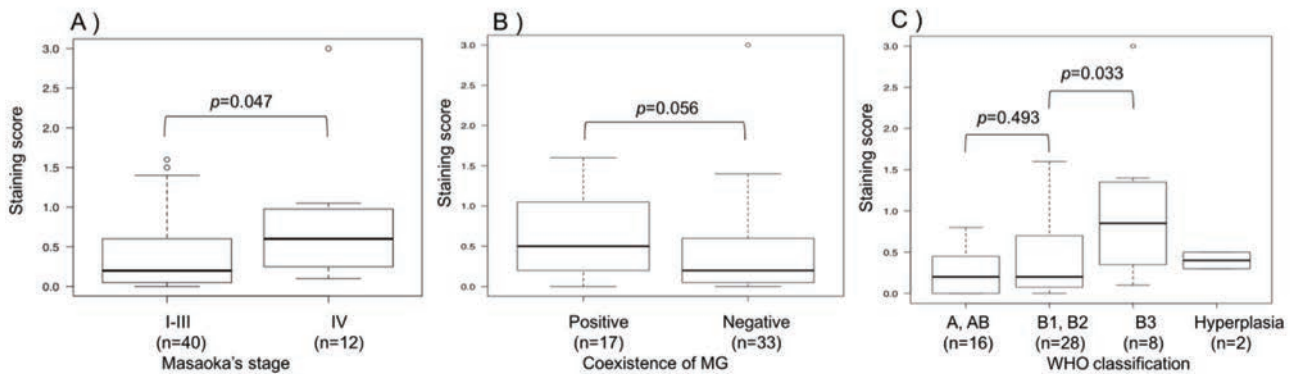


Figure 2. The relationships between the PD-L1 expression and clinico-pathological factors. The H-scores were plotted according to Masaoka's stage (A), the coexistence of MG (B), and the WHO classification (C). Two resected thymus hyperplasia samples were used as positive controls (C).

Figure 3

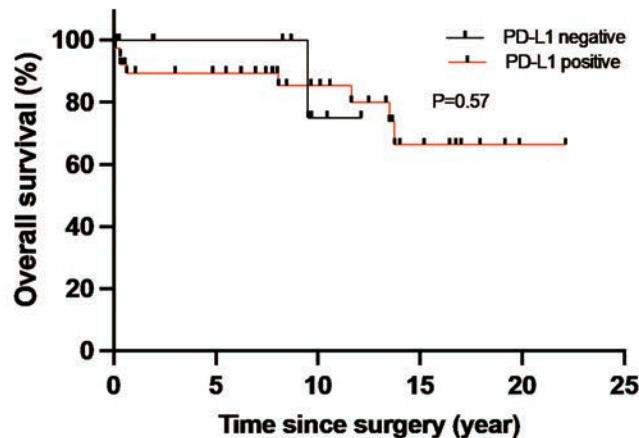


Figure 3. Overall survival between PD-L1 positive and negative groups.

Discussion

We have demonstrated a correlation between PD-L1 staining in thymoma tissue and the Masaoka stage as well as the WHO classification. However, we did not observe any prognostic difference between PD-L1 positive and negative thymoma, possibly due to the favorable outcome associated with thymoma itself. Our study had only two events. PD-L1 may serve as a valuable prognostic marker, considering that an advanced Masaoka stage and a high-grade WHO classification are indicative of poor survival or an aggressive histological classification [9-11]. Our data further support the significance of PD-L1 expression in thymoma since we assessed PD-L1 expression as a continuous variable, which previous studies did not do.

In our study, 21% of thymoma specimens exhibited no PD-L1 expression. Previous literature reported PD-L1 expression in approximately 21% to 68% of thymoma samples [9-11]. This discrepancy likely stems from variations in the assays and antibodies used. Numerous therapeutic anti-PD-1/PD-L1 agents are currently under development, and different approaches have been employed for PD-L1 immunohistochemical assessments. These approaches involve the utilization of different diagnostic antibodies, distinct technical staining platforms, and varying definitions of a "positive" predictive immunohistochemical staining. In certain cases, PD-L1 expression on immune effector cells, in addition to or in combination with tumor cell expression, has been used as a biomarker. The antibody we used in our study (clone E1L3N) has been applied in several other studies and has shown relatively high sensitivity and specificity. Another study employing the same antibody reported a PD-L1 positive rate of 23% in thymoma [11]. Our study focused on the significance of PD-L1 expression in thymoma tissue and was not intended to determine an appropriate cut-off value for therapy. Hence, we deemed it appropriate to employ the E1L3N clone for evaluating PD-L1 expression. Furthermore, we employed the H-score, which com-

bines staining distribution and intensity, and is widely used in immunohistochemical studies [12,13]. By utilizing the H-score, we were able to manage staining intensity and distribution simultaneously, thereby addressing the issue of staining heterogeneity often observed in PD-L1 antibody staining of resected tumor specimens.

Autoimmune disorders occur in approximately 21% of thymoma patients, with myasthenia gravis (MG) being the most common disorder [14]. Immune checkpoint inhibitors (anti-PD-L1, PD-1, CTLA-4 Abs) are known to cause autoimmune disorders. Clinical trials have shown that MG can be induced by ipilimumab, an anti-CTLA4 antibody, and nivolumab, an anti-PD-1 antibody [15]. These findings led us to hypothesize that low expression of PD-L1 may be associated with an increased incidence of MG, as decreased PD-L1 expression may lead to the release of immature lymphocytes, impairing peripheral immune tolerance. Previous reports have demonstrated reduced expression of cytotoxic T-lymphocyte antigen (CTLA), a known negative regulator of lymphocytes, in patients with human MG [16]. Furthermore, polymorphisms in the CTLA-4 gene have been linked to several autoimmune diseases, including insulin-dependent diabetes mellitus, Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, and MG with thymoma [17].

However, contrary to initial expectations, our findings reveal a positive correlation between PD-L1 expression and the presence of MG. To further scrutinize this outcome, we undertook an assessment of the association between the occurrence of MG, the World Health Organization (WHO) classification, and the Masaoka stage. Consistent with previous data, the presence of MG exhibited a significant relationship with more aggressive histological characteristics and advanced disease stages (refer to Table 3). Consequently, it is presently challenging to elucidate the association between MG and PD-L1 expression in thymoma.

Table 3. MG status in relation to WHO classification and Masaoka stage

MG	WHO classification			p-value
	A/AB	B1/B2	B3	
Present	2 (12%)	13 (76%)	2 (12%)	0.041
Absent	14 (43%)	13 (38%)	6 (19%)	

MG	Masaoka stage		p-value
	I-III	IV	
Present	12 (71%)	5 (29%)	0.35
Absent	26 (79%)	7 (21%)	

The underlying mechanism through which PD-L1 is upregulated in aggressive or advanced thymoma remains elusive. Multiple reports have established a connection between PD-L1 expression and the abundance of neoantigens, which often corresponds to a high burden of mutations [18,19]. Notably, as thymoma progresses and acquires malignant potential, chromosomal instability intensifies, potentially augmenting the neoantigen load.

In conclusion, our investigation demonstrates a positive correlation between PD-L1 expression in thymoma tissues and tumor aggressiveness as well as disease stages. The mechanism governing PD-L1 expression in thymoma and its relationship with autoimmune disorders co-occurring with thymoma necessitate further clarification.

Acknowledgements

We thank Mr. Brian Quinn for his critical comments on the manuscript.

Conflict of Interests

The authors declare no conflicts of interest associated with this manuscript.

References

1. Yang J, et al. The novel costimulatory programmed death ligand 1/B7.1 pathway is functional in inhibiting alloimmune responses in vivo. *J. Immunol.* 2011;187:1113-9. PMID: 21697455. DOI: 10.4049/jimmunol.1100056

2. Butte MJ, et al. Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. *Immunity.* 2007;27:111-22. PMID: 17629517. DOI: 10.1016/j.immuni.2007.05.016
3. Paterson AM, et al. The programmed death-1 ligand 1:B7-1 pathway restrains diabetogenic effector T cells in vivo. *J. Immunol.* 2011;187:1097-105. PMID: 21697456. DOI: 10.4049/jimmunol.1003496
4. Johnson DB, et al. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022 Apr;19(4):254-267. PMID: 35082367.
5. Brown J a, et al. Blockade of programmed death-1 ligands on dendritic cells enhances T cell activation and cytokine production. *J. Immunol.* 2003;170:1257-66. PMID: 12538684. DOI: 10.4049/jimmunol.170.3.1257
6. Nishimura H, et al. Facilitation of beta selection and modification of positive selection in the thymus of PD-1-deficient mice. *J. Exp. Med.* 2000;191:891-8. PMID: 10704469.
7. Tsushima F, et al. Interaction between B7-H1 and PD-1 determines initiation and reversal of T-cell anergy. *Blood.* 2007;110:180-5. PMID: 17289811. DOI: 10.1182/blood-2006-11-060087
8. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software "EZR" for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:452-8. PMID: 23208313. DOI: 10.1038/bmt.2012.244
9. Padda SK, et al. Diffuse high intensity PD-L1 staining in thymic epithelial tumors. *J. Thorac. Oncol.* 2015;10:500-8. PMID: 25402569. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000429
10. Katsuya Y, et al. Immunohistochemical status of PD-L1 in thymoma and thymic carcinoma. *Lung Cancer.* 2015;88:154-9. PMID: 25799277. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.03.003
11. Yokoyama S, et al. Clinicopathologic and Prognostic Implications of Programmed Death Ligand 1 Expression in Thymoma. *Ann. Thorac. Surg.* 2016;101:1-9. PMID: 26794891. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.10.044
12. Hirsch FR, et al. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *J. Clin. Oncol.*

- 2003;21:3798-807. PMID: 12953099.
DOI: 10.1200/JCO.2003.11.069
13. Pirker R, et al. EGFR expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with advanced non-small-cell lung cancer: analysis of data from the phase 3 FLEX study. *Lancet. Oncol.* 2012;13:33-42. PMID: 22056021.
DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70318-7
 14. Mao Z-F, et al. Incidence of thymoma in myasthenia gravis: a systematic review. *J. Clin. Neurol.* 2012;8:161-9.
PMID: 23091524. DOI: 10.3988/jcn.2012.8.3.161
 15. Johnson DB, et al. Myasthenia Gravis Induced by Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2014;2:2013-5.
PMID: 24778401. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.1683
 16. Wang X-B, et al. Abnormal expression of CTLA-4 by T cells from patients with myasthenia gravis: effect of an AT-rich gene sequence. *J. Neuroimmunol.* 2002;130:224-32. PMID: 12225905.
 17. Nisticò L, et al. The CTLA-4 gene region of chromosome 2q33 is linked to, and associated with, type 1 diabetes. *Belgian Diabetes Registry. Hum. Mol. Genet.* 1996;5:1075-80.
PMID: 8817351.
 18. Scheel AH, et al. PD-L1 expression in non-small cell lung cancer: Correlations with genetic alterations. *Oncoimmunology.* 2016;5:e1131379.
PMID: 27467949.
DOI: 10.1080/2162402X.2015.1131379
 19. Madore J, et al. PD-L1 Negative Status is Associated with Lower Mutation Burden, Differential Expression of Immune-Related Genes, and Worse Survival in Stage III Melanoma. *Clin. Cancer Res.* 2016;22:3915-23. PMID: 26960397.
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1714

ビスフォスフォネート製剤長期服用中の 大腿骨ステム周囲非定型様骨折

細山 嗣晃*・渋田祐太郎*・加来 信広*

大分大学医学部 整形外科

要旨

【症例1】82歳女性。人工関節置換術 (Total Hip Arthroplasty: THA) 後、7年8か月ビスフォスフォネート (BP) 製剤服用中に右大腿骨ステム周囲骨折を発症した。単純X線像で右大腿骨骨幹部外側に皮質骨の肥厚が存在し、トモシンセシスでは同部位に横骨折線を、骨シンチグラムでは集積があった。荷重制限と保存療法を行い、4ヶ月で骨癒合した。【症例2】82歳女性。再THA術後で、約8年間BP製剤服用中に左大腿骨ステム周囲骨折を発症した。左大腿骨骨幹部外側に皮質骨のbeakingがあり、トモシンセシスで同部位に横骨折線を認めた。保存療法後8ヶ月に転倒し、完全骨折となったため骨接合術を行い、10ヶ月で骨癒合した。2症例ともBP製剤を長期服用しており、大腿骨非定型骨折と類似した特徴があった。人工関節周囲骨折は非定型骨折の除外基準であるが、年間THA施行数の増加やBP製剤の適応拡大により、本症例のような患者は今後増加すると考えられる。

【はじめに】

高齢化の人口構造の変化も伴い、人工股関節全置換術 (Total Hip Arthroplasty: THA) を受ける患者の数は毎年増加し、骨粗鬆症を合併している高齢者の比率も高くなっている。骨密度が低い患者は、THAに関連する主な潜在的合併症 (術中骨折、人工関節周囲骨折、ステム沈下、無菌性のゆるみ) のリスクが高い。ビスフォスフォネート製剤 (以下BP製剤) を使用することで、人工関節周囲骨量の減少を抑制し、あるいは改善させることが可能である。

一方、BP製剤の使用は、米国骨代謝学会 (American Society for Bone and Mineral Research: ASBMR) タスクフォース基準で定義される非定型大腿骨骨折 (Atypical Femoral Frac-

ture: AFF) と関連しており、現在、人工関節周囲の骨折は除外されている¹⁾。いくつかの症例報告において、人工股関節周囲非定型様大腿骨骨折 (periprosthetic atypical femoral fractures: PAFF) の存在は知られているが、その特徴、診断基準、治療法については未解明である²⁾。我々はASBMRのAFFの主要基準を満たし、BP製剤の長期使用中に生じたPAFF2症例を経験した。

【症例1】

82歳、女性。変形性股関節症に対して右THAの既往がある。使用された大腿骨ステムは帝人ナカシマメディカル社のJoinus Hipステム、近位固定型でステムの遠位3分の2はpolish加工されている。骨粗鬆症に対して7年8か月BP製剤とVitamin D 0.75 $\mu\text{g}/\text{day}$ が投与されていた。特に転倒などの外傷歴なく、右大腿部痛が出現し当院受診した。身長148cm、体重45.9kg、BMI

別冊請求先：加来信広

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

大分大学医学部 整形外科

E-mail : nobuhiro@oita-u.ac.jp

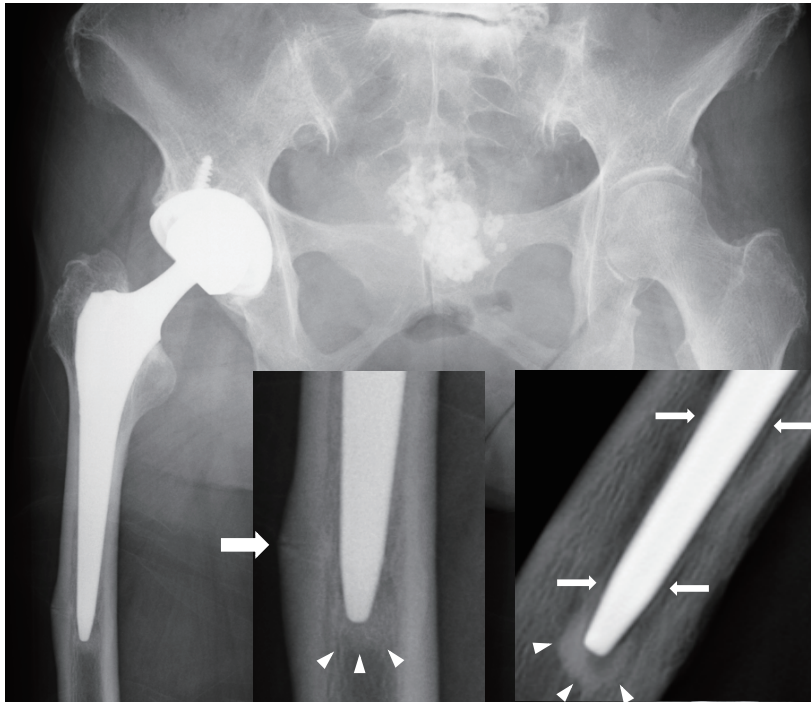


図1 単純X線正面像

右大腿骨骨幹部外側に皮質骨の肥厚が存在し（太矢印），Gruen 分類の大腿骨 zone4にPedestal signを認め（三角印），ステムに弛みはなかったが，ステム遠位にわずかな透明帯がみられた（細矢印）。



図2. 骨シンチグラフィ

骨シンチグラフィでは皮質骨の肥厚部に一致して集積があった。

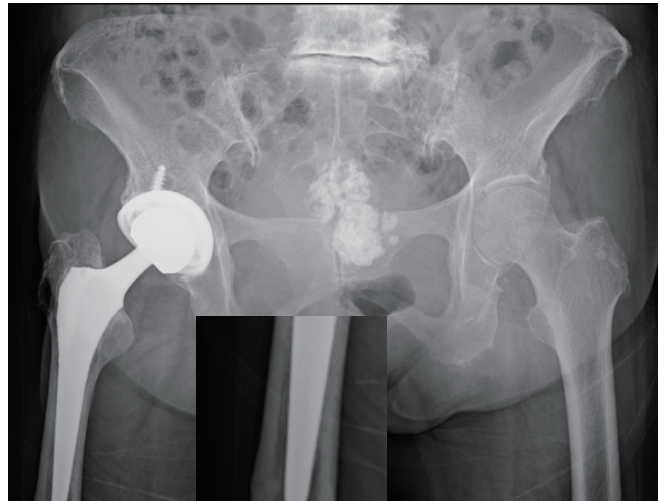


図3. 発症後4ヶ月単純X線正面像

発症後4ヶ月で骨癒合が得られた。

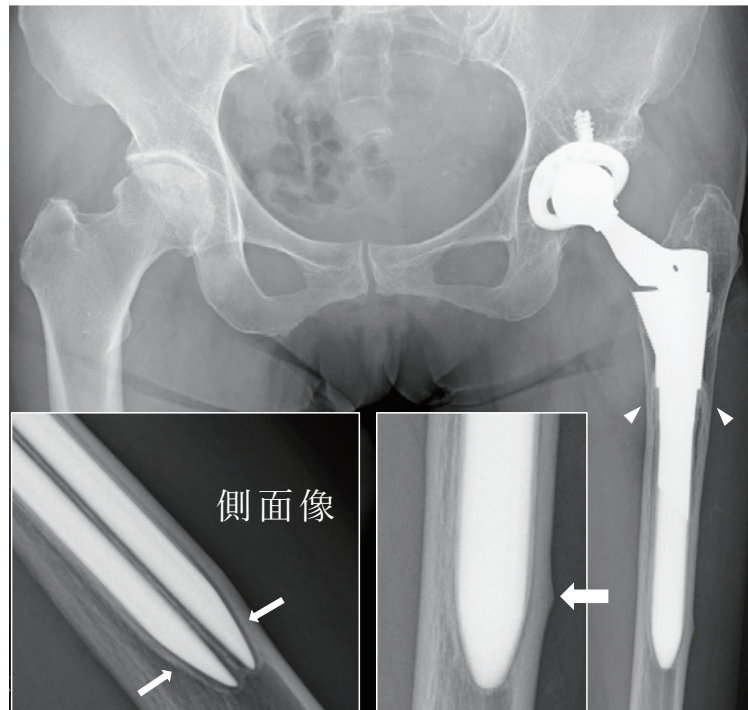


図4. 単純X線正面像

zone2, zone6にspot weldsあり (三角印). ステム先端より約1 cmより近位で大腿骨遠位外側にbeaking (太矢印), ステム遠位にreactive lineが存在した (細矢印).

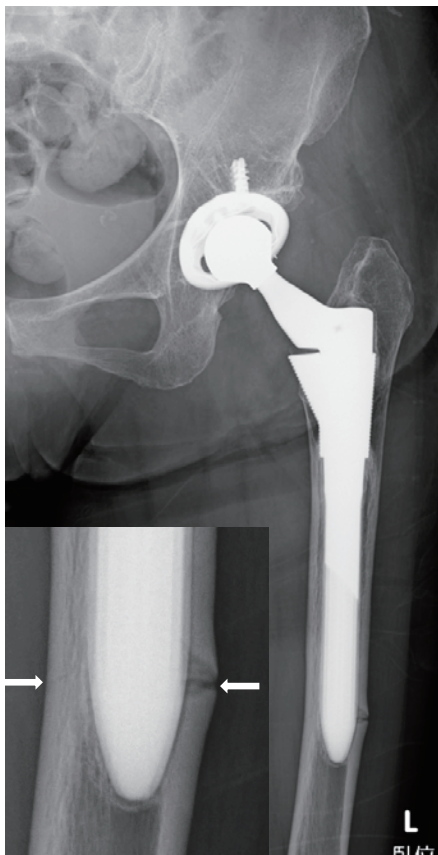


図5. 発症後10ヶ月単純X線正面像
完全骨折を認めた。(矢印)



図6. 術後10ヶ月単純X線正面像
術後10ヶ月で骨癒合認めた。

21.0kg/m². 安静時痛は見られなかったが、右大腿前面に軽度の圧痛を認め、起立・歩行時にいわゆるThigh painが出現した。可動域に影響はなく、日本整形外科学会股関節機能判定基準 (Japanese Orthopaedic Association hip score: JOA hipスコア) は42/69点であった³⁾。大腿骨頸部の骨密度は0.542g/cm²、腰椎は0.829g/cm²であった。血液検査所見はCa 10.02 mg/dl, Pi 3.98 mg/dl, ALP 277 U/l, TRACP-5b 422 mU/dl, intact P1NP 22.3 μg/l, 25-OH vitamin D 13.1 ng/mlであった。

股関節単純X線像でGruen 分類⁴⁾ の大腿骨 zone4にpedestal signを認め、ステムに弛みはなかったが、ステム遠位にわずかな透明帯がみられた。右大腿骨骨幹部外側に皮質骨の肥厚が存在し、骨シンチグラフィでは同部位に集積があった (図1, 2)。右大腿骨骨幹部ステム周囲の不全骨折 (Vancouver type B1)⁵⁾ の診断にて補助具を使用した荷重制限を行い、骨癒合促進の為、テリパラチド投与および低強度パルス超音波による保存療法が行われた。約4週後に全荷重とし、発症後4ヶ月で骨癒合が得られ、疼痛なく経過している (図3)。

【症例2】

82歳、女性。1992年に左変形性股関節症にてTHAを施行され、その後2005年に再THAが施行された。使用された人工関節はDepuy社のS-ROMであった。また骨粗鬆症に対し、8年間BP製剤内服中であり、同時にVitamin D (: 0.5 μg/day) を服用していた。特に誘因無く左大腿部痛が出現し当院を受診した。起立・歩行時に大腿部痛が出現し、圧痛も軽度であるが同部に存在した。可動域には影響なく、JOAスコアは38/61点であった。身長151cm, 体重43kg, BMI 18.9kg/m²。来院時疼痛回避性跛行あり、大腿骨頸部の骨密度は0.621g/cm²、腰椎は0.640g/cm²であった。血液検査所見はCa 10.04 mg/dl, Pi 2.92 mg/dl, ALP 389 U/l, TRACP-5b 221 mU/dl, intact P1NP 55.3 μg/lであった。股関節単純X線像で

zone2および6にspot weldsが確認され、ステムに弛みはなかった。しかし、ステム周囲大腿骨にEngh分類⁶⁾ 3rd degreeのstress shieldingがみられ、ステム遠位にreactive lineとステム間に透明帯が、左大腿骨骨幹部外側に皮質骨のbeakingが存在した (図4)。右大腿骨骨幹部ステム周囲の不全骨折 (Vancouver type B1) の診断にて、テリパラチド投与および低強度パルス超音波による保存療法が行われたが、発症後8ヶ月に転倒し完全骨折となった (図5)。この為、Zimmer Biomet社のNCB[®] 大腿骨周囲プレートシステムを用いてケーブルグリップによる骨接合術を、自家骨移植を併用して行った。術後は部分荷重を行い、術後2ヶ月で全荷重の歩行を始めた。術後5ヶ月で疼痛なく、骨癒合が得られている (図6)。

【考察】

近年、人工股関節全置換術後にAFFの特徴を有する骨折が散見され、注目されている。PAFFの発生率は過去の研究において、人工関節周囲骨折の5%から13%⁷⁾、あるいはAFF全体の11%がPAFFであると推定されている²⁾。AFFと同様に、BP製剤投与期間が長いことはPAFFの独立した予測因子で、特に4年以上の使用は重大なリスクファクターになると報告されている⁷⁾。BP製剤は骨折形成部位を含む骨代謝の高い部位に局在するため、微小損傷部位でBPが皮質内のリモデリングを抑制すると、骨折が正常治癒する過程が阻害される⁸⁾。さらにマイクロダメージの蓄積を引き起こし⁹⁾、PAFFの発症につながると考えられる。本症例では2例とも7年以上のBP製剤の使用歴を有しており、同様の作用機序が働いたと考えられる。AFFの発症要因として、その他に大腿骨彎曲によるストレス骨折の関与などが示唆されているが、Babaらは、PAFFは大腿骨骨幹部での骨折の頻度が高く、AFFと同様に大腿骨の彎曲によるストレス骨折の関与が示唆されたと報告した¹⁰⁾。本症例では症例2では曲率半径5676mmと大腿骨の彎曲はほとんど見られなかったが、症例1では791mmと比較的強い彎曲を認めた。また、両症

例ともAFFの診断基準を満たしており、ストレス骨折と考えられた。骨折の発生部位について、AFFの場合、大腿骨の外側皮質のbendingによって強い引張応力を受けることが知られており、AFFの病変は最大引張荷重のかかる大腿骨近位領域に集まっている¹¹⁾。大腿骨にステムが挿入されている人工股関節においては、ステムの存在が骨の弾性率を変化させ、力学的ストレス量を増加させ、AFFの発生を促進させる可能性がある。BottaiらはPAFFの組織学的研究において、ステム遠位端に微小損傷の集積を認め、日常生活動作時の反復荷重がステム先端付近の外側皮質骨に集中することが示唆された¹²⁾。すなわちPAFFは、大腿骨骨幹部へのせん断破壊の結果として発生し、体重負荷や座位からの立ち上がり時に増加するトルクによる、ステム遠位端での微小損傷の累積で発症すると考えられた¹³⁾。ステムのデザイン、ステムのアライメント、セメントの使用などにより、皮質骨に最も引張応力が集中する位置が変化すると考えられ、また、ステムの不安定性がPAFFの要因である可能性も示唆されている¹⁴⁾。症例1についてはステムの長さに対して、表面加工されている範囲が狭いだけでなく、遠位3分の2はpolish加工されており、骨との錨着が全く得られないため、ステム遠位でのmicromotionが生じやすいデザインであった。症例2ではステム長が長く、周囲のstress shieldingが広く存在していた。加えて、2症例ともステムはわずかに内反位であった。両症例ともステムの弛みを示唆するX線学的所見はなかったが、2症例ともzone4においてステム周囲に透明帯が見られた。ステムの遠位部でのmicromotionの存在を示唆する所見である可能性も考えられた。PAFFの保存療法に関して、テリパラチド治療の有用性が示唆されている⁸⁾。また手術療法における感染や骨癒合不全などの合併症の発生率について、AFFや通常の人工関節周囲骨折と比較してPAFFの方が高いと報告されている⁵⁾。またAFF同様に、PAFFでは骨折部位がseverely suppressed bone turnoverの状態、骨癒合能力が低く、骨癒合に長期間を必要とする

ことが明らかにされている。PAFFの手術の合併症を軽減するための手術における効果的な策として、骨移植の追加、内固定法の強化および骨折部位のアライメント矯正が挙げられる⁶⁾。本症例では、症例1の不全骨折に対しては荷重制限、テリパラチド投与および低強度パルス超音波による保存療法、症例2の完全骨折には自家骨移植を併用したシングルプレートによる内固定を行い、良好な結果が得られた。

【結語】

BP製剤を長期服用中のPAFFの2症例を報告した。高齢者が増加し、年間THA施行数の増加やBP製剤の適応拡大により、THA後に本症例のような患者は今後増加すると考えられる。PAFFの発生機序に関して、未だ不明な点が多く、今後の更なる研究が待たれるが、AFFにおける病態と類似しており、PAFFの手術には固定不全や偽関節などの合併症を引き起こす可能性が高い。より良い臨床結果を得るためには、正確かつ早期の診断が不可欠である為、仮にTHAの術後が中長期で安定していても、原因不明の大腿部痛がみられたときには、PAFFも考慮して評価する必要がある。

引用文献

- 1) Shane E, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2014;29:1-23.
- 2) J. D. Robinson, et al. "Periprosthetic atypical femoral fractures in patients on long-term bisphosphonates: a multicenter retrospective review," *Journal of Orthopedic Trauma*, vol. 30, no. 4, pp. 170-176, 2016.
- 3) 井村慎一ほか 日本整形外科学会股関節機能判定基準. *日整会誌*69:860-867, 1995.
- 4) Gruen TA, et al. Modes of failure of cemented stem-type femoral components: a radiographic analysis of loosening. *Clin Orthop Rel Res* 1979; 141: 17-27.
- 5) Duncan CP, et al. Fractures of the femur after

- hip replacement. Instr Course Lect. 1995;44:293-304.
- 6) Engh CA, et al. Porous coated hip replacement. J Bone Joint Surg 69B : 45-55, 1987.
 - 7) Lee YK ,et al. Frequency and associated factor of atypical periprosthetic femoral fracture after hip arthroplasty. *Injury* 2018;49:2264-2268.)
 - 8) Kidd LJ, et al. Bisphosphonate treatment delays stress fracture remodeling in the rat ulna. J Orthop Res. 2011;29:1827-33.
 - 9) Allen MR, Burr DB. Three years of alendronate treatment results in similar levels of vertebral microdamage as after one year of treatment. J Bone Miner Res. 2007;22:1759-65.
 - 10) Baba T, et al. Atypical periprosthetic femoral fractures after arthroplasty for fracture are at high risk of complications. Sci Rep. 2021 Jul 13;11 (1) :14378.
 - 11) John C.Koch. The laws of bone architecture. Author (s) :Publication date Created: March 1917. Publication date (Print) : March 1917.)
 - 12) V. Bottai, et al. "Histological study of atraumatic periprosthetic fractures: does atypical periprosthetic fracture exist?," Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism, vol. 14, no. 2, pp. 136-139, 2017.
 - 13) Naoaki Kurinomaru, et al. Case Report and Literature Review of Periprosthetic Atypical Femoral Fractures After Total Hip Arthroplasty J UOEH 41 (4) : 409-416, 2019.
 - 14) Barrack RL & Lebar RD. Clinical and radiographic analysis of the uncemented LSF total hip arthroplasty. J Arthroplasty 7 Suppl: 353-363,1992

脳白質病変を合併した再発性多発軟骨炎の一例

島田 隆一¹⁾・今田 千晴²⁾・柴田 洋孝²⁾・駄阿 勉³⁾
浅山 良樹¹⁾*

1) 大分大学医学部 放射線医学講座

2) 同 膠原病内科学講座

3) 同 診断病理学講座

要旨

再発性多発軟骨炎は、全身の軟骨構造の炎症と破壊を特徴とするまれな自己免疫疾患である。再発性多発軟骨炎に伴う中枢神経病変は脳炎の形態をとり、まれとされている。症例は60代女性で、両側耳介腫脹とぶどう膜炎を発症した後に歩行障害と認知障害が出現した。頭部MRIでは、T2強調像およびFLAIR (Fluid attenuated Inversion Recovery) 像で両側大脳半球深部白質に高信号域を認め、脳炎の所見であった。耳介軟骨の生検により軟骨炎の診断が得られ、Damianiらの診断基準により再発性多発軟骨炎と診断した。白質病変については臨床経過及び画像所見から再発性多発軟骨炎の中枢神経病変 (脳炎) と診断した。高用量のステロイド薬による治療後、症状は徐々に改善した。再発性多発軟骨炎の頭部MRI所見は非特異的であり、自己免疫性脳炎との鑑別は困難である。しかし、耳介の腫大や発赤が認められれば、再発性多発軟骨炎に伴う脳炎を考慮するべきと思われた。

【はじめに】

再発性多発軟骨炎は耳介、鼻、関節、気管などの全身の軟骨に再発性の炎症を起こし、進行性の破壊をきたすまれな自己免疫性疾患である¹⁾。臨床徴候は多岐にわたり、耳介軟骨炎が最も高頻度に見られるが、軟骨炎の他にも結膜炎、ぶどう膜炎、蝸牛・前庭症状、血管炎などを呈するとされている。まれに中枢神経病変を合併することが知られており、多くは脳炎や髄膜炎の形態を呈する²⁾。今回我々は再発性多発軟骨炎と診断され、脳白質病変を合併した症例を経験したので報告する。

【症例】

60代 女性

〈主 訴〉歩行障害、認知機能低下

〈現病歴〉20XX年5月に両耳介の発赤があり、同年12月にぶどう膜炎、強膜炎を指摘された。20XX+1年1月に当院膠原病内科にて耳介生検を行い、再発性多発軟骨炎と診断された。同年2月に歩行障害、認知機能低下を認め、近医を受診し、頭部MRIにて深部白質に異常を指摘され、当院膠原病内科へ紹介となった。

〈既往歴〉特記事項なし

〈生活歴〉飲酒歴：ワイン1杯/日

〈家族歴〉父：胃癌 母：高血圧症

〈現 症〉身長157.0cm 体重46.5kg BMI 18.9
血圧 109/81mmHg〈血液生化学所見〉WBC 14090/ μ L, RBC 407万/ μ L, Hb 12.2 g/dL, PLT 38.9万/ μ L, CRP

別冊請求先：島田 隆一

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1
大分大学医学部 放射線医学講座

E-mail : rshimada@oita-u.ac.jp

0.25mg/dL, TP 6.44 g/dL, ALB 3.51 g/dL, T-Bil 0.35 mg/dL, AST 13.0 U/L, ALT 14.5 U/L, ALP 37 U/L, BUN 19.3 mg/dL, Cr 0.62 mg/dL, Na 140.0 mmol/L, K 4.13 mmol/L, Cl 104.7 mmol/L

〈耳介所見〉(20XX+1年1月, 生検前)

両側耳介に発赤があった(図1左耳介). 軟骨の存在しない耳介下方部には発赤は認めなかった.

〈病理所見〉

耳介軟骨の軟骨細胞には異常は認めなかったが, 軟骨周囲の線維性間質部分に, 好中球や組織球の浸潤が認められ, 軟骨炎の所見であった(図2).

〈画像所見〉

頭部MRIのFLAIR(Fluid Attenuated Inversion Recovery)(図3)にて両側側頭葉白質に高信号域を認めた. 拡散制限は認めず, 造影効果もなかった(非呈示). 同様の白質病変が右頭頂葉白質にあった(図4). 右頭頂葉の白質病変にはわずかに造影効果を認めた(非呈示). MRA(Magnetic Resonance Angiography)では左中大脳動脈M2分枝の近位部に中等度の狭窄があった(図5).

胸部造影CT動脈優位相では大動脈弓部や腕頭動脈の周囲に内膜肥厚があった(図6).



図1 左耳介肉眼所見

両側耳介に発赤があった(右は非呈示). 軟骨の存在しない耳介下方部には発赤は認めない.

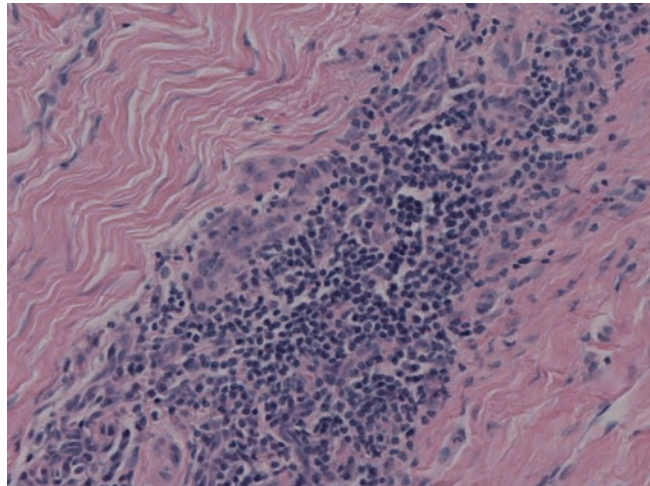


図2 生検した標本の病理組織像

耳介軟骨の軟骨細胞には異常は認めないが, 軟骨周囲の線維性間質部分にリンパ球や好中球, 組織球の浸潤があり, 軟骨炎の所見である.

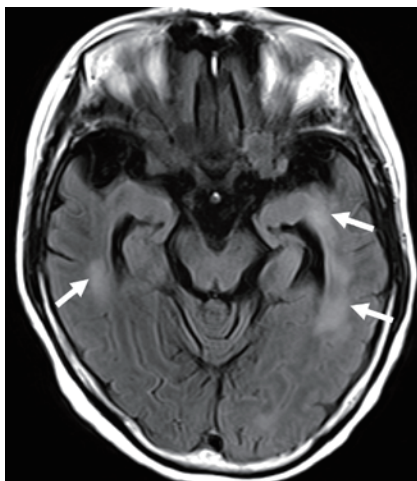


図3 頭部MRI軸位断像(側脳室下角レベル) FLAIR

両側側頭葉白質に高信号域がある(矢印).

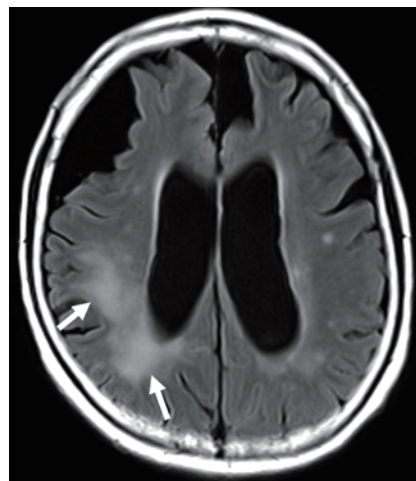


図4 頭部MRI軸位断像(側脳室体部レベル) FLAIR

右頭頂葉白質にも高信号域を認める(矢印).

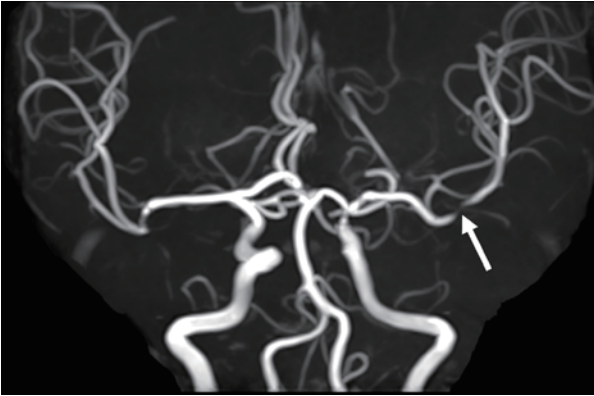


図5 頭部MRA

左中大脳動脈のM2分枝近位部に中等度狭窄を認める(矢印).

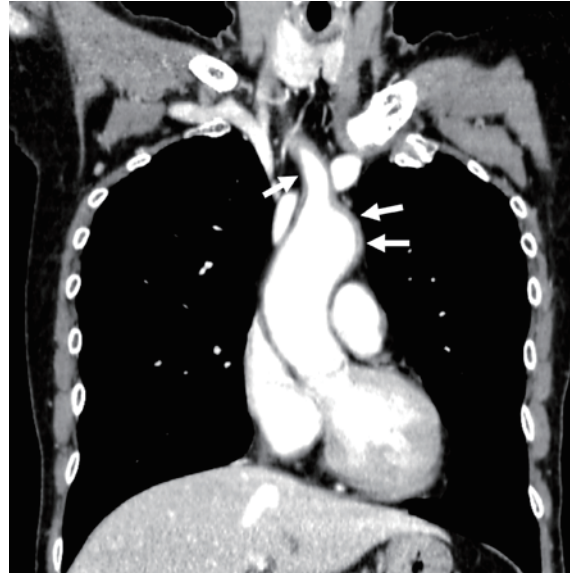


図6 胸部造影CT冠状断像

腕頭動脈や大動脈弓部の壁肥厚があり(矢印), 血管炎が示唆される.

【臨床経過】

髄膜刺激症状, 歩行障害, 認知機能低下がみられ, 髄液所見にて蛋白正常, 細胞数は23個/ μ lと上昇を認め, 再発性多発軟骨炎に伴う髄膜脳炎が疑われた. ステロイド薬の治療(プレドニゾロン125mg/日)を開始し, 歩行障害, 認知機能低下は改善傾向を示し, ステロイド薬は45mg/日へと減量し, 4週継続投与後, 25mg/日まで漸減した. その後症状と脳炎の画像所見も改善した. しかし, ぶどう膜炎の再燃, 大動脈炎に対して免疫抑制療法を併用し, 現在も経過観察中である.

【考察】

再発性多発軟骨炎の詳細な原因は不明であるが, 自己免疫性疾患と考えられており, II型コラーゲンやmatrilin-1が抗原となっていると推察されている³⁾. 1976年にMcAdamらによって提唱された再発性多発軟骨炎の診断基準は, ①両側耳介軟骨炎, ②非びらん性のリウマトイド因子陰性の多関節炎, ③鼻軟骨炎, ④眼の炎症(ぶどう膜炎, 結膜炎), ⑤気道の軟骨炎, ⑥蝸牛・前庭機能障害の6項目中3項目以上を認め, さらに軟骨炎の組織診断があれば確実とされている⁴⁾. さらに, DamianiらはMcAdamの診断基準の①6項目中3

項目以上を満たすもの(組織診断の有無は問わない), ②6項目中1項目以上を満たし, 組織診断があるもの, ③2か所以上の軟骨炎があり, いずれもステロイド薬治療に反応を示すものも再発性多発軟骨炎と診断できるように拡大基準を提唱した⁵⁾. 本症例では, 両側耳介軟骨炎, ぶどう膜炎を認め, 耳介軟骨炎の組織診断が得られており, Damianiらの診断基準を満たしていた.

再発性多発軟骨炎の臨床症状は多彩であり, 全身のあらゆる部位に症状が出現し得るが, 中枢神経病変は比較的まれとされている. Naraらの報告によれば, 中枢神経病変は脳炎, 髄膜炎の形態をとり, 脳炎は海馬を含めた両側側頭葉内側あるいは両側大脳半球皮質下や脳室周囲の深部白質などにMRIのT2強調画像やFLAIR(Fluid Attenuated Inversion Recovery)での高信号を認めると報告されている⁶⁾. 造影MRIではOhtaらが白質病変に一致して造影効果を認めたと報告している⁷⁾. また, 西口らは非ヘルペス性辺縁系脳炎に合併した耳介軟骨炎の症例を示しており, 再発性多発軟骨炎に合併した中枢神経病変では急性辺縁系脳炎の報告が多いとしている⁸⁾. これらの報告より, 辺縁系脳炎や白質脳炎の形態をとることが再発性多発軟骨炎の中枢神経病変であると推察される.

拡散強調画像の報告はまとまった報告は少ないが、西口らの辺縁系脳炎の形態を呈した症例は高信号を呈していた⁸⁾。自己免疫学的機序が関与する脳炎では辺縁系脳炎、線条体脳炎、脳幹脳炎、白質脳炎などの形態をとるが、画像所見のみでは再発性多発軟骨炎に合併した脳炎と他の自己免疫性脳炎との鑑別は困難である。しかし、再発性多発軟骨炎では頭部MRIの撮影断面で撮影範囲に含まれる耳介軟骨の腫大が認められることがあり、さらに腫大した軟骨が拡散強調画像で高信号を呈することが報告されている⁹⁾。また、耳介周囲の軟部組織の造影効果を認めることもある¹⁰⁾。これらの所見は他の自己免疫性脳炎との鑑別において特異性の高い所見といえる。辺縁系脳炎や白質脳炎を見た場合、撮像範囲に含まれる耳介軟骨の腫脹や異常信号の有無を確認することが、診断に大きな役割を担うと考えられる。本症例では深部白質の病変が主体であり、両側側頭葉や右前頭葉、両側頭頂葉などに広範囲に白質の異常信号がみられた。しかし、本症例では耳介軟骨の腫脹がMRIでは認められず(図は非提示)、すでに生検で再発性多発軟骨炎であることが診断されていたため、他の自己免疫性脳炎を除外した上で再発性多発軟骨炎に伴う脳炎と診断した。また本症例では髄液所見で細胞数の上昇を認め、髄膜炎も合併していた。

再発性多発軟骨炎に合併する血管病変として動脈瘤や血管炎、血栓性静脈炎などが報告されており¹⁾、内頸動脈の血管炎を呈した症例も報告されている¹⁰⁾。本症例では左中大脳動脈に狭窄を認め、さらに胸部造影CTでは大動脈壁の肥厚を認めた。これらの所見も血管炎を反映した変化と考えられる。再発性多発軟骨炎では全身に病変を生じうるため、全身を精査することが望ましい。

再発性多発軟骨炎にはステロイド薬治療が有効とされており、中枢神経病変に対しても発症早期に高容量のステロイド薬治療を行えば、症状の改善が期待できる⁶⁾。しかし、脳炎が初発症状の場合、他の自己免疫性脳炎との鑑別は困難であり、臨床所見としての耳介軟骨の腫脹、発赤の有無に注目し、総合的に判断することが重要である。本

症例は耳介軟骨炎、白質脳炎、血管炎(中大脳動脈、大動脈弓)があり、再発性多発軟骨炎として典型的な徴候を呈したといえる。また本症例はステロイド薬治療後、中枢神経症状は改善したが、ぶどう膜炎の再燃、大動脈炎を認めたため、免疫抑制剤まで併用した。

【結語】

再発性多発軟骨炎に合併した脳炎の症例を提示した。耳介の腫脹、発赤がみられる症例で自己免疫性脳炎に類似した画像所見を呈した場合、再発性多発軟骨炎を第一に疑うべきと思われた。

【文献】

1. Kingdon J, et al. Relapsing polychondritis: A clinical review for rheumatologist. *Rheumatology (Oxford)* 57: 1525-1532, 2018
2. Cao X, et al. Comparison of relapsing polychondritis patients with and without central nervous system involvement: A retrospective study of 181 patients. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 35: 1-10, 2021
3. Arnaud L, et al. Pathogenesis of relapsing polychondritis: a 2013 update. *Autoimmun Rev* 13:90?95, 2014
4. McAdam LP, et al. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 55:193?215, 1976
5. Damiani JM, Levine HL. Relapsing polychondritis--report of ten cases. *Laryngoscope* 89: 929-946, 1979
6. Nara M, et al. Relapsing Polychondritis with Encephalitis: A Case Report and Literature Review. *Intern Med* 54: 231-234, 2015
7. Ohta Y, et al. Nonparaneoplastic limbic encephalitis with relapsing polychondritis. *J Neurol Sci* 220: 85-88, 2004
8. 西口 亮 ほか. 抗グルタミン酸受容体 (GluRe2) 抗体が検出された非ヘルペス性急性辺縁系脳炎を合併した両側耳介軟骨炎の1例. *臨床神経* 55: 395-400, 2015

9. Kuwabara M, et al. "Prominent ear sign" on diffusion-weighted magnetic resonance imaging in relapsing polychondritis. *Radiat Med* 26: 438-441, 2008
10. Butters JR, et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 14-2007: a 59-year-old man with fever and pain and swelling of both eyes and the right ear. *N Engl J Med* 356: 1980-1988, 2007

大分県医学会雑誌 第30巻

令和5年10月31日

発行所 大分県医学会雑誌編集委員会
〒870-8563 大分市大字駄原2892-1 大分県医師会館内
電話 097-532-9121

印刷所 (株) プリメディア
〒874-0923 別府市新港町1-13 ☎0977-23-3288
