

ISSN 0288-5069

大分医学

J. Oita Med. Ass.

第31巻 令和6年3月

# Journal of the Oita Medical Association

# 大分県医学会雑誌

第31巻 2024年3月

Outcome of Paradoxical Low-Flow Low-Gradient Aortic Stenosis Patients with Preserved Ejection Fraction Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. ....	油布 邦夫ほか
術前リスク解析モデルを用いた心臓血管外科手術後の術後心房細動予測能の検討 .....	原田 泰輔ほか
フィラグリンをノックダウンした3次元培養表皮のアルカリ刺激後変化 .....	酒井 貴史ほか
食道切除胸骨後経路胃管再建における経胃管的経腸栄養カテーテル留置術の検討 .....	薮 由貴ほか
大分県における過去 10 年間の火災死亡事故についての考察 A Study of Fire Fatalities in Oita Prefecture over the Past 10 Years. ....	村田 久美ほか
大分県の高校生年代の優秀スポーツ選手には相対的エネルギー不足と鉄欠乏が多くみられる ～令和5年度大分県スポーツ優秀指定選手内科的メディカルチェック事業結果から～ .....	松田 貴雄ほか
拡張型心筋症に伴う難治性持続性心室頻拍が集学的治療により制御可能となった一例 .....	御手洗和毅ほか
大腸内視鏡検査で治療経過を追ったメトロニダゾール抵抗性アメーバ性大腸炎 .....	小坂聡太郎ほか
悪性腫瘍との鑑別を要した放射線性膀胱腫瘍および直腸腫瘍の1例 .....	原 彩香ほか
Hepatectomy in a patient with right-sided round ligament: Report of a case .....	長澤由依子ほか
脳神経救急疾患に対する抗凝固薬中和剤の早期使用経験 .....	松下 航ほか
人工股関節全置換術を施行したアルカプトン尿症性関節症の1例 .....	渋谷祐太郎ほか
根治切除不能頭頸部扁平上皮癌に対して免疫チェックポイント阻害薬が著効した2症例 .....	岩野 将平ほか
再発性多発軟骨炎に伴う辺縁系脳炎の臨床的特徴～ Case Based Review ～ .....	梅木 達仁ほか
当院における卵巣癌に対する腹腔鏡下手術の取り組み—3症例の経験から .....	西田 正和ほか
急性期脳梗塞に対し脳オキシメータ O3™ を用いて管理した1症例 .....	栗林 由英ほか
麻酔覚醒時に Kounis 症候群を起こした1症例 .....	田中 香織ほか
重症外傷診療に対する大分大学医学部附属病院高度救命救急センターの取り組み： 特に Acute Care Surgery について .....	柴田 智隆ほか

# 目 次

## ●原 著

Outcome of Paradoxical Low-Flow Low-Gradient Aortic Stenosis Patients with Preserved Ejection Fraction Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. ....	油布 邦夫ほか	1
術前リスク解析モデルを用いた心臓血管外科手術後の術後心房細動予測能の検討 .....	原田 泰輔ほか	10
フィラグリンをロックダウンした3次元培養表皮のアルカリ刺激後変化 .....	酒井 貴史ほか	19
食道切除胸骨後経路胃管再建における経胃管的経腸栄養カテーテル留置術の検討 .....	薮 由貴ほか	25
大分県における過去10年間の火災死亡事故についての考察 A Study of Fire Fatalities in Oita Prefecture over the Past 10 Years. ....	村田 久美ほか	31
大分県の高校生年代の優秀スポーツ選手には相対的エネルギー不足と鉄欠乏が 多くみられる～令和5年度大分県スポーツ優秀指定選手内科的メディカル チェック事業結果から～ .....	松田 貴雄ほか	36

## ●症例報告

拡張型心筋症に伴う難治性持続性心室頻拍が集学的治療により制御可能 となった一例 .....	御手洗和毅ほか	44
大腸内視鏡検査で治療経過を追ったメトロニダゾール抵抗性アメーバ性大腸炎 .....	小坂聡太郎ほか	48
悪性腫瘍との鑑別を要した放射線性膀胱陰癭および直腸陰癭の1例 .....	原 彩香ほか	53
Hepatectomy in a patient with right-sided round ligament: Report of a case .....	長澤由依子ほか	57
脳神経救急疾患に対する抗凝固薬中和剤の早期使用経験 .....	松下 航ほか	62
人工股関節全置換術を施行したアルカプトン尿症性関節症の1例 .....	渋田祐太郎ほか	68
根治切除不能頭頸部扁平上皮癌に対して免疫チェックポイント阻害薬が 著効した2症例 .....	岩野 将平ほか	74
再発性多発軟骨炎に伴う辺縁系脳炎の臨床的特徴～ Case Based Review ～ .....	梅木 達仁ほか	80
当院における卵巣癌に対する腹腔鏡下手術の取り組みー3症例の経験から .....	西田 正和ほか	87
急性期脳梗塞に対し脳オキシメータO3™を用いて管理した1症例 .....	栗林 由英ほか	93
麻酔覚醒時にKounis症候群を起こした1症例 .....	田中 香織ほか	98

## ●その他（臨床経験）

重症外傷診療に対する大分大学医学部附属病院高度救命救急センターの取り組み： 特にAcute Care Surgeryについて .....	柴田 智隆ほか	102
---	---------	-----

# Outcome of Paradoxical Low-Flow Low-Gradient Aortic Stenosis Patients with Preserved Ejection Fraction Following Transcatheter Aortic Valve Implantation.

Kunio Yufu\*, MD, PhD<sup>1)</sup>, Shuichiro Yamauchi, MD<sup>1)</sup>, Tomoko Fukuda, MD, PhD<sup>1)</sup>, Ichitaro Abe, MD, PhD<sup>1)</sup>, Shotaro Saito, MD, PhD<sup>1)</sup>, Hidekazu Kondo, MD, PhD<sup>1)</sup>, Akira Fukui, MD, PhD<sup>1)</sup>, Takashi Shuto, MD, PhD<sup>2)</sup>, Hidefumi Akioka, MD, PhD<sup>1)</sup>, Tetsuji Shinohara, MD, PhD<sup>1)</sup>, Yasushi Teshima\*, MD, PhD<sup>1)</sup>, Tomoyuki Wada, MD, PhD<sup>2)</sup>, Shinji Miyamoto\*, MD, PhD<sup>2)</sup>, Naohiko Takahashi\*, MD, PhD<sup>1)</sup>

1) Department of Cardiology and Clinical Examination, Faculty of Medicine, Oita University, Yufu-city, Oita, Japan.

2) Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, Oita University, Yufu-city, Oita, Japan.

## Abstract

**BACKGROUND:** Controversial data exist on the prognosis of patients with paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis (PLF-LG AS) undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI). This study aimed to analyze the prognostic impact of PLF-LG AS on cardiovascular events following TAVI.

**METHODS AND RESULTS:** A total of 96 consecutive patients who underwent TAVI for severe aortic stenosis (AS) with left ventricular ejection fraction (LVEF) >50% were enrolled. Patients were divided into two groups: PLF-LG AS group (mean aortic valve pressure gradient (mAVPG) <40mm Hg and stroke volume index <35ml/m<sup>2</sup>; n=21, mean age 85±4.8 years) and other Control AS group (mAVPG ≥40mm Hg or stroke volume index ≥35ml/m<sup>2</sup>; n=75, 86±3.5years). The primary endpoint was all-cause death. The secondary endpoint was major cardio-cerebrovascular events. During the follow-up period, the incidence of the primary and secondary endpoint was not significantly different between two groups. However, the unplanned hospital readmission due to heart failure (HF) was more occurred in PLF-LG AS group (28.6%) compared to Control AS group (5.3%) (p<0.01). Multivariate Cox proportional hazards regression analysis revealed that mAVPG (HR: 0.5760 per 10mmHg, p=0.0410) was independently associated with the incidence of unplanned hospital readmissions due to HF.

**CONCLUSIONS:** Our study demonstrates in severe AS patients with preserved EF that PLF-LG AS was associated with higher incidence of unplanned hospital readmissions due to HF following TAVI.

### Keywords:

paradoxical low-flow low-gradient aortic stenosis; transcatheter aortic valve implantation; prognosis; preserved ejection fraction

## Introduction

As opposed to patients of classical low-flow (LF), low-gradient (LG) aortic stenosis (AS) with depressed left ventricular (LV) systolic function, those of paradoxical LF-LG (PLF-LG) AS have a preserved left ventricular ejection fraction (LVEF). PLF-LG AS was firstly described by Hachicha et al [1]. This entity was defined as an LVEF  $\geq 50\%$ , the presence of a low flow (stroke volume index (SVI)  $< 35 \text{ ml/m}^2$ ), an aortic valve area (AVA)  $\leq 1.0 \text{ cm}^2$ , an indexed AVA  $\leq 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ , and a mean gradient  $< 40 \text{ mmHg}$  [2]. The PLF-LG AS pattern is observed in 5 to 15% of AS patients and is more prevalent in women and in elderly individuals [2]. In Japanese patients, the prognoses of PLF-LG AS were reportedly better than that of high gradient severe AS, being better than that in Western populations [3]. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is an effective and safe therapeutic option for patients with symptomatic severe aortic stenosis [4]. In the previous study from Western countries,

there were no differences in mortality between PLF-LG AS and high gradient AS patients undergoing TAVI [5]. On the other hand, among Japanese small-body patients with severe AS, PLF-LG severe AS were associated with poor outcomes following TAVI [6]. Therefore, this study aimed to analyze the prognostic impact of PLF-LG AS on cardiovascular events following TAVI in our Oita University Hospital. The factors which influence the outcome was also investigated.

## Materials and methods

### Patient selection

This study was a retrospective observational study. A total of 135 consecutive patients who underwent TAVI between March 2016 and April 2020 in Oita University Hospital for severe AS. After excluding the patients with LVEF  $< 50\%$ , we enrolled 96 eligible patients (Figure 1). The study was approved by the Ethics Review Board of our institution (Oita Universi-

Figure1.

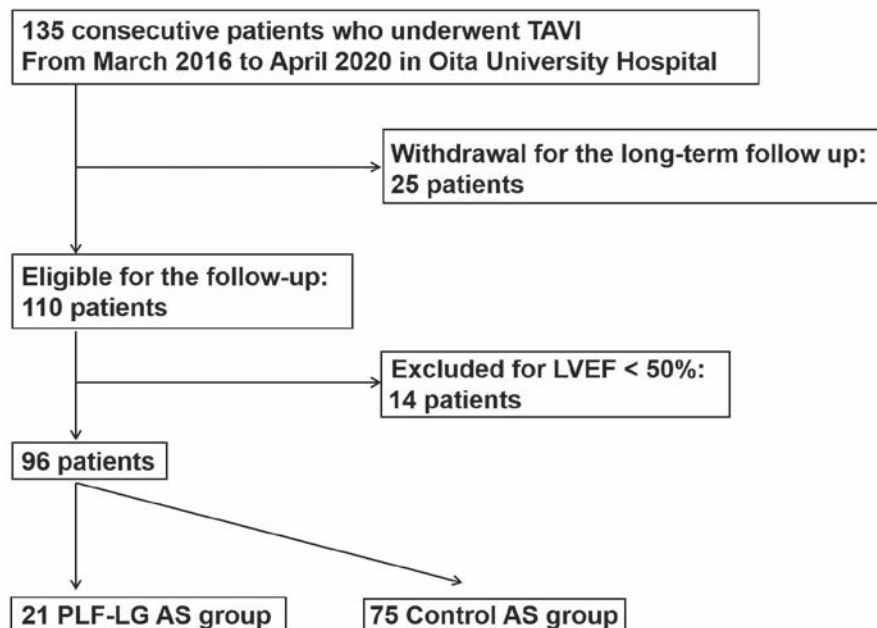


Figure 1. 大分大学医学部附属病院で2016年3月から2020年3月までにTAVIを施行された連続患者のフローチャート  
LVEF, left ventricular ejection fraction; PLF-LG AS, paradoxical low-flow low-gradient aortic stenosis; TAVI, Transcatheter aortic valve implantation

ty Hospital Ethics Committee number 1361). This investigation was conducted according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki.

### **Procedure of transcatheter aortic valve implantation**

The indication of TAVI was symptomatic severe aortic stenosis irrespective of etiology. Severe aortic stenosis was defined as fulfilling any one of the following: (1) aortic valve area less than 1.0 cm<sup>2</sup>, (2) peak aortic valve flow more than 4.0 m/second, or (3) mean transvalvular pressure gradients more than 40 mmHg [7]. The multidisciplinary heart team, which consisted of a cardiologist, cardiac surgeon, and anesthesiologist decided the indication of TAVI in each patient. The TAVI devices were SAPIEN XT (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA; 20 patients), or SAPIEN 3 (Edwards Lifesciences; 56 patients), CoreValve (Medtronic, Minneapolis, MN, USA; 1 patient), Evolut R (Medtronic; 11 patient) and Evolut PRO (Medtronic; 3 patient).

### **Echocardiography**

Complete M-mode, 2-D, and Doppler transthoracic echocardiography was performed using a 1.5-4.0 MHz transducer at an appropriate depth in the parasternal and apical views before the procedure and the conventional parameters were measured according to the American Society of Echocardiography guidelines [8, 9]. LVEF, left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), left ventricular end-systolic volume (LVESV), and stroke volume index (SVI) were assessed by echocardiography using the modified biplane Simpson rule.

The patients were divided into the two groups: PLF-LG AS group (n=21) if mean aortic valve pressure gradient (AVPG) < 40mmHg and SVI < 35ml/m<sup>2</sup>; and other Control AS group (n=75) if mean AVPG < 40mmHg or/and SVI ≥35ml/m<sup>2</sup>.

### **Follow-up**

All 96 patients underwent a full device interrogation and clinical functional status was recorded after TAVI. The primary endpoint was all-cause death. The secondary endpoint was major cardio-cerebrovascular events (MACE), including cardiac death, nonfatal myocardial infarction, unplanned hospital readmissions due to HF, stroke, and ventricular tachyarrhythmia. Using combined criteria, only the first event was taken into the account for statistical analysis.

### **Statistical analysis**

Data are presented as the mean±SD. A chi-square test was used for categorical variables and analysis of variance (ANOVA) was used for continuous variables. The differences between the groups were analyzed by Student's t-test. Event rate was calculated as the number of events per person-year, while the differences between AS group were evaluated by the Poisson regression model. Kaplan-Meier survival analysis was used to compare the event-free times between PLF-LG AS group and control AS group. The ability of defining factors of PLF-LG-AS including LVEF, mean AVPG and SVI measured by echocardiography to predict the incidence of unplanned hospital readmission was assessed by the area under the curve (AUC) generated from receiver-operating characteristics (ROC) analysis. Univariate and multivariate Cox regression analysis were performed for age, gender, and defining factors of PLF-LG AS with significant univariate impact including SVI and mean AVPG. All computations were performed with JMP (version 13.2.0; SAS, Cary, NC, USA) running under Windows 10 (Microsoft, Redmond, WA, USA).

## **Results**

### **Patient characteristics**

Accurate follow-up information during the mean follow-up period of 533±327 days was obtained in 21 PLF-LG AS group and in 75 control AS group. The

baseline characteristics of the 2 groups were presented in **Table 1**. No significant difference was observed regarding age, gender, body mass index (BMI), Society of Thoracic Surgeons (STS) score, LVEDV, and blood sample findings between the two groups. LEDV and SVI were significantly smaller in the PLF-LG AS group than in the control AS group ( $p=0.018$ , and  $p=0.0025$ , respectively).

### Clinical outcome

As shown in **Table 2**, during the follow-up period, the primary endpoint (all-cause death) was observed in 3 of the PLF-LG AS group and in 10 of the Control AS group (14% and 13%,  $p=0.91$ ). The secondary endpoint (MACE) was observed in 6 of the PLF-LG AS group (6 unplanned hospital readmission due to HF) and in 10 of the Control AS group (4 unplanned hospital readmission due to HF, and 6 stroke) (29% and 13%,  $p=0.12$ ). Thus, there was no significant difference in the incidence of primary and secondary

endpoints between the 2 groups.

However, the unplanned hospital readmission due to HF, the most frequent component of secondary endpoint, was more occurred in the PLF-LG AS group (6 of 21 patients, 28.6%) compared to the Control AS group (4 of 75 patients, 5.3%) ( $p=0.0052$ ).

### Kaplan-Meier event-free estimation

The event free rate from primary endpoint (all-cause death) (log rank=0.0070,  $p=0.933$ ; **Figure 2**) or secondary endpoint (MACE) (log rank=1.31,  $p=0.252$ ; **Figure 3**), as evaluated by Kaplan-Meier analysis, was not significantly different between the PLF-LG AS group and the Control AS patients.

The event free rate from unplanned hospital readmission due to HF, the most frequent component of secondary endpoint, as evaluated by Kaplan-Meier analysis, was significantly lower in the PLF-LG AS group than in the control AS group (Log rank 6.55,  $p=0.00105$ ; **Figure 4**)

Table 1. 患者背景

	PLF-LG AS (n=21)	Control AS (n=75)	p value
Age (y)	84.9 ± 4.8	85.7 ± 3.4	0.36
Gender (female/male)	15 / 6	50 / 25	0.68
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.7 ± 4.2	23.4 ± 3.4	0.45
STS score	7.5 ± 3.6	6.9 ± 3.4	0.49
LVEF (%)	66.2 ± 7.6	66.4 ± 7.1	0.91
LVEDV (ml)	54.6 ± 18.9	68.0 ± 23.6	0.018*
LVESV (ml)	18.7 ± 8.9	23.3 ± 11.2	0.087
Mean AVPG (mmHg)	32.1 ± 6.9	54.6 ± 14.4	< 0.0001**
SVI (ml/m <sup>2</sup> )	24.3 ± 7.3	31.6 ± 9.9	0.0025*
e-GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	48.8 ± 18.4	52.7 ± 21.1	0.45
BNP (pg/ml)	406 ± 559 (n=11)	920 ± 2536 (n=31)	0.51
NT-proBNP (pg/ml)	1221 ± 983(n=9)	2886 ± 2775 (n=40)	0.069

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$

AVPG, aortic valve pressure gradient; AS, aortic stenosis; BMI, body mass index; BNP, brain natriuretic peptide; e-GFR, estimated glomerular filtration rate, LVEDV, left ventricular end-diastolic volume; LVESV, left ventricular end- systolic volume; LVEF; left ventricular ejection fraction; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PLF-LG, paradoxical low-flow, low-gradient; STS, Society of Thoracic Surgeons; SVI, stroke volume index

Table 2. イベント発生数

	PLF-LG AS (n=21)	Control AS (n=75)	p value
All-cause death	3	10	0.911
Non-cardiac death	2	9	0.748
Death due to heart failure	1	1	0.377
MACE	6	10	0.115
Unplanned hospital readmission due to heart failure	6	4	0.0052**
Nonfatal myocardial infarction	0	0	
Coronary revascularization	0	0	
Stroke	0	6	0.0685
Ventricular tachyarrhythmia	0	0	
Rate of all-cause death (events/person-year)	0.0961	0.0918	0.945
Rate of MACE (events /person-year)	0.192	0.0918	0.202
Rate of Unplanned hospital readmission due to heart failure (events/person-year)	0.192	0.0367	0.012*

\*p &lt; 0.05, \*\*p &lt; 0.01

AS, aortic stenosis; MACE, major adverse cardiac and cerebrovascular events; PLF-LG, paradoxical low-flow, low-gradient

Table 3. 予定外心不全再入院に関する単変量および多変量Cox比例ハザード回帰分析

	Univariate p value	Multivariate Hazard ratio	95% CI	p value
Age (y)	0.987	1.04	0.851-1.26	0.849
Gender (Female)	0.266	3.23	0.156-1.23	0.196
LVEF, per10 (%)	0.0740			
Mean AVPG, per10 (mmHg)	0.0079**	0.576	0.297-0.980	0.0410*
SVI, per10 (ml/m <sup>2</sup> )	0.0069**	0.469	0.179-1.059	0.0700

\*p &lt; 0.05, \*\*p &lt; 0.01

AVPG, aortic valve pressure gradient; BMI, body mass index; BNP, brain natriuretic peptide; e-GFR, estimated glomerular filtration rate, LVEDV, left ventricular end-diastolic volume; LVESV, left ventricular end- systolic volume; LVEF; left ventricular ejection fraction; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PLF-LG AS, paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis; STS, Society of Thoracic Surgeons; SVI, stroke volume index

Figure 2.

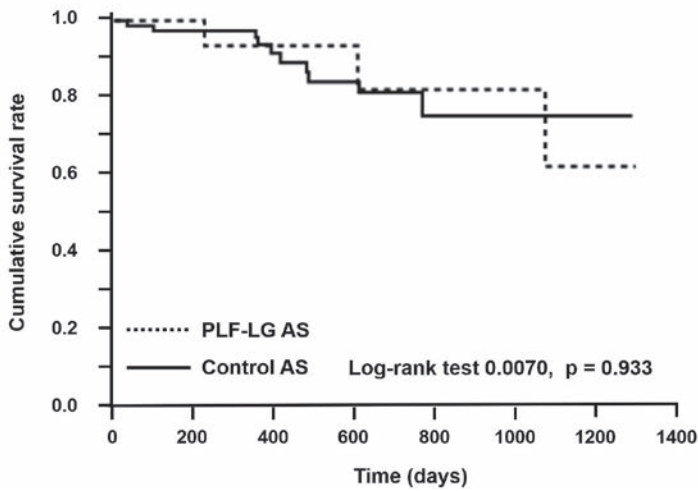


Figure 2. PLF-LG AS群と対照AS群の全死亡に関するKaplan-Meierイベントフリー曲線

AS, aortic stenosis; PLF-LG, paradoxical low-flow low-gradient

Figure 3.

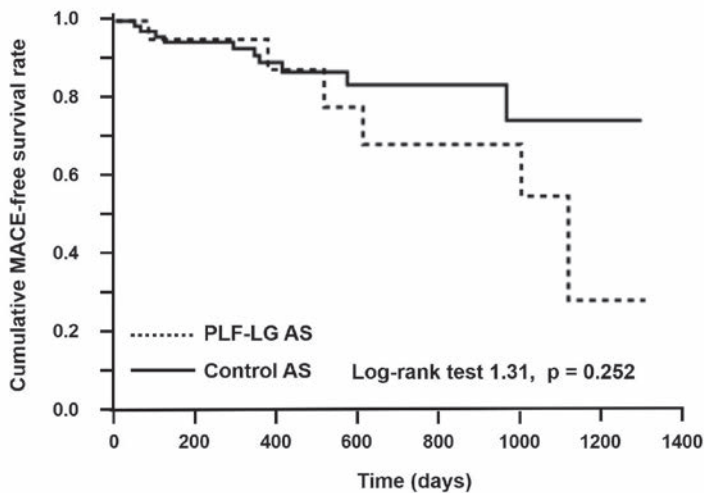


Figure 3. PLF-LG AS群と対照AS群の主要心脳血管イベントのKaplan-Meierイベントフリー曲線

AS, aortic stenosis; MACE, major cardio-cerebrovascular events; PLF-LG, paradoxical low-flow low-gradient

Figure 4.

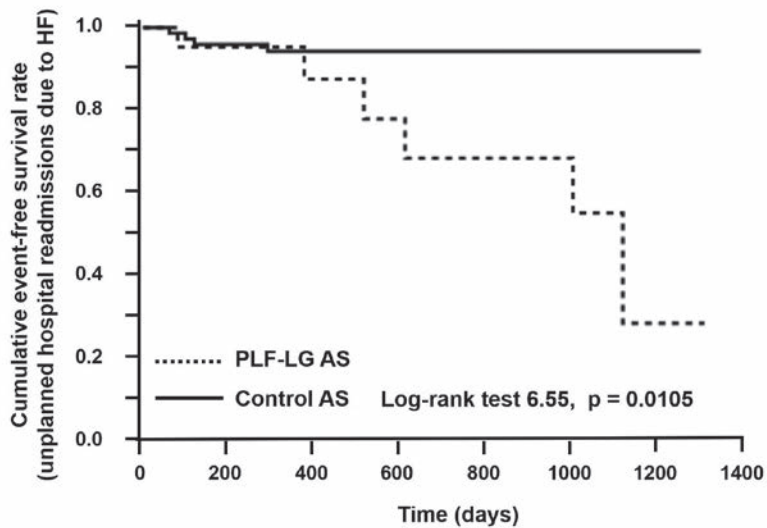


Figure 4. PLF-LG AS群と対照AS群の予定外心不全再入院のKaplan-Meierイベントフリー曲線

AS, aortic stenosis; HF, heart failure; PLF-LG, paradoxical low-flow low-gradient



### **Predictors of clinical outcomes after TAVI**

Univariate and multivariate Cox regression analysis were performed in all patients including PLF-LG AS group and Control AS groups.

There were no significant variables in the analysis for all cause death and MACE.

The univariate analysis revealed that mean AVPG and SVI were significantly associated with unplanned hospital readmission due to HF ( $p=0.0079$  and  $0.0069$ , respectively). Multivariate Cox proportional hazards regression analysis using age, gender, and defining factors of PLF-LG AS with significant univariate impact including SVI and mean AVPG revealed that mean AVPG (HR: 0.576; 95%CI: 0.297 to 0.980;  $p=0.0410$ ) was independently associated with the incidence of unplanned hospital readmission due to HF (**Table 3**).

### **Discussion**

#### **Main findings**

In the study, the incidence of primary endpoint (all-cause death) and secondary endpoint (MACE) was not significantly different between the PLF-LG AS group and the Control AS group. However, PLF-LG AS was associated with higher incidence of unplanned hospital readmissions due to HF following TAVI, the most frequent component of secondary endpoint. Multivariate Cox proportional hazards regression analysis revealed that mean AVPG was independently associated with the incidence of unplanned hospital readmission due to HF

#### **Natural clinical course in patients with PLF-LG-AS**

Some previous studies in Western countries have demonstrated that the prognosis of medically treated PLF-LG AS is poor; therefore, they recommended prompt surgical intervention [10, 11]. However, other studies from Europe have shown that PLF-LG severe AS may have a relatively better outcome [12, 13]. In Japan, Yamashita et al. demonstrated that the prognoses of the patients with PLF-LG AS were better than

that of high gradient AS and were similar to that in patients with moderate AS patients [14]. In their study, it is of note that none of the PLF-LG AS patients were obese [14]. Insulin resistance that is induced by obesity is a powerful predictor of progression to LV hypertrophy in AS patients [14]. In a leaner population of Japanese AS patients, the progression of LV hypertrophy to compensate the elevated LV afterload might be indolent, which could cause a lower prevalence of excessive LV hypertrophy compared with similar patients in Western countries [14]. In our study, as shown in Table 1, the mean BMI was around  $23 \text{ kg/m}^2$ , which was comparable to that by Yamashita et al [14]. The lower incidence of concomitant coronary artery disease might also be associated with the better prognosis of Japanese patients with PLF-LG AS compared with those in Western countries [14]. However, Namisaki et al. showed that symptomatic paradoxical LG AS with preserved LVEF was associated with poorer prognosis even after adjusting for flow status and severity of AS in Japanese patients [15]. They suggested a possible link between paradoxical LG AS and HF with preserved ejection fraction (HFpEF) [15]. Seo et al. demonstrated that global longitudinal strain (GLS) measured by 2-dimensional speckle-tracking analysis had significant prognostic power for future adverse outcome in patients with PLF-LG severe AS [16]. Specifically, patients with decreased longitudinal function had a higher prevalence of LV concentric hypertrophy and a more advanced stage of diastolic dysfunction than those with preserved longitudinal function, and their prognosis was similar to that of the subgroup of patients with high pressure gradient [16].

#### **Impact of TAVI on prognosis in patients with PLF-LG AS**

In the previous study in Europe, freedom from cardiovascular death after TAVI at one year was similar in NFLG AS and PLFLG-AS, and higher in classical LF-LG AS, which gained more expression after

five years [17]. Classical LF-LG AS represents the heart failure with reduced EF (HFrEF) form of AS and was associated with the worst prognosis, whereas PLF-LG AS represents HFpEF form of AS with intermediate prognosis. Both groups showed early hemodynamic reverse response after TAVI [17].

On the other hand, Kataoka et al. showed that severe PLF-LG AS were associated with poor outcomes following TAVI among Japanese patients who often have a smaller body size than patients in the United States or in Europe with severe AS [18]. The PLF-LG AS patients had more advanced age, more symptoms, and more chronic kidney diseases, leading to a more advanced AS stage and higher operative risk than that seen in previous reports [18].

Our study demonstrated that all-cause death and MACE were not significantly different between the PLF-LG AS group and the Control AS group. However, it is noteworthy that PLF-LG AS was associated with higher incidence of unplanned hospital readmissions due to HF following TAVI. Although the corresponding mechanisms remain unclear, our results may raise a caution that PLF-LG AS patients are facing a high risk to develop HF following TAVI.

### **Predictors of unplanned hospital readmissions due to HF after TAVI**

In the previous study, LVEF was also considered to be an important prognostic marker for severe AS in patients, and reduced LVEF was associated with poorer outcomes following TAVI [19]. Ventricular unloading by TAVI appears to benefit prognosis in HFpEF patients, whereas its effects were less impressive once systolic LV function had significantly failed in HFrEF patients [20]. Conversely, some recent papers have denied the relationship between LVEF and prognosis [18]. Our study in which LVEF was not found to be a significant predictor of either all-cause mortality or MACE.

Kataoka et al. demonstrated that a cutoff value of

SVI  $<35$  ml/m<sup>2</sup> was identified as a reliable predictor for all-cause and cardiovascular mortality, suggesting that mortality rates are more universal than previously thought in Japan [14]. Although the detailed mechanism was not clear as to why low mean AVPG rather than SVI was independently associated with the incidence of unplanned hospital readmission due to HF in this study, low mean AVPG may be very useful predictive factor in identifying the patients who are likely to require hospital readmission due to HF after TAVI.

### **Conclusion**

Our study demonstrated in severe AS patients with preserved EF that PLF-LG AS was associated with higher incidence of unplanned hospital readmissions due to HF following TAVI. The study also suggested that the low AVPG was the independent predictor of unplanned hospital readmissions due to HF following TAVI.

### **Acknowledgments**

None.

### **Conflict of interest**

None.

### **Data Availability**

The deidentified participant data will not be shared.

### **References**

1. Hachicha Z, et al. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation* 2007;115:2856-2864.
2. Clavel MA, et al. Cardiac Imaging for Assessing Low-Gradient Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:185-202.
3. Yamashita E, et al. Prognostic value of paradoxical low-gradient severe aortic stenosis in Japan: Japa-

- nese Multicenter Aortic Stenosis Study, Retrospective (JUST-R) Registry. *J Cardiol.* 2015;65:360-368.
4. Leon MB, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010;363:1597-1607.
  5. Rodriguez-Gabella T, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2018;122:625-632.
  6. Kataoka A, et al; OCEAN-TAVI Investigators. Prognostic Impact of Low-Flow Severe Aortic Stenosis in Small-Body Patients Undergoing TAVR: The OCEAN-TAVI Registry. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11:659-669.
  7. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J.* 2012;33:2451-2496.
  8. Lang RM, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.
  9. Baumgartner H, et al; American Society of Echocardiography. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1-23.
  10. Clavel MA, et al. Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area, and low-flow, low-gradient despite preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1259-1267.
  11. Lancellotti P, et al. Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis: insights from the new proposed aortic stenosis grading classification. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:235-243.
  12. Maes F, et al. Natural history of paradoxical low gradient severe aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:714-722.
  13. Jander N, et al. Outcome of patients with low-gradient severe aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation* 2011;123:887-895.
  14. Yamashita E, et al. Prognostic value of paradoxical low-gradient severe aortic stenosis in Japan: Japanese Multicenter Aortic Stenosis Study, Retrospective (JUST-R) Registry. *J Cardiol.* 2015;65:360-368.
  15. Namisaki H, et al. Symptomatic paradoxical low gradient severe aortic stenosis: A possible link to heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiol.* 2019;73:536-543.
  16. Sato K, et al. Prognostic value of global longitudinal strain in paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction. *Circ J.* 2014;78:2750-2759.
  17. Schewel J, et al. Early haemodynamic changes and long-term outcome of patients with severe low-gradient aortic stenosis after transcatheter aortic valve replacement. *EuroIntervention.* 2020;15:1181-1189.
  18. Kataoka A, et al; OCEAN-TAVI Investigators. Prognostic Impact of Low-Flow Severe Aortic Stenosis in Small-Body Patients Undergoing TAVR: The OCEAN-TAVI Registry. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11:659-669.
  19. Schaefer U, et al; German TAVI Registry. Comparison of outcomes of patients with left ventricular ejection fractions  $\leq 30\%$  versus  $\geq 30\%$  having transcatheter aortic valve implantation (from the German Transcatheter Aortic Valve Interventions Registry). *Am J Cardiol* 2015;115:656-663.
  20. Fischer-Rasokat U, et al. Outcome of patients with heart failure after transcatheter aortic valve implantation. *PLoS One.* 2019;14:e0225473.

## 術前リスク解析モデルを用いた心臓血管外科手術後の術後心房細動予測能の検討

原田 泰輔 (はらだ たいすけ)・近藤 秀和 (こんどう ひでかず)・高橋 尚彦 (たかはし なおひこ)\*  
大分大学 循環器内科・臨床検査診断学講座

### 要旨

【背景】術後心房細動は心臓血管手術後の20-50%に認められる。心臓血管外科術後の予後予測にリスク解析モデルとしてJapanSCORE, EuroSCORE II, STS scoreが用いられる。本研究はそれらリスク解析モデルの術後心房細動予測能を検証した。

【方法】大分県の2施設で、2020年5月から2022年11月の間に開胸手術を施行された274症例のうち、解析に適した147症例を検討した。術後心房細動は術後に記録された30秒以上持続する心房細動と定義した。

【結果】対象患者は男性101症例 (68.7%)、平均68.7歳であり、術後心房細動は52症例 (35.4%) に認められた。術後心房細動群は非術後心房細動群と比較し、JapanSCOREで算出された死亡率や合併症発生率の予測値が有意に高値であったが、EuroSCORE IIやSTS scoreは有意な差が認められなかった。Receiver Operating Characteristic曲線によりリスク解析モデルの術後心房細動予測能を評価するとJapanSCOREで算出された死亡率予測値が最もArea Under the Curveが高値であった。

【結語】JapanSCOREは心臓血管外科術後心房細動を予測する可能性がある。

### 【はじめに】

心房細動は臨床上、遭遇する頻度の高い一般的な不整脈である<sup>1)</sup>。一方で、術後心房細動は、周術期に初めて診断された心房細動と定義され、心臓血管外科手術後の20-50%に認められる<sup>2)</sup>。術後心房細動は、術後の血行動態の不安定化や、脳卒中リスクや腎不全・呼吸不全のリスク増加につながり、術後の集中治療室 (Intensive Care Unit: ICU) 滞在期間や入院期間を延長させると報告されている<sup>3),4)</sup>。さらに、最近では、術後心房細動は入院中だけでなく、退院後長期間にわたる心不全入院や脳血管イベント、心血管死・全死亡に

おいても独立した危険因子となることが報告されており、一過性の経過観察可能な合併症ではない可能性が報告され、注目を集めている<sup>5),6)</sup>。術後心房細動のリスク因子としては高齢、男性、肥満、心収縮能低下などが挙げられている<sup>7),8)</sup>が、発症を予測するリスクスコアについては確立されたものがない。

一方で、心臓血管外科手術の際には、JapanSCORE<sup>9)-11)</sup>、STS (the Society of Thoracic Surgeons) score<sup>12)</sup>、EuroSCORE II<sup>13)</sup>といったリスク解析モデルを用いて術後の死亡率や合併症発生率の予測値を算出することが可能である。これらの予測値を用いることで手術におけるリスク層別化が可能となり、手術適応の検討や周術期管理、患者へのインフォームドコンセントなどにお

いて広く用いられている。

### 【目的】

筆者らは、前述のリスク解析モデルであるJapanSCOREやSTS score, EuroSCORE IIを用いて、術後心房細動の発症を予測できないかと考え、各リスク解析モデルの術後心房細動予測能を検証することを目的として本研究を開始した。

### 【方法】

2020年5月から2022年11月に、大分大学医学部附属病院および敬和会大分岡病院の2施設の心臓血管外科で、予定された開胸手術を受けた274症例を対象として前向きに解析を行った。これらの症例のうち、術前に心房細動や心房頻拍、心房粗動といった上室性不整脈が指摘されている患者やペースメーカー調律の患者72症例を除外した。さらに、全身状態不良症例や心房細動発症に寄与する可能性のある左房圧上昇症例を除外すべく、開胸手術の既往がある11症例、末期腎不全 (estimated glomerular filtration rate : eGFR < 15 mL/min) および維持透析中の17症例、僧帽弁手術を施行された25症例を除外した。最後に、データの欠損によりリスク解析モデルによるリスクの算出ができなかった2症例を除外し、最終的に147症例を対象とした。術後心房細動は、術後に装着したモニター心電図や12誘導心電図検査で30秒以上持続する心房細動波形が記録されたものと定義した。術後の合併症はJapanSCOREやSTS scoreで定義されている①再開胸手術、②新規に必要なとされた透析、③深部感染症、④24時間以上の長期挿管の複合とした。本研究はヘルシンキ宣言に基づくものであり、大分大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得て (承認番号 : 1797)、大学病院医療情報ネットワーク (University Hospital Medical Information Network : UMIN) 臨床試験に登録されている (UMIN000042229)。また、対象症例はすべて書面による説明を行い、同意が得られている。

連続変数はShapiro-Wilk検定を用いて分布の

正規性を評価し、Student' t 検定あるいはMann-Whitney U検定を用いて解析した。全データは正規分布するものを平均値 ± 標準偏差 (standard deviation : SD)、しないものは中央値 (四分位範囲) で示した。カテゴリカル係数の比較にはカイ二乗検定あるいはフィッシャーの直接確立検定を行った。各種リスク解析モデルの術後心房細動発症予測能の評価にはROC (Receiver Operating Characteristic) 曲線を用いてAUC (Area Under the Curve) やカットオフ値を算出した。術後心房細動発症のリスク因子の同定のために、名義ロジスティック解析を用いて単変量および多変量解析を行った。結果はオッズ比 (Odds ratio : OR) と95%信頼区間 (confidence interval : CI) で示した。統計学的有意差は $P < 0.05$ とした。すべての統計解析はSPSS統計ソフト (version 25.0; Cary, NC, USA) またはGraphPad Prism (version 9.5.1; Boston, MA, USA) を用いて行った。

### 【結果】

対象患者は男性が101症例 (68.7%) 含まれ、平均年齢は $68.7 \pm 11.6$ 歳であった。術後心房細動は52症例 (35.4%) に認められた。術後心房細動は主に術後2日目に認められ、中央値は3日であった。また、術後心房細動の持続時間の中央値は $298.0 \pm 574.1$ 分であった。

術後心房細動群と非術後心房細動群の患者背景の比較についての詳細は表1に記載した。術前の患者背景としては、術後心房細動群は非術後心房細動群と比較して有意に高齢で ( $74.0 [69.3-77.8]$  vs.  $70.0 [60.0-75.0]$  歳,  $P = 0.006$ )、脳梗塞の既往を持つ患者が多く ( $9 [17.3\%]$  vs.  $4 [4.2\%]$ ,  $P = 0.01$ )、ヘモグロビン値が低値 ( $13.0 \pm 1.9$  vs.  $13.7 \pm 1.7$  mg/dL,  $P = 0.02$ ) であった。手術の術式については、術後心房細動群では胸部大動脈手術症例が多く含まれており ( $24 [46.2\%]$  vs.  $23 [24.2\%]$ ,  $P = 0.006$ )、逆に冠動脈バイパス手術症例の割合が低かった ( $22 [42.3\%]$  vs.  $57 [60.0\%]$ ,  $P = 0.04$ )。手

術時間は術後心房細動群で有意に長かった (377 [310–467] vs. 336 [277–402] 分,  $P = 0.01$ ). 体外循環時間 (165 [0–213] vs. 131 [0–193] 分,  $P = 0.17$ ) や出血量 (610 [400–120] vs. 715 [530–1282] ml,  $P = 0.11$ ) については2群間で有意な差は認めなかった. JapanSCOREやSTS scoreで定義されている術後合併症の発症割合については術後心房細動群で有意に高率であった (15 [28.8%] vs. 14 [14.7%],  $P = 0.04$ ). なお, 術後死亡症例は今回の対象患者では0例であった. 術後のICU滞在期間については2群間で有意な差は認められなかったものの, (3 [2–5] vs. 2 [2–4] 日,  $P = 0.13$ ) 術後退院までの期間は術後心房細動群で有意に長かった (26 [21–33] vs. 22 [19–27] 日,  $P = 0.001$ ).

術前のリスク解析モデルについては, JapanSCOREで算出された死亡率 (2.80 [1.73–5.03] vs. 1.70 [0.90–3.30] %,  $P = 0.001$ ), および合併症発生率の予測値 (15.40 [11.20–22.88] vs. 10.30 [8.10–19.00] %,  $P = 0.005$ ) についてはいずれも術後心房細動群で有意に高値であった (図1 A, B). 一方, EuroSCORE IIで算出された死亡率 (2.04 [1.39–4.17] vs. 1.64 [1.00–3.34] %,  $P = 0.08$ ) や, STS scoreで算出された死亡率 (1.40 [0.87–2.55] vs. 1.44 [0.82–2.28] %,  $P = 0.93$ ) および合併症発生率 (10.25 [8.76–13.63] vs. 10.38 [7.81–14.97] %,  $P = 0.80$ ) の予測値はいずれも術後心房細動群・非術後心房細動群で有意な差は認められなかった (図1 C, D, E). また, ROC曲線を用いて算出したAUCについては, JapanSCOREで算出された死亡率の予測値はAUC 0.66, 合併症発生率の予測値はAUC 0.64であった (図2 A, B). EuroSCORE IIで算出された死亡率の予測値はAUC 0.59, STS scoreで算出された死亡率および合併症発生率の予測値はそれぞれ0.50, 0.48であった (図2 C, D, E). この中で最もAUCが大きかったJapanSCOREで算出された死亡率のカットオフ値はROC曲線から1.85%と算出され, そのカットオフ値をもとにJapanSCORE高値群

( $n = 79$ , JapanSCORE死亡率 $\geq 1.85\%$ ) とJapanSCORE低値群 ( $n = 68$ , JapanSCORE死亡率 $< 1.85\%$ ) に分類すると, JapanSCORE高値群で術後心房細動の発症割合が有意に高かった (38 [48.1%] vs. 14 [20.6%],  $P = 0.001$ ).

さらに, 名義ロジスティック解析を用いて, 術後心房細動に関わる術前の患者背景について, 単変量解析および多変量解析を行ったところ (表2), 単変量解析では年齢 (OR 1.04, 95% CI: 1.01–1.08,  $P = 0.02$ ), 脳梗塞の既往 (OR 4.76, 95% CI: 1.39–16.32,  $P = 0.01$ ), ヘモグロビン値 (OR 0.80, 95% CI: 0.65–0.97,  $P = 0.02$ ), そしてJapanSCORE高値群 (OR 3.56, 95% CI: 1.71–7.46,  $P = 0.001$ ) が術後心房細動の発症のリスク因子となる可能性が示された. それらの因子について多変量解析を行ったところ, 脳梗塞の既往 (OR 6.92, 95% CI: 1.85–25.90,  $P = 0.004$ ) およびJapanSCORE高値群 (OR 3.47, 95% CI: 1.51–7.99,  $P = 0.004$ ) のみが術後心房細動の発症に関わるリスク因子となる可能性が示された.

### 【考察】

本研究の結果を以下にまとめる.

- ①術後心房細動は全体の35.4%に認められ, 高齢患者, 脳梗塞の既往がある患者, ヘモグロビン値が低い患者, 胸部大動脈手術を施行された患者, 手術時間が長い患者に多く認められた.
- ②術後心房細動群では, JapanSCOREやSTS scoreで定義されている術後合併症の発現割合が多く, 術後の入院期間が延長していた.
- ③各種リスク解析モデルの中では, JapanSCOREにより算出された死亡率および合併症発生率の予測値は術後心房細動群で有意に高値であったが, EuroSCORE IIやSTS scoreの予測値は術後心房細動群・非術後心房細動群で有意な差は認めなかった. また, ROC曲線を用いて算出したAUCの値はJapanSCOREにより算出された死亡率の予測値が最も高値であった. 同様にROC曲線を用いて算出したJapanSCOREの死亡率予測値の

カットオフ値を用いて全体を2群に分けると、JapanSCORE高値群は術後心房細動発症の予測因子となる可能性が示された。

以上から、術後心房細動は患者の術後経過の増悪につながる合併症であり、JapanSCOREがその術後心房細動の発症を予測しうる可能性が示唆された。

各種リスク解析モデルの特徴や差異を表3に記す。EuroSCORE IIは時代によって変化する手術の術式や成績に対応しながら、EuroSCORE, logistic EuroSCOREを経て2012年に現在のリスク解析モデルが構築された。世界154施設の手術成績を基準としたリスク解析モデルである。他のリスク解析モデルと比較して、患者背景の入力項目が簡易的であり、術式を問わずリスク算出が可能である一方、算出できるのは死亡率のみである。STS scoreは米国の胸部外科医による団体であるSTSが提唱したリスク解析モデルであり、アメリカとカナダの施設の臨床データベース（ACSD: Adult Cardiac Surgery Database）を基礎としている。リスクの算出については冠動脈バイパス術と弁膜症手術に対してのリスク算出が可能であるが、胸部大動脈手術についてのリスク算出ができない。入力項目は65項目とリスク解析モデルの中では最多であり、術後の死亡率と合併症発生率の算出が可能である。JapanSCOREは日本成人心臓血管外科手術データベースを用いたリスク解析モデルである。リスクの算出については冠動脈バイパス術、弁膜症手術、胸部大動脈手術についてのリスク算出が可能である。リスク因子の項目数については、冠動脈バイパス術が21項目、弁膜症手術が15項目、胸部大動脈手術が27項目であり、STS scoreと同様に死亡率と合併症発生率の算出が可能である。術後の合併症の定義は、STS scoreもJapanSCOREも同様で、再手術、新規に必要な透析、深部感染症、脳卒中、24時間以上の長期気管挿管の複合である。いずれのリスク解析モデルにおいても、術前の患者背景を入力すると、術後の死亡率や合併症発生率の予測

値が自動で算出されるが、算出方法は明らかにされておらず、リスクの重みづけについては不明である。

本研究の結果では、各リスク解析モデルの中で、JapanSCOREが最も術後心房細動の発症予測に有用である可能性が示唆された。EuroSCORE IIやSTS scoreよりもJapanSCOREで術後心房細動の予測能が高かった要因としては、まずは算出可能な手術術式による差が考えられる。本研究の結果においては術後心房細動群で胸部大動脈手術の割合が多かった。リスク解析モデルにおいては、EuroSCORE IIとJapanSCOREは胸部大動脈手術のリスク算出が可能であるが、STS scoreは胸部大動脈手術のリスク算出ができず、ハイリスク症例についての評価が不十分となった点が、術後心房細動の発症予測に不十分であった理由として挙げられる。また、本邦における心臓血管外科術後の予後予測には海外のデータベースを基にしたリスク解析モデルよりも日本の手術成績に則したJapanSCOREが有用であったという報告が散見される<sup>14),15)</sup>。本研究も日本国内の2施設を対象とした研究であり、術後の患者予後にかかわる因子である術後合併症の発症予測に、日本の手術成績をもとにしたJapanSCOREが有用であった可能性がある。

術後心房細動は短期間で洞調律に復帰する場合も多いため、一過性の合併症として経過観察されることが多いものの、本研究の結果でも示した通り、術後の短期予後の増悪につながる事が報告されている<sup>3)</sup>。また、本研究の結果と同様に患者の入院期間を延長させることで、医療コストの増大（海外で平均10,000アメリカドル）につながるといわれている<sup>16)</sup>。さらに、近年では術後の短期予後のみならず、長期の心血管イベントや死亡率の増加との関連が報告されており、予後良好な一過性の合併症ではない可能性に注目が集まっている。

術後心房細動の予防については、欧州のガイドラインにおいて、心臓手術の術前にアミオダロンあるいはβ遮断薬の予防投与が全例に推奨されて

いる<sup>2)</sup>。しかしながら、現行の日本のガイドラインには術後心房細動の記載はなく、薬剤の適応や副作用の観点なども考慮して、予防投与はされていないのが現状である。本研究の結果は、術前のリスク解析モデルを用いて術後心房細動のハイリスク症例を抽出し、適切な患者に適切な予防投与を行うことで、術後心房細動を予防し、術後短期・長期の合併症予防や生命予後の改善につながる可能性を秘めている。

### 【結語】

各種リスク解析モデルのうち、JapanSCOREが術後心房細動の発症予測に最も有用であった。今後はさらに症例数を増やし、より予測能の高いカットオフ値を算出することで、術後心房細動の予測・予防という新たな治療戦略を確立し、患者の短期および長期予後の改善に寄与したい。

- 1) Alan S. Go, M.E.M.H., MD, MPH; Kathleen A. Phillips, BA; YuChiao Chang, PhD; Lori E. Henault, MPH; Joe V. Selby, MD, MPH; Daniel E. Singer, MD, *Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study*<-jcc10004.pdf>. JAMA, 2001. 285 (18) : p. 2370-2375.
- 2) Hindricks, G., et al., *2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) : The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC*. Eur Heart J, 2021. 42 (5) : p. 373-498.
- 3) Dobrev, D., et al., *Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management*. Nat Rev Cardiol, 2019. 16 (7) : p. 417-436.
- 4) Mathew, J.P., et al., *A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery*. JAMA, 2004. 291 (14) : p. 1720-1729.
- 5) Goyal, P., et al., *Post-operative atrial fibrillation and risk of heart failure hospitalization*. Eur Heart J, 2022. 43 (31) : p. 2971-2980.
- 6) Benedetto, U., et al., *Postoperative atrial fibrillation and long-term risk of stroke after isolated coronary artery bypass graft surgery*. Circulation, 2020. 142 (14) : p. 1320-1329.
- 7) Kosmidou, I., et al., *New-Onset Atrial Fibrillation After PCI or CABG for Left Main Disease: The EXCEL Trial*. J Am Coll Cardiol, 2018. 71 (7) : p. 739-748.
- 8) Echahidi, N., et al., *Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery*. J Am Coll Cardiol, 2008. 51 (8) : p. 793-801.
- 9) Motomura, N., et al., *First report on 30-day and operative mortality in risk model of isolated coronary artery bypass grafting in Japan*. Ann Thorac Surg, 2008. 86 (6) : p. 1866-1872.
- 10) Motomura, N., et al., *Risk model of thoracic aortic surgery in 4707 cases from a nationwide single-race population through a web-based data entry system: the first report of 30-day and 30-day operative outcome risk models for thoracic aortic surgery*. Circulation, 2008. 118 (14 Suppl) : p. S153-S159.
- 11) Motomura, N., et al., *Risk model of valve surgery in Japan using the Japan Adult Cardiovascular Surgery Database*. J Heart Valve Dis, 2010. 19 (6) : p. 684-691.
- 12) O'Brien, S.M., et al., *The society of thoracic surgeons 2018 adult cardiac surgery risk models: Part 2-statistical methods and results*. Ann Thorac Surg, 2018. 105 (5) : p. 1419-1428.
- 13) Nashef, S.A., et al., *EuroSCORE II*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012. 41 (4) : p. 734-44; discussion 744-5.
- 14) Yamaoka, H., et al., *Comparison of modern risk scores in predicting operative mortality for patients undergoing aortic valve replacement for aortic stenosis*. J Cardiol, 2016. 68 (2) : p. 135-40.
- 15) Nobuhiro Umehara, S.S., Hiroyuki Tsukui, Kenji Yamazaki, *Usefulness of JapanSCORE? Comparative Study of the Usefulness of the JapanSCORE and the Logistic EuroSCORE*. 日本心臓血管外科学会誌, 2013. 42 (2) : p. 94-102.
- 16) Marilyn Hravnak, R., PhD; Leslie A. Hoffman, RN, PhD; Melissa I. Saul, MS; Thomas G. Zullo, PhD; Gayle R. Whitman, RN, PhD, *Resource Utilization Related to Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Grafting*. American Journal of Critical Care, 2002. 11 (3) : p. 228-238.



図1.

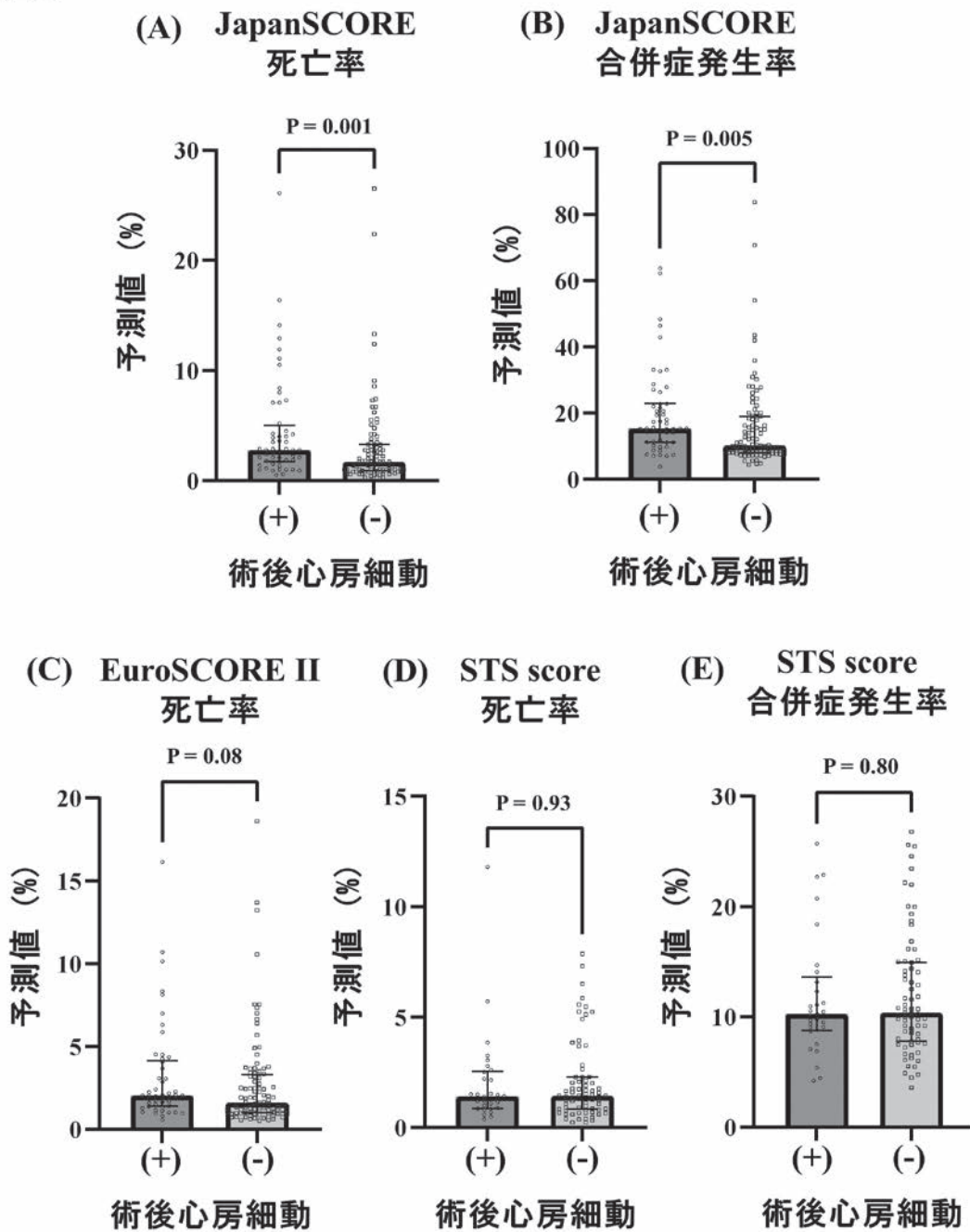


図1. 術後心房細動群・非術後心房細動群において各種リスク解析モデルにより算出された死亡率および合併症発生率の予測値の差

JapanSCOREで算出された死亡率 (A) および合併症発生率 (B) の予測値は術後心房細動群で有意に高値であった。一方、EuroSCORE IIで算出された死亡率 (C) や、STS scoreで算出された死亡率 (D) および合併症発生率 (E) の予測値は2群間で有意な差は認められなかった。

STS = the Society of Thoracic Surgeons

図2.

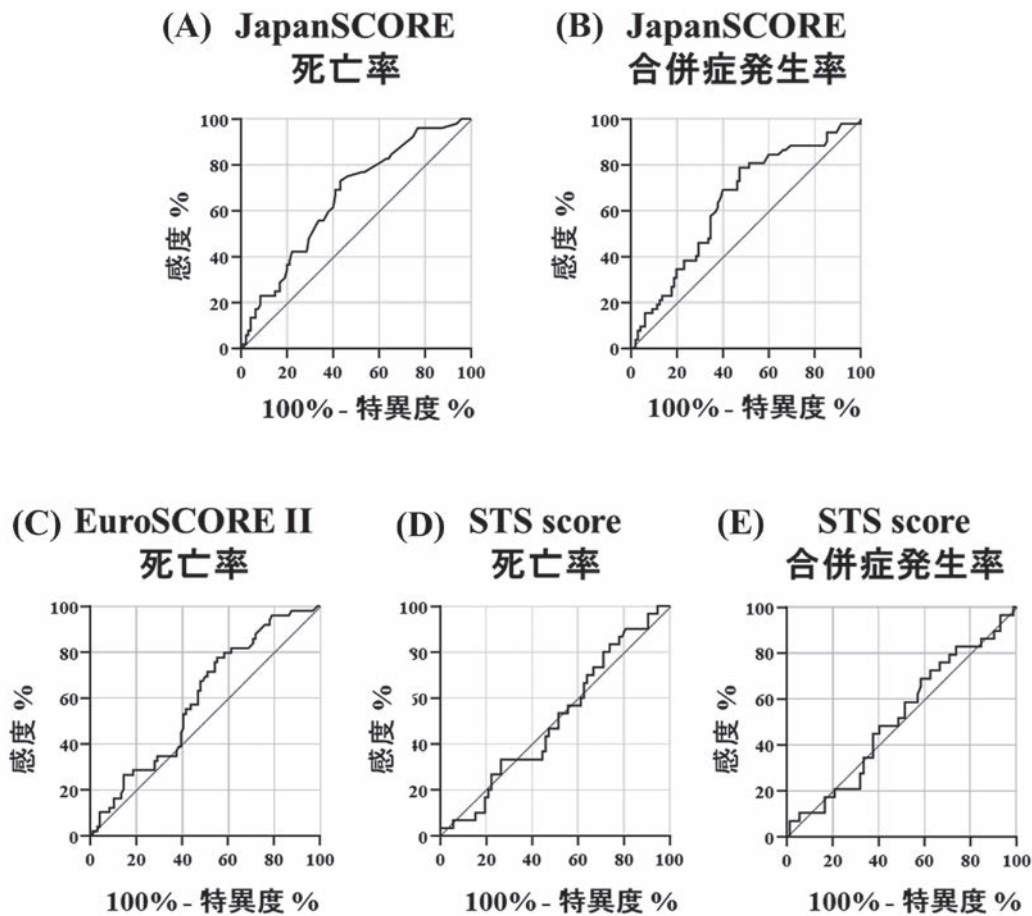


図2. 各種リスク解析モデルにおける術後心房細動の予測能の評価

ROC曲線を用いて各種リスク解析モデルにおける術後心房細動の予測能を評価した。JapanSCOREで算出された死亡率 (A) の予測値が最もAUCが大きく0.66 (カットオフ値 1.85%) であった。JapanSCOREで算出された合併症発生率 (B)、EuroSCORE IIで算出された死亡率 (C)、STS scoreで算出された死亡率 (D) および合併症発生率 (E) の予測値のAUCとカットオフ値はそれぞれ0.64 (カットオフ値 11.50%), 0.59 (カットオフ値 1.38%), 0.50 (カットオフ値 0.84%), 0.48 (カットオフ値 8.70%) であった。

AUC = Area Under the Curve; ROC = Receiver Operating Characteristic; STS = the Society of Thoracic Surgeons

表1. 術後心房細動群・非術後心房細動群の患者背景

	術後心房細動群 (n = 52)	非術後心房細動群 (n = 95)	P値
年齢 (歳)	74.0 (69.3–77.8)	70.0 (60.0–75.0)	0.006
性別, 男性	34 (65.4%)	67 (70.5%)	0.52
身長 (cm)	159.9 ± 9.1	161.5 ± 10.1	0.35
体重 (kg)	58.1 (50.0–69.5)	58.7 (52.9–68.0)	0.57
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.3 (20.7–25.7)	23.2 (20.4–25.9)	0.85
既往歴・基礎疾患			
高血圧症	44 (84.6%)	72 (75.8%)	0.21
糖尿病	18 (34.6%)	40 (42.1%)	0.37
心不全	16 (30.8%)	29 (30.5%)	0.98
脳梗塞	9 (17.3%)	4 (4.2%)	0.01
CHADS2スコア			0.09
0	5 (9.6%)	8 (8.4%)	
1	9 (17.3%)	26 (27.4%)	
2	16 (30.8%)	39 (41.1%)	
3–5	22 (42.3%)	22 (23.2%)	
内服薬			
ACE-i / ARB / ARNI	34 (63.5%)	59 (62.1%)	0.87
β遮断薬	19 (36.5%)	35 (36.8%)	0.97
血液生化学検査			
CRP (mg/dL)	0.09 (0.03–0.28)	0.09 (0.04–0.29)	0.79
クレアチニン (mg/dL)	0.88 (0.66–1.17)	0.84 (0.69–1.03)	0.34
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	62.9 (47.9–74.1)	65.4 (52.1–80.0)	0.20
HbA1c (%)	6.0 (5.6–6.4)	6.1 (5.8–6.8)	0.08
白血球 (/μL)	5845 (5102–6630)	6080 (5000–7360)	0.39
ヘモグロビン (g/dL)	13.0 ± 1.9	13.7 ± 1.7	0.02
NT-proBNP (pg/mL) n = 120	317.0 (123.0–965.5)	269.0 (86.2–1029.0)	0.32
BNP (pg/mL) n = 24	33.5 (19.2–415.2)	47.9 (23.5–124.2)	0.92
心エコー図検査			
左室収縮能 (EF) (%)	64.1 (46.2–72.3)	61.5 (48.5–68.9)	0.30
左房径 (mm)	38.4 ± 7.4	37.1 ± 6.4	0.29
手術術式			
胸部大動脈手術	24 (46.2)	23 (24.2)	0.006
大動脈弁置換術	21 (40.4)	32 (33.7)	0.42
冠動脈バイパス術	22 (42.3)	57 (60.0)	0.04
複合手術	15 (11.7)	18 (18.9)	0.17
手術関連項目			
手術時間 (分)	377 (310–467)	336 (277–402)	0.01
体外循環時間 (分)	165 (0–213)	131 (0–193)	0.17
出血量 (mL)	610 (400–1120)	715 (530–1282)	0.11
術後経過			
術後入院期間 (日)	26 (21–33)	22 (19–27)	0.001
ICU滞在期間 (日)	3 (2–5)	2 (2–4)	0.13
術後合併症	15 (28.8%)	14 (14.7%)	0.04

結果は平均値 ± 標準偏差, 中央値 (標準偏差), あるいは症例数 (%) で記載した。

ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin- II receptor blocker; ARNI = angiotensin receptor neprilysin inhibitor; BMI = Body mass index; BNP = B-type natriuretic peptide; CRP = C-reactive protein, EF = Ejection fraction; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HbA1c = hemoglobin A1c; ICU = intensive care unit; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

表2. 名義ロジスティック解析による術後心房細動発症のリスク因子の検証

	単変量解析		多変量解析	
	オッズ比 (95% CI)	P値	オッズ比 (95% CI)	P値
年齢 (歳)	1.04 (1.01–1.08)	0.02	1.01 (0.97–1.06)	0.56
性別 (男性)	1.27 (0.62–2.60)	0.52		
身長 (cm)	0.98 (0.95–1.02)	0.35		
体重 (kg)	0.998 (0.97–1.03)	0.80		
BMI	1.01 (0.92–1.11)	0.77		
既往歴・基礎疾患				
高血圧症	1.76 (0.72–4.27)	0.21		
糖尿病	0.73 (0.36–1.47)	0.38		
心不全	1.01 (0.49–2.11)	0.98		
脳梗塞	4.76 (1.39–16.32)	0.01	6.92 (1.85–25.90)	0.004
内服薬				
ACE-i/ARB/ARNI	1.06 (0.53–2.14)	0.87		
β遮断薬	0.99 (0.49–1.99)	0.97		
血液生化学検査				
CRP (mg/dL)	0.98 (0.73–1.31)	0.88		
Cre (mg/dl)	1.26 (0.48–3.30)	0.64		
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	0.99 (0.97–1.002)	0.09		
HbA1c (%)	0.68 (0.43–1.05)	0.08		
白血球 (/μL)	0.85 (0.70–1.05)	0.13		
ヘモグロビン (g/dL)	0.80 (0.65–0.97)	0.02	0.82 (0.65–1.02)	0.08
NT-proBNP 10× (pg/mL)	1.001 (0.999–1.003)	0.41		
BNP (pg/mL)	1.003 (0.998–1.01)	0.24		
心エコー図検査				
左室収縮能 (EF) (%)	1.01 (0.99–1.03)	0.45		
左房径 (mm)	1.03 (0.98–1.08)	0.27		
JapanSCORE高値群	3.56 (1.71–7.46)	0.001	3.47 (1.51–7.99)	0.004

ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin-II receptor blocker; ARNI = angiotensin receptor neprilysin inhibitor; BMI = Body mass index; BNP = B-type natriuretic peptide; CRP = C-reactive protein, EF = Ejection fraction; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HbA1c = hemoglobin A1c; ICU = intensive care unit; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

表3. 各種リスク解析モデルの特徴

	EuroSCORE II	STS score	JapanSCORE
評価項目	死亡率	死亡率 合併症発生率	死亡率 合併症発生率
データベース	Cardiac surgical units worldwide (世界 154施設)	Adult Cardiac Surgery Database (アメリカ, カナダ)	日本成人心臓血管 外科手術データベース
手術内容	全手術	冠動脈バイパス術 弁膜症手術	冠動脈バイパス術 弁膜症手術 胸部大動脈手術
リスク因子の項目数	45項目	65項目	15-27項目 (術式による)

STS = the Society of Thoracic Surgeons

## フィラグリンをノックダウンした3次元培養表皮のアルカリ刺激後変化

酒井 貴史 (さかい たかし)・波多野 豊 (はたの ゆたか)\*

大分大学医学部皮膚科学講座

\*：大分県医師会員

### 要旨

フィラグリンは表皮角化細胞の分化に伴って発現が増強する分子で、皮膚の生理学に深く関わっている。以前、我々は動物実験でフィラグリンが角層pHの恒常性機能に関与している可能性を見出した。しかしながら、フィラグリンと角層pH恒常性機能との関連は未だ十分に解明されていない。本研究では、正常ヒト表皮角化細胞を用いた細胞培養実験で、フィラグリンと角層pH恒常性機能との関連を検証した。まず、siRNAで正常ヒト表皮角化細胞のフィラグリンをノックダウンし、同細胞で3次元培養表皮を作製した。コントロール群とノックダウン群の群間で、3次元培養表皮の形態学的な差異は認めなかった。次に、作製した3次元培養表皮に対して、2度、外的アルカリ刺激を加え、刺激を加える前後で、TEWL（経表皮水分蒸散量）を測定した。アルカリ刺激前、刺激後のTEWL測定値について、フィラグリンをノックダウンした培養表皮群における共通した変化は確認できなかった。

### はじめに

フィラグリン (Filaggrin) は表皮角化細胞の分化に伴って発現する分子であり、角質細胞内におけるケラチンフィラメントの凝集に関与する、角層pHの弱酸性維持に寄与するなど、皮膚の生理学に深く関わっている。皮膚以外では、口腔粘膜にフィラグリンの発現が確認されている。そして、フィラグリンの遺伝子変異 (loss-of-function mutation) は、最も頻度の高い炎症性皮膚疾患である、アトピー性皮膚炎の発症リスクとの関連が報告されている<sup>1,2)</sup>。しかしながら、何故、フィラグリンの遺伝子変異がアトピー性皮膚炎発症に寄与するのか、その詳細な機序はまだ十分に解明されていない。我々は以前、フィラグリンの遺

伝子変異を持つマウス、flaky-tailマウスを使い、角層pHの恒常性機能を検証した<sup>3)</sup>。皮膚の最外層である角層のpHは、通常弱酸性に維持され、角層pHの上昇は皮膚炎症、皮膚バリア破壊につながる事が分かっている。そしてフィラグリンは角層の弱酸性維持に寄与していると考えられている<sup>4)</sup>。しかしながら、flaky-tailマウスは、フィラグリンの遺伝子変異を有しているにも関わらず、同マウスの角層pHは弱酸性に維持されていた。そこで我々は、定常状態の角層pHではなく、角層pHの恒常性機能、即ち、アルカリ刺激後の角層pH回復能に着目した。具体的に、flaky-tailマウスではフィラグリンの機能を代償し得る何らかの生理的機構が働き、定常状態では角層pHが弱酸性に維持されているが、角層pH上昇刺激（アルカリ刺激）が加わったときに、角層pH恒常性機能が破綻し、角層pHが上昇し続け、皮膚炎発症に至るのではないかと仮説を立て、実験を行った。

責任著者：酒井貴史, M.D., Ph.D.

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

大分大学医学部 皮膚科学講座

TEL 097-586-5882, FAX 097-586-5889

E-mail : t-sakai@oita-u.ac.jp

flaky-tail マウスでは、アルカリ刺激を加えた後の角層pH回復が、コントロールマウスに比べて、明らかに遅延していた<sup>3)</sup>。同研究成果から、我々は、フィラグリンは、角層pHの恒常性機能に関与しているのではないかと考えた。しかしながら、flaky-tailマウスは、フィラグリン以外にも遺伝子変異を有するマウスであり、角層pH回復の遅延が、フィラグリン遺伝子変異に由来するものか否かは、不明である<sup>5,6)</sup>。そこで我々は、フィラグリンをノックダウンした3次元培養表皮を作製し、外的なアルカリ刺激を加え、その後の変化を検証する研究を考案した。同研究において、フィラグリンノックダウン群でのみ、アルカリ刺激後の皮膚バリア悪化が確認された場合、フィラグリンの発現低下は角層pH上昇刺激（アルカリ刺激）に脆弱であると言える。

## 目的

本研究では、フィラグリンをノックダウンした3次元培養表皮に対して、外的なアルカリ刺激を加えた後に、3次元培養表皮のバリア機能を評価し、フィラグリンと角層pH恒常性機能との関連を調査することを目的とした。

## 方法

### フィラグリンをノックダウンした3次元培養表皮の構築

我々は、過去にフィラグリンをノックダウンした3次元培養表皮構築の実験系を確立しており、そのプロトコールに沿って今回の実験を行った<sup>7)</sup>。以下にその概要を簡単に記す。まず、正常ヒト表皮角化細胞を単層培養し、small interfering RNA (siRNA) によるフィラグリンのノックダウンを行った。コントロール用のsiRNA配列 (Cont-siRNA : scrambled control siRNA GAGUGGGU-CUGGGUCUCCCCGUAGA) と、2種のフィラグリンsiRNA配列 (*FLG*-siRNA1 : GAGGUG-GUCUGGGUCUGCUUCCAGA ; *FLG*-siRNA2 : ACAGAAAGCACAGUCAUCAUGAUAA) を使用した。siRNAの導入には、Lipofectamine<sup>TM</sup>

RNAiMAX Transfection Reagent (Thermo Fisher Scientific Inc.) を使用した。siRNAの導入から24時間後、細胞を3次元培養用の細胞ディッシュに移動させ、さらに24時間培養を行った後、細胞の上側は空気に暴露させ、細胞の下側を培養液に浸す、air-liquid interfaceの手法によって、フィラグリンをノックダウンした正常ヒト表皮角化細胞の3次元培養（重層化）を開始した。10日目まで培養を行い、その後、組織学的評価（ヘマトキシリン・エオジン染色）、ならびに、qPCRによるフィラグリンノックダウン効果を検証した。（図1）。培養プレートや各試薬、qPCRの詳細については、過去の報告通りである<sup>7)</sup>。

### 3次元培養表皮に対する外的アルカリ刺激

1,1,3,3-tetramethylguanidine (TMG) を超純水で希釈し、0.01% TMGを作製した。TMGは毒性や刺激性のないアルカリ物質として過去の研究で使用されている<sup>3,8)</sup>。0.01% TMGのpHは9.2であった。0.01% TMG : 100  $\mu$ lを3次元培養表皮上に添加し、直後に吸引した。12時間後、再度、0.01% TMG : 100  $\mu$ lを3次元培養表皮上に添加、吸引し、12時間静置した（図1）。

### TEWL (transepidermal water loss, 経表皮水分蒸散量) の測定

TEWLをバポスキャン (AS-VT100RS, アサヒバイオメッド) を利用して測定した。3次元培養プレート内にある培養表皮のTEWLを測定するために、専用のカスタムアダプターを準備、利用し、測定を行った。TEWLは皮膚バリア機能の指標の一つとして知られている<sup>3)</sup>。

### 統計解析

TEWLの測定結果に関して、Dunnett's multiple comparisons testを用いて、群間の差を検証した。

## The flow of the experiment

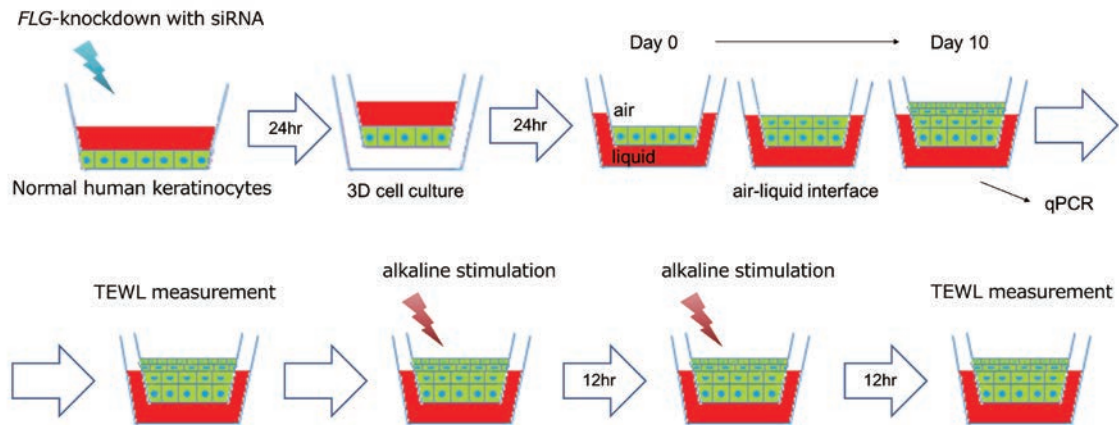


図1. 実験の流れ：正常ヒト表皮角化細胞を単層培養し，siRNAによるフィラグリンのノックダウンを行った．24時間後，細胞を3次元培養用の細胞ディッシュに移動させ，さらに24時間後，細胞の上側は空気に暴露させ，細胞の下側を培養液に浸す，air-liquid interfaceの手法によって，フィラグリンをノックダウンした正常ヒト表皮角化細胞の3次元培養を開始した．Day 10まで培養を行い，その後，形態学的評価，ならびに，qPCRによるフィラグリンノックダウン効果を検証した．次に，同3次元培養表皮に対して，アルカリ刺激を2度加え，その前後で，TEWL（経表皮水分蒸散量）の測定を行った．

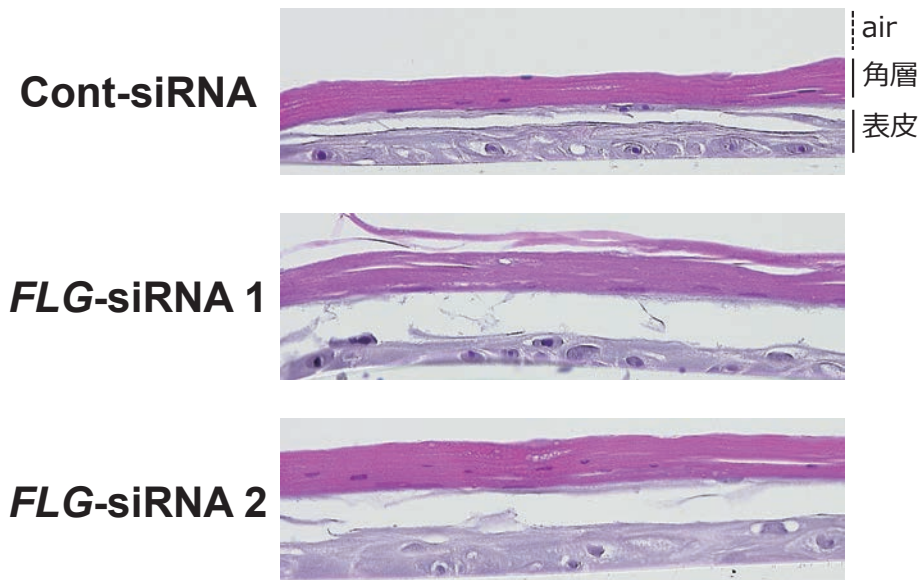


図2. フィラグリンをノックダウンした3次元培養表皮の形態学的評価：フィラグリンをノックダウンした正常ヒト表皮角化細胞を3次元培養し，10日目に形態学的（組織学的）評価を行った．染色：ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色．

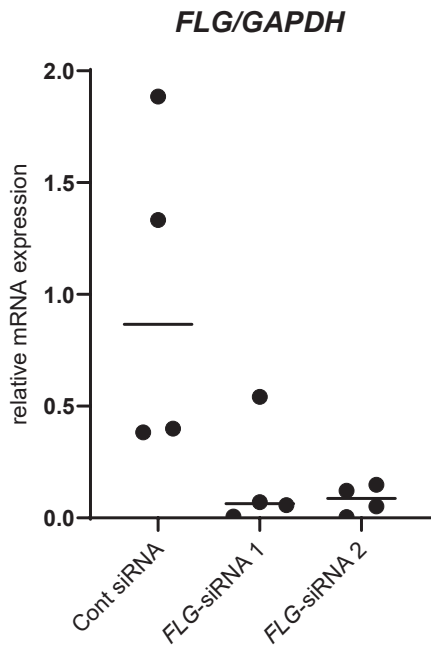


図3. 3次元培養10日目におけるフィラグリンノックダウン効果：フィラグリンをノックダウンした正常ヒト表皮角化細胞を3次元培養し、培養10日目にqPCRでフィラグリンのノックダウン効果（持続性を含む）について検証した。

### TEWL (before the alkaline stimulation)

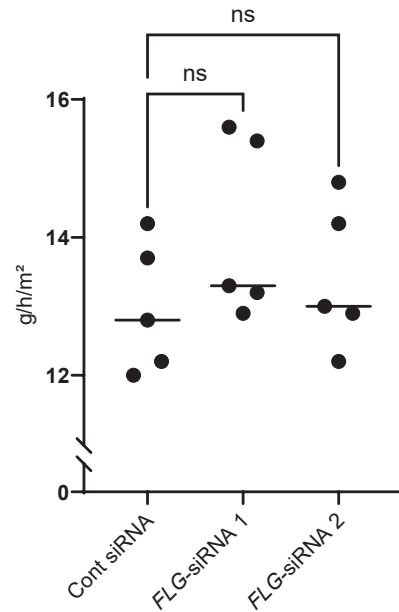


図4. フィラグリンをノックダウンした3次元培養表皮のTEWL：フィラグリンをノックダウンした正常ヒト表皮角化細胞を、air-liquid interface システムによって10日間3次元培養し、TEWL（経表皮水分蒸散量）を測定した。

### TEWL (after the alkaline stimulation)

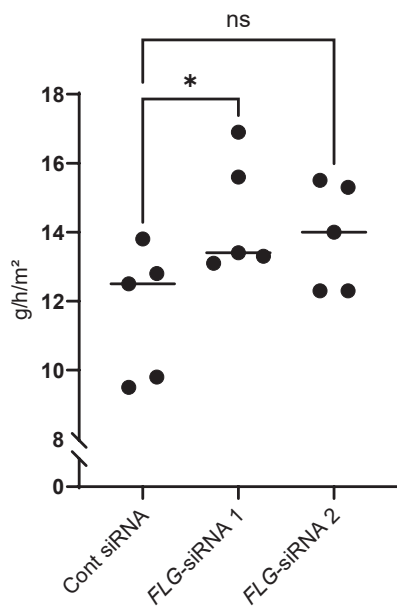


図5. フィラグリンをノックダウンした3次元培養表皮にアルカリ刺激を加えた後のTEWL：フィラグリンをノックダウンした3次元培養表皮にアルカリ刺激を加え、TEWL（経表皮水分蒸散量）を測定した。



## 結果

### フィラグリンをノックダウンした3次元培養表皮の構築

フィラグリンをノックダウンした3次元培養表皮の形態学的評価を3次元培養10日目に行った。3次元培養表皮では、表皮角化細胞の角層分化が確認された。一方で、コントロール群と、フィラグリンノックダウン群において、明らかな形態学的な差異は認めなかった(図2)。また、3次元培養表皮、培養10日目におけるフィラグリンのノックダウン効果を、qPCRで確認した。コントロール群に比べて、フィラグリンノックダウン群では、*FLG*/*GAPDH*の低下が確認された(図3)。

### 外的アルカリ刺激前後のTEWL評価

3次元培養10日目に、培養表皮のTEWLを評価したが、群間に差を認めなかった(図4)。次に、2度、培養表皮に対して外的アルカリ刺激を加えた後のTEWLを測定した。2種のsiRNAでフィラグリンをノックダウンした3次元培養表皮のうち、1種(*FLG*-siRNA1)は、コントロール群(Cont-siRNA)に比べてTEWLが上昇していたが、もう1種の配列でフィラグリンをノックダウンした培養表皮(*FLG*-siRNA2)とコントロール群(Cont-siRNA)の間には、差を認めなかった(図5)。

## 考察

今回の実験系において、アルカリ刺激前の状態では、コントロール群とフィラグリンノックダウン群との間に、TEWLの明らかな差を確認できなかった。一方で、アルカリ刺激後においては、1種類の配列でのみ(*FLG*-siRNA1)、アルカリ刺激後のTEWL上昇が認められた。しかしながら、フィラグリンをノックダウンした培養表皮群(*FLG*-siRNA1, *FLG*-siRNA2)における共通の変化は捉えられていない。同結果から、(i)フィラグリンは角層pH恒常性機能に関連していない可能性、(ii)仮説を検証するにあたり実験系の構築が不十分である可能性が、考えられる。以前

我々が行ったflaky-tailマウスの実験結果から、フィラグリンが角層pH恒常性機能に参与している可能性を推察したが、同マウスはフィラグリンのほかに、*Tmem79* (transmembrane protein 79) 変異の存在が知られており、同遺伝子変異が角層pH回復の遅延に参与していた可能性はある<sup>3,5,6)</sup>。あるいはフィラグリンと*Tmem79*、各遺伝子単独変異ではなく、ダブルミュータントによつてのみ生じている特異的な現象なのかもしれない。一方で、我々の仮説を検証するにあたり、今回の実験系が十分でない可能性はあり得る。例えば、今回、アルカリ刺激後の3次元培養表皮評価項目としてTEWLを選択したが、炎症性サイトカインのmRNA発現量や、角層pH値は、変化していた可能性がある。さらに、今回、アルカリ刺激はコントロール群を置かず、2回のみ実施した。コントロール群(例えば、pH: 4.0, pH: 7.0の試薬刺激など)を設置し、アルカリ刺激の回数を増やしていくことで、差が検出できるかもしれない。実際に、日常生活においては、アルカリ石鹸洗浄や湿疹発症など、日常的に角層pHが上昇する機会が多く存在する。また今回、アルカリ刺激後のTEWLは、フィラグリンをノックダウンした培養表皮群において、共通した変化を認めなかったものの、TEWLが上昇した群が存在した(図5)。したがって、今回の結果だけからフィラグリンと角層pH恒常性機能との関連を否定することや、フィラグリンをノックダウンした3次元培養表皮が、外的なアルカリ刺激に対して皮膚バリアの変化がないと言い切ることは出来ない。フィラグリンと角層pH恒常性機能との関連については、より詳細な調査が必要となる。フィラグリンはアトピー性皮膚炎の病態、および、皮膚生理学において重要な分子であり、今後のさらなる研究の発展が望まれる。

## 謝辞

本研究の一部は、大分大学医学部医学科学生：伊藤薫さんによって行われました。

## 文献

- 1) Stefanovic N, Irvine AD. Filaggrin and beyond: New insights into the skin barrier in atopic dermatitis and allergic diseases, from genetics to therapeutic perspectives. *Ann Allergy Asthma Immunol.* S1081-1206 (23) 01265-6, 2023.
- 2) Anna De Benedetto AD, et al. Filaggrin expression in oral, nasal, and esophageal mucosa. *J Invest Dermatol.* 128 (6) :1594-7, 2008.
- 3) Sakai T, et al. Defective maintenance of pH of stratum corneum is correlated with preferential emergence and exacerbation of atopic-dermatitis-like dermatitis in flaky-tail mice. *J Dermatol Sci.* 74 (3) :222-8, 2014.
- 4) Elias PM, et al. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol.* 121 (6) :1337-43, 2008.
- 5) Sasaki T, et al. A homozygous nonsense mutation in the gene for Tmem79, a component for the lamellar granule secretory system, produces spontaneous eczema in an experimental model of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 132 (5) :1111-1120.e4, 2013.
- 6) Saunders SP, et al. Tmem79/Matt is the mated mouse gene and is a predisposing gene for atopic dermatitis in human subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 132 (5) :1121-9, 2013.
- 7) Sakai T, et al. Knockdown of either filaggrin or loricrin increases the productions of interleukin (IL) -1 $\alpha$ , IL-8, IL-18 and granulocyte macrophage colony-stimulating factor in stratified human keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 80 (2) :158-60, 2015.
- 8) Hachem JP, et al. pH directly regulates epidermal permeability barrier homeostasis, and stratum corneum integrity/cohesion. *J Invest Dermatol.* 121 (2) :345-53, 2003.

## 食道切除胸骨後経路胃管再建における経胃管的 経腸栄養カテーテル留置術の検討

部 由貴 (しとみ ゆき)<sup>1)</sup>\*・柴田 智隆 (しばた ともたか)<sup>2) 1)</sup>・板井 勇介 (いたい ゆうすけ)<sup>2) 1)</sup>  
河野 洋平 (こうの ようへい)<sup>3) 1)</sup>\*・赤木 智徳 (あかぎ ともり)<sup>1)</sup>\*・二宮 繁生 (にのみや しばお)<sup>1)</sup>\*  
上田 貴威 (うえだ よしたけ)<sup>4) 1)</sup>\*・白下 英史 (しろした ひでふみ)<sup>1)</sup>\*・衛藤 剛 (えとう つよし)<sup>5) 1)</sup>\*  
猪股 雅史 (いのまた まさふみ)<sup>1)</sup>\*

1) 大分大学医学部消化器・小児外科学講座

2) 大分大学附属病院高度救命救急センター

3) 大分大学医学部先端がん毛髪医療開発講座；アデランス

4) 大分大学医学部総合外科・地域連携学

5) 大分大学グローバル感染症研究センター

(\*全員、大分県医師会会員)

### 要旨

【目的】食道切除胸骨後経路胃管再建時の経胃管的経腸栄養カテーテル留置術の短期成績を経腸栄養カテーテル非留置症例と比較し、その安全性・有用性を検討した。【方法】2017年2月から2023年10月までに施行した縦隔鏡下食道切除のうち、経胃管的経腸栄養カテーテル留置症例31例と経腸栄養カテーテル非留置症例45例を対象とした。患者背景・手術成績・合併症・栄養状態について評価した。カテーテルは胃管前庭部から挿入し上部空腸に留置し、腹膜外経路で固定した。【結果】経腸栄養カテーテル留置群の経腸栄養開始時期の中央値は術後1日、経口摂取開始時期の中央値は術後6日であった。カテーテル関連合併症はなく、全例で継続的使用可能であった。両群間比較で手術時間に有意差があり、術後合併症や栄養状態は同等であった。また非留置群の16例(35%)は合併症により経腸栄養管理を必要とした。【結語】経胃管的経腸栄養カテーテル留置術は安全に造設でき、早期の経腸栄養を可能にする。

### はじめに

周術期早期回復プログラムであるEnhanced recovery after surgery (ERAS) は術後の早期離床と早期経口栄養を主体とした総合的アプローチであり、食道癌手術においても有用性が示唆されている<sup>1) 4)</sup>。一方、高侵襲手術の1つである食道癌手術では、縫合不全や反回神経麻痺・肺合併症などにより、術後の早期離床と早期経口摂取が困

難なことも多い。当院では2017年2月より低侵襲手術としての縦隔鏡下食道癌手術を導入し、早期離床を目指すとともに、最近では再建経路を後縦隔から胸骨後での頸部胃管吻合に変更し、経胃管的な経腸栄養カテーテルの留置を併用してきた。これにより術後合併症の有無にかかわらず、早期に経腸栄養を開始することが可能となった。

### 目的

縦隔鏡下食道切除症例における胸骨後経路胃管再建時の経胃管的経腸栄養カテーテル留置術の短

責任著者：部 由貴

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

大分大学医学部 消化器・小児外科学講座

E-mail : yuki-mase@oita-u.ac.jp

期成績を経腸栄養カテーテル非留置症例と比較し、その安全性・有用性について検討した。

### 対象および方法

2017年2月から2023年10月までに当科で施行した縦隔鏡下食道切除93例のうち、2期的再建症例や通常空腸瘻を造設した症例を除く、経胃管的経腸栄養カテーテル留置症例31例（以下、留置群）および経腸栄養カテーテル非留置症例45例（以下、非留置群）を対象とした。検討項目は、留置群における経腸栄養開始時期・経口摂取開始時期・経腸栄養管理期間・腸瘻抜去時期をあげた。さらに両群間の比較項目は、患者背景として年齢・性別・body mass index (BMI)・喫煙歴・飲酒歴・併存症（糖尿病，呼吸器疾患，心疾患）・術前Alb 値・cStage・術前化学療法の有無を挙げ、手術成績は手術時間・出血量・合併症（肺，心合併症，手術部位感染，縫合不全，反回神経麻痺，吻合部狭窄・腸閉塞・カテーテルトラブル）・退院時Alb値・在院日数とした。

・経胃管的経腸栄養カテーテル留置術の手術手技

胸骨後経路胃管再建後に胃前庭部からKangaroo™ジェジュノストミーキットを用いてガイドワイヤーを空腸上部まで誘導し、9frカテーテルを留置する（図1A）。挿入時にカテーテルが屈曲してトライツ靭帯を通過しないことを予防するため、カテーテル挿入前に穿刺針外套より水および空気を注入すると容易にトライツを通過する。胃壁刺入部は巾着縫合をかけてStamm法でカテーテルを埋没・固定する（図1B）。上腹部小開腹創の上端部分1/3の腹膜を剥離し、腹膜外経路上腹部小開腹創の上端部分1/3の腹膜を剥離し、腹膜外経路となるように後鞘・腹直筋・前鞘・皮下にカテーテルをトンネリングさせて創外に誘導する。カテーテルの胃壁刺入部と腹壁間を剥離した腹膜で被覆固定し、小開腹創の下端2/3のみを腹壁全層閉鎖することで、経腸カテーテル刺入部を確実に腹腔内と隔離する（図1C・図2）。

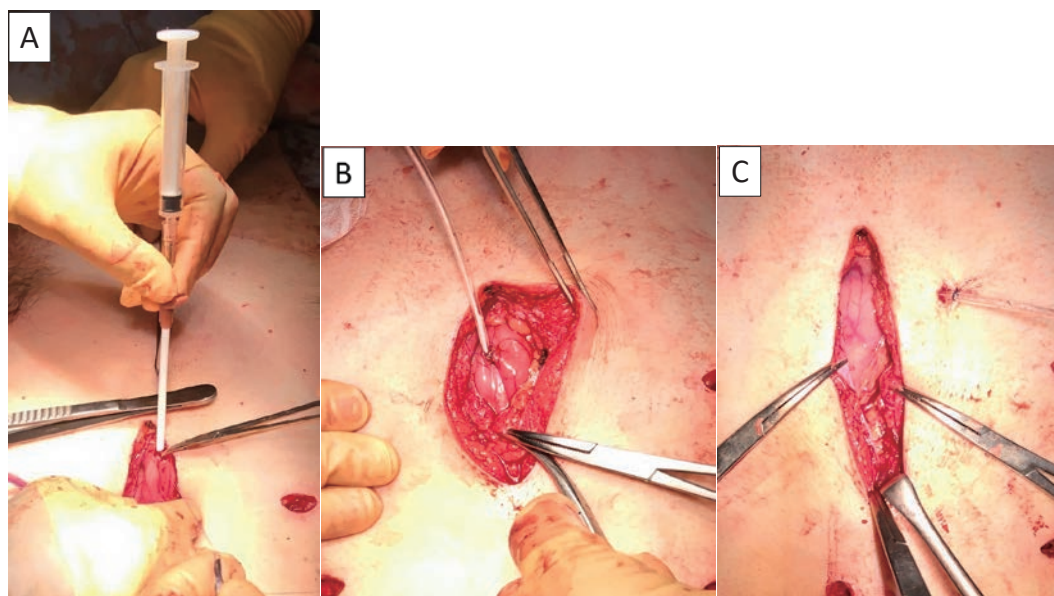


図1：経胃管的経腸栄養カテーテル挿入方法

- A) 胃管の前庭部よりキットを用いて9frチューブを空腸上部まで誘導し、留置する  
 B) 胃壁刺入部は巾着縫合をかけてStamm式でチューブを固定する  
 C) 上腹部小開腹創の上端部分より腹膜外経路となるようにチューブをトンネリングさせて創外に誘導し、チューブの胃壁刺入部と腹壁間を剥離した腹膜で被覆固定し、小開腹創の下端2/3のみを腹壁全層閉鎖する。

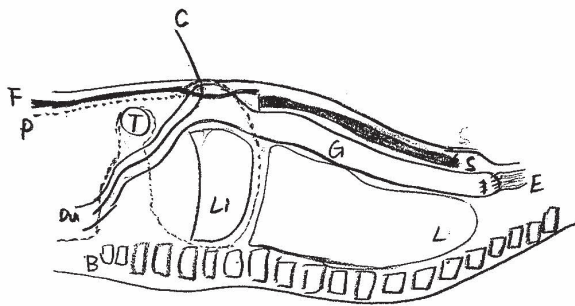


図2：経緯管的経腸栄養カテーテル経路の模式図  
胸骨後経路で挙上した胃管の前庭部に栄養カテーテルチューブを挿入し、刺入部は腹膜で被覆し皮下に留置する。

C；栄養カテーテルチューブ， F；腹直筋鞘，  
P；腹膜， S；胸骨，  
E；食道， G；胃管， Du；十二指腸，  
T；横行結腸， Li；肝臓， L；肺，  
B；脊椎

・早期経腸栄養による術後管理（当院の標準プロトコール）

術当日は人工呼吸管理で翌日抜管し，経鼻胃管を抜去する。術翌日より経腸栄養を栄養カテーテルから20ml/hで開始し，徐々に増量する。術後5日目に全身CT検査および嚥下内視鏡検査を行い，反回神経麻痺の有無および嚥下評価を行う。縫合不全や誤嚥がなければ術後6日目より経口摂取を開始する。経腸栄養は経口摂取量に応じて漸減するが，カテーテル抜去は術後1か月以降に外来で行っている。

・データ解析

JMP17ソフトウェア (SAS Institute Inc, Cary, NC) を用いて，各項目に関して中央値および比率 (%) を算出し，2群間比較は t 検定または  $\chi^2$  検定を行った。有意差は  $p < 0.05$  とした。

・倫理的配慮

本研究は，大分大学医学部倫理委員会審査で承認を受けている（承認番号：2660）。過去の症例を用いており，全症例において術前に研究および臨床報告の対象になるうることの説明を行い，包括同意を得て，倫理的配慮としている。

結果

経胃管的経腸栄養カテーテル留置症例は全て胸骨後経路再建であり，経腸栄養カテーテル非留置症例では胸骨後経路の他，後縦隔経路再建が含まれる。

当院における経胃管的経腸栄養カテーテル留置症例31例の術後経口摂取開始時期と経腸栄養管

理について表1に示す。経腸栄養開始時期の中央値1日（1-27日）および経口摂取開始時期の中央値6日（4-210日）は，当院における標準プロトコールの術後日数に一致していた。一方で経腸栄養期間の中央値は25日（2-150日）で，腸瘻抜去時期の中央値は69.5日（30-485日）であった。また全症例において経腸栄養に伴う下痢や腹痛などで注入中止となった例はみられず，栄養カテーテルによる腸閉塞やカテーテルの閉塞・感染・逸脱といったトラブル・抜去時の腹膜炎は認められなかった。

カテーテル留置群と非留置群の比較では，患者背景において年齢のみ有意差があり，body mass index (BMI)・生活歴・併存疾患・術前状態は同程度であった（表2）。手術成績の比較では，手術時間は留置群で有意に長い，出血量は差がなかった。術後合併症に関しては両群ともClavien-Dindo (CD) 分類GradeIV以上の致命的合併症や死亡は認められず，処置治療を要するGradeIIIに有意差はみられなかった。縫合不全は留置群3例（10%），非留置群10例（22%）で非留置群に多い傾向にあったが，有意差は認めなかった。両群とも腸閉塞はみられなかった。反回神経麻痺は留置群が多かった。退院時の栄養状態や在院日数は，両群間で有意差は認められなかった（表3）。

また非留置群45例のうち16例（36%）は術後縫合不全や肺炎・吻合部狭窄などにより，周術期に経鼻胃管留置ないし空腸瘻造設術を要し，経腸栄養管理が行われた。この16例の経腸栄養開始

表 1 : 術後の経口摂取開始時期と経腸栄養管理

術後日数 (日)	中央値 (範囲)	平均値
腸瘻栄養開始	1.0 (1-27)	2.06
経口摂取開始	6.0 (4-210)	15.09
経腸栄養期間	25 (5-150)	34.38
腸瘻抜去時期	69.5 (30-485)	106.17

表 2 : 患者背景

経腸栄養カテーテル		留置群 (n=31)	非留置群 (n=45)	p値
年齢 (歳)	*	73 (39-89)	65 (50-81)	<0.01
性別 (男/女)		25/6	38/7	0.57
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	*	22.5 (17.2-31.5)	22.8 (16.8-30.2)	0.77
喫煙歴 (%)		26 (84)	31 (69)	0.18
飲酒歴 (%)		23 (74)	28 (62)	0.37
併存症 (%)				
糖尿病		5 (16)	6 (22)	0.65
呼吸器疾患		3 (10)	3 (7)	0.58
心疾患		18 (58)	22 (49)	0.60
術前Alb (g/dl)	*	3.79 (2.79-4.84)	4.02 (2.38-4.64)	0.01
cStage (-/I/II/III/IV)		0/6/14/9/1	3/17/15/9/1	0.23
術前化学療法 (%)		22 (71)	24 (53)	0.13

\* 中央値 (範囲)

表 3 : 手術成績

経腸栄養カテーテル		留置群 (n=31)	非留置群 (n=45)	p値
手術時間 (分)	*	566 (392-780)	476 (323-817)	0.04
出血量 (ml)	*	200 (20-1450)	150 (30-590)	0.08
合併症 n (%)				
肺合併症		6 (19)	8 (18)	0.95
心合併症		1 (3)	1 (2)	0.75
手術部位感染		1 (3)	5 (11)	0.24
縫合不全		3 (10)	10 (22)	0.20
反回神経麻痺		17 (55)	13 (29)	0.02
吻合部狭窄		7 (23)	10 (22)	0.85
腸閉塞		0 (0)	0 (0)	-
カテーテルトラブル		0 (0)	-	-
CD分類 n				
(0/I/II/IIIa/IIIb/IV/V)		6/10/6/7/2/0/0	13/8/7/13/4/0/0	0.72
CD GradeIII n (%)		9 (29)	17 (38)	0.43
退院時Alb (g/dl)	*	3.42 (2.68-4.05)	3.34 (2.49-3.84)	0.20
在院日数 (日)	*	22 (12-299)	21 (13-322)	0.31

\* 中央値 (範囲)

時期および経口摂取開始時期の中央値は、それぞれ術後7.5日（1-25日）と24日（5-150日）であり、いずれも留置群と比較して開始時期は有意に遅かった（ $p<0.001$ ）。

## 考察

近年、食道癌におけるERASプロトコルの報告は多く、早期経口栄養が推奨される<sup>1) - 4)</sup>が、食道癌術後に特異的な問題として手術に伴う嚥下機能の低下や縫合不全により術後早期の経口摂取再開が困難な場合も多い。従って早期栄養ルートを確認する必要があり、その栄養投与経路の選択が問題となる。経静脈栄養と経腸栄養の比較では、術後合併症発生率の減少および在院日数の短縮の点で経腸栄養の有用性が報告されている<sup>2) - 3)</sup>。経腸栄養ルートとして経鼻栄養カテーテルと空腸瘻があり、両者の比較報告結果は様々である<sup>4) - 5)</sup>。経鼻栄養カテーテルは留置が簡便であり、短期留置の場合には大きな問題はないが、頻繁な逸脱や鼻咽頭不快感および肺合併症などの点から長期留置には不向きである。一方で空腸瘻は食道切除時に造設するのが一般的で、早期使用および長期留置が可能となる。しかし空腸瘻に伴う合併症（腸閉塞やカテーテル関連合併症）は1.69-38%と高頻度であり、再手術率0-2.9%・死亡率0.15-0.5%と報告されている<sup>5) - 6)</sup>。中でも再手術を要する腸閉塞は1-5.5%程度の頻度とされ、その原因は空腸瘻の腹壁固定部でのトラブルがほとんどである<sup>7) - 9)</sup>。それを回避する方法として経胃管的経腸栄養カテーテル留置の報告が近年散見される<sup>8) - 11)</sup>。経胃管的経腸栄養カテーテル留置では胃管から上部空腸まで経腸カテーテルを誘導し、胃壁刺入部を大網や腹膜で被覆して横隔膜下漿膜や肝円索を用いて腹膜外経路を作成することでカテーテルを腹壁固定しているものが多い。当院では剥離した腹膜を胃壁のカテーテル刺入部に被覆し、さらに腹直筋鞘の一部をあえて閉鎖せずに腹膜外経路を作成する工夫をしている（図2）。また胸骨後経路再建では胃管と腹壁は広範囲の面で接しており、多臓器が介在するスペースはないため、カテーテ

ル刺入部での捻転や腹壁癒着ヘルニアのリスクは少ないと考える。実際に今回我々の症例では、他の空腸瘻で報告されている感染や腸閉塞などのカテーテル関連合併症は認められず、全例で安全に使用することができた。さらに通常空腸瘻と比較して、より近位の上部空腸にカテーテル先端を留置できるため、経腸栄養に伴う下痢や消化吸収不良の問題が緩和される可能性がある。この点に関しては今後の長期的な栄養管理の比較検討が必要である。

今回の検討では当院における経腸カテーテル留置群と非留置群全体の比較を行った。患者背景で年齢に有意差を認め、留置群はより高齢である。これは縦隔鏡手術および栄養カテーテル留置の導入の時期の違いが原因と考える。つまり縦隔鏡導入当初はより併存症の少ない若年者を対象としており、手術技術の安定化に伴い、高齢者も含めた適応拡大に踏み切った経緯や近年の患者層のより高齢化が影響していると考えられる。また術後の早期栄養管理は術後肺炎のリスクも考慮すると、高齢者の方がより経腸栄養カテーテル留置を必要とする。一方で手術時間は経腸カテーテル挿入に要する時間が影響し、留置群で有意に長い結果である。最近ではカテーテル挿入時にあらかじめ穿刺針外套から水と空気を注入して上部空腸を拡張させ、さらにガイドワイヤーを使用することで容易にカテーテルを上部空腸に誘導できるように工夫している。この改善点によって手術時間はより短縮できるものと考えられる。また両群間で出血量や周術期合併症について大きな差がなく、反回神経麻痺のみに有意差を認めた。これは2017年に縦隔鏡手術を導入し、経胃管的経腸カテーテル留置を定型化したのが2021年以降であり、その間に術後5日目の嚥下内視鏡検査を必須化してきた時代背景の違いが影響したと考える。嚥下内視鏡検査では反回神経麻痺の有無が視覚的に明確となるため、無症候性の麻痺も含めてより正確な判定を行っており、以前の非留置群よりも最近の留置群での比率が高くなったといえる。

一方で、今回の検討では経腸カテーテル留置に

よる早期経腸栄養の有用性は言及できない。しかし術前と退院時のAlb中央値の差に注目すると、留置群は非留置群に比べて減少幅が少ない。これはAlbの半減期（14-21日）を考慮すると、手術侵襲に伴う一時的な術後Alb値の低下を経腸栄養継続により最小限にとどめている可能性がある。また栄養カテーテル留置群では経腸栄養使用期間の中央値（25日）が在院日数の中央値（22日）よりも長いことから、退院時に経腸栄養を併用している症例が多いことが示唆される。さらにカテーテル抜去は外来での経口摂取の程度と栄養状態で判断するため、抜去の時期の中央値（69.5日）は当院の標準プロトコール（1か月以降）よりも大幅に延長している。退院後も経腸栄養を併用していくことで、周術期のみならず長期的な栄養維持の可能性はあり、他の栄養指標での評価検討が今後の課題である。

さらにカテーテル非留置群のうち、経腸栄養管理を行うことになった16例（35%）に関しては、留置群と比較して明らかに経腸栄養・経口摂取の開始が遅れている。術後合併症が発生した場合には在院日数が延長するだけでなく、結果的に栄養路確保のための処置（経鼻胃管挿入や空腸瘻造設）を要する。再手術や患者の苦痛を避ける意味で、手術時の経胃的経腸栄養カテーテル留置はより非侵襲的かつ有用と考えられる。

## 結語

食道切除胸骨後経路胃管再建における経胃管的経腸栄養カテーテル留置術は安全に造設でき、手術後早期に経腸栄養を開始することで、効果的に患者の栄養管理に寄与する。

## 文献

- 1) Francesco P, et al : Analysis of Compliance with Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Protocol for Esophagectomy. *World J Surg* 46:2839-2847, 2022.
- 2) 佐藤弘 ほか：高齢がん患者に対する手術療法と栄養療法①食道がん手術. *日本静脈経腸栄養学会雑誌*34:76-80,2019.
- 3) 丸山道生：Chapter2 経腸栄養 周術期経腸栄養. *Patient Doctors Network (PDN) レクチャー*, 2023
- 4) Apurva A, et al: The enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol to promote recovery following esophageal cancer resection. *Surgery Today* 50:323-334,2020.
- 5) Gijs H, et al: The feeding route after esophagectomy; a review of literature. *J Thorac Dis* 9:785-791, 2017.
- 6) Myers JG ,et al: Complications of Needle Catheter Jejunostomy in 2022 Consecutive Applications. *American Journal of Surgery* 170:547-551, 1995.
- 7) 赤井俊也 ほか：食道がん手術時の空腸造設部と腹壁の間隙への小腸嵌入による腸閉塞の1例. *日腹部救急医学会誌*39:687-690,2019.
- 8) 二宮致 ほか：食道切除後縦隔胃管再建時の経胃管経腸栄養カテーテル留置法の臨床成績. *日臨外会誌*73:2484-2488,2012.
- 9) R Kawai, et al : Feeding catheter gastrostomy with the round ligament of the liver prevents mechanical bowel obstruction after esophagectomy. *Diseases of Esophagus* 30:1-8, 2017.
- 10) 洞口正志 ほか：食道切除後縦隔胃管再建時の横隔膜下壁側漿膜下,腹膜外経路経腸栄養カテーテル留置法の経験. *日農医誌*69:510-515,2021.
- 11) Tomohiko Y, at al :Feeding gastrostomy and duodenostomy using the round ligament of the liver versus conventional feeding jejunostomy after esophagectomy: a meta-analysis. *Dis Esophagus* 36:doac105, 2023.



# 大分県における過去10年間の火災死亡事故についての考察

## A Study of Fire Fatalities in Oita Prefecture over the Past 10 Years.

村田 久美 (むらた くみ)<sup>1)</sup>\*・羽野 旭陽 (はの あさひ)<sup>2)</sup>・貝森 峻 (かいもり りょう)<sup>1)</sup>  
黒木 浩二 (くろき こうじ)<sup>1)</sup>・田村 真理 (たむら まり)<sup>1)</sup>・森 晋二郎 (もり しんじろう)<sup>1)</sup>

1) 大分大学医学部 法医学講座

2) 大分大学医学部 医学科 Student Doctor

### 要旨

過去10年間に於ける大分県の法医学解剖において、火災現場で発見された遺体を抽出し、我が県における火災死亡事故の実態を調査した。方法は、全法医学解剖552件のうち、火災現場で発見された遺体109名を抽出し、その中で出火原因が他殺・放火、自殺の23名を除いた86例を調査の対象とした。その結果、大分県における火災死亡事故には以下の特徴がみられた。火災による死者数は冬に多く、発生時刻は夕方から朝方に多かった。また、火災による死亡は高齢男性に多かった。これらの結果は全国と同様であった。大分県の建物火災では全焼率が高いため、遺体が高度に損傷し、出火原因も不明であることが多かった。火災現場から発見された遺体に対して、飲酒の有無を調査することは重要と考えられた。

### 【はじめに】

火災に関連して発見された遺体は異状死体として取り扱われ、多くの場合、法医学教室で司法解剖が行われる。それは、火災発生以前に死亡し、焼死体として発見される事例を含むからである。また、全身の高度な炭化や熱傷により顔貌や身体的特徴の確認ができず、個人識別や性別判定が必要となる場合も多い。

大分県は、令和3年の人口10万人あたりの建物火災出火件数は全国19位であったが、過去、平成29年には全国2位となっている<sup>[1]</sup>。

そこで、我が県において、火災現場から発見された遺体を調査し、我が県における火災死亡事故の特徴を把握するべく、研究を行った。

### 【目的】

過去10年間に大分県で発生した火災現場で発見された遺体についてまとめ、その特徴を調査し、我が県における火災死亡事故の実態を把握する。

### 【方法】

平成25年(2013年)1月から令和4年(2022年)12月までの過去10年間に、当講座で行われた全法医学解剖552件のうち、火災現場で発見された遺体109名を抽出した。その中で、出火原因が他殺・放火、自殺の23名を除いた86事例を調査の対象とした。火災発生月別の死者数、火災発生時刻別の死者数、性別・年齢、死因・熱傷の程度、血中一酸化炭素(COHb)濃度、出火場所・火元について、検討を行った。火災の発生は、消防に通報があった時刻とした。年齢については、年少(0-14歳)、生産年齢(15-64歳)、前期高齢者(65-74歳)、後期高齢者(75歳以上)で分類した。

責任著者：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

図1

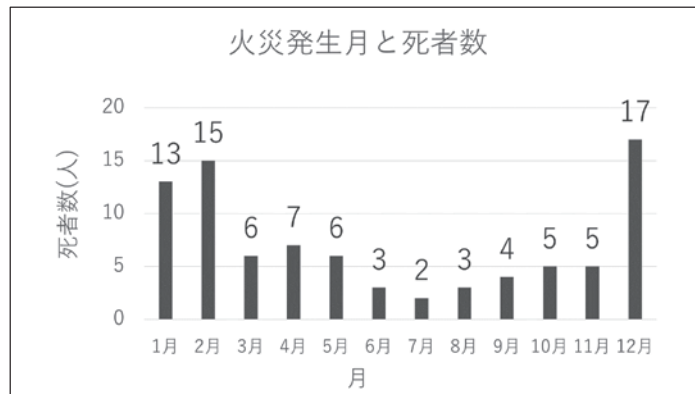


図2

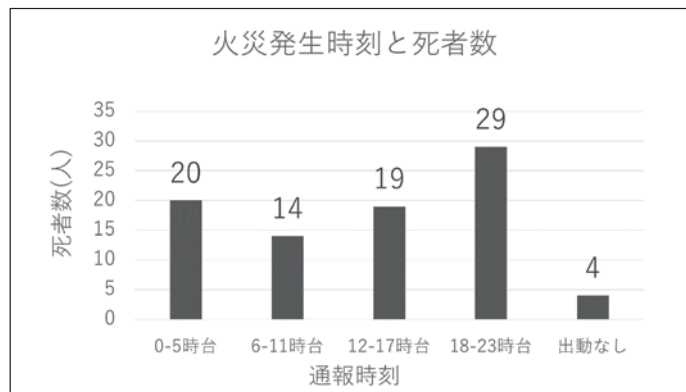


図3

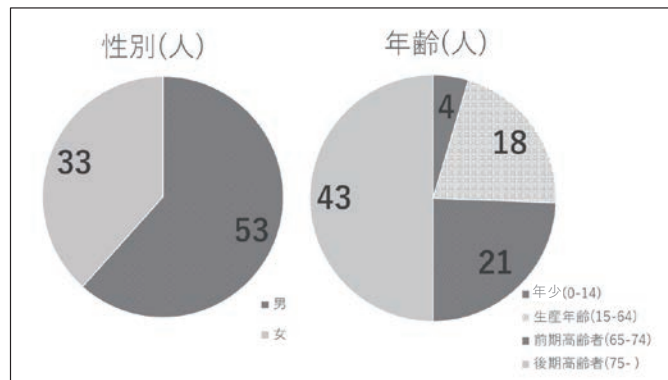


図4

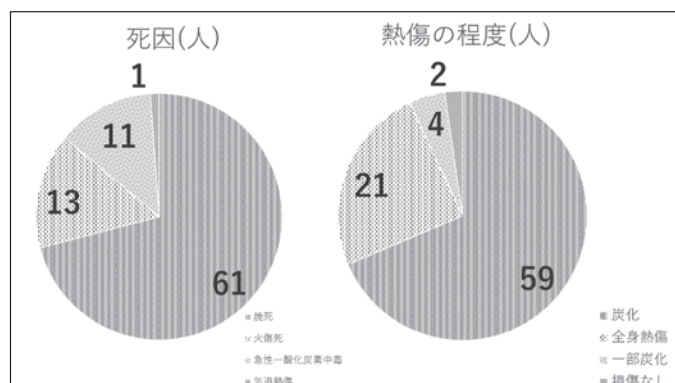
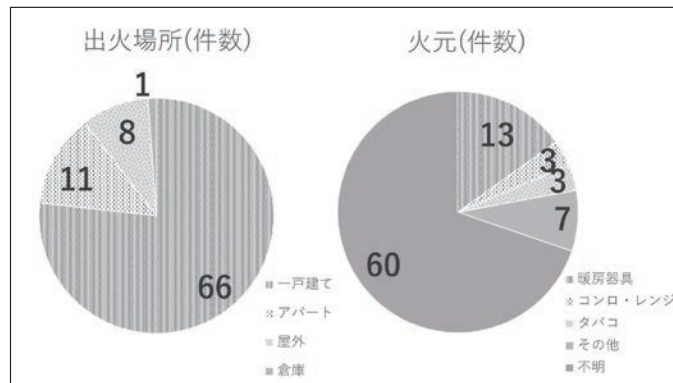


図5



図6



### 【結果】

火災による死者数が多い月は、12月、1月、2月であり、冬に多かった(図1)。発生時刻は、18-23時、0-5時に多かった。消防車が出動しなかった4件については、すべて火災ではなく、直接焼死体が発見され、発見者によって警察に通報された例であった(図2)。火災による遺体の性別は、男性53名、女性33名と男性が6割を占め、年齢については後期高齢者が43名と半数を占めた(図3)。死因は「焼死」が多く、ついで「火傷死」であった。熱傷の程度は、炭化が59名で最も多く、次いで全身熱傷21名であり、これらの高度損傷が9割を占めていた(図4)。遺体の血中一酸化炭素(COHb)濃度は、60%以上が35名と4割を占めていたが、10%以下の死亡例もみられた(図5)。出火場所は木造戸建てが一番多く65例(76%)であり、火元が特定できた中では、ストーブや石油ファンヒーターなどの暖房

器具が最も多く13例(15%)であったが、不明が60例と7割を占めていた(図6)。

### 【考察】

火災による死者数は冬に多かった。これは、全国的にも同様の傾向であり<sup>[2]</sup>、冬場は暖房器具を使用するためと考えられた。また、発生時刻は夜から朝方に多かったが、これは、ちょうど就寝時間と、起床時間に重なっていた。就寝時に火元の確認を怠った場合や、起床後に暖房器具や調理器具を使用した際のトラブルにより火災が起り、逃げ遅れて死亡につながった可能性も考えられた。

火災で亡くなった遺体は男性の高齢者が多かったが、これも過去の全国調査の報告と同様であった<sup>[2]</sup>。無職および男性の一人暮らしに該当する死者数は増加しているという分析もあり、この原因として飲酒があると考察されている<sup>[3]</sup>。国や自治体が行う住宅防火対策としては、住宅用火災

報知器の設置をすすめたり、教育現場で火遊びの危険性を啓発する等の取り組みがあるが、飲酒という個人の嗜好の問題に介入することは困難である。今回、我々の調査では、過去の解剖時に飲酒の有無について調査はしていなかった。しかし、飲酒が火災死亡事故の危険因子であることを実証するためには、今後は火災現場で発見された遺体の解剖時には、飲酒の有無を調査項目に加える必要があると考えられた。

火災現場から発見された遺体の死因は「焼死」「火傷死」「急性一酸化炭素中毒」「気道熱傷」の順に多かった。高温により体が損傷を受けることを熱傷あるいは火傷というが、熱に対する全身の影響については、①皮膚の損傷によるもの＝「火傷死」、②高温の空気を呼吸したことにより、声門を中心とした気道損傷によるもの＝「気道熱傷」、③火災時に発生した有毒ガス（特に一酸化炭素）を吸引したことによるもの＝「一酸化炭素中毒」、の3つに大別される<sup>[4]</sup>。実際の火災による死亡では、これらの種々の要因が複合して死に至っていることが多く、火災による複合的な死因をまとめて広義の「焼死」という場合が多い<sup>[5]</sup>。今回の我々の調査では「焼死」が最多であったが、解剖にて、気管内の煤と発赤の状態や、遺体のCOHb濃度などの結果を鑑みて、できるだけ忠実に死因を決定することは重要である。それは、死因別に個々の火災事例を分析することにより、対策を立てることに役立つからである。正確な死因の診断は、各犠牲者が出火建物から避難脱出できなかった理由について、避難行動、倒れるまでの経過、そのときの出火建物内での煙の充満状況などについて調査分析する際、実態解明の一助となる<sup>[6]</sup>。

また、「焼死」の法医学的診断は、生存時に高熱ないし火炎等に曝露されたことを示す所見、すなわち、遺体に生活反応が認められることが必要である<sup>[7]</sup>。前述の通り、気管から気管支内の煤や炭粉の付着、気道の浮腫や発赤、COHb濃度の上昇は生活反応に該当する。加えて、体表における熱傷についても観察し、生前の受傷か、死後の

損傷かを判断する必要がある。しかし、今回の調査で、我が県においては、火災現場から発見された遺体は、炭化もしくは全身熱傷の状態が約9割を占めていたため、生活反応の有無を判断することは非常に困難である。このように、火災死亡事故において、遺体の損傷が高度であることは、我が県の火災関連遺体の特徴と思われた。実際に、火災の程度について東京都と大分県を比較すると、令和元年の火災に関する統計にて、東京都では、全出火件数4089件であり、建物焼損数2904件、そのうち全焼は81件（2.8%）であるのに対し、大分県では全出火件数427件であり、建物焼損数300件、そのうち全焼が108件（36%）であった<sup>[8-9]</sup>。よって、県内では火災が起こると家屋が全焼してしまうことが多く、それに伴い、火災に巻き込まれたご遺体が、炭化もしくは全身熱傷の状態となり、損傷が激しくなると考えられた。

次に、火災現場で発見された遺体のCOHb濃度については、致死濃度とされている60%以上であった場合が多かったが、59.9%以下の例も48例と全体の56%であった。COHb濃度は血液中のすべてのヘモグロビンの中に占める一酸化炭素と結合したヘモグロビンの割合であり、COHb濃度は、空気中の一酸化炭素濃度と曝露時間、換気量などにより決まる。COHb濃度と、中毒症状は相関し、COHb濃度が0～30%では頭痛程度であるが、30～50%で歩行困難、昏睡、失神が起こりうる<sup>[10]</sup>。

過去に、火災による死者の死因について調査した報告では、COHb濃度が60%以下での死亡者は全体の45%であり、これらの死亡者は早期の救助と救命処置によって救命できたと予測され、救助後の早期手当に対する対策が必要と考察されている<sup>[11]</sup>。

焼死体において、COHb濃度の上昇は生活反応の1つであるが、我々の調査では、COHb濃度が39.9%以下である遺体が30例存在した。これらは、火傷に伴う胸腹部皮膚の熱凝固による胸郭運動制限や、循環虚脱と火災による低酸素によって短時間で死亡したため、COHb濃度が低値となったと考えられた。

最後に、我が県における火災の特徴として、出火場所は木造戸建てが77%と最も多く、火元は70%の例で特定されていなかった。消防法において、消防機関が火災の原因と損害の調査を実施する義務があることが定められており、その結果をもとに、生活用品の改善や保険金支払いを求められることもある。消防白書にまとめられた2015年の全国の出火件数に関する統計では、出火原因は、放火を除くと、たばこが最も多く、ついでコンロとなっている<sup>[12]</sup>。

したがって、今回の我々の調査で出火原因が不明とされた中には、たばこが原因である例も含まれると推測されるが、前述の通り、大分県の火災では全焼率が高いため、火元の特定が困難であることが考えられた。このため、大分県の火災死亡事故予防のため具体的な啓蒙活動を行うためには、まず、建物の全焼を防ぐ対策を講じることが先決と考えられた。

### 【結語】

以上の結果より、大分県での火災死亡事故には以下の特徴がある。

- ・火災による死者数は冬に多く、発生時刻は夕方から朝方に多い。これは全国と同様である。
- ・火災による死亡は高齢男性が多い。これは全国と同様である。
- ・大分県の建物火災では、全国と比較し全焼する割合が高いため、遺体が高度に損傷し、さらに出火原因も不明であることが多い。
- ・火災現場から発見された遺体に対して、血中アルコール濃度測定は積極的に行うべきである。

### 【参考文献】

- [1] 103.建物出火件数（人口10万人あたり）-2（pref.oita.jp） 103.建物火災出火件数（人口10万人あたり）（pref.oita.jp）
- [2] 日本法医学会課題調査報告（jslm.jp）
- [3] 鈴木恵子「住宅火災による死者の人的属性からみた死亡率の動向と類型化」Bulletin of Japan Association for Fire Science and Engineering Vol. 57. No.2, 2007
- [4] 渡辺博司, 齋藤一之 著 新訂「死体の視かた」東京法令出版株式会社
- [5] 監修 福島弘文 南山堂 「法医学」 改定4版
- [6] 山田高治ら 火災による死者の死因について 消防科学研究所報 11号 昭和49年
- [7] 長尾正崇編 NEWエッセンシャル法医学（第6版）医歯薬出版株式会社
- [8] 大分県消防年報 令和2年版 大分県 ●消防年報（pref.oita.jp）
- [9] 第72回東京消防庁統計書 東京消防庁<災害情報><災害統計><第72回東京消防庁統計書（令和元年）>（tokyo.lg.jp）
- [10] 飯田明彦「一酸化炭素中毒事故に関する検証（第2報）」消防技術安全所報 130-138 2013年9月
- [11] 古家泰三「大阪市での焼死者の実態とその発生要因の究明」災害事例分析 125-134 Vol.29 No.2 1990
- [12] 佐藤研二「火災の科学鑑定における燃焼研究の役割」日本燃焼学会誌 第59巻 188号 80-85 2017年

# 大分県の高校生年代の優秀スポーツ選手には 相対的エネルギー不足と鉄欠乏が多くみられる ～令和5年度大分県スポーツ優秀指定選手 内科的メディカルチェック事業結果から～

松田 貴雄 (まつだ たかお)<sup>1) 5) \*</sup>・久保 徳彦 (くぼ のりひこ)<sup>2) 5)</sup>・松本 善企\* (まつもと よしき)<sup>3) 5) \*</sup>  
内田 和宏 (うちだ かずひろ)<sup>4) 5) \*</sup>

- 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

大分県スポーツ医科学委員会では、県内のスポーツ優秀選手に内科的メディカルチェックとして2019年度から血液検査を実施して、選手の競技力向上に向けて助言を行っている。2023年度は男子126名、女子139名の選手に採血を行い、相対的エネルギー不足と鉄欠乏症について調査した。栄養指標として総コレステロール、総テストステロンの低下が確認された。貧血は認められないが、平均よりも低い血色素量しかなく、フェリチンおよびトランスフェリン飽和度が低下している選手が多くみられた。栄養指標の低下については、蛋白摂取は確保されているものの、エネルギー摂取に占める糖質の割合が少ないことが推測された。トレーニングによって増加した骨格筋量に応じたエネルギー摂取がなされていないことが推測され、骨格筋の鉄需要によって相対的に血液中の貯蔵鉄が減少して生じる可能性が示唆された。

## 緒言

大分県スポーツ医科学委員会のメディカルサポート部会では、県内のスポーツ優秀選手に内科的メディカルチェックとして2019年度から血液検査を実施して、選手の競技力向上に向けて助言を行っている。これまで女性アスリートの三主徴として、利用可能なエネルギーの低下 (low energy availability: LEA) が視床下部性無月経、骨粗鬆症を引き起こして女性アスリートのスポーツの継続を阻む整形外科的スポーツ障害を引き起

こすとされてきた<sup>1)</sup>が、国際オリンピック委員会ではスポーツにおける相対的エネルギー不足 (relative energy deficiency in sports: REDs)<sup>2)</sup>として提言し、女性だけでなく、男性でも問題とされた。無月経といった婦人科的な症状のみならず、貧血を含めた、スポーツによって生じる様々な内科的症候もREDsで生じると位置づけている。一般に栄養士による食事調査でのエネルギー摂取量の推定や心拍連続測定による運動時の消費エネルギーの計算からLEAの診断がなされるが、いずれも多くの選手でのスクリーニング調査は不可能である。今回の血液検査では従来の鉄欠乏症の判断や助言に加えて、血液での栄養指標を用いるこ

責任著者：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

とでREDsの診断を行い、多くの選手や指導者にREDsについて判断や理解をしてもらい、競技力向上に役立ててもらうことを目的とした。

## 方法

2023年度は同意が得られた男子126名と女子139名の選手に採血を行った。調査期間は2023年5月から10月まで、国民体育大会前の夏季に行われた。血液検査は県下の各医療施設で行われ、エスアールエル株式会社にて検体回収が行われた。評価に用いた測定項目は鉄欠乏症の診断に対して、血色素量 (Hgb)、血清フェリチン、血清鉄、総鉄結合能 (total iron binding capacity: TIBC ≡ トランスフェリン)、栄養指標として総テストステロン (TT)、クレアチニン (CRE)、尿素窒素 (UN)、総コレステロール (T-Chol)、コリンエステラーゼ (ChE) を測定した。これらの結果からトランスフェリン飽和度 (transferin saturation: TSAT) (= 血清鉄X100/TIBC) とUN/クレアチニン比を算出した。成長に伴う年齢別基準値<sup>3)</sup>をもとに作成した判定基準を表1に示す。対象に未成年が含まれるため、未成年に関しては保護者の同意を合わせて得て行われた。国立病院機構西別府病院倫理委員会審査番号第2-02によって行われた。結果はそれぞれの関係を検討するために正規性の検定を行い、非正規性がみられた群の比較はノンパラメトリック法よりKruskal-Wallis検定、正規性である群は一元配置分散分析法を用いた。相関はノンパラメトリックのSpearmanの順位相関係数を用いた。統計解析にはIBM SPSS Statistics25 (SPSS Japan Inc. and IBM company Japan) を用いた。

## 結果

図1 Aに競技別のCREを示す。ほぼすべての競技で多くの選手が一般成人平均の男子0.75mg/dlを超え、女子も0.55mg/dl以上が多くみられた。

男女ともF判定の0.60mg/dl, 0.40 mg/dl以下はほとんどいなかった。図1 Bに競技別のChEを示す。男子ではF判定の250 U/L以下で極端な低値は陸上の1名に見られた。女子も200 U/L以下はほとんど見られなかった。

図2 Aに競技別のT-Cholを示す。男女競泳、男子飛び込み、女子バドミントン以外は競技に関わらず、140 ng/dl未満の選手が少なからずいることが分かった。図2 BのUN/CRE比でも20以上の選手が競技に関わらず分布し、女子では15以下が少ないことが見て取られる。図2 CのTTは男子では競泳、テニスでは75%が平均以下で、女子では競泳以外は平均に満たない選手が多くみられ、ソフトテニス、バドミントンではほぼ全員が平均に満たないという結果であった。図2 DにHgbでも男女ともほぼ全競技で平均に満たない選手が多くみられることが分かった。

図3に表1で区分したそれぞれの割合を示す。図3 AのT-Cholは140 ng/dl以下のF判定は男子が24.6%、女子が13.7%もいることが分かった。図3 BのUN/CRE比は女子ではE判定、F判定合わせて48.2%が20以上の高値を示した。図3 CのTTではマイナス2標準偏差以下に相当するF判定は男子5.6%、女子7.9%に見られ、充足していると判断されるC判定以上は男子50.8%で女子では35.3%にとどまることが分かった。図3 DではHgbを示すが、平均以上のC判定以上は、男子59.6%、女子46.8%にとどまることが分かった。

図4に鉄欠乏に関してフェリチンとTSATの結果を示す。フェリチンは女子では低値を示す割合が高く、46.0%がE判定以下で、51.0%がTSATの低下がみられ、鉄欠乏、鉄分布異常がみられた。フェリチンは男女ともトレーニング効果に影響する30 ng/mlを下回る選手が多数みられる結果であった。

判定	内容	項目	性別	単位	A	B	C	一般の平均・中央値	D	E	F
相対的エネルギー不足	蛋白合成力	テストステロン	男	ng/mL	≥7.0	≥6.0	≥5.0	5	≥4.0	≥3.0	3.0>
			女		≥0.5	≥0.4	≥0.3	0.3	≥0.2	≥0.1	0.1>
	摂食量	コリンエステラーゼ	男	U/L			≥350	350	≥300	≥250	250>
			女				≥300	300	≥250	≥200	200>
	糖質不足の有無	総コレステロール	男女	mg/dL			≥180	180	≥160	≥140	140>
	蛋白異化	UN/クレアチニン比	男女				<15	10~15	≥15	≥20	≥30
骨格筋量	クレアチニン	男	mg/dL			≥0.8	0.8	-	-	0.8>	
		女				≥0.6	0.6	-	-	0.4>	
貧血・鉄欠乏	酸素供給力	Hgb	男女	g/dL	≥17 ≥14.5	≥16 ≥13.75	≥15 ≥13	15 13	≥14 ≥12.25	≥13 ≥11.5	13> 11.5>
	貯蔵鉄	フェリチン	男女	ng/mL	≥70 ≥50	≥80 ≥40	≥50 ≥30	50 30	≥40 ≥20	≥30 ≥10	30> 10>
	鉄不足予測 (筋への移行初期)	TIBC	男女	μg/dL			<360	330	≥360		≥400
	血管内の鉄量 (筋への移行)	TSAT(Fe/TIBC)	男女	%			≥30	30	≥20	≥10	10>

表1 判定基準

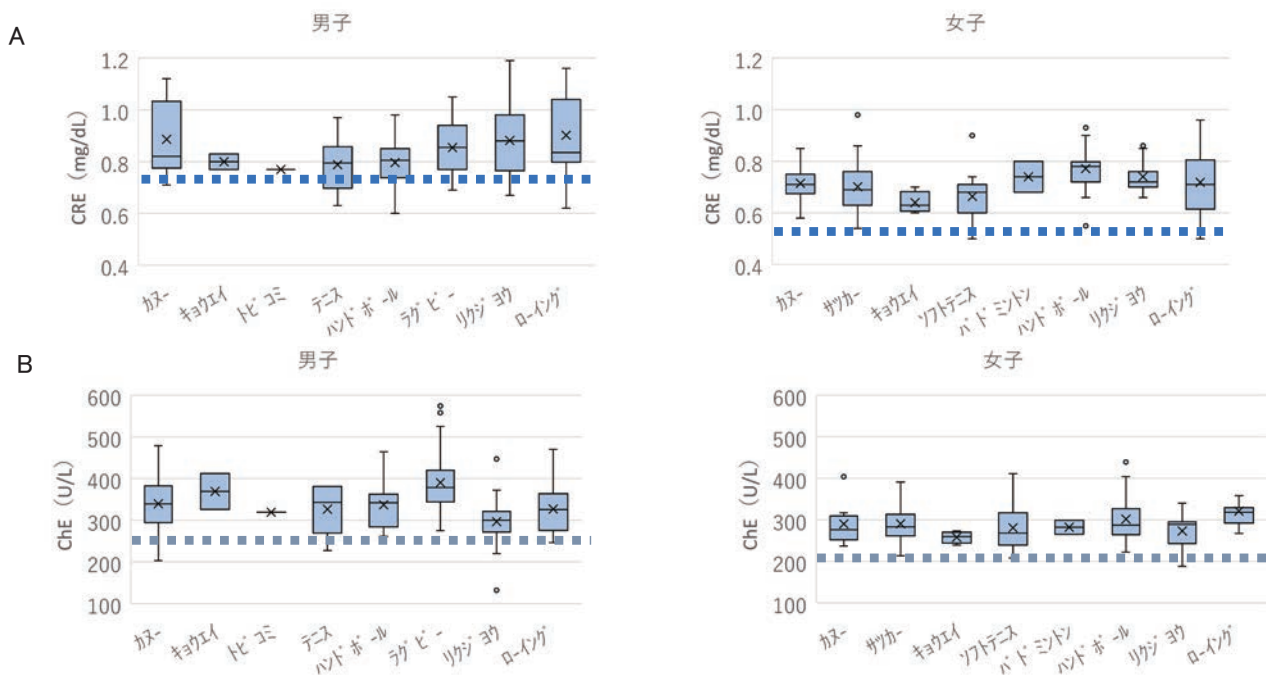


図1 競技別 A クレアチニン B コリンエステラーゼ

各競技の人数は

男子：カヌー8名，競泳2名，飛び込み1名，テニス6名，ハンドボール26名，ラグビー 42名，陸上25名，ローイング14名

女子：カヌー9名，サッカー 55名，競泳4名，ソフトテニス21名，ハンドボール20名，陸上15名，ローイング13名

A クレアチニン 点線 男子平均 0.75 mg/dL 女子平均 0.55 mg/dL

B コリンエステラーゼ F判定 男子 250 U/L 女子 200 U/L



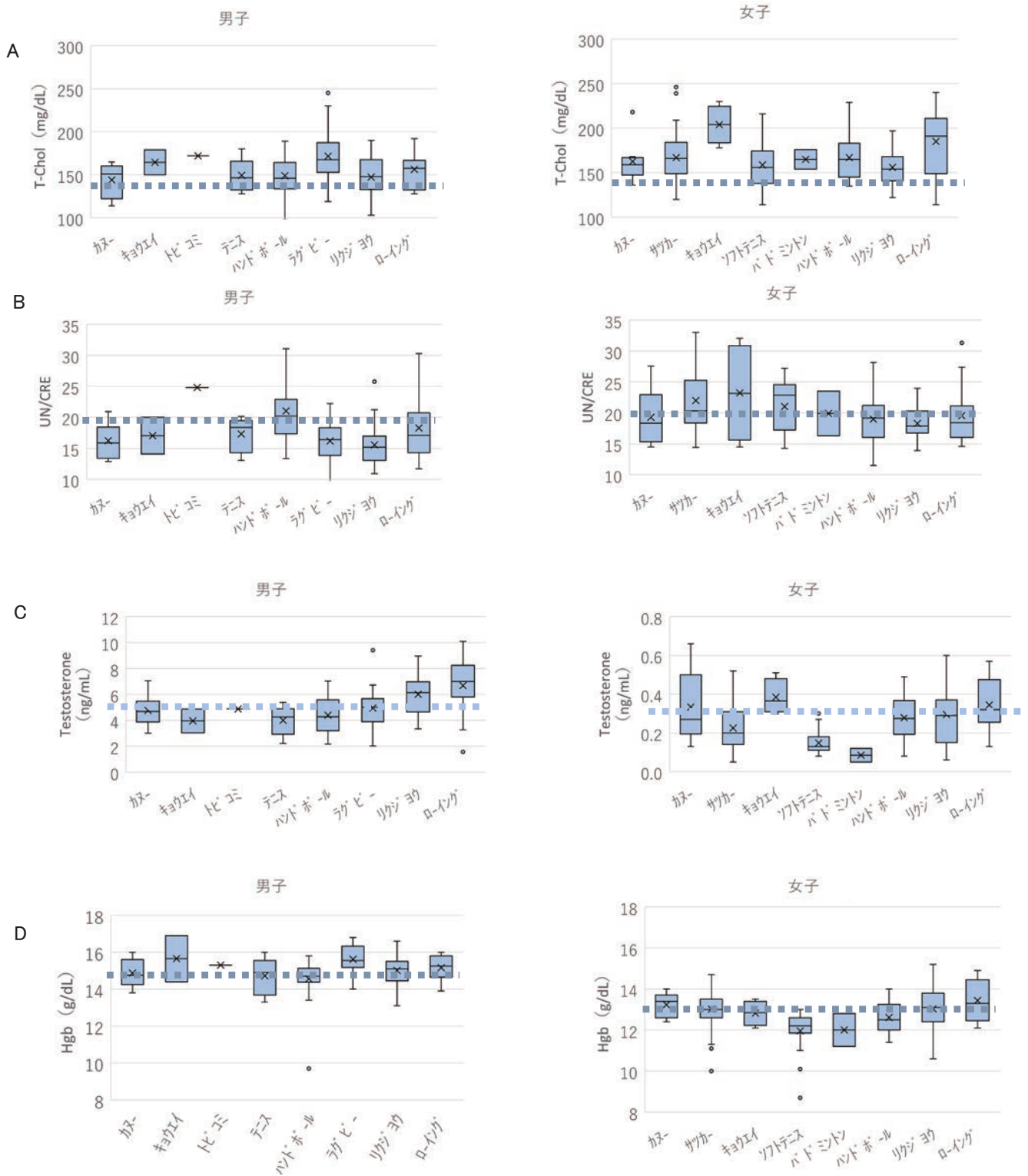


図2 競技別 A 総コレステロール B UN / クレアチニン比 C 総テストステロン D 血色素量  
 点線 A 140 mg/dL B 20 C 男子平均5.0 ng/ml 女子平均0.3 ng/ml

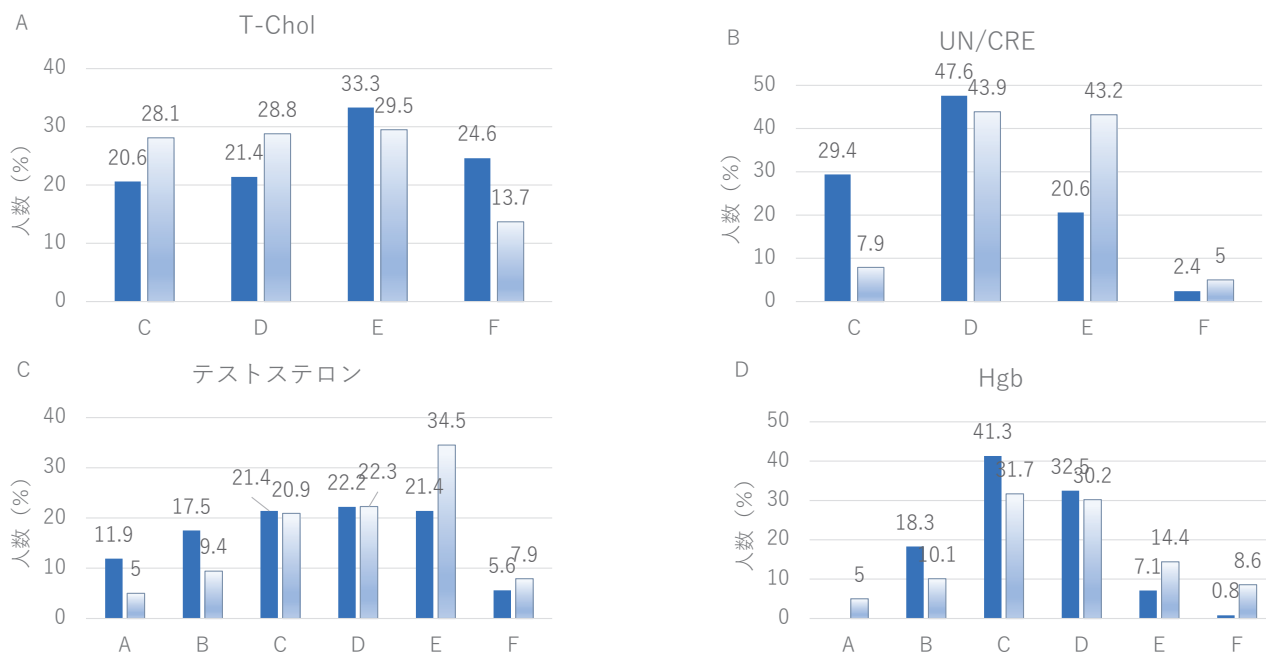


図3 男女別 A～F区分別人数割合  
塗りつぶし：男子 グラデーション：女子

## 考察

### 1. 高校生年代のLEAに関して

通常、体重制限に伴う摂食量の減少や過剰なトレーニングによる消費エネルギー増加がLEAの原因と考えられてきた<sup>1)</sup>。摂食量は栄養調査によって判断されるが、個別の調査が必要で、多くの人数での調査は難しかった。また運動量の調査に関しても最近ではウェアラブルデバイスなどを用いて測定可能になっているが、これも100名を超える調査は実施が困難で、LEAの調査は限られた集団での調査にならざるを得ず、大規模調査はなされていなかった。こうした背景もあり、LEAの問題は、痩身の競技を中心に問題とされることが多かった。LEAで問題とされてきた疲労骨折もBMIが低い選手を中心に頻度が高いことが注目されてきた<sup>4)</sup>が、絶対数はむしろ体格がいい、やせていない選手に多く見られる理由についてあまり考察されることはなかった。

臨床現場では、近年、術後管理などで用いられてきた栄養指標が後期高齢者の栄養状態の調査やサルコペニアを予防する目的で使用されるように

なってきた。これらの血液指標を用いてスポーツ選手の栄養状態について調査を行った。

一般に栄養状態を示す指標の総蛋白の値は男女とも極端な低値を示すものはいなかった。蛋白摂取状況は近年のプロテインなどのサプリメントを積極的に摂取する傾向は高校生年代にも見られることから悪くないことが推測された。

ChE は肝臓での蛋白合成を表し、摂食量を反映するとされている<sup>5)</sup>。男子250 U/L、女子200 U/L未満の低値を示す選手はほとんどいなく、摂食量そのものが少ないわけではないことを示す。

さらに腎機能に異常がない場合、骨格筋量と相関を示すCREは高い値を示した。スポーツを行うことにより、通常の成人男女の平均を下回る選手は皆無で、骨格筋量の多い体格であることが見て取れる。通常、骨格筋量の増加は身長増加に伴うものが中心で、一般女性では身長の増加がほとんどなくなる14歳以降は増加がほとんどなくなる<sup>3)</sup>。今回の検討からほとんどの選手が平均の0.55mg/dlを越える値を示したことから骨格筋量が多い集団であると考えられ、エネルギー消費は

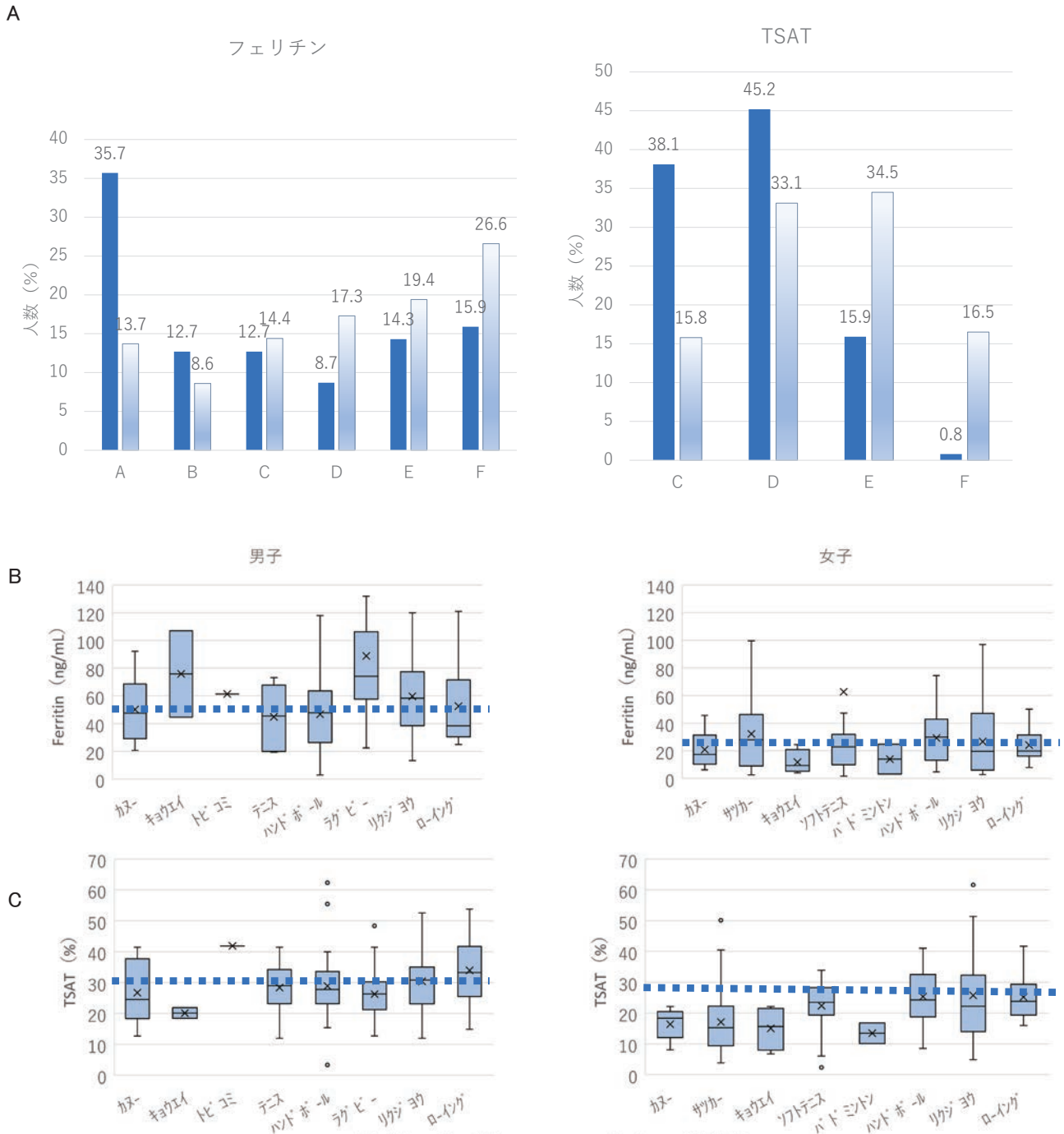


図4 フェリチン トランスフェリン飽和度  
 A 区別人数割合 塗りつぶし：男子 グラデーション：女子  
 B フェリチン C TSAT 競技別分布  
 点線 フェリチン 男子 50 ng/ml 女子 30 ng/ml TSAT 30%

大きく、基礎代謝量も多いことが推測される。

これに対して栄養評価のCONUTS値<sup>6)7)</sup>で評価項目のひとつである T-Chol は糖質摂取によるエネルギー状態を反映する指標として用いられる。幼児期は100mg/dl前後と低値であるが、成長による増加が見られ、6歳時点ですでに成人レベルに達して175mg/dl前後まで上昇する。成人基準下限値は140ng/dlでそれに満たない場合は低栄養に区分される。今回の検討でも140ng/dl未満のF判定が男子24.6%、女子13.7%に見られ、平均以上を示すC判定は男子20.6%、女子28.1%にとどまり、摂取エネルギーに占める糖質の不足を評価していると推定された。

UN/クレアチニン比は通常15以下で、20以上になると蛋白異化による糖新生が増加していると推測される<sup>5)</sup>。特に女子ではほとんどの競技で高値が観察され、糖質摂取の不足が推察された。

蛋白合成に影響するTTはスポーツ選手では筋肉への影響が大きいと考えられる。内分泌器官は脳からの制御を受けるため、筋肉量の増加に寄与するTTの低下は脳レベルでREDsと認識してされていることを意味する。脳でのエネルギー感知は糖とケトン体に限られるので、主に糖質不足を反映していると考えられる。骨格筋量を必要とするスポーツ選手では少なくとも平均以上あることが望ましいと考えられる。女子では10歳時平均の0.15ng/mlに満たない選手が各競技でみられた。比較的やせの見られない競技で多数みられた。トレーニングによって増加した骨格筋量に対して、基礎代謝量も増加するが、その増加に見合ったエネルギー量が摂取できていないことがTTの減少につながり、より一層の骨格筋量獲得を抑制する機序が考えられる。

加えて最近ではTT 2.88ng/ml以上の性分化障害の女性アスリートでHgbが男性レベルに上昇し、最大酸素摂取量が増加することが知られ、造血に対するTTの関与が報告されている<sup>8)</sup>。男子では11歳以降TTの急激な増加があるが、それに伴い、Hgbが増加すると考えられている。女子でも少なくとも平均の0.3ng/ml以上はないとHgb合成が

十分でないと考えられ、TT低値はその後貧血に至る徴候と考えられた。

## 2. 高校生年代の鉄代謝に関して

Hgbは一般には貧血の指標であるが、最大酸素摂取量を表し、競技力向上につながる血液指標で、高値であることが有利に働くと考えられる。以前の検討<sup>9)</sup>と同様に男女とも同年代の一般の平均と比較して、それ以下の低い値の選手が数多く観察された。

女子は一般でも中学生に比較して高校生で低下が見られるのは月経による鉄喪失によると考えられてきた。しかしながらスポーツ選手では月経過多でない選手や無月経の選手にも貧血がみられるケースは少なくない。また運動による鉄喪失として、発汗増加や運動後に伴う消化管出血、足底での機械的刺激による溶血などに理由が求められてきたが、近年、トレーニングによるミオグロビン(Mb)鉄の需要増加によって、相対的に貯蔵鉄であるフェリチンが低下して鉄欠乏が生じる機序が考えられている<sup>10)</sup>。

女子は初経後、骨格筋の増加が見られず、体重増加は体脂肪の増加が占めると考えられてきた。しかしながら一般女性も初経後も内分泌的成熟により、性ホルモンの増加で骨格筋量に相関する除脂肪体重が増加する<sup>11)</sup>。鉄に関しては日本人の食事摂取基準でも成長に伴う鉄蓄積のひとつとして非貯蔵性組織鉄の増加が取り上げられている。この大部分がMb鉄を表すと考えられるが、男女とも15歳以降、記載されていない<sup>12)</sup>ことからトレーニングによる骨格筋の増加は想定されていないことになる。エリートサッカー女子選手の検討では15歳から16歳にかけて年間除脂肪体重で2kg前後の増加が見られ<sup>13)</sup>、そのほとんどが骨格筋量の増加と考えられる。フェリチンの低下に先んじて生じるのがトランスフェリンの増加で<sup>14)</sup>、TSATが低下を示すと通常の造血のために分布している鉄が別の部位に分布していることを表す。つまり骨格筋量の増加に伴うMb鉄の需要の増加と考えられ、このあとREDsが生じる徴候としてとらえることが可能と考えられた。

造血系と骨格筋でのエネルギーと鉄の需要の競合が考えられるが、高校生年代の、トレーニングによる骨格筋量の増加の観点には欠如している。骨格筋量と相関する除脂肪体重を測定して体組成測定を行うことが高校生スポーツ選手にとって競技力を維持・向上させるために重要と考えられる。しかしながら除脂肪体重が一般に普及していないため、メディカルチェックとして、クレアチニンの測定で骨格筋量を推定して、競技力の低下につながる栄養状態と鉄欠乏の状態を今回測定した指標を用いてスクリーニングすることによって、多くの選手の状態が確認でき、競技力の低下やREDsによって生じるスポーツ障害を回避・予防することが可能になると考えられた。

## 結語

本県のスポーツの競技力向上に向けて、高校生年代のREDsでは骨格筋量の増加に見合ったエネルギー摂取がなされておらず、とりわけ糖質摂取の不足が原因と考えられた。加えてREDsは鉄代謝と深く関与して、REDsに先んじて、スポーツ選手では骨格筋での鉄需要の増加によって、鉄欠乏が生じると考えられ、これらに対する対策を講じる必要があると考えられた。

## 文献

- 1) De Souza MJ, et al. 2014 Female Athlete Triad Coalition consensus statement on treatment and return to play of the female athlete triad: 1st International Conference held in San Francisco, CA, May 2012, and 2nd International Conference held in Indianapolis, IN, May 2013. *Clin J Sport Med* 24:96-119, 2014.
- 2) Mountjoy M, et al. 2023 International Olympic Committee's (IOC) consensus statement on Relative Energy Deficiency in Sport (REDs). *Br J Sports Med* 57:1073-1097, 2023.
- 3) 田中敏章, ほか. 潜在基準値抽出法による小児臨床検査基準範囲の設定. *日本小児科学会雑誌* 112: 1117-1132, 2008.
- 4) 能瀬さやか, ほか. 女性トップアスリートにおける無月経と疲労骨折の検討. *日本臨床スポーツ医学会誌* 22: 67-74, 2014.
- 5) 大柳治正 (監). やさしく学ぶための輸液・栄養の第一歩 第5版: 129, 2020
- 6) 高橋俊介, ほか. 栄養不良入院患者の抽出を目的とするCONUT変法の検討. *日本静脈経腸栄養学会雑誌* 31: 827-834, 2016.
- 7) Ulbarri JI, et al. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp* 20:38-45, 2005.
- 8) Handelsman DJ, et al. Circulating Testosterone as the Hormonal Basis of Sex Differences in Athletic Performance. *Endocr Rev* 39:803-829, 2018.
- 9) 松田貴雄, ほか. 血色素量をスポーツ選手における最大酸素摂取量を推定する指標として利用する試み 大分県スポーツ優秀指定選手の内科的メディカルチェック事業から. *大分県医師会会報* 806: 55-61, 2021.
- 10) Buratti P, et al. Recent Advances in Iron Metabolism: Relevance for Health, Exercise, and Performance. *Med Sci Sports Exerc* 47:1596-1604, 2015.
- 11) Kim K, et al. Reference values of skeletal muscle mass for Korean children and adolescents using data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2011. *PLoS One*:11.4 (2016) .
- 12) 日本人の食事摂取基準 (2020年版) II 各論 1. エネルギー・栄養素 ミネラル (微量ミネラル) [https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_08517.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_08517.html) (閲覧2023/12/11)
- 13) 松田貴雄, ほか. 若年エリート女子サッカー選手の除脂肪体重の縦断的变化とパフォーマンスとの関連についての考察. *J High Perform Sport* 4:61-70, 2019.
- 14) Oh HL, et al. Reference values for serum ferritin and percentage of transferrin saturation in Korean children and adolescents. *Blood Res* 53:18-24, 2018.

## 拡張型心筋症に伴う難治性持続性心室頻拍が 集学的治療により制御可能となった一例

御手洗和毅 (みたらい かずき)・近藤 秀和 (こんどう ひでかず)・廣田 慧 (ひろた けい)  
福井 暁 (ふくい あきら)・篠原 徹二 (しのはら てつじ)・高橋 尚彦 (たかはし なおひこ)\*  
大分大学医学部附属病院 循環器内科・臨床検査診断学講座

### 【はじめに】

持続性心室頻拍 (VT) は急性心筋梗塞や心筋症、遺伝性不整脈疾患など様々な要因によって引き起こされる。VTに対する治療は、原則、薬物治療が第一選択とされてきたが、その不整脈予防効果は十分とは言えない。本邦においては、1996年に植込み型除細動器 (ICD) が保険適応となったが、薬物療法抵抗性のVTに対してICD適切作動が頻回に生じ、治療に難渋する症例に遭遇することがある。ICD頻回作動は患者の生命予後悪化をもたらす<sup>1)</sup>。近年、VTに対するカテーテルアブレーションの有効性が数多く報告されており、心室不整脈再発予防効果により、患者の生命予後改善効果が期待されている。今回我々は薬物治療、ICD植込み及び植込みデバイス設定変更、カテーテルアブレーションを組み合わせることでVTの制御に成功した症例を経験したためここに報告する。

### 【症例】 75歳男性

#### <現病歴>

20XX-13年に左室駆出率 (EF) 26.3%の慢性心不全に対して当院で両室ペースメーカー (CRTP) 挿入が行われた。20XX-7年にEFが20%と低下していたため、心筋症に対する精査が行われた。結果、特発性拡張型心筋症の診断となった。薬物療法の強化を行い外来で経過観察されていた

が、非持続性心室頻拍を認めたため、20XX-5年にアミオダロンの内服を開始。

20XX年某日に持続する動悸を認めたため、当院に救急搬送された。到着時には動悸は消失していたため、デバイスに記録されたイベントを確認したところ、数時間持続する心拍数160回/分の持続性心室頻拍 (VT) (図1) を認めたため、同日当院入院となった。

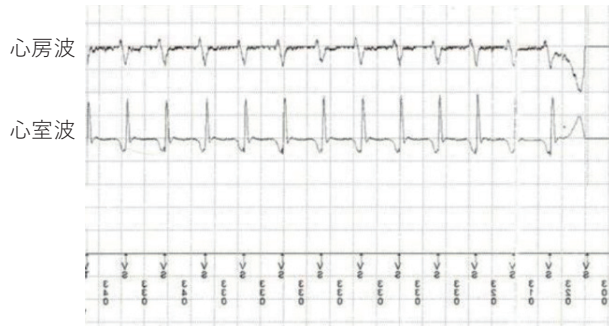


図1 CRT-Pに記録された心内心電図。頻拍周期330msのVTが断続的に記録されていた。

#### <既往歴>

20XX-13年：CRTP移植術

#### <内服>

ビソプロロール 2.5mg/日、サクビトリル・バルサルタン<sup>?</sup>50mg/日、エドキサバン 30mg/日、ランソプラゾール 15mg/日、ダパグリフロジン 10mg/日、アゾセמיד 15mg/日、スピロノラクトン錠 25mg/日、アミオダロン50mg/日、バルイシグアト 2.5mg/日

責任著者：御手洗和毅  
〒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  
循環器内科・臨床検査診断学講座  
E-mail : junkanki@oita-u.ac.jp

### <血液検査>

生化学：TP 6.64 g/dL, Alb 4.00 g/dL, T-Bil 1.27 g/dL, AST 30.5 U/L, ALT 22.6 U/L, ALP 69 U/L, LDH 181 U/L,  $\gamma$ -GTP 26.0 U/L, BUN 14.5 mg/dL, Cr 0.78 mg/dL, Na 137.9 mmol/L, K 3.97 mmol/L, Cl 103.8 mmol/L, CRP 0.02 mg/dL, CPK 59 U/L, TG 41 mg/dL, T-cholesterol 132.7 mg/dL, LDL-C 72.9 mg/dL, トロポニンT 0.024 ng/mL, CK-MB 3.5 ng/mL, NT-proBNP 759 pg/mL

血算：WBC 6580 / $\mu$ L (Neut 63.5%, Lympho 30.1%, Mono 5.0%, Eosino 1.2%, Baso 0.2%), RBC 491 X10<sup>4</sup>/ $\mu$ L, Hb 15.0 g/dL, HCT 46.1%, Plt 26.8 X10<sup>4</sup>/ $\mu$ L

凝固：PT-INR 1.00, PT% 99.8%, APTT 27.0 s

### <単純胸部X線>

心胸郭比 57.7%, 胸水貯留なし, 肺血管陰影の増強なし, 左鎖骨下にCRT-P植込みあり

### <12誘導心電図>

心拍数71回/分 心房細動 両室ペースメーカ調律, 心室期外収縮単発を認める

### <経胸壁心エコー検査>

diffuse severe hypokinesis, EF 29.4%  
LVDd 56.5mm, LVDs 49.9mm, IVST 9.5mm,  
PWT 9.6mm  
E 72.6cm/s, DcT 181.0sec, E/e' 10.3  
EDV 99.5ml, ESV 70.5ml  
MR mild, AR (-), TR mild: PASP 22.7+3 mmHg, IVC 9.6/2.0mm

### 【臨床経過】

入院後はアミオダロン持続点滴によりVTの出現なく経過したため入院8日目に右室にショックリードを追加して両室ペースメーカ機能付き植込み型除細動器 (CRT-D) へのアップグレードを行った。術翌日からVT1 (図2) が出現し, electrical stormの状態となった。薬物治療での

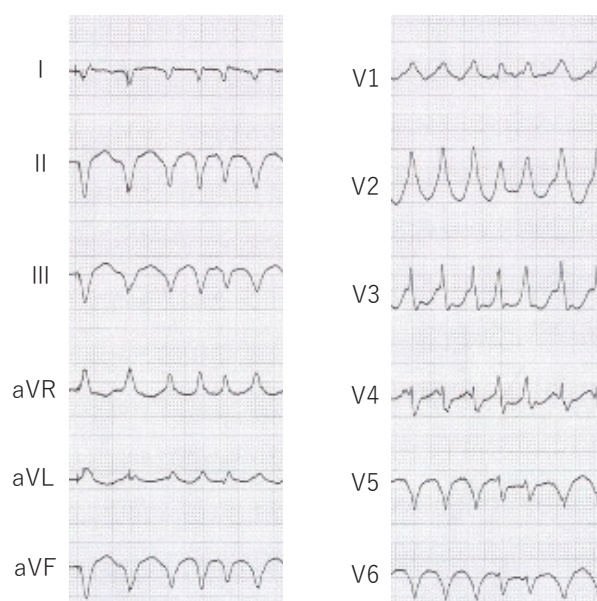


図2 上方軸, 右脚ブロック型のVT1を認めた。

VT抑制が困難であったため, 入院11日目にVT1に対してカテーテルアブレーションを行った。左室心内膜側の下壁領域にVT1回路の一部を認め, 同部の通電を行ったがVT1は繰り返し誘発された。そのため心外膜側のアブレーションを追加。心外膜側では下壁の右冠動脈seg.4AV枝, seg.4PD枝の間の領域にVT1回路を認めた (図3A)。この周辺への通電においては, 焼灼による右冠動脈閉塞を起こした際に心筋梗塞となるため, 冠動脈を避けるように通電を行った (図3B)。通電後はVT1の誘発性は抑制されたため手技を終了した。アブレーション後は心室期外収縮のみで経過していたが, 入院13日目に波形の異なるVT2 (図4A) 及びVT3 (図4B) が出現したため, 抗頻拍ペースメーカ (ATP), ショック作動を繰り返した。2回目のアブレーションを検討したが, 右冠動脈の閉塞に伴う心筋梗塞のリスクを考慮して薬物治療を更に強化する方針とした。ビソプロロールの増量, アプリンジンの追加, メキシレチンへの変更を試してみたが, VTの抑制には至らなかった。左室側からのペースメーカによりVTが誘発されている可能性も考え, 両室ペースメーカから右室ペースメーカへの変更を検討した。両室ペースメーカをやめることで心不全増悪の可能性が懸念されたが,

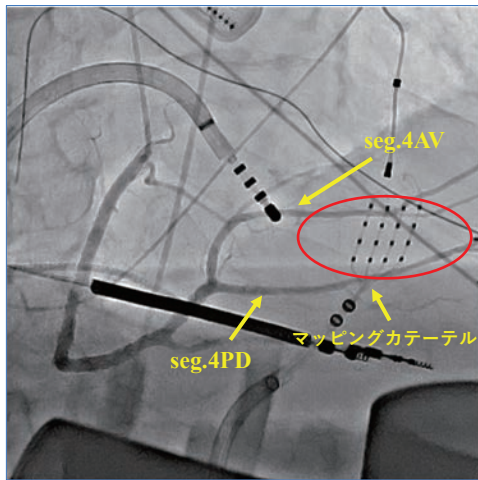


図3 A マッピングカテーテルを留置している  
右冠動脈seg.4AV, seg.4PDの間の領域(赤枠内)にVT1の回路を認めた。

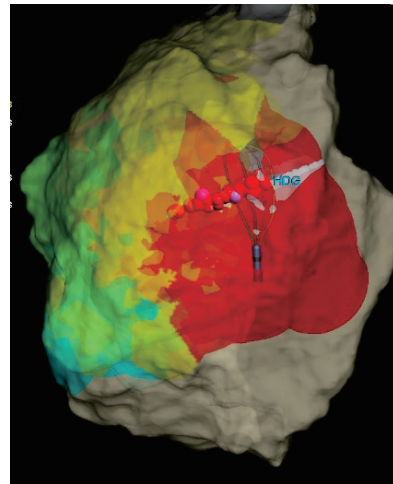


図3 B 左室心筋心外膜側を下壁側から表示している  
activation map. 通電ポイント(赤色のタグ)は冠動脈の間の領域のみとしたためVT回路の完全な焼灼は困難であった。

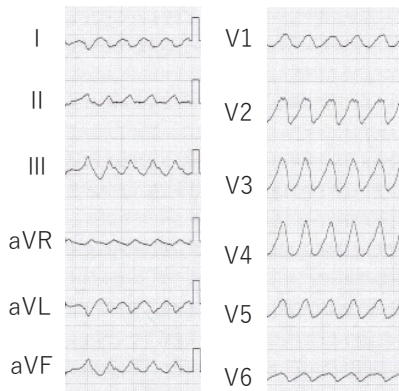


図4 A VT2 : 心拍数140 ~ 150回/分  
下方軸, 右脚ブロック型

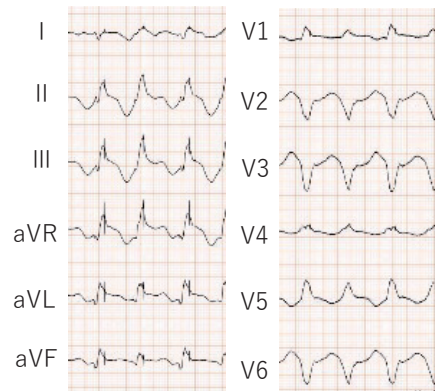


図4 B VT3 : 心拍数90 ~ 100回/分 上方軸

入院46日目に右室ペーシングに切り替えた。その後はVTなく経過し、リハビリ目的に入院63日目に転院となった。また、懸念していたように、心不全は徐々に増悪し、心拡大の進行、NT-proBNPは759 pg/mLから2424 pg/mLまで上昇したが、利尿剤の増量で心不全のコントロールができた状態で転院した。

#### 【考察】

本症例は拡張型心筋症の進行に伴う新たな不整脈基質の出現によりVTが出現するようになった

と考えられた。両室ペースメーカーにおける左室リードを心外膜側のscar領域に挿入したことでVTのelectrical storm状態になった症例が過去に報告されており<sup>2)</sup>、拡張型心筋症の進行とともに左室リード近傍の心筋の線維化の進行、伝導遅延を生じた結果としてVT受攻性が亢進したと考察されている。この仮説を支持するように、本症例では左室ペーシングを止めることでVTが抑制された。VTに対してはアブレーションが奏効することもあるが、本症例のように、心室中層～心外膜側に起源を有する場合は冠動脈の走行によっては



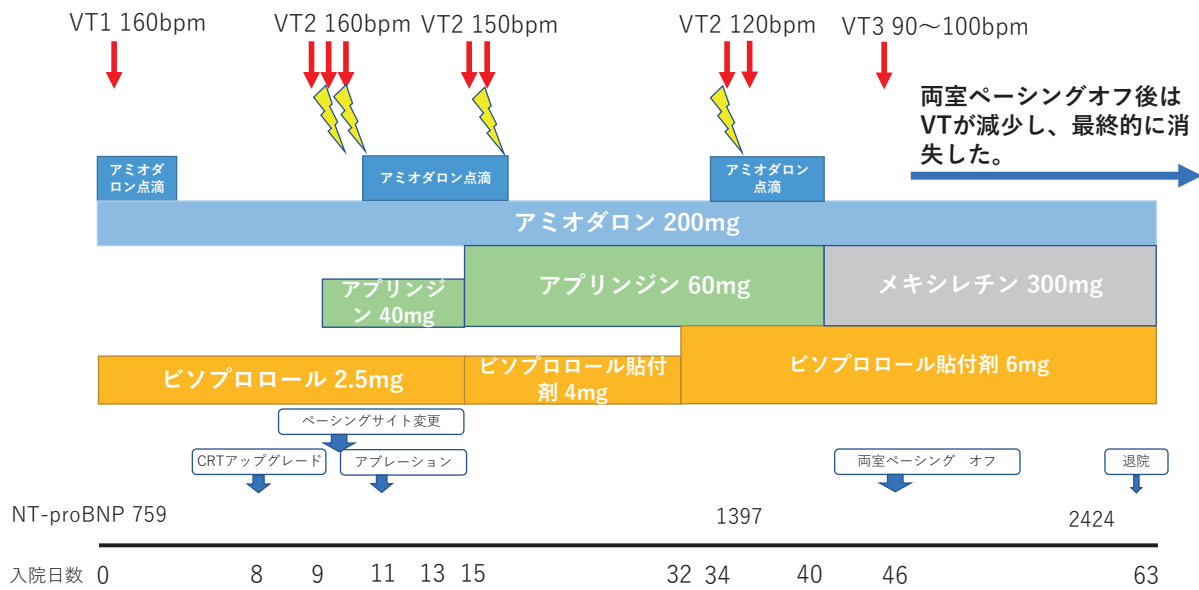


図5 入院後経過。多くの薬剤を使用したVTの抑制は困難であったが、両室ペーシングを停止したことでVTの抑制が可能となった。

通電不可能な場合がある。また、アブレーション後にVT2、VT3と新たなVTを認めたように、今後も拡張型心筋症による心筋の線維化は進み新たなVT基質ができてくることが予想されるため、アブレーション単独でのVT制御は困難と考えられた。また、左室心筋は壁厚が厚く、内膜、外膜側からのアブレーションを行っても中層までの貫壁性の焼灼が困難であることが多い。本症例ではアブレーションによるVT基質修飾に加え、薬物療法強化とデバイスの設定変更を組み合わせることでVT制御に成功することができた。入院経過のまとめを示す(図5)。

一方で、入院前までは両室ペーシングで心不全入院なく経過していたが、やむなく両室ペーシングを中止したことで心不全の増悪を認めた。幸い利尿剤の追加でコントロール可能となったため今回は良好な経過をたどったが、今後心不全の増悪による入院を繰り返す可能性、さらに、心不全増悪によるVTの再発の可能性がある。その際は両室ペーシングの再開や、再度のVTアブレーションを行うことを検討しなければならない。アブレーション方法にはBipolarアブレーションなど心筋中層への焼灼が可能な方法も報告されており、

再発時には使用を検討している。

【結語】

難治性持続性VTに対して、カテーテルアブレーション、デバイス設定変更、薬物療法強化を組み合わせることで制御可能となったVT症例を経験した。

【参考文献】

- 1) Jeanne E. Poole MD et al. *N Engl J Med.* 2008;359:1009-1017
- 2) Carla Roque MD, et al, *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7:1064-1069.

## 大腸内視鏡検査で治療経過を追った メトロニダゾール抵抗性アメーバ性大腸炎

小坂聡太郎 (おざか そうたろう)<sup>1,2)</sup> \*・神山 長慶 (かみやま ながのり)<sup>2)</sup>・長谷川英男 (はせがわ ひでお)<sup>2)</sup>  
水上 一弘 (みずかみ かずひろ)<sup>1)</sup>・鹿子嶋洋明 (かこしま ようめい)<sup>1,2)</sup>・草場 敬浩 (くさば たかひろ)<sup>3)</sup>  
西田 陽登 (にしだ はると)<sup>3)</sup>・小林 隆志 (こばやし たかし)<sup>2)</sup>・村上 和成 (むらかみ かずなり)<sup>1)</sup> \*

1) 大分大学医学部消化器内科学講座

2) 大分大学医学部感染予防医学講座

3) 大分大学医学部診断病理学講座

### 要旨

アメーバ性大腸炎は輸入感染症あるいは性行為感染症として、近年本邦で増加している。一般的にメトロニダゾール (MNZ) の内服で治癒が望めるが、稀にMNZ抵抗性アメーバ性大腸炎の症例が報告されている。症例はミャンマーでの農業従事歴がある47歳男性。便潜血陽性のため下部消化管内視鏡を施行され、アメーバ性大腸炎と診断された。MNZ内服治療が行われたが、3か月後の内視鏡検査では病変の残存を認め、糞便検査で多数の嚢子を認めた。嚢子残存がMNZ耐性の原因と考えられたため、パロモマイシンの内服を併用したところ、病変は消失し治癒と判断した。アメーバ性大腸炎は時にMNZ抵抗性である。本邦では糞便検査は広く普及しておらず、MNZでの治療後には内視鏡による治療効果判定を行うことが望ましい。内視鏡で病変の改善がない場合、さらに糞便検査で嚢子を検索し、嚢子を認める際にはパロモマイシン併用を行う必要がある。

### 【はじめに】

アメーバ性大腸炎は *Entamoeba histolytica* (*E. histolytica*) によって引き起こされる感染性大腸炎である。発展途上国においては *E. histolytica* のシストで汚染された水や食品の経口摂取によりヒトへ感染する。一方、先進国では海外渡航者だけでなく同性愛者の感染リスクが高く、性行為感染症として本邦での患者数も近年増加している。アメーバ性大腸炎は時に無症状であるが、このような性行為感染症の拡大防止の観点や、宿主の免疫不全状態に続発する劇症化リスク低減の観点からも、積極的に治療を行う必要のある疾患である。

アメーバ性大腸炎の治療の第一選択薬はメトロニダゾール (MNZ) であるが、近年その治療抵抗例が散見される<sup>1),2)</sup>。その原因としてはMNZの効果不十分や嚢子の残存が考えられている<sup>2)</sup>。このようなMNZ抵抗例では便中への嚢子の排出を抑制する薬剤であるパロモマイシン (PRM) が用いられる。したがって、アメーバ性大腸炎に対するMNZの治療効果判定は重要であるが、本邦では主に臨床症状で効果判定されているため、無症状患者の治療効果判定は確実でないことが多い。また残存嚢子の検索は糞便検査によって行うが、糞便検査の感度は25~60%と偽陰性が多く<sup>3)</sup>、また判定に熟練を要するため専門施設以外ではほとんど行われていない。そのため、本邦においては糞便検体を用いた残存嚢子の検索は広く普及し

責任著者：小坂聡太郎, MD, PhD

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1  
大分大学医学部 消化器内科学講座  
感染予防医学講座

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

ていないのが現状である。

今回、われわれはMNZ治療後に大腸内視鏡検査（CS）で治療効果判定を行い、糞便検査にて嚢子の残存を確認後、PRM併用療法で治癒し得たMNZ抵抗性アメーバ性大腸炎の症例を経験した。

### 【症例】

47歳男性。健康診断で便潜血陽性を指摘されたため、当院を受診した。長期間のミャンマー居住歴があり、受診の4か月前に日本に帰国していた。帰国の1年前に下痢と腹部違和感を認めていたが、症状は数か月で自然に軽快した。当科受診時は無症状であった。高血圧で治療中であり、アムロジピンを内服していた。ミャンマー人女性と結婚しており、同性愛は否定した。来院時のバイタルサインに異常はなかった。腹部は平坦で柔らかく、圧痛を認めなかった。腸蠕動音は正常であった。血液検査所見はAST 32 IU/L, ALT 49 IU/Lと軽度の肝障害を認めたが、CRPや白血球の異常は認めなかった。腹部CTでは脂肪肝を認めたが、肝膿瘍の所見は認めなかった。

### 【臨床経過】

便潜血の原因を調べるために下部消化管内視鏡検査（CS）を行うと、盲腸から上行結腸にかけて多発する小潰瘍を認めた。潰瘍には汚い白苔が付着しており、潰瘍辺縁にはわずかに紅暈を認め

た（図1）。潰瘍の間には正常粘膜が介在していた。盲腸と上行結腸以外には潰瘍を認めなかった。内視鏡所見よりアメーバ性大腸炎が疑われた。潰瘍辺縁と白苔から生検により組織を採取した。病変部の白苔の病理組織では、アメーバの栄養体が認められ、アメーバ性大腸炎と診断した（図2）。MNZ：1500 mg/dayを経口で10日間投与した。なお、同居の妻にもCSを行ったが、アメーバ性大腸炎の所見は認めなかった。治療後も患者は無症状であったため、治療効果を確認するため初回治療から3か月後に2回目のCSを行った。CSでは上行結腸の病変は改善していたが、盲腸にはびらん・潰瘍が残存していた（図3）。また白苔からの生検標本の病理組織でアメーバの栄養体を認めた（図4）。さらに、ホルマリン・エーテル遠沈法を用いた集嚢子法による糞便の直接検鏡でアメーバ嚢子が確認され（図5）、糞便検体を用いて行ったreal-time PCRにより*E. histolytica*を同定した。MNZ抵抗性アメーバ性大腸炎と考え、MNZ：1500 mg/dayを10日間投与後に、PRM：1500 mg/dayを10日間投与した。薬剤による副作用はなく、治療は完遂された。2回目の治療終了の3か月後に治療効果を判定するため、糞便検査と3回目のCSを行った。糞便検査では嚢子は認められず、CSでは盲腸の潰瘍性病変は消失しており、治癒と判断した（図6）。現在も再発なく経過している。



図1 初回CS画像  
盲腸に汚い白苔を伴う易出血性の潰瘍が多発している。

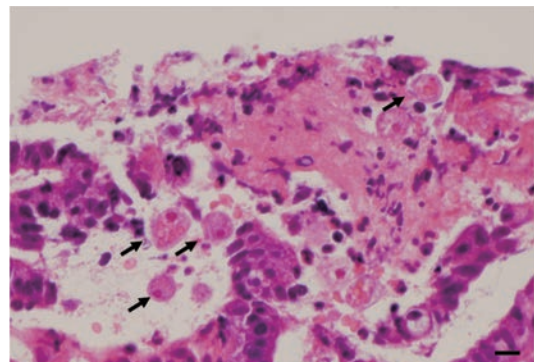


図2 初回検査時に生検した標本の病理組織像  
多数のアメーバの成熟体を認める（矢印）。  
H-E染色。スケールバー：10μm。



図3 2回目のCS画像  
盲腸に白苔を伴う潰瘍が残存している。

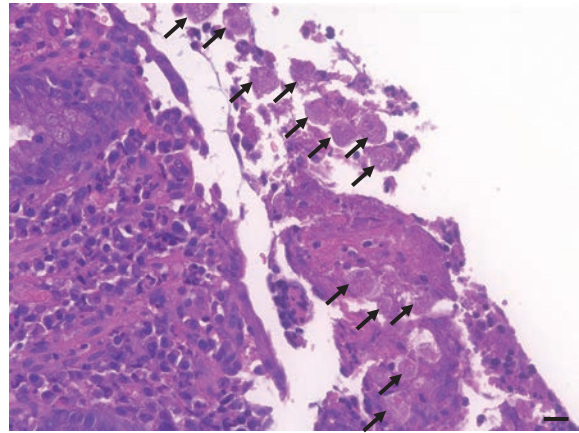


図4 2回目検査時に生検した標本の病理組織像  
多数のアメーバの成熟体が残存している（矢印）。H-E染色。スケールバー：10 $\mu$ m。

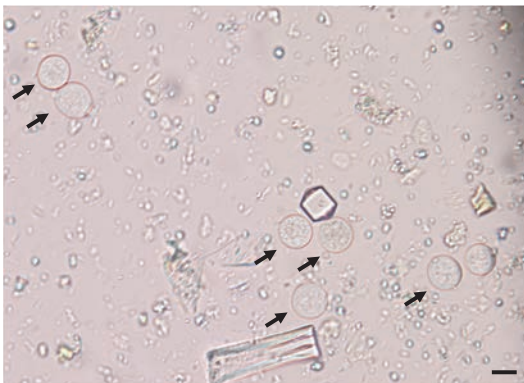


図5 集囊子法を用いた糞便の検鏡所見  
アメーバの嚢子（矢印）を認める。スケールバー：10 $\mu$ m。



図6 3回目のCS画像  
盲腸の潰瘍は癒痕を残さず消失していた。

**【考察】**

本症例では以下の臨床的知見が得られた。まずアメーバ性大腸炎に対するMNZ単独療法では、嚢子が残存し再発する可能性があるため、確実な治療効果判定が重要である。次に、アメーバ性大腸炎の治療効果判定には糞便検査だけではなく大腸内視鏡検査が有用であり、MNZ抵抗例にはPRM併用療法が有効である。

アメーバ性大腸炎は原虫である *Entamoeba histolytica* (*E.histolytica*) の感染によって引き起こされる。*E.histolytica* の嚢子に汚染された飲食物の経口摂取によって感染が成立し、嚢子は胃を経て小腸に達し、そこで病原性のある栄養型となる。栄養型原虫は大腸粘膜に浸潤すると潰瘍性病変を形成し、下痢や血便を伴うアメーバ性大腸炎を発症する<sup>4)</sup>。

アメーバ性大腸炎に対する第一選択薬はMNZであり、MNZは90%以上の症例で有効であるとされているが<sup>5)</sup>、近年MNZ抵抗性アメーバ性大腸炎の症例が散見される<sup>1) 2)</sup>。その原因として、MNZ耐性株の出現<sup>6)</sup> や、嚢子の残存<sup>1)</sup> が考えられている。本症例では *E. histolytica* の遺伝子配列をDNAシーケンスで解析したが、その配列は通常株のものと99%以上一致した。またMNZ治療後の糞便検査で嚢子が検出されたことから、本症例のMNZ抵抗の原因は嚢子の残存であると考えられた。

アメーバ性大腸炎の治療は2つのフェーズに分かれる。第一に栄養体が引き起こす侵襲性病変に対する治療で、第二は侵襲性病変治療後の嚢子除去である。tissue-active agentであるMNZは腸管からの吸収が極めて良好であり、栄養体に効果を示す一方で、腸管内の嚢子には無効である。そのため欧米においてはMNZ投与後にlumen-active agentであるPRMを投与することが推奨されている<sup>7)</sup>。本邦においては、PRMは全例には用いられておらず、MNZによる治療後に嚢子が残存した症例にのみ使用されている<sup>8)</sup>。

本邦における治療効果判定は糞便検査と臨床症状のモニタリングによって行われる。すなわち

MNZ終了後1～2週間で糞便検査を行い、アメーバ原虫が陰性、あるいは治療後2～3か月間臨床症状がなく糞便検査で原虫が陰性の場合に治癒と判定する。このように治療効果判定は糞便検査の結果に大きく依存しているが、臨床での糞便検査の感度は25～60%と低いだけでなく<sup>5)</sup>、実施できる施設が限られている点が問題である。国外では糞便中の *E.histolytica* 抗原を検出する糞便抗原検査や、血清抗 *E.histolytica* 抗体を検出する血清抗体検査を組み合わせることで診断能が向上するとされている。前者は2020年に保険収載されこれからの普及が期待されるが、後者は2017年に検査試薬が販売終了となったことで、現在本邦では実施不能である。また無症状であるからといって病変が治癒しているとは限らず（無症候性慢性持続感染者）、症状の有無だけで治療効果判定を行うとMNZ抵抗例を見落とす危険性がある<sup>9)</sup>。本症例も便潜血を契機に偶発的に発見され、初診時から無症状であった。そのため初回治療後の効果判定のために下部消化管内視鏡検査を行ったところ、盲腸に潰瘍性病変の残存を認め、MNZ抵抗性アメーバ性大腸炎と診断することができた。CSは特に無症候性患者の治療効果判定に有用な検査であると考えられる。無症候性アメーバ性大腸炎患者が増加している<sup>10)</sup> ことや、有効な検査法が限られていることを考慮すると、治療効果判定におけるCSの重要性は高く、積極的に施行すべきである。

最後に、本症例ではPRMの併用がアメーバ性大腸炎の治癒に有効であった。海外におけるアメーバ性大腸炎の治療では、MNZ投与に続いて、PRMを投与し、嚢子を除去することが勧められており、その有効性は85%と報告されている<sup>3)</sup>。本邦のガイドラインに従うと、アメーバ性大腸炎の治療はまずMNZで行い、嚢子が残存している場合に限りPRMを使用するとされている<sup>8)</sup>。そのため、MNZ投与後の治療効果判定は重要であり、MNZで治療が不十分な場合は速やかにPRMの投与を検討すべきである。

**【結語】**

アメーバ性大腸炎は時にMNZに対し抵抗性である。本邦では糞便検鏡検査は一般的ではないため、MNZで治療を行った際には内視鏡を用いた治療効果判定を積極的に行うことが望ましい。内視鏡で病変の改善がない場合、糞便検査で嚢子を探索し、嚢子を認める際にはPRMを併用する必要がある。

**参考文献**

- 1) Hwang EW, et al. Relapse of intestinal and hepatic amebiasis after treatment. *Dig Dis Sci.* 56 (3) :677-80. 2011.
- 2) 小野洋嗣, ほか. メトロニダゾール抵抗性アメーバ性大腸炎の2例. *Gastroenterol Endosc.* 61: 156-62. 2019.
- 3) Blessmann J, Tannich E. Treatment of asymptomatic intestinal *Entamoeba histolytica* infection. *N Engl J Med.* 24;347 (17) :1384. 2003.
- 4) Nakada-Tsukui K, Nozaki T. Immune Response of Amebiasis and Immune Evasion by *Entamoeba histolytica*. *Front Immunol.* 12;7:175. 2016.
- 5) Haque R, et al. Amebiasis. *N Engl J Med.* 17;348 (16) :1565-73. 2003.
- 6) Debnath A, et al. Editorial: Recent Progresses in Amebiasis. *Front Cell Infect Microbiol.* 9;9:247. 2019.
- 7) Abasszade JH, et al. Amoebic colitis: A case series of a recurring missed diagnosis. *JGH Open.* 22;5 (3) :404-407. 2020.
- 8) 日本性感染症学会. 性感染症診断・治療ガイドライン2016 (改訂版) 赤痢アメーバ症. *日本性感染症学会誌.* 27 (Supple) :120-3. 2016.
- 9) Blessmann J, et al. Longitudinal study of intestinal *Entamoeba histolytica* infections in asymptomatic adult carriers. *J Clin Microbiol.* 41 (10) :4745-50.2003.
- 10) Ishikane M, et al. Epidemiology of Domestically Acquired Amebiasis in Japan, 2000-2013. *Am J Trop Med Hyg.* 4;94 (5) :1008-14. 2016.

## 悪性腫瘍との鑑別を要した放射線性膀胱腔瘻 および直腸腔瘻の1例

原 彩香 (はら あやか)<sup>1)</sup>・徳山 耕平 (とくやま こうへい)<sup>1)</sup>・田邊 基子 (たなべ もとこ)<sup>1)</sup>  
板谷 貴好 (いたや たかよし)<sup>1)</sup>・浅山 良樹 (あさやま よしき)<sup>1)</sup>\*・清田 貴茂 (きよた たかしげ)<sup>2)</sup>  
島本 久美 (しまもと くみ)<sup>3)</sup>・板東登志雄 (ばんどう としお)<sup>4)</sup>

1) 大分大学医学部 放射線医学講座

2) 大分県立病院 放射線科

3) 大分県立病院 婦人科

4) 大分県立病院 外科

### 要旨

放射線治療後の腔瘻（膀胱-腔/腔-直腸）の発症は比較的稀とされている。今回我々は悪性腫瘍との鑑別を要した膀胱腔瘻および直腸腔瘻の1例を経験したので報告する。症例は76歳、女性。16年前に子宮頸癌に対して化学放射線治療、14年前に再発病変に腔内照射を施行、さらに放射線性直腸炎を発症して人工肛門を造設されている。今回は尿管ステント交換時の痛みを主訴に当院泌尿器科を受診された。当院で施行された単純CTでは骨盤内に不整な腫瘍様構造を認め、MRIでは直腸および腔に高度の炎症性変化を認め、さらには悪性病変を示唆する信号が見られた。直腸内視鏡が施行され、膀胱腔瘻および直腸腔瘻と診断されたが、明らかな悪性病変は指摘できなかった。放射線治療後に有害事象を来している症例では高度の炎症性変化が生じており、画像診断のみでは診断は困難であり、病歴の把握を含めた多角的なアプローチが重要である。

### はじめに

放射線治療後の腔瘻は子宮頸癌や直腸癌などの骨盤部病変に対する放射線照射後に生じる晩期有害事象の一つで、瘻孔は直腸や膀胱との間で形成される。腔瘻の発症頻度は低いものの、難治性/不可逆性とされており、尿失禁や便失禁など症状は患者のQOLを著しく低下させてしまう。腔瘻は慢性炎症に続発して形成されるために骨盤内には高度の炎症性変化も併存しており、診断に苦慮することも少なくない。今回、子宮頸癌に対する骨盤部への放射線治療後に膀胱腔瘻および直腸腔

瘻を形成し、悪性腫瘍との鑑別に難渋した1例を経験したので報告する。

### 症例

患者：76歳、女性

主訴：尿管ステント交換時の疼痛

既往歴：特記事項なし

現病歴：X-16年、子宮頸癌に対して前医で化学放射線療法（CDDP併用、全骨盤30Gy+中央遮蔽20Gy）が施行された。このとき腫瘍の縮小に乏しかったため、腔内照射は施行されなかった。化学放射線療法から3ヶ月後に放射線性直腸炎および尿管狭窄を来し、人工肛門造設術および尿管ステントが留置された。X-14年に局所再発を

責任著者：原 彩香

〒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 : a-hara@oita-u.ac.jp

認め、その際に腔内照射（線量不明）が施行された。その後はX-3年まで前医で経過観察されていたが、尿管ステント交換時に疼痛が出現してきたために当院泌尿器科に紹介となった。

### 臨床経過

尿管ステント交換前にスクリーニング目的で撮像された単純CTで骨盤内に不整な腫瘍構造（図1a）を認めた。MRIでは直腸壁および膣-子宮は癒着して一塊となっており、大部分はT2WIで高信号を呈し、膀胱後壁にもT2WIで高信号となる部分を認めた（図1b）。信号強度からは炎症性変化が主体と思われたが、直腸の粘膜面を主体として拡散制限が見られ（図1c, d）、また直腸腔間では瘻孔の形成も疑われた（図1b）。放射線性直腸炎、直腸腔瘻の他に二次性の悪性腫瘍や子宮頸癌

再発が疑われた。その後、人工肛門脱が生じ、その精査として前医にて追加の下部消化管内視鏡検査および直腸の生検が施行された。下部消化管内視鏡検査では直腸粘膜は白苔で覆われ、肛門管近傍の直腸腔瘻と肛門縁から15cmの位置に内腔の狭窄を認めた。同時に行われた直腸造影検査では造影剤が膣、膀胱へ流入し、直腸腔瘻および膀胱腔瘻の存在が確認された（図2a）。直腸生検も施行され、炎症細胞浸潤や核の腫大した円柱上皮の増生、間質への粘液漏出が認められたが、明らかな悪性所見は認めなかった。PET-CTでは尿中に排出されたFDGが膀胱腔瘻、直腸腔瘻を介して膣・子宮、直腸内に流入していたが、明らかな悪性病変は指摘できなかった（図2b）。骨盤部への放射線治療歴があることや各検査所見から、放射線晩期有害事象に端を発した膀胱腔瘻/直腸腔瘻

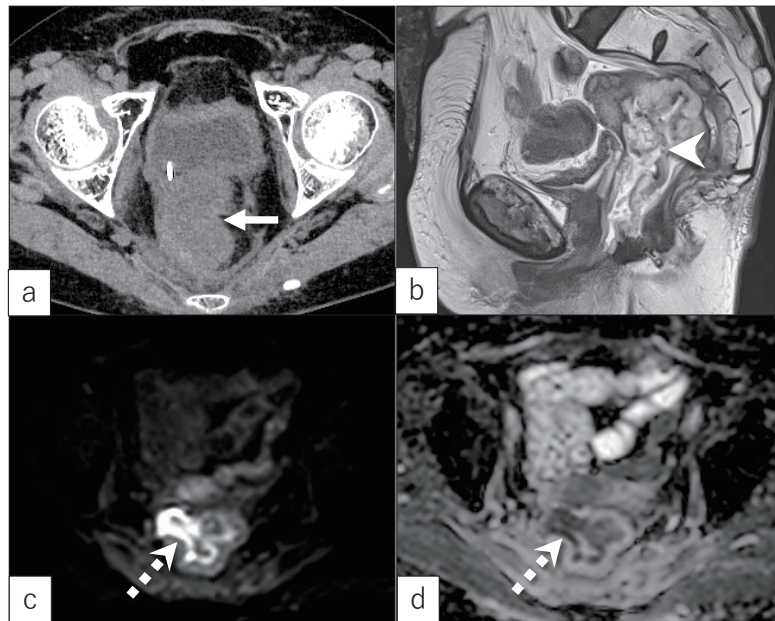


図1 CT・MRI画像 a) 単純CT水平断像 b) T2強調画像矢状断像 c) DWI水平断像 d) ADC map水平断像

- a) 仙骨前面に不整形な腫瘍様構造（実線矢印）を認める。周囲臓器との境界は不明瞭であり、子宮頸癌再発もしくは二次性の悪性腫瘍が疑われた。b) 直腸と膣/子宮には癒着が疑われ、直腸内腔と子宮・膣に連続し瘻孔形成（矢頭）が疑われる。また直腸の粘膜下層ではT2強調画像で低信号を示し、炎症性変化が示唆される。c, d) 直腸粘膜に一致して拡散制限（点線矢印）を認め、悪性病変が示唆された。



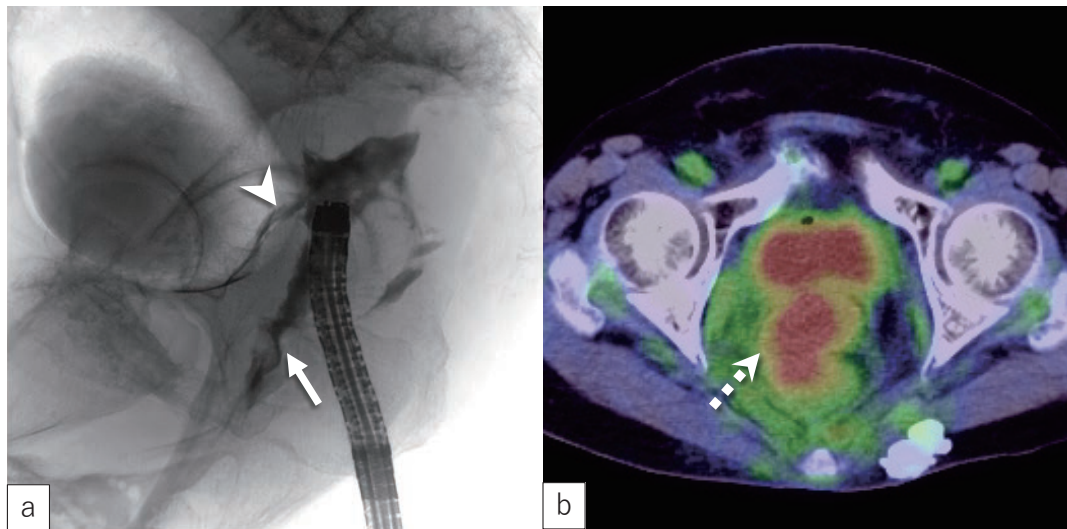


図2 下部消化管造影検査・PET-CT  
a) 下部消化管造影検査 b) PET-CT

a) 造影剤が膀胱内(矢頭)および腔内(矢印)に移行しており、膀胱腔瘻および直腸腔瘻が示唆される。b) 直腸内に高度のFDG集積(点線矢印)を認め、膀胱内とほぼ同様のSUVを呈している。膀胱内に排出されたFDGが腔/直腸内に移行したと思われる。

および放射線性直腸炎/腔炎と考えられた。

### 考察

放射線治療はがん治療に対する有用な手段として認識されている。放射線治療の利点としては非観血的に施行可能で臓器の形態および機能の温存できることや、根治のみならず緩和照射などで症状の改善を期待できることがある。放射線治療による有害事象は急性期・晩期に大別され、主に照射開始から90日を境に分けられることが多い。急性期有害事象は照射開始から90日以内に生じる反応で、症状や形態は組織の放射線感受性や特異性に依存する。正常組織は放射線照射を受けると数時間後から血管透過性の亢進(初期血管透過性亢進)が生じ、皮膚炎、脳浮腫、粘膜炎などが生じる。こうした反応は緩徐に増悪するものの、治療完遂後にある程度の期間をおいて改善する。これに対して晩期反応は照射開始後90日以降-数十年に顕在化する反応である。高線量が生体に照射されると数ヶ月経過して、血管内皮細胞に血管のフィブリノイド変性や内膜肥厚が生じ、後期血管透過性亢進が出現する。この後期血管透過性亢

進は放射線肺臓炎や腎炎などの原因となる。さらに間質の線維化も出現し、照射後1年～数年で組織の癒痕化や血管閉塞が起こる。こうして生じた組織の線維化や癒痕化による慢性的な血流障害や慢性炎症が要因となって放射線脳壊死、放射線脊髄症、膀胱萎縮、関節拘縮などが生じる。加えてこれらの変化は不可逆的なことが多く、症状の改善は見込めないこともある<sup>1)</sup>。

一般的に腔瘻が形成される要因としては出産が多く、周産期ケアが不十分な途上国で多いとされる。一方で先進国においては手術や放射線治療が原因となることが多く、その他にも悪性腫瘍や炎症性腸疾患などが挙げられる<sup>2)</sup>。発生部位はさまざま、膀胱や尿道などの泌尿器や直腸、結腸、小腸などの消化器と瘻孔を形成する。症状は尿失禁、尿路感染症、便失禁、腹痛などがあり、診断には腔鏡、消化管内視鏡、尿路造影、消化管造影、CT、MRIなどが有用である。放射線治療に関連した腔瘻は放射線照射後の晩期有害事象であり、前述した組織の創傷治癒遅延や組織の線維化・癒痕化、血管閉塞や炎症により、瘻孔が形成される。放射線治療による膀胱腔瘻や直腸腔瘻の発生頻度

は低いとされるが、一度発生すると尿失禁・便秘などにより患者のQOLは著しく低下する。腔瘻に対する治療は外科的治療と保存的治療に大別されるが、放射線治療に関連した場合は創傷治癒遅延のため自然軽快はまれでほとんどの症例は難治性となり、手術後の治癒過程も遅延するため外科的治療介入も困難である<sup>3)</sup>。

本症例において当院初診時の単純CTでは仙骨前面に不整形な腫瘤様構造を認めた。単純CTでは子宮頸癌に対する化学放射線療法や腔内照射や人工肛門造設術などの手技による変化と放射線性直腸炎/腔炎による変化のため、骨盤内臓器の把握および評価は困難であり、初回は一様の腫瘍構造が疑われた。しかしながら単純MRIでは直腸および腔には著明な炎症性変化が見られ、両者には癒着が見られた。肥厚した直腸壁には炎症による浮腫性変化を呈する部分がほとんどであったが、一部の領域では軽度の拡散制限を有する部分が見られた。拡散制限を伴ったことから原発もしくは二次性の悪性病変が鑑別診断に挙がり、腔鏡や下部消化管検査、生検が施行されたが悪性所見は認めなかった。PET-CTでは直腸や腔にFDG集積が見られたが、膀胱内と同程度の集積を呈しており、膀胱腔瘻による尿の移行を反映していると考えられた。本症例を後方視的に検討するとまず単純CTで見られた一塊の病変は慢性炎症により一塊となった直腸、腔および子宮であったと考えられる。直腸や腔/子宮は慢性炎症により高度な浮腫により肥厚し、多臓器間に複数の瘻孔を形成し、複雑な形態となっていたために骨盤内臓器の解剖学的な理解が困難となっていた。またMRIで見られた直腸内腔の拡散制限は悪性腫瘍が疑われる一因となった。この所見の理解については拡散制限の原理から考える必要がある。DWIでは組織内に存在する水分子の拡散の程度により信号強度が変化し、拡散が制限されれば高信号を示す。DWIではT2強調画像の信号強度の影響を受け (T2 shine-through)、高信号を示す場合があるが、ADC値の低下を伴えば拡散制限があると判断される。本症例の病理組織では、炎症性細胞の浸潤

や核の腫大した円柱上皮の増生が見られ、それらによって組織内の細胞密度が上昇して拡散制限を呈した可能性が考えられる。一般的に、悪性腫瘍では細胞密度が上昇し水分子の拡散が制限されることにより、DWI/ADCで拡散制限の有無を評価することが良悪の鑑別に有用であることが多い。しかしながら、例えば膿瘍などでは炎症性細胞により細胞密度が上昇して拡散制限を示す病態もあるために<sup>4) 5)</sup>、読影時には注意が必要である。画像診断を行う際は患者の現病歴のみならず長期に渡る臨床経過であっても詳細に把握して読影を行うことが早期診断および治療にとって重要であると考えられる。

## 結語

悪性腫瘍との鑑別に苦慮した放射線性多発腔瘻、直腸炎および腔炎を来した1例を経験した。病歴の詳細な把握と放射線性晩期有害事象の病態理解が診断に重要であったと思われる。また各種画像モダリティの読影においても画像検査の原理および臨床経過も加味することが重要であることが再認識された。

## 参考文献

- 1) 石川仁, ほか. がん・放射線療法改定第8版. 2023; 125-136
- 2) Bidhan D, et al. Rectovaginal fistulae. Clin Colon Rectal Surg. 2016; 29: 50-56
- 3) Ann C, et al. Benign anorectal: Rectovaginal fistulas. The ASCRS textbook of colon and rectal surgery. 2011; 245-259
- 4) Shinya S, et al. Acute pancreatitis successfully diagnosed by diffusion-weighted imaging: A case report. World J Gastroenterol. 2008; 14 (35) : 5478-5480
- 5) 森山真吾, ほか. 拡散強調 MR 画像にて高信号を呈した膀胱炎症性病変の1例; 組織学的所見との比較による考察. 日泌尿会誌. 2013; 104 (3) : 545?548

# Hepatectomy in a patient with right-sided round ligament: Report of a case

Yuiko Nagasawa, Yuichi Endo\*, Shota Amano, Hiroki Orimoto, Masahiro Kawamura, Takahide Kawasaki, Takashi Masuda\*, Tejiro Hirashita\* and Masafumi Inomata\*

Department of Gastroenterological and Pediatric Surgery, Oita University  
Faculty of Medicine, Oita, Japan

## Abstract

**Background:** Right-sided round ligament (RSRL) is a rare congenital anomaly (0.2-1.2%) strongly associated with intrahepatic vascular variations that has clinically important implications for liver resection.

**Case presentation:** A 73-year-old man was referred to our hospital for a liver tumor 6 cm in diameter in segment 3. Computed tomography (CT) showed a tumor diagnosed as hepatocellular carcinoma (HCC) and that the round ligament was connected to the right portal portion. The gallbladder was also located at the left side of the round ligament. Three-dimensional (3D) volume-rendered CT revealed that the main portal vein branched independently into anterior, posterior, and segment 2, 3 tributaries. The patient was diagnosed as having RSRL and underwent segmentectomy of segment 3 of the liver. His postoperative course was uneventful, and he discharged from hospital on day 11 after surgery.

**Conclusion:** We presented a case of HCC in a patient with RSRL. In cases of RSRL, it can be difficult to understand the anatomy around the round ligament without information from preoperative 3D-CT. Therefore, precise understanding of the morphologic anatomy before hepatectomy is necessary in patients with RSRL. Ensuring preoperative understanding of intrahepatic structures leads to safe surgery.

## Introduction

Right-sided round ligament (RSRL) is a relatively rare congenital anomaly occurring in 0.2-1.2% of the adult population [1, 2]. In this anomaly, the fetal umbilical vein is connected to the right paramedian trunk of the portal vein. As this anomaly results in a right-side-dominant distribution of the portal veins, the segmental anatomy of adult livers with RSRL exhibits “extreme right-side dominance”, even though the external appearance of the liver is similar to that of a normal liver, except for the reversed positions and a small gap between the gallbladder and the ligamentum

: Report of a casereport [3]. RSRL is also strongly associated with intrahepatic vascular and biliary variations that have clinically important implications for liver resection. We report a case of segmentectomy of segment 3 for hepatocellular carcinoma (HCC) in a patient with RSRL.

## Case presentation

A 73-year-old man with diabetes and alcoholic liver disease was referred to our hospital for a liver tumor of 6 cm in diameter in segment 3. Physical examination revealed upper abdominal pain. His medical history included diabetes, hypertension, and hyperlipidemia. He was a heavy drinker, with a lifetime consumption of 1,222 kg of alcohol.

Correspondence to: Yuiko Nagasawa, M.D.  
Department of Gastroenterological and Pediatric Surgery, Oita University Faculty of Medicine, Idaigaoka 1-1, Hasama-machi, Yufu city, Oita 879-5593, Japan  
E-mail: y-nagasawa@oita-u.ac.jp

Laboratory data showed only mild anemia, no elevation of tumor markers (AFP and PIVCA-II), and no indication of hepatitis B or C. Both Child-Pugh and Liver Damage Score were A. Abdominal ultrasound showed a hypochoic mass with mosaic pattern, and contrast-enhanced computed tomography (CE-CT) showed a tumor with low-high-low pattern. We diagnosed the patient as having HCC and found that the round ligament was connected to the anterior segmental branch of Glisson's pedicle. The gallbladder was also located at the left side of the round ligament (Fig. 1).

Three-dimensional (3D) volume-rendered CE-CT revealed that the main portal vein branched independently into anterior, posterior, and segment 2, 3

tributaries. There was no umbilical portion, and segment 4 was atrophic. The patient was diagnosed as having a RSRL (Fig. 2).

Laparotomy was performed via an upper abdominal midline incision. The tumor located in S3 was protruding into the tail side. The gallbladder was located at the left side of the round ligament and was adhered to the tumor. The round ligament was also connected to the right lobe. We identified the S3 Glisson pedicle and left hepatic vein by intraoperative ultrasonography. After cholecystectomy, we prepared for inflow occlusion (Pringle maneuver). The S3 Glisson pedicle was exposed during the hepatectomy from the dorsal side of the tumor. We confirmed the demarcation line by test clamping and performed segmentectomy of

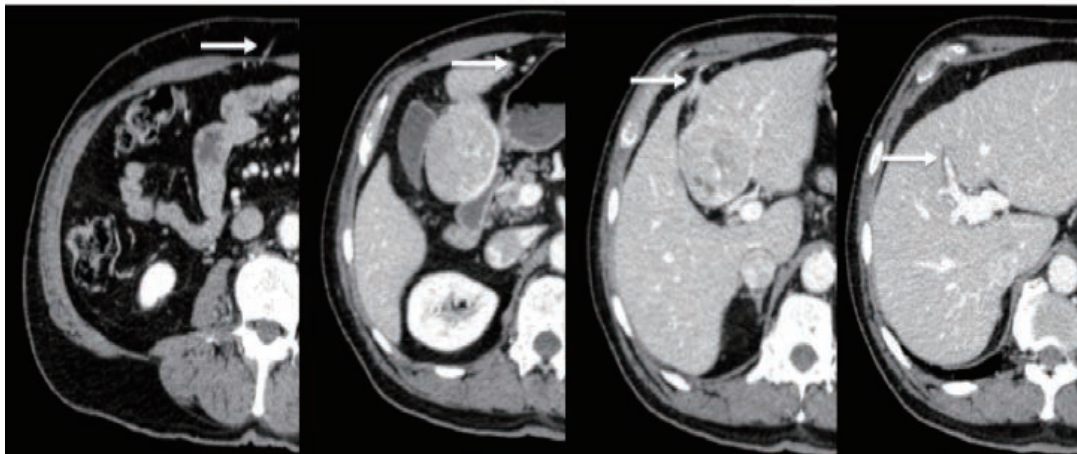


Fig1  
図1. 腹部造影CT検査所見  
肝円索は前区域のグリソンに連続していた(矢印).

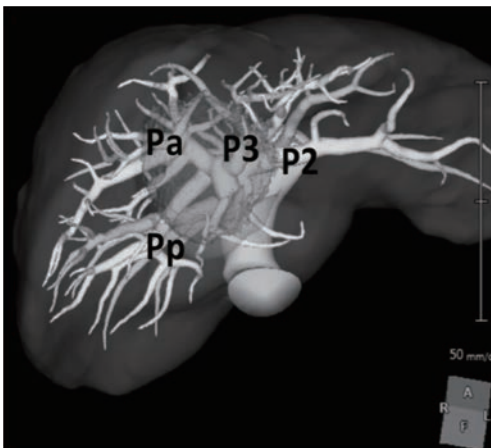


Fig2  
図2. 肝臓3Dシミュレーション画像  
門脈本幹より前区域枝、後区域枝、S2、S3がそれぞれ独立分枝していた。  
P2:左上外側枝, P3:左下外側枝, RPM:右傍正中領域枝,  
RL:右外側領域枝

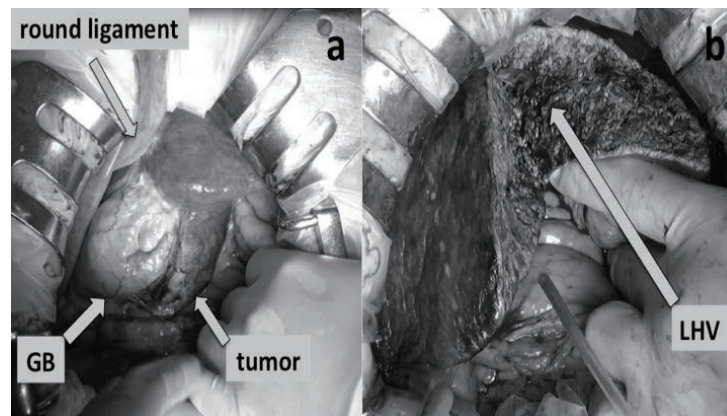


Fig3

図3. 術中所見

a) 開腹すると胆嚢は肝円索よりやや左側に存在し、肝円索は肝の右側に流入していた。門脈は腫瘍に覆われており、S3グリソンを目視で確認することは困難だった。

b) 左肝静脈本幹を背側に温存し、肝S3亜区域切除術を行った。

GB：胆嚢， LHV：左肝静脈

**Table 1 Case reports of hepatectomy for hepatocellular carcinoma with right-sided round ligament in Japan**

Case	Author	Pt.	Basal disease	Liver damage	Surgical form	Pathological findings	Classification PV branching
1	Ogiso [10] (2011)	84F	HCV(+)	B	Right posterior sectionectomy, bile duct tumor thrombectomy, and partial hepatectomy in lateral segment	Poorly-moderately differentiated type	Symmetrical type
2	Sakamoto [11] (2012)	64M	HBV(+) DM	A	Resection of the dorsal part of the right paramedian sector	Moderately differentiated type	Independent right lateral type
3	Watanabe [12] (2014)	78M	DM	A	Extend left hepatic lobectomy	Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma type	Symmetrical type
4	Our case	73M	ALD DM	A	Segmentectomy of the segment 3	Moderately differentiated type	Symmetrical type

PV: portal vein, HCV: hepatitis C virus infection, HBV: hepatitis B virus infection, ALD: alcoholic liver disease, DM: diabetes mellitus.

segment 3. An ultrasonic scalpel was used to fracture hepatocytes along the line of proposed division. The operation time was 368 minutes, and intraoperative blood loss was 400 mL. Pathological findings were HCC of the simple nodular type and moderately differentiated type.

The patient's postoperative course was uneventful, and he was discharged from hospital on day 11 after surgery. At 11 months after surgery, intrahepatic disseminated multiple recurrence was found. Multiple metastatic nodules were present only on the right side of the liver. He underwent four courses of hepatic artery infusion of 5-fluorouracil and paclitaxel and died of cancer three years and seven months after surgery.

## Discussion

RSRL is a relatively rare congenital anomaly in which the fetal umbilical vein is connected to the right paramedian trunk of the portal vein. Radiological screening for RSRL in this patient was basically performed using axial CE-CT images. An RSRL can be suspected when one of the following findings is encountered during initial CT screening: strong deviation of the umbilical portion towards the right, lack of liver parenchyma between the gallbladder and the umbilical portion, or a deeply fissured groove for the ligamentum venosum near the level of the portal bifurcation [3]. Then, the 3D portal-hepatic venous relationship was examined using CE-CT, 3D-CT, and magnetic resonance imag-

ing to obtain a definitive diagnosis of RSRL [3]. First, the right lateral portal pedicle (Segs. 6 + 7) was identified. Then, the right hepatic vein was identified by searching for a prominent vein that ran along the intersectoral plane of the right posterior sector. The right paramedian portal pedicle (Segs. 5 + 8), which is another significant branch, was then found next to the border of the drainage area of the right hepatic vein. The middle hepatic vein was located on the left surface of the right anterior sector, and the midplane of the liver was finally identified. The ligamentum teres was then sought as a cord-like fatty structure with an occluded umbilical vein at its center that connected to the portal vein in a cleft of liver parenchyma. RSRL was diagnosed when the connection of the ligamentum teres to the portal vein (the umbilical portion) was located on the right side of the midplane of the liver [4]. Although the right-sided components of such livers are well developed as a result of the right-dominant distribution of the feeding vessels in livers with RSRL, the symmetrical configuration of the portal/hepatic venous system and the segmental anatomy seen in the early stages of hepatic development are well preserved in adult livers with RSRL, as they are in normal livers [3, 5].

Correlations exist between each biliary confluence type and the portal/arterial branching patterns. Shindoh et al. classified portal, arterial, and biliary patterns in livers with RSRL [3, 5]. The independent right lateral portal ramification and a type 1 arterial branching pattern were dominant in all biliary confluence types. No correlations were detected between the biliary confluence patterns and the portal or arterial ramification patterns [4]. The portal ramification in our patient was of the symmetrical type.

In general, an RSRL causes difficulty in hepatectomy, and especially left hepatectomy, with respect to decision-making regarding the resection line and division of the portal, arterial, and biliary architecture, and it is disadvantageous for performing stapling. Some

case reports have noted difficulty in selecting appropriate surgical methods [6-8]. We diagnosed RSRL preoperatively in our patient and identified the S3 Glisson pedicle from intraoperative findings. Therefore, we confirmed the demarcation line by test clamping and performed the S3 segmentectomy safely. This case showed that it is possible to perform hepatectomy with RSRL safely when the intrahepatic anatomy can be obtained preoperatively.

We are interested in the potential relationship between RSRL and carcinogenesis such as HCC, cholangiocellular carcinoma, and gallbladder cancer, but there are no reports on this topic, to our knowledge.

Similarly, there are no reports mentioning the metastatic style of HCC in patients with RSRL. In our case, we found recurrence only in the right lobe. The background of the liver was alcoholic cirrhosis, and postoperative histopathological findings indicated intrahepatic metastasis. We consider that the recurrence only in the right lobe was due to the multicentric occurrence of the primary disease and was not related to RSRL.

Translated with [www.DeepL.com/Translator](http://www.DeepL.com/Translator) (free version)

Cases of hepatectomy for HCCs in livers with RSRL are rare, and only 3 cases have been reported in Japan to date (Table 1) [8-10]. However, previous reports show no relationship between RSRL and HCC. Preoperative 3D simulations were necessary to perform the operation safely in all reported cases.

## Conclusion

We presented a case of HCC in a patient with RSRL. In cases of RSRL, as in this particular case, it can be difficult to understand the anatomy around the round ligament without information obtained from the preoperative evaluation of portal, arterial, venous, and biliary branching patterns. Therefore, it is necessary to understand the precise anatomy before surgery and to

identify intraoperative findings to perform an operation safely in a patient with RSRL. A solid understanding of the intrahepatic anatomy will lead to a successful surgery.

## References

1. Maetani Y, et al. Portal vein anomaly associated with deviation of the ligamentum teres to the right and malposition of the gallbladder. *Radiology*. 1998; 207:723-8.
2. Nagai M, et al. Are left-sided gallbladders really located on the left side- *Ann Surg*. 1997; 225:274-80.
3. Shindoh J, et al. Vascular architecture in anomalous right-sided ligamentum teres: three-dimensional analyses in 35 patients. *HPB* 2012; 14:32-41
4. Nishitani R, et al. Biliary architecture of livers exhibiting right-sided ligamentum teres: an indication for preoperative cholangiography prior to major hepatectomy. *HBP* 2016; 18:929-35.
5. Shindoh J, et al. Hidden symmetry in asymmetric morphology: significance of Hjortsjo's anatomical model in liver surgery. *Hepatogastroenterology*. 2012; 59:519-25.
6. Shindoh J, et al. A case of hilar cholangiocarcinoma with right-sided ligamentum teres hepatitis. *J Jpn Surg Assoc*. 2016; 76:374-81.
7. Fukuda S, et al. Resection of intrahepatic cholangiocarcinoma in a patient with a right-sided round ligament. *Jpn Surg Assoc*. 2009; 70:3110-4.
8. Ogiso S, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus in right-sided round-ligament liver. *J Jpn Surg Assoc*. 2011; 72:972-7.
9. Sakamoto K, et al. Anatomical resection of hepatocellular carcinoma in a patient with rightsided ligamentum teres. *Kanzo* 2012; 53:868-74.
10. Watanabe N, et al. A case of combined hepatocellular and cholangiocarcinoma with right-sided ligamentum teres hepatic treated via extended left hepatic lobectomy. *Cancer & Chemotherapy* 2014;

41:2077-9.

## Abbreviations

3D: three-dimensional; CE-CT: contrast-enhanced computed tomography; HCC: hepatocellular carcinoma; RSRL: right-sided round ligament

## Acknowledgements

The authors would like to thank Rise Japan, LCC (<http://rise-japan.rulez.jp/>) for the English language review.

## Authors' contributions

Yuiko Nagasawa, Yuichi Endo, Shota Amano, Hiroki Orimoto, Masahiro Kawamura, Takahide Kawasaki, Takashi Masuda, Teijiro Hirashita and Masafumi Inomata

YN, YE, SA, HO, MK, TK, TM and TH drafted the manuscript. MI gave final approval of the version to be published. All authors read and approved the final manuscript.

## Funding

This study was not funded by any grants.

## Consent

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and any accompanying images. A copy of the written consent is available for review by the Editor-in-Chief of this journal.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## 脳神経救急疾患に対する抗凝固薬中和剤の早期使用経験

松下 航 (まつした わたる)<sup>1)</sup>・大西 晃平 (おおにし こうへい)<sup>1)</sup>・高尾 薫平 (たかお くんぺい)<sup>1)</sup>  
麻生 大吾 (あそう だいご)<sup>2)</sup>・松田 浩幸 (まつた ひろゆき)<sup>1)</sup>・村田 久美 (むらた くみ)<sup>3)\*</sup>  
川崎ゆかり (かわさき ゆかり)<sup>1)</sup>・阿南 光洋 (あなん みつひろ)<sup>1)</sup>・森重 真毅 (もりしげ まさき)<sup>1)</sup>  
杉田 憲司 (すぎた けんじ)<sup>1)</sup>・秦 暢宏 (はた のぶひろ)<sup>1)</sup>・藤木 稔 (ふじき みのる)<sup>1)\*</sup>

1) 大分大学医学部 脳神経外科学講座

2) 社会医療法人 小寺会 佐伯中央病院 脳神経外科

3) 大分大学医学部 法医学講座

### 要約

脳神経外科診療において、抗凝固薬の内服中に外傷や脳卒中により頭蓋内出血をきたす症例への緊急の対応に苦慮することがある。最近開発された第Xa因子阻害薬中和剤は、経口抗凝固薬の作用を速やかに減弱する薬剤として、2022年3月に承認され臨床に導入された。その早期使用経験3例を踏まえて、有用性を検討した。症例は①82歳女性の高血圧性脳内出血②76歳女性の破裂脳動脈瘤③77歳男性の脳室内出血・急性水頭症で、いずれも経口抗凝固薬を内服中であり、第Xa因子阻害薬中和剤：アンデキサネット アルファを緊急で投与した。いずれの症例も投与後に再出血や血腫の拡大といった経過は認めず、速やかな止血の完成が得られた。また、②③の症例では緊急手術を行ったが、周術期のトラブルは生じなかった。一方で同期間に発症した④93歳男性の抗凝固薬内服中で急性硬膜下出血となった症例に対しては、画像経過で止血が完成していると判断し第Xa因子阻害薬中和剤の投与を見送ったところ、その後の経過で再出血を起こし1日後に永眠となった。アンデキサネット アルファによる抗凝固薬の中和について、その適応に絶対的な基準はないが、我々の早期使用経験からはその臨床的有用性が示された。

### 【はじめに】

アンデキサネット アルファ (オンデキサ®) はヒト第Xa因子の遺伝子組み換え改変デオイタンパク質であり、直接作用型第Xa因子阻害薬の結合タンパク質として機能し中和作用を持つ<sup>1)</sup>。本邦においては「直接作用型第Xa因子阻害剤 (アピキサバン, リバーロキサバン又はエドキサバン トシル酸塩水和物) 投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝

固作用の中和」を効果・効能として2022年3月に承認された。

脳神経外科診療において、心房細動などを既往に持ち直接作用型経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant : DOAC) の内服中に頭蓋内出血をきたす症例にしばしば遭遇する。アンデキサネット アルファの適応は「生命を脅かす出血又は止血困難な出血」となっているが、その基準は絶対的なものではなく、個々の症例に対してはその救急現場での緊急の判断に委ねられている。今回、当院にて経験した DOAC 使用中の頭蓋内出血症例について、アンデキサネット アルファの

責任著者：大西晃平

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

大分大学医学部 脳神経外科

E-mail : k-onishi@oita-u.ac.jp



早期使用経験を通じて、抗凝固薬投与中の適切な救急対応について検討した。

### 【症例】【臨床経過】

#### 症例 1

82歳女性。現病歴：20時頃、自宅で倒れているのを発見され救急搬送。

既往歴：発作性心房細動、心原性脳塞栓症、高血圧症、脂質異常症。

搬入時所見：JCS 100，瞳孔不同なし，右片麻痺 MMT 1-2/5，発語なし，従命動作不可。

画像所見：CTにて3.5cm大の左視床出血を認め、脳室穿破を伴っていた。(Fig.1a)

経過：発作性心房細動・心原性脳塞栓症の既往ありリバーロキサバン 10mg 1日1回内服中、最終内服は約12時間前であった。抗凝固作用が残存していると考えられ出血増大により生命を脅かす状態となると判断し、アンデキサネット アルファの投与を行った。搬入から2時間後（アンデキサネット アルファ投与中）のCT (Fig.1b) では血腫の増大が見られたが神経学的所見に変化はなく、止血の完成が得られていると判断し内科的治療の方針とした。その後再出血なく経過し (Fig.1c)，第13病日にmRS 5, KPS 40%の状態 で急性期転院となった。

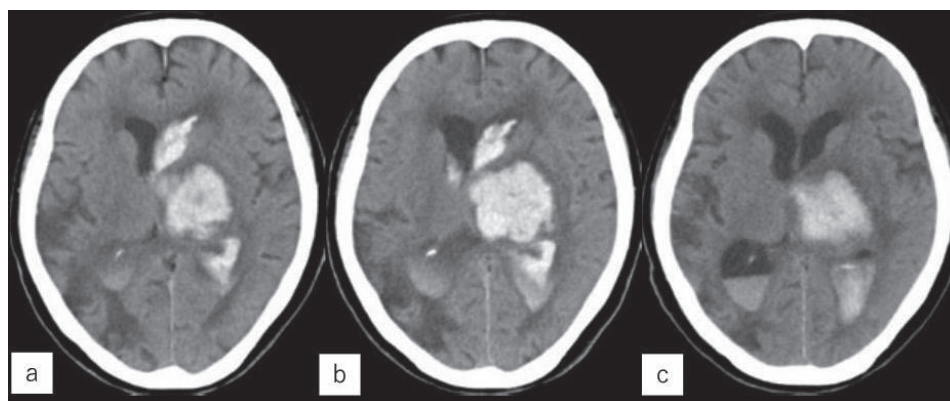


Fig.1 症例1

- a：搬入時CT：3.5cm大の左視床出血を認める。脳室穿破を伴うが脳室拡大は来していない。  
b：搬入2時間後CT：アンデキサネット アルファ投与中に再検。搬入時と比較して血腫の増大を認める。  
c：第9病日CT：搬入2時間後と比較して血腫の増大はなく、吸収傾向にある。

#### 症例 2

76歳女性。現病歴：午前2時30分頃物音に気付いた家族が、トイレで倒れている本人を発見し、前医でくも膜下出血の診断となり転院搬送となった。

既往歴：発作性心房細動、高血圧症。

搬入時所見：JCS 1，瞳孔不同なし，四肢麻痺なし。画像所見：CT・CTAにてくも膜下出血と前交通動脈瘤を認めた。(Fig.2a, b)

経過：上記所見から前交通動脈瘤破裂によるくも膜下出血 (Hunt & Kosnik grade 2, WFNS grade 2) と診断した。発作性心房細動の既往あり，アピキサバン 2.5mg 1日2回の内服中であり最終内服

は約12時間前であった。アピキサバンによる抗凝固作用が残存していると推測され、再出血を来した場合止血困難であり生命を脅かす出血となると判断、また開頭手術が必要であったことも考えアンデキサネット アルファの投与を行った。DOAC中和後に動脈瘤頸部クリッピング術を行ったが易出血性はなく通常通りの手技で手術が可能であった。経過中に再出血をきたすことなく、2次性水頭症に対する脳室腹腔シャント術を行った後、第69病日にmRS 4, KPS 50%の状態 で回復期リハビリテーション目的での転院となった。

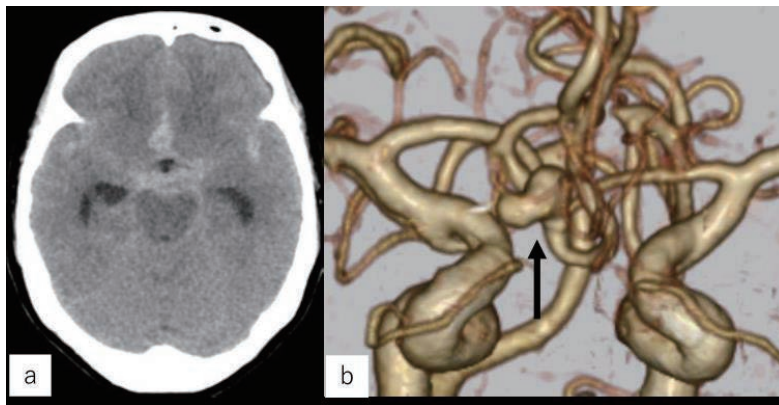


Fig.2 症例2

- a : 搬入時CT : diffuseなくも膜下出血を認める。  
 b : CTA : 前交通動脈瘤 (黒矢印) を認める。

## 症例 3

77歳男性。現病歴：自宅で倒れているところを家族が発見し、救急搬送された。

既往歴：発作性心房細動，高血圧症，アルコール性肝障害，慢性腎臓病（搬入時クレアチニンクリアランス 27.2mL/min）。

搬入時所見：JCS 20，GCS 9（E2V1M6），瞳孔不同なし，左片麻痺（MMT 2/5）。

画像所見：右側脳室から第4脳室にかけての脳室内出血あり，脳室拡大を伴っていた。（Fig.3a）

経過：発作性心房細動の既往ありエドキサバン

60mg 1日1回内服中であつた。最終内服時間は不明であつたが腎機能障害を考慮すると抗凝固作用は持続しているものと推測され，出血の増大により生命を脅かすと判断しアンデキサネット アルファの投与を行った。非交通性水頭症を呈しており，緊急で脳室ドレナージ術を行った。周術期に出血による合併症は生じなかつた。第12病日よりエドキサバン15mgで抗凝固療法を再開し，血腫の増大なく経過した（Fig.3b）。第33病日にmRS 5，KPS 30%の状態でリハビリテーション目的での転院となつた。

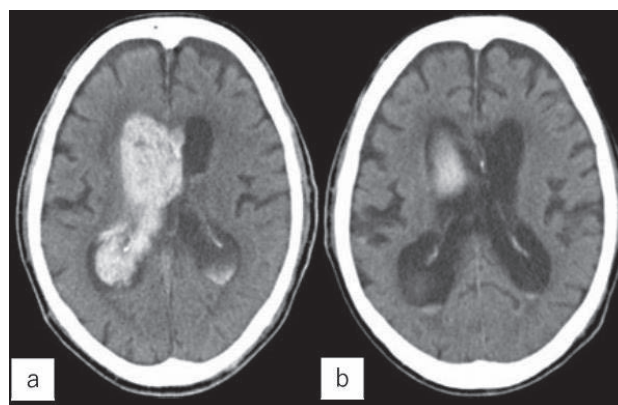


Fig.3 症例3

- a : 搬入時CT : 右側脳室を主座に脳室内血腫を認める。脳室拡大を伴う。  
 b : 第23病日CT : 血腫の増大や水頭症の進行は見られない。

## 症例4

93歳男性。現病歴：X日19時頃自宅内で転倒し頭部打撲。X+1日歩行のふらつきを主訴に前医受診。CTにて急性硬膜下血腫を指摘され当院へ転院搬送。

既往歴：深部静脈血栓症，2型糖尿病，高血圧症，前立腺肥大症，白血球増加・血小板減少（7.1万/ $\mu$ L）。搬入時所見：JCS 1，瞳孔不同なし，明らかな四肢麻痺なし。

画像所見：前医CT（17時）にて右円蓋部，半球間裂などに急性硬膜下血腫あり。当院搬入時（19時）に有意な血腫増大は見られなかった。（Fig.4a, b）

経過：深部静脈血栓症の既往ありエドキサバン15mg内服中，最終内服時間は不明であった。当院搬入時意識障害進行なく，画像上も前医CTと比較して血腫に増大は見られなかったことから既に止血が得られていると判断し，DOACの拮抗は行わずに保存的加療の方針とした。同日21時頃，誘因なくJCS 200，瞳孔不同（右>左），対光反射緩慢の状態へ意識障害の進行みられ，CT再検（21時）では右急性硬膜下血腫の増大を認めた（Fig.4c）。X+2日永眠された。

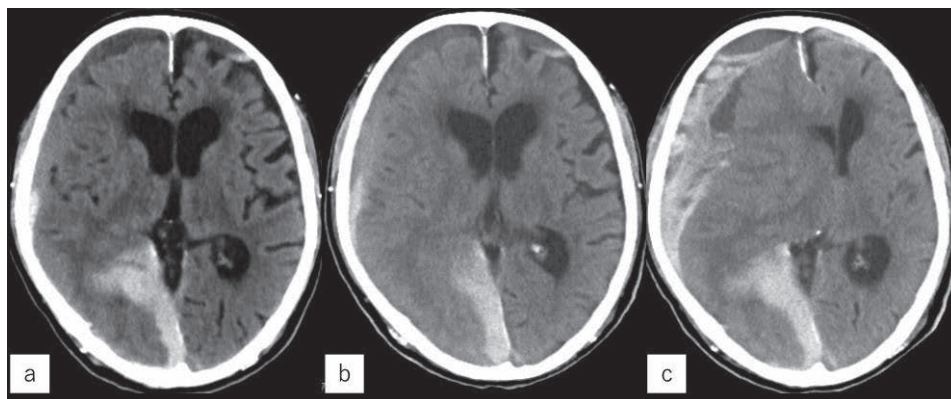


Fig.4 症例4

a：前医CT（17時）：右円蓋部，半球間裂に急性硬膜下血腫あり。

b：当院搬入時CT（19時）：急性硬膜下血腫に明らかな増大みられず。

c：再検CT（21時）：右急性硬膜下血腫の増大に伴い脳ヘルニアを呈している。

## 【考察】

アンデキサネット アルファは第Xa因子阻害薬に対する中和作用を持つ。第IIIb/IV相試験であるANNEXA-4試験にて，第Xa因子阻害薬内服後18時間以内に急性大出血を起こした352例を対象にアンデキサネット アルファの有効性および安全性が評価された。事前に規定した基準に従って判定した12時間時点での止血効果を82%に認め，アンデキサネット アルファの止血効果が実証された<sup>2)</sup>。本邦においてアンデキサネット アルファは2022年3月に「直接作用型第Xa因子阻害剤（アピキサバン，リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物）投与中の患者における，

生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和」を効果及び効能として承認された。しかし，「生命を脅かす出血または止血困難な出血」についてその基準は絶対的なものではなく，個々の症例での判断は緊急の医療現場における担当医に委ねられているのが現状である。

脳神経外科領域においてDOACによる抗凝固作用が問題となる症例にはしばしば遭遇する。その状況としては①DOAC内服中に発症した出血性脳卒中（脳内出血やくも膜下出血など），②DOAC内服中の頭部外傷による頭蓋内出血，③DOAC内服中に外科的加療が必要となった場合などが挙げられる。

症例1は上記①に該当し、DOAC内服中の頭蓋内出血でありその血腫の増大は致命的となりうる判断し、第Xa因子阻害薬の中和を行った。実際に本患者は投与後に出血の増大はなく、その有用性が示唆された。出血性脳卒中に関して日本脳卒中学会による脳卒中治療ガイドラインでは、抗血栓療法中の脳出血急性期において、原則として抗血栓薬第Xa因子阻害薬内服中の場合、アンデキサネット アルファを投与することは妥当としている（推奨度B, エビデンスレベル低）。また第Xa因子阻害薬の種類、最終投与量、経過時間、腎機能に応じて抗凝固作用が発現していると推定される場合にはアンデキサネット アルファの投与は妥当であると述べている<sup>3)</sup>。2020年改訂版 不整脈薬物療法ガイドラインでは心房細動患者における抗凝固療法中の活動性出血への対応について言及している。軽度の出血の場合は安易にDOACの休薬は行わず、適切な抗血栓療法の継続を考慮するとされるが、重要臓器（脳や眼底など）の出血では中等度から重度に準じての対応（休薬・中和など）を考慮するように記載される。また、「早急にXa阻害薬の効果は是正する必要がある場合のアンデキサネット アルファの投与」を推奨している（推奨クラスIIa, エビデンスレベル）<sup>4)</sup>。

抗凝固薬内服は頭蓋内出血増大のリスクと考えられ、また血腫の増大は死亡率の上昇につながると考えられる。しかし血腫増大の予測因子として確立したものはない。第Xa因子阻害薬の中和を行うか否かについては個々の症例で判断が必要ではあるが、我々は、ANNEXA-4試験結果も考慮すると第Xa因子阻害薬内服から18時間以内に生じた頭蓋内出血症例においては、抗凝固作用の残存により血腫増大のリスクがあり致命的となりうる止血困難な例と判断し、アンデキサネット アルファが有用であると考えている。

また症例2, 3においてはDOAC内服中に生じた頭蓋内出血に対して、手術加療が必要であった。

症例3は抗凝固薬内服中ではあったが、その中和により出血傾向はみられず、通常の手技で手術を行うことが可能であった。また症例4においても手術に伴う出血をきたすことなく経過することができた。外傷専門診療ガイドライン JETECでは、開頭術が必要な場合は、凝固能低下のまま手術を行うことは危険であり、中和療法にて凝固能を是正して開頭術を行うべきであると言及する<sup>5)</sup>。本症例は外傷例ではなかったものの、外科的加療に際し抗凝固薬の中和が有用であったと考える。

一方で症例4はDOAC内服中に外傷による頭蓋内出血を生じ、血腫の増大により致命的な経過を辿ったものであり、上記②に該当すると考えられる。改訂第3版外傷専門診療ガイドライン JETECでは、生命を脅かす頭蓋内出血に対しては抗凝固薬の中和療法の必要性は高いが、その適応や投与時期などの方法については今後検討の必要性があると記載されている<sup>3)</sup>。しかしDOAC内服中に生じた外傷性頭蓋内出血に対する中和療法については絶対的な適応が定まっていないのが現状である。症例4において第Xa因子阻害薬の中和が転帰を変えていた可能性は考えられる。

#### 【結語】

脳神経外科診療において、抗凝固療法中に生じた頭蓋内出血や頭部外傷に遭遇することは少なくない。アンデキサネット アルファを含めた抗凝固薬中和薬の適応について、その絶対的な基準は不明確であり個々の症例での判断が必要となっている。今回経験した症例1-3はいずれも頭蓋内出血により重篤な状態で、出血が頭蓋内である点から止血が困難、または開頭手術が必要な状態であり、抗凝固薬の中和が有用であった。我々は第Xa因子阻害薬内服から18時間以内の頭蓋内出血症例においてはアンデキサネット アルファでの中和を考慮して良いと考えているが、今後も使用経験を蓄積して検討していく。

**参考文献：**

- 1) 矢島ほか, 直接作用型第 Xa 因子阻害薬に対する中和薬 アンデキサネット アルファ (オンデキサ® 静注用200 mg) の薬理学的特性と臨床試験成績. 日薬理誌 158. 89-100
- 2) S.J.Connolly, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. N Engl J Med. 2019; 380:1326-1335
- 3) 日本脳卒中学会. 脳卒中治療ガイドライン2021 [改訂2023]
- 4) 日本循環器学会/日本不整脈心電学会. 2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン
- 5) 日本外傷学会. 改訂第3版 外傷専門診療ガイドラインJETEC

## 人工股関節全置換術を施行した アルカプトン尿症性関節症の1例

渋田祐太郎 (しぶた ゆうたろう)・細山 嗣晃 (ほそやま つぐあき)・柚木 倫幸 (ゆきぎ みちゆき)  
加来 信広 (かき のぶひろ)\*

大分大学医学部 整形外科

### 【はじめに】

アルカプトン尿症は10万人から25万人に1人程度のまれな疾患とされ<sup>1)</sup>、常染色体潜性遺伝の先天性疾患である。フェニルアラニンとチロシンの代謝異常に基づいて発症し、ホモゲンチジン酸ジオキゲナーゼの欠損により、ホモゲンチジン酸が蓄積し、黒色尿や皮膚の色素沈着、関節症がみられる<sup>1)</sup>。関節破壊は20歳代から発症し、主に大関節にみられ、股関節は35%に生じる<sup>2)</sup>と報告されている。今回、人工股関節全置換術を施行したアルカプトン尿症性関節症の1例を経験したため報告する。

### 【症例】

74歳、男性

主訴：両股関節痛、膝関節痛

既往歴：大動脈解離、アキレス腱断裂

現病歴：以前より両股関節痛、膝関節痛を自覚していた。1年前より股関節痛増強あり、徐々に起立・歩行障害を呈するようになり受診した。

身体所見：身長144cm、体重59kg。股関節可動域 屈曲 80°/90°、伸展 0°/0°、外転 0°/10°、内転 10°/10°、内旋 0°/0°、外旋40°/25°、股関節周囲の明確な圧痛点はなかった、日本整形外科学会股関節機能判定基準 (JOA hip score) は17点/20点だった。眼球強膜、耳介軟骨に色素沈着があった (図1 a, b)。

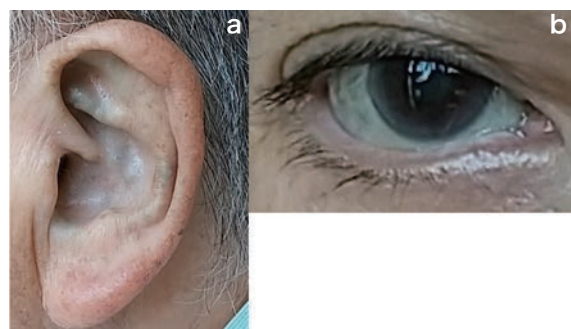


図1 肉眼所見、尿所見

a,b: 眼球強膜、耳介軟骨に色素沈着があった。

血液検査所見：WBC 8,100/ $\mu$ 、CRP 0.07mg/dlと炎症反応の亢進はみられなかった。抗CCP抗体、リウマトイド因子の上昇はなかった。TRAP-5bは1153 mU/dlおよびTotal PINPは113 Ng/mg/dlと上昇していた。ALPは135 IU/lと比較的低値を示した。

単純X線像 (図2)：股関節正面像臥位では股関節関節裂隙は完全に消失し、増殖性変化は乏しく、骨浸食像があり、関節リウマチに類似した股関節破壊だった。大腿骨および骨盤の骨萎縮は著明で、皮質骨内にも透過性が亢進した多孔域がみられた。腰椎正面、側面像では腰椎椎間板は消失し、椎体間は骨癒合し、骨盤は後傾していた。他に両膝関節、両肩関節、右足関節にも、骨棘の形成は乏しいが、関節裂隙の狭小化、骨硬化像を有する関節症所見があった。

CT像：両仙腸関節にも関節面に沿った硬化像があったが、仙骨と腸骨の骨癒合はなかった (図3)。骨密度検査：左大腿骨頸部は0.633g/cm<sup>3</sup> (YAM 73%)と低下していた。腰椎側面 (L 2,3,4) は

責任著者：渋田祐太郎

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1  
大分大学医学部 整形外科学講座

E-mail: y-shibuta@oita-u.ac.jp

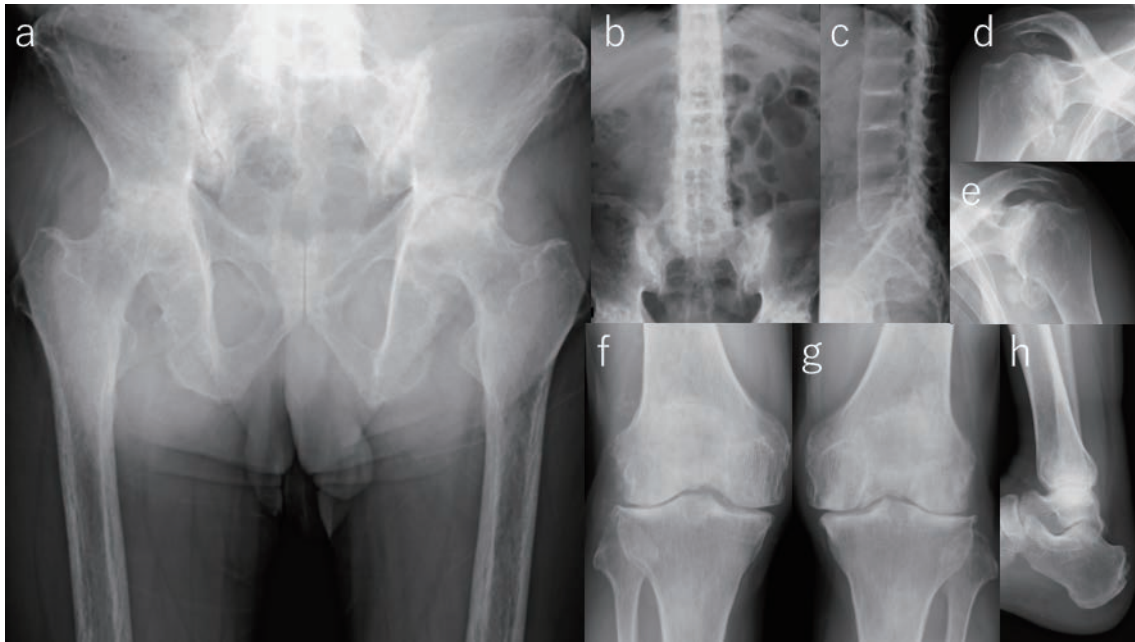


図2 単純X線像

a：股関節正面像において、臥位では股関節関節裂隙は完全に消失し、増殖性変化は乏しく、骨浸食像がみられた。大腿骨および骨盤の骨萎縮は著明で、皮質骨内にも透過性が亢進した多孔域がみられた。

b, c：腰椎正面、側面像では腰椎椎間板は消失し、椎体間の癒合、骨盤後傾があった。

d～h：他に両膝関節、両肩関節、右足関節にも、骨棘の形成は乏しいが、関節裂隙の狭小化、骨硬化像を有する関節症所見があった。

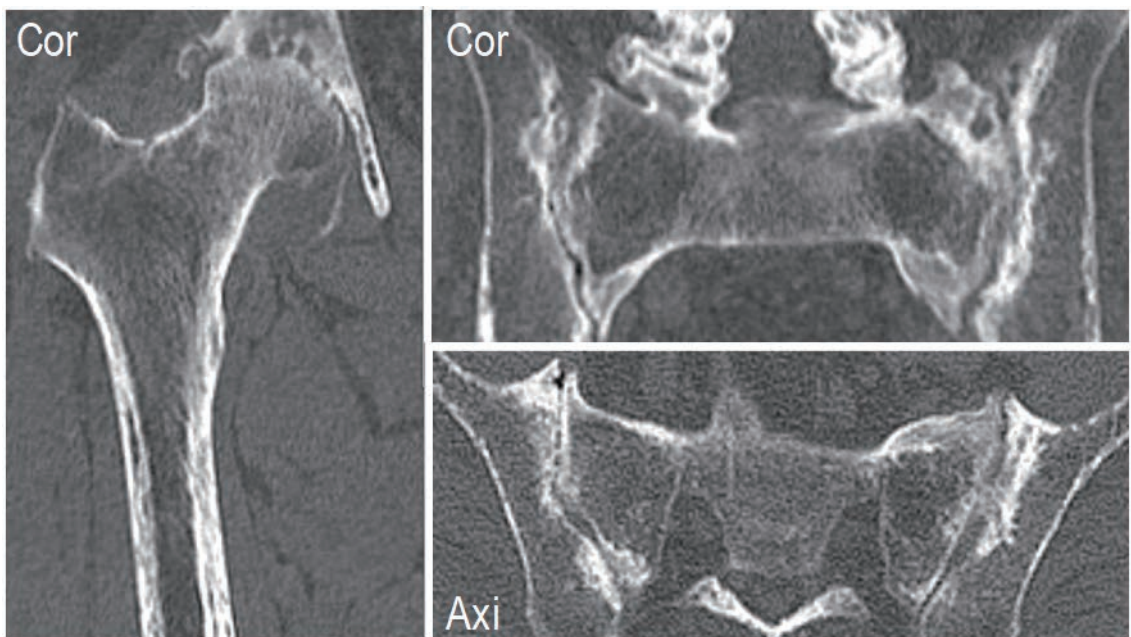


図3 単純CT像

両仙腸関節にも硬化像があったが、骨癒合の所見はなかった。

0.716g/cm<sup>3</sup> (YAM 78%) だった。

尿検査所見：尿は放置すると褐色に変化した。尿中ガストロクロマトグラフィーでホモゲンチジン酸が高値を示した。

#### 【臨床経過】

上記所見よりアプカプトン尿症性関節症による股関節障害と判断し、全身麻酔下に人工股関節全置換術 (THA) を行うことにした。手術は後側方進入を用いた。骨脆弱性が予想されたため、セメントステムも準備したが、最終的にはHydroxyapatite (HA) compactionセメントレスステムであるSmith&Nephew社のPOLARSTEM<sup>®</sup>を使用した。術中所見 (図4) では関節包の関節側や関節滑膜は褐色から黒色に色素沈着しており、摘出した大腿骨頭表面は黒色だった。また断面で

も表面から深部に向けて褐色に沈着していた。病理組織学所見 (図5) では関節軟骨には黒褐色の色素が沈着しており、表面には軟骨組織の破壊がみられ、滑膜にも黒褐色の色素が組織に沈着し、滑膜表層細胞の増生と一部にリンパ球の浸潤がみられる炎症性所見があった。カップ (Zimmer Biomet社 G7<sup>®</sup>) およびステムともセメントレスで良好な初期固定性が得られた。手術時間は2時間45分、出血は580mlだった。術翌日より全荷重を許可し、リハビリテーションを行った。術後のJOA hip scoreは88点/91点と改善を認め、術後3ヶ月の単純X線像ではインプラントの弛みはなく経過していた。しかし、左股関節関節裂隙の狭小化進行があり、疼痛増強時には手術の方針となった (図6)。骨粗鬆症に対しては術後よりロモゾマブ投与を開始した。

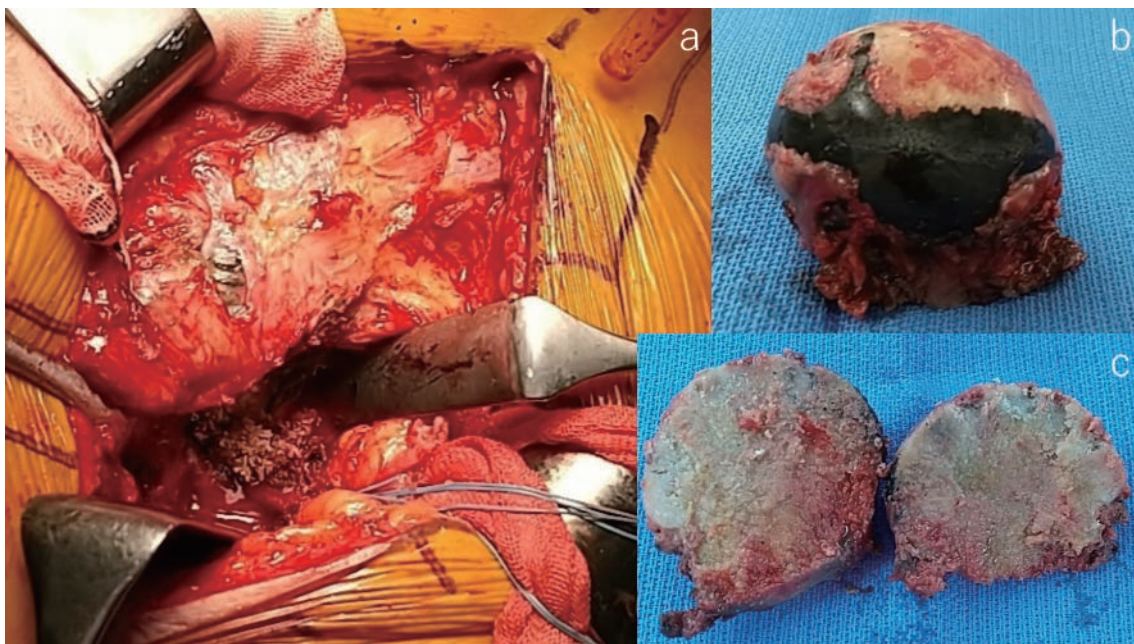


図4 術中所見

- a：軟部組織は褐色から黒色に色素沈着していた。
- b：摘出した骨頭表面は黒色だった。
- c：骨頭断面は表面から深部に向けて褐色に沈着していた。



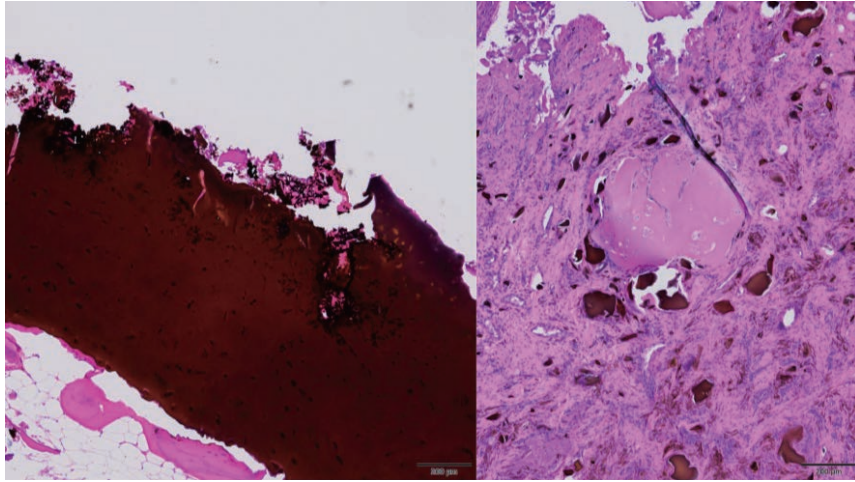


図5 病理組織学検査

左は大腿骨頭（40倍 HE染色）の、右は滑膜組織（200倍 HE染色）の病理組織学検査である。軟骨組織は黒褐色に沈着しており、表面は破壊がみられた。滑膜組織も黒褐色に沈着している細胞があり、滑膜表層細胞の増生があった。

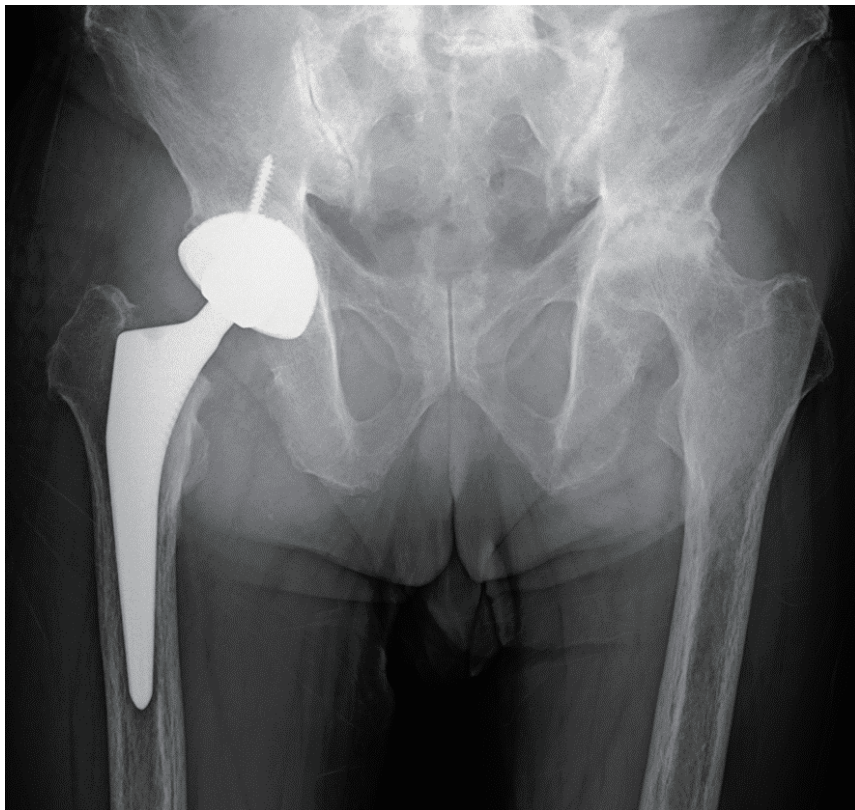


図6 単純X線像（術後3ヶ月）

インプラントの弛みはなく経過している。

**【考察】**

アルカプトン尿症は10万人から25万人に1人程度の稀な疾患とされ<sup>1)</sup>、常染色体潜性遺伝の先天性疾患である。フェニルアラニンとチロシンの代謝異常に基づいて発症し、ホモゲンチジン酸ジオキゲナーゼの欠損により、ホモゲンチジン酸が蓄積し、黒色尿や皮膚の色素沈着、関節症がみられる<sup>1)</sup>。特徴的な症状としては、耳翼、鼻などに灰色ないし黒青色の結合織への色素沈着を起こすオクロノーシスがある。腰椎や膝関節、肩関節、股関節などの大関節に関節症性変化をきたし、観血的治療の対象となる。滑膜内に沈着したホモゲンチジン酸が酸化し、結合織や関節軟骨に沈着し、組織変性をきたし、黒色変化を生じることで長年のうちに関節症性変化を招来するものと考えられている<sup>2)</sup>。整形外科領域以外の合併症としては腎結石、心臓弁病変、冠動脈の石灰化などが特徴である。アルカプトン尿症の患者は尿が変色することを除けば、ホモゲンチジン酸の沈着によって関節症が発症するまでは無症候性であることが多く、尿の所見から診断されなかった場合、関節症の発症やTHAや人工膝関節全置換術などの手術まで診断が遅れることが報告されている<sup>3)</sup>。本症例においても自覚症状はなく、今回のTHAを目的とした入院を契機に初めて診断された。関節破壊は20歳代から発症し、主に大関節にみられ、膝関節が64%、肩関節が43%、股関節が35%に生じる<sup>2)</sup>との報告があり、関節症の原因としては関節軟骨に色素が沈着することで軟骨器質の正常な代謝が阻害され弾力性が消失するとされている。脊椎病変は腰椎の椎間腔の狭小化、椎体の方形化を認め強直性脊椎炎と鑑別が必要となってくるが、椎間板の石灰化が著名であることと、仙腸関節の変化が軽度であることがアルカプトン尿症での腰椎病変の特徴である。本例の椎体間が連続性に癒合している脊椎の病態から、術前に強直性脊椎炎が鑑別疾患に挙げたが、仙腸関節の癒合はなく、強直性脊椎炎との違いがみられた。また、成人アルカプトン尿症の患者で大腿骨の骨密度は減少していると報告があり、関節症における骨破壊に骨

粗鬆症が起因している可能性も指摘されている<sup>4)</sup>。アルカプトン尿症の患者において可溶性RANKLの上昇とオステオプロテゲリンの減少を認めており、それらによる破骨細胞の活性化がアルカプトン尿症の患者における骨量減少の原因であると考察している報告がある<sup>5)</sup>。本症例においても、YAM値の低下は少なかったが、腰椎は椎体間で癒合し、大腿骨近位部は関節症変化が既に生じていたため、検査（骨密度）値自体の信頼性が欠けていたと思われる。血液検査ではTRAP-5bおよびTotal PINPは上昇し、高代謝型骨粗鬆症であった。単純X線像上の骨領域の透過性亢進だけでなく、皮質骨には多孔がみられた。術中の操作における直接的な触感も骨組織は非常に脆弱だった。これらのことから、本症例は骨粗鬆症の状態であると判断した。術前より骨脆弱性が予想されたため、バックアップとしてセメントステムも準備したが、最終的にはHA compactionステムを使用した。田村ら<sup>6)</sup>はDorr type CにおいてもHA compactionステムによる良好な臨床成績を報告しており、骨脆弱性を伴う患者におけるHA compactionステムの有用性が考えられる。本症例において、髓腔形状はDorr type Bであるが、骨脆弱性が強く懸念される状態であり、術中所見もそうだった。HA compactionステムで固定性は良好であり、セメントは必要としなかった。アルカプトン尿症患者においては大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折<sup>7)</sup>や急速破壊型股関節症をきたす症例もあり、早期の骨粗鬆症介入の必要性があることが報告されている<sup>8)</sup>。上記のように本症例は骨粗鬆症の状態であると判断し、治療としてロモソズマブを開始した。アルカプトン尿症性関節症に関して人工関節置換術後の長期の経過が観察できた例は、非常に少ないが、良好な成績が報告されている<sup>9)</sup>。本症例においても短期的には良好な成績であるが、今後も注意深い経過観察が必要と考えられる。

**【結語】**

人工股関節全置換術を施行したアルカプトン尿症性関節症の1例を経験した。術後短期間ではあるが、経過は良好で、人工関節の弛みなく経過している。

**【参考文献】**

- 1) Zatková A, et al. High frequency of alkaptonuria in Slovakia:evidence for the appearance of multiple mutations in HGO involving different mutational hot spots. *Am J Hum Genet.* 2000;67:1333-9.
- 2) Gil J, et al. Orthopedic Manifestations of Ochronosis: Pathophysiology, Presentation, Diagnosis, and Management. *Am J Med* 2016;129: 536.e1-6.
- 3) Phornphutkul C, et al. Natural history of alkaptonuria. *N Engl J Med.* 2002;347 (26) :2111-21.
- 4) Brunetti G, et al. Mechanisms of Enhanced Osteoclastogenesis in Alkaptonuria. *Am J Pathol.* 2018 Apr;188 (4) :1059-1068.
- 5) L R Ranganath, et al. Frequency, diagnosis, pathogenesis and management of osteoporosis in alkaptonuria: data analysis from the UK National Alkaptonuria Centre. *Osteoporos Int.* 2020 Oct 29.
- 6) 田村 裕太郎 ほか 大腿骨髓腔形状によるカラーレスPOLARステム周囲の術後変化 大分県整形外科医会誌 40巻 Page4-14 (2022.07)
- 7) Hamada T, et al. Subchondral insufficiency fracture of the femoral head in a patient with alkaptonuria. *Skeletal Radiol.* 2014 Jun;43 (6) :827-30.
- 8) Kitahara Y, et al. Alkaptonuria with rapidly destructive arthropathy of the hip: A case report and literature review. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2021 Dec;55 (6) :563-568.
- 9) Ilyas I, et al. Long-term follow-up of bilateral hip and knee arthroplasty secondary to ochronotic arthropathy. *Arthroplast Today.* 2020 Feb 26;6 (2) :214-219.

## 根治切除不能頭頸部扁平上皮癌に対して免疫 チェックポイント阻害薬が著効した2症例

岩野 将平 (いわの しょうへい)・平野 隆 (ひらの たかし)・伊東 和恵 (いとう かずえ)  
森山 宗仁 (もりやま むねひと)・鈴木 正志 (すずき まさし)\*  
大分大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

### 論文要旨

近年、がん治療において分子標的薬を用いた免疫チェックポイント阻害薬 (immune check point inhibitor;ICI) の使用が承認されており、頭頸部領域においても、抗Programmed death receptor (PD) -1抗体であるnivolumabが2017年3月より、pembrolizumabが2019年12月より根治切除不能再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対し使用することが可能になった。今回、当科においてICIが著効し長期完全奏効を認めた2症例を経験した。症例1は75歳男性、中咽頭癌根治放射線照射治療後の腫瘍遺残した症例であり、nivolumabを投与し、5カ月後に腫瘍が画像診断学的に消失した。症例2は65歳男性、舌癌に対して舌左半切除術、予防的左頸部郭清術、遊離外側大腿皮弁再建術の術後再発に対して、pembrolizumabを投与し、5カ月後に腫瘍が画像診断学的に消失した。2症例ともに免疫療法開始後から3年経過しているが再発を認めていない。cetuximab非暴露であること、腫瘍細胞および、腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1の表出が高いこと、および放射線治療後のICI投与が腫瘍の長期完全奏効に関与している可能性が考えられた。

### はじめに

近年、がん治療において分子標的薬を用いた免疫チェックポイント阻害薬 (immune check point inhibitor;ICI) が使用されており、頭頸部領域においても、抗Programmed death receptor (PD) -1抗体であるnivolumabが2017年3月より、pembrolizumabが2019年12月より根治切除不能再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対し使用することが可能になった。腫瘍は細胞膜上にProgrammed cell Death ligand 1 (PD-L1) を発現し、自己リンパ球のPD-1と結合することで免疫応答を抑制することにより、免疫逃避を誘導して

いるが、抗PD-1抗体はPD-L1とPD-1の結合を阻害し、自己リンパ球による免疫応答を賦活化させることにより抗腫瘍効果を発揮する。従来の抗がん剤を中心とした治療に不応であった症例に対して、全生存期間の延長効果が示され、著効した症例の報告も認めている。その一方でNivolumabの奏効率<sup>1)</sup>は13%であり、pembrolizumabの奏効率は16.9%と共に低く<sup>2)</sup>、どのような症例に対して抗PD-1抗体がより効果を期待できるのか、十分な解明はできていない。放射線治療や前後の化学療法がICIの治療効果に影響を与える可能性が指摘されるが、一定の見解は得られていない。今回、当科においてICIが著効し長期完全奏効 (complete response;CR) を認めた2症例について報告し、抗PD-1抗体の著効した要因に関して考察を行う。

責任著者：岩野将平

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1  
大分大学医学部 耳鼻咽喉科学講座  
TEL : 097-586-5913 FAX : 097-549-0762

## 症例提示

### 症例 1

75歳男性，主訴は咽頭痛．X-1年12月頃から咽頭痛を自覚し，X年5月に近医を受診し，中咽頭腫瘍と診断され，同年6月当科に初診となる．現病歴として糖尿病を認める．口腔所見では，右中咽頭側壁から口蓋を破壊し上咽頭に浸潤した隆起性腫瘍性病変を認めた．MRI画像所見では，中咽頭側壁から上咽頭，頭蓋底に浸潤する腫瘍性病変を認めた（図1）．病理組織検査では，p16陰性扁平上皮癌と診断された．最終診断は中咽頭癌（右側壁，P16陰性，T4bN0M0，stageIVB）となった．（Performance Status;PS）は2であり，PD-L1の発現を示す（Combined Positive Score;CPS）は5-10であった．

#### 治療経過：

腫瘍は中咽頭側壁から上咽頭，頭蓋底にまで至る腫瘍であり，根治切除困難症例と判断し，X年6月から8月にかけて，初回治療として化学放射線療法（3DRT：70Gy，毎週carboplatin 100mg/m<sup>2</sup>，5コース）を施行した．治療後のX年10月のPET-CTで中咽頭の原因腫瘍の残存を認めた（図3）．プラチナ製剤抵抗性と判断し，再発腫瘍に対して，ICIであるnivolumabの投与を行うこととした．血液検査データ（nivolumab投与開始前）を表1に示す．血液データより，血小板/リンパ球比（PLR），好中球/リンパ球比（NLR）を計算した．NLRは6.0，PLRは343.8であった．

X年11月から2次治療としてnivolumab 240mg，2週毎投与を開始した．X+1年2月nivolumab 480mg，4週間毎投与へ変更した．X+1年4月PET-CTでは中咽頭右側壁の原因腫瘍へのFDGの異常集積は完全消失し，Complete Response（CR）と判定した．以降の画像でもCRを維持しており，治療後3年半経過したが，再発なくnivolumab 480mgの4週毎投与を継続している．

### 症例 2

65歳男性，主訴は舌腫瘍．X年3月頃から左舌縁部の腫瘍を自覚し，腫瘍の増大を認めたため，X年6月に近医耳鼻咽喉科を受診し，その際の診断にて舌癌が疑われたため，近医総合病院の耳鼻咽喉科へ紹介となる．病理組織学的検査において，扁平上皮癌と診断され，同年7月に当科に紹介受診となる．口腔所見では左舌外側縁に潰瘍を伴う腫瘍性病変があり，深部浸潤は2cm程度であった（図3）．現病歴では糖尿病を認めている．MRI画像所見では，左舌外側縁を中心に腫瘍性病変を認め，舌中央を越えて腫瘍浸潤を認めた（図3）．また，左上頸部中心に転移性頸部リンパ節の集簇を認めた．病理組織検査では，扁平上皮癌であり，左舌癌（T3N0M0 stage III）と診断された．PSは0，CPSは100であり，腫瘍浸潤部の免疫担当細胞のPD-L1陽性割合が10-20%であった．

#### 治療経過：

X年7月に術前化学療法としてcarboplatin 100 mg/m<sup>2</sup>を2コース投与後，X年8月に左舌半切除術，予防的左頸部郭清術，遊離外側大腿皮弁再建術を施行した．X年9月-11月に術後化学放射線療法（3DRT：70 Gy，毎週cisplatin：40mg/m<sup>2</sup>，5コース）を施行し，X+1年1月から3月に補助治療としてTS-180mgの内服を施行している．外来経過診察中のX+2年1月に，造影CT検査で左下顎骨周囲に長径42mm大の再発腫瘍を認めた．再発腫瘍に対して，免疫チェックポイント阻害薬であるpembrolizumabの投与を行うこととした（図4）．血液検査データ（pembrolizumab投与開始前）を表1に示す．血液学的検査から軽度の炎症反応を認めており，NLRは8.9，PLRは415.2であった．X+2年1月から2次治療としてpembrolizumab 200mgの3週毎の投与を開始．X+2年5月に撮影した造影CT検査では左下顎骨周囲の腫瘍は長径35mmに縮小し，さらにX+2年6月のPET-CTではFDGの集積を認めなくなった．しかし，X+2年6月に右上肢運動障害と左下腿の痺れが出現し，脳神経内科を受診した．筋膜炎との診断で免疫関連有害事象（immune-related

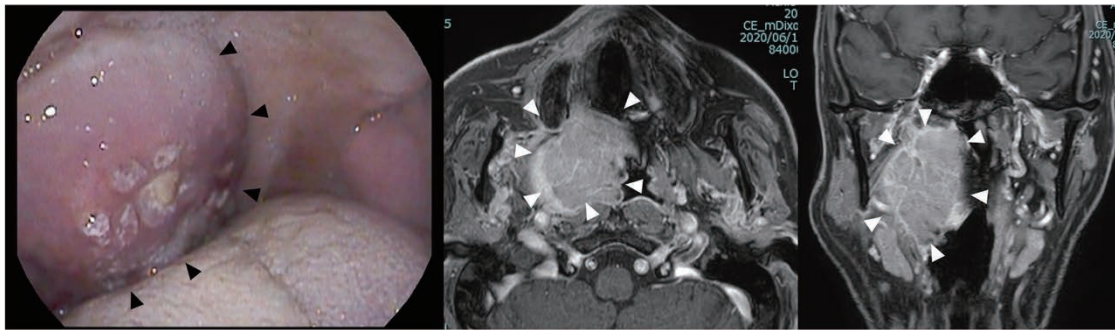


図1：症例1の初診時所見とMRI画像所見

口腔所見では、右中咽頭側壁から口蓋を破壊し上咽頭に浸潤した隆起性腫瘍性病変を認めた。MRI画像所見では右中咽頭側壁から右上咽頭?頭蓋底天蓋に浸潤する腫瘍を認めた。

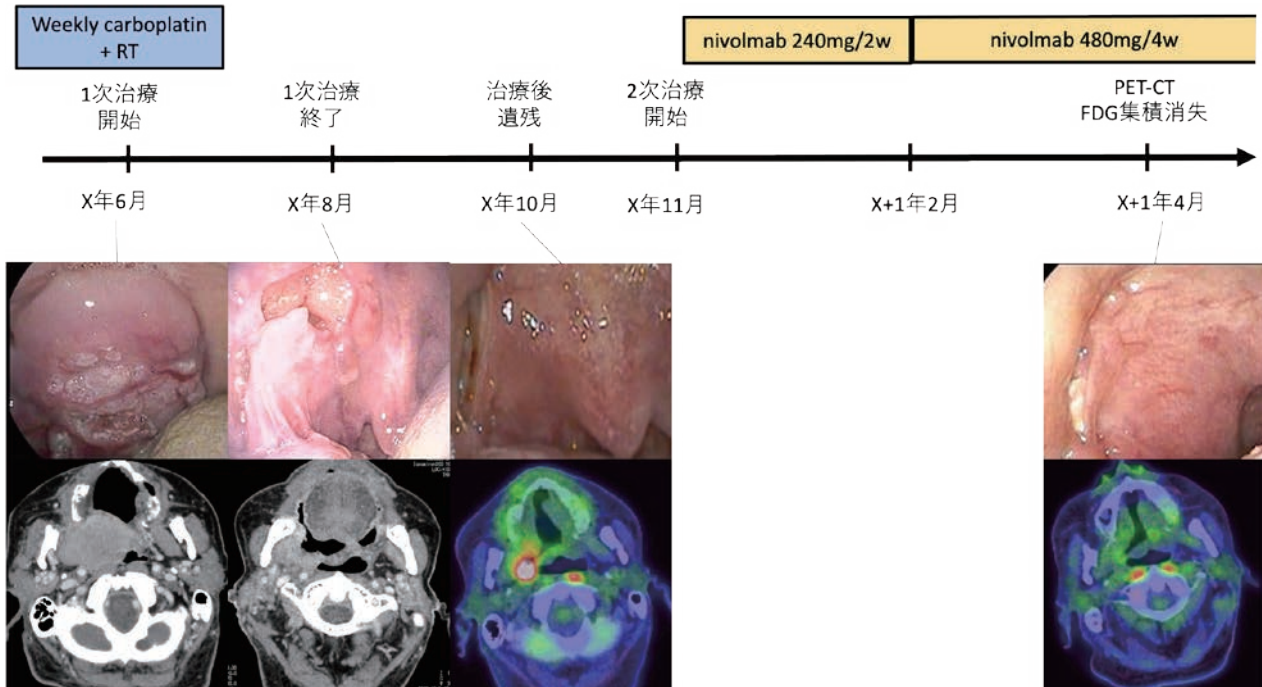


図2：症例1の臨床経過

X年11月から2次治療としてnivolumab 240mgの投与を開始すると、腫瘍は著明に縮小消失し、PET-CTの集積を全く認めなくなった。治療後3年半が経過しても再発を認めていない。

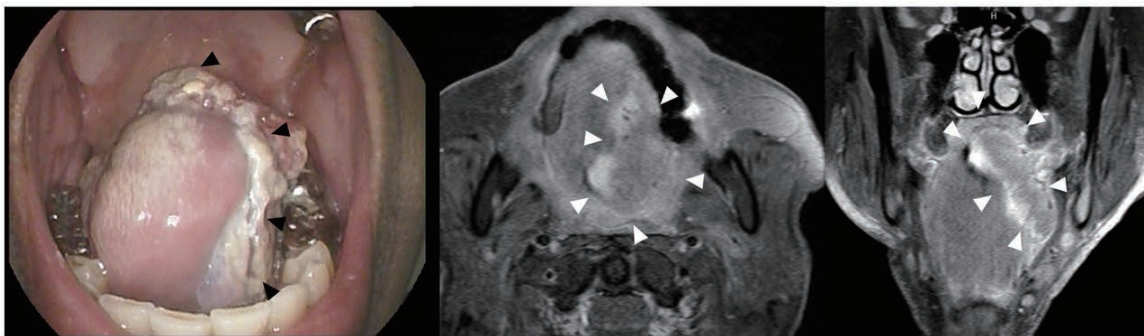


図3：症例2の初診時所見とMRI画像所見

口腔所見では左舌外側縁に潰瘍を伴う腫瘍性病変があり、深部浸潤を認めた。MRI画像所見では、左舌外側縁を中心に腫瘍性病変を認め、舌中央を越えて腫瘍浸潤を認めた。

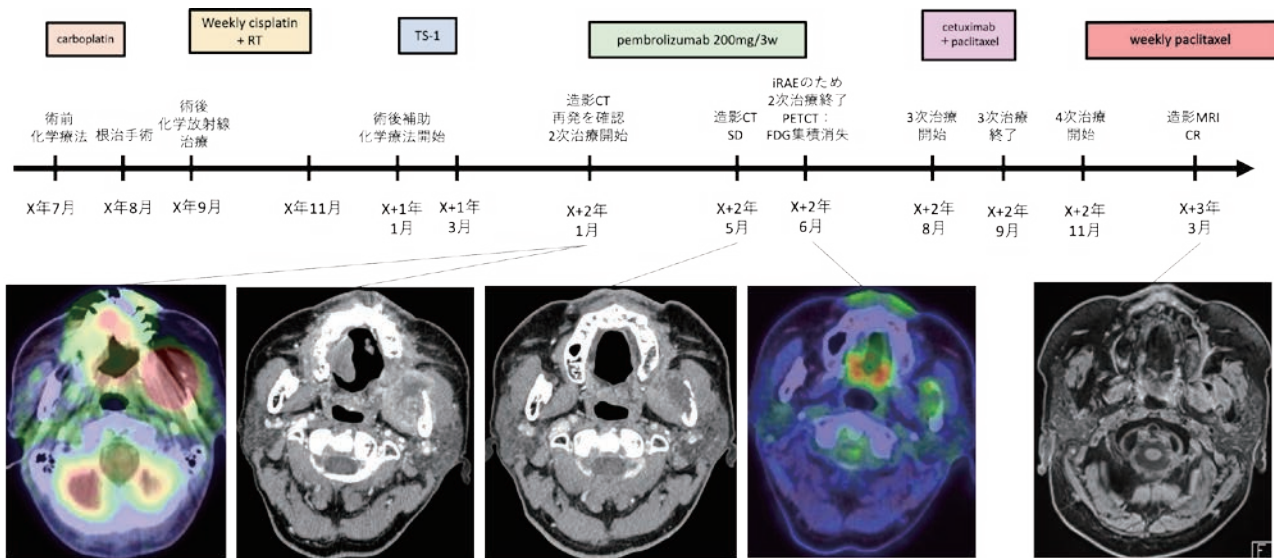


図4：症例2の臨床経過

X+2年1月、造影CT検査で左下顎骨周囲に再発腫瘍を認め、pembrolizumabの投与を開始した。投与後5カ月でPET-CTの集積を全く認めなくなった。治療後3年が経過しても再発を認めていない。

検査項目	Case 1	Case 2
白血球数 (/μl)	4660	10230
ヘモグロビン (g/dl)	11.7	11.4
好中球数 (/μl)	3803	7161
リンパ球数 (/μl)	429	1187
血小板数 (x103/μl)	178	408
アルブミン (g/dl)	3.7	3.58
CRP (mg/dl)	0.1	3.32
PLR <sup>1)</sup>	415.2	343.8
NLR <sup>2)</sup>	8.9	6

表1：免疫チェックポイント阻害剤開始前の血液データ

1) 血小板/リンパ球比;PLR

2) 好中球/リンパ球比;NLR

adverse event;irAE) と判断し、pembrolizumab 投与を終了した。X+2年8月から3次治療として cetuximab+paclitaxel療法 (cetuximab400 mg/m<sup>2</sup>+paclitaxel70 mg/m<sup>2</sup>, 毎週) を開始したが、X+2年9月に間質性肺炎のため終了した。X+2年11月以降paclitaxel単剤 (paclitaxel 70 mg/m<sup>2</sup>, 毎週) を投与継続、X+4年12月においても左下顎骨周囲の腫瘍の再発なくCRを維持している。

### 考察

近年の薬物療法の開発は目覚ましく、殺細胞薬、分子標的薬などが開発されており、再発・転移を有する頭頸部癌に対するキードラッグはプラチナ製剤であり、5-FUにcetuximabを併用する EX-TRMEレジメンが使用されてきた<sup>3)</sup>。しかし、最近では、これらの殺細胞薬、分子標的薬に続いて免疫療法が登場し、再発または転移性頭頸部扁平上皮がん (SCCHN) に対するICIの使用が可能と

なり、2023年12月現在ではnivolumabとpembrolizumabが承認されている。nivolumabにおいては、プラチナ製剤による治療に不応であった再発または転移性SCCHNの患者を対象に、nivolumabと治験担当医師が選択した化学療法(cetuximab, docetaxel, またはmethotrexate)を比較評価した第Ⅲ相無作為化非盲検臨床試験(CheckMate -141)が行われ、2年生存データでは、最短2年の追跡調査期間において、nivolumab投与を受けた患者における死亡リスクが32%低減し、全生存期間の中央値は、nivolumab群で7.7カ月、標準化学療法群で5.1カ月であり、2年生存率は、nivolumab群で16.9%、標準化学療法群では6.0%であり、有意に生存期間の延長を認められた<sup>1)</sup>。pembrolizumabにおいては、プラチナ感受性を認める、または化学療法歴のない、再発または転移性SCCHN患者を対象として、pembrolizumab単独群とEXTREMレジメンを行った標準治療群、pembrolizumabとプラチナ製剤+5-FUを併用した併用療法群で比較を行った無作為化非盲検国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE048)が行われ、中間解析時点での全生存期間中央値が、単独群で11.6カ月、標準治療で10.7カ月であり、単独療法の非劣勢が示された。また、CPS20以上の患者の全生存期間中央値は単独群で14.9カ月であり、全生存期間の有意な延長が認められた<sup>2)</sup>。これらの報告から、ICIが再発・転移性SCCHNの有効性が示されたため、根治切除不能再発・転移SCCHNに対して本邦でもPD-1阻害抗体が医薬品として承認されている。しかし、これらの報告や、現在までのICIの頭頸部腫瘍に対する臨床効果においてCRまで認める症例が含まれているものの、個々の症例の詳細な報告は少ない。

今回の2症例においてICIの使用によりPET-CTでの腫瘍への集積が消失し画像上でCRを認めている。症例1は再発・転移性SCCHNではないものの、nivolumab投与により、遺残SCCHNに対して著効しCRに至っており、症例2はpembrolizumab単独投与でCRに至っている。Check-

Mate-141試験のサブグループ解析では、cetuximab非暴露例においてcetuximab暴露例と比較して良好な結果が得られたと報告されており<sup>4)</sup>、本邦においても、飯島らはnivolumabを投与した再発・転移性SCCHN症例において、cetuximab投与歴がある症例においてnivolumabの治療効果が低い傾向にあるとの報告している<sup>5)</sup>。今回の2症例ともにICI投与時にcetuximab非暴露であり、それぞれのICIの効果に影響を与えた可能性は示唆される。また、Bandouらは、進行直腸癌に対して化学放射線治療直後にNivolumabを投与したのちに、根治手術を施行した症例において、高い病理学的CR率が得られたことを報告しており、マイクロサテライト安定性を示す進行直腸癌症例の37例中11例(30%)、高頻度マイクロサテライト不安定性を示す進行直腸癌症例5例中3例(60%)に病理学的CRを認めたと述べている<sup>6)</sup>。症例1は化学放射線治療後早期にnivolumab投与をおこないCRとなっていることから、頭頸部癌においても放射線治療後の速やかなICIの投与は腫瘍制御において非常に有効である可能性が示唆された。また、PD-L1陽性再発/転移頭頸部癌において炎症細胞のPD-L1陽性が全奏効率の増加に関連すると報告もあり<sup>7)</sup>、症例2では、CPSが100と高値であり、腫瘍浸潤部の免疫担当細胞のPD-L1陽性割合が10-20%と高値であり、PD-L1発現とCRが関連しているものと推測された。Mallerらも、PD-L1の発現高値発現とCRとの関連を報告しており、腫瘍細胞の90%から95%がPD-L1陽性であった再発気管扁平上皮癌の症例において、pembrolizumabによる治療の3ヶ月後に、完全に腫瘍が消失したと報告している<sup>8)</sup>。しかし、腫瘍や腫瘍に浸潤した免疫担当細胞が、どの程度PD-L1陽性であればCRに至るのかは明らかではない。

臨床学的因子においては、炎症性マーカーがnivolumab治療例の予後と相関するという報告が本邦を中心に報告されており、その中でもNLR高値が予後不良と相関するという報告が多い。NLRのcut off値としては、Uedaらと川瀬らは5



としており<sup>9,10)</sup>, Sakaiらも単変量解析では, NLRのcut off 値として4.6, PLRのcut off 値として268としており<sup>11)</sup>, それぞれの因子が低値の場合に全生存率および無増悪生存期間と有意に相関したと報告している. しかし, 今回の2症例においては血液学的データではいずれもNLRおよびPLRともにcut off値を超えており, 予後良好とは推測できず, 血液学的データを基にしたCRの予測は非常に困難であると考えられた.

### まとめ

今回, 当科においてICIが著効し長期完全奏効を認めた2症例を経験した. 症例1は75歳男性, 中咽頭癌根治放射線照射治療後の腫瘍遺残した症例であり, nivolumabを投与し, 5カ月後に腫瘍が画像診断学的に消失した. 症例2は65歳男性, 舌癌に対して舌左半切除術, 予防的左頸部郭清術, 遊離外側大腿皮弁再建術の術後再発に対して, pembrolizumabを投与し, 5カ月後に腫瘍が画像診断学的に消失した. 2症例ともに免疫療法開始後から3年経過しているが再発を認めていない. cetuximab非暴露であること, 腫瘍細胞および, 腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1の表出が高いこと, および放射線治療後のICI投与が腫瘍の長期のCRに関与している可能性が考えられた. しかし, 血液学的データを基にしたCRの予測は非常に困難であると考えられた.

### 引用文献

- 1) Ferris RL, et al. Nivolumab for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 375:1856-1867, 2016.
- 2) Burtneß B, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 394:1915-1928, 2019.
- 3) Vermorken JB, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 359:1116-1127, 2008.
- 4) Ferris RL, et al. Nivolumab in Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Efficacy and Safety in CheckMate 141 by Prior Cetuximab Use. *Clin Cancer Res*. 25:5221-5230, 2019.
- 5) 飯島宏章 ほか. Nivolumabを投与した再発・転移性頭頸部癌症例に関する検討. *頭頸部癌* 46:278-283, 2020.
- 6) Bando H, et al. Preoperative chemoradiotherapy plus Nivolumab before surgery in patients with microsatellite stable and microsatellite instability?high locally advanced rectal cancer. *Clin Cancer Res*. 28:1136-1146. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3213, 2022.
- 7) Chow LQM, et al. Antitumor activity of Pembrolizumab in biomarker-unselected patients with recurrent and/or metastatic head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Results From the Phase Ib KEYNOTE-012 Expansion Cohort. *J Clin Oncol*. 34:3838-3845, 2016.
- 8) Maller B, et al. Complete tumor response of tracheal squamous cell carcinoma after treatment with Pembrolizumab. *Ann Thorac Surg*. 107:e273-e274, 2019.
- 9) Ueda T, et al: Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is associated with clinical outcome in recurrent or metastatic head and neck cancer patients treated with nivolumab. *Clin Transl Oncol* 22:1818-1824, 2020.
- 10) 川瀬勝隆 ほか. ニボルマブを使用した再発・転移性頭頸部癌 44 例の検討. *頭頸部癌* 47:284-289, 2021.
- 11) Sakai A, et al. Chemotherapy following immune checkpoint inhibitors in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: clinical effectiveness and influence of inflammatory and nutritional factors. *Discov Oncol*. 14:158. doi: 10.1007/s12672-023-00774-4, 2023.

## 再発性多発軟骨炎に伴う辺縁系脳炎の臨床的特徴 ～ Case Based Review ～

梅木 達仁 (うめき たつひと)<sup>1)</sup>・尾崎 貴士 (おざき たかし)<sup>1)</sup>・安部 佑 (あべ たすく)<sup>1)</sup>  
今田 千晴 (いまだ ちはる)<sup>1)</sup>・首藤 航太 (しゅとう こうた)<sup>1)</sup>・大村 雄一 (おおむら ゆういち)<sup>1)</sup>  
堀田 美鈴 (ほりた みすず)<sup>1)\*</sup>・安倍いとみ (あべ いとみ)<sup>1)</sup>・森山かおり (もりやま かおり)<sup>1)</sup>  
織部 元廣 (おりべ もとひろ)<sup>3)\*</sup>・石井 宏治 (いしい こうじ)<sup>2)\*</sup>・柴田 洋孝 (しばた ひろたか)<sup>1)\*</sup>

1) 大分大学医学部 内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座

2) 大分赤十字病院 リウマチ科

3) 織部リウマチ科内科クリニック

### 要旨

再発性多発軟骨炎は全身の軟骨に炎症を生じる原因不明の自己免疫疾患であり、一部に中枢神経病変を合併するが、辺縁系脳炎は稀とされている。我々は、グルココルチコイド治療によって耳介軟骨炎や関節炎が軽快した後に、亜急性に認知機能障害が進行し、グルココルチコイドとシクロホスファミドの併用で改善した辺縁系脳炎合併例を経験した。過去の報告を含めて辺縁系脳炎と再発性多発軟骨炎を合併した18例を検討したところ、辺縁系脳炎は軟骨病変より遅れて発症することが多く、髄液中の細胞数や蛋白増加が全例で認められ、頭部MRIで大脳辺縁系の高信号が高頻度に見られた。本症例では辺縁系脳炎発症時に軟骨炎症状や炎症反応上昇のいずれも認めなかった。既報からも免疫抑制治療によって神経精神症状が軽快することが少なくないことから、再発性多発軟骨炎を背景とする認知症症状が見られた際には辺縁系脳炎の合併を考慮することが重要と考えられる。

### 【はじめに】

再発性多発軟骨炎は耳介・鼻・気管・気管支の軟骨など全身の軟骨に再発性の炎症を起こす原因不明の自己免疫疾患である。好発年齢は40歳～50歳代であるが、小児から高齢者まで全年齢層で発症しうる<sup>1)</sup>。眼、関節、心臓、腎臓、神経などの多臓器の障害が起こることがあり、一部に中枢神経病変を合併するが、中でも辺縁系脳炎は稀とされている<sup>2)</sup>。我々は、耳介や関節の炎症から再発性多発軟骨炎と診断されてグルココルチコイド治療にて軽快した後に、軟骨炎症状の再発なく

亜急性に認知機能障害が進行した辺縁系脳炎の一例を経験した。再発性多発軟骨炎に伴う辺縁系脳炎の臨床的特徴について、過去の文献レビューを含めて解説する。

### 【症例】

66歳、男性

〈主訴〉幻視、短期記憶障害

〈現病歴〉当科入院の1年2ヶ月前に多関節炎、両耳軟骨部の腫脹・疼痛があり(図1)、近医にて再発性多発軟骨炎と診断された。プレドニゾロン20mg/dayにて治療を開始され、症状は改善した。プレドニゾロン減量過程でシクロスポリン50mg/dayが併用され、入院の1ヶ月前からプレ

責任著者：尾崎貴士

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1  
大分大学医学部 内分泌代謝・膠原病・  
腎臓内科学講座

E-mail : t-ozaki@oita-u.ac.jp

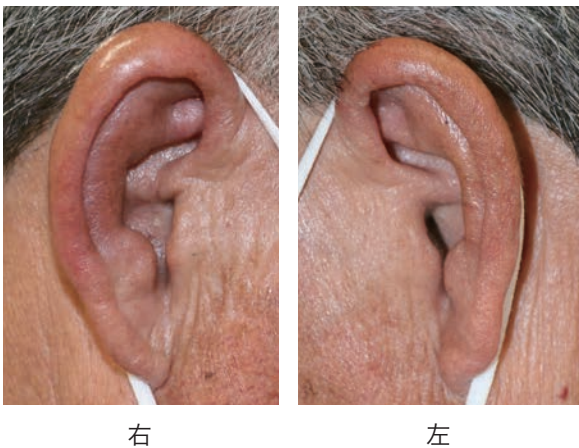


図1 耳介軟骨炎  
再発性多発軟骨炎診断時  
(神経精神症状が出現する約1年前)。

ドニゾロンは終了となったが関節炎・軟骨炎は再燃なく経過した。一方で、入院の3か月ほど前から、記憶力の低下、性格の変化を周囲から指摘されるようになった。入院2ヶ月ほど前から道に迷うようになり、入院1ヶ月前から異常行動や幻覚、被害妄想といった症状も出現した。再発性多発軟骨炎に伴う中枢神経病変を疑われ、プレドニゾロン20mg/dayが再開となったが、幻覚や異常行動などの症状はさらに増悪し、プレドニゾロンは一旦中止され、精査加療目的に当科に紹介入院となった。

〈既往歴〉特記事項なし

〈家族歴〉特記事項なし

〈生活歴〉喫煙：入院前まで喫煙，20本×46年。  
飲酒：2日に1回，日本酒1合。

〈現症〉

身長 164.5cm，体重 57.2kg，BMI 21.1kg/m<sup>2</sup>。  
体温 36.7°C，脈拍数 57/分，整，血圧 126/79mmHg，  
呼吸数 15回/分，SpO<sub>2</sub> 98%（室内気）。

入院時に両側耳介の発赤・腫脹・疼痛はなかった。関節の腫脹・圧痛はなく，鼻軟骨の疼痛・変形はなかった。眼症状はなく，眼科診察でも特記所見はなかった。心音・呼吸音や腹部に異常はなく，有意な皮疹はなかった。両側の耳鳴と聴力検査での両側感音性難聴があった。GCS: E4V4M6，会話中に突然涙ぐむなどの感情失禁があった。安

静時振戦・筋固縮・小刻み歩行や突進歩行は見られなかった。指鼻試験は問題なく，回内・回外試験はやや緩慢，継ぎ足歩行はできなかった。Minimal mental state examination (MMSE) 24点（時間の見当識4点，場所の見当識4点，即時想起3点，計算4点，遅延再生1点，物品呼称2点，文の復唱1点，口頭指示2点，読解1点，書字1点，図形模写1点）と認知機能の低下が見られた。

〈検体検査〉

尿所見に特記はなかった。血算は，白血球数・分画，血小板数は基準値内で，Hb 12.7g/dlと軽度貧血のみであった。肝酵素・腎機能，脂質・糖代謝，電解質に特記所見はなかった。ACE，アンモニア，ビタミンB<sub>1</sub>・B<sub>12</sub>，葉酸，甲状腺・副腎皮質ホルモンは基準値内であった。CRP 0.04mg/dl，血沈 13mm/hと炎症反応の上昇はなく，補体・免疫複合体，可溶性IL-2受容体，血清IgG・IgA・IgMも基準値内であった。クームス試験は陰性で，抗リン脂質抗体関連検査も陰性であった。抗核抗体は40倍（homogeneous & speckled）だが抗dsDNA抗体，抗SS-A/SS-B抗体，抗Sm抗体，抗RNP抗体，抗Scl-70抗体，RF，抗CCP抗体，ANCA，抗Tg抗体，抗TPO抗体はいずれも陰性であった。HIV抗原抗体は陰性だった。抗II型コラーゲン抗体 17.5 EU/ml（健常人：<20）と上昇はなかった。血清の抗GAD抗体，抗LGI-1抗体，抗CASPR 2抗体，傍腫瘍性神経症候群関連抗体（抗AMPH抗体，抗CV2抗体，抗PNMA2抗体，抗Ri抗体，抗Yo抗体，抗Hu抗体，抗recoverin抗体，抗SOX1抗体，抗titin抗体，抗zic4抗体，抗GAD65抗体，抗Tr（DNER）抗体）はいずれも陰性であった。

髄液検査は初圧 70mmH<sub>2</sub>O，細胞数25/μl（多核球1%，単核球99%），蛋白 52.4mg/dl（基準値：10-40），IgG 12mg/dl，IgG-index 1.86（基準値：<0.8），IL-6 378 pg/mlと中枢神経系の炎症が示唆された。髄液の細胞診では悪性所見はなく，細菌・抗酸菌・真菌培養は陰性，HSV-DNAおよびVZV-DNAも陰性であった。可溶性IL-2受容体の上昇はなく，抗NMDA受容体抗体は陰性

であった。

〈画像・生理検査〉胸部レントゲン，心電図，心エコーでは特記所見はなかった。頸部～骨盤部単純CTでは主気管支レベルで気管支内腔の狭窄は認めなかった。軽度の壁肥厚・壁不整があり，右肺下葉気管支にも壁肥厚は見られたが，再発性多発軟骨炎の気管支病変かどうか断定困難であった。頭部造影MRIでは，両側大脳半球白質にT2強調画像にて慢性虚血性変化を疑う高信号を認めた。また，右優位の海馬萎縮と両側側頭葉には軽度萎縮が見られた（図2）。第9病日の脳波では，覚醒時に間欠的に全般性の徐波が見られた。第17病日の脳血流SPECTでは両側前頭葉～側頭葉に血流低下を認め，eZIS解析において両側前頭葉内側，両側中部帯状回，左後頭葉に相対的血流低下

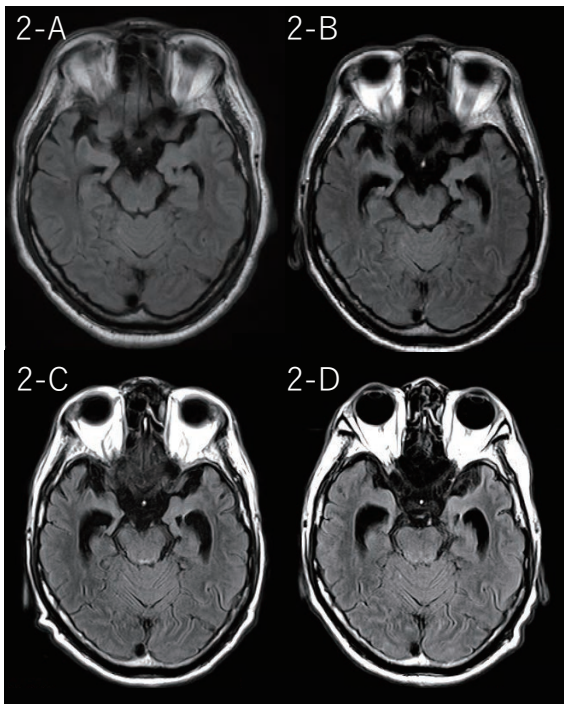


図2 頭部MRI

- 2-A) 入院6ヶ月前，他施設の健診受診時のMRI。海馬の萎縮は見られない。
- 2-B) 第2病日，治療開始前。右優位の海馬萎縮あり，両側側頭葉も軽度萎縮している。
- 2-C) 第38病日。海馬の萎縮がわずかに進行している。
- 2-D) 第66病日。海馬の萎縮は2-C時点と比べて進行なし。

を認めた。

〈臨床経過〉

入院後，カルシニューリン阻害薬による中枢神経障害の可能性も考慮し第3病日から中止した。精査を進めている中で第6病日頃から認知機能，情動障害が急激に悪化し，第8病日にはMMSE 4/30点（即時想起3点，文の復唱1点）まで低下した。再発性多発軟骨炎に伴う辺縁系脳炎と診断し，第10病日よりメチルプレドニゾロン 1g/day 3日間を投与し，プレドニゾロン（PSL）55mg（1mg/kg）で後療法を行った。第13病日のMMSE 10/30点（時間の見当識1点，場所の見当識2点，即時想起3点，計算1点，遅延再生1点，口頭指示1点，書字指示1点），第15病日時点で髄液細胞数 14/μl，髄液蛋白 43.7mg/dl，とMMSEおよび髄液所見は治療開始前と比較して軽快はしたものの十分な改善ではなかった。第16病日よりシクロホスファミド静注療法を開始した。認知機能，髄液所見は徐々に改善した（図3）。また，治療とともに覚醒時の徐波出現率は低下し，第43病日の脳波では覚醒時の徐波は見られなくなった。副腎皮質ステロイドを漸減しても軟骨炎症状，脳炎症状の再燃なく経過した。第57病日時点でMMSE 24/30点（時間の見当識3点，場所の見当識1点，即時想起3点，計算5点，遅延再生3点，物品呼称2点，文の復唱1点，口頭指示3点，書字指示1点，自発書字1点，図形模写1点）まで改善し，リハビリテーションのために第86日に他院へ転院となった。転院後も認知機能は緩徐に改善し，MMSE 26-27/30点まで改善したが，以降の改善は止まった。退院後2年時点でプレドニゾロン 5 mg/day，メトトレキサート 4 mg/週で寛解維持治療が行なわれ，再発性多発軟骨炎による軟骨病変及び辺縁系脳炎の再燃なく経過している。

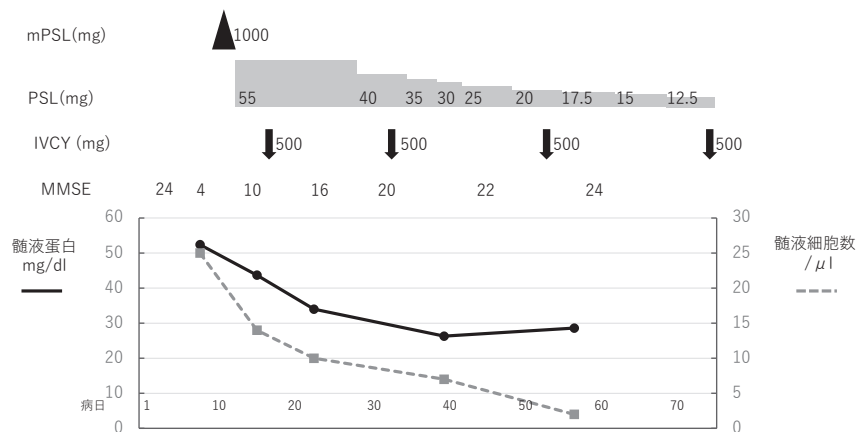


図3 臨床経過

mPSL: メチルプレドニゾロン, PSL: プレドニゾロン,  
IVCY: シクロホスファミド静注療法, MMSE: mini-mental state examination

### 【考察】

本症例では、再発性多発軟骨炎による耳介軟骨炎や関節炎がグルココルチコイド治療によって一旦軽快して血清CRP/血沈が陰性化を維持できている期間中に、辺縁系脳炎が発症・進行し、高用量のグルココルチコイドとシクロホスファミドで改善が得られた。

再発性多発軟骨炎は、炎症が持続・再発することにより耳介、鼻、気管などの構造が破壊され、気管・気管支軟骨病変は致命的な気道狭窄を引き起こす恐れがある<sup>1)</sup>。病因は不明であるが、軟骨成分に対する自己免疫学的機序が想定されている。関連し得る抗体として抗軟骨抗体、抗II型コラーゲン抗体、抗matrilin1抗体などが挙げられるが、感度・特異度とも十分ではなく、診断に必須ではない<sup>3)</sup>。McAdamの診断基準<sup>4)</sup>とDamianiの診断基準<sup>5)</sup>が存在し、本症例では両側耳介軟骨炎、非びらん性血清陰性多発関節炎の所見と、それらの症状がグルココルチコイド治療によって軽快した経過から、Damianiの基準を満たした。

再発性多発軟骨炎には時に中枢神経病変を合併が見られ、本邦の報告では再発性多発軟骨炎239例中、中枢神経病変を28例(11.7%)に認めたと報告されている。中枢神経病変のうち、脳炎・髄膜炎が最多(43%)で、脳血管病変や精神症状がそれに次ぐ頻度となっている<sup>6)</sup>。脳炎の中で

も辺縁系脳炎を呈することは稀とされており、Caoらの報告では181例の再発性多発軟骨炎のうち、25例(13.8%)に中枢神経病変を呈し、辺縁系脳炎を呈したのはわずか5例(2.7%)であった<sup>2)</sup>。辺縁系脳炎では帯状回、海馬、海馬傍回、扁桃体を含めた大脳辺縁系が障害され、幻覚や妄想、異常行動などの精神症状、意識障害、自律神経障害、痙攣など多彩な症状を呈する。一般的な辺縁系脳炎の鑑別として、①単純ヘルペスウイルスをはじめとするウイルス系辺縁系脳炎、②傍腫瘍性神経症候群としての側面も有した自己抗体介在性辺縁系脳炎、③橋本脳症や膠原病に関連した自己免疫疾患関連辺縁系脳炎、④薬物療法に伴う辺縁系脳炎、⑤妊娠に伴う辺縁系脳炎が挙げられる<sup>7)</sup>。本症例では、辺縁系脳炎に関連するウイルス感染症や悪性腫瘍は認めず、傍腫瘍性神経症候群や甲状腺関連に関連する自己抗体及び抗NMDA受容体抗体や抗LGI1抗体、抗CASPR2抗体なども陰性であり、再発性多発軟骨炎に伴う辺縁系脳炎と考えた。

我々は再発性多発軟骨炎に伴う辺縁系脳炎の臨床的特徴を検討するため、PubMedを用いて文献検索を行い、過去の文献と本症例を併せて計18例の辺縁系脳炎合併例の臨床所見を表1にまとめた<sup>8-21)</sup>。辺縁系脳炎合併例の特徴として、男性(18/18例)、耳介病変(18/18例)や眼病変

文献	年齢/性別	神経症状	軟骨炎病変	神経症状の出現時期	軟骨炎の活動性(神経症状発症時)	発熱 or 炎症所見(CRP or 血沈)	自己抗体(血液 and/or 髄液)	髄液異常(細胞数 and/or 蛋白増加)	MRI (T2-FLAIR高信号, 萎縮)	治療	予後
8)	45/男性	意識障害, 認知機能障害	耳, 眼, 関節	遅発	あり	あり	なし	あり	側頭葉, 海馬, 島皮質に高信号	GC	軽快
8)	62/男性	認知機能障害, 意識障害, 精神症状	耳, 関節	同時期	あり	あり	なし	あり	海馬, 扁桃体を含む中側頭葉と深部白質に高信号	GC	軽快
9)	57/男性	眩暈, 眼振, 難聴, 頭痛, 即時記憶障害	耳, 眼, 関節	遅発	あり	あり	抗II型コラーゲン抗体	あり	海馬, 扁桃体, 脳室周囲白質に高信号	GC	軽快
10)	53/男性	認知機能障害	耳	遅発	記載なし	記載なし	記載なし	あり	海馬, 鉤にDWI高信号	なし	死亡
11)	51/男性	運動失調, 認知機能障害, 意識障害, 精神症状, ミオクローヌス	耳, 眼	遅発	あり	なし	なし	あり	脳室周囲, 深部白質に高信号	GC, CY	死亡
11)	68/男性	認知機能障害, 意識障害, 精神症状	耳, 眼, 気道	遅発	あり	なし	なし	あり	側頭葉の高信号と萎縮	GC	不変
12)	62/男性	認知機能障害, 痙攣, 意識障害, 精神症状	耳, 眼, 鼻, 関節	遅発	あり	あり	抗GluRε2抗体	あり	海馬, 扁桃体を含む内側側頭葉の高信号と萎縮	GC, TAC	軽快 (再燃あり)
13)	73/男性	意識障害, 頭痛, 歩行障害, ミオクローヌス発作, 認知機能障害, 精神症状	耳, 関節	遅発	あり	あり	抗横紋筋抗体(※重症筋無力症合併あり)	あり	海馬の高信号と萎縮	GC, PE, IVIg	死亡
14)	44/男性	認知機能障害	耳, 眼, 関節	同時期	あり	あり	なし	あり	海馬を含む側頭葉白質, 脳室周囲に高信号	GC, AZA	軽快
15)	58/男性	意識障害, 認知機能障害, 尿失禁, 運動失調	耳, 眼	遅発	あり	なし	抗GluRε2抗体, 抗GluRδ2抗体	あり	辺縁系の萎縮	GC, IFX	軽快
16)	64/男性	意識障害, パーキンソンズ増悪(パーキンソン病合併あり)	耳, 眼, 関節	遅発	あり	あり	なし	あり	被殻, 島皮質, 側頭葉皮質, 前頭葉皮質に高信号	GC	軽快
17)	56/男性	精神症状	耳, 眼	遅発	あり	記載なし	なし	あり	なし	GC	軽快
17)	48/男性	認知機能障害	耳, 眼	遅発	あり	記載なし	なし	あり	大脳に軽度びまん性萎縮	GC, MTX, AZA	不変
18)	43/男性	頭痛, 痙攣, 認知機能障害	耳, 眼, 肋軟骨	同時期	あり	あり	記載なし	あり	側頭葉に高信号	GC	軽快
19)	66/男性	ミオクローヌス, 運動失調, 意識障害, 認知機能障害, 錐体外路症状	耳, 気道	同時期	あり	あり	なし	あり	大脳基底核, 海馬を含む側頭葉に高信号, 海馬萎縮	GC, IVIg	軽快
20)	66/男性	認知機能障害, 意識障害, 精神症状, 錐体外路症状	耳, 眼	遅発	あり	あり	なし	あり	未実施	GC, CY	軽快
21)	71/男性	認知機能障害, 意識障害, 歩行障害	耳, 眼, 気道	遅発	なし	あり	なし	あり	内側側頭葉に高信号	GC, CY, AZA	軽快
本症例	66/男性	認知機能障害, 精神症状	耳, 関節	遅発	なし	なし	なし	あり	海馬を含む側頭葉の萎縮	GC, CY	軽快

表1 辺縁系脳炎を合併した再発性多発軟骨炎の症例

GC: グルココルチコイド, CY: シクロホスファミド, TAC: タクロリムス, PE: 血漿交換, IFX: インフリキシマブ, MTX: メトトレキサート, AZA: アザチオプリン, IVIg: 免疫グロブリン大量静注

(13/18例)が多く見られ、気道病変が少ない(3/18例)といった点が挙げられた。また、神経症状は他の軟骨炎病変よりも遅発性に発症することが多く(14/18例)、最も辺縁系脳炎の発症まで時間を要した症例では、再発性多発軟骨炎の診断から10年後に辺縁系脳炎の症状が出現した<sup>21)</sup>。多くの症例において、辺縁系脳炎発症時には軟骨炎病変の活動性を伴い(15/17例)、発熱や炎症所見を認めている(11/15例)。一方、本症例は辺縁系脳炎発症時に軟骨炎病変および発熱・血清CRP/血沈といった全身性の炎症反応所見のいずれも認めなかった唯一の症例であった。急性～亜急性に認知症症状が進行した経過からも、アルツハイマー型認知症をはじめとする神経変性疾患と鑑別し、治療可能な辺縁系脳炎を想定することが重要と考えられる。

辺縁系脳炎の診断に有用な検査として、髄液中の細胞数上昇や蛋白増加といった髄液検査異常は全18例で認められており、頭部MRIで扁桃体や海馬など大脳辺縁系にT2-FLAIRにて高信号を高頻度に認めた(12/16例)ことから、髄液検査および頭部MRI検査を積極的に行うべきと考えられる。血液中や髄液中の自己抗体に関しては、血液中から抗II型コラーゲン抗体が1例のみ検出され<sup>9)</sup>、自己抗体介在性脳炎で検出される抗体の一種であるNMDA型グルタミン酸受容体(GluR)複合体を形成するサブユニットをエピトープとする抗GluR $\epsilon$  2抗体が血液と髄液中から検出されたのは1例<sup>12)</sup>、抗GluR $\epsilon$  2抗体と抗GluR $\delta$  2抗体が髄液中にのみ検出されたのが1例<sup>15)</sup>であり、辺縁系脳炎合併例に特徴的な抗体プロファイルは現時点で明らかではない。

病態機序として、脳生検や死後に病理解剖を実施された症例において血管周囲のリンパ球浸潤や血管壁の肥厚、神経細胞の減少、グリオシスといった所見がみられ、一部では血管炎の関与が示唆されている<sup>8),10),16)</sup>。そのため、大部分の症例においてステロイドパルス療法を含めたグルココルチコイド治療が施行されおり、本症例と同じようにシクロホスファミドも一部で併用されている。

改善効果が見られた症例が多いが、部分的な改善に留まったとする記載も散見される。日本の報告では、辺縁系脳炎以外の中枢神経病変全体を含む統計として、中枢神経病変を伴わない症例の死亡率が8.1%に対して、中枢神経病変を伴う症例では死亡率17.9%であったとされており、中枢神経病変は再発性多発軟骨炎症例の予後を規定する重要臓器病変であることが示されている<sup>6)</sup>。我々の文献レビューでは辺縁系脳炎合併18例中3例(16.6%)の死亡が報告されており<sup>10),11),13)</sup>、その他の中枢神経病変と同等に予後不良であると考えられ、辺縁系脳炎合併例においても迅速な診断と治療が望まれる。

再発性多発軟骨炎に伴う辺縁系脳炎は、軟骨炎を発症してから年月を経て遅発性に発症し得る。本症例は、軟骨炎の活動性と血液炎症所見の両者ともにみられない時期にも関わらず、比較的急速に認知機能障害が進行し、髄液検査、頭部MRI検査、脳波検査から再発性多発軟骨炎に関連した辺縁系脳炎と診断した。辺縁系脳炎合併例の一部は予後不良であるが、多くはグルココルチコイドやシクロホスファミドなどによる免疫抑制療法によって一定の効果が期待されることから、再発性多発軟骨炎の患者で認知機能障害や精神症状がみられた際には、髄液検査や頭部MRI検査の施行を積極的に考慮すべきである。

## 引用文献

- 1) Kingdon J, et al. Relapsing polychondritis: a clinical review for rheumatologists. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57: 1525-32.
- 2) Cao X, et al. Comparison of relapsing polychondritis patients with and without central nervous system involvement: A retrospective study of 181 patients. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2021;35:20587384211000547.
- 3) L. Arnaud et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of relapsing polychondritis. *Protocole national de diagnostic et de soins pour la polychondrite chronique atrophique*. *La Revue de Médecine In-*

- terne 2023; 44: 282-94.
- 4) McAdam LP, et al. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55: 193-215.
  - 5) Damiani JM, et al. Relapsing polychondritis--report of ten cases. *Laryngoscope* 1979; 89:929-46.
  - 6) Suzuki N, et al. Neurological involvement of relapsing polychondritis in Japan: An epidemiological study. *Inflammation and Regeneration* 2014; 34: 206-08.
  - 7) 鈴木重明 ほか：辺縁系脳炎の新たな展開：抗NMDA受容体脳炎の進歩を中心に。日本臨床免疫学会会誌 36 (2) : 86-94, 2013.
  - 8) Fujiki F, et al. Non-herpetic limbic encephalitis associated with relapsing polychondritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1645-52.
  - 9) Ohta Y, et al. Nonparaneoplastic limbic encephalitis with relapsing polychondritis. *J Neurol Sci* 2004;220:85-8.
  - 10) YAN M, et al. Dementia in a patient with non-paraneoplastic limbic encephalitis associated with relapsing polychondritis. *Pathology* 2006;38:596-9.
  - 11) Erten-Lyons D, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:609-10. Relapsing polychondritis: An uncommon case of dementia.
  - 12) Kashihara K, et al. Autoantibodies to glutamate receptor GluR  $\epsilon$  2 in a patient with limbic encephalitis associated with relapsing polychondritis. *J Neurol Sci* 2009;287:275-7.
  - 13) Storey K, et al. Unusual association of seronegative, nonparaneoplastic limbic encephalitis and relapsing polychondritis in a patient with history of thymectomy for myasthenia: a case study. *J Neurol* 2011;258:159-61.
  - 14) Wang ZJ, et al. Meningoencephalitis or meningitis in relapsing polychondritis: four case reports and a literature review. *J Clin Neurosci* 2011;18:1608-15.
  - 15) Kondo T, et al. Limbic encephalitis associated with relapsing polychondritis responded to infliximab and maintained its condition without recurrence after discontinuation: A case report and review of the literature. *Nagoya J. Med. Sci* 2014;76:361-8.
  - 16) Niwa A, et al. Perivascular Panencephalitis with Relapsing Polychondritis: An Autopsy Case Report and Review of Previous Cases. *Intern Med* 2014;53:1191-5.
  - 17) Jeon CH, et al. Relapsing Polychondritis with Central Nervous System Involvement: Experience of Three Different Cases in a Single Center. *J Korean Med Sci* 2016;31:1846-50.
  - 18) Simabukuro MM, et al. Teaching NeuroImages: Limbic encephalitis associated with relapsing polychondritis. *Neurology* 2016;86:e215-6.
  - 19) Zhu Z, et al. Limbic encephalitis with relapsing polychondritis: persistent white matter lesions and brain atrophy. *J Int Med Res.* 2018;46:5297-5302.
  - 20) Angkodjojo S, et al. A Patient with Limbic Encephalitis, Ear Perichondritis, and Episcleritis - An Unusual Presentation of Relapsing Polychondritis. *Case Rep Neurol* 2020;12:378-386.
  - 21) Michalaki V, et al. Limbic Encephalitis as a Late Complication of Relapsing Polychondritis: A Case Report and Review of the Literature. *Mediterr J Rheumatol* 2023;34:229-37.



## 当院における卵巣癌に対する腹腔鏡下手術の取り組み — 3症例の経験から

西田 正和 (にしだ まさかず)・小畑 絵梨 (おばた えり)・甲斐健太郎 (かい けんたろう)  
岡本真実子 (おかもと まみこ)・山田 知徳 (やまだ ともり)・小林 栄仁 (こばやし えいじ)\*  
大分大学医学部産科婦人科学教室

### はじめに

卵巣がんは、半数以上がⅢ期以上の進行がんで発見され、婦人科領域でも予後の悪い悪性腫瘍であるが、早期卵巣がんに限れば5年生存率は約90%と予後は比較的良好である<sup>1,2)</sup>。卵巣がん(卵管がん、腹膜がん、境界悪性卵巣腫瘍などを含む)に対して行われる手術は、開腹手術が標準治療であるが、侵襲が高く、しばしばイレウスや腹膜炎などの合併症のため術後治療が遅れることもある<sup>3)</sup>。一方で、腹腔鏡手術は開腹手術に比べて侵襲が少なく、術後疼痛、術中出血、入院期間も短く、患者のQuality of Life (QOL) に良好な影響を与えるといわれている<sup>4)</sup>。本邦での卵巣癌に対する低侵襲手術 (Minimally Invasive Surgery (MIS)) は限られているが<sup>3,4)</sup>、諸外国では卵巣がんに対して行われたMISの報告が多く見受けられ<sup>5-7)</sup>、予後に加えてQOLの面でも有用な効果をもたらすと報告している<sup>8)</sup>。National Cancer Data Baseのデータを分析したところ、早期の上皮性卵巣がんは、経験を積んだ婦人科医が行えば安全に行えることが示唆され<sup>8,9)</sup>、十分に選択された卵巣がんの症例であればMISが可能と考えられる。最近のメタアナリシスによるとMISを受けた早期卵巣がんと進行卵巣がん患者の3年後と5年後の再発率と死亡率について、双方の手術グループで同程度であったと報告されている<sup>12)</sup>。

我々は、卵巣がんに対するMISは、慎重に選択された症例には安全に施行できると考え、将来腹腔鏡下卵巣がん手術を保険診療とすることを目的として臨床研究を開始した。まずは当施設で3症例を経験し、最近の報告と比較して報告する。

### 目的

卵巣がん(卵管がんや腹膜がん、境界悪性卵巣腫瘍も含む)に対する根治手術は、開腹による子宮全摘出術、両側付属器摘出術、骨盤および傍大動脈リンパ節郭清、大網切除術が行われ、婦人科領域において最も侵襲が大きい手術の一つである。更に、術後の合併症の頻度が高く、術後の化学療法が遅れて問題になるケースもある。

本邦では、早期子宮体がんに対する腹腔鏡下手術が2014年4月より、早期子宮頸がんに対する腹腔鏡下手術が2018年4月より保険承認され、婦人科領域の悪性腫瘍に対する腹腔鏡下手術の適応は広がってきているが、卵巣がんに対する腹腔鏡下手術は導入されていない。巨大な卵巣がんや進行卵巣がんには開腹手術が適切と思われるが、症例を限定することによって安全に腹腔鏡下手術を施行することができ、術後の合併症も減少させることが可能だと考えている。近年腹腔鏡下手術の機器や手術技術の進歩により、海外では卵巣がんに対する腹腔鏡下手術が積極的に行われるようになり、良好な手術成績が蓄積されてきている。

今回の研究は、早期卵巣がん(卵管がんや腹膜がん、境界悪性卵巣腫瘍も含む)、卵巣摘出後に偶発的に悪性もしくは境界悪性と診断されて追加

手術が必要となった症例、術前化学療法後に病変が消失または著明に縮小した進行卵巣がんを対象として腹腔鏡下手術を行い、本手術の実行可能性、安全性および予後評価を行うことを目的とする。

## 方法

今回卵巣がんに対して行う腹腔鏡下手術は、婦人科腫瘍専門医、婦人科内視鏡技術認定医の存在下に、下記の症例を対象とし、手術を行うにあたって大分大学医学部附属病院の倫理委員会および同院の高難度新規医療技術管理部門の許可を得た。

- (1) 術前にI期と診断した腫瘍径10cm以下の卵巣がん（卵管がん、腹膜がん、境界悪性卵巣がんを含む）
- (2) 境界悪性卵巣腫瘍または悪性卵巣腫瘍と偶発的に診断された患者の病期決定のための手術。
- (3) 術前化学療法が著明に奏効し、画像上病巣が消失したか著明に縮小した進行卵巣がん症例の2次的腫瘍減量術。

## 適格基準：

- ・ Eastern Cooperative Oncology Groupの performance statusが0-2.
- ・ 主要臓器機能が十分で、好中球数  $1500/\text{mm}^3$  以上、血小板数  $100,000/\text{mm}^3$  以上、AST/ALTが100IU/L未満、血清総ビリルビンが1.5mg/dl未満、血清クレアチニン1.5mg/dl未満

## 除外基準：

- ・ 重篤な罹患または合併症のあるもの（重篤な心疾患または脳血管疾患、HbA1c>8.5%の糖尿病、コントロール困難な高血圧、肺疾患、肺炎、肺炎罹患など）。
- ・ 本試験の完遂やその後の追跡が困難と予想される患者、あるいは主治医が参加に不適切と判断した患者。

## 結果

### 症例 1

38歳、経妊2回、経産2回、既往歴、生活歴、家族歴に特記事項なし。

一般健診で左卵巣腫瘍を指摘され、近医産婦人科医院を受診、MRIで充実成分のない4cmの左卵巣腫瘍を指摘され経過観察されていた。

2年後の第2子妊娠中、経腔超音波断層法検査で10cm大の左卵巣腫瘍を指摘され、前医を紹介受診した。紹介先の病院で腹腔鏡下左卵巣腫瘍核出術を施行され、病理診断は粘液性腺腫（良性）の病理診断であった。手術の4年後、下腹部違和感を主訴にかかりつけの産婦人科医院を受診したところ、経腔超音波断層法検査で13cm大の多房性卵巣腫瘍を指摘された。前回手術を行った病院で腹腔鏡下左付属器摘出術、大網生検（術中腫瘍被膜破綻なし）を施行後、微小浸潤を伴う粘液性境界悪性腫瘍の診断で当院へ紹介された。当院で病理医と再度検討したところ、浸潤部分が5mmを超えるため、卵巣粘液性癌FIGO I A期（pT1a cN0 M0）の診断で、腹腔鏡下子宮摘出術、右付属器摘出術、骨盤および傍大動脈リンパ節郭清術、虫垂切除術を施行した（図1 A-B）。

術後経過は良好で、摘出標本に残存病変はなく、術後8日目に退院した。

### 症例 2

18歳、未経妊、既往歴、生活歴に特記事項なし。家族歴として叔父に血液悪性腫瘍。

下腹痛を主訴に、前医の救急部を受診、虫垂炎の疑いで前医の外科に入院し、抗菌薬による加療を受けた。入院中のCTスキャンで骨盤内に85mmのう胞性病変を指摘され、前医の婦人科を紹介受診、造影MRIで充実部を含む85mmのう胞性病変を指摘され、境界悪性腫瘍を否定できず当院へ紹介受診となった。当院の診察でも境界悪性以上の卵巣腫瘍が疑われ、腹腔鏡下手術が計画された。

当院で腹腔鏡下右付属器的摘出術を行い（図2 A-C）、術中迅速診断では境界悪性腫瘍の可能性があるという診断のため、大網部分切除を追加した。

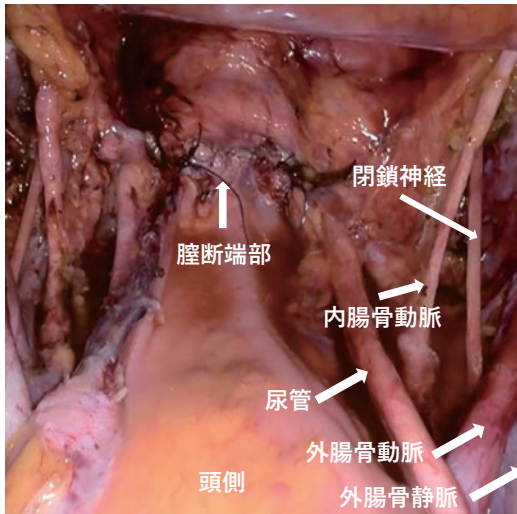


図1-A  
子宮および付属器摘出、骨盤リンパ節郭清後の術中写真

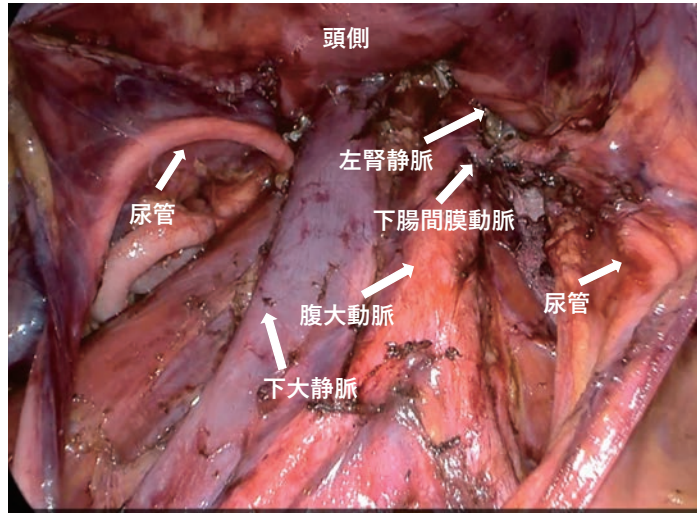


図1-B  
傍大動脈リンパ節郭清後の術中写真

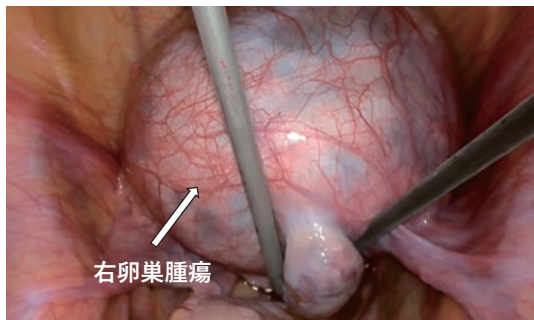


図2-A  
手拳大に腫脹した右卵巢腫瘍



図2-B  
腫瘍摘出後、腫瘍内用液が腹腔内へ漏出しないように袋に入れて体外へ取り出す。



図2-C  
腫瘍内用液が漏出ないように臍より内用液を吸引しながら摘出する。

術後経過は良好で術後7日目に退院となった。

術中迅速診断では境界悪性腫瘍の可能性があったが、最終病理診断は漿液性腺腫（良性）であった。

### 症例3

48歳，経妊5回，経産3回，家族歴，既往歴に特記事項なし。生活歴としてワイン1日1杯，20から30歳まで喫煙1日1箱。

5年前，婦人科医院で両側性に5cm程度の卵巣腫大を指摘されていた。半年ほど前より下腹部の膨満感を主訴に前医受診したところ，経腔超音

波断層法検査で左付属器領域に12cm大の多房性のう胞性腫瘤を指摘された。加療のため当院を紹介され，初診時には14×11cm大の腫瘤性病変を認めた。造影MRIでは充実成分のない多房性腫瘤（16×12cm）を指摘され，良性卵巣腫瘍の診断で腹腔鏡下左付属器切除術が施行された。最終病理診断では左粘液性境界悪性腫瘍となり，追加で腹腔鏡下子宮摘出術，右付属器切除術，大網部分切除術を施行された。

今回の3症例では，特に問題となるような合併症はなく経過した。その詳細について表1に示す。

	年齢	適応	病理診断	手術時間	出血量	術中腫瘍破綻	摘出臓器	輸血	術中合併症	術後合併症
症例1	38	病期決定	粘液性癌	395分	50ml	—	子宮、右付属器、大網、骨盤～傍大動脈リンパ節	なし	なし	なし
症例2	18	腫瘍摘出	漿液性腺腫（良性）	119分	10ml	なし	右付属器、大網	なし	なし	なし
症例3	48	病期決定	境界悪性粘液腺腫	239分	100ml	—	子宮、右付属器、大網	なし	なし	なし

表1 当院で施行した3症例の詳細

### 考察

悪性疾患に対するMISは，呼吸器，消化器領域では以前より広く行われている一方で，婦人科領域では早期の子宮頸がん，子宮体がんに限られている。前述した通り卵巣がんには，未だに開腹手術が標準治療として行われているのが現状で，その理由としては，卵巣がんの破裂による臨床的病期の上昇，癒着によるMISの困難さ，横隔膜下などカメラの死角になる部分の腹膜播種が見逃される可能性，気腹による腫瘍の拡散などが考えられている。

2023年のNational Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドラインによると，症例を選択すれば卵巣がんに対する腹腔鏡下手術は可能という記載されており<sup>12)</sup>，症例を十分に選択すれば卵巣がんに対して安全に手術ができることが示唆される。

Yinら<sup>13)</sup>の81例のI期の早期卵巣がん症例（腹腔鏡手術（20例），開腹手術（61例）を対象とした報告によると，progression-free survival

(PFS), overall survival (OS) において共に両群間に有意差はなかったことを示し，彼らは早期の卵巣がんであれば，腹腔鏡下手術は卵巣がんの治療として施行可能である可能性が高いことを報告した。Pomeiら<sup>14)</sup>は術前化学療法後の腹腔鏡下卵巣がん手術を行った32例について報告をしているが，対象となった32例のうち，完全切除が31例（開腹移行例も含めて），開腹移行例3例（いずれも完全切除を目的として）であった。Clavien-Dindo分類でのグレード3，4の高度の合併症は認められなかったが，6例に早期の再発が認められたと報告している。Jochum<sup>11)</sup>らによる侵襲手術と開腹手術を比較したメタアナリシス解析では，合計7213人の患者を対象とした19の観察研究を検討したところ，3年および5年後の死亡率および再発率は早期および進行期の卵巣がんにおいて腹腔鏡手術と開腹手術の手術成績は同等であったと報告している。本邦の報告を見てみると，Kamei<sup>15)</sup>らは，10cm以下の早期卵巣がん，術前化学療法後のinterval debulking surgery

(IDS) の18症例について検討しているが1例の開腹移行例があるものの、全例で残存腫瘍はなく手術を完遂できたと報告している。この報告の中で、2例の尿路損傷が発生し、術前化学療法後の症例では特に尿路損傷のリスクが高いことを指摘している。彼らは過去に報告された手術中、手術後の合併症についてまとめているが(表2)、発生頻度にばらつきはあるものの、開腹手術で発症した合併症数と比較して差がない報告が大部分であったと記載している。

卵巣がんに対する腹腔鏡下手術で懸念される事項として、腫瘍の破裂、ポート挿入部位への転移が挙げられる。ここに言及した報告を見てみると、Romagnolo<sup>16)</sup>らは、腹腔鏡下手術では手技的な問題から腫瘍破綻が多いことを報告しているが、彼らは巨大な卵巣腫瘍も対象としており、その結果腫瘍破綻のリスクが高くなっていると考えられる。我々の研究では、MISは早期卵巣腫瘍のサイズは10cm以下の腫瘍に限定して腹腔鏡下手術による腫瘍破裂のリスク軽減を図っている。ポート挿入部への転移については、Ramirez<sup>17)</sup>らが報告した大規模研究によると、ポート挿入部への転移の頻度は2.3～46.7%であり、特に進行した卵巣

がん症例では高率に発生すること報告している。今回我々が対象とする卵巣がん症例は、早期卵巣がんや術前化学療法奏効例に対するもので、腹腔内に腫瘍がないことを想定して腹腔鏡下手術を行うため、ポート挿入部への転移はさほど高くはないかと推察している。

今回、症例2では術中迅速診断では境界悪性腫瘍が疑われたが、最終病理診断は良性の結果であった。Deckerらの<sup>18)</sup>報告した境界悪性卵巣腫瘍の術中迅速診断の精度に関するメタアナリシスでは、術中迅速診断と確定組織診断の一致率は71.9%、全体の感度は71.3%、陽性的中率は84.3%と報告している。更にこの中で過剰診断と過小診断は、それぞれ6.6%と30.6%と報告しており、今後臨床試験を行うにあたって、このように最終診断が変わるケースがあることも想定して臨床試験を進める必要がある。

現在、卵巣がんに対する腹腔鏡下手術の安全性を検討した第III相試験であるLANCE試験<sup>19)</sup>が2020年より進行中であり、この臨床試験の結果によりエビデンスを持った卵巣がんに対する腹腔鏡下手術の有用性が証明されることを期待する。

報告者	発表年	術中合併症	術後合併症
Bogani, et al	2014	0/35 (0%)	1/35 (2.8%)
Koo, et al	2014	0/24 (0%)	12/24 (50%)
Lui, et al	2014	—	4/35 (11%)
Lu, et al	2016	1/42 (2%)	3/42 (7.1%)
Ming, et al	2017	3/50 (6%)	3/50 (6%)
Ditto, et al	2017	0/50 (0%)	1/50 (2%)
Merlier, et al	2020	3/37 (8%)	7/37 (19%)
Cho, et al	2021	1/40 (2.5%)	—
Ran, et al	2022	0/74 (0%)	2/74 (2.7%)
Wang, et al	2022	—	3/50 (6%)
Kamei, et al	2023	2/8 (25%)	2/8 (25%)
Nishida, et al (present case)	2023	0/3 (0%)	0/3 (0%)

表2 卵巣がんに対する腹腔鏡下手術の術中、術後合併症のまとめ

## 結語

現在、卵巣がんに対する腹腔鏡下手術の標準治療化を目指して当院から多施設共同の臨床試験を計画している。まずは自施設で3症例を経験し、特に問題となる合併症は認められなかった。今後先進医療として、卵巣がんに対する腹腔鏡下手術と開腹手術を比較した前向き臨床試験を計画し、この試験症例の選択が適切であれば予後にも影響を与えることなく腹腔鏡手術が安全に行うことができることを示し、将来標準治療として腹腔鏡下卵巣がん手術が施行できるようになることを目指す。

## 参考文献

- 1) Lheureux S et al. Epithelial ovarian cancer. *Lancet*. 2019; 393 (10177) :1240-53.
- 2) Reid BM, et al. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med*. 2017; 14 (1) :9-32.
- 3) Doherty JA, et al. Challenges and opportunities in studying the epidemiology of ovarian Cancer subtypes. *Curr Epidemiol Rep*.2017; 4 (3) :211-20.
- 4) Denny L, Quinn M. FIGO Cancer Report 2015. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015; 131 (Suppl 2) : S75.
- 5) Ataseven B, et al. Prognostic impact of port-site metastasis after diagnostic laparoscopy for epithelial ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23 (Suppl 5) : 834-40.
- 6) Zhang Y, et al. Comparison of the prognosis and recurrence of apparent early-stage ovarian tumors treated with laparoscopy and laparotomy: a meta- analysis of clinical studies. *BMC Cancer*. 2015; 15: 597-603.
- 7) Lu Y, et al. Systematic review of laparoscopic comprehensive staging surgery in early-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Taiwanese J Obstetrics Gynecol*. 2015; 54 (1) :29-38.
- 8) Falchetta FS, et al. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO stage I ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 10 (10) : CD005344
- 9) Ditto A, et al. Minimally invasive surgical staging for ovarian carcinoma: a propensity-matched comparison with traditional open surgery. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017; 24 (1) :98-102.
- 10) Xiong W, et al. Clinical comparative analysis of comprehensive laparoscopic and laparotomic staging of early-stage epithelial ovarian cancer. 2017; 52 (2) :103-109.
- 11) Jochum F, et al. Three and Five-Year Mortality in Ovarian Cancer after Minimally Invasive Compared to Open Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020 4;9 (8) :2507.
- 12) NCCN Guidelines Version 2. 2023. Ovarian Cancer / Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer. OV-A 1 OF 4
- 13) Yin S, et al. Primary laparoscopic surgery does not affect the prognosis of early-stage ovarian clear cell cancer. *Cancer Manag Res*. 2021; 13: 6403-6409
- 14) Pomel C, et al. Laparoscopic management of advanced epithelial ovarian cancer after neoadjuvant chemotherapy: a phase II prospective multicenter non-randomized trial (the CILOVE study). *Int J Gynecol Cancer*. 2021; 31 (12) :1572-1578.
- 15) Kamei Y, et al. A single institution's experience with minimally invasive surgery for ovarian cancer, and a systematic meta-analysis of the literature. *Int J Clin Oncol*. 2023 ;28 (6) :794-803.
- 16) Romagnolo C, et al. Management of borderline ovarian tumors: results of an Italian multicenter study. *Gynecol Oncol*. 2006; 101:255-260
- 17) Ramirez PT, et al. Laparoscopic port-site metastases in patients with gynecological malignancies. *Int J Gynecol Cancer*. 2004; 14:1070-1077
- 18) Decker KD, et al. Frozen section diagnosis of borderline ovarian tumors with suspicious features of invasive cancer is a devil's dilemma for the surgeon: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. ;100 (8) :1369-1376.
- 19) Nitecki R, et al. Laparoscopic cytoreduction after Neoadjuvant Chemotherapy (LANCE) . *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30: 1450-1454

## 急性期脳梗塞に対し脳オキシメータO3<sup>TM</sup>を用いて管理した1症例

栗林 由英 (くりばやし よしひで)・小山 淑正 (おやま よしまさ)・中村 尚子 (なかむら しょうこ)  
大地 嘉史 (おおち よしふみ)・北野 敬明 (きたの たかあき)\*  
大分大学医学部麻酔科学講座

### 要旨

脳梗塞の神経学的予後を意識した管理には複数の中枢神経モニタリングを用いた多角的評価が提唱されている。脳オキシメータO3<sup>TM</sup>は、酸素化Hb濃度変化指標 ( $\Delta O_2Hb$ ), 脱酸素化Hb濃度変化指標 ( $\Delta HHb$ ), 総Hb濃度変化指標 ( $\Delta cHb$ ) を測定することが可能となり、新規脳循環モニターとして注目されている。症例は50歳代の男性。左室内血栓に対するエコー精査中に意識消失を来し、MRIで左内頸動脈塞栓症に伴う急性期脳梗塞と診断された。発症68分後にt-PA投与、発症85分後に経皮的血栓回収術を施行し再開通を確認後ICUに入室した。血栓回収術直後から両側の脳局所酸素飽和度は左右差が改善し正常範囲内で推移していたが、入室2時間後の $\Delta O_2Hb$  (左/右) は7.1/2.5 %,  $\Delta HHb$  (左/右) は5.2/-1.2 %,  $\Delta cHb$  (左/右) は12.3/1.3 %と、左右差を認め、入室4時間後にそれぞれの左右差は改善し、以後ICU退室時まで変化なく推移した。急性期脳梗塞の治療直後には、急性期脳循環の指標として一般的に用いられる脳局所酸素飽和度では捉えられなかった脳循環変化を、各種Hb濃度指標を用いることでより詳細にモニタリングできる可能性が示唆された。

### 「はじめに」

脳梗塞とは、脳血流が一定時間以上に渡り低下することで、脳組織が急激に死滅する疾患である。脳梗塞の神経学的予後は、患者と家族にとって重要であり、神経学的予後を意識した管理には複数の中枢神経モニタリングを用いた多角的評価が提唱されている。今回、急性期脳梗塞患者に対し、脳局所酸素飽和度だけでなく、各種ヘモグロビン濃度変化を非侵襲的に測定できる脳オキシメータ (O3<sup>TM</sup>, MASIMO) を用いて管理した1症例を経験したので報告する。

### 「症例」

本症例報告に際し、書面による患者の同意を得た。

50歳代、男性、身長 169 cm、体重 91.7 kg

既往歴：心尖部肥大型心筋症

【現病歴】前医で持続性心室頻拍 (Ventricular Tachycardia, VT) と左室心尖部血栓をフォローされていたが、VT stormとなり植え込み型除細動器植え込み目的に当院循環器内科に救急搬送された。

### 「臨床経過」

【急変時経過】心エコー室の検査台に移動直後に意識消失した。発症25分後に脳神経外科コールし、緊急MRIを撮像した。左内頸動脈塞栓症に伴う急性期脳梗塞の診断で、発症68分後に遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ

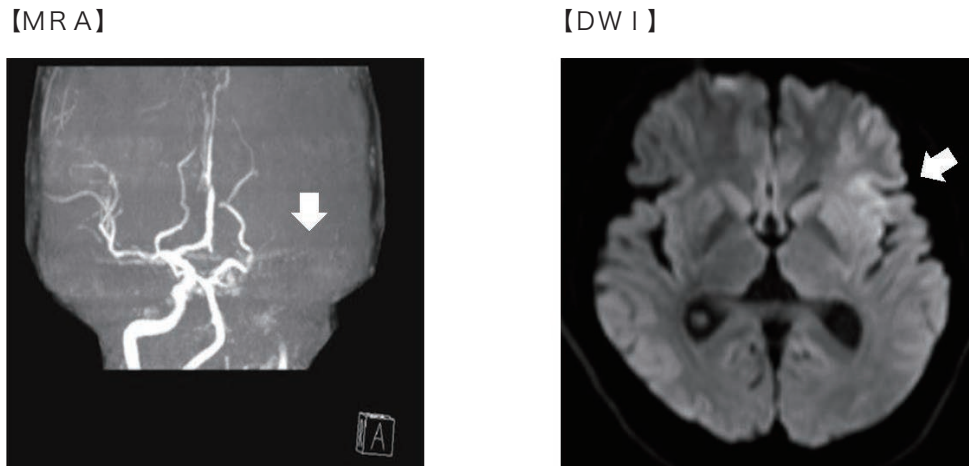


図1 急変時MRI所見（磁気共鳴血管撮影および拡散強調画像）  
左内頸動脈から左中大脳動脈の血流途絶と左中大脳動脈領域に広範な高信号を認めた。

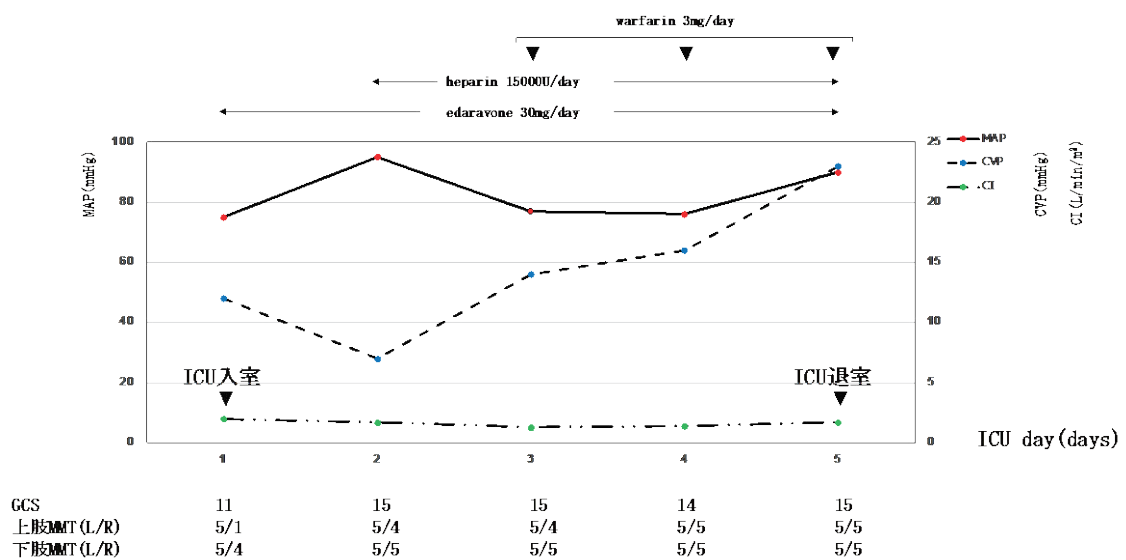


図2 ICU入室後の経過

MAP : mean blood pressure, CVP : central venous pressure, CI : cardiac index, GCS : glasgow coma scale, MMT : manual muscle testing



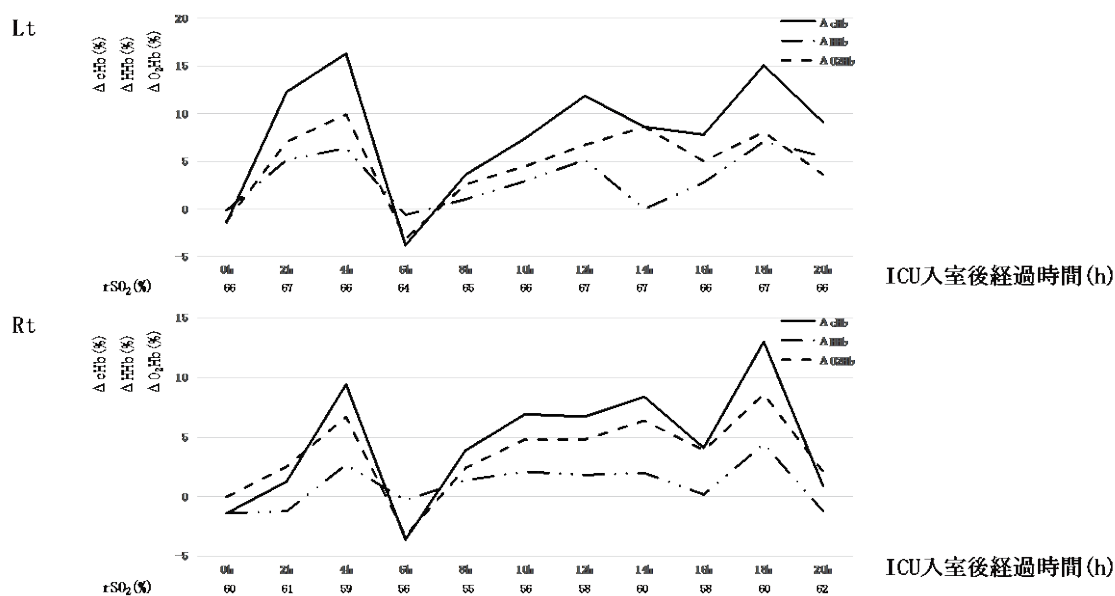


図3 ICU入室後の脳局所酸素化所見の推移

$\Delta cHb$  : sum of the values of  $\Delta O_2Hb$  ;  $\Delta cHb = \Delta HHb + \Delta O_2Hb$  ,  $\Delta HHb$  : change in the deoxygenated component of Hb,  $\Delta O_2Hb$  : change in the oxygenated component of Hb ,  $rSO_2$  : regional oxygen saturation

(recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA), エダラボンの投与が開始された。発症85分後に血管造影室で経皮的血栓回収術を施行した。発症167分後に再開通を確認し、神経学的モニタリング目的でICU入室となった。

【急変時画像所見 (図1)】MRAで左内頸動脈起始部閉塞, 左内頸動脈から左中大脳動脈の血流途絶, 拡散強調画像で左中大脳動脈灌流域に広範な高信号あり。

【ICU入室時のバイタルサイン】GCS E2V1M5, 血圧 120/60 mmHg, 呼吸数 18 回/min, 脈拍 65 回/min・整, 体温 36.9 °C,  $SpO_2$  100 % ( $O_2$  : 3 L/min face mask). 上肢徒手筋力テスト (Manual Muscle Testing, MMT) 右1/左5, 下肢 MMT 右4/左5の右不全片麻痺, また氏名, 生年月日を言葉に表現できない運動性失語を認めた。

【ICU入室時血液検査】WBC 11400 / $mm^3$ , Hb 13.9 g/dL, CRP 0.65 mg/dL, FDP 19.4  $\mu g/mL$

【ICU入室時動脈血液ガス分析値】pH 7.402,  $PaCO_2$  37.0 mmHg,  $PaO_2$  151 mmHg,  $HCO_3^-$  22.5 mmol/L, BE -1.3 mmol/L, 乳酸値 1.0 mmol/L ( $O_2$  : 3 L/min FM)

【ICU入室後経過】入室後も急性期脳梗塞に対する薬物治療を継続した。入院1病日よりエダラボンを30 mg/日, 第2病日よりヘパリン15000 U/日, 第3病日からワーファリン3mg/日を投与開始した。ICU入室中ほぼ全ての期間で平均動脈圧 65 mmHg以上, 心係数2.2 L/min/ $m^2$ 以上が保たれていた。また, 中心静脈圧は第4病日より15 mmHgを超えて高値となったため, 第5病日に利尿薬を投与した (図2)。

また, 神経学的モニタリングとして, 患者の前額部に脳局所酸素飽和度だけでなく, 各種ヘモグロビン濃度変化を非侵襲的に測定できる脳オキシメータ (O3™, MASIMO) を貼付して, 脳局所酸素飽和度と神経所見を連続的にモニタリングした。ICU入室時の脳局所酸素飽和度 (regional cerebral oxygen saturation,  $rSO_2$  左/右) は 66/60 %であった。入室2時間後の $rSO_2$ は67/61 %,  $rSO_2$ 変化率 ( $\Delta base$  左/右) は3/2 %, 酸素化Hb濃度変化指標 (index representing changes in the oxygenated hemoglobin component of the  $rSO_2$ ,  $\Delta O_2Hb$  左/右) は7.1/2.5 %, 脱酸素化Hb濃度変化指標 (index representing

changes in the deoxygenated hemoglobin component of the  $rSO_2$ ,  $\Delta HHb$  左/右) は5.2/-1.2 %, 総Hb濃度変化指標 (index representing changes in the total ( $\Delta HHb + \Delta O_2Hb$ ) hemoglobin component of the  $rSO_2$ ,  $\Delta cHb$  左/右) は12.3/1.3 %であった。血栓回収術直後から両側 $rSO_2$ の左右差, 変化率は正常範囲内に推移したが, 入室2時間後から左側は $\Delta O_2Hb$ ,  $\Delta HHb$ ,  $\Delta cHb$ の3系統の上昇, 右側は $\Delta O_2Hb$ ,  $\Delta cHb$ の2系統の上昇と $\Delta HHb$ の低下を認めた(図3)。入室4時間後には3系統の左右差は改善し, その後もICU退室時まで3系統とも左右差なく推移した。

第2病日に頭部CT, MRIを施行し, 頭蓋内に新規病変を認めず, 運動性失語の改善を認めた。第5病日に頭部CTを再施行し, 梗塞巣の浮腫性変化増悪を認めたが, 右不全麻痺は改善していたためICU退室となった。ICU退室時の脳機能カテゴリーは3, GCS E4V5M6であった。その後第20病日に皮下植え込み型除細動器植え込み術を施行され, 第30病日にリハビリ病院転院となった。退院前のCTでは新規虚血病変はなく, 脳浮腫は改善していた。また, 明らかな四肢運動麻痺はなく, 運動性失語も改善していた。

### 「考察」

本報告では, 早期再開通が得られた急性期脳梗塞患者に対して周術期脳局所酸素化モニタリングを行い,  $rSO_2$ のみでなく, 各種Hb濃度指標変化として早期の脳循環変化を認識することができた。さらに, 各種Hb濃度指標変化は患側だけでなく, 健側にも及んでいた。

$rSO_2$ の測定原理は, 前額部に照射プローブと検出プローブを固定し, 波長の異なる近赤外光を組織に照射し, 光信号の差を検出することで, 表在組織の影響を差し引いた深部組織の酸素飽和度を導き出すことが可能となる。これにより, 脳循環代謝を非侵襲的で簡便かつ連続的に測定できる。その際に, 酸素化Hb濃度変化指標, 脱酸素化Hb濃度変化指標とこれら2つの指標の和である総

Hb濃度変化指標を連続測定することにより, 組織酸素指標を表示する。一般的に, ①酸化型Hb著減 + 還元型Hb増加 + 総Hb減少は「脳虚血」, ②酸化型Hb減少 + 還元型Hb増加 + 総Hb不変は「低酸素脳症」, ③酸化型Hb増加 + 還元型Hb増加 + 総Hb著増は「静脈うっ血」, ④酸化型Hb著増 + 還元型Hb低下 + 総Hb増加は「脳血流上昇」を示唆する<sup>1)</sup>。

本症例では,  $rSO_2$ で元々約5%前後の左側優位の左右差を認めていたものの, その後の明らかな経時的変化は認められなかった。一方で, ICU入室後2時間の時点で, 各種Hb濃度指標は, 左右で異なった特徴的变化を示し, その後20時間までに左右差は消失した。患側である左側では, 血栓回収術2時間後の超急性期に酸素化Hb, 脱酸素化Hb, 総Hb濃度変化指標が左側で上昇した。これは, 「静脈うっ血」のパターン変化で, 左中大脳領域に生じた梗塞巣周囲のペナンプラでの酸素消費亢進に伴う, 血流の一過性な増加, またそれに付随する一時的な血流鬱滞が生じていると考えられた。脳梗塞後失語症例では, 3系統全てが上昇するパターンが最多であるという報告<sup>2)</sup>や, 脳梗塞領域周辺の拡張性脱分極は, イオンのより戻しによりエネルギーを消費し, その補完のために一過性に血流が増加するという報告<sup>3)</sup>がある。本症例でもICU入室2時間後から左側のみ3系統全てが上昇するパターンを呈し, その後は左右差なく3系統が推移し, 第2病日には運動性失語の改善を認め, 脳機能カテゴリーの増悪なくリハビリ転院可能であった。

一方で, 健側の右側においても, 総Hb, 酸素化Hb濃度指標変化の2系統の上昇という「脳血流上昇」のパターンを認めた。患側の左側への血流のシフトに伴い, それを代償する様に内頸動脈系からの血流増加が生じているのではないかと考えた。実際に, Paybasterら<sup>4)</sup>の報告において, 神経学的機能回復群において, 患側だけでなく健側の $rSO_2$ にも24時間以内に変化が生じることが示されている。このように, 患側だけでなく健側の変化も同時にモニタリングすることで, 神経学的

予後をより詳細に評価することができるかもしれない。

神経集中治療における脳保護戦略には、適切な呼吸循環管理に加え、神経学的評価、バイオマーカーや脳血流モニタリング等の多角的な全身管理が重要<sup>5)</sup>である。rSO<sub>2</sub>モニタリングは、内頸動脈狭窄に対する頸動脈内膜剥離術において、術中の内頸動脈血流の一時遮断による脳虚血のモニタリング<sup>6)</sup>として広く普及している。しかし、急性期脳梗塞におけるrSO<sub>2</sub>モニタリングによる神経学的予後判定の有用性は示されていない。実際に、局所酸素飽和度は血流・代謝・ヘモグロビン濃度などの様々な因子によって影響を受け、純粋に脳還流状態を示すパラメータではない。本症例のように、O3™で新たに測定可能となった酸素化Hb濃度変化指標、脱酸素化Hb濃度変化指標と総Hb濃度変化指標を加えることで、rSO<sub>2</sub>だけでは捉えきれなかった脳の灌流状態をより詳細に評価できるかもしれない。しかし、各種Hb濃度変化指標は相対値として表示され、その推移を観察することが重要であり、絶対値は得られない<sup>7)</sup>。また、近赤外線への到達距離は比較的短いため、脳の深部を含めた全脳領域に対するモニタリングは不可能<sup>8)</sup>である事に留意しなければならない。本症例では、左中大脳動脈灌流域に広範囲な梗塞巣が生じており、前額部においてもその血流変化を捉えることが可能であったと考えられた。

## 「結語」

今回、急性期脳梗塞に対する神経集中治療において脳オキシメータO3™を用いて脳局所酸素モニタリング管理を行った。rSO<sub>2</sub>だけでなく、各種Hb濃度指標変化が早期の脳循環状態を反映している可能性が示唆された。更なる症例の蓄積を行い、脳局所酸素モニタリングの周術期脳保護戦略における重要性を検討していきたい。

利益相反なし。

本論文の論旨は、日本集中治療医学会第7回九州支部学術集会（2023年、北九州）で発表した。

## 「文献」

- 1) Alexander C, et al. Early Detection and Correction of Cerebral Desaturation With Noninvasive Oxy-Hemoglobin, Deoxy-Hemoglobin, and Total Hemoglobin in Cardiac Surgery: A Case Series. *Anesth Analg*; 2022; 135 (6) : 1304-14.
- 2) Saktani K, et al. Language-activated cerebral blood oxygenation and hemodynamic changes of the left prefrontal cortex in poststroke aphasic patients A near-infrared spectroscopy study. *Stroke*; 1998; 29; 1299-304.
- 3) Dreier J.P, et al. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med*; 2011; 17: 439-47.
- 4) Paybast S, et al. Propagating Relationship of Cerebral Oximetric Volume and the Clinical Outcome of Recombinant Tissue Plasminogen Activator (r-TPA) Therapy on Acute Cerebral Ischemic Stroke Patients. *Adv J Emerg Med*; 2019; 17; 4 (1) : e7.
- 5) 内野博之ほか. 神経麻酔と神経集中治療における脳保護戦略. *日臨麻会誌*; 2014; 37: 457-74.
- 6) 安川毅ほか. 術中の脳虚血モニター (脳波, TCD, NIR) の検討. *麻酔*; 2000; 49: 626-9.
- 7) Cope M, et al. System for long-term measurement of cerebral blood and tissue oxygenation on newborn infants by near infrared transillumination. *Med Biol Eng Comput*; 1988; 26: 289-94.
- 8) 安川毅ほか. 脳虚血モニター NIRS (Near-Infrared Spectroscopy) の利点と限界. *日臨麻会誌*; 2005; 25: 42-50.

## 麻酔覚醒時にKounis症候群を起こした1症例

田中 香織 (たなか かおり)\*・竹内 奈央 (たけうち なお)\*・工藤 享祐 (くどう きょうすけ)\*  
三島 康典 (みしま やすのり)\*  
大分三愛メディカルセンター 麻酔科

### 要旨

症例は83歳、女性、上行結腸癌に対し開腹結腸切除術を施行し、手術終了後、スガマデクス200mgの静脈投与数分後に急激な循環虚脱を来した。心停止にまで至ったが迅速に対応し救命し得た。術後精査の結果、スガマデクスに対するアレルギー反応に伴うKounis症候群のType1と考えられた。

### 【はじめに】

Kounis症候群は、アレルギー反応に伴い急性冠症候群 (Acute coronary syndrome: ACS) を来す病態である。緊急性が高く生命に関わる病態であるにもかかわらず、認知度は低く臨床症状も複雑で見逃されやすい。今回我々は、手術終了後の麻酔覚醒時にアレルギー反応から心停止を来し、臨床所見からKounis症候群のType1が疑われた症例を経験したため報告する。

### 【症例】

本症例報告にあたっては、患者の家族より文書で同意を得た。

83歳、女性、身長 145 cm、体重 49.8 kg

主訴:右側腹部痛。既往歴:気管支喘息、高血圧、貧血、認知症、キウイアレルギー。家族歴・生活歴:特記事項はなかった。現病歴:右側腹部痛を主訴に前医を受診したところ、腹部CT検査で上行結腸癌が疑われ、精査加療目的に当院消化器内科を紹介受診となった。大腸内視鏡検査で上行結腸癌の診断となり、開腹結腸切除術が予定された。

### 【臨床経過】

入院時現症:血圧 128/80 mmHg、脈拍 78 beats・分<sup>-1</sup>、経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) 96 % (室内気)、体温 37.3 °Cであった。血液検査では貧血 (Hb 7.7 g・dL<sup>-1</sup>) と低アルブミン値 (2.7 g・dL<sup>-1</sup>) を認めた。胸部X線写真では心胸郭比は 51.6 %、肺野に明らかな活動性病変はなく、胸部CT検査でも冠動脈に明らかな石灰化病変は認めなかった。心電図検査では正常洞調律、心拍数 75 beats・分<sup>-1</sup>で虚血性の変化はなかった (図1)。心臓超音波検査では左室駆出率は 65.7%で壁運

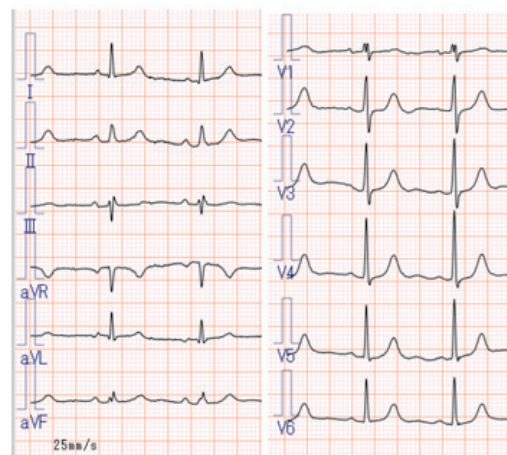


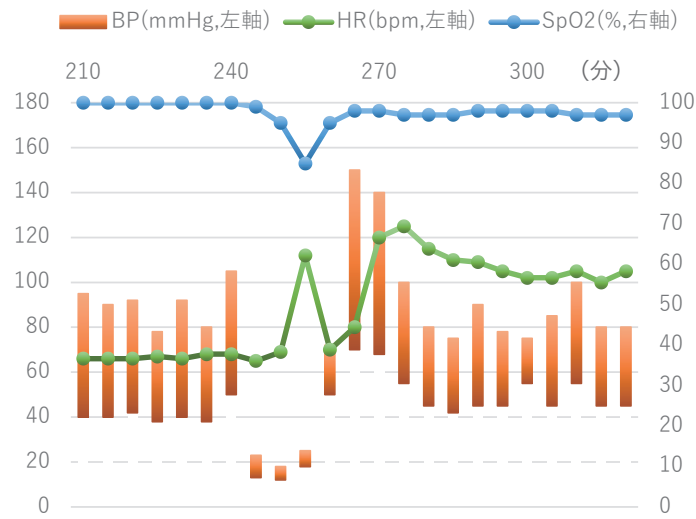
図1 心電図検査 (術前)

正常洞調律、心拍数 75 beats・分<sup>-1</sup>で虚血性の変化はなかった。

責任著者: 田中香織

大分三愛メディカルセンター

E-mail: bibisuke1118@gmail.com



◎ #1

酸素(L・分 <sup>-1</sup> )	~3-----5-----	-----
空気(L・分 <sup>-1</sup> )	~1-----off	-----
セボフルラン(L)		1.5—1-----off
レミフェンタニル(μg・kg <sup>-1</sup> ・分 <sup>-1</sup> )	~0.1--off	
プロポフォール(mg・h <sup>-1</sup> )		20-----
プロポフォールキット(TCI: μg・ml <sup>-1</sup> )	~2.0--off	
ロクロニウム(mg・h <sup>-1</sup> )	~20-off	
エフェドリン(mg)		8
フェニレフリン(mg)		0.2 0.2 0.2 0.2 0.2 0.2 0.2 0.2
スガマデクス(mg)		200
アドレナリン(mg)		0.5 0.5
ノルアドレナリン(μg・kg <sup>-1</sup> ・分 <sup>-1</sup> )		0.02--
ニコランジル(mg・時 <sup>-1</sup> )		3-----
硝酸イソソルビド(mg・時 <sup>-1</sup> )		3-----
ジルチアゼム(μg・kg <sup>-1</sup> ・分 <sup>-1</sup> )		1-----
サルブタモール(吸入)		2
メチルプレドニゾン(mg)		500
アミノフィリン(mg)		0-----250

図2 麻酔経過(手術終了~退室) ◎:手術終了 #1:スガマデクス200mg投与

収縮期血圧は50mmHgまで低下し、昇圧剤への反応乏しく、アドレナリン0.5mg静注するも心停止に至った。アドレナリン0.5mg追加静注し、心肺蘇生術、経皮ペーシングを施行し、心肺蘇生術開始9分後に自己心拍は再開した。

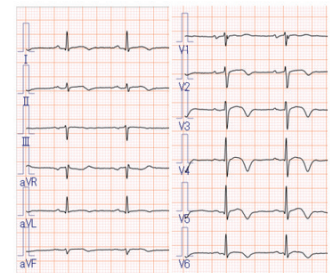
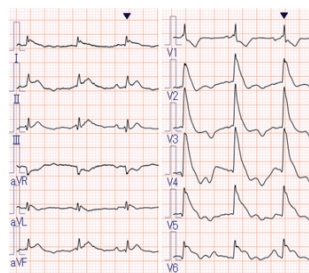
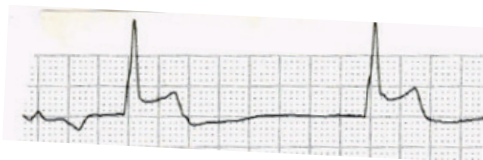


図3

(a) 血圧低下時の心電図モニター波形 (II誘導)  
著しいST上昇を認めた。

(b) 心電図検査 (自己心拍再開7分後)  
広範囲のST変化を認めた。

(c) 心電図検査 (術後7日目)  
広範囲のT波の陰転化を認めた。

動異常はなく、弁膜症も認めなかった。呼吸機能検査は肺活量 1.49 L, %肺活量 75.6%, 1秒量 1.04 L, 1秒率 69.8%と混合性換気障害を認めていた。問診においてもACSを疑わせるようなエピソードは聴取できなかった。

術前日にHb 7.0 g・dL<sup>-1</sup>と貧血の進行を認めたため、赤血球液4単位を輸血して手術に臨んだ。

麻酔は硬膜外麻酔も併用しプロポフォール、レミフェンタニル、ロクロニウムを用いた全静脈麻酔とした。麻酔導入後に左橈骨動脈に動脈ライン、および右内頸静脈に中心静脈路の確保を行った。キウイアレルギーの既往のため、ラテックスフリーでの対応とした。手術は下腹部正中切開で行われた。術中は酸素・空気、プロポフォール、レミフェンタニルの持続静注および硬膜外麻酔で維持し、心電図 (II誘導), SpO<sub>2</sub>, 食道温, 動脈圧, 中心静脈圧, BISをモニターした。呼吸や循環動態に問題はなく, FIO<sub>2</sub>:0.3でSpO<sub>2</sub>:98-99%, 収縮期血圧:80-100mmHg, 心拍数:70-80beats・分<sup>-1</sup>で安定して推移し, 手術時間 2時間43分, 出血量 300 g, 輸液量 2600 mlで問題なく手術を終了した。手術終了後, 胸腹部単純X線写真で異常がないことを確認した後に, プロポフォール, およびレミフェンタニルの投与を中止した。BIS値の上昇に伴い血圧が徐々に上昇してきてところでスガマデクス200mgを投与した。すると, 数分後に突然収縮期血圧が120mmHg台から20mmHg台まで低下した (図2)。同時に心電図モニターでSTの著しい上昇 (図3 (a)) を認めたため, エフェドリン, フェニレフリンの投与, ニコランジルの持続投与を開始したが程なく心静止 (心静止) となった。すぐにアドレナリンの投与 (0.5 mg静脈内投与を計2回), 心肺蘇生術及び経皮ペースングを実施したところ, 心静止から9分後に自己心拍は再開し血圧も触知できるようになった。しかし, 同時に気道内圧の著明な上昇を伴う換気不全が見られた。聴診において強い喘鳴が聴取されたため, 気管支攣縮を疑いサルブタモールの吸入, メチルプレドニゾロン, アミノフィリンを投与し, さらに硝酸イソソルビド, ジ

ルチアゼム, ノルアドレナリンの持続投与を開始した。呼吸・循環動態は徐々に改善したが, 自己心拍再開7分後の12誘導心電図検査で広範囲のST変化を認めた (図3 (b))。冠攣縮, または多枝病変のACSを疑い, 精査・加療目的に覚醒させずに人工呼吸管理下で他院へ救急転院搬送となった。転院先で施行した心臓カテーテル検査では有意狭窄病変はなく, 冠攣縮が強く疑われた。その後, 呼吸・循環状態は安定したため, 術後2日目に当院へ再転院となった。術後7日目の心電図検査では広範囲にT波の陰転化 (図3 (c)) を認めた。その後の経過に問題はなく, 術後36日目に後遺症なく退院となった。また, 心拍再開直後に採取した血液中のヒスタミン値 (正常値:0.18 ng・ml<sup>-1</sup>以下) は8.95 ng・ml<sup>-1</sup>であった。

#### 【考察】

Kounis症候群とは, アレルギー反応に伴い肥満細胞から放出されるヒスタミンなどのメディエーターによりACSに係る種々の病態が引き起こされる疾患である<sup>1) 2)</sup>。発生頻度については不明であるが, 希な病態ではなく見過ごされている症例も多いと考えられている<sup>2)~4)</sup>。

大きく4つのタイプがあると言われており, Type1) 有意狭窄がない冠動脈で冠攣縮により引き起こされたもの, Type2) アテローム性疾患を有する冠動脈でプラークの破綻により引き起こされたもの, Type3) 冠動脈ステント留置後でステント内血栓により引き起こされたもの, Type4) 冠動脈バイパス術後のグラフト内血栓により引き起こされるものに分類されており, これらの中でType1 が約70%と最も頻度が高いとの報告がある<sup>3)~5)</sup>。

原因物質としてはアレルギー反応を引き起こすあらゆるものが考えられ, 周術期については筋弛緩薬, ラテックス, 抗菌薬などが代表的な原因物質となる<sup>6)</sup>。日本ではスガマデクスの使用量が他国に比べて多く, アナフィラキシーの原因薬剤としても報告があり, Kounis症候群を引き起こす原因の一つとなり得ると思われる<sup>7) 8)</sup>。

診断については確立した診断基準や国内外のガイドラインは存在せず、臨床症状や血液検査、心電図検査、心臓超音波検査や冠動脈造影などから可能性を考える<sup>1) 2)</sup>。

治療はアナフィラキシーに対する治療とACSに対する治療を並行して行う必要があり、心電図や心臓超音波検査などから、ACSの原因を見極め適切な対応を迅速に取ることが求められる。しかし、アナフィラキシーに対するアドレナリンの投与はACSの病態増悪や致死的不整脈を誘発する可能性がある。また逆に、ACSに対する治療が過度な血圧低下を起こす場合があり、治療薬剤の選択は慎重に行われるべきである<sup>9) 10)</sup>。

本症例では、スガマデクス投与後の急激な循環虚脱と気管支攣縮を伴う換気困難が見られたこと、12誘導心電図において広範囲の虚血性変化が見られたこと、イベント発生時の血中ヒスタミン値が高値であったこと、術後の精査で冠動脈に有意狭窄病変が見られなかったことから、アナフィラキシーに冠攣縮性狭心症を合併した状態と考えられ、Kounis症候群のType1と診断した。血圧の低下はアレルギー反応によるものか、心筋虚血によるものか、低血圧による心筋虚血なのかは判断できないが、急速に心停止に至ったため、アドレナリンの投与を行った。心拍再開後の12誘導心電図から冠動脈の攣縮、または多枝病変が疑われたため、専門医療機関へ搬送という手段をとった。結果的には冠動脈の攣縮が疑われたが、その選択は間違いではなかったと考えている。

後日、アナフィラキシーの原因物質の特定を行うためのプリックテスト等のアレルギー反応に関する精査は本人、および家族が希望されず施行できなかった。キウイアレルギーがあることから、原因物質の断定はできないが、臨床経過や症状より、スガマデクスに対するアレルギー反応が強く疑われた。患者の今後を考えると原因物質の特定は行うべきであったと思われる。

## 【結語】

Kounis症候群は緊急性が高く迅速な治療が必要とされる。アレルギー反応とACSに対する治療は互いに病態増悪を来す可能性があるため、ACSの原因を即座に診断し、適切な治療選択を行うことが求められる。

本論文の主旨は、日本麻酔科学会第60回九州支部学術集会（2022年、WEB開催）で発表した。

## 引用文献

- 1) Nicholas G. Kounis. Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. Clin Chem Lab Med 2016; 54: 1545-59.
- 2) Erika P, et al. Kounis syndrome: from an unexpected case in the Emergency Room to a review of the literature. Acta Biomed 2022; 93: e2022002
- 3) Aytekin A, et al. Kounis syndrome: Dexketoprofen-Associated ST-Elevation Myocardial Infarction. Eur Case Rep Intern Med. 2021; 8: 003006.
- 4) Anastasios R, et al. Allergy Associated Myocardial Infarction: A Comprehensive Report of Clinical Presentation, Diagnosis and Management of Kounis syndrome. Vaccines; 2022; 10: 38
- 5) Giovannini M, et al. Kounis syndrome: towards a new classification. Int J Cardiol 2021; 341: 13-4
- 6) 日本アレルギー学会. アナフィラキシーガイドライン2022. [https://www.jsaweb.jp/uploads/files/Web\\_AnaGL\\_2023\\_0301.pdf](https://www.jsaweb.jp/uploads/files/Web_AnaGL_2023_0301.pdf) 日本アレルギー学会; 2022
- 7) Tomonori T, et al. Sugammadex and rocuronium-induces anaphylaxis. J Anesth 2016; 30: 290-7
- 8) 高澤知規. 手術室発症のアナフィラキシーショック. 日臨麻会誌 2019; 39: 408-14
- 9) 木倉睦人. 周術期のアレルギー性急性症候群. 麻酔 2021; 70: 361-6
- 10) 日本麻酔科学会. アナフィラキシーに対する対応プラクティカルガイド. [https://anesth.or.jp/files/pdf/response\\_practical\\_guide\\_to\\_anaphylaxis.pdf](https://anesth.or.jp/files/pdf/response_practical_guide_to_anaphylaxis.pdf) 日本麻酔科学会; 2021

# 重症外傷診療に対する大分大学医学部附属病院高度救命救急センターの取り組み：特にAcute Care Surgeryについて

柴田 智隆 (しばた ともたか)<sup>1), 2)</sup>・安部 隆三 (あべりゅうぞう)<sup>1), 3)</sup>・坂本 照夫 (さかもと てるお)<sup>1)</sup>  
猪股 雅史 (いのまた まさふみ)<sup>2)\*</sup>

1) 大分大学医学部附属病院高度救命救急センター

2) 大分大学医学部消化器・小児外科学講座

3) 大分大学医学部救急医学講座

## 要旨

重症外傷診療は救急医療のもっとも重要な分野の一つであるが、その診療体制は他の分野に比して整備されているとは言い難い。交通事故診療に対応する施設として開始された救命救急センターは公的に認定され、外傷診療を中心的におこなっているが、いわゆる“外傷センター”は独自に呼称されているのみであり公的な認証システムはない。

本論文では本邦の重症外傷診療の現状について概説し、大分大学医学部附属病院における外傷診療トレーニングコースの取り組み、及びAcute Care Surgery (ACS) の現状について記載する。

## はじめに

外傷は、小児を含む若年者の死因の上位を占めている<sup>1)</sup>。また慢性疾患や悪性疾患と異なり、直前まで元気に生活していた人が突然亡くなってしまうことは、単に生産年齢人口の死亡による社会的損失という意味を超えて、家族など周囲にも大きな影響を及ぼす。そのような観点から、重症外傷診療は救急医療の最も重要な分野の一つである。しかし、重症外傷に対する機能的な診療体制の構築には、救急医学のみならず社会的・地理的要素や医学教育的側面が大きく関与することから、体系立った十分な体制が整備されているとは言い難い。

本稿では本邦の重症外傷診療の現状について概説し、大分大学医学部附属病院における外傷診療および教育体制、さらにAcute Care Surgery (ACS)

の質の向上に向けた取り組みについて詳述する。

## 本邦における外傷診療の歴史的経緯と現状

2001年の厚生労働科学研究補助金 厚生科学特別研究事業において、適切な治療を施せば救命できたと推定される防ぎ得た外傷死 (PTD, preventable trauma death) が外傷死亡総数の36.2%に達しており、この多くが初期診療機能に依存しているとの衝撃的な報告がなされた<sup>2)</sup>。当時本邦では、外傷診療に従事する医師はもとより、救急隊員や病院内の医療従事者が参照できる標準診療指針が存在せず、高いPTD発生率に関係していると考えられたため、米国外科学会によるATLS (Advanced Trauma Life Support) の教育システムを手本とした外傷初期診療ガイドライン (JATEC<sup>TM</sup>, Japan Advanced Trauma Evaluation and Care) が開発された。同時にJATEC<sup>TM</sup>の概念を学習する講習会が開催され、外傷診療の標準化による治療成績向上の取り組み

責任著者：柴田智隆

〒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高度救命救急センター  
消化器小児外科

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



が開始された。

欧米では、1960年代に外傷センターが設立され1970年代に制度化された。特に米国では学会主導で体系立ったTrauma Centerが整備されており、恒常的に診療内容の検証・評価・改善が行われている<sup>3)</sup>。本邦においては、1960年代より救命救急センターの制度化が進み、現在全国で300を越える救命救急センターが登録されている。救命救急センター制度が発足した当時の目標の一つは、増え続ける交通事故死亡者への対応であり、救命救急センターそのものが外傷センターの意味合いを持ったものであった。しかし近年は、道路交通法規整備や自動車安全技術の進歩などにより交通事故による外傷患者は減少、救命救急センターの診療症例は内因性疾患が多くを占めるようになった。また、救命救急センター自体の数が増加したこと、また非手術療法の進歩により外傷に対する手術症例数が減少していることから、救命救急センターに勤務する医師でさえ重症外傷症例、特に手術症例を十分経験することが困難な状況となっている。

一方で、近年医療技術の進歩により最重症症例でも救命の可能性が高まっており、その結果として機能回復に対する要求も高くなっている。PTDと防ぎ得た外傷機能障害を減らすためには十分な経験を積んだ医師が多数必要であるため、重症外傷患者を集約して診療する施設、すなわち外傷センターの必要性が認識されるようになった。しかし現在までのところ、本邦には制度化された外傷センターのシステムはなく、自主的に外傷センターを標榜する施設の多くが整形外科主導の機能再建型外傷センターであり、致死的多発外傷への対応を中心に据えた救命救急センター型外傷センターは多くない。

重症多発外傷患者の超急性期には、まず救命処置が必要であることは自明であり、救急医、外科医、脳外科医、集中治療医など多数の診療科の関与は必須である。また重症多発外傷診療に特有の問題として、複数診療科の医師が多数集結しても外傷診療に精通した医師が存在しない場合、系統

だった治療が行われない状況に陥る。すなわち、個々の臓器損傷に対して各診療科医師が優れた技量を有していても適切な治療戦略が構築されず、結果として技能が十分生かされないばかりか、かえって診療現場が混乱し不良な転帰に至る場面が発生し得る。このような現状に鑑み、現在日本外傷学会を中心として、学会主導の外傷診療施設機能評価制度の運用が議論されている<sup>4)</sup>。

### 大分大学医学部附属病院高度救命救急センターにおける重症外傷診療の現状

大分大学医学部附属病院は、2008年に厚生労働省より救命救急センターの指定を受け、2012年に高度救命救急センターの指定を受けるとともに、大分県で唯一のドクターヘリ基地病院となった。また、日本救急医学会指導医指定施設、日本外傷学会、日本Acute Care Surgery学会、日本腹部救急医学会の認定施設として、外傷診療医教育施設としての機能を果たしている。

2012年に運用を開始した救命救急センター棟は屋上にヘリポートを備え、独立して初期診療から検査、入院治療を行える病棟である。1階の初期診療室には、様々な最新医療機器と共に開胸・開腹などの蘇生的手術を直ちに行える設備を備え、またCT及び血管造影室も設置して、最重症患者に搬入後直ちに対応できる体制を整えている。また、輸血部門の協力により大量輸血プロトコル(MTP, massive transfusion protocol)を随時発動可能であり、危機的大量出血に対する体制も整備されている。2階は救命救急センター集中治療室24床において、救急患者に対する集中治療を行なっている。3階は手術室と直接繋がっており、手術室での治療が必要な患者は直ちに手術室への搬入可能である。当センターでは年間約160件の重症外傷診療(Abbreviated Injury Scale 3以上)を行っている。このうち約60症例(37.5%)で緊急手術が行われている。最も多い手術は骨折などの整形外科外傷手術であり、特に骨盤骨折は救命救急センターに所属する整形外科外傷グループの医師らを中心に多数の症例が手術されている。

一方、致死的外傷症例に対する蘇生的開胸もしくは開腹手術は年間数例にとどまっており、救急医・外科医として高度救命救急センターに所属する医師でさえも蘇生的手術の経験数は十分とは言えない。この傾向は全国的に共通の課題として認識されており、対策が議論されている。

### 外傷診療教育

上述の通り、手術を必要とする重症外傷症例は減少しているが、手術を行わなければ救命できない症例は依然として存在する。重症多発外傷診療に従事する医師、およびメディカルスタッフがその技能を習得するためには、シミュレーション教育を行う必要があり、外傷診療に対する様々なOff-the-Job Trainingコースが開発され、当院においても定期的に開催している。以下に、大分県および当院において開催しているコースを概説する。

#### 1) JATEC™

2002年に外傷初期診療ガイドラインが発刊されたのち医師を対象として全国的に行われている外傷初期診療の基本を習得するための講習会であり、2020年までに約17,000名の医師が受講している。大分県においては大分救急医学会外傷診療部会を中心に宮崎県と共同で定期開催されており、外傷診療に携わる救急医及び外科医に対する教育を行なっている。2021年にはガイドラインが第6版に改訂されコース内容が刷新されるとともに、コロナ禍の影響もあり講義はインターネットを介したオンライン形式となっている。

#### 2) 外傷外科手術治療戦略コース (SSTT : Surgical Strategy and Treatment for Trauma)

大分大学医学部では2015年よりサージカルラボセンター (SOLINE : Surgical operation laboratory for innovation and education) を運営しており、大動物を使用した手術トレーニングを行っている。SSTTは、一般社団法人 SSTT 運営協議会が主催する外傷トレーニングコースであり、

公式websiteにおいてコースの目的と特徴を以下のように記載している<sup>5)</sup>。

“本コースの目的は、JATEC™の基本理念を習得し、日常的に外科臨床に従事している外科医もしくは救命医と手術室(救急初療室)で勤務する看護師を対象として、重症外傷患者手術に対してどのような治療戦略で臨み、どのように戦術(術式)を決定していくのかを習得するとともに、加えてその理論をシミュレーションで実習し、外傷外科医、外傷看護師の個人スキルを向上させ、外傷外科手術チームを養成することにあります。一般外科にはない外傷外科の特殊性を学習し、患者救命のための治療戦略の組み立てができるような講義を受講したのちに、基本的な外傷外科的演技を実際の手術さながらの環境で経験し習得するコースです。”

医師2名および看護師2名のチームで受講し、多発外傷の治療戦略や機能的なチーム医療に関する座学の後、動物モデルを使用した外傷手術トレーニングを行う。大分大学においては前述したSOLINEにおいて動物を用いた実習を行っている。

#### 3) 献体遺体を用いた臨床手技研修 (cadaver surgical training : CST)

本邦においては、遺体を用いた研究や教育に関する法整備がなされていないが、安全で高度な医療を国民に提供するために遺体を用いた手術手技教育が必要であるという声の高まりを受けて、2012年に日本外科学会と日本解剖学会が連名で「臨床医学の教育及び研究における死体解剖のガイドライン」を策定し公開した。これを契機に本邦においてCSTが広がり始めた。大分大学医学部においては、手術手技研修専門委員会を設置し、解剖学教室及び内科系・外科系問わず複数の診療科での審査を行った上で、また大分大学白菊会(大分大学での手術手技研修を含む)遺体を用いた医学教育に献体の意向を示されている方々の団体)の協力を得て、様々な診療科によるCSTプログラムを開催している。手術手技教育においては、生体とほぼ同じ質感で病原体による感染の危険性

を伴わないThiel 法固定遺体、もしくは新鮮凍結解凍遺体を用いて行うことで、臨床と同様の環境での研修が可能となっている。以下に、2つの外傷手術手技教育プログラムについて詳述する。

### 3-1) 献体による外傷手術臨床解剖学的研究会 (C-BEST : Cadaver-based educational seminar for trauma surgery) <sup>6)</sup>

2007年に東京医科大学において「献体による外傷手術臨床解剖学的研究会」基礎コースが開催され、2012年からは厚生労働省委託事業「実践的な手術手技向上研修事業」として受講生を公募するコースに発展した。また、この基礎コースは、2014年以降、現在までに大分大学を含む5大学と提携し、現地で同内容のセミナーを開催している。基礎コースの研修内容は、外科基本手技を含む、胸部・血管・骨盤腹部・四肢外傷に関する全21手技で構成されている。本学においては、2022年以降、本講習会を定期開催している。

### 3-2) ASSET (Advanced Surgical Skills for Exposure in Trauma) <sup>7)</sup>

ASSETコースは米国外科学会が開発し運営するご遺体を用いた実践的外傷手術手技教育コースで、2010年より米国を中心に欧州、カナダ、アジアにも急速に普及しており、2016年に日本にも導入された。主に銃創を念頭に置いた鋭的外傷に対する止血のための手術手技を学ぶコースであり、経験のある外傷外科医のもとで課題ごとに症例シナリオが提示され、それをもとにしたインストラクターと受講生とのディスカッション（診断、治療、そして外科的アプローチの方法）に引き続いて、頸部、四肢、胸部、腹部、骨盤の重要血管への迅速かつ的確な手術アプローチを学習する。このコースの大きな意義として、本邦の外科医・救急医が経験することの少ない鋭的外傷症例において、血管外傷に関する知識と救命のための止血に必要な外科手技を学ぶことが出来る点がある。本学においても開催を企画しており準備を進めている。

### ACSの概念と今後の展望

ACSは比較的新しい概念の外科診療領域であり、未だ広く認識されているとは言い難い。日本ACS学会のwebsiteにおいては、ACSは以下のように説明されている<sup>8)</sup>。

「“Acute Care Surgery”とは、“Trauma Surgery”, “Emergency General Surgery”, “Surgical Critical Care”を一体として取り扱う新たな外科領域の名称です。この新たな外科領域は、2005年に米国外傷外科学会 (The American Association for the Surgery of Trauma; AAST) によって提唱されたものです。Acute Care Surgeryが担当する診療領域は、一般外科で日常的に行われている虫垂炎などの外科的common diseaseから、特殊な治療を要する重症外傷外科手術まで非常に多岐にわたります。Acute Care Surgeryを担うのは、普段外科医として勤務する医師と普段救急医として勤務する外科医師の両者であろうと考えられます。普段は一般外科医または救急医として勤務しながら、Acute Care Surgeryの専門領域症例が発生したときにそれを臨床実践できる医師が、Acute Care Surgeryを専門とする医師といえます。」図1. 図2.

大分県を含む医師数・医療機関数の少ない地方においては一般外科医がACS 外科医として診療を行う機会は多いが、特に重症外傷に対する手術の考え方及び手術手技に習熟する機会は十分でなく、重要な課題となっている。欧米では緊急手術においてACS外科医の関与が転帰改善に繋がるとの報告もなされており<sup>9)</sup>、本邦においても日本ACS学会が創設され、認定外科医のシステムも構築されている。認定外科医資格の取得に向けた教育体制の構築が重要であると考えられる。重症多発外傷患者の救命のためには、救急医と外科医の円滑な協働と連携が必要である。しかし大分県の救急科専門医数は他県に比し少なく、また外傷を主たる診療対象とする外科医の数も極めて少数である。救急患者の診療にまず対応する救急医と外傷患者の外科的治療に主に対応する外科医双方に対して、外傷診療の基本的知識及び技術から最新治

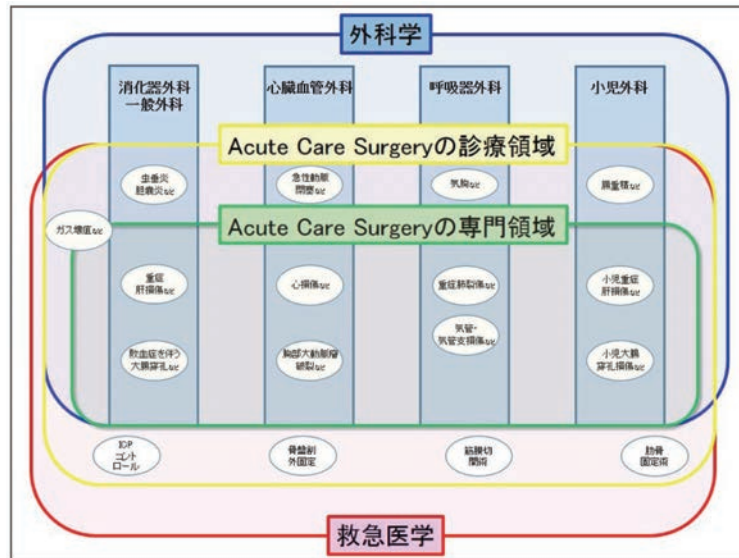


図1：Acute Care Surgeryと外科学および救急医学の関係（ACS 学会HPより引用）



図2：Acute Care Surgeryの専門領域（ACS 学会HPより引用）

療に至るまでの教育を行うシステム構築が必要であり、救急医と外科医が共通認識の下に治療戦略を立て治療を進めることによる救命率向上が期待される。また、根治的外科治療に対応できるACS外科医の育成も喫緊の課題である。県内の重症外傷患者の集約化およびACS外科医の育成を行うことにより、多発外傷患者の転帰改善のみならず、ひいては若手救急医・外科医に対して理想的なロールモデルを示すことによるさらなる発展を期待したい。

#### おわりに

地域救急医療の根幹を成す重症多発外傷診療、特にACSの質の向上を目指した大分大学医学部附属病院高度救命救急センターの取り組みについて概説した。

## 参考文献

- 1) 令和4年(2022)人口動態統計月報年計(概数)の概況(厚生労働省)
- 2) 救命救急センターにおける重症外傷患者への対応の充実に向けた研究.厚生労働省研究事業.厚生労働科学研究費補助金(厚生科研費).2001年.
- 3) 大友康裕 米国Trauma Centerの正しい理解のために 日外傷会誌 30巻2号 p33-46 (2016)
- 4) 地域における包括的外傷診療体制についての提言 日本外傷学会地域包括的外傷診療体制検討特別委員会 2021
- 5) 一般社団法人SSTT運営協議会ホームページ  
<https://sstt-trauma.org/index.html>  
(最終アクセス2023年12月5日)
- 6) 献体外傷手術研究グループホームページ  
<http://cadaverbasedsurgicaltrainingfortrauma.kenkyuukai.jp/special/?id=30235>  
(最終アクセス2023年12月5日)
- 7) ASSET/American Collage of Surgeons  
<https://www.facs.org/quality-programs/trauma/education/asset/>  
(最終アクセス2023年12月5日)
- 8) 日本ACS 学会ホームページ  
<http://www.jsacs.org/special/?id=1986>  
(最終アクセス2023年12月5日)
- 9) Acute Care Surgery Model and Outcomes in Emergency General Surgery. To KB, et al. J Am Coll Surg. 228 (1) :21-28. 2019.

---

---

## 大分県医学会雑誌 第31巻

令和6年3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

---

---