

ISSN 0288-5069

大 分 医 学

J. Oita Med. Ass.

第32巻 令和6年9月

Journal of the Oita Medical Association

大分県医学会雑誌

第32巻 2024年9月

透析患者の骨粗鬆症治療におけるデノスマブの使用経験～有効性と副作用の検討～	安藤 誠ほか
Repeated intravenous injections of ICG for safe segmentectomy in non-small cell lung cancer	辛島 高志ほか
術後悪心嘔吐に対するオンダンセトロンの有効性の検討：単施設後方視的観察研究	安部 隆国ほか
オンライン診療における患者のホスピタリティに関する調査	山末 まりほか
中津市民病院におけるマンモグラフィ、乳房超音波検査の検討	日高 啓ほか
整形外科を受診した中高年女性患者にみられた性腺機能低下とエストラジオール補充療法の効果	南 達也ほか
当院における筋層浸潤性膀胱癌に対する根治的膀胱全摘除術の治療成績と再発リスク因子の検討	安部 怜樹ほか
大分大学医学部附属病院の遺伝子診療室における遺伝カウンセリングの取り組みと課題	塚谷 延枝ほか
Helicobacter pylori 除菌前後の完全型および不完全型腸上皮化生の分布	兒玉 雅明ほか
当院における限局性前立腺癌に対する三次元原体放射線治療の成績	板谷 貴好ほか
腹腔鏡下子宮筋腫核出後の医原性 parasitic leiomyoma の 1 例	山田 知徳ほか
新型コロナウイルス感染症の重症化予防に対する腸内環境改善の重要性	後藤 孔郎ほか
ドクターヘリ活動における市中病院の役割	森 涼子ほか
認知症ピアサポーターが認知症の人と関わる際に大切にしている思い	濱井 優月ほか
外科の魅力を伝えるために！ 究極の外科教育を目指した取り組み	二宮 繁生ほか
かかりつけ医との連携による糖尿病性腎症予防：専門外来の成果と課題	岡本 光弘ほか
骨盤内動静脈奇形に対して 5 軸システムを用いた経静脈的塞栓術にて根治が得られた 1 例	道津 剛明ほか
良性無症候性蛋白尿に対する遺伝学的検査の意義：CUBN 遺伝子異常症の家族例と文献レビュー	木村 裕香ほか
心臓移植待機患者への植込み型補助人工心臓の使用経験	首藤 敬史ほか
AYA 世代がん女性の出産例と大分県のがん生殖医療ネットワークの歩み	久保田陽子ほか

目 次

●原 著

透析患者の骨粗鬆症治療におけるデノスマブの使用経験 ～有効性と副作用の検討～	安藤 誠ほか	1
Repeated intravenous injections of ICG for safe segmentectomy in non-small cell lung cancer	辛島 高志ほか	10
術後悪心嘔吐に対するオンダンセトロンの有効性の検討：単施設後方視的 観察研究	安部 隆国ほか	17
オンライン診療における患者のホスピタリティに関する調査	山末 まりほか	24
中津市民病院におけるマンモグラフィ，乳房超音波検査の検討	日高 啓ほか	31
整形外科を受診した中高年女性患者にみられた性腺機能低下とエストラジオール 補充療法の効果	南 達也ほか	37
当院における筋層浸潤性膀胱癌に対する根治的膀胱全摘除術の治療成績と 再発リスク因子の検討	安部 怜樹ほか	43
大分大学医学部附属病院の遺伝子診療室における遺伝カウンセリングの 取り組みと課題	塚谷 延枝ほか	50
Helicobacter pylori除菌前後の完全型および不完全型腸上皮化生の分布	兒玉 雅明ほか	60
当院における限局性前立腺癌に対する三次元原体放射線治療の成績	板谷 貴好ほか	66
腹腔鏡下子宮筋腫核出後の医原性parasitic leiomyomaの1例	山田 知徳ほか	70
新型コロナウイルス感染症の重症化予防に対する腸内環境改善の重要性	後藤 孔郎ほか	75
ドクターヘリ活動における市中病院の役割	森 涼子ほか	83
認知症ピアサポーターが認知症の人と関わる際に大切にしている思い	濱井 優月ほか	88
外科の魅力を伝えるために！ 究極の外科教育を目指した取り組み	二宮 繁生ほか	94
かかりつけ医との連携による糖尿病性腎症予防：専門外来の成果と課題	岡本 光弘ほか	99

●症例報告

骨盤内動静脈奇形に対して5軸システムを用いた経静脈的塞栓術にて 根治が得られた1例	道津 剛明ほか	110
良性無症候性蛋白尿に対する遺伝学的検査の意義：CUBN遺伝子異常症の 家族例と文献レビュー	木村 裕香ほか	115

●その他（臨床経験）

心臓移植待機患者への植込み型補助人工心臓の使用経験	首藤 敬史ほか	122
AYA世代がん女性の出産例と大分県のがん生殖医療ネットワークの歩み	久保田陽子ほか	126

透析患者の骨粗鬆症治療におけるデノスマブの使用経験 ～有効性と副作用の検討～

安藤 誠 (あんどう まこと)¹⁾・沖田 純 (おきた じゅん)¹⁾・福田 顕弘 (ふくだ あきひろ)¹⁾
木本美由起 (きもと みゆき)¹⁾・内田 大貴 (うちだ ひろき)¹⁾ *・工藤 明子 (くどう あきこ)¹⁾
中田 健 (なかた たけし)¹⁾・戸高 航平 (とだか こうへい)²⁾・竹下 泰 (たけした やすし)²⁾ *
石川 浩一 (いしかわ こういち)²⁾ *・柴田 洋孝 (しばた ひろたか)¹⁾ *

1) 大分大学医学部 内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座

2) 津久見医師会立 津久見中央病院

*大分県医師会員

【要旨】

目的：透析患者の骨粗鬆症治療は明確な指針が確立されていない。透析患者へのデノスマブ投与の有効性と副作用の程度を検討する。

方法：単施設過去起点コホート研究。対象は当院関連施設で維持透析中の骨粗鬆症患者20名。デノスマブ投与の有無で2群（投与群10名と非投与群10名）に分け、デノスマブ投与から1年後の骨密度の変化を比較検討した。また、デノスマブ投与群における補正Ca、P、intact-PTHの変化を調査した。

結果：デノスマブ投与群の%YAMは腰椎:78.5 %から84.0 %、大腿骨:58.5 %から63.5 %と有意に上昇し、非投与群は有意な変化は認めなかった。投与1週間で補正Caは8.9 mg/dlから7.9 mg/dlと有意に低下した。Pは有意な上昇なく、intact-PTHは投与1か月後に一過性に上昇する症例も認めた。

考察：透析患者でもデノスマブの治療効果は得られるが、ビタミンD製剤などの低Ca血症対策が不可欠である。intact-PTHの上昇は一過性でCaの補正で改善した。

結語：デノスマブは透析患者の治療選択肢となりうる。

【はじめに】

大分県における2022年時点で人口100万人当たりの透析患者数は3600人以上と増加傾向であり、全国5番目の多さである¹⁾。透析患者は心疾患などの合併症対策が重要であり、また、転倒や骨折によるADL低下を防ぐという意味でも、CKD-MBD (Chronic kidney disease-Mineral bone disorder) や骨粗鬆症への対策は重要であ

る。CKD-MBDとは腎機能低下によりP排泄低下、FGF23の分泌亢進、ビタミンDの作用抑制などからP・Caのバランスが崩れ、二次性副甲状腺機能亢進症をきたし、ひいては骨病変や血管石灰化を惹起するという病態である。腎不全患者では二次性副甲状腺機能亢進症による骨吸収亢進、骨量減少に加え、慢性炎症や酸化ストレスによる骨質の低下、栄養障害やサルコペニアなどで転倒・骨折リスクが高いことも指摘されており、また健常人に比べて透析患者は骨折を起こすと死亡リスクが3.8～11.6倍上昇するという報告もある²⁾。透析

責任著者：福田顕弘

〒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: akifukuda@oita-u.ac.jp

患者における骨粗鬆症治療は、その健康寿命の維持や生命予後の観点からも重要と考えられるが、骨粗鬆症治療薬は腎機能低下症例、とりわけ透析患者では安全性が保障されていない、あるいは禁忌であるものも多く、エビデンスも少ないため明確な指針がなく、ビタミンD製剤やカルシミメティクスなどのCKD-MBD治療薬で対応されることも多い。

骨粗鬆症治療薬の一つである抗RANKL抗体デノスマブは、破骨細胞の形成や機能を抑制することで骨密度を上昇させる骨吸収抑制薬で、透析患者にも有効と報告されているが、それと同時に、透析患者では低Ca血症のリスクが高いことも指摘されている³⁾。低Ca血症が安全に管理できれば透析患者への使用が期待されるが、透析患者へのデノスマブ使用の報告はまだ少なく、その有効性や副作用の程度は十分解明されているとは言い難い。

【目的】

今回は透析患者へのデノスマブ投与の自験例から、デノスマブの効果と副作用の程度を調査することを目的とした。

【方法】

単施設過去起点コホート研究。当院関連施設の外来維持透析患者65名のうち、2022年4月～2023年3月の期間に骨粗鬆症基準を満たした20例を対象とした。骨粗鬆症の基準は「DEXA法で骨密度が若年成人平均値（young adult mean:YAM）70%未満、またはYAM80%未満で脆弱性骨折の既往がある」とした。対象をデノスマブ投与の有無で2群に分け（投与群10名：非投与群10名）治療効果を比較検討した。骨粗鬆症の治療効果は骨密度で判定し、骨代謝マーカーを補助的に使用するのが一般的である。今回は投与群における治療開始前と治療開始1年後（6ヶ月おき計2回のデノスマブ投与終了後）の骨密度（%YAMで表示）を比較し治療効果を判定した。非投与群については、投与群と同期間（2021年度と2022年度）の骨密度を比較した。また、デ

ノスマブ投与により低Ca血症が惹起されるため、投与時はビタミンD製剤やCa製剤でCa補正を行うことが一般的で、当該施設では投与の確実性から透析終了時の静注ビタミンD製剤を使用することが多い。今回はデノスマブ投与群における単回投与の前後での補正Ca、P、intact-PTHといったCKD-MBD項目の変化、ビタミンD製剤の使用量の変化を電子カルテから抽出し比較検討した。血清Ca値の補正に関しては血清Alb値が4.0 g/dL未満の場合Payneの式：補正Ca値＝血清Ca値＋（4.0－血清Alb値）を使用した。骨密度、補正Ca値、P値、intact-PTH、マキサカルシトールの投与量については平均値±標準偏差で示した。統計処理はEZRを用い、2群間の比較は対応のあるt検定を施行した。多重比較はTukey検定を施行した。統計学的な有意差は $p<0.05$ とした。

また、本研究は大分大学医学部倫理委員会により承認（承認番号:2627、令和5年度）されており、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（2021）を遵守して実施した。

【結果】

1. 患者背景

対象患者の患者背景を表1に示した。平均年齢はデノスマブ投与群 66.6 ± 11.9 歳、非投与群で 66.9 ± 9.4 歳であった。平均透析歴は投与群で 12.7 ± 12.8 年、非投与群で 5.6 ± 4.4 年であった。投与群では全例にビタミンD製剤を使用していた。透析導入の原疾患の内訳は、投与群では糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎が各3例ずつ、常染色体顕性多発性嚢胞が2例、高血圧性腎硬化症と原因不詳が1例ずつであった。非投与群では糖尿病性腎症が7例、慢性糸球体腎炎、高血圧性腎硬化症、原因不詳が各1例ずつであった。

表1. 患者背景

	投与群 (n=10)	非投与群 (n=10)
年齢 (歳)	66.6±11.9	66.9±9.4
性別 (男/女)	3/7	5/5
身長 (cm)	161.3±8.8	158.6±8.9
体重 (kg)	54.1±8.8	58.7±12.8
骨折の既往	3名 (30%)	0名 (0%)
P吸着薬	8名 (80%)	8名 (80%)
Vit.D	10名 (100%)	7名 (70%)
Ca製剤	5名 (50%)	8名 (80%)
カルシメテックス	4名 (40%)	4名 (40%)
P (mg/dl)	5.5±0.9	5.2±0.9
補正Ca (mg/dl)	8.9±0.4	8.8±0.5
intact-PTH (pg/ml)	195.8±59.4	243.2±138.2
透析歴 (年)	12.7±12.8	5.6±4.4

表2. デノスマブ投与前後のマキサカルシトールの投与量

症例	投与前 (μ g/週)	最大投与量 (μ g/週)
症例1	12.2	36.7
症例2	12.2	24.5
症例3	19.7	19.7
症例4	12.2	32.0
症例5	30.0	30.0
症例6	5.0	30.0
症例7	7.5	30.0
症例8	7.5	7.5
症例9	7.5	22.5
症例10	7.5	7.5

2. 骨密度の変化

投与群の1年間のデノスマブ投与（2回投与完了）前後の骨密度の変化を図1、非投与群の1年間の骨密度の変化を図2に示す。%YAMの平均値は投与群の腰椎で83.0±22.5 %から89.1±23.9 %、大腿で56.8±9.9 %から60.3±9.6 %でありどちらも有意な上昇を認めた。非投与群では腰椎で95.5±13.5 %から89.9±18.1 %、大腿で60.0±9.8 %から59.1±11.1 %であり、どちらも有意な変化は認めなかった。なお、今回の検討でデノスマブ投与前後に骨代謝マーカーを測定していたのは1例のみであり、デノスマブ投与前と投与6か月後で、骨吸収マーカー TRACP-5bは564.0 mU/dlから206.0 mU/dl、骨形成マーカー BAP

は11.0 μ g/lから9.5 μ g/lとなり、デノスマブによる骨吸収の抑制が示唆された。

3. CKD-MBD項目の変化

図3にデノスマブ投与群の補正Ca値の推移を示した。当院ではデノスマブ投与前の補正Ca値は、副作用である低Ca血症を予防するため、あらかじめ補正Ca>9.0 mg/dlを目標に補正をおこなっており、投与前の補正Ca値は8.9±0.43 mg/dlであった。投与後に補正Ca<8.5 mg/dlの低Ca血症をきたしたのは10例中7例であり、統計学上有意な低下を示したのは投与1週間後で、7.9±1.0 mg/dlまで低下していた。なお、対象とした全例で経過中にテタニーや不整脈など低Ca血症に伴

う臨床症状は認めなかった。

図4にデノスマブ投与群のP値の変化を示した。投与前、投与後1, 2, 4, 8週間にP値を測定したが、どの期間においても有意な変化は認めなかった。

図5にデノスマブ投与群の投与前、投与から1ヶ月後、2ヶ月後のintact-PTH値の変化を示した。投与前で 195.1 ± 62.9 pg/ml、投与1か月後で 438.4 ± 659.7 pg/ml、投与2か月後で 273 ± 328.8 pg/mlで有意な変化は認めなかった。症例によっては低Ca血症に伴い最大2260 pg/mlまで上昇し、2か月後には低下傾向を示すものの、1145 pg/mlと高値で遷延した症例も認めた。

4. 低Ca血症への対応（ビタミンD製剤の投与量）

低Ca血症対策として、当該施設ではビタミンD製剤の追加、増量を行い、投与の確実性からマキサカルシトールの静注投与を選択することが多

い。一部症例ではカルシトリオールを使用しているが、安藤らの報告⁴⁾を参考にカルシトリオールとマキサカルシトールの換算比を7:1としてマキサカルシトールの使用量を算出した。デノスマブ投与前から投与後8週までの期間のマキサカルシトールの投与量の変化を表2に示した。10例のうちデノスマブ投与にあたり低Ca血症の予防、補正目的に新規にマキサカルシトールを追加したのは3例であった。デノスマブ投与前のマキサカルシトールの投与量は 12.1 ± 7.5 μ g/週であった。多くの症例で低Ca血症に対する補正としてマキサカルシトールの増量を行っており、投与後8週までの最大投与量は 24.0 ± 9.9 μ g/週で有意に上昇していた。また、10症例のうち1例のみマキサカルシトールの増量に加えてCa製剤の追加を行っていた。

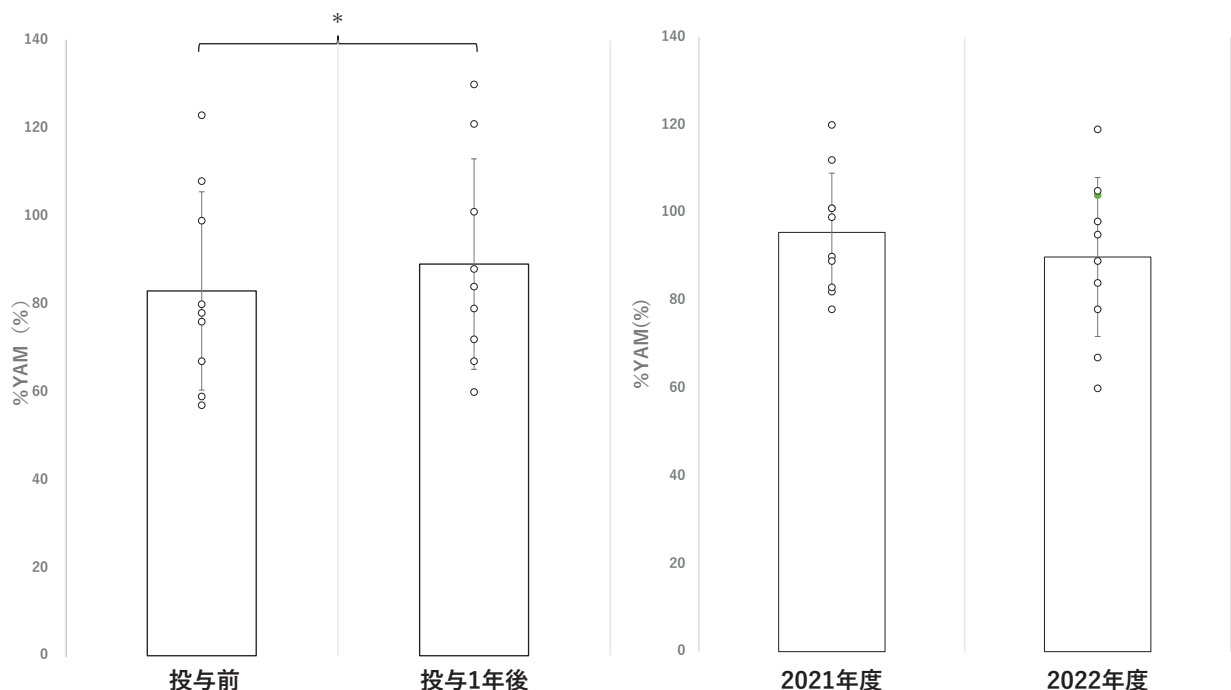


図1. 腰椎の骨密度の変化（左：投与群，右：非投与群）
対応のあるt検定，*P<0.05

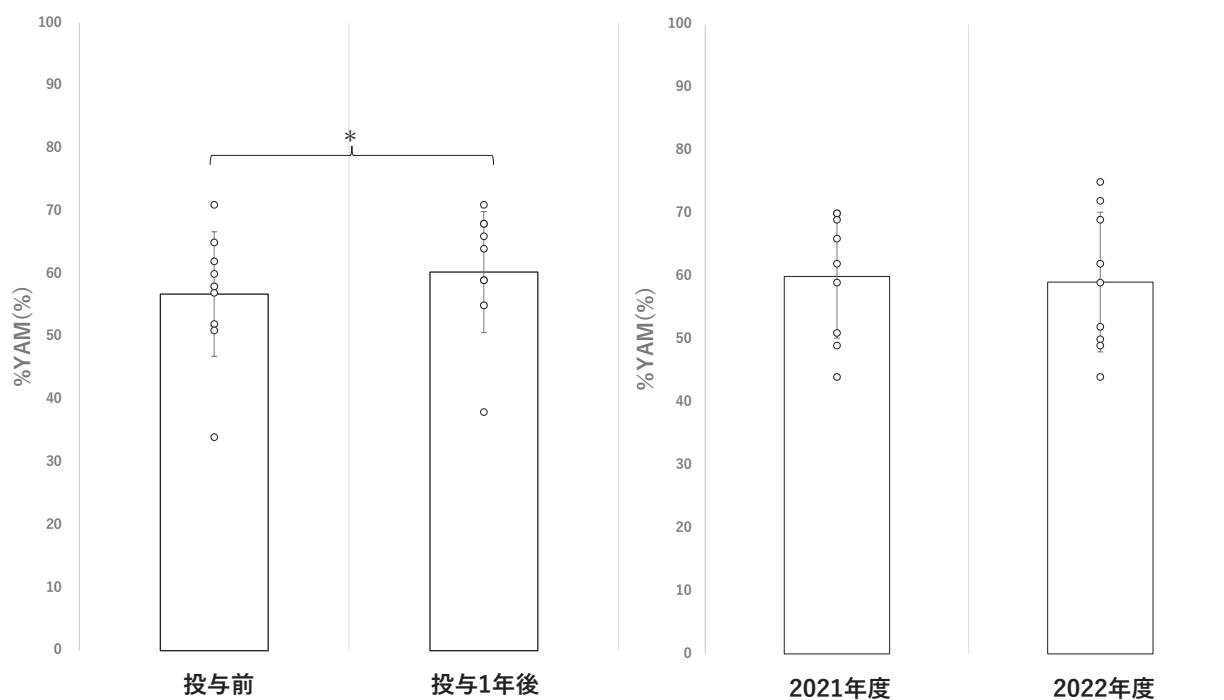


図2. 大腿の骨密度の変化（左：投与群，右：非投与群）
対応のあるt検定, * $P < 0.05$

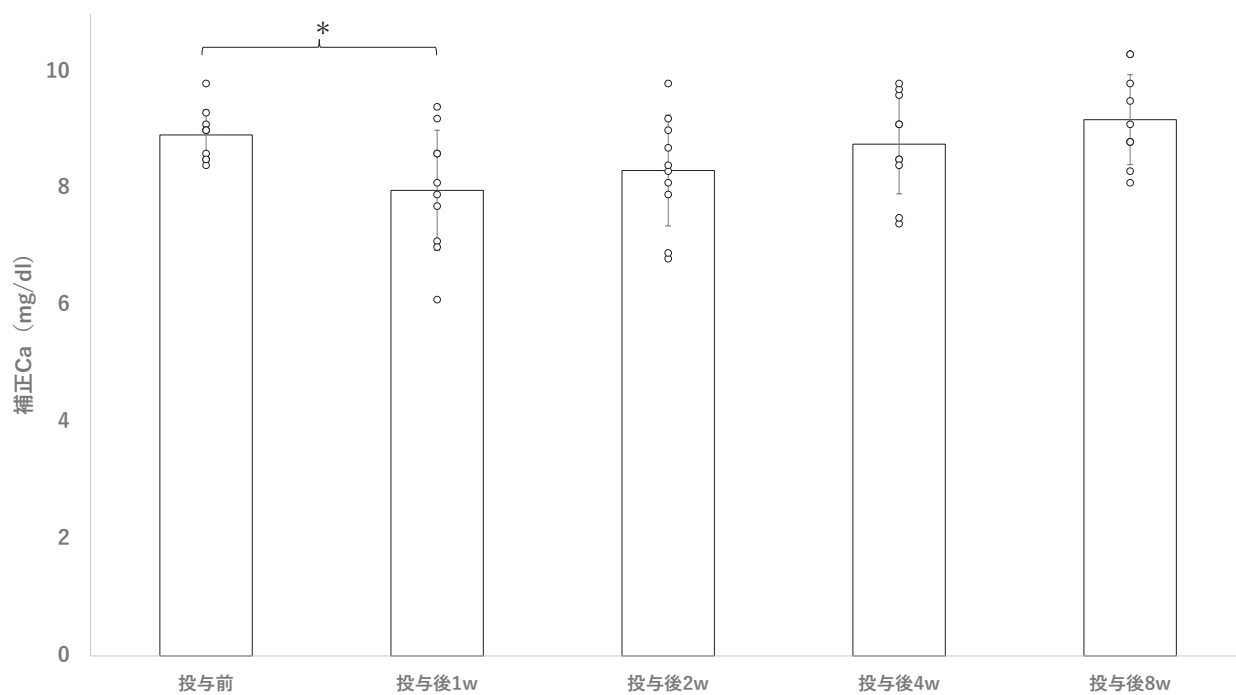


図3. デノスマブ投与後の補正Ca (mg/dl) の推移
Tukey検定, * $P < 0.05$

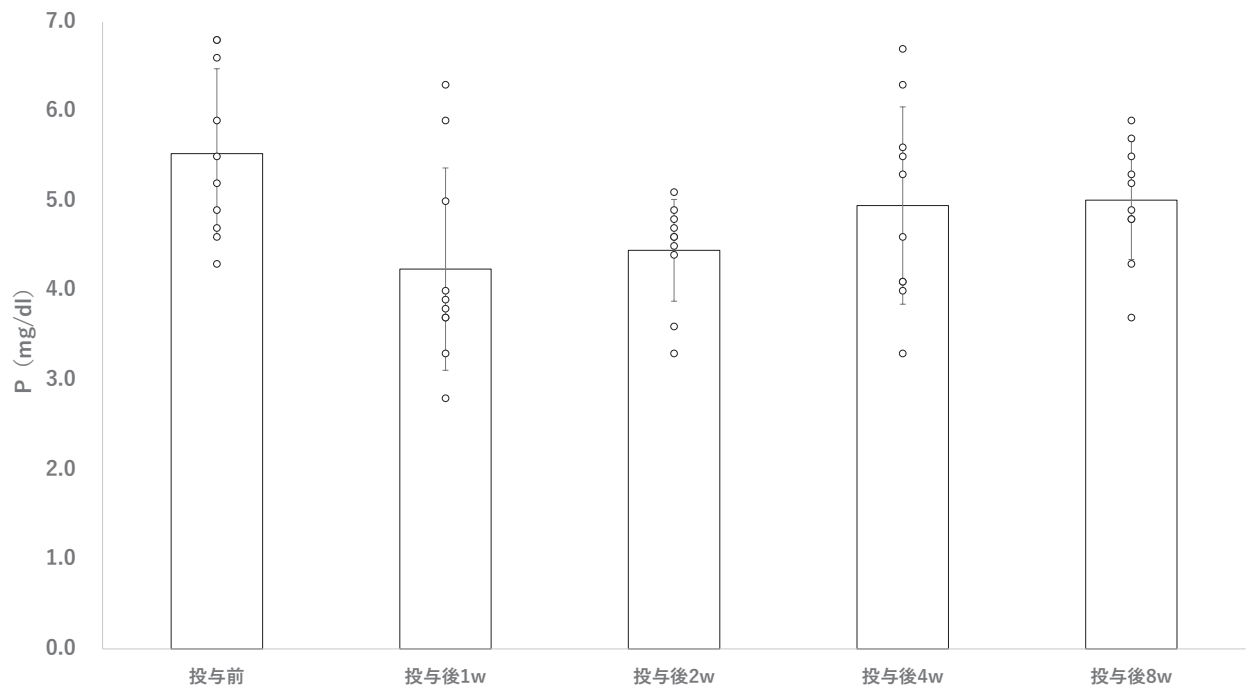


図4. デノスマブ投与後の補正P (mg/dl) の推移
Tukey検定, *P<0.05

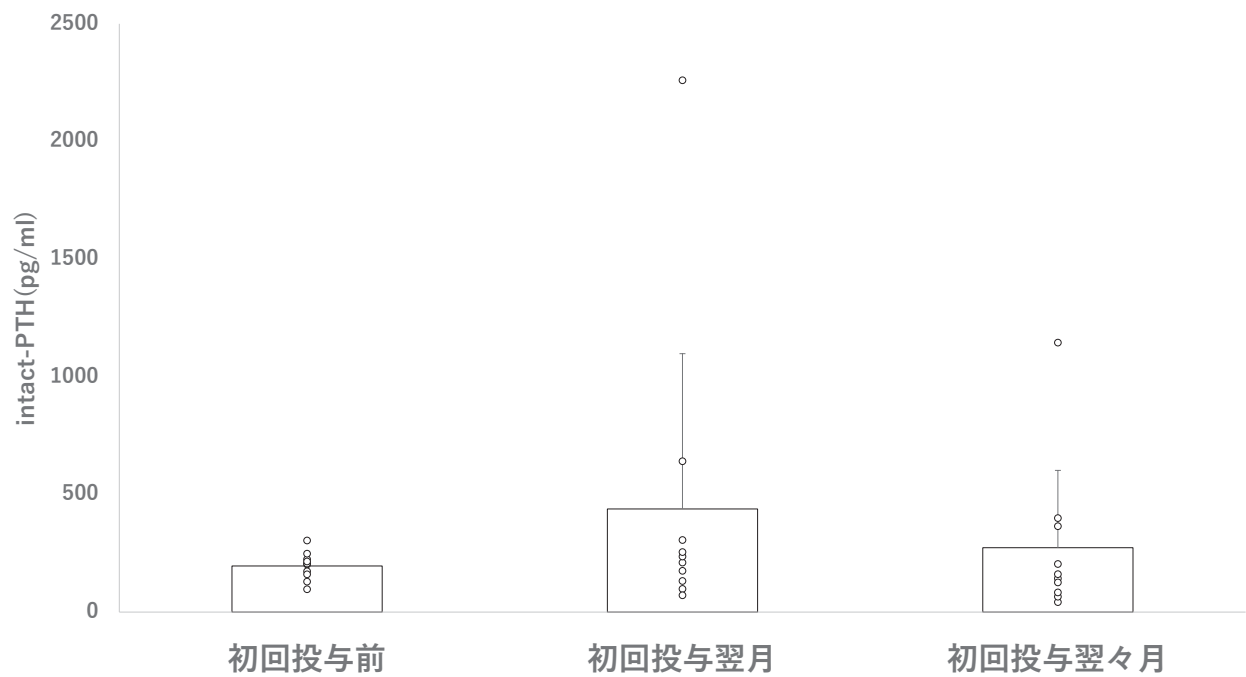


図5. デノスマブ投与後のintact-PTH (pg/ml) の推移
Tukey検定, *P<0.05

【考察】

一般的に骨粗鬆症の薬物治療は、その効果やエビデンスからビスホスホネート、デノスマブ、テリパラチド、ロモソズマブを中心とした管理が推奨されている⁵⁾が、透析患者では使用制限や特有の副作用を呈するものも多い。骨吸収抑制薬であるビスホスホネート製剤は、腎排泄性のため腎不全症例で骨組織へ蓄積し、骨代謝の過剰抑制で無形性骨を惹起する可能性や、非定型骨折のリスクが懸念される。長期間の使用には注意が必要であり、透析患者での投与は制限され、アレンドロン酸、リセドロロン酸、エチドロロン酸、ゾレンドロン酸が使用回避あるいは禁忌であり、ミノドロロン酸とイバンドロン酸が慎重投与となっている。デノスマブについては後述するが、ビスホスホネート製剤のような骨への蓄積は起こらないため長期投与できる可能性があるが、透析患者では低Ca血症のリスクが高く、慎重投与とされている。PTH製剤は2年間使用できる骨形成促進薬で、透析患者は慎重投与であるが、二次性副甲状腺機能亢進症による骨粗鬆症では原則禁忌であり、どのレベルのintact-PTHまで投与が許容されるかは示されていない。また、PTH製剤により二次性副甲状腺機能亢進症が悪化する可能性や、血管拡張作用で透析中の血圧低下も懸念される。ロモソズマブは2019年に承認された新規薬剤で、1年間使用でき、骨形成促進および骨吸収抑制の両面に作用することが期待されるが、心血管イベントのリスクが上昇することが報告されているため、高リスクである透析患者への使用は注意が必要である。その他にも選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）は進行CKDへの骨折リスクをアウトカムとした研究が少なく閉経女性のデータに限られる^{6) 7)}。以上のように、透析患者の骨粗鬆症治療では効果と安全性が担保された治療薬は存在しないのが現状である。

デノスマブは破骨細胞に作用することで骨吸収を抑制する薬剤である。骨では、破骨細胞による骨吸収と、骨芽細胞による骨形成により、絶えず新陳代謝が行われている。骨吸収を司る破骨細胞

及びその前駆細胞の表面にはRANKという受容体が発現しており、この受容体にRANKLというメディエーターが結合することで破骨細胞の形成や機能を調節する。骨粗鬆症ではRANKの発現が亢進し、破骨細胞の形成、機能が亢進し、骨吸収が促進され、骨密度及び骨強度を低下させ、その結果、骨折リスクが増加する。デノスマブはRANKLを標的とするヒト型IgG2モノクローナル抗体で、ヒトRANKLに高い特異性と親和性で結合することで、RANKへの結合を阻害し、破骨細胞の形成を抑制する。その結果、骨吸収が抑制され、皮質骨及び海綿骨の骨量が増加して骨強度が増強すると考えられる。デノスマブはビスホスホネートに懸念される長期使用後の無形性骨の副作用はなく、より安全に長期使用できる可能性や、透析での来院時に6ヶ月毎に皮下注射投与するため服薬コンプライアンスを維持しやすいという利点がある。透析除去率や血漿蛋白結合率に関して言及された資料はないが、異なる腎機能障害（軽度～透析を要する末期腎不全）を有する症例でのデノスマブ皮下投与後の薬物動態や薬力学に違いはなく、腎機能による用量調整や透析性への考慮は不要と考えられる。⁸⁾ 反面、骨吸収の抑制により血中Caの低下をきたすことが主な副作用として挙げられる。加えて腎不全患者ではビタミンDの活性化障害によるCa吸収の抑制などにより一般人口よりもデノスマブによる低Ca血症リスクが高いと考えられている⁹⁾。腎機能別でのデノスマブ使用後の補正Ca値の中央値の推移した調査では、透析患者では際立って低Ca血症の程度が大きく、またその改善まで比較的長期に時間を要しており、低Ca血症が遷延することも示されている⁸⁾。透析患者にデノスマブ投与した場合の低Ca血症の発生頻度は報告により差があるが、ほぼ全例で低Ca血症をきたしたとする報告もあり、非常に高頻度の副作用である¹⁰⁾。また、デノスマブ投与による低Ca血症のリスクとして、骨代謝が高回転型の症例や、ステロイド薬の使用などがリスク因子に挙げられている¹¹⁾。以上をまとめると、デノスマブは他の骨粗鬆症治療薬に比べて長

期投与できるなどの利点があるが、低Ca血症には注意が必要である。

今回の調査では、デノスマブにより%YAM値の上昇が得られ、骨粗鬆症に対する短期的な治療効果が示唆された。その反面、補正Ca<8.5mg/dlの低Ca血症をきたしたのは10例中7例（70%）で、既報同様に高頻度であった。当該施設では、低Ca血症を含めた副作用対策として、投与前に患者へ副作用に関する説明を十分におこない、表3に示すような条件に合致する症例に限定して投与をおこなっている。低Ca血症対策としては、デノスマブ投与前に補正Ca値>9.0 mg/dLを保つように補正を行い、デノスマブ投与後はCa推移を毎週確認し、補正Ca値8.5 mg/dlを下回る場合にビタミンD製剤やCa製剤の増量による調整を行っている。ビタミンD製剤単独のCa補正を行った症例がほとんどであったが、観察期間でPの上昇なく低Ca血症を抑制できており、デノスマブ使用後の低Ca血症に対するビタミンD製剤の使用は有用と考えられた。また上記の対策にも関わらず、高頻度の低Ca血症を呈した結果から、頻回のモニタリングでCa補正のタイミングを逃さないことや、先述した高回転型の症例など低Ca血症の高リスクと予想される場合に投与と同時にビタミンD製剤を増量するなどの対策を考慮してもよいかもしれない。

また、今回の観察では低Ca血症により高度のintact-PTHの上昇を呈した症例も認めた。最も上昇した症例ではintact-PTHは2260 pg/mlまで上昇し、自覚症状は伴わなかったものの補正Ca

は7.0 mg/dlまで低下していた。低下したCaの補正によりintact-PTHは経時的に降下し元のレベルに改善が得られることが報告されており¹²⁾、本研究でもintact-PTHは低Ca血症の改善に伴い経時的にintact-PTHは投与前のレベルまで降下した。二次性副甲状腺機能亢進症のコントロールの悪化は、骨病変以外にも血管の石灰化に相関する因子として知られるが、デノスマブ投与後に骨外の石灰化が退縮し、透析患者の動脈石灰化が改善したとする報告もある¹³⁾。デノスマブ投与後のintact-PTHの上昇はあくまで低Ca血症に伴う一過性の所見で、長期的な血管石灰化への影響はまだ不明であり、さらなる症例の蓄積が期待される。

今回の検討から透析患者にデノスマブ投与すると、特に投与1週間後に低Ca血症が高頻度に起こるため、ビタミンD製剤を中心とした対策が必須となるが、1年の観察期間では骨密度の改善が得られることがわかり、デノスマブが透析患者の有効な治療選択肢となることが示唆された。本研究は単施設の研究で症例数が少なく、症例の地域性や、長期の影響も不明である。また、後ろ向き観察研究であり、骨代謝マーカー評価なども不十分であり、今後も症例の蓄積が必要である。既報において、3年以上の長期的な薬剤効果、副作用への影響の報告も散見されており、本研究と同様に骨密度上昇の効果を認めつつ、低Ca血症への懸念が警告されている¹⁴⁾。透析患者への骨粗鬆症治療の確立は重要な問題であり、今回の検討がより安全なデノスマブの使用に結び付くことを期待したい。

表3. 当院での透析患者へのデノスマブ投与の基準

- ① ビタミンD製剤の投与や適切なCKD-MBDの管理下（補正Ca 8.4～10.0 mg/dl, P 3.5～6.0 mg/dl, intact-PTH 60～240 pg/ml）でも骨密度が低下傾向にある骨粗鬆症例
- ② 顎骨壊死の副作用を考慮した歯科受診を行い口腔内環境が問題ない症例
- ③ 骨粗鬆症治療に同意し服薬コンプライアンスが良好な症例
- ④ ADLが保たれており、骨折によりADL低下が懸念される症例

【結語】

透析患者においてもデノスマブは有効な治療選択肢となる可能性があるが、投与後の低Ca血症対策は不可欠である。

【引用文献】

- 1) 花房規男, 阿部雅紀ほか. わが国の慢性透析療法の現況 (2022年12月31日現在). 透析会誌. 2023; 56: 437-536.
- 2) Wakasugi M, Junichiro James Kazama, et al. Increased risk of hip fracture among Japanese hemodialysis patients. J Bone Miner Metab 2013; 31:315-321.
- 3) C. Thongprayoon, P Acharya, et al. Hypocalcemia and bone mineral density changes following denosumab treatment in end-stage renal disease patients: a meta-analysis of observational studies. Osteoporosis international. 2018; 29: 1737-1745.
- 4) 安藤亮一, 吉川 桃乃ほか. 血液透析患者におけるマキサカルシトール, 静注カルシトリオール の二次性副甲状腺機能亢進症に対する効果比較. 透析会誌. 2003; 36 : 317-325.
- 5) 竹内靖博. 骨粗鬆症治療の長期戦略と各種治療薬の位置づけ. 薬局. 2020;71. (11) ; 15-22.
- 6) 日本骨粗鬆症学会 生活習慣病における骨折リスク評価委員会. 生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド2019年版. 2019; 27-31.
- 7) 小岩文彦, 笹井文彦. 透析患者の骨粗鬆症管理. 透析会誌. 2022; 55 : 357 ~ 363.
- 8) Block G.A, Henry B.G.et al. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. J Bone Miner Res. 2012; 27, 1471-1479.
- 9) Dave V, Chiang Y.C, et al. Hypocalcemia post denosumab in patients with chronic kidney disease stage 4-5. Am J Nephrol 2015; 41: 129-137.
- 10) 永作大輔, 高橋竜平. 骨粗鬆症を合併する外来透析患者に対するデノスマブ治療に関する前向き臨床研究－治療開始1年間の経過－. 日本透析医学会誌. 2017; 50: 247-253.
- 11) Kunizawa K, Hiramatsu R, et al. Denosumab for dialysis patients with osteoporosis: A cohort study. Sci Rep. 2020; 10: 2496.
- 12) Hiramatsu R, Ubara Y, et al. Denosumab for Low Bone Mass in Hemodialysis Patients: A Noncontrolled Trial. Am. J. Kidney Dis. 2015; 66, 175-177.
- 13) C.L.Chen, C.L.Chen, et al. Impact of denosumab on cardiovascular calcification in patients with secondary hyperparathyroidism undergoing dialysis: a pilot study. Osteoporosis International. 2020; 31, 1507-1516.
- 14) 永作大輔, 竹内孝之郎. 骨粗鬆症を合併する外来透析患者に対するデノスマブ治療に関する前向き臨床研究－治療開始3年間の経過－. 日本透析医学会誌. 2019; 52: 577-584.

Repeated intravenous injections of ICG for safe segmentectomy in non-small cell lung cancer

Takashi Karashima M.D., Miyuki Abe M.D., Ph.D., Shinkichi Takamori M.D., Ph.D.,
Yohei Takumi M.D., Ph.D., Atsushi Osoegawa M.D., Ph.D., Kenji Sugio M.D., Ph.D.*.

Department of Thoracic and Breast Surgery, Oita University
Faculty of Medicine, Yufu 879-5593, Japan.

*大分県医師会員

Key words: Indocyanine green (ICG), segmentectomy of non-small cell lung cancer, postoperative complication

Conflict of interest statement: The authors declare no conflicts of interest.

ERB Approval: This study was approved by the research ethics committee of Oita University (number: 2427).

Informed Consent: Informed consent was obtained from all individuals included in this study.

Abstract

Objective

Segmentectomy is associated with a higher incidence of postoperative complications than lobectomy, and the traditional air-collapse technique for segmentectomy cannot assess blood flow, which leads to postoperative complications. Intravenous indocyanine green (ICG) confirms intersegmental demarcations during anatomic segmentectomy. At our institution, ICG is repeatedly administered to¹⁾ eliminate additional nonfluorescent areas and prevent complications due to residual lung, and²⁾ administer supplementary doses postcompletion of segmentectomy to confirm optimal blood flow to the segmental surface and prevent postoperative complications such as air leak. This study aimed to assess the effectiveness of intravenous administration of repeated ICG injections in minimizing complications during segmentectomy.

Methods

A retrospective analysis was conducted on 28 patients who underwent segmentectomy using the ICG approach for non-small cell lung cancer between January 2020 and December 2022. The study investigated the association between postoperative complications and recurrence by comparing patients who received repeated ICG administration to those who did not.

Results

The repeated administration of ICG was performed for 16 of 28 patients, and no occurrences of air leak or postoperative pneumonia were documented. Conversely, among the 12 patients who did not receive repeated ICG, two patients exhibited grade 2 pulmonary fistula and underwent pleurodesis. All 28 patients had negative margins on histopathology, and no recurrence (local or distant) was observed.

Conclusions

The repeated administration of ICG after segmentectomy is a simple and effective method to better visualize the intersegmental border and reduce postoperative complications, especially air leakage.

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

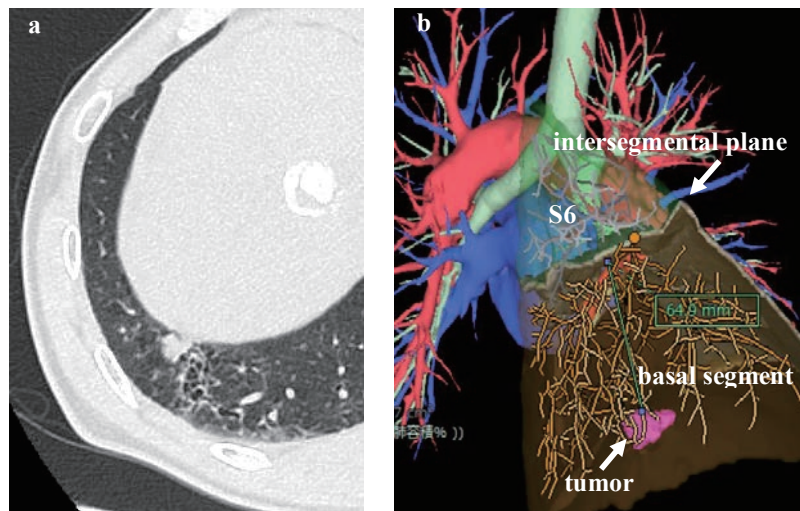
Introduction

The noninferiority of segmentectomy to lobectomy for small peripheral non-small cell lung cancer (NSCLC) has been demonstrated, with the role of segmentectomy expected to increase¹⁾. In Japan, segmentectomy accounts for 11% of operation for primary lung cancer; this percentage is increasing annually²⁾. Saji et al reported a higher incidence of local recurrence and postoperative complications (e.g., air leak and pulmonary complications) in segmentectomy than lobectomy (JCOG0802 trial)³⁾. To reduce local recurrence and postoperative complications (e.g., air leaks) in segmentectomy, establishing adequate margins, preventing distorted pulmonary resection, and preserving blood flow at the resection surface are important. Indocyanine green (ICG 25 mg; Daiichi Sankyo Biotech Co., Ltd., Japan) fluorescence can be detected by near-infrared thoracoscopy to evaluate blood flow and is widely used in segmentectomy for lung cancer^{4,5)}. Furthermore, re-administration of ICG post-delineation allows for the evaluation of blood flow along demarcation lines. Poor blood flow along the staple line is believed to heighten the risk of inadequate suture biografting on the dissected lung surface, potentially leading to pulmonary air leaks. Therefore, assessing the blood flow in the staple line is crucial for preventing such leaks. Nonetheless, the repeated ICG technique is not universally applicable; in cases where fluorescence is unsuccessful due to various factors, traditional methods, such as the inflation-deflation technique, must be employed. In this study, we conducted a retrospective analysis comparing the efficacy of repeated ICG injections for identifying intersegmental planes in NSCLC, aiming to facilitate safe segmentectomies, with a cohort that did not receive repeated ICG.

Methods

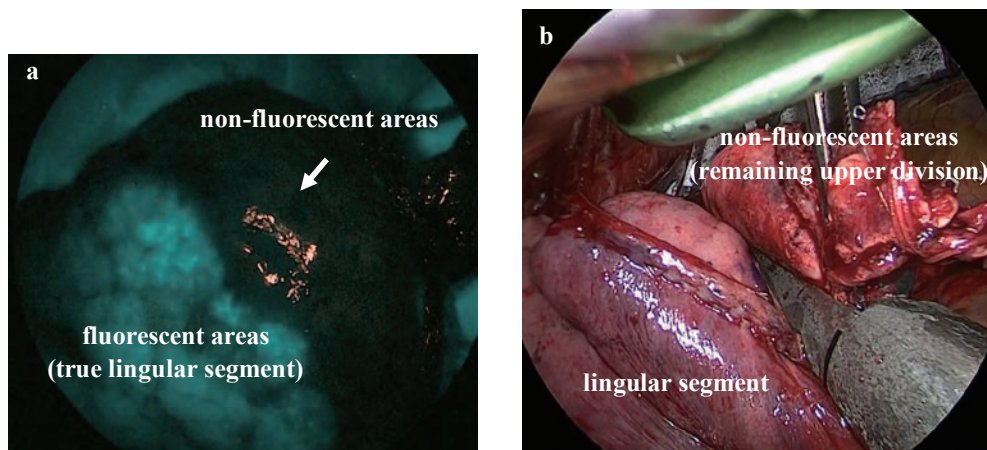
For patients undergoing segmentectomy, preoperative 3D CT reconstruction was performed using Synapse Vincent (Fuji Photo Film Co., Ltd., Japan) to visualize the segmentectal surface based on the area of pulmonary artery and vein dominance and to measure the distance between the tumor and segmental plane to determine margin sufficiency (Fig. 1). After processing the pulmonary arteries, veins, and bronchus in the targeted segment, intravenous ICG (~0.1-0.2 mg/kg) was injected for near-infrared mode observation. After completing segmentectomy, ICG (~0.05 mg/kg) was injected intravenously again. If an adequate margin between the tumor and segment was not maintained, additional resection was performed (Fig. 2). It is also important to confirm good fluorescence of the remaining lung, including the surface of the segmented area (Fig. 3). We retrospectively identified 28 NSCLC patients who underwent segmentectomy between January 2020 and December 2022 at the Department of Thoracic and Breast Surgery, Oita University Faculty of Medicine. We retrospectively investigated the association with postoperative complications and recurrence by comparing the repeated ICG groups with the non-repeated ICG groups. Differences in categorical outcomes were assessed using the χ^2 test. All statistical analyses were performed using EZR version 1.62. Clinical information and follow-up data were obtained from patient medical records. This study was approved by the research ethics committee of Oita University (number: 2427).

Figure 1. Preoperative evaluation.



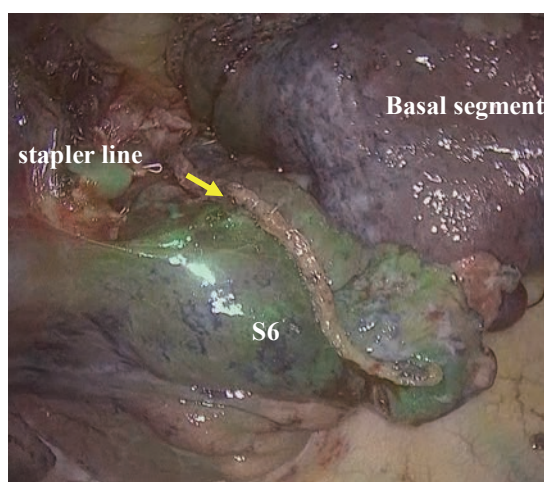
- (a) Thin slice CT shows a solid tumor in the right segment of 9.
 (b) Three-dimensional CT reconstruction image (Synapse Vincent) showing the distance between the tumor and intersegmental plane (S^6/S^{basal} , 64.9 mm).

Figure 2. Intraoperative photographs of left upper division segmentectomy.



- (a) After upper division segmentectomy, inject ICG (3 mg, intravenous) and check the fluorescent area. A poor fluorescent area is observed in the residual lung.
 (b) Additional resection of the remaining upper division using a stapler.

Figure 3. Intraoperative photograph confirming blood flow in the intersegmental plane after Right basal segmentectomy by readministering ICG



Results

A retrospective review of 28 NSCLC patients who underwent segmentectomy between January 2020 and December 2022 was conducted. Table 1 presents the clinical and pathological characteristics of the 16 patients in the repeated ICG group and 12 patients in the non-repeated ICG group. Preoperative assessments consistently identified peripheral lesions no larger than 30 mm in diameter, with no evidence of hilar or mediastinal lymph node metastasis across all cases. In the non-repeated ICG group, pleural invasion was detected postoperatively in two individuals, upgrading their diagnosis to Stage IB. In the repeated ICG group, one individual was found to have pleural dissemination on postoperative pathology, resulting in a Stage IV. Additionally, one patient in the non-repeated ICG group was found to have mediastinal lymph node metastasis, corresponding to a Stage IIIA. Although no statistical-

ly significant differences were observed between the two groups, the non-repeated ICG group showed a tendency toward longer operating times. None of the patients in the repeated ICG group developed a postoperative pulmonary fistula. In contrast, two patients in the non-repeated ICG group developed a postoperative pulmonary fistula and underwent pleurodesis (Clavien-Dindo classification: Grade IIIa). Postoperative complications are summarized in Table 2. In the repeated ICG group, 3 patients had poor fluorescence in certain areas and underwent additional resection without experiencing any postoperative complications (e.g., pulmonary congestion). The chest drain tube was removed by postoperative day 7 in all cases, and no patients required chest drain tube reinsertion due to pulmonary fistula. Pathological evaluation demonstrated negative margins, and there were no instances of either local or distant recurrence.

Table 1. Clinicopathologic characteristics and postoperative complication of the 28 patients.

Factor	All (n=28)	Repeated ICG (n=16)	Non-repeated ICG (n=12)	P- value
Age (years)	73 (41-87)	71 (41-86)	76 (59-87)	0.80
Sex (male/female)	15/15	8/10	7/5	0.37
Pack-years average [range]	29 [0-114]	23 [0-114]	37 [0-96]	0.66
Clinical Stage ^a 0/IA1/IA2/IA3/IB≤	1/8/14/5/0	1/4/9/2/0	0/4/5/3/0	
Pathological Stage ^a 0/IA1/IA2/IA3/IB/IIIA/IV	1/7/13/3/2/1/1	1/3/10/1/0/0/1	0/4/3/2/2/1/0	
Median tumor diameter (mm) [range]	17 [9-31]	17 [9-31]	19 [10-28]	0.77
Median consolidation diameter (mm) [range]	13 [2-28]	12 [2-22]	16 [7-28]	0.17
Surgery type simple/complex	25/3	15/1	10/2	1
Operation time (minutes) [range]	217 [124-481]	194 [124-283]	248 [160-481]	0.74
Estimated blood loss (milliliters) [range]	25 [0-120]	17.5 [0-60]	35 [0-120]	0.31
Number of stapler used (pieces) [range]	3.5 [2-6]	3 [2-5]	4 [2-6]	1
Pulmonary fistula	2	0	2	

^a TNM Classification of Malignant Tumors (8th edition)

Table 2. Postoperative complication

Postoperative complication*	Repeated ICG (n=16)	Non-repeated ICG (n=12)
All	2	3
Pulmonary fistula	0	2
Paroxysmal atrial fibrillation	1	0
Recurrent nerve palsy	0	1
Chest wall bleeding	1	0

*Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0

Discussion

There are two major methods for identifying the intersegmental plane: 1) the air-containing collapse method using bronchial dominance as an indicator⁶⁾, and 2) the pigment infusion method using blood flow dominance as an indicator⁷⁾. The intravenous ICG technique, which uses blood flow as an indicator, can easily identify intersegmental planes by intravenous injection alone without ventilating the lungs and can visually confirm favorable blood flow at the segmental plane after segmentectomy⁸⁾. The air-collapse technique has some disadvantages, including difficulty in identifying the intersegmental plane in emphysematous lungs, limited visibility due to lung inflation during surgery, and the inability to accurately evaluate blood flow. Incomplete removal of the remaining sections after separating the pulmonary vein in segmentectomy may lead to congestion and pulmonary necrosis. Insufficient blood flow at the intersegmental plane can cause staple suture failure and delayed tissue healing, possibly resulting in air leakage or pneumonia. We only observed air leak-possibly due to poor blood flow to the segmentation plane-in cases managed without the ICG repeat technique. A study on colorectal cancer treatment reported that the use of ICG during intestinal reconstruction to check blood flow at the suture site significantly reduced the rate of suture failure⁹⁾. This report also suggests that poor blood flow in the staple

line is a risk factor for pulmonary air leaks. ICG can also be used to create clear fluorescent-non fluorescent lines that approximate the boundaries of anatomic segments.

The biological half-life of ICG is approximately 3-4 minutes, and various methods to make the ICG method more effective have been reported. There are two approaches to improve the effectiveness of the ICG method: prolonging the duration of fluorescence and increasing the clarity of the fluorescent sites. Mun et al. reported that the favorable duration of ICG fluorescence is approximately 70 seconds¹⁰⁾. Methods for prolonging fluorescence (e.g., injecting ICG at a constant rate to stabilize the blood concentration and enhance fluorescence intensity⁷⁾, temporarily blocking the pulmonary vein to extend the outflow of ICG⁸⁾, and administering ICG into the bronchus¹¹⁾) have been reported. Factors that cause unclear fluorescence with ICG have been reported, specifically emphysema and a history of heavy smoking. Various techniques to enhance ICG fluorescence have been reported, including the exclusion of the segmental resection plane prior to the administration of ICG in order to increase blood flow to the remaining lungs or reducing blood flow to the targeted lungs through bronchial artery dissection to enhance contrast¹⁰⁾. In our practice, an additional 0.05 mg/kg of ICG was used to assess blood flow to the dissected surface after marking the intersegmental plane.

Usually, one or two additional doses are necessary at a maximum dose of 0.5 mg/kg to avoid overdosage, which may cause anaphylactic shock. There is no consensus on the optimal dosage of ICG, with previous reports generally using doses of 0.1-5 mg/kg^{7-8,10}. The biological half-life of ICG is relatively short, and given its safety profile, there are significant advantages to repeated administration.

This study has several limitations. First, there is a selection bias regarding the decision to perform repeated ICG injections, based on patient background and intraoperative findings. In situations where adequate stapling has been performed and the risk of pulmonary leaks is very low, repeated ICG injections may be omitted and a standard water-seal test can be conducted to confirm the presence of pulmonary leaks, as determined by the surgeon's discretion. Second, there are no significant differences in background factors between the two groups, the non-repeated ICG group exhibits a longer operative duration, approximately one hour more, and experiences double the blood loss. Both operative time and blood loss increase in relation to the degree of inflammatory consolidation of the hilar lymph nodes and the extent of intrathoracic adhesions. Additionally, lungs compromised by emphysema are susceptible to air leaks due to pleural tears at the stapling sites, even with precise stapling techniques, which often prolongs the operative time due to necessary repairs of these leaks. Although this study lacks specific data and thus cannot provide precise conclusions, it can be suggested that the frequency of postoperative complications may be influenced by the complexity of the surgical procedure.

In conclusion, this study found no postoperative recurrence and formed intersegmental planes with proper margins. No serious adverse events were observed, indicating that the ICG technique is safe and reliable. The repeated administration of ICG after segmentectomy can simply and effectively improve intersegmental border visualization and minimize postoperative com-

plications, notably air leakage.

Acknowledgments

The authors wish to thank Brian Quinn from Japan Medical Communication for editing a draft of this manuscript.

References

1. Saji H, Okada M, Tsuboi M, et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small cell lung cancer(JCOG0802/WJOG4607L): a multicenter, open-label, phase 3, randomized, controlled, noninferiority trial. *Lancet*. 2022;23:1607-17.
2. Shimizu H, Okada M, Toh Y, et al. Thoracic and cardiovascular surgeries in Japan during 2018: Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;69:179-212.
3. Suzuki K, Saji H, Aokage K, et al. Comparison of pulmonary segmentectomy and lobectomy: Safety results of a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;158(3):895-907.
4. Yotsukura M, Okubo Y, Yoshida Y, et al. Indocyanine green imaging for pulmonary segmentectomy. *JTCVS Techniques*. 2021;6:151-158.
5. Tarumi S, Misaki N, Kasai Y, et al. Clinical trial of video-assisted thoracoscopic segmentectomy using infrared thoracoscopy with indocyanine green. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 ;46(1):112-5.
6. Okada M, Mimura T, et al. A novel video-assisted anatomic segmentectomy technique: selective segmental inflation via bronchofiberoptic jet followed by cautery cutting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133:753-8.
7. Misaki N, Chang SS, et al. New clinically applicable method for visualizing adjacent lung segments using an infrared thoracoscopy system. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140:752-6.
8. Oh S, Suzuki K, Miyasaka Y, et al. New technique for lung segmentectomy using indocyanine green injection. *Ann Thorac Surg*. 2013; 95: 2188-2190.
9. R. Blanco-Colino, E. Espin-Basany. Intraoperative use of ICG fluorescence imaging to reduce the risk of anastomotic leakage in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol*. 2018, 22:15-23.

10. Mun M, Okumura S, et al. Indocyanine green fluorescence-navigated thoracoscopic anatomical segmentectomy. *J Vis Surg*. 2017;3:80.
11. Sekine Y, Ko E, et al. A simple and effective technique for identification of intersegmental planes by infrared thoracoscopy after transbronchial injection of indocyanine green. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143:1330-5.

術後悪心嘔吐に対するオンダンセトロンの有効性の検討：単施設後方視的観察研究

安部 隆国（あべ たかくに）¹⁾・河野 修吾（こうの しゅうご）²⁾・小山 淑正（おやま よしまさ）¹⁾

松本 重清（まつもと しげきよ）¹⁾ *

1) 大分大学医学部麻酔科学講座

2) 大分大学医学部医学科

*大分県医師会員

要旨

【目的】術後悪心嘔吐（以下、PONV）予防目的にオンダンセトロンを投与された患者を後方視的に調査し、オンダンセトロンの有効性について検討した。【方法】2022年3月から2023年3月の間に大分大学医学部附属病院で全身麻酔手術を受け、PONV予防目的でオンダンセトロンを投与された282名を対象とし、PONVの有無で層別化して患者背景を比較検討した。また、PONV既往患者34名のデータを抽出し、オンダンセロン非投与（前回手術）とオンダンセロン投与（今回手術）でのPONV発症率を比較した。【結果】オンダンセロン投与患者のPONV発症率は41.1%で、女性、揮発性吸入麻酔薬使用の2項目がPONV発症に有意に関連していた。PONV既往患者を対象とした検討では、PONV発症率は前回手術の97%から、オンダンセトロンを投与した今回手術で50%と有意に低下した。【結語】オンダンセロンはPONV予防に有効である可能性が示唆された。

はじめに

術後悪心嘔吐（postoperative nausea and vomiting；以下、PONV）は術後合併症の一つで、全身麻酔手術患者の30%程度に発生するといわれており、高リスク患者ではその頻度が80%にも上ることが報告されている¹⁾。PONVは生命には影響しないものの、食欲低下、日常生活動作の低下、誤嚥のリスクなどから患者満足度を著しく低下させ、入院期間の延長²⁾や治療コストの上昇³⁾につながる事が報告されており、高リスク患者に対するPONV予防は周術期管理における重要な治療戦略の一つである。

PONVの危険因子は患者因子（女性、若年、

PONVの既往、乗物酔い、非喫煙者など）、術式（腹腔鏡手術、婦人科手術、脳外科手術、消化管手術など）、全身麻酔薬（吸入麻酔薬、オピオイド）など多岐にわたる⁴⁾。成人のPONVリスクを評価する指標として Apfel 簡易リスクスコア¹⁾が広く用いられている。このスコアは上記の危険因子のうち女性、PONVの既往/または乗物酔い、非喫煙者、術後オピオイド使用の4項目を構成要素とし、危険因子が1つ増えるごとにPONVリスクが約20%ずつ上昇することが示されている（図1）。術前に患者のPONVリスクを評価し、高リスクと判定されればPONV予防策を講じる必要がある。

PONV予防に使用される制吐薬としては、PONV管理ガイドライン⁵⁾ではセロトニン受容体拮抗薬であるオンダンセロンが第一選択として

責任著者：安部隆国

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

大分大学医学部麻酔科学講座

E-mail: tak92@oita-u.ac.jp

リスク因子	ポイント
女性	1
非喫煙者	1
PONV既往/乗物酔い	1
術後オピオイド使用	1
合計	0～4

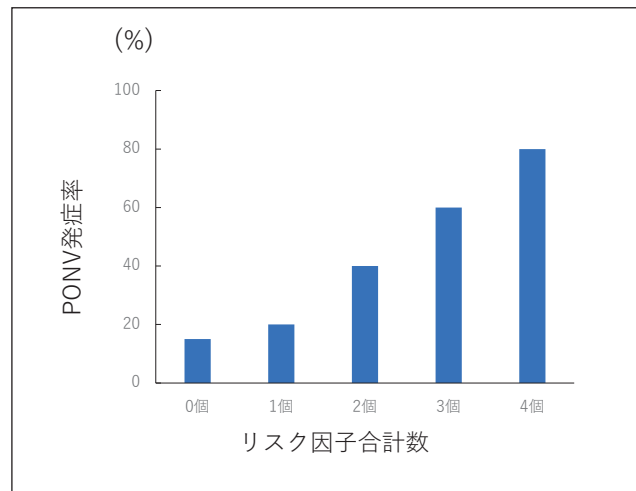


図1 Apfel簡易リスクスコア 文献5)より引用、改変

成人のPONVリスク評価スコア。女性、非喫煙者、PONV既往/または乗物酔い、術後オピオイド使用の4項目を各1点とし、合計点でPONVのリスクを評価する。スコアが0、1、2、3、4の時のPONVリスクはそれぞれ、約10%、20%、40%、60%、80%とされている。

推奨されており、欧米ではかねてからPONV治療に使用されてきた。一方、本邦においてセロトニン受容体拮抗薬は抗悪性腫瘍薬投与に伴う消化器症状や放射線治療後の悪心嘔吐に対しては使用されてきたが、PONVに対してはセロトニン受容体拮抗薬のうちオンダンセトロンとグラニセトロンの2剤が2021年8月により保険適用となった。そのため、本邦ではPONVに対するオンダンセトロンの使用経験が浅く、有効性と安全性のデータは十分とは言えないのが現状である。

目的

大分大学医学部附属病院においてPONV予防目的でオンダンセトロンを投与された患者を後方視的に調査し、当院におけるオンダンセトロンの使用状況を把握し、オンダンセトロンの有効性と安全性を評価することを目的とした。

方法

本研究は大分大学医学部倫理委員会の承認を受けて実施した（承認番号：2587）。電子カルテの記録を後方視的に調査した研究のため、患者への同意は術前に包括同意を取得し、オプトアウト文書を大分大学医学部麻酔科学講座のホームページ上に公開した。

2022年3月1日から2023年3月31日の間に大分大学医学部附属病院において全身麻酔下で手術を受け、PONV予防目的にオンダンセトロンを投与された患者282名を対象とした。18歳未満、悪心嘔吐の症状出現後に治療目的でオンダンセトロンを投与された患者は除外した。対象患者の電子カルテの記録を後方視的に調査し、年齢、性別、喫煙歴、術後オピオイド使用、PONVの既往/または乗物酔い、手術時間、麻酔時間、術式、吸入麻酔薬使用、区域麻酔併用、有害事象、入院日数、PONV重症度のデータを収集した。PONV重症度は、0：PONVなし、1：悪心のみ、2：1回の嘔吐、3：反復する嘔吐、の4段階に分類した。対象患者をPONV発症の有無で2群に層別化し、多変量解析でPONV発症に関連する因子を調べた。また、対象患者のうちPONVの既往があり、前回手術の記録を入手でき、かつ前回手術でオンダンセトロンを投与されていなかった34名を抽出して、オンダンセトロン非投与（前回手術）とオンダンセトロン投与（今回手術）におけるPONV発症率および重症度を比較検討した。尚、以前に複数回手術を受けたことがある患者については今回手術から遡って最も近い時期の手術時の記録を前回手術時のデータとして収集した。

統計解析はStatFlex ver.7（Artech, Osaka,

Japan) を用いて行い、カテゴリ変数は数と割合(%)、連続変数は中央値と四分位範囲で示した。群間比較はMann-Whitney U検定および χ^2 検定で行った。オンダンセトロン投与(今回手術)とオンダンセトロン非投与(前回手術)の比較はWilcoxon検定および χ^2 検定で行った。多変量解析は多重ロジスティック回帰分析で行い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

結果

患者背景を表1に示す。オンダンセトロンを予防的に投与された282名のうち116名(41.1%)にPONVが発生した。PONVあり群はPONVなし群と比較して女性の割合が有意に高かった(87.9% vs 69.9%, $p < 0.001$)。手術因子では、PONVあり群で手術時間が有意に長く(174.0分 vs 154.5分, $p = 0.0157$)、脳神経外科手術の割合が高かった(14.7% vs 3.0%, $p < 0.001$)。麻酔因子では、PONVあり群で麻酔時間が有意に長く(274.0分 vs 232.5分, $p = 0.0107$)、吸入麻酔薬使用の割合が高かった(68.1% vs 54.2%, $p = 0.0192$)。有害事象では頭痛が最多($n = 25$)で、以下、倦怠感($n = 22$)、発熱($n = 13$)、シバリグ($n = 8$)、腹部膨満感/便秘($n = 8$)、下痢($n = 7$)、肝機能障害($n = 3$)などが認められたが、両群で有害事象の発生率に差はなかった。PONV発症を目的変数としてPONV危険因子について多重ロジスティック回帰分析を行った結果、女性、吸入麻酔薬使用の二つの因子がPONV発症に有意に関連していた(表2)。

PONV既往患者に対するオンダンセトロンの効果($n = 34$)を表3に示す。同一患者において、オンダンセトロン非投与(前回手術)とオンダンセトロン投与(今回手術)を比較した。オンダンセトロン非投与のPONV発症率が97.1%であったのに対して、オンダンセトロン投与のPONV発症率は50.0%と有意に低下していた($p < 0.001$)。また、入院期間はオンダンセトロン投与で有意に短く(15.5日 vs 20.0日, $p = 0.0473$)、有害事象の発生率に差はなかった(73.5% vs 79.4%,

$p = 0.5675$)。吸入麻酔薬使用の割合に有意差を認め、今回手術では前回手術に比べて有意に吸入麻酔薬使用の割合が低かった(50.0% vs 82.4%, $p = 0.0048$)。PONV既往患者において、オンダンセトロンがPONV発症率および重症度を与える影響を表4に示す。同一患者において、オンダンセトロン投与(今回手術)ではオンダンセトロン非投与(前回手術)と比較してPONV重症度が有意に低かった。

考察

本研究ではPONV予防薬としてのオンダンセトロン投与の有効性と安全性について検討した。PONV既往患者を対象とした検討の結果、予防的なオンダンセトロン投与はPONV発症率を低下させ、かつPONV重症度を軽減した。この結果はオンダンセトロンの有効性を示したTramèrらの報告⁶⁾と一致し、PONVガイドラインでのオンダンセトロン推奨度の高さを裏付けるものである。一方で、PONV発症率が低かった今回手術において吸入麻酔薬使用の割合が有意に低かった。吸入麻酔薬は、揮発性吸入麻酔薬⁷⁾および亜酸化窒素⁸⁾のいずれも単独でPONVの危険因子であることが知られており、PONV予防の観点からは吸入麻酔薬の使用を避けて静脈麻酔薬プロポフォールを使用した全静脈麻酔を実施することが推奨されている。本研究の結果で今回手術のPONV発症率が低かった理由の一つとして、吸入麻酔薬使用の割合が低かったことが影響している可能性がある。本研究は後方視的観察研究のため今回手術において吸入麻酔薬使用の割合が低かった理由は明らかではないが、麻酔方法の決定は担当麻酔科医の判断に委ねられていたため、PONV既往患者に対してPONVリスクを軽減する目的で意図的に吸入麻酔薬の使用を避けた可能性がある。オンダンセトロン効果をより厳密に評価するためには背景因子を一致させて、使用麻酔薬の違いによる影響を除外した検討が必要である。本研究の多変量解析の結果、オンダンセトロン投与患者におけるPONV発症の危険因子として、女性、吸入麻酔薬使用の

表1 患者背景(n=282)

中央値 (四分位範囲)

項目	PONV あり(n=116)	PONV なし(n=166)	p 値
年齢	54.5(40.0-68.0)	54.5(39.0-72.0)	0.9864
女性	102(87.9%)	116(69.9%)	<0.001 [#]
PONV 既往/乗物酔い	38(32.8%)	43(25.9%)	0.2106
非喫煙者	106(91.4%)	148(89.2%)	0.5391
手術時間(分)	174.0(119.5-281.0)	154.5(101.0-217.0)	0.0157*
麻酔時間(分)	274.0(207.5-381.0)	232.5(177.0-321.0)	0.0107*
腹腔鏡手術	27(23.3%)	35(21.1%)	0.6619
婦人科手術	28(24.1%)	47(28.3%)	0.4349
消化管手術	13(11.2%)	10(6.0%)	0.1176
脳神経外科手術	17(14.7%)	5(3.0%)	<0.001 [#]
吸入麻酔薬使用	79(68.1%)	90(54.2%)	0.0192 [#]
区域麻酔併用	91(54.8%)	65(56.0%)	0.8399
術後オピオイド使用	11(9.48%)	23(13.9%)	0.2672
Apfel 簡易リスクスコア	2.0(2.0-3.0)	2.0(2.0-2.0)	0.0103*
0	1(0.9%)	5(3.0%)	
1	14(12.1%)	36(21.7%)	
2	63(54.3%)	86(51.8%)	
3	35(30.2%)	37(22.3%)	
4	3(2.6%)	2(1.2%)	
有害事象	54(46.6%)	72(43.4%)	0.5973
入院日数(日)	12.5(9.0-17.5)	13.0(9.0-22.0)	0.6037
PONV 重症度(n=282)			
0	166(58.9%)		
1	80(28.4%)		
2	27(9.6%)		
3	9(3.2%)		

*Mann-Whitney U 検定

[#]χ² 検定

表2 PONV 危険因子についての多変量解析(n=282)

項目	オッズ比	95%信頼区間	p 値
年齢	0.998	0.983-1.014	0.8298
女性	3.865	1.841-8.115	<0.001*
非喫煙者	0.874	0.350-2.180	0.7726
PONV 既往/乗物酔い	1.386	0.774-2.483	0.2723
術後オピオイド使用	0.735	0.297-1.821	0.5064
腹腔鏡手術	1.123	0.581-2.170	0.731
脳外科手術	3.095	0.919-10.426	0.0683
手術時間	0.993	0.980-1.006	0.2904
麻酔時間	1.009	0.997-1.021	0.1499
吸入麻酔薬使用	2.022	1.172-3.491	0.0115*
区域麻酔併用	1.02	0.567-1.837	0.9465

*多重ロジスティック回帰分析

表3 PONV 既往患者に対するオンダンセトロンの効果(n=34)

項目	中央値（四分位範囲）		
	オンダンセトロン非投与 (前回手術)	オンダンセトロン投与 (今回手術)	p 値
PONV	33(97.1%)	17(50.0%)	<0.001 [#]
腹腔鏡手術	4(11.8%)	5(14.7%)	0.5
吸入麻酔薬	28(82.4%)	17(50.0%)	0.0048 [#]
区域麻酔併用	14(41.2%)	18(52.9%)	0.3311
手術時間(分)	184.5(110.0-269.0)	177.5(109.0-224.0)	0.2027
麻酔時間(分)	284.5(197.0-414.0)	262.0(207.0-327.0)	0.1687
有害事象	27(79.4%)	25(73.5%)	0.5675
入院日数(日)	20.0(10.0-34.0)	15.5(9.0-29.0)	0.0473*

*Wilcoxon 検定

[#]X² 検定

表4 PONV 既往患者に対するオンダンセトロンが PONV 発症率および重症度に与える影響 (n=34)

項目	オンダンセトロン非投与 (前回手術)	オンダンセトロン投与 (今回手術)	p 値
PONV 発症率	33(97.1%)	17(50.0%)	<0.001 [#]
PONV 重症度			<0.001*
0(嘔気なし)	1(2.9%)	17(50.0%)	
1(嘔気あり)	15(44.1%)	9(26.5%)	
2(嘔吐あり)	8(23.5%)	5(14.7%)	
3(繰り返し嘔吐)	10(29.4%)	3(8.8%)	

*Wilcoxon 検定

[#]X² 検定

二つの因子が有意に関連していた。これらの結果を総合すると、吸入麻酔薬の使用を避け、かつオンダンセトロンを予防的に投与することで、より効果的にPONVの発症を抑制できる可能性がある。

オンダンセトロンを予防投与された282名を対象とした単変量解析の結果、PONVあり群ではPONVなし群と比較して手術時間、麻酔時間が有意に長かった。麻酔時間の延長はPONV発症リスクとして知られており、Apfelらは麻酔時間1時間ごとにPONV発症率が1.46倍増加すると報告している⁴⁾。一方で、多変量解析の結果では麻酔時間、手術時間ともにPONV発症率との有意な関連は認めなかった。これらの結果の相違の理由の一つとして麻酔方法の違いによる影響が考えられる。本研究の単変量解析の結果、PONVあり群となし群では吸入麻酔薬使用の割合に有意な差を認めた。吸入麻酔薬の使用は前述の通りPONVの危険因子として知られており、さらにApfelらはその影響が時間依存性に増大すると報告している⁷⁾。一方で静脈麻酔薬のプロポフォールは曝露時間が増加してもPONV発症リスクを増大させないことも示しており、このことが単変量解析と多変量解析の結果の違いに影響した可能性がある。麻酔方法の違いによらずに麻酔時間自体がPONVの危険因子となりうるかどうかは麻酔方法を一致させて検討する必要がある。

本研究の対象患者全体のPONV発症率は41.1%であり、コホート全体のApfel簡易リスクスコアの分布から推測されるPONV発症率（約40%）とほぼ同等であった。この結果からはオンダンセトロン単独でPONV発症率を減少させたとは言い難い。実際に、ガイドラインでは予防的制吐薬の併用療法が推奨されている。これはそれぞれ作用機序の異なる2剤を併用することでPONVをより効果的に抑制することを目指した治療法である。最も推奨度の高い組み合わせはオンダンセトロンとデキサメタゾンの併用⁹⁾であり、他に、ニューロキニン受容体拮抗薬であるアプレピタントとオンダンセトロン¹⁰⁾、ドパミンD2受容体拮抗薬であるドロペリドールとオンダ

ンセトロン¹¹⁾、などが挙げられる。しかし、ガイドラインで推奨されているデキサメタゾン、アプレピタント、ドロペリドールはいずれも本邦ではPONV予防目的の投与には保険適用がないため、ガイドラインの推奨通りの予防策を講じるのは難しいのが現状である。オンダンセトロンに続いて、これら未承認薬剤についても適応の拡大が望まれている。

Dupeyronらはオンダンセトロンがプラセボと比較してPONV発症率および重症度を軽減したと報告¹²⁾しており、オンダンセトロン投与群のPONV重症度は0=noneが50%と最も多く、その他、1=mildが19%、2=moderateが26%、3=severeが8%という分布であった。本研究におけるオンダンセトロン投与患者のPONV重症度は、0が58.9%と最も多く、次いで1が28.4%、2が9.6%、3が3.2%と重症度が高くなるにつれて発生率が低下していた。重症度の定義が異なるため、単純に比較はできないが、本研究の結果、Dupeyronらの報告と同様に、オンダンセトロンはPONV重症度の軽減に有効である可能性が示唆された。

本研究で発生した有害事象として、頭痛、倦怠感、発熱、シバリング、便秘、下痢、肝機能障害などオンダンセトロン¹³⁾の副作用と関連のある症状が挙げられた。これらは手術侵襲、全身麻酔、基礎疾患の影響でも発生しうる症状であり、本研究ではオンダンセトロン投与との因果関係を明らかにすることはできない。しかし、オンダンセトロン投与と非投与の比較において有害事象の発生率に差がなかったことから、これらの有害事象すべてがオンダンセトロン¹³⁾の副作用として発生したものではないと考えられる。過去の報告によると、オンダンセトロン¹³⁾の副作用として多いものは、頭痛、肝機能障害、便秘が挙げられているが、有害必要数（Number-needed-to-harm；NNH）はそれぞれ36、31、23と低く安全性は高いとされている⁶⁾。以上のことからオンダンセトロンはPONV予防薬として安全に投与できると考えられるが、それを明確にするためにはより詳細な検討

が必要である。

本研究にはいくつかの限界がある。一つ目に、研究デザインが後方視的観察研究のためオンダンセトロン投与の有効性を検討する際に患者背景因子を一致させられていないことである。症例を蓄積し傾向スコアマッチモデルを使用することでこの問題をある程度解決できるかもしれないが、オンダンセトロンの有効性を厳密に評価するためには前向き無作為化比較試験の実施が必要である。二つ目に、単施設での研究であり、一般化可能性が低いことである。本研究の結果は過去の報告と一致するものであり、ある程度の妥当性はあると考えられるが、一般化可能性を高めるためには多施設研究が必要である。

結語

PONV既往患者に対して、オンダンセトロンはPONV予防に有効であり、有害事象を増やすことなく安全に投与可能であることが示唆された。

文献

- 1) Apfel CC, Läärä E, et al: A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 91: 693-700, 1999
- 2) Fortier J, Chung F, et al: Unanticipated admission after ambulatory surgery-a prospective study. *Can J Anaesth* 45: 612-619, 1998
- 3) Hill RP, Lubarsky DA, et al: Cost effectiveness of prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, droperidol, or placebo. *Anesthesiology* 92: 958-967, 2000
- 4) Apfel CC, Heidrich FM, et al: Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 109: 742-753, 2012
- 5) Gan TJ, Belani KG, et al: Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg* 131: 411-448, 2020
- 6) Tramèr MR, Reynolds DJ, et al: Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Anesthesiology* 87: 1277-1289, 1997
- 7) Apfel CC, Kranke P, et al: Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth* 88: 659-668, 2002
- 8) Myles PS, Leslie K, et al: ENIGMA Trial Group. Avoidance of nitrous oxide for patients undergoing major surgery: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 107: 221-231, 2007
- 9) Som A, Bhattacharjee S, et al: Combination of 5-HT3 antagonist and dexamethasone is superior to 5-HT3 antagonist alone for PONV prophylaxis after laparoscopic surgeries: a meta-analysis. *Anesth Analg* 123: 1418-1426, 2016
- 10) Vallejo MC, Phelps AL, et al: Aprepitant plus ondansetron compared with ondansetron alone in reducing postoperative nausea and vomiting in ambulatory patients undergoing plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 129: 519-526, 2012
- 11) Matsota P, Angelidi M, et al: Ondansetron-droperidol combination vs ondansetron or droperidol monotherapy in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Arch Med Sci* 11: 362-370, 2015
- 12) Dupeyron JP, Conseiller C, et al: The effect of oral ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting after major gynaecological surgery performed under general anaesthesia. *Anaesthesia* 48: 214-8, 1993

オンライン診療における患者のホスピタリティに関する調査

山末 まり (やますえ まり)¹⁾・松永 直子 (まつなが なおこ)²⁾*・小宮 幸作 (こみや こうさく)¹⁾*

1) 大分大学医学部 呼吸器・感染症内科学講座

2) 医療法人三光会 松永循環器病院

*大分県医師会員

要旨

【目的】新型コロナウイルス感染症の流行によって、電話やインターネットを利用したオンライン診療が急速に普及した。本研究では、オンライン診療における患者の精神的満足度について調査した。

【方法】松永循環器病院にて電話診療を受けた患者700名を対象にアンケート調査を行った。診療における精神的満足度に関する設問に対し、“オンライン診療がよい、対面診療がよい、どちらでもよい”の3段階で評価した。

【結果】有効回答数は180件であった。男女比は1:1、年齢中央値は70歳で高齢者が半数以上を占めた。診療全体の満足度は、オンライン診療よりも対面診療の方が優れるとする患者が多く、精神的満足度に関する項目も同様であった。

【結論】オンライン診療は対面診療に比較し、精神的満足度の点で劣る可能性が示唆された。

1. はじめに

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の感染拡大によって、電話やインターネットを利用したオンライン診療が急速に普及した¹⁻³⁾。オンライン診療は、感染拡大防止のほか、医療施設へ移動するための時間と費用の節約が出来るといったメリットがある一方、検査や診察が出来ないといったデメリットも挙げられている^{4,5)}。しかし、直接対面して医師と会話や接触がない環境で行われる診療が、患者の精神的側面、すなわち診療におけるホスピタリティへの満足度への影響は明らかにされていない。本研究では、オンライン診療を受けた経験がある患者に対し、医師とのコミュニケーションについて、通常通り対面して行う診療と比較したオンライン診療によって受ける精神的影響の違いを明らかにすることを目的とする。

2. 方法

松永循環器病院にて2020年4月10日～2023年5月8日の期間に電話診療を受療した18歳以上の成人患者を対象に、オンライン診療への満足度に関するアンケート調査を郵送にて実施した。アンケートは無記名式とし、研究参加への同意取得は、アンケート初頭の同意確認欄へのチェック及びアンケートへの回答をもって行った。アンケートの項目として、基礎データおよびオンライン診療自体に関する情報とオンライン診療に関する満足度に関する情報を収集した。具体的な項目は下段の収集した情報 (※) に記す。研究対象者には、オンライン診療に関する満足度の各項目について、次の3段階評価を依頼した：1.オンライン診療がよい、2.どちらでもない、3.対面診療がよい。得られた結果から対面診療に比較したオンライン診療のメリットとデメリットを記述した。更にオンライン診療を好む群と対面診療を好む群にて患者背景を比較し、オンライン診療にメリットを感じ

責任著者：小宮幸作

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

大分大学医学部 呼吸器・感染症内科学講座

e-mail: komiyakh1@oita-u.ac.jp

る患者層の特徴を調査した。統計解析に関し、アンケート結果を単純集計した後、オンライン診療と対面診療の二群間で、患者背景について群間比較を行った。検定は、名義変数は χ^2 乗検定を、期待度数が5未満の変数についてはFisherの正確検定を用い、連続変数は対応のないt検定にて行った。有意水準は0.05未満に設定した。本研究計画については、大分大学医学部倫理委員会にて2023年9月21日に承認を得た上で実施した(承認番号：2652)。

※収集した情報

1. 基礎データ：年齢、性別、主病名および併存症（呼吸器疾患：喘息、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎など、心疾患：狭心症・心筋梗塞、心不全、不整脈など、腎疾患と透析の有無、肝疾患、脳卒中、認知症、糖尿病、膠原病やその他の自己免疫性疾患、悪性腫瘍）、薬歴（化学療法、ステロイド・免疫抑制薬、抗不安薬や睡眠薬を含む抗精神病薬）、喫煙歴、飲酒歴、独居の有無、施設入所の有無、有職者か否か、自家用車の有無
2. オンライン診療に関する情報：オンライン診療を受療した理由（発熱外来、定期通院、その他）、オンライン診療時の診断に関する説明の有無、処方の有無、オンライン診療後の再受診の有無、再受診ありの場合に診断の変更の有無、転帰
3. オンライン診療への満足度に関する情報：受診しやすさ、医師への質問のしやすさ、医師からの質問に対する返答のしやすさ、医師の説明の分かりやすさ、診察を待つ時間が長く感じるか、診察を待つ間の不快感の少なさ、診察時間は十分に感じたか、診療により不安が解消されたか、診療全体に対して満足したか、不満（不十分）に思う理由、各診療方法について満足度の点数化（満点を100点とする）、オンライン診療継続の希望の有無、継続を希望する場合に医師の顔が見える画面設置に関する希望の有無

3. 結果

3-1. 患者背景と受診状況

700名の研究対象者に対しアンケート用紙を郵送し198名より回答を得た。無効な回答18件を除外した180件を有効回答とし、アンケート回収率は26%であった。回答が無効となった理由は同意確認欄のチェック漏れ、無回答、死亡であった。

オンライン診療を受療した患者の臨床背景を表1に示した。男女比は約1:1であり、年齢中央値は70歳と高齢者の割合が多い群であった（70歳以上：91/180名、51%）。基礎疾患として心肺疾患を持つ患者が多く、次いで腎疾患、糖尿病を有する率が高かった。抗精神薬（睡眠薬、抗不安薬等を含む）の使用、飲酒の習慣をもつ患者が、それぞれ約1/4、約1/2と多く存在した。大半を高齢者が占める群であったが、施設入所者や独居者の占める割合は1割程度と少なく、一方で有職者の比率と自家用車の利用率が高く、活動性の高い高齢者を多く含む集団であった。

オンライン診療の受療理由は、定期通院が最も多く、次いで発熱外来であった。診断の不十分さを示す指標として2週間以内の再受診率を求めたが、今回は殆ど生じていなかった。しかし、医師の説明が患者に十分に伝わっていないと考えられるケースが約15%発生していた。（表2）

3-2. オンライン診療における患者満足度

診療の精神的満足度に繋がると考えられる9つの項目について、より好ましいと考える診療方法を選択させた結果、診察の待ち時間の長さとは不快感の強さの項目については、オンライン診療が優れると回答する患者が多かったが（図1-5,6）、医師への質問や返答のしやすさ、医師の説明の理解しやすさ等の診療に直接関わる項目に関しては、対面診療を選択する患者が多かった（図1-2～1-4）。また、診察終了後の不安の解消や、最終的な診療全体の満足度についても対面診療を望ましいとする患者の割合が高かった（図1-8,9）。更に対面診療とオンライン診療の満足度を、満点を100点として数値化させたところ、前者は中央値

表 1. オンライン診療を受療した患者の臨床背景

項目	全患者数 (n=180)
性別 (女性)	100 (56)
年齢 (歳)	70 (55, 81)
呼吸器疾患	85 (47)
心疾患	61 (34)
腎疾患：透析している	26 (14) : 1
肝疾患	3 (2)
脳血管障害	12 (7)
認知症	9 (5)
糖尿病	26 (14)
自己免疫性疾患	5 (3)
悪性腫瘍	9 (5)
抗腫瘍薬	4 (2)
免疫抑制薬	31 (17)
抗精神薬	42 (23)
喫煙あり	22 (12)
飲酒あり	93 (52)
施設入所中である	11 (6)
一人暮らし	26 (14)
仕事をしている	97 (54)
自家用車で通院している	154 (86)

※欄内の数値は実数（百分率）あるいは中央値（四分位範囲）を示す。

表 2. オンライン診療の受療理由と経過

項目	患者数 (n=180)
受診の理由（有効回答数：156件）	
発熱外来	36 (20)
定期通院	106 (59)
その他	14 (8)
診断結果の説明（有効回答数：144件）	
説明を受けた	124 (86)
説明を受けたが覚えていない	13 (9)
説明がなかった	7 (5)
処方あり	141 (78)
2週間以内の再受診あり	8 (4)
再受診での診断変更あり	3 (38)

※欄内の数値は実数（百分率）あるいは中央値（四分位範囲）を示す。

表 3. 満足度の高い診療方法の違いによる患者像の比較

項目	オンライン診療を好む (n = 53)	対面診療を好む (n = 75)	P値
性別 (女性)	28 (53)	42 (56)	0.723
年齢 (歳)	70 (51,79)	74 (60,82)	0.400
呼吸器疾患	27 (52)	32 (43)	0.304
心疾患	18 (35)	27 (36)	0.873
腎疾患	4 (8)	15 (20)	0.076
肝疾患	1 (2)	2 (3)	1.000
脳血管障害	5 (10)	6 (8)	0.750
認知症	2 (4)	4 (5)	1.000
糖尿病	7 (14)	11 (15)	0.848
自己免疫性疾患	1 (2)	2 (3)	1.000
悪性腫瘍	1 (2)	5 (7)	0.400
抗腫瘍薬	0 (0)	3 (4)	0.269
免疫抑制薬	10 (19)	9 (12)	0.261
抗精神薬	16 (31)	14 (19)	0.114
喫煙あり	9 (17)	7 (10)	0.214
飲酒あり	28 (54)	33 (45)	0.341
施設入所中である	1 (2)	5 (7)	0.240
一人暮らし	8 (15)	13 (17)	0.517
仕事をしている	29 (55)	37 (49)	0.548
自家用車で通院している	48 (91)	60 (80)	0.105

※欄内の数値は実数（百分率）あるいは中央値（四分位範囲）を示す。

図1. 診療方法別の患者満足度

医療機関に受療した患者の精神的満足度に繋がると考えられる9つの項目（受診しやすいか、医師に質問しやすいか、医師からの質問に対して返答しやすいか、医師の説明が理解しやすいか、診察を待つ時間が長く感じるか、診察を待つ間の不快感が少ないか、診察時間は十分に感じたか、診療後に不安が解消されたか、診療全体に対して満足したか）について、より優れると考える診療方法を選択させた結果を、図1-1～9まで順に示した。図中の吹き出し内に記載されたオンライン診療および対面診療とは、問いに対するより好ましい診療方法として、それぞれ、オンライン診療を選択した群、対面診療を選択した群を指す。

図1-1 受診のしやすさ

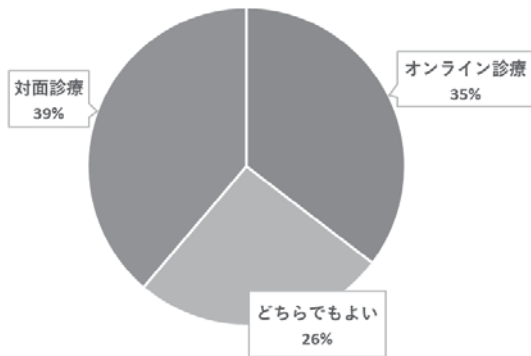


図1-2 医師に質問しやすいか

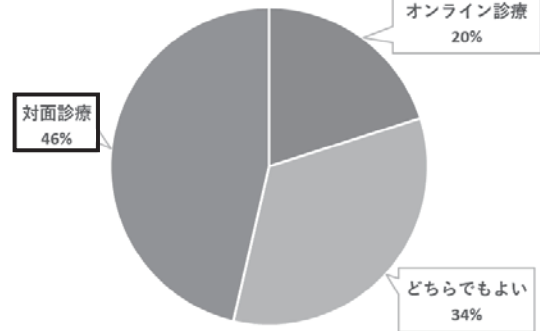


図1-3 医師へ返答しやすいか

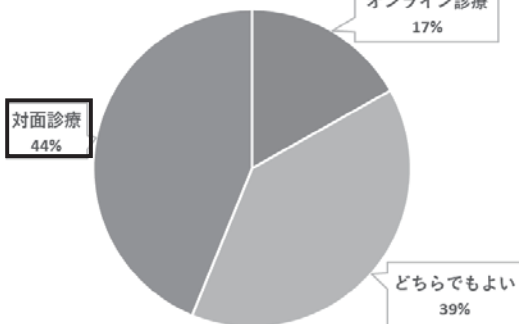


図1-4 医師の説明が理解しやすいか

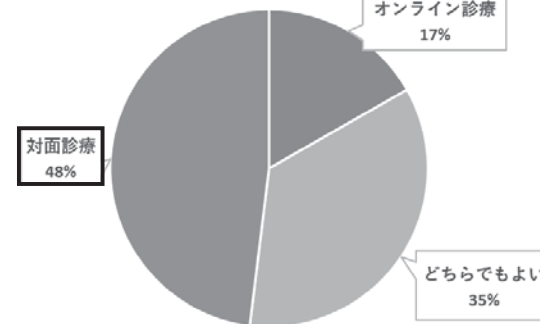


図1-5 診察を待つ時間の長さ

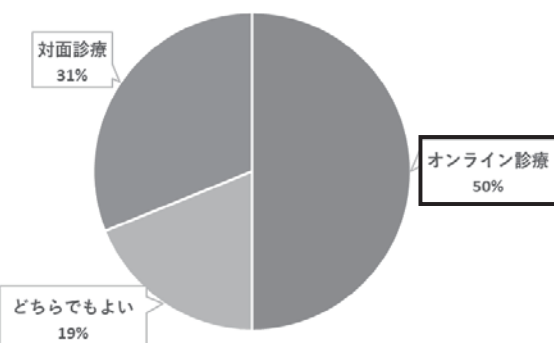


図1-6 診察を待つ間の不快感が少ない

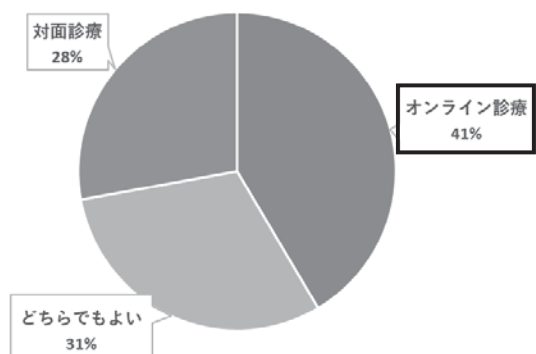


図1-7 診察時間は十分だったか

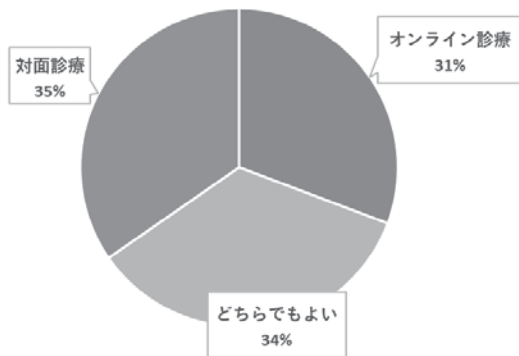


図1-8 診療後に不安が解消されたか

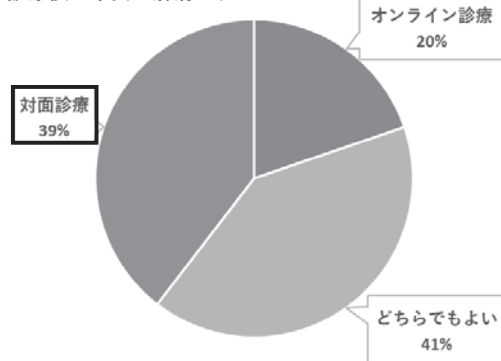
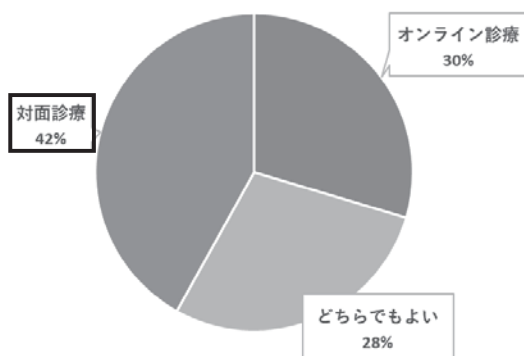


図1-9 診療全体の満足度



(四分位範囲)で95 (80, 100) 点, 後者は80 (70, 95) 点の結果となり, 有意に対面診療に対する点数が高かった (p 値<0.001).

約半数の患者がオンライン診療の継続を希望した (104/180名, 58%). 診療満足度の項目で対面診療を選択した患者においても約1/3の患者は継続を希望していた (20/75名, 27%). しかし, オンライン診療の継続を希望する患者に対し, その具体的な手段を確認したところ, 対面に近いと考えられる医師の顔が見える画面を用いた方法を希望する者は1/5程度に留まった (20/104名, 19%).

3-3. オンライン診療を希望する患者像

診療全体への満足度に関する質問に対し, オンライン診療を選択した患者をオンライン診療を好む群 (53名), 対面診療を選択した患者を対面診療を好む群 (75名) として, 両者の患者背景を比較したが, 有意な差を認める臨床的特徴はなかった (表3).

4. 考察

4-1. 患者背景と受診状況

今回の研究では有効回答を得た180名の成人患者を対象にオンライン診療の患者心理における利点と欠点について調査を行った.

調査の対象となった患者集団の背景が, 比較的活動性の保たれた高齢者層に片寄っており, そのことが調査結果に影響を与えた可能性は否定できない. しかし, 日本の現在の人口動態⁶⁾ および医療機関への受療行為を必要とする患者層⁷⁾ を考慮すると高齢者の割合が高くなること, 加えてオンライン診療が可能であることから, 外来診療が可能でかつ特殊な診療システムに対応できる利活性がある患者となり, ある程度, 社会的活動性の保たれた患者の割合が高くなることが予想される. このため, 我々が対象とした患者層は, 実際にはへき地などの特殊な条件を除けば, 他でオンライン診療を受療する患者層と大きく乖離しないのではないかと考えられた.

本調査では, オンライン診療の受療は, 定期通

院を理由とするものが最多で、次いで発熱外来としての利用であった。日本医師会や日本オンライン診療研究会が行った医師を対象としたアンケート調査や厚生労働省が示すオンライン診療の適切な実施に関する指針では^{1,4,5)}、初療や有症状時、不安定期のオンライン診療は避けるべきとの見解がある。実際に今回、安定期の定期通院例ではオンライン診療後2週間以内の早期に再受診を必要とした症例は存在せず、再受診を必要とした症例は、全て発熱外来の受診例であった。この結果は、オンライン診療に適する症例として、安定期の定期通院が望ましいものであることを支持すると考えられた。

4-2. オンライン診療の患者心理における利点と欠点

オンライン診療の経験後の患者を対象に、患者が医療機関への受診から診療までの間に生じると予測される心理を、前述2. 対象と方法に記載する通り9つのポイントに分け、過去に対面で診療を受けた際と比較して回答させた。既報ではオンライン診療を行う医師に対するアンケート調査が多く^{1,4,5)}、今回のように患者を対象とし、更にその心理面（精神的満足度）に着目した報告は、我々が実行した限りは検索されなかった。結果としては、診療待機の長さや待機中の不快な感情（退屈、イライラなど）の強さといった受診の利便性に関わる点は、オンライン診療により緩和されるが、診療全体に対する満足度は対面診療の方が勝っていた。前者については、オンライン診療の患者側の実施環境を考えると、診療待機中に患者が自宅などで自由に過ごせることにより、診療を待たされる苦痛が緩和されることが理由の一つだと考えられる。後者については、図1に示すように、医師との質疑応答、医師からの説明の分かりやすさ、診療終了後の安心感（不安の解消具合）など、いずれの項目も2倍近くの差で対面診療が好ましいと選択された。この一つの理由としては、オンライン診療の技術的な問題、すなわち通信状況の悪化による音声の途絶や画面の停止な

どにより、物理的に医師との対話が不十分となった結果、患者に不満が残ってしまったということが考えられる。それ以外では、対面での会話においては視線や表情などの非言語的な情報がくみ取りやすいため、言葉のニュアンスが伝わりやすく、そのことが質疑応答を容易にしているのではないかと考えられた。また、指示や図示が行いやすいことから、患者が検査結果、診断や治療内容を理解しやすくなることや、患者が、症状があり不安に思う部位に対して聴診や触診の身体診察を行えることなども、説明の分かりやすさや診療後の不安の解消に繋がるものと考えられた。特に患者が説明内容を理解できているかに関しては、表2に示す診断結果の説明の項目で明らかとなったように、“説明を聞いたが覚えていない”と“説明がなかった”を選択した患者が約15%も存在しており、オンライン診療では、患者に説明が伝わりにくいと考える、より丁寧で分かりやすい説明を心がける必要があると考えられた。

ただし、診療の満足度は対面診療が優れるとしながらも、オンライン診療の継続を希望する患者の割合は約60%に昇った。これは利便性を求める時は状況に応じてオンライン診療が選択できる体制があるとよいという患者側の思惑を反映したものではないかと考える。実際に返却されたアンケート用紙に、設問に関係なく自主的にその旨を記載している者も少なくなかった。この点を踏まえると、オンライン診療の手段を問う設問で対面に近い画面を介した診察方法を選択する患者が予想に反して少なかったのは、患者がオンライン診療に求める最大の利点が利便性であるからなのかもしれない。

4-3. オンライン診療を希望する患者像

オンライン診療を好む患者の臨床的特徴を対面診療との比較で明らかにしようとしたが、両群に有意な差は認めなかった。施設入所者や独居老人、自家用車がなく移動手段が限られる患者、精神疾患等で対人的な接触を苦手とする患者などが候補として考えられたが、いずれも症例数が少数に留

まったため解析に耐えられなかったものと考えられた。過去の医師に対する調査では⁴⁾、へき地に在住する患者、在宅医療を受けている患者、難病患者などが、他にオンライン診療に適する患者として挙げられているが、今回の対象患者には該当者が存在しなかった。

5. 結語

今回の調査を通して、対面で行う診療は患者にとって精神的満足度の高い診療方法であることが示唆された。一方で、オンライン診療は患者にとって利便性の面で対面診療に勝り、このため、患者が自分の状況を踏まえて両者を選択できる環境を整えることが求められていると考えられた。全て患者の希望優先ではなく、悪化による再受診を防ぐためにもオンライン診療に適した患者を医師側が選択することが必要である。また、診療の際には、対面診療に比べ患者の理解不足が生じる可能性が高いことを理解し、これを防ぐための工夫を行うこと一質疑応答をしやすい環境を整え、検査結果や病状の説明をより丁寧に行うなどが重要と考える。

6. 謝辞

本研究は、公益財団法人江頭ホスピタリティ事業振興財団の研究開発助成事業からの研究助成金を用いて行いました。

7. 参考文献

1. 根東 義明, 前田 幸宏, 他. オンライン診療の過去・現在・未来. 日大医誌. 2021; 80 (1): 45-47.
2. 厚生労働省. オンライン診療の適切な実施に関する指針. 平成30年3月 (令和5年3月一部改訂).
3. 日本医師会. オンライン診療について.
掲載URL: https://www.med.or.jp/doctor/sien/s_sien/010599.html (閲覧日: 2024年4月17日)
4. 日本医師会. オンライン診療に関するアンケート結果について. オンライン診療に関するアンケート. 2022年1月19日日本医師会定例記者会見資料.
5. 日本オンライン診療研究会. オンライン診療に関するアンケート集計結果. 第4回オンライン診療

の適切な実施に関する指針の見直しに関する検討会, 資料3.

6. 厚生労働省. 人口動態調査.

掲載URL: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1a.html> (閲覧日: 2024年4月18日)

7. 厚生労働省. 患者調査.

掲載URL: https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/10-20-kekka_gaiyou.html (閲覧日: 2024年4月18日)

中津市民病院におけるマンモグラフィ、乳房超音波検査の検討

日高 啓 (ひだか ひろむ)¹⁾ *・永松 敏子 (ながまつ さとこ)²⁾・木下 加奈 (きのした かな)³⁾
川村 倫子 (かわむら つねこ)³⁾・橋本 幸子 (はしもと さちこ)⁴⁾

1) 中津市民病院 放射線科

2) 中津市民病院 外科

3) 中津市民病院 診療放射線技師

4) 中津市民病院 臨床検査技師

*大分県医師会員

要旨

中津市立中津市民病院乳癌検査におけるマンモグラフィの感度は78.8%、特異度は90.4%で、従来の報告と同等であった。乳房超音波検査はcategory3a以上を異常とした場合、その感度はマンモグラフィより有意に勝っていた。高濃度・不均一高濃度の乳房では、脂肪性・乳腺散在の乳房に比しマンモグラフィの感度は有意に低下した。高濃度・不均一高濃度の乳房では、超音波検査の有用性が高いと思われた。石灰化病変に関しては、マンモグラフィは有用であると考えられた。

はじめに

乳癌検診においては主にマンモグラフィと超音波検査が施行されるが、その成績に関する本邦における研究は比較的少ない。今回我々は中津市立中津市民病院におけるマンモグラフィと超音波検査の比較検討を行ない、若干の知見を得たので、ここに報告する。

目的

当院におけるマンモグラフィ、乳房超音波検査の診断成績を検討し、問題点を明らかにする。

方法

平成20年4月～12月の間、当院にて乳癌診断目的でマンモグラフィ、乳房超音波検査を同日施行された490症例、979乳房を対象とした。女：男＝488：2、年齢分布18～88歳（平均51.0歳、

SD 14.2）で、癌数は33個（平均62.5歳、SD 14.7）、浸潤癌29、非浸潤癌2、組織型不明2（手術拒否）であった。乳癌の大きさは平均19.1mm、SD 8.1で、乳癌検出率は6.7% /人であった。

乳房撮影装置はSepio Stage（島津社製）、受光系：CR、読取装置：PROFECT CS（フジフィルム社製）、読み取りピッチ：50ミクロンを用いた。超音波診断装置はNemio XG SSA-580A（東芝メディカル社製）、探触子：PLM-805AT、8MHz電子リニアを用いた。

上記490症例、979乳房に対し、マンモグラフィ、乳房超音波検査の感度、特異度、正診率を算出し、統計学的解析を行った。また、マンモグラフィでは50歳未満と50歳以上、高濃度・不均一高濃度と乳腺散在・脂肪性乳房に分けての統計学的解析を行った。

乳癌陽性と判断した基準

細胞学的、もしくは病理組織学的に悪性所見を認めたもの

責任著者：日高 啓

〒871-8511 大分県中津市大字下池永173番地
中津市立中津市民病院 放射線科

E-mail : hidaka-h@nakatsu-hosp.jp

乳癌陰性と判断した基準

細胞学的，もしくは病理組織学的に悪性所見を認めなかったもの。マンモグラフィ，乳房超音波検査，視触診に，時にはCTやMRI検査を加え，経過観察の結果も考慮して総合的に乳癌ではないと診断したもの。

結果

マンモグラフィ，乳房超音波検査ともに Category 1～2 を異常なし，Category 3～5 を異常ありとした場合（表1）

マンモグラフィ：乳房超音波検査

感度 78.8% (26/33) <100% (33/33)

特異度 90.4% (855/946) >85.1% (805/946)

正診率 90.0% (881/979) >85.6% (838/979)

(感度：P=0.0110<0.05で有意差あり，Fisher exact test)
(特異度・正診率：P<0.005で有意差あり， χ^2 test)

マンモグラフィはCategory 1～2を異常なし，Category 3～5を異常あり，乳房超音波検査はCategory 1～3aを異常なし，Category 3b～5を異常ありとした場合（表2）

表 1 MMG, US ともに Category 1～2 を異常なし，Category 3～5 を異常ありとした場合

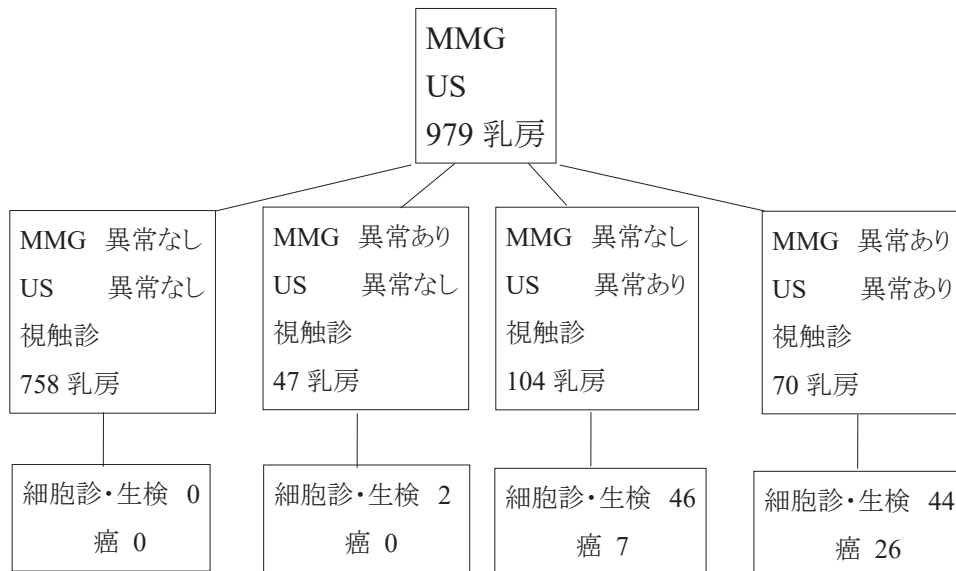
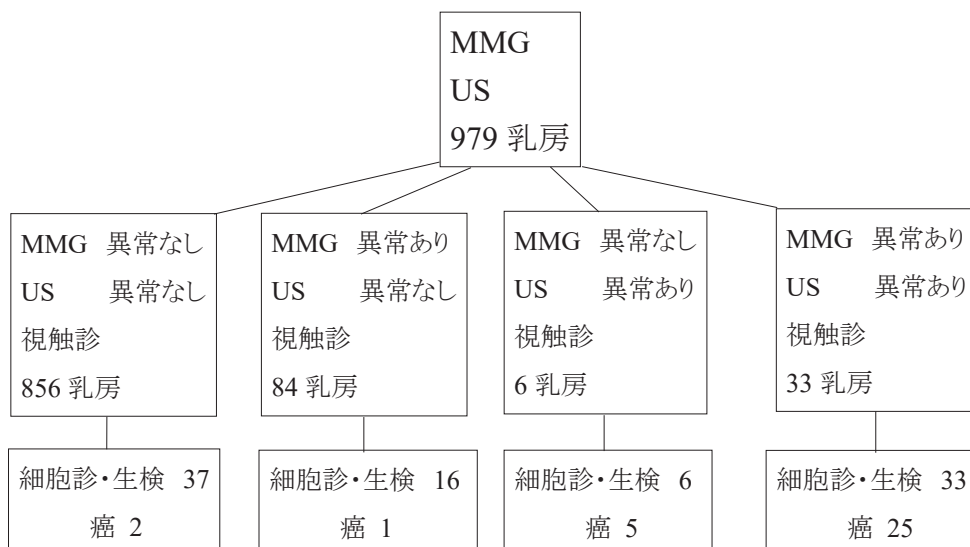


表 2 MMG は Category 1～2 を異常なし，Category 3～5 を異常あり，
US は Category 1～3a を異常なし，Category 3b～5 を異常ありとした場合



マンモグラフィ, 乳房超音波検査

感度 78.8% (26/33) < 90.9% (30/33)
 特異度 90.4% (855/946) < 99.0% (937/946)
 正診率 90.0% (881/979) < 98.8% (967/979)
 (感度: $P=0.3039 > 0.05$ で有意差なし, Fisher exact test)
 (特異度・正診率 $P < 0.001$ で有意差あり, χ^2 test)

MMGを50歳未満と50歳以上に分けての検討

50歳未満

感度 57.1% (4/7)
 特異度 90.7% (391/431)
 正診率 90.2% (395/438)

50歳以上

感度 84.6% (22/26)
 特異度 90.1% (464/515)
 正診率 89.8% (486/541)

(感度: $P=0.1454 > 0.05$ で有意差なし, Fisher exact test)
 (特異度: $P=0.7398 > 0.05$ で有意差なし, χ^2 test)

(正診率: $P=0.8640 > 0.05$ で有意差なし, χ^2 test)

濃度差を高濃度・不均一高濃度と乳腺散在・脂肪生に分けての検討

高濃度・不均一高濃度・

感度 61.1% (11/18)

特異度 91.1% (603/662)

正診率 90.3% (614/680)

乳腺散在・脂肪性

感度100% (15/15)

特異度88.6% (248/280)

正診率88.2% (263/295)

(感度: $P=0.008956 < 0.01$ で有意差あり, 乳腺散在・脂肪性の方が高感度 Fisher exact test)

(特異度: $P=0.2274 > 0.05$ で有意差なし, χ^2 test)

(正診率: $P=0.5940 > 0.05$ で有意差なし, χ^2 test)

以下, 代表的なマンモグラフィ偽陰性例を Fig.1, 2に, マンモグラフィ有用例をFig.3に示す.

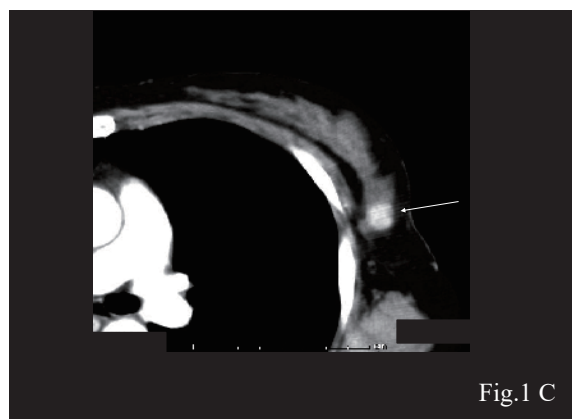
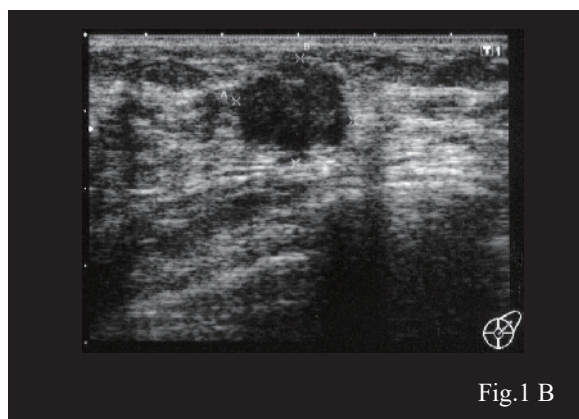
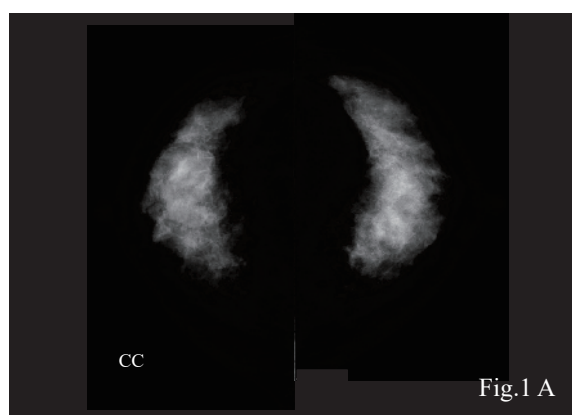
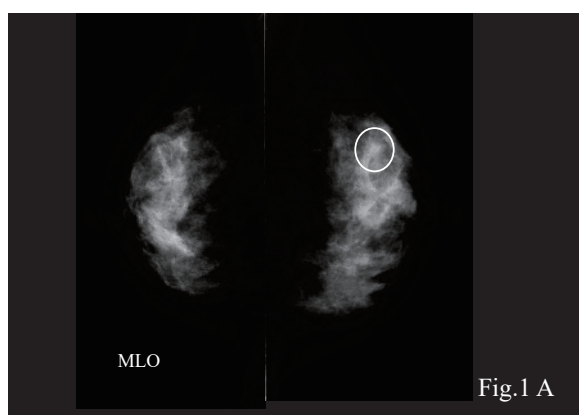


Fig.1 64歳, 女性. 左AC領域の19mm大の乳癌

1A: retrospectiveにみて, MLOでFADとして指摘可能である(丸印)が見落としていた, 背景乳腺の濃度が高いためと思われる.

1B: 前方境界線断裂, 縦横比大, 後方エコー増強, 境界明瞭粗糙で, カテゴリー4.

1C: 左乳房AC領域に造影にて増強される腫瘤を認める(矢印), 乳癌と診断可能である.

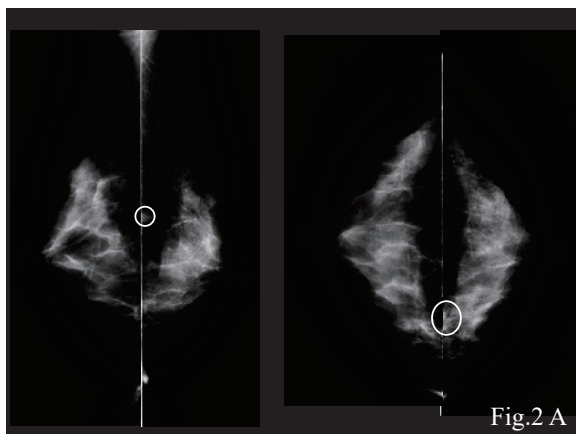


Fig.2 A

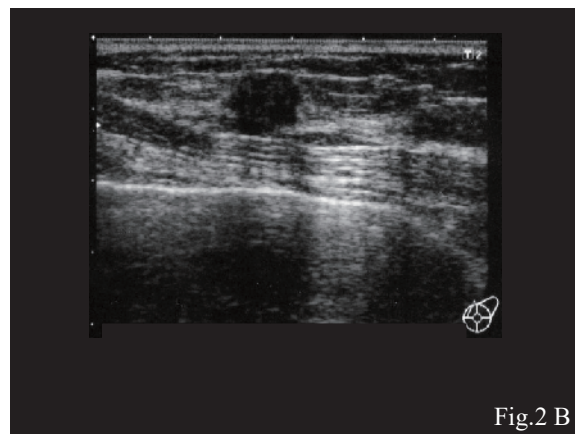


Fig.2 B

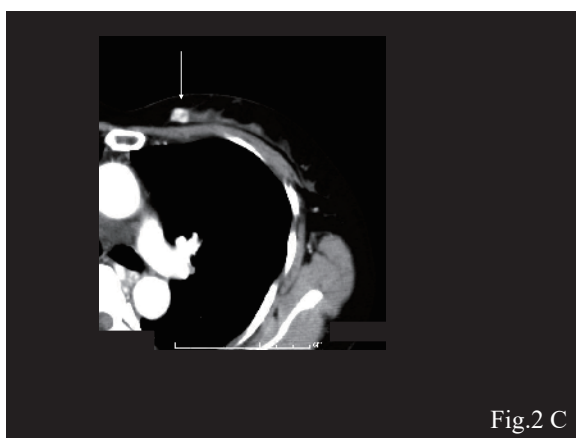


Fig.2 C

Fig.2 55歳，女性． 左A領域の11mmの乳癌

2A：乳腺後隙に腫瘤を指摘可能（丸印）だが，読影時には見落としていた，病変が撮影野の端にあったためと考えられる．

2B：前方境界線断裂，縦横比大，後方エコー軽度減弱，境界明瞭粗糙でカテゴリー5．

2C：左乳房A領域に造影にて増強される腫瘤を認める（矢印），乳癌と診断可能である．

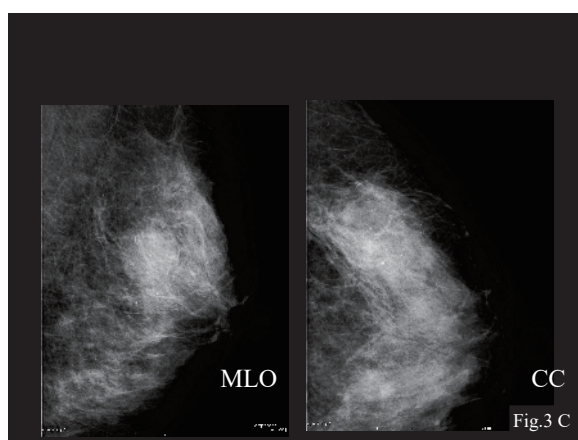
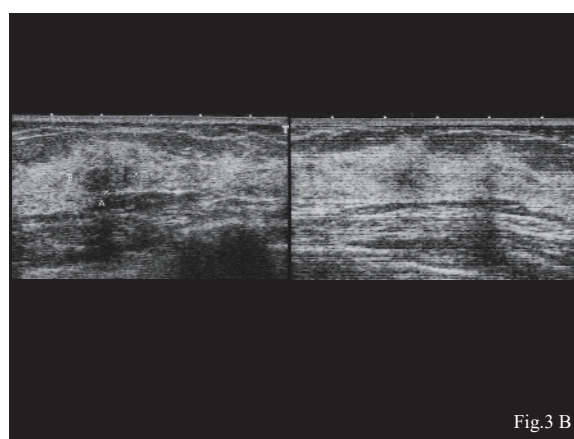
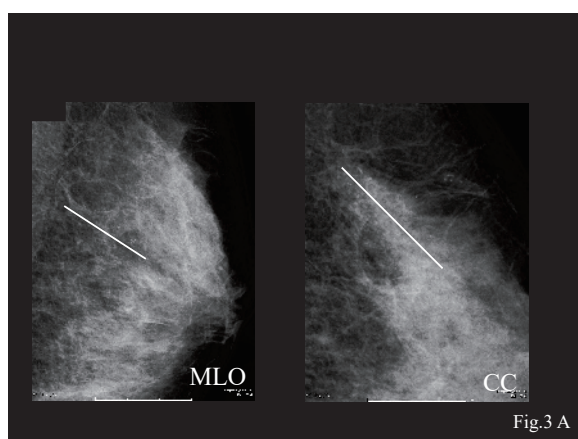


Fig.3 52歳, 女性. 左C領域の乳癌

3A: 微小円形石灰化の区域性分布 (白線) で, カテゴリー 3.

3B: 境界不明瞭な低エコー病変で, カテゴリー 3a. 細胞診が施行されたが陰性であった.

3C: 14ヶ月後のマンモグラフィでは石灰化は増加し多形性となっており区域性分布を呈している. カテゴリー 5. 生検にて乳癌と診断された.

考察

マンモグラフィと乳房超音波検査は乳癌検査の両輪であり, 本邦でも両者が広く施行されている. だが, その成績に関する研究は少なく, 今回我々は両者の診断成績の比較を行ってみた.

我々の研究の問題点として, ①サンプル数が少ない. ②先に施行された検査結果を知ることができるので, 診断結果にバイアスがかかっている可能性がある. ③マンモグラフィ, 超音波検査, 視触診ともに見落としている癌が存在する可能性がある (偽陰性の発生). ④細胞診・生検結果が陰性でも, 癌の可能性は否定できない (偽陰性の発生). などが挙げられる.

偽陰性の代表例としてInterval Cancerがある. これは基準となるマンモグラフィ撮影からある期

間において検出される乳癌である. Interval cancerは2年毎のマンモグラフィ検診では10,000人につき10-20%生じると報告されており¹⁾, 高濃度乳房の女性で診断された全乳癌のうち24%を占めると報告されている²⁾.

だが, 超音波検査併用によりInterval Cancerのかなりの数は拾いあげられていると考えられる. 乳房超音波検査は, マンモグラフィの感度の低い高濃度乳房にも対応可能であり, マンモグラフィとの併用で癌の検出率が向上する^{3)~4)}. また, 1cm未満の小乳癌でも検出能は高い. だが, 術者の技術に左右されやすい, 微小石灰化病巣の検出能に劣る, 陽性所見が多く陰性生検率が増しコストがかかる, 偽陽性者に精神的なストレスがかかるなどの問題点がある.

マンモグラフィは欧米では乳癌検診のFirst choiceであり、感度：68～88%，特異度82～99%と報告されている⁵⁾。当院でも感度78.8%，特異度90.4%で、ほぼ同等の成績であった。だが、若年者や日本人に多い高濃度乳房では感度が低下する傾向にあり、欧米の成績を鵜呑みにはできないであろう。しかし、石灰化を有するDCISに対するマンモグラフィの感度は高く、早期発見のためには有用であると考えられる。

以上、マンモグラフィ、超音波検査にはそれぞれ長所・短所があるが、両検査を有効に組み合わせることにより、高い乳癌検出率が得られると考えられる。

結語

- 1) 乳癌検査におけるマンモグラフィの感度78.8%，特異度90.4%で、従来の報告と同等であった。
- 2) 乳房超音波検査はcategory3a以上を異常とした場合、その感度はマンモグラフィより有意に勝っていた。
- 3) 高濃度・不均一高濃度の乳房では脂肪性・乳腺散在の乳房に比しマンモグラフィの感度は有意に低下した。
- 4) 高濃度・不均一高濃度の乳房では超音波検査の有用性が高いと思われた。
- 5) 石灰化病変に関しては、マンモグラフィは有用であると考えられた。

なお、本論文の要旨は2009年2月7日に第24回大分乳がんのつどい（大分市）で発表した。

文献

- 1) Houssami N, Hunter K. The epidemiology, radiology and biological characteristics of interval breast cancers in population mammography screening. NPJ Breast Cancer 2017;3:12.
- 2) Kerlikowske K, et al. Identifying women with dense breasts at high risk for interval cancer: cohort study. Ann Intern Med 2015;162:673-81.
- 3) Comparison of the Performance of Screening Mammography, Physical Examination, and Breast US and Evaluation of Factors that Influence Them: An Analysis of 27, 825 Patient Evaluations
Thomas MK, et al. Radiology 2002; 225: 165-175
- 4) Ultrasound screening of breast cancer E. Tohno, et al. Breast cancer (2009) 16: 18-22
- 5) Screening for breast cancer Elmore JG, et al. JAMA, 2005 Mar 9;293 (10) : 1245-56.

整形外科を受診した中高年女性患者にみられた 性腺機能低下とエストラジオール補充療法の効果

南 達也 (みなみ たつや)¹⁾ *・松田 貴雄 (まつだ たかお)²⁾ *

1) 南整形外科クリニック

2) 国立病院機構西別府病院スポーツ医学センター

*大分県医師会員

目的】 整形外科の主訴で受診される中高年女性が多く、加療が奏功しない症例が少なくない。性腺機能低下や甲状腺機能低下の合併に関して調査を行った。

方法】 整形外科的な主訴で受診した40歳以降の女性患者30名に性腺機能、甲状腺機能に関する血液検査を行った。

結果】 エストラジオール20 pg/mL未満は、閉経前8名中3名、閉経後は21名中20名で認められた。26名に女性ホルモンとして経皮吸収型のエストラジオール投与を行い、22名が継続して使用し、21名に整形外科的症状の軽快が認められた。

結論】 性腺機能低下について認識されていない患者が多くみられた。整形外科の主訴のみでも性腺機能低下、甲状腺機能低下が潜在している可能性が考えられ、男性のように加齢による性腺機能低下症として、エストラジオール低下を評価する必要があると考えられた。性腺機能低下症の診断の下、整形外科でも女性ホルモン補充の適応を判断すべきと考えられた。

キーワード：更年期障害 性腺機能低下 エストラジオール ホルモン補充療法 甲状腺機能低下症

緒言

高齢社会となっている現代で、整形外科診療は高齢者が多いと思われているが、腰痛や肩こり、膝痛、手指のこわばりなどの主訴で整形外科を受診される中高年女性はいくつか、関節リウマチなど内科的疾患を否定したのち、消炎鎮痛処置に、機能的回復を目的として理学療法を行うが、中高年女性では加療が奏功しない症例が少なくない。こうした中高年女性において、更年期症状を合併している患者も少なくないが、これまでの整形外科診療において女性ホルモンを測定することはほぼなかった。またヘバーデン結節など女性ホルモ

ンの関与が考えられている¹⁾ ものも機能性食品などで対応されているケースも少なくない。今回、通常の整形外科治療が奏功しない中高年女性患者のエストラジオール (Estradiol: 以下E2と表す) 値を測定した。E2低下がみられた患者に女性ホルモン補充療法を行ったところ、奏功したことを契機に、同様の症状を呈する、あるいは更年期症状を伴っている患者を中心に、性腺機能低下や甲状腺機能低下の合併に関して調査を行い、治療を行う機会を得たので報告する。

方法

対象は地方都市の整形外科クリニックに整形外科的な主訴で受診した40歳以降の女性患者で、2022年6月より2024年4月までの期間に性腺機能、甲状腺機能に関する血液検査を行った30名。検

責任著者：南 達也

〒871-0055 大分県中津市殿町1431-1

南整形外科クリニック

TEL：0979-22-0241 FAX：0979-22-4782

e-mail：tenshin@trad.ocn.ne.jp

査項目はE2とその合成に関与する下垂体ホルモンの卵胞刺激ホルモン (FSH) を測定した。甲状腺に関しては、遊離サイロキシン (FT4)、甲状腺刺激ホルモン (TSH) に加えて、甲状腺機能低下が強く疑われる症例には抗甲状腺抗体 (抗サイログロブリン抗体、抗ペルオキシダーゼ抗体) を測定した。研究に関して、国立病院機構西別府病院倫理委員会の承認 (承認番号30-6) を得て行われ、結果に関する利用の同意はオプトアウトによって行われた。結果は平均および標準偏差で示した。それぞれの関係を検討するために Wilcoxon の符号付き順位検定を実施し、有意水準を5%未満とした。統計解析にはIBM SPSS Statistics29 (SPSS Japan Inc. and IBM company Japan) を用いた。

結果

図1にて、2024年に受診した年齢別の傾向を示す。女性初診者数は1048名で50代、10代、40代の順で多く、地域的にスポーツを行う児童・生徒が多いことから10代の受診者が多いが、40代、50代と中高年が多い傾向であった。

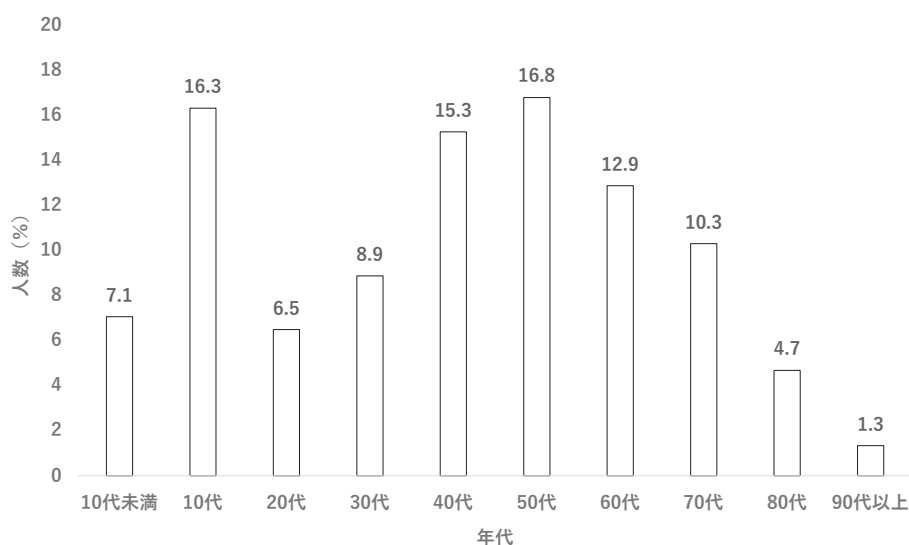


図1 女性初診患者年代別受診率
調査期間は2024年1～5月まで n=1048

図2に調査対象の内訳と経過を示す。28名が治療を行い、治療を継続しているものは22名である。閉経していない8名の経過を表1に示す。2名が低E2で、E2投与で、奏功がみられ、治療を継続している。1名は、甲状腺機能低下症であった。閉経後の22例の経過は表2に示す。ホットフラッシュなど更年期症状の訴えを伴っている者は9名で、整形外科的主訴のみ13名で、すでに甲状腺疾患にて加療されていたものが、3名であった。

E2は20 pg/mL未満は閉経前3名 (表1) であったが、閉経後は症例23以外全員で、症例23もFSHは20mIU/mL以上 (表2) であった。甲状腺疾患ですでに通院している3名以外に、症例4ではTSH 4.85 μ IU/mLと高値で抗甲状腺抗体陽性が確認された。50pg/mL以上の4名を除く、26名に女性ホルモンとして経皮吸収型のE2投与を行った。22名が継続して使用し、21名にE2の増加が見られ、整形外科的症状の軽快が得られた。閉経後患者で加療を行った15名の治療前後で、E2の上昇が有意 ($p<0.01$) であった (表3)。不正性器出血による中止は1名にみられた (図2)。

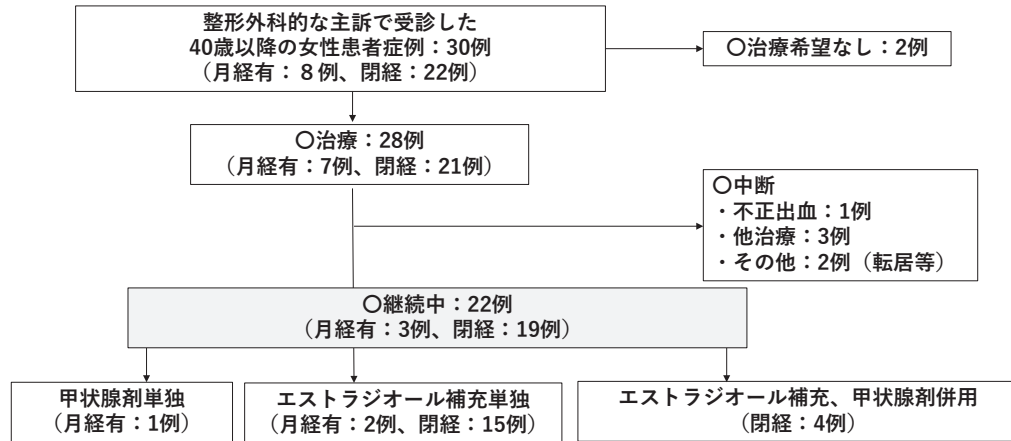


図2 調査対象と経過

症例	年齢	主訴		既往歴	内服薬 (サプリメント)	リハビリ 継続年数	FSH (mIU/mL)	E2 (pg/mL)	TSH (μIU/mL)	治療	婦人科 介入年数	治療 効果
		整形外科的	婦人科的									
1	40.1	両膝痛・肩痛 肘痛・手指痛		そううつ		-	5.7	166.0	3.81	中断	1.6	
2	51.8	両手指痛		甲状腺機能低下症		-	66.5	28.4	3.35	中断	0.1	
3	47.9	両手指痛		子宮内膜症	ジェノゲスト	-	45.2	15.3	1.77	中断	0.7	
4	49.4	肩こり	ホットフラッシュ			0.9	5.2	141.0	4.85	中断	0.4	
5	48.6	頸部 肩痛	・めまい ・閉塞感 ・胃のむかつき	月経過多		0.2	3.5	142.0	1.53	自己判断で中断	0	
6	44.8	腰痛 頸部痛	吞気症	子宮内膜症	ジェノゲスト	9.6	49.5	5.0	1.70	女性ホルモン補充	1.8	+
7	51.2	両足底部痛 両手指痛	浮腫	子宮筋腫	エクオール	0.7	78.4	11.0	1.46	女性ホルモン補充	1.7	+
8	50.8	頸部痛 神経痛		糖尿病（15年前）	・ミロガバリン ・セマグルチド ・ベマフィブラート ・メトホルミン ・ダバグリフロジン ・グリメピリド ・ロサルタンカリウム	1.0	5.0	78.8	3.09	甲状腺剤投与	0.4	+

表1 月経がみられた症例の概要
網掛けは、治療中断した者

症例	年齢	閉経	主訴		既往歴	内服薬 (サプリメント)	リハビリ 継続年数	FSH (mIU/mL)	E2 (pg/mL)	TSH (μIU/mL)	女性ホルモン補充 による治療	婦人科 介入年数	治療 効果
			整形外科的	婦人科的									
9	54.8	不明	肩こり・肩痛	ホットフラッシュ	乳がん (13年前)	・ロフラゼブ酸エチル ・スルピリド	1.7	119.0	6.9	2.09	中断	1.1	
10	57.0	47歳	頸部痛、耳鳴り	耳鳴り	睡眠障害 (7年前)	・カンデサルタン錠 ・ロスバスタチン ・エソメプラゾール ・ピソプロロールフマル酸	1.3	86.4	5.0	1.61	中断	0.7	
11	63.7	50歳	両手指関節痛		乳がん	・カリジノゲナーゼ ・ワクシニアウイルス抽出液	1.3	66.1	11.4	1.91	中断	0	
12	61.1	不明	下腰痛	気分不良	逆流性食道炎			123.0	5.0	1.03		2.0	+
13	46.1	45歳	頸部痛・肩こり		慢性甲状腺炎	ブレドニゾン20mg	2.3	113.0	6.6	2.23		1.7	-
14	54.4	53歳	頸部、腰殿部痛				6.5	91.5	5.0	0.83		1.6	+
15	56.2	52歳	腰痛・両手指痛	発汗・頭痛・めまい	子宮筋腫 全摘 (5年前)		2.0	98.2	12.4	0.66	+甲状腺剤投与	1.6	-
16	52.3	50歳	上腕部シビレ・肩こり	発声障害			1.6	94.4	5.0	6.50	+甲状腺剤投与	1.5	+
17	64.3	不明	手指DIP痛・関節痛・上肢痛	冷え・食欲不振	狭心症		9.3	66.3	5.0	4.96	+甲状腺剤投与	1.3	+
18	57.5	不明	頸部痛・肩こり	頭痛・不安症		・ロキソプロフェンナトリウム ・アセトアミノフェン	0.1	105.0	5.0	3.50		1.0	+
19	57.9	50歳	両手指こわばり	ホットフラッシュ	子宮体癌 (7年前)			85.3	5.0	1.03		0.8	+
20	52.4	51歳	手指シビレ・手指関節痛					139.0	12.0	1.96		0.6	+
21	57.2	52歳	・肩挙上困難 ・両手指関節痛		・パセドウ病 ・糖尿病	・レボチロキシンナトリウム ・イコサペント酸エチル ・エゼチミブ ・インスリンリスプロ ・インスリンデクデルデク	0.8	74.6	5.0	9.60		0.6	-
22	51.0	50歳	両腕シビレ・肩挙上困難		子宮筋腫 ・卵巣全摘 そううつ		0.7	64.5	5.0	1.24	+甲状腺剤投与	0.6	+
23	62.2	不明	肩こり		乳がん (10年前)			37.6	68.4	1.91		0.7	-
24	59.8	52歳	手指関節痛					81.4	5.0	0.01		0.5	+
25	63.0	54歳	手指関節痛・夜間痛		子宮内膜症 (20年前)	エクオール		22.1	5.0	2.42		0.4	+
26	53.1	52歳	パネ指・手指関節炎					111.0	5.0	3.25		0.4	+
27	52.6	49歳	両下肢・足趾痛 ・肩こり・腰痛		高脂血症 (2年前)	ロスバスタチンカルシウム錠	0.6	130.0	5.0	0.78		0.4	-
28	63.3	48歳	膝痛・手指関節痛		子宮体癌 全摘 (6年前)	エクオール	0.1	87.8	5.0	7.77		0.3	+
29	54.0	50歳	頸部痛・肩こり		子宮摘出 (4年前)	エクオール		73.8	5.0	3.29		0.2	-
30	47.6	47歳	両手指しびれ	ホットフラッシュ				79.5	5.0	1.39		0.1	-

表 2 閉経症例の概要
網掛けは、治療中断した者

治療		前		後	
症例数		15			
		M	SD	M	SD
年齢		56.1	5.3	57.0	5.3
閉経経過年数		4.4	4.2		
継続年数				0.9	0.6
T-Cho	(mg/dL)	214.1	23.4	206.0	30.5
FSH	(mIU/mL)	88.3	29.4	78.4	32.9
E2	(pg/mL)	9.2	14.5	157.1	209.6 **
FT4	(μg/mL)	0.91	0.10	0.96	0.23
TSH	(μIU/mL)	2.86	2.62	2.32	3.20

Wilcoxon signed-rank sum test : p<0.01**

表 3 閉経症例の治療前後の変化
閉経経過年数は不明者を除いたもので集計（４名除く）
M：Mean Wilcoxon signed-rank sum test
**は治療前に対して治療後が有意に上昇，p<0.01

考察

中高年女性では、中等度以上の更年期症状の有訴率は20～25%と報告され、30～59歳の女性のおおむね20%前後で受診が必要な水準であったとされる^{2) 3)}。しかしながらレセプトベースであるが、実際に更年期障害での受診者が最も多い50～54歳でも6.6%の受診にとどまっていたことが報告されている⁴⁾。更年期症状が自覚される場合、一般には婦人科受診が行われると考えられるが、医療機関を受診して更年期障害と診断されたことがあると報告した人の割合は1割に満たなかったという報告³⁾がなされ、受診率の低さも指摘されている。今回、閉経になっていないので更年期ではないと認識されている患者、またすでに更年期の時期は過ぎているという認識の老齢の患者もいて、更年期という言葉の印象から、性腺機能低下について認識されていない患者が多くみられた。整形外科的な症状が性腺機能低下によるものがあると認識されていないと推測され、潜在的な性腺機能低下による患者はさらに多いことが推測された。加えて産婦人科以外に更年期症状で受診する患者は少なくなく、整形外科に受診している患者の中にも少なからず更年期患者が潜在している可能性が示唆された。

今回、調査を行ったのは、地方都市の入院病床のない整形外科クリニックである。整形外科的な主訴で受診し、リウマチ疾患などが鑑別され、薬物療法、運動療法、注射などが選択された中高年女性患者で治療に難渋するケースはこれまでも少なくなかった。更年期症状を有する患者に対して、また全く更年期症状の訴えがない中高年女性についても、リウマチ疾患を鑑別する目的で抗環状シトルリン化ペプチド (CCP) 抗体を測定する際にE2を測定したところ、性腺機能低下と推定される20 pg/mL未満⁵⁾は8割にも及んだ。閉経前も8名中3名が低値で、FSHも高値を示した。すでに婦人科受診してエクオールを勧められて内服していたものも2名含まれていた。

中高年女性に多く見られる整形外科的主訴は、腰痛や肩こり、膝痛、手指のこわばりなどが多く、

受診される疾患には、ヘバーデン結節など整形外科的に有効な治療法がみられないものも少なくない。これまで更年期障害を伴う場合は婦人科受診を促すことはあったものの、整形外科的症状のみでは検査を行うこともなかった。今回、低E2を示す性腺機能低下の患者が少なからず認められ、それに対してE2製剤の投与を行ったところ、整形外科的主訴の緩和がみられた。これまで月経に関する問診は特には行っていなかったが、40代前半でも性腺機能低下症例が存在していたことから、内科的疾患の鑑別に加えて、E2低下やFSH高値を確認することで、性腺機能低下を鑑別する必要性が示唆された。さらに年齢的には甲状腺機能低下が合併することも少なくないとされ、1名が潜在性甲状腺機能低下症で、甲状腺抗体を確認したところ、新規に橋本病と診断された。整形外科的主訴のみでも、性腺機能に加えて、甲状腺機能低下に関しても中高年女性の整形外科患者へのスクリーニングの必要性が示唆された。

これまで更年期症状がある場合、婦人科への受診の勧奨を行なってきたが、婦人科受診を躊躇う患者が少なくないことも分かった。これは地方都市ゆえ、産婦人科医不足で、施設も分娩を目的とした産科主体の施設が多く、マイナートラブルも中規模以上の病院受診を余儀なくされ、婦人科専門のクリニックの存在が少ないことも、整形外科施設での対応を希望される要因になっている可能性が考えられた。

整形外科的症状は、性腺機能低下による症状と自覚されていないことが多いことが今回の調査でうかがわれた。機能性食品が投与されていた症例もあるが、性腺機能低下の改善には十分ではなく、男性のように、加齢による性腺機能低下症として、E2低下が潜在していることを評価する必要性があると考えられた。更年期障害の診断には、E2値、FSH値のみの評価に依らないことが示されている⁵⁾が、逆にその値によって、性腺機能低下症の診断の下、E2補充の適応を判断すべきケースも存在すると思われた。今回、不正性器出血による中止は1例のみであったが、婦人科での対応が必

要であった。E2投与を行う場合、このような不正出血の対応が必要となることがある。このため可能な限り施行前に婦人科医へのコンサルトできる体制で行うことが望ましいと考えられた。現在、子宮を有する場合、黄体ホルモン投与による出血を生じさせることで、子宮内膜癌の予防とすることが示されているが、整形外科のみでは使いにくい。骨粗鬆症治療に用いられるSERMは整形外科でもなじみのある薬剤で、海外ではSERMを併用した治療が子宮内膜への安全性の点で提案されている⁶⁾。婦人科以外の診療科の医師によるE2補充療法の際に併用する薬剤として、今後、期待される。整形外科的疾患で整形外科を受診された患者の中に一定数、性腺機能低下の症状が含まれていることを念頭に置く必要があり、その患者に対して婦人科的診療の視点を持つことで、整形外科的主訴が改善していく可能性が示唆された。

結語

中高年女性の整形外科受診の際には、更年期症状として自覚されていない場合も少なくないので、月経状況の問診を行い、閉経期周辺と疑われる場合には、性腺機能低下症および甲状腺機能低下症を念頭に置いて、婦人科にコンサルテーションするバックアップ体制の構築は必要であることを理解したうえで女性ホルモンや甲状腺ホルモンの検査を行うべきと考えられた。

研究の限界

整形外科では、不正性器出血に対する対応が十分でないため、産婦人科受診を余儀なくされ、整形外科的症状に対して効果は見られたものの投与を中止せざるを得ない症例があった。離脱された患者の中には婦人科受診をして投与を継続している可能性もある。

利益相反

本論文に関連し、開示すべき利益相反はなし。

謝辞

本論文の作成に対し、症例の収集、統計解析に関して、南整形外科クリニック清永康平管理栄養士に深謝いたします。

参考文献

- 1) 平瀬雄一：女性疾患としての手の痛み. 日本女性医学会雑誌 25:307-311,2018
- 2) Satoh T, Ohashi K: Quality-of-life assessment in community-dwelling,middle-aged,healthy women in Japan. Climacteric 8: 146-153, 2005
- 3) 厚生労働省：「更年期症状・障害に関する意識調査」について. https://www.mhlw.go.jp/stf/sei-sakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/undou/index_00009.html (2024年6月7日閲覧)
- 4) 大河原眞, 木内理世, ほか：健康保険組合のレセプトデータを用いた女性更年期障害の受診状況に関する研究. 日医雑誌 152: 1293-1297, 2024
- 5) 寺内公一：更年期障害の評価法と治療指針. 産科と婦人科 90: 1372-1376, 2023
- 6) Pinkerton JV,et al:Effects of bazedoxifene/conjugated estrogen on the endometrium and bone : a randomized trial. J Clin Endocrinol Metab 99: E189-198, 2014

当院における筋層浸潤性膀胱癌に対する根治的膀胱全摘除術の治療成績と再発リスク因子の検討

安部 怜樹 (あべ さとき)¹⁾・布施 正篤 (ふせ まさひろ)¹⁾・大野 哲 (おおの さとし)¹⁾
古川雄一朗 (ふるかわ ゆういちろう)¹⁾・山口 直通 (やまぐち なおみち)¹⁾*・戸高 雅広 (とだか まさひろ)¹⁾
鈴木駿太郎 (すずき しゅんたろう)¹⁾・藤浪 弘行 (ふじなみ ひろゆき)¹⁾・瀬治山伸也 (せじやま しんや)¹⁾
羽田 真郎 (はた しんろう)¹⁾・澁谷 忠正 (しぶや ただまさ)¹⁾・井上 享 (いのうえ とおる)¹⁾
安藤 忠助 (あんどう ただすけ)¹⁾・秦 聡孝 (しん としたか)¹⁾*

1) 大分大学医学部 腎泌尿器外科学講座

*大分県医師会員

要約

筋層浸潤性膀胱癌 (MIBC) に対する根治的膀胱全摘除術 (RC) 後に再発をきたすと予後は不良である。今回、MIBCに対するRCの治療成績と再発リスク因子について検討を行った。2011年1月から2022年12月までに当院でMIBCにRCを施行した102例について検討を行った。再発の定義は局所再発と遠隔転移とし、再発リスク因子について統計学的に解析を行った。年齢中央値は70歳 (29-95) であり、男性が70.6%であった。術前neutrophil-to-lymphocyte rate (NLR) 中央値は2.45 (0.78-13.5) であり、術後の病理結果で44.1%の症例がリンパ管侵襲 (LVI) 陽性であった。再発率は38.2%であり、5年間の全生存率、癌特異的生存率、無再発生存率は、それぞれ57.8%, 65.6%, 45.5%であった。再発リスク因子を単変量および多変量解析で解析したところ、有意に再発と相関する因子は、NLR高値 (HR: 2.89, 95% CI: 1.49-5.58, P値: 0.002) とLVI陽性 (HR: 2.13, 95% CI: 1.02-4.43, P値: 0.04) であった。NLR高値やLVI陽性症例はRC後に再発をきたしやすく、周術期補助化学療法を含めた集学的治療や厳重な経過観察が必要である。

緒言

膀胱癌は臨床病理学的特徴から、筋層非浸潤性膀胱癌 (NMIBC: non-muscle invasive bladder cancer) と筋層浸潤性膀胱癌 (MIBC: muscle invasive bladder cancer) に大別される。NMIBCの標準治療は経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT: transurethral resection of bladder tumor) であり、そのリスク分類に応じて、術後にBCGや抗癌剤の膀胱内注入療法を組み合わせ

ることにより、膀胱を温存しながら根治が期待できる。しかし、MIBCに関してはTURBTでは根治は期待できないことが多く、標準治療は根治的膀胱全摘除術 (RC: radical cystectomy) になる。

これまでMIBCはRC単独では約50%が再発¹⁾、予後不良な疾患とされてきたが、周術期化学療法や術式の進歩により、MIBCの予後は改善されてきている。また近年、再発や転移をきたした場合でも、従来の抗癌化学療法に加え、免疫チェックポイント阻害薬であるPembrolizumabやAvelumab、抗体薬物複合体のEnfortumab Vedotinが登場し、転移性膀胱癌の予後も改善されている。

責任著者: 安部怜樹

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

大分大学医学部 腎泌尿器外科学講座

E-mail: abesatoki0326@oita-u.ac.jp

しかし、それでも転移性膀胱癌の予後は依然として良好とは言えず²⁾、再発をきたすか否かが予後に直結する。

近年、癌の病勢を反映する血球バイオマーカーとして、CRPやneutrophil-to-lymphocyte rate (NLR), platelet-to-lymphocyte (PLR) などが注目されており、血液検査で簡便に測定できることから、様々な癌腫の予後予測や化学療法の効果予測因子として用いられている。

目的

今回、我々は当院におけるMIBCに対するRCの治療成績と再発リスク因子を明らかにすることを目的に検討を行った。

対象と方法

2011年1月から2022年12月までに当院で146例にRCを施行しており、そのうちNMIBC症例や他癌腫の膀胱浸潤症例、透析患者に発生した腎盂・尿管癌症例などを除き、MIBCに対してRCを施行した102例について後方視的に検討を行った。

治療成績のうち、全生存期間 (OS : overall survival) や癌特異的生存期間 (CSS : cancer specific survival), 無再発生存期間 (RFS : recurrence free survival) に関しては、Log-rank検定を用いて評価を行った。また、再発の定義は局所再発と遠隔転移とし、Cox比例ハザードモデルを用いて再発リスク因子について単変量および多変量解析を行った。結果はハザード比 (HR : hazard ratio) と95%信頼区間 (CI : confidence interval) で示し、統計学的有意差は p 値 <0.05 とした。統計解析は統計ソフトEZRを用いて行った。

結果

年齢中央値は70歳 (29-95) であり、男性が72例 (70.6 %), 女性が30例 (29.4 %), 97例 (95.1 %) がperformance status 1以下であり、喫煙歴を有する症例は60例 (58.8 %) であった。組織型は55例 (53.9 %) がsubtypeのない尿路上皮癌であるpure urothelial carcinoma (UC), 37

例 (36.3 %) がdifferentiationを含めたsubtype UC, 10例 (9.8 %) が尿路上皮癌ではなく扁平上皮癌や小細胞癌などのnon UCであった。術前の血液検査結果は表1に示す。

術前補助化学療法 (NAC : neoadjuvant chemotherapy) は、45例 (44.1 %) にGC療法 (Gemcitabine, Cisplatin) が施行されており、術式は開腹膀胱全摘除術 (ORC : open radical cystectomy) が31例 (30.4 %), 腹腔鏡下膀胱全摘除術 (LRC : laparoscopic radical cystectomy) が37例 (36.3 %), ロボット支援腹腔鏡下膀胱全摘除術 (RARC : robot assisted laparoscopic radical cystectomy) が34例 (33.3 %) であった。尿路変向に関しては、回腸導管造設術が64例 (62.7 %), 尿管皮膚瘻造設術が36例 (35.3 %), その他2例 (2.0 %) であった。手術時間中央値は563分 (282-856), 郭清したリンパ節個数は中央値で23個 (0-69) であった。術後3ヵ月以内の合併症に関しては、25例 (24.5 %) にClavien-Dindo分類Ⅲ以上を認め、その内訳は腸閉塞7例, 創感染4例, 尿路感染6例, 骨盤内膿瘍4例, その他8例であった。また、術後補助化学療法 (AC : adjuvant chemotherapy) は21例 (20.6 %) に施行されており、GC療法12例, Nivolumab4例, TG療法 (Paclitaxel, Carboplatin) 3例, PCG療法 (Paclitaxel, Carboplatin, Gemcitabine) 1例, そしてGemcitabineとPaclitaxelの併用が1例であった (表2)。

術後の病理結果は、pT3以上が55例 (53.9 %), pN陽性が31例 (30.4 %), リンパ脈管侵襲 (LVI : lymphovascular invasion) 陽性は45例 (44.1 %), そして切除断端 (RM : resection margin) 陽性は11例 (10.8 %) であった (表3)。術後の再発率は38.2 %であり、再発部位は局所8例 (7.8 %), リンパ節18例 (17.6 %), 肺13例 (12.7 %), 肝6例 (5.9 %), 骨4例 (3.9 %), その他の臓器が10例 (9.8 %) であった (表4)。

表1. 患者背景

		N=102
年齢 (歳) ,median		70 (29-95)
性別,N (%)	男性	72 (70.6)
	女性	30 (29.4)
BMI,median		22.4 (15-31.3)
performance status,N (%)	≤1	97 (95.1)
	≥2	5 (4.9)
喫煙歴,N (%)	有	60 (58.8)
	無	42 (41.2)
組織型,N (%)	pure UC	55 (53.9)
	subtype UC	37 (36.3)
	non UC	10 (9.8)
尿細胞診,N (%)	≥Class3b	68 (66.7)
	≤Class3a	34 (33.3)
Hb (g/dL) ,median		11.8 (8.0-15.0)
Alb (g/dL) ,median		3.84 (2.25-4.71)
Cre (mg/dL) ,median		0.95 (0.43-8.63)
CRP (mg/dL) ,median		0.16 (0.01-9.95)
NLR,median		2.45 (0.78-13.5)

表2. 周術期補助化学療法と手術結果

		N=102
NAC,N (%)	有	45 (44.1)
	無	57 (55.9)
術式,N (%)	ORC	31 (30.4)
	LRC	37 (36.3)
	RARC	34 (33.3)
尿路変向,N (%)	尿管皮膚瘻造設	36 (35.3)
	回腸導管造設	64 (62.7)
	新膀胱造設	0 (0)
	透析患者 (無尿)	2 (2.0)
手術時間 (分) ,median		563 (282-856)
リンパ節郭清数 (個) ,median		23 (0-69)
合併症 (Clavien-Dindo ≥Ⅲa) ,N (%)		25 (24.5)
入院期間 (日) ,median		33.5 (12-102)
AC,N (%)	有	21 (20.6)
	無	81 (79.4)

表3. 術後病理結果

		N=102
pT stage,N (%)	≤pT2	47 (46.1)
	≥pT3	55 (53.9)
Grade,N (%)	Low	19 (18.6)
	High	83 (81.4)
Concomitant CIS,N (%)	有	14 (13.7)
	無	88 (86.3)
pN,N (%)	Positive	31 (30.4)
	Negative	71 (69.6)
LVI,N (%)	Positive	45 (44.1)
	Negative	57 (55.9)
RM,N (%)	Positive	11 (10.8)
	Negative	91 (89.2)

表4. 再発率と再発部位

	N=102
再発,N (%)	39 (38.2)
局所	8 (7.8)
リンパ節	18 (17.6)
肺	13 (12.7)
肝	6 (5.9)
骨	4 (3.9)
その他	10 (9.8)

図1. 全生存期間, 癌特異的生存期間, 無再発生存期間

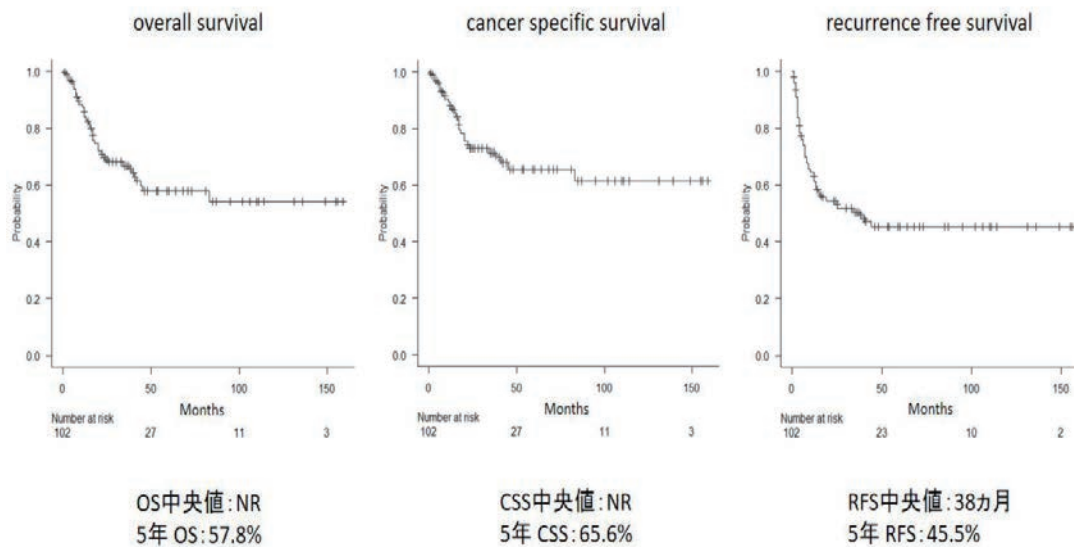
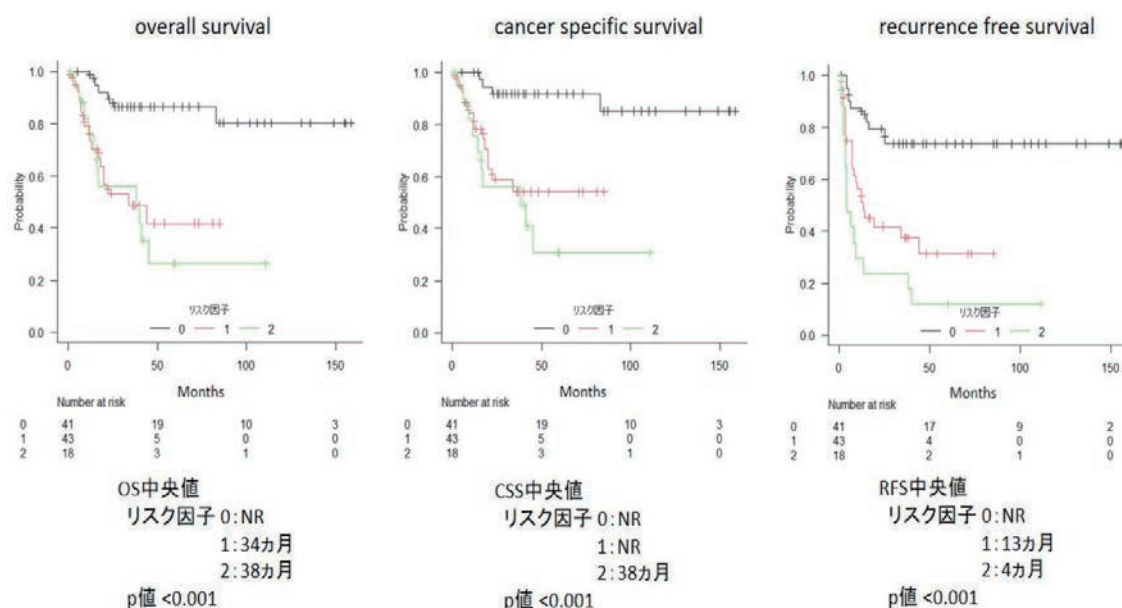


図2. 再発リスク因子の単変量および多変量解析

RFS	Cox比例ハザードモデル	Univariate analysis		Multivariate analysis	
		HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
年齢(歳)	≥75 v.s. <75	0.65(0.32-1.34)	0.25		
性別	男性 v.s. 女性	0.61(0.32-1.16)	0.13		
Alb(g/dL)	<4.0 v.s. ≥4.0	1.74(0.88-3.43)	0.11		
NLR	≥3.0 v.s. <3.0	2.81(1.49-5.30)	0.001	2.89(1.49-5.58)	0.002
組織型	pure UC v.s. subtype, non UC	1.56(0.83-2.93)	0.17		
NAC	有 v.s. 無	1.31(0.69-2.45)	0.40		
pT	≥T3 v.s. ≤T2	3.65(1.77-7.54)	<0.001	1.53(0.64-3.70)	0.34
pN	positive v.s. negative	3.17(1.68-5.98)	<0.001	1.99(0.95-4.19)	0.07
LVI	positive v.s. negative	3.55(1.81-6.95)	<0.001	2.13(1.02-4.43)	0.04
RM	positive v.s. negative	3.01(1.32-6.88)	0.009	1.97(0.78-4.94)	0.15

図3. リスク因子数別の全生存期間, 癌特異的生存期間, 無再発生存期間



OS, CSS中央値は未到達 (NR: not reach) であり, RFS中央値は38ヵ月であった。また, 5年間のOS, CSS, RFSは, それぞれ57.8%, 65.6%, 45.5%であった (図1)。再発リスク因子をCox比例ハザードモデルで単変量および多変量解析をしたところ, 再発と有意に相関する因子は, 術前のNLR高値 (HR: 2.89, 95% CI: 1.49-5.58, p値: 0.002) と術後の病理結果でLVI陽性 (HR: 2.13, 95% CI: 1.02-4.43, p値: 0.04) であった (図2)。NLR高値とLVI陽性をリスク因子として, リスク因子の個数別にRFSやCSS, OSについて検討したところ, RFSに関しては, リスク因子0個がNR, 1個が13ヵ月, 2個が4ヵ月と, リスク因子が増えるにつれて有意に不良となり (p値: <0.001), CSSやOSもリスク因子が多いほど, 不良な結果となった (p値: <0.001) (図3)。

考察

本邦において膀胱癌罹患率は10万人あたり18.5人で, 推定罹患数は23383人とされている³⁾。膀胱癌のうち約70%はNMIBCであり, TURBTやBCG, 抗癌剤の膀胱内注入療法によって根治が期待である。しかし, 膀胱癌の約25%はMIBCであり, またNMIBCの10-20%はMIBCに進展する

とされており⁴⁾, MIBCはTURBTや膀胱内注入療法では根治は期待できない。MIBCに対する標準治療はRCであるが, 侵襲の高い手術であり, また尿路変向を行うため, 多くの症例はストマ管理が必要となることから, QOLが著しく低下する。そのような背景もあり, 近年は特に高齢者や合併症の多い患者, RCを拒否する患者においては, 膀胱温存療法も治療選択の一つとなっている。膀胱温存療法とRCの間で, 5年生存率に差はないとする報告⁵⁾もあるが, 現時点ではまだエビデンスレベルは高くなく, RCを行うことが標準である。

以前はMIBCの5年生存率は50%と予後不良な疾患とされていた⁶⁾が, 周術期補助化学療法の進歩により, 生存率は改善されてきている。NACを施行する方が予後は延長することが明らかとなり⁷⁾, 本邦ではこれまで主にGC療法をNACの標準治療として行ってきた。近年, VESPER試験によって, GC療法と比較的してdose dense MVAC療法 (Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, Cisplatin) が有意に無増悪生存期間 (PFS: progression free survival) やOSを延長させたことが証明され⁸⁾, 当院でも2023年5月よりNACにdose dense MVAC療法を導入している。また, ACに関してもCheckMate274試験によって, 再

発率が高い症例において、プラセボと比較して免疫チェックポイント阻害薬であるNivolumabが有意に無病生存期間（DFS：disease free survival）を延長させた⁹⁾ ことを受け、本邦では2022年3月に尿路上皮癌のACとしてNivolumabが承認され、当院でも2022年5月より導入している。術式に関しては、低侵襲手術としてRARCが本邦で2018年2月に保険収載され、当院でも導入している。RAZOR試験において、2年非再発生存率やGrade3以上の合併症がRARCとORCで同等とされ、輸血率や在院日数がRARCに優位性があると報告された¹⁰⁾ ため、現在はMIBCに対しては有効性や安全性も踏まえ、RARCが標準術式となっている。

周術期補助化学療法や術式の発展により、MIBCの予後は改善されてきており、本研究でも他の報告と同等の治療成績である¹¹⁾。しかし、再発をきたした場合は、依然として予後不良な転帰をたどる。局所再発の頻度は5～9%とされており¹²⁾、多くは2年以内に起こる。また、遠隔転移の80～90%は3年以内、特に2年以内にきたすことが多い¹³⁾とされている。本研究でも局所再発率は7.8%と、これまでの報告と同等の結果であり、局所再発、遠隔転移ともに多くは3年以内に起こっていた。MIBCに対するRC後の再発リスク因子についてはこれまで様々な報告があり、再発リスク因子として、年齢やpT Stage, pN Stage, LVI陽性、RM陽性、NACやACの有無、郭清リンパ節個数が挙げられている¹⁴⁾⁻¹⁵⁾。LVIに関しては、微小転移を反映しているとも言われており、65個の研究をまとめたメタアナリシスでもLVIは予後不良と強い相関があると結論づけている¹⁶⁾。

NLRは様々な癌腫の予後予測因子や化学療法の効果予測因子として利用されている。その根拠として、癌細胞から放出されるIL-6やIL-1, TNFにより好中球や単球、血小板が上昇し、また、IL-6やTGF- β , PGE2が放出されることにより、制御性T細胞（Treg cell）や骨髓由来免疫抑制細胞（MDSC：myeloid-derived suppressor cell）が増加し、それによりリンパ球が減少する。よっ

て、癌の病勢が進行するほど、好中球が増加し、リンパ球が減少することにより、NLRは高値となる。膀胱癌に対するRC後の再発リスク因子としての血球バイオマーカーとしてNLRが有用であるとこれまで複数の報告があり、そのシステムティックレビューにて、術前のNLRが高値なほど、再発をきたしやすいと報告されている¹⁷⁾。

RC後の経過観察の重要な目的は再発の早期発見であるが、現在までにRC後に再発を早期発見することにより生存率や生存期間の延長が得られることを示した前向き研究はない¹⁸⁾。しかし、免疫チェックポイント阻害薬や抗体薬物複合体の登場により、再発の早期発見の意義は今後高まる可能性があり、特に再発のリスクが高い症例は厳重な経過観察が必要である。

本研究のLimitationは単施設での研究であること、後方視的検討であること、症例数が少ないことなどが挙げられ、今後も症例を蓄積していく必要がある。

結語

当院におけるMIBCに対するRC後の治療成績や再発リスク因子について検討を行った。当院でのRC後の治療成績はこれまでの報告と同等であった。術前のNLR高値や術後の病理結果でLVI陽性の症例は再発をきたしやすく、そのような症例は周術期補助化学療法を含めた集学的治療や厳重な経過観察が必要である。

参考文献：

- 1) Rudzinski JK, Basappa NS, et al. Perioperative chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2015 ; 9 : 249-54.
- 2) 公益財団法人 がん研究振興財団 がんの統計 2023 p29-34
- 3) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（全国がん登録）（2023年3月参照）
- 4) Apolo AB, Kim JW, et al. Examining the management of muscle-invasive bladder cancer by medical oncologists in the United States. *Urologic oncology*. 2014 Jul;32(5);637-44.

- 5) Kulkarni GS, Hermanns T, et al. Propensity Score Analysis of Radical Cystectomy Versus Bladder-Sparing Trimodal Therapy in the Setting of a Multidisciplinary Bladder Cancer Clinic. *J Clin Oncol* 35 : 2299-2305, 2017.
- 6) Stein JP, Lieskovsky G, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer : long-term results in 1054 patients. *J Clin Oncol* 19 : 666-675, 2001.
- 7) H. Barton Grossman, Ronald B Natale, et al. Neoadjuvant Chemotherapy plus Cystectomy Compared with Cystectomy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 859-66.
- 8) Christian Pfister, Gwenaelle Gravis, et al. Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients With Nonmetastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer : Results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial. *J Clin Oncol* (2022) 40 : 2013-2022.
- 9) D.F. Bajorin, J.A. Witjes, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2021 ; 384 : 2102-14.
- 10) Parekh DJ, Reis IM, et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR) : an open-label, randomized, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 391 : 2525-2536, 2018.
- 11) Gareth Griffiths, Reginald Hall, et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011 Jun 01;29(16):2171-7.
- 12) Soukup V, Babjuk M, et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer : a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 62 : 290-302, 2012.
- 13) Nieuwenhuijzen JA, De Vries RR, et al : Follow-up after cystectomy : regularly scheduled, risk adjusted, or symptom guided ? Patterns of recurrence, relapse presentation, and survival after cystectomy. *Eur J Surg Oncol* 40 : 1677-1685, 2014.
- 14) Vladimir Novotny, Michael Froehner, et al. Risk stratification for locoregional recurrence after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *World J Urol* (2015) 33 : 1753-1761.
- 15) Luca Boeri, Matteo Soligo, et al. Clinical predictors and survival outcome of patients receiving suboptimal neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: a single-center experience. *World Journal of Urology* (2019) 37 : 2409-2418.
- 16) Andrea Mari, Shoji Kimura, et al. A systematic review and meta-analysis of lymphovascular invasion in patients treated with radical cystectomy for bladder cancer. *Urologic Oncology : Seminars and Original Investigations* 36 (2018) 293-305.
- 17) Heidemarie Ofner, Ekaterina Laukhtina, et al. Blood-Based Biomarkers as Prognostic Factors of Recurrent Disease after Radical Cystectomy : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 5846
- 18) Zuiverloon TCM, Van Kessel KEM, et al. Recommendations for follow-up of muscle-invasive bladder cancer patients : A consensus by the international bladder cancer network. *Urol Oncol* 36 : 423-431, 2018.

大分大学医学部附属病院の遺伝子診療室における 遺伝カウンセリングの取り組みと課題

塚谷 延枝 (つかたに のぶえ)¹⁾・島田 祐美 (しまだ ゆみ)^{1) 2)} *・川野奈々江 (かわの ななえ)^{1) 2)}
井上 真紀 (いのうえ まさのり)^{1) 2)}・甲斐健太郎 (かい けんたろう)^{1) 3)}・西田 正和 (にしだ まさかず)^{1) 3)}
中村憲一郎 (なかむら けんいちろう)^{1) 4)}・井原 健二 (いはら けんじ)^{1) 2)} *

1) 大分大学医学部附属病院 遺伝子診療室

2) 大分大学医学部 小児科学講座

3) 大分大学医学部 産科婦人科学講座

4) 大分大学医学部 神経内科学講座

*大分県医師会員

要旨

大分大学医学部附属病院の遺伝子診療室は、2014年に遺伝カウンセリング部門として発足し10年が経過した。110名が受診し、受診者は増加傾向にある。周産期、小児期、成人期、腫瘍領域にわたり、広範かつ多様な疾患や遺伝に関する相談があり、特に2020年からは遺伝性乳癌卵巣癌やがんゲノム医療の二次的所見に関する腫瘍領域の相談が急増し、全体の約3割と最多となった。遺伝子診療室は、臨床遺伝専門医の育成、認定遺伝カウンセラー®の配置、遺伝学的検査実施体制の充実に取り組み、多様化かつ複雑化する遺伝カウンセリングのニーズに対応してきた。今後は、ゲノム医療の発展に備えた遺伝/ゲノム医療連携体制の構築が重要であり、その基盤となる人材育成は最重要課題である。各専門領域の臨床遺伝専門医の育成、認定遺伝カウンセラー®の増員、大分県の遺伝カウンセリングの普及・人材育成を通したネットワークの構築において中心的な役割を担う必要がある。

I. はじめに

近年、遺伝/ゲノム医療の急速な発展に伴い、一人ひとりのゲノム情報に基づいた個別化医療が保険診療に導入され始めている。腫瘍領域では、第3期がん対策推進基本計画においてがんゲノム医療が施策の柱となり¹⁾、国家プロジェクトとして推進されている。2019年6月に数百種類の遺伝子を一度に解析するがん遺伝子パネル検査が保険収載され、がんゲノム医療が保険診療の下、全国一斉に開始された。2024年4月までに76,254件のがん遺伝子パネル検査が実施され、年々、実施件

数は増加している²⁾。また、ポリADPリボースポリメラーゼ (poly ADPribose polymerase : PARP) 阻害薬に対するコンパニオン診断薬として *BRCA1/2* 遺伝学的検査が保険適用となり、乳癌や卵巣癌、前立腺癌、膵癌の治療薬の選択肢が増えた。さらに、2020年4月には、乳癌、卵巣癌・卵管癌・腹膜癌の既発症者に対して、遺伝性乳癌卵巣癌 (hereditary breast and ovarian cancer : HBOC) の確定診断目的の *BRCA1/2* 遺伝学的検査と遺伝カウンセリング、HBOC診断後のサーベイランス、乳癌・卵巣癌のリスク低減手術が保険適用となり、遺伝学的検査を受ける患者が増加している^{3) 4)}。現在、がんと難病等の撲滅を目指して、「全ゲノム解析等実行計画2022」が進行中であり⁵⁾、

責任著者：井原健二

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

大分大学医学部 小児科学講座

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

ゲノム医療は確実に発展・拡大し、その可能性に期待が寄せられている。

一方で、遺伝学的検査等で得られる遺伝情報は、生涯変化しないこと、疾患の罹患を予測しうること、血縁者間で一部共有されていること、あいまい性が内在していること等の特性があり、遺伝学的検査およびその結果に基づいてなされる診断を行う際にはこれらの特性を十分考慮する必要がある⁶⁾。必要に応じて適切な時期に遺伝カウンセリングを実施し、自律的選択が可能となるような心理的社会的支援が重要である。遺伝カウンセリングとは、疾患の遺伝学的関与について、その医学的影響、心理学的影響および家族への影響を人々が理解し、それに適応していくことを助けるプロセスである。このプロセスには、1) 疾患の発生および再発の可能性を評価するための家族歴および病歴の解釈、2) 遺伝現象、検査、マネジメント、予防、資源および研究についての教育、3) インフォームド・チョイス（十分な情報を得た上での自律的選択）、およびリスクや状況への適応を促進するためのカウンセリング、などが含まれる⁶⁾。遺伝／ゲノム医療の急速な発展に伴い、遺伝カウンセリングのニーズは高まるとともに、多様化かつ高度、複雑化している。

大分大学医学部附属病院の遺伝子診療室は、2013年に母体血を用いた非侵襲性出生前遺伝学的検査（non-invasive prenatal genetic testing :

NIPT）が臨床研究としてわが国に導入された際⁷⁾、大分県内でも遺伝カウンセリングのニーズに対応して、2014年2月に遺伝カウンセリング部門として発足した。遺伝子診療室は、産科婦人科および内科に遺伝外来を開設し、診療を開始し、間もなく小児科に遺伝外来が開設された。2017年3月には担当医が不在となり産科婦人科の遺伝外来を一時休止したが、小児科および内科の遺伝外来は継続し、2019年に脳神経内科、続いて腫瘍・周産期領域の遺伝カウンセリングを専門とした産科婦人科遺伝外来が開設された。NIPTについては、全国的なNIPT実施体制の整備の後⁷⁾、2022年8月より新設したNIPT外来にて基幹施設として診療を再開した。2024年4月現在、遺伝子診療室のスタッフは、臨床遺伝専門医7名（兼任）と認定遺伝カウンセラー[®] 1名（専任）、臨床遺伝専門医専攻医9名であり、院内外から寄せられる遺伝に関する相談に対応している（図1）。2019年からは、がんゲノム医療における二次的所見への対応やHBOC診療における遺伝カウンセリングについても対応している。しかしながら、近年の遺伝／ゲノム医療の発展と遺伝学的検査の急速な日常診療への導入に伴い、クライアントである患者やその家族が抱える遺伝的な課題やニーズも多様化かつ複雑化しており、その対応に困難を感じる場面も少なくない。

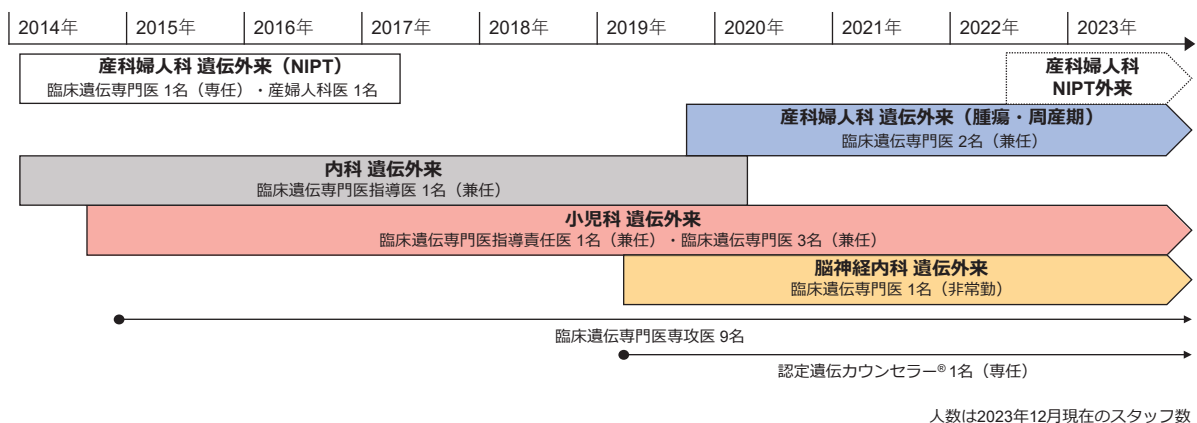


図1. 遺伝子診療室の遺伝外来の運用状況と遺伝カウンセリングスタッフ
NIPT : non-invasive prenatal genetic testing 非侵襲性出生前遺伝学的検査

II. 目的

本研究では、大分大学医学部附属病院の遺伝子診療室発足から10年間の取り組みと診療実績をまとめ、現状と課題を明らかにする。そして、ゲノム医療時代のニーズに応じたより質の高い遺伝／ゲノム医療体制の構築を目指して、取り組むべき課題を検討し、提案する。

III. 方法

1. 対象

遺伝子診療室が発足した2014年2月1日から2023年12月31日までの約10年間に、大分大学医学部附属病院の遺伝子診療室の小児科、産科婦人科、脳神経内科、内科の遺伝外来を受診し、遺伝カウンセリングを受けた患者とその家族を調査対象とした。

2. 調査項目

調査項目は、遺伝外来初診者数、疾患名（疾患分類）、癌種、紹介元、遺伝カウンセリングの経緯、相談内容（確定診断・保因者診断・発症前診断・出生前診断、診断後の対策、心理支援、血縁者への対応等）、転帰（治療選択、意思決定の内容等）を診療録から抽出した。疾患分類は、遺伝

カウンセリングマニュアル（改訂第3版）⁸⁾ の分類を参考にした。NIPTは、産科婦人科のNIPT外来で実施しているため、調査対象から除外した。また、遺伝子診療室における遺伝カウンセリングの概要と取り組みを抽出した。

3. 倫理的配慮

本調査は大分大学医学部倫理委員会の承認を得た（承認番号2726）。

IV. 結果

1. 遺伝子診療室における遺伝カウンセリングの概要

図2に遺伝子診療室における遺伝カウンセリングの流れを示す。遺伝カウンセリングの予約は完全予約制であるが、医療機関からの紹介は必須ではない。予約は、院内の診療科や医療機関等からの紹介の際にもクライアントから遺伝子診療室へ直接連絡し、認定遺伝カウンセラー[®]が相談内容を確認し、遺伝外来担当医と打ち合わせ、日程調整を行っている。遺伝カウンセリングは、原則として自由診療であり、遺伝カウンセリング後は必要に応じて各診療科や医療機関等と連携しながらフォローアップを行っている（図2）。

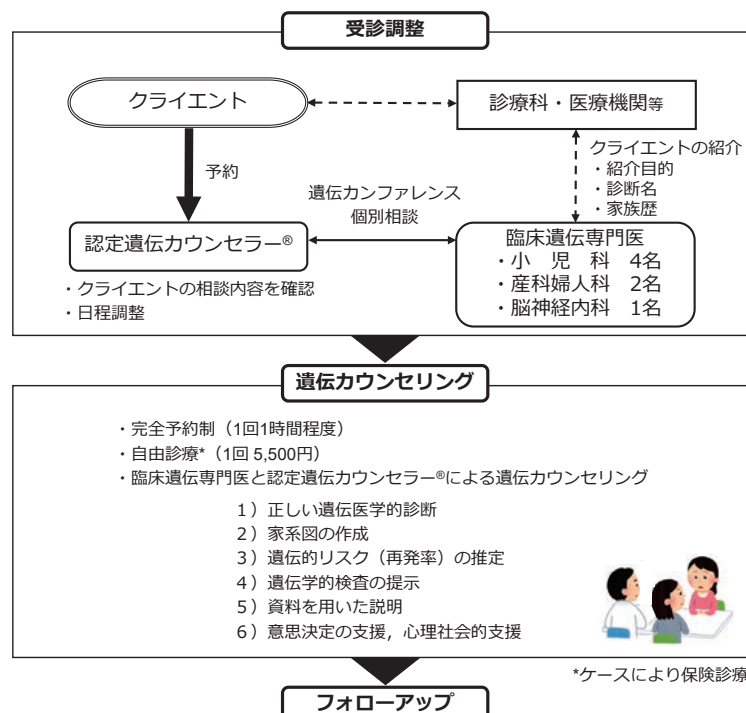


図2. 遺伝子診療室における遺伝カウンセリングの流れ（2023年12月現在）

図3に当院における遺伝カウンセリング体制を示す。当院では、患者に対する遺伝性疾患の診断や治療等は、各診療科において実施されており、さらに遺伝に関する相談や血縁者への対応や保因者診断、発症前診断等の倫理的問題を有する相談に関する遺伝カウンセリングは遺伝子診療室の複数のスタッフで対応している（図3）。ただし、各診療科の対応が難しい場合は、患者とその家族が適切に遺伝カウンセリングを受けられるようなサポートを積極的に行っている。

2. 診療実績

1) 初診者数の年次推移（図4）

図4に初診者数の年次推移を示す。約10年間で110名が遺伝外来を受診していた。各遺伝外来の内訳は、小児科66名（60.0%）、産科婦人科31名（28.2%）、脳神経内科11名（10.0%）、内科2名（1.8%）であった。2014年に発足以降、年々、受診者数は増加傾向にあった（図4）。現在の小児科、産科婦人科、脳神経内科の外来診療体制になった2020年以降は64名が受診しており、小児科が23名（35.9%）、産科婦人科が31名（48.4%）、脳神経内科が10名（15.6%）であった。

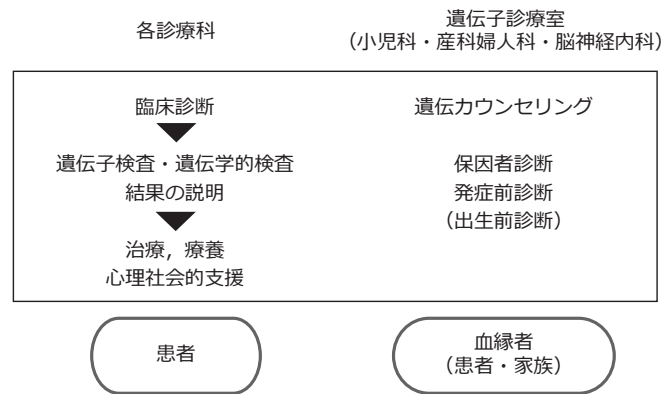
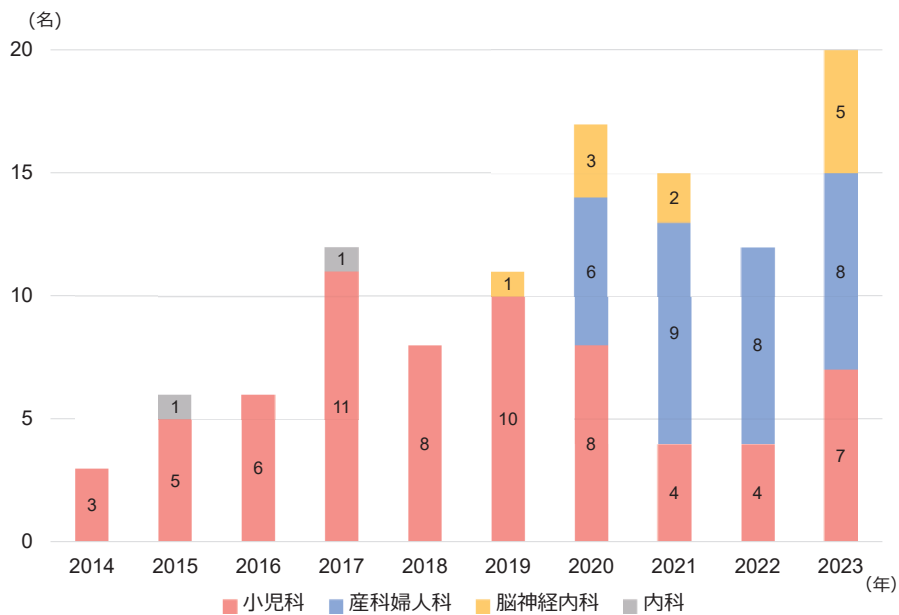


図3. 当院における遺伝カウンセリング体制



n=110

図4. 遺伝外来における初診者数の年次推移

2) 疾患分類 (表1, 2)

表1に各遺伝外来における遺伝カウンセリングで取り扱った疾患分類(疑いを含む)について示す。小児科遺伝外来では、筋疾患に関する相談が11件(16.7%)と最も多く、次に染色体異常、代謝疾患と続き、対応した疾患は多岐にわたっていた。その中でもデュシェンヌ型/ベッカー型筋ジストロフィーに関連した相談が9件(13.6%)と最も多かった。主な相談内容は、親が児のデュシェンヌ型筋ジストロフィー診断後に将来への不安を抱えて相談するケースが2件、母や母の同胞が保因者診断を希望して受診するケースが7件であった。保因者診断に関する相談は、2015年に1件、2020年以降は毎年1-2件の相談があった。7名の内、6名が保因者診断を受けた。

遺伝性難聴に関する相談は耳鼻咽喉科・頭頸部外科からの紹介で6件(9.1%)、遺伝性出血性毛

細血管拡張症に関する相談は放射線科からの紹介で2件、耳鼻咽喉科・頭頸部外科から1件、他院神経内科から1件の計4件(6.1%)であった。

産科婦人科遺伝外来では、腫瘍に関する相談が最も多く、29件(93.5%)であった。その中でもHBOCについて18件(62.1%)、がん遺伝子パネル検査の二次的所見について8件(27.6%)であった。

脳神経内科遺伝外来では、神経疾患に関する相談が最も多く、5件(45.5%)であった。脊髄小脳変性症に関する相談では、発端者が結婚前の子どもへ遺伝の可能性について伝えることに悩み来談されたケース、一方、家族歴があるクライアントが家族間の遺伝に関する情報共有がないまま、自身の結婚や妊娠・出産に際して発症前診断を希望されて来談されたケースもあった。

表1. 各遺伝外来における遺伝カウンセリングで取り扱った疾患分類(疑いを含む) n=110

遺伝外来 合計件数 (%)	疾患分類	件数 (件)	%	内訳: 疾患名等 (件)
小児科 66件 (60.0%)	筋疾患	11	16.7	デュシェンヌ型/ベッカー型筋ジストロフィー (9) ミトコンドリア脳筋症 (1) 慢性進行性外眼筋麻痺 (1)
	染色体異常	9	13.6	性染色体異常症候群 (4) 染色体構造異常症 (3) 均衡型相互転座 (2)
	代謝疾患	8	12.1	ファブリー病 (5) シトルリン血症1型 (1) アルカプトン尿症 (1) オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 (1)
	神経疾患	6	9.1	脊髄小脳変性症 (2) X連鎖性水頭症 (2) 痙性対麻痺 (1) 神経疾患の家族歴 (1)
	腫瘍	6	9.1	がん遺伝子パネル検査二次的所見 (3) リンチ症候群 (1) フォン・ヒッペル・リンドウ病 (1) カウデン症候群 (1)
	遺伝性難聴	6	9.1	遺伝性難聴 (6)
	皮膚疾患	5	7.6	基底細胞母斑症候群 (4) 家族性黒色表皮腫 (1)
	循環器・呼吸器疾患	4	6.1	遺伝性出血性毛細血管拡張症 (4)
	血液・凝固・免疫不全	3	4.5	プロテインC欠乏症 (1) プロテインS欠乏症 (1) 家族性地中海熱 (1)
	骨・結合組織疾患	2	3.0	先天性脊椎骨端異形成症 (1), ロイス・ディーツ症候群 (1)
	内分泌疾患	2	3.0	21-水酸化酵素欠損症 (2)
	妊娠に関連した遺伝カウンセリング	2	3.0	出生前診断 (1) 近親結婚 (1)
	その他	2	3.0	突然死の家族歴 (2)
	腫瘍	29	93.5	遺伝性乳癌卵巣癌 (18) がん遺伝子パネル検査二次的所見 (8) リンチ症候群 (3)
産科婦人科 31件 (28.2%)	妊娠に関連した遺伝カウンセリング	2	6.5	流産・死産 (2)
脳神経内科 11件 (10.0%)	神経疾患	5	45.5	脊髄小脳変性症 (3) 球脊髄性筋萎縮症 (2)
	筋疾患	3	27.3	ミトコンドリア脳筋症 (2) 筋強直性ジストロフィー (1)
	循環器・呼吸器疾患	2	18.2	血管型エーラス・ダンロス症候群 (1) パート・ホッグ・デュベ症候群 (1)
内科 2件 (1.8%)	代謝疾患	1	9.1	ファブリー病 (1)
	神経疾患	1	50.0	球脊髄性筋萎縮症 (1)
	皮膚疾患	1	50.0	ウェルナー症候群 (1)

表2に遺伝外来における遺伝カウンセリングで取り扱った疾患分類（疑いを含む）を示す。腫瘍に関する相談が最も多く、35件（31.8%）であっ

た。次に、筋疾患が14件（12.7%）、神経疾患が12件（10.9%）と続き、対応した疾患は多岐にわたっていた。

表2. 遺伝外来における遺伝カウンセリングで取り扱った疾患分類（疑いを含む） n=110

疾患分類	件数 (件)	%	内訳：疾患名等 (件)
腫瘍	35	31.8	遺伝性乳癌卵巣癌 (18) がん遺伝子パネル検査二次的所見 (11) リンチ症候群 (4) フォン・ヒッペル・リンドウ病 (1) カウデン症候群 (1)
筋疾患	14	12.7	デュシェンヌ型/ベッカー型筋ジストロフィー (9) ミトコンドリア脳筋症 (3) 筋強直性ジストロフィー (1) 慢性進行性外眼筋麻痺 (1)
神経疾患	12	10.9	脊髄小脳変性症 (5) 球脊髄性筋萎縮症 (3) X連鎖性水頭症 (2) 痙性対麻痺 (1) 神経疾患の家族歴 (1)
代謝疾患	9	8.2	ファブリー病 (6) シトルリン血症1型 (1) アルカプトン尿症 (1) オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 (1)
染色体異常	9	8.2	性染色体異常症候群 (4) 染色体構造異常症 (3) 均衡型相互転座 (2)
遺伝性難聴	6	5.5	遺伝性難聴 (6)
循環器・呼吸器疾患	6	5.5	遺伝性出血性毛細血管拡張症 (4) 血管型エーラス・ダンロス症候群 (1) バート・ホッグ・デューベ症候群 (1)
皮膚疾患	6	5.5	基底細胞母斑症候群 (4) 家族性黒色表皮腫 (1) ウェルナー症候群 (1)
妊娠に関連した遺伝カウンセリング	4	3.6	流産・死産 (2) 出生前診断 (1) 近親結婚 (1)
血液・凝固・免疫不全	3	2.7	プロテインC欠乏症 (1) プロテインS欠乏症 (1) 家族性地中海熱 (1)
骨・結合組織疾患	2	1.8	先天性脊椎骨端異形成症 (1) ロイス・ディーツ症候群 (1)
内分泌疾患	2	1.8	21-水酸化酵素欠損症 (2)
その他	2	1.8	突然死の家族歴 (2)

3) 疾患分類の年次推移 (図5, 表3)

図5に遺伝外来における遺伝カウンセリングで取り扱った疾患分類（疑いを含む）の年次推移を示す。腫瘍に関する相談は、2018年に初めて相談を受けて以降、2020年には8件と急増し、年間受診者数の約5割を占めるようになった。特に、HBOCに関する相談は18件（51.4%）と最多であり、続いてがん遺伝子パネル検査の二次的所見に関する相談が11件（31.4%）であった（表2）。HBOCに関する相談の内訳は、乳癌患者がHBOC鑑別診断目的にBRCA1/2遺伝学的検査を受けるかどうかについて検査受検前に相談したケースが6件、乳癌患者がHBOCと診断された後にリスク低減卵管卵巣摘出術（risk reducing salpingo-oophorectomy：RRSO）を含む対策や血縁者の対応について相談したケースが6件、膵癌患者がコンパニオン診断目的で受検したBRCA1/2遺伝学

的検査にて陽性となって紹介されたケースが1件、50%の遺伝的リスクがある未発症血縁者が発症前診断を希望して受診したケースが5件であった（表3）。さらに、がん遺伝子パネル検査にて二次的所見に関する遺伝カウンセリングに来談された11名の内、二次的所見としてBRCA1/2の病的バリエーションが検出され、HBOCに関する遺伝カウンセリングを受けたのは5名であった。HBOCに関する相談は、がん遺伝子パネル検査の二次的所見に関する相談も合わせると23件（65.7%）であり、HBOCと診断される経緯や遺伝カウンセリング受診のタイミングはさまざまであった（表3）。また、他院乳腺外科から紹介された乳癌既発症のHBOC患者7名は、遺伝カウンセリングを受けて全員がRRSOを選択し、当院にてRRSOを実施した。

表3. 遺伝性乳癌卵巣癌に関する遺伝カウンセリングの内訳 n=23

No.	患者/血縁者	癌種	紹介元	遺伝カウンセリングの経緯	相談内容	相談件数 (件)
1	患者	乳癌	他院	HBOCの鑑別診断 ^{*1}	BRCA1/2 遺伝学的検査の希望	6
2	患者	乳癌	他院	HBOCの鑑別診断 ^{*2}	HBOC確定診断後の遺伝カウンセリング (対策、血縁者への対応等)	6
3	患者	膵癌	院内	コンパニオン診断 ^{*3}	HBOC確定診断後の遺伝カウンセリング (対策、血縁者への対応等)	1
4	血縁者	未発症	院内 他院	血縁者の HBOC確定診断 ^{*4}	発症前診断の希望	5
5	患者	膵癌 前立腺癌 胆嚢癌 直腸癌 肛門管癌	院内	がん遺伝子パネル検査 二次的所見疑い ^{*5}	HBOCの確定診断希望	5

対象：2020年～2023年までに産科婦人科遺伝外来を受診した23名

HBOC：hereditary breast and ovarian cancer 遺伝性乳癌卵巣癌

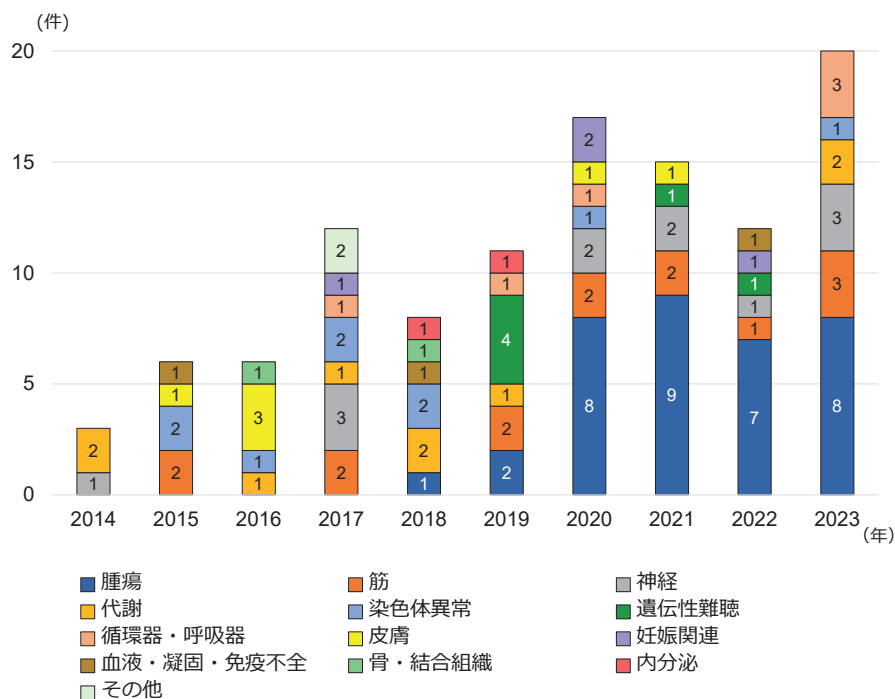
^{*1}：HBOC かどうか診断するための BRCA1/2 遺伝学的検査を希望して検査受検前に来談したケース

^{*2}：HBOC かどうか診断するための BRCA1/2 遺伝学的検査を受検後、HBOCと診断されて来談したケース

^{*3}：PARP 阻害薬の適応判断のための BRCA1/2 遺伝学的検査を受検し、HBOCと診断されて来談したケース

^{*4}：HBOC 家系の 50% at risk にある未発症血縁者が発症前診断を希望して来談したケース

^{*5}：がん遺伝子パネル検査 FoundationOne[®] CDx にて生殖細胞系列変異が疑われるBRCA1/2 病的バリエーションが検出され来談したケース



n=110

図5. 遺伝外来における遺伝カウンセリングで取り扱った疾患分類（疑いを含む）の年次推移

3. 遺伝子診療室の取り組み

当院は、2014年に臨床遺伝専門医認定研修施設に認定されており、臨床遺伝専門医指導責任医の指導の下、これまでに8名の臨床遺伝専門医（小児科5名、産科婦人科2名、脳神経内科1名）を育成してきた。この内、3名は院外の医師である。

現在、小児科4名、産科婦人科5名が研修中であり、大分県の臨床遺伝専門医はさらに増加する見込みである。

2018年には、保険診療での遺伝学的検査実施体制の整備のため、かずさDNA研究所と遺伝学的検査の受託契約を締結した。

2022年には、「ゲノム医療と遺伝について知ろう！～大分大学医学部附属病院の取り組み～」をテーマに一般市民向けの公開講座を開催し、遺伝カウンセリングと遺伝子診療室の役割について地域に知ってもらいながら遺伝／ゲノム医療に対する理解を深める機会を提供した。

V. 考察

NIPTによる遺伝カウンセリングのニーズの高まりを受けて、大分大学医学部附属病院の遺伝子診療室が発足してから10年が経過し、初診者数は年々、増加傾向にある。来談者は、遺伝性疾患の患者やその家族、血縁者など遺伝に関する問題に直面しているすべての健康レベルにある当事者であった。周産期、小児期、成人期、腫瘍領域にわたり、広範かつ多様な疾患や遺伝に関する相談を院内外から受け、遺伝子診療室は、発足以来、大分県の遺伝カウンセリングの窓口として機能している。特に、2020年に急増した腫瘍領域の相談は全体の遺伝カウンセリング件数の約3割と最多となり、その中でもHBOCおよびがん遺伝子パネル検査の二次的所見に関する相談が腫瘍領域の相談の8割以上を占めていた。この急激な増加の背景には、2019年のがん遺伝子パネル検査の保険適用によるがんゲノム医療の開始、2020年のHBOC診療の一部保険診療化が影響していると推測される。他県においても腫瘍領域の遺伝／ゲノム医療の保険診療への導入による環境の変化は、遺伝カウンセリングのニーズに連動し、ニーズに応じた遺伝カウンセリング体制構築が加速している。和歌山県立医科大学附属病院遺伝診療部においても同様に、腫瘍領域のHBOCの診断やPARP阻害薬のコンパニオン診断に関する遺伝カウンセリングが年々倍増しており、2016年の外来開始当初は1件に過ぎなかった腫瘍領域の遺伝カウンセリングが、2020年には28件と増加しており、その要因として2019年からがん遺伝子パネル検査が保険適用になったこと、2020年からHBOCの治療薬の選択が遺伝学的検査を基に行われるコンパニオン診断が保険適用として認められたことが関係して

いると報告されている⁹⁾。

遺伝子診療室が遺伝カウンセリング体制の構築のために取り組んできたこととして、1) 臨床遺伝専門医の育成、2) 認定遺伝カウンセラー[®]の配置、3) 遺伝学的検査実施体制の充実が挙げられる。当院は、2014年12月より臨床遺伝専門医認定研修施設に認定されており、小児科医で臨床遺伝専門医指導責任医の指導の下、これまでに8名の臨床遺伝専門医を大分県に輩出してきた。各遺伝外来の開設当初は、臨床遺伝専門医1名で外来診療を開始したが、2023年12月現在、小児科は4名、産科婦人科は2名体制となり、相談内容に応じて担当する臨床遺伝専門医が決められ、きめ細やかな遺伝カウンセリングを提供することに寄与していると考えられる。また、9名が専攻医として研修中であり、今後も臨床遺伝専門医が育成され、クライアントの多様なニーズに対応することが期待される。

当院は、2018年に大分県で唯一のがんゲノム医療連携病院に指定され、大分県のがんゲノム医療の中心的な役割を担うことになった。がんゲノム医療の開始に伴い、2019年4月より当院で初めて認定遺伝カウンセラー[®]が遺伝子診療室の専任として配置され、臨床遺伝専門医と連携し、二次的所見が認められた患者とその家族の支援を開始した。認定遺伝カウンセラー[®]は、遺伝医療を必要としている患者や家族に適切な遺伝情報や社会の支援体勢等を含むさまざまな情報提供を行い、心理的、社会的サポートを通して当事者の自律的な意思決定を支援する保健医療・専門職である¹⁰⁾。当院では、認定遺伝カウンセラー[®]は、がんゲノム医療外来担当医が二次的所見の開示を行うときから同席し、患者とその家族が二次的所見について正しく理解できるようにかわり、適切な時期に遺伝カウンセリングを受けられるようにサポートを行っている。また、がんゲノム医療を含む遺伝子診療室で担当する遺伝カウンセリングについても全例、臨床遺伝専門医と認定遺伝カウンセラー[®]が連携し、複数の臨床遺伝専門職で対応している。遺伝カウンセリングで扱う内容には、

倫理的・法的・社会的な課題 (ethical, legal and social issues : ELSI) を内包することにも留意し、クライアントの多様な価値観を尊重した支援につながるようチームで対応することが求められる。今後益々、遺伝／ゲノム医療が推進されていく中で、認定遺伝カウンセラー[®]の役割や業務内容は拡大していくことが予測され、診療科横断的に活動できる認定遺伝カウンセラー[®]の強みを活かし、柔軟に対応し、質の高い遺伝／ゲノム医療を患者とその家族へ届けることが重要である。

3つ目は、2018年には、保険診療での遺伝学的検査への対応として、かずさDNA研究所と遺伝学的検査の受託契約を締結し、遺伝カウンセリングの下、運用を開始した。保険適用外の遺伝学的検査や血縁者の保因者診断、発症前診断、がんゲノム医療の二次的所見の確認検査にも利用でき、対応できる遺伝カウンセリングが広がり、多様化する遺伝カウンセリングニーズに対応できた取り組みの1つであると考えられる。

この10年において遺伝子診療室では、ニーズに応じた院内外からの遺伝に関する相談対応を行うために、臨床遺伝専門医の育成、認定遺伝カウンセラー[®]の配置、遺伝学的検査実施体制の充実と遺伝カウンセリング体制の構築・充実に取り組んできた。一方で、今後益々、ゲノム医療が推進されていく中で新たに増えてきた課題もある。

最重要課題として、遺伝／ゲノム医療を実践できる人材育成が挙げられる。大分県では15名の臨床遺伝専門医の内、小児科もしくは産婦人科を基本領域とする臨床遺伝専門医は13名と大多数を占める¹¹⁾。また、当院で臨床遺伝専門医の資格取得のために研修中の専攻医においても小児科もしくは産科婦人科を基本領域とする専門医のみである。全国的にも同様の傾向であるが、遺伝学的検査の普及拡大とともに、内科、外科、耳鼻咽喉科、皮膚科、臨床検査医学等ほとんどの基本領域の医師から臨床遺伝専門医資格を取得する医師が増加している現状も報告されている¹²⁾。当院では、耳鼻咽喉科・頭頸部外科では先天性難聴、放射線科では遺伝性出血性毛細血管拡張症、膠原病内科

では自己炎症性疾患の遺伝学的検査を実施し、大分県の遺伝性疾患の診断・治療・管理において中心的な役割を担っている。また、HBOC等の腫瘍領域や小児神経領域の保因者診断や出生前診断、発症前診断等の遺伝カウンセリングも増加している。医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドラインでは、遺伝カウンセリングに関する基礎知識・技能については、すべての医師が習得しておくことが望ましいと明記されている⁶⁾。遺伝学的検査が正確な診断・治療・予防に不可欠となった今、遺伝情報の持つ特性が人々へ与える影響について理解し、専門のトレーニングを受けた臨床遺伝専門医が各専門領域に育成されることは、患者とその家族に質の高い遺伝／ゲノム医療を提供するとともに、他の医療専門職との協働を強化し、チーム医療としての遺伝／ゲノム医療提供体制の基盤となり、医療の質の向上に寄与することが期待される。

また、認定遺伝カウンセラー[®]は、全国に388名が活動しているが、多くは都市部に集中しており、大分県には1名のみである¹⁰⁾。遺伝カウンセリングは、情報提供だけではなく、患者・被検者等の自律的選択が可能となるような心理的社会的支援が重要であることから、当該疾患の診療経験が豊富な医師と遺伝カウンセリングに習熟した者が協力し、チーム医療として実施することが望ましい⁶⁾。ゲノム医療が推進されていく中で、患者とその家族の歩みに寄り添った支援はこれまで以上に重要であり、非医師の遺伝カウンセリング担当者である認定遺伝カウンセラー[®]を段階的に増員することが必要である。

遺伝カウンセリング体制は、一般診療と同様、一次遺伝相談 (一次遺伝カウンセリング)、二次遺伝カウンセリング、三次遺伝カウンセリングに分類される。一次遺伝相談は、医療施設の一般外来で担当医や看護師等に寄せられる遺伝に関する質問等である。正確な遺伝医学的判断や遺伝学的検査を要する場合、心理社会的支援を要する場合には、二次または三次遺伝カウンセリングへ紹介する。二次遺伝カウンセリングは、大学病院や総

合病院の小児科・産科における遺伝専門外来等で臨床遺伝専門医により行われているものである。三次遺伝カウンセリングは、大学病院の遺伝子診療部等、出生前、小児期、成人期のあらゆる遺伝的問題に対応できるよう、複数の臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー[®]、看護職、心理職等がチームで対応しているものである¹³⁾。当院遺伝子診療室は、二次、三次遺伝カウンセリングに位置する。特定機能病院に設置されている遺伝子診療室は、大分県の遺伝カウンセリングの普及・人材育成を通したネットワークの構築において今後も中心的な役割を担う必要がある。

現在、がん、難病等の克服を目指し、全ゲノム解析等実行計画2022が進行中である⁵⁾。さらに2023年6月には、「良質かつ適切なゲノム医療を国民が安心して受けられるようにするための施策の総合的かつ計画的な推進に関する法律」が公布・施行された¹⁴⁾。今後、全ゲノム情報を利活用したゲノム医療は確実に日常診療に導入されていく。大分大学医学部附属病院の遺伝子診療室が発足し10年が経過し、この間、遺伝／ゲノム医療の環境の変化によりニーズも変化し、自施設や地域で解決が難しい課題にも直面し、院内外の連携を強化するとともに、大分県外の施設との連携を築いていくことが必要である。連携の在り方について施設や地域を越えて課題を共有し検討していくことが必要である。

VI. 結語

遺伝子診療室の2014年発足からの約10年間の取り組みと課題について報告した。今後、ゲノム医療は益々、発展・拡大していくと予想される。ゲノム情報を適切に活用できるように支援するためには、ゲノム医療時代を見据えた遺伝／ゲノム医療連携体制の構築が重要であり、その基盤となる遺伝／ゲノム医療を担う人材育成は最重要課題である。大分県内の連携とともに、より広域の連携体制の構築に向かい、整備を進める必要がある。

VII. 謝辞

本研究の一部は、日本学術振興会科学研究費助成事業20K11071の助成を受けて行いました。

参考文献

- 1) 厚生労働省. がん対策推進基本計画(第3期)＜平成30年3月＞. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000196975.pdf>
- 2) 国立がん研究センターがんゲノム情報管理センター(C-CAT). がんゲノム医療とがん遺伝子パネル検査. <https://for-patients.c-cat.ncc.go.jp/>
- 3) 一般社団法人日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構. 遺伝性乳癌卵巣癌(HBOC)診療ガイドライン2021年版. https://johboc.jp/guidebook_2021
- 4) 櫻井彩乃, 菅原ますみ ほか. 保険収載後にBRCA1/2遺伝子検査を考慮した乳癌患者における遺伝学的検査の受検に関する実態調査. 遺伝性腫瘍 23(3):74-83, 2023
- 5) 厚生労働省. 全ゲノム解析等実行計画2022. <https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/001100455.pdf>
- 6) 日本医学会. 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン. https://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis_2022.pdf
- 7) 出生前検査認証制度等運営委員会. 一緒に考えよう、お腹の赤ちゃんの検査. <https://jams-prenatal.jp/>
- 8) 福嶋義光, 櫻井晃洋 ほか. 遺伝カウンセリングマニュアル(改訂第3版). 南江堂, 東京, 2016
- 9) 熊谷健, 南佐和子 ほか. 和歌山県立医科大学附属病院遺伝診療部5年間の実績と課題. 和歌山医学 72(3):160-162, 2021
- 10) 認定遺伝カウンセラー制度委員会. <https://plaza.umin.ac.jp/~GC/>
- 11) 臨床遺伝専門医制度委員会. <https://www.jbmg.jp>
- 12) 日本学術会議 臨床医学委員会 臨床ゲノム医学分科会. 提言 ゲノム医療推進に向けた体制整備と人材育成(2020年8月31日). <https://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-24-t294-4.pdf>
- 13) 古庄知己. シリーズ教育講座「めまい・平衡障害と遺伝子」3. 遺伝カウンセリングについて. Equilibrium Res. 74(1):1-7, 2015
- 14) 良質かつ適切なゲノム医療を国民が安心して受けられるようにするための施策の総合的かつ計画的な推進に関する法律. https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=505AC10000000057_20230616_0000000000000000

Helicobacter pylori 除菌前後の完全型 および不完全型腸上皮化生の分布

兒玉 雅明 (こだま まさあき)^{1,2*}・水上 一弘 (みずかみ かずひろ)^{2*}・小川 竜 (おがわ りょう)²
福田 健介 (ふくだ けんすけ)²・平下 有香 (ひらした ゆか)²・小坂 聡太郎 (おさか そうたろう)^{2*}
堤 康志郎 (つつみ こうしろう)²・福田 昌英 (ふくだ まさひで)²・岡本 和久 (おかもと かずひさ)^{2*}
村上 和成 (むらかみ かずなり)^{2*}

1) 大分大学医学部先進医療科学科

2) 大分大学医学部消化器内科

*大分県医師会員

キーワード *Helicobacter pylori*, 除菌, 腸上皮化生, パネート細胞

要旨

H. pylori 感染は胃粘膜萎縮と腸上皮化生を引き起こし、この背景粘膜が胃癌の前癌もしくは傍癌病変となるとされる。今回、*H. pylori* 除菌前後の胃癌リスク評価のため完全型と不完全型腸上皮化生の胃内分布および性差を除菌前および除菌5年経過後にて比較した。対象は*H. pylori* 陽性除菌前65例、除菌成功5年後の症例82例を用いた。萎縮は除菌後が除菌前より有意に軽度であったが、腸上皮化生は前庭部体部とも除菌前後間に有意差を認めなかった。除菌前後とも前庭部に不完全型腸上皮化生が多数であった。また、除菌前において有意に男性での腸上皮化生頻度が女性よりも高く見られた。*H. pylori* 除菌前、除菌5年後の比較にて、腸上皮化生は除菌後も改善し難く、除菌後胃癌のリスク因子となることが考慮された。特に前庭部の不完全型腸上皮化生、男性での除菌後における胃癌発症リスクに注意をする必要が考慮された。

はじめに

我が国は有数の胃癌多発国であり、胃癌罹患数は年間14万人近く、また胃癌死亡数は年間4万人を越える。*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染が胃癌の主要因であることは既に明らかである¹⁾。*H. pylori*の胃粘膜感染が慢性活動性胃炎を引き起こし、長期感染の持続により胃粘膜萎縮、腸上皮化生を来す。胃粘膜萎縮と腸上皮化生は、胃癌の前癌病変もしくは傍癌病変とされており、Correaによる仮説でも萎縮、腸上皮化生、*dysplasia*を経て腸型胃癌につながると提唱されている²⁾。*H. pylori*

除菌治療は、胃の活動性胃炎を改善し、長期的な胃粘膜萎縮、腸上皮化生の変化に対しては、相反する報告も見られるが、多くの報告が胃粘膜萎縮の改善を示している。一方、腸上皮化生に関しては、萎縮に対するほど改善効果はないとされている³⁾。

腸上皮化生は、主に *H. pylori* 感染に伴い出現する胃粘膜の化生性変化であり、その形態より完全型と不完全型に分類される⁴⁾。形態的には刷子縁、パネート細胞がみられるものを完全型、いずれも見られないものが不完全型とされるが、多様な分類法があり、近年は主としてMUC2, MUC5AC, MUC6, CD10などによる免疫組織化学を用いた粘液 (ムチン) 形質発現によって完全型、

責任著者：兒玉雅明

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

大分大学医学部 先進医療科学科

TEL 097-586-6193 FAX 097-586-6194

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

不完全型が分類されるようになっている。

以前から、胃癌の前癌病変、危険因子とされる腸上皮化生の型別と胃癌リスクとの関連は多くの報告が指摘しているが¹⁾、除菌後における腸上皮化生型別の変化に関しては報告が少なく、不明な点が多い。近年は除菌後胃癌の比率が増しており、除菌後の腸上皮化生形態、特に完全型と不完全型の変化による胃癌リスク評価が必要である。

目的

今回、除菌前後の胃癌リスク評価のため、胃癌の前癌病変とされる腸上皮化生の型別をパネート細胞の有無により完全型と不完全型に群別し、除菌前および除菌5年経過後の比較を行った。

方法

2001年から2013年まで、大分大学医学部附属病院にて内視鏡検査を施行、H. pylori 診断のための2点生検を行った H. pylori 陽性症例で除菌前の65例、および除菌成功後5年経過後の82例を対象とした。今回除菌前後において対応のない症例の検討を行った。研究デザインは症例対照研究である。

Updated Sydney system⁵⁾ に準拠した胃内5点中、前庭部（幽門から2-3 cmの位置）、および体部大弯（噴門から8 cmの位置）からH. pylori診断のために行われた生検組織を解析対象とした。採取した胃粘膜組織検体は10%中性緩衝ホルマリンにて24時間固定、脱水透徹を行いパラフィン包埋ブロックを作成、4 μ mに薄切しHematoxylin-Eosin (H-E) 染色を行った。

updated Sydney systemのanalogue scaleに準拠し胃炎程度として単核球浸潤、好中球浸潤、萎縮、腸上皮化生それぞれを（なし:0、軽度:1、中等度:2、高度:3）にスコア化し除菌前および除菌成功5年後組織の評価を行った。

腸上皮化生は、主にパネート細胞の有無にて完全型と不完全型に群分けを行い、除菌前後、胃内分布、男女差の比較を行った。

本研究は大分大学医学部倫理委員会において承

認を受け実施された（承認番号2339）。被験者に対する研究同意に関しては、大分大学医学部消化器内科学講座ホームページにて、オプトアウト形式で研究情報公開と拒否機会の提供を行った。

検定としては、除菌前および除菌後各観察時期の2時点間の比較においてMann-Whitney U 検定を行った。また完全型および不完全型、前庭部体部の分布症例数比較に関してはカイ二乗検定またFisherの正確検定法を用いた。データは平均値 $\pm$ 標準偏差にて表した。統計学的解析にはSPSS (SPSS Statistics 22, SPSS, Japan) およびStatcel 4 (オーエムエス出版) を用いた。P値は0.05以下を有意とした。

結果

対象

対象は H. pylori 陽性除菌前65例（女性40例、男性25例、平均年齢62.1歳 $\pm$ 10.7）、除菌成功5年後の症例82例（女性38例、男性44例、平均年齢64.8歳 $\pm$ 9.03）を用いた。両群間の症例に対応するものは用いていない。両群間の性別の症例数 ($P=0.067$) および年齢 ($P=0.057$) に有意差は見られなかった（表1）。

除菌前後の各検体におけるUpdated Sydney system評価を表1に示す。前庭部および体部の単核球浸潤、好中球浸潤、萎縮はいずれも除菌5年後が有意に低値を示した（表1）。しかし腸上皮化生は前庭部除菌前0.49 $\pm$ 0.82、除菌5年後0.49 $\pm$ 0.84 ($P=0.496$)、体部除菌前0.18 $\pm$ 0.49、除菌5年後0.11 $\pm$ 0.48 ($P=0.195$) といずれも有意な差を認めなかった（表1）。

完全型および不完全型腸上皮化生の群別

除菌前後の完全型と不完全型腸上皮化生の症例数に有意差は見られなかった ($P=0.909$)（表2）。

次に、除菌前後における完全型と不完全型の胃内分布を表3に示す。除菌前では前庭部に完全型2例、不完全型17例、体部に完全型6例、不完全型2例であり、有意に前庭部での不完全型が多数であった ($P<0.001$)。

除菌5年後は前庭部に完全型6例，不完全型19例，体部に完全型3例，不完全型1例と除菌前と同様，有意に前庭部での不完全型が多数であった ($P=0.041$)。

腸上皮化生の性差

除菌前後における腸上皮化生を有す症例数は，除菌前において女性11/40例，男性16/25例，除菌5年後においては女性12/38例，男性18/44例

であり，除菌前において有意に男性での腸上皮化生頻度が高く ($P=0.037$)，除菌5年後では症例数に有意差はみられなかった ($P=0.382$) (表4)。

女性，男性とも，前庭部体部いずれも完全型より不完全型の比率が高い傾向が見られた，完全型腸上皮化生は除菌前に男性で体部において有意に多い傾向がみられたものの ($P=0.035$) 不完全型腸上皮化生，また除菌5年後には完全型，不完全型とも有意な性差は見られなかった (表5)。

表1. 除菌前後胃粘膜の背景因子とupdated Sydney systemスコアの比較

	除菌前	除菌5年後	P値
症例数	65	82	
性別 (女/男)	40/25	38/44	0.067
平均年齢 (歳)	62.1±10.7	64.8±9.03	0.057
背景疾患			
慢性胃炎	38	49	
胃潰瘍	8	9	
十二指腸潰瘍	3	10	
胃十二指腸潰瘍	0	1	
胃癌内視鏡切除後	15	4	
その他	1	9	
updated Sydney system			
前庭部			
単核球浸潤	2.42±0.74	1.25±0.49	<0.001
好中球浸潤	0.98±0.81	0.013±0.11	<0.001
萎縮	1.26±0.75	0.80±0.74	<0.001
腸上皮化生	0.49±0.82	0.49±0.84	0.496
体部			
単核球浸潤	2.69±0.52	0.99±0.44	<0.001
好中球浸潤	1.29±0.72	0.03±0.16	<0.001
萎縮	0.69±0.74	0.11±0.42	<0.001
腸上皮化生	0.18±0.49	0.11±0.48	0.195

表2. 除菌前後の完全型と不完全型比

	除菌前	除菌後	P値
完全型腸上皮化生	8	9	
不完全型腸上皮化生	19	20	0.909

表3. 完全型と不完全型腸上皮化生の胃内分布の差異

除菌前			
	前庭部	体部	P値
完全型腸上皮化生	2	6	
不完全型腸上皮化生	17	2	<0.001
除菌5年後			
	前庭部	体部	P値
完全型腸上皮化生	6	3	
不完全型腸上皮化生	19	1	0.041

表4. 除菌前後における腸上皮化生の性差

除菌前		腸上皮化生 (+)	腸上皮化生 (-)	P値
女性		11	29	0.037
男性		16	9	
除菌5年後		腸上皮化生 (+)	腸上皮化生 (-)	P値
女性		12	26	0.382
男性		18	26	

表5. 完全型と不完全型腸上皮化生の性差

除菌前		前庭部	体部	P値
完全型腸上皮化生	女性	2	1	0.035
	男性	0	5	
不完全型腸上皮化生	女性	7	1	0.811
	男性	10	1	
除菌5年後		前庭部	体部	P値
完全型腸上皮化生	女性	3	0	0.134
	男性	3	3	
不完全型腸上皮化生	女性	9	0	0.353
	男性	10	1	

考察

H. pylori 感染は胃粘膜萎縮および腸上皮化生を来し、これが胃癌発症の前癌もしくは傍癌病変とされる。Uemuraらの報告でも高度萎縮と腸上皮化生により胃癌発症リスクが増加している¹⁾。また我が国では2013年に H. pylori 陽性胃炎に対する除菌適応が拡大されたことに伴い、除菌症例が増加している。除菌は初発胃癌および早期胃癌内視鏡切除後の異時性胃癌いずれに対しても除菌後の胃癌減少効果を示すが、完全ではなく3分の1から4分の1程度の減少とされている^{6, 7)}。そのため、胃癌罹患数に占める除菌後胃癌の割合が増加している。また除菌後胃癌は H. pylori 現感染下の胃癌とは形態学的に異なる性質を有することが報告されている⁸⁾。特に除菌後胃癌でみられる胃炎様所見は腫瘍表層を異型の乏しい上皮が覆い内視鏡的に識別が困難になるものであり、注意を要する⁹⁾。そのため、除菌前および除菌長期経過後においても胃癌の高リスク背景となる腸上皮化生の性状を把握する必要がある。

今回は後ろ向きの症例対照研究を行っているが、除菌前と比較し除菌5年後では前庭部体部ともに単核球浸潤、好中球浸潤、萎縮は有意な減少を示している。一方前庭部体部ともに腸上皮化生は変化を示していない。これまで除菌後の萎縮、腸上皮化生の改善に関して多くの報告がされているが、近年では萎縮は改善するものの、腸上皮化生は除菌により進展が抑制されるものの改善効果は見られないとされ、2017年日本ヘリコバクター学会による H. pylori 感染の診断と治療に関するガイドラインにも記載されている³⁾。

除菌後の胃粘膜変化に関して3編のメタ解析が報告されており、Rokkasらは、前庭部、体部萎縮は改善、腸上皮化生は改善せず、Wangらは、体部萎縮の改善のみ見られる、2014年Kongらは、前庭部体部ともに萎縮は改善、腸上皮化生も前庭部では改善、体部では改善せずとしている¹⁰⁾。

自験例による2012年の除菌後前向き観察研究では、胃内5点にて除菌後10年の長期経過をみたが、萎縮はいずれの点でも改善、腸上皮化生は体

部小弯のみが有意に改善，他の点では改善を示さなかった¹¹⁾．このように，除菌後の萎縮改善が除菌後胃癌リスクの低下に，腸上皮化生残存が除菌後胃癌リスクの残存につながる可能性が今回の結果からも考慮される．

腸上皮化生はその形態から完全型と不完全型に分類される⁴⁾．完全型は刷子縁とパネート細胞を有することが特徴とされ，不完全型にはこれが見られない．近年は，MUC5AC, MUC6, MUC2, CD10等を用いた免疫組織染色による粘液（ムチン）の特性によって完全型と不完全型に分類されることが多い¹²⁾．

完全型および不完全型の違いによる胃癌リスクの差が指摘されており¹³⁾，Weiらはメタ解析により完全型に比し不完全型における胃癌の相対リスク比が4.96と有意に高い事を示している¹⁴⁾．

本研究では，パネート細胞有無による形態区分を行ったが，除菌前後においては完全型および不完全型の比率は変化が見られなかった．この結果も除菌によって完全型，不完全型いずれも変化し難いことを示している．Shichijoらは，腸上皮化生程度が強いほど，除菌後胃癌リスクが上がることを報告しており¹⁵⁾，今回の結果は，腸上皮化生の残存が除菌後の胃癌リスクと関連することが示唆される．

またパネート細胞を有す完全型腸上皮化生は除菌前後ともに体部に比率が多い傾向が見られ，一方パネート細胞が見られない不完全型は前庭部の比率が高いことが示された．これより完全型は体部，不完全型は除菌前後ともに前庭部に多く認められる．除菌後胃癌の特徴としては，分化型胃癌が多くそして前庭部が好発部位とされている．前述のように不完全型が完全型よりも胃癌発症リスクが高いとの報告もあり，また，不完全型は *H. pylori* 感染による慢性胃炎に起因し，自己免疫性胃炎や化学性胃炎の影響は乏しい事が指摘されている¹⁶⁾．今回の結果より前庭部の除菌後胃癌発生に不完全型腸上皮化生の残存の関連が考慮され，除菌後の観察に留意する必要がある．

腸上皮化生の性差では，除菌前において女性が

男性よりも腸上皮化生程度と症例数が低い傾向が見られた．Aumpanらは，男性と50歳以上，*H. pylori* 現感染が腸上皮化生の予測因子としている¹⁷⁾．自験例では，萎縮に差は認めないものの腸上皮化生はやはり前庭部体部ともに除菌前より除菌長期経過後にわたって男性より女性が軽度であった¹⁸⁾．今回，除菌5年後では有意差を認めなかったが，症例数の少なさ，除菌前後で症例に対応がない事などが理由として考慮される．胃癌は男性が女性よりも罹患数が多い傾向にあり，除菌後胃癌，特に分化型胃癌において男性がリスク因子である．女性において胃癌頻度が男性より低いことは腸上皮化生の程度が軽いことの影響も考慮される．腸上皮化生に性差がある原因としては，エストロゲンなどの女性ホルモン，男性に嗜好が多い喫煙，飲酒の生活習慣の影響などが考慮される¹⁹⁾．今回，女性において閉経前後の比較などを行っていないが，今後の検討課題である．完全型および不完全型の性差も更に症例を追加して検討する必要があると考慮される．

本研究のlimitationとして，①単施設の後向き症例対照研究であること，②除菌前後において対応しない症例を用いていることがあげられる．対応した症例の経時的変化がより詳細な腸上皮化生変化を示し得ると考えられ，今後の検討が必要である．③腸上皮化生の型別をパネート細胞の有無のみで行っていること．前述のように腸上皮化生の型別は，近年，粘液に対する免疫組織学的解析で行われている．そのため，パネート細胞や刷子縁といった形態があっても異なる粘液形質が示されることも多く，免疫組織学的手法によって腸上皮化生の型別をより明確にすべきである．

我々の先行研究では，別症例を用い免疫染色による粘液の型別分類を行い，パネート細胞の有無と合わせ除菌後10年間の解析を行っている²⁰⁾．今後，より症例を増やし同様の解析を行うことで，腸上皮化生の胃癌リスク評価，高リスク症例の抽出につなげていきたい．

結語

H. pylori 除菌前および除菌5年後において、完全型および不完全型腸上皮化生の頻度、胃内分布、性差の比較を行った。腸上皮化生は除菌後も改善し難く、除菌後胃癌のリスク因子となることが考慮された。特に前庭部の不完全型腸上皮化生、男性での除菌後における胃癌発症リスクに注意をする必要が考慮された。

参考文献

- 1) Uemura N, Okamoto S, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*. 2001; 345: 784-9.
- 2) Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res*. 1992; 52: 6735-40.
- 3) 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会. *H. pylori*感染の診断と治療のガイドライン. 先端医学社, 2016.
- 4) Jass JR, Filipe MI. The mucin profiles of normal gastric mucosa, intestinal metaplasia and its variants and gastric carcinoma. *Histochem J*. 1981; 13: 931-9.
- 5) Dixon MF, Genta RM, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996; 20: 1161-81.
- 6) Fukase K, Kato M, et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2008; 372: 392-7.
- 7) Take S, Mizuno M, et al. Risk of gastric cancer in the second decade of follow-up after Helicobacter pylori eradication. *J Gastroenterol*. 2020; 55: 281-8.
- 8) Kodama M, Okimoto T, et al. Endoscopic and Immunohistochemical Characteristics of Gastric Cancer with versus without Helicobacter pylori Eradication. *Digestion*. 2018; 97: 288-97.
- 9) Kobayashi M, Hashimoto S, et al. Magnifying narrow-band imaging of surface maturation in early differentiated-type gastric cancers after Helicobacter pylori eradication. *J Gastroenterol*. 2013; 48: 1332-42.
- 10) Kong YJ, Yi HG, et al. Histological changes of gastric mucosa after Helicobacter pylori eradication: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 5903-11.
- 11) Kodama M, Murakami K, et al. Ten-year prospective follow-up of histological changes at five points on the gastric mucosa as recommended by the updated Sydney system after Helicobacter pylori eradication. *J Gastroenterol*. 2012; 47: 394-403.
- 12) Ikeda Y, Nishikura K, et al. Histopathological differences in the development of small intestinal metaplasia between antrum and body of stomach. *Pathol Res Pract*. 2005; 201: 487-96.
- 13) Isajevs S, Savcenko S, et al. High-risk individuals for gastric cancer would be missed for surveillance without subtyping of intestinal metaplasia. *Virchows Arch*. 2021; 479: 679-86.
- 14) Wei N, Zhou M, et al. A meta-analysis and systematic review on subtypes of gastric intestinal metaplasia and neoplasia risk. *Cancer Cell Int*. 2021; 21: 173.
- 15) Shichijo S, Hirata Y, et al. Histologic intestinal metaplasia and endoscopic atrophy are predictors of gastric cancer development after Helicobacter pylori eradication. *Gastrointest Endosc*. 2016; 84: 618-24.
- 16) Genta RM, Turner KO, et al. Incomplete Intestinal Metaplasia Is Rare in Autoimmune Gastritis. *Dig Dis*. 2023; 41: 369-76.
- 17) Aumpan N, Vilaichone RK, et al. Predictors for development of complete and incomplete intestinal metaplasia (IM) associated with H. pylori infection: A large-scale study from low prevalence area of gastric cancer (IM-HP trial) . *PLoS One*. 2020; 15: e0239434.
- 18) Kodama M, Okimoto T, et al. Gastric mucosal changes, and sex differences therein, after Helicobacter pylori eradication: A long-term prospective follow-up study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021; 36: 2210-6.
- 19) Kim N, Park YS, et al. Prevalence and risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia in a Korean population without significant gastroduodenal disease. *Helicobacter*. 2008; 13: 245-55.
- 20) Wada Y, Kodama M, et al. Differences in Regression Patterns of Complete and Incomplete Intestinal Metaplasia at Ten Years after Helicobacter pylori Eradication. *Acta Histochem Cytochem*. 2021; 54: 185-94.

当院における限局性前立腺癌に対する三次元原体放射線治療の成績

板谷 貴好 (いたや たかよし)¹⁾・松本 陽 (まつもと あきら)²⁾・高田 彰子 (たかた しょうこ)³⁾
原 彩香 (はら あやか)¹⁾・田邊 基子 (たなべ もとこ)¹⁾・徳山 耕平 (とくやま こうへい)¹⁾
浅山 良樹 (あさやま よしき)¹⁾*・井上 亨 (いのうえ とおる)⁴⁾・羽田 真郎 (はた しんろう)⁴⁾
秦 聡孝 (しん としたか)⁴⁾*

1) 大分大学医学部 放射線医学講座

2) 中部国際医療センター 陽子線治療科

3) 大分県立病院 放射線科

4) 大分大学医学部 腎臓外科・泌尿器科

*大分県医師会員

要旨

前立腺癌に対する放射線療法は手術療法と同等の効果があり、標準治療として広く用いられている。本稿では、当院で2016年から2021年に限局性前立腺癌に対して三次元原体照射を行った51例を対象に、治療成績と、急性期および晩期有害事象を検討した。急性期有害事象はGrade 2の頻尿を3例に認めたが、Grade 3以上の有害事象は見られなかった。晩期有害事象ではGrade 2の直腸出血と頻尿を1例ずつ認めた。PSA再発率は低リスク群で75.5%、中間リスク群で100%、高リスク群で89.6%であり、これまでの報告とほぼ同様の治療成績が得られた。

はじめに

前立腺癌は男性において頻度の高い悪性腫瘍の一つであり¹⁾、その治療法は手術療法、放射線療法、内分泌療法などがある。放射線療法は、手術療法とほぼ同等の成績と考えられており、根治的治療として標準治療となっている²⁾。

放射線外照射は、従来、三次元原体照射法で行われていたが、近年は高精度放射線治療が主流となり、当院でも2022年より強度変調放射線治療で行っている。高精度放射線治療では、三次元原体照射と比較し、有害事象の低減と治療成績の向上が技術的には可能となるが、必ず臨床的に成績が向上するとは言い難い。それぞれの施設での治療成績の比較・検証が重要となる。

目的

当院での三次元原体照射による限局性前立腺癌の治療成績を明らかにすること。

対象および方法

2016年4月から2021年12月までに当院で根治的放射線治療を行った前立腺癌51例を対象とした。リンパ節転移や遠隔転移のある症例や、前立腺癌術後症例は除外した。全例、三次元原体照射で行った。

検討項目は年齢、臨床病期、Gleason score、iPSA (initial PSA)、リスク分類、PS (Performance Status)、ホルモン療法の併用の有無、急性期および晩期有害事象、PSA再発 (治療後のPSA最低値から2.0ng/mL以上の上昇) までの期間 (照射開始日を基準)、観察期間 (照射開始日を基準) とした。リスク分類はD'Amicoの分類

責任著者：板谷貴好

〒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 : itayan5@oita-u.ac.jp

に従い低リスク群 (T1-T2aかつPSA $\leq$ 10ng / mLかつGleason score 6), 中間リスク群 (T2b かつ / またはPSA 1-20ng / mLかつ / または Gleason score 7), 高リスク群 (T2cまたはPSA >20 ng / mLまたはGleason score $\geq$ 8) の3群に分類した。有害事象については有害事象共通用語規準 v5.0日本語訳JCOG版により評価した。

放射線治療は6門の三次元原体照射で、70Gy (グレイ) /35分割の線量を1日1回、照射した。放射線治療の照射方向と線量分布図の1例を示す (図1)。観察期間の平均は44.5か月 (6.8 ~ 81.6 か月) であった。

本研究は大分大学医学部 附属病院倫理委員会の承認 (承認番号: 2823) を得たものである。

結果

患者背景を表1に示す。対象の平均年齢は74.6 歳 (59 ~ 84歳) だった。iPSA (ng/mL) は10未満が26例と最も多く、10 ~ 20が19例、20以上は

6例であった。Gleason scoreは6以下が8例、3+4 が9例、4+3が6例、8以上が27例だった。リスク分類は高リスクが35例と約7割を占め、次に中間リスクが12例と多かった。低リスクは4例含まれていた。PSはほとんどが0であった (94.1%)。内分泌療法については、高リスクと中間リスクが多いこともあり、90.2%で併用していた。

急性期有害事象は、軽度 (Grade 1) の頻尿をほとんどの症例で認めた (評価対象とせず) が、Grade 2の頻尿は3例のみで、Grade 3以上の重症有害事象は認めなかった。晩期有害事象については、Grade 2の頻尿と直腸出血を1例に認め、Grade 3以上の重症症例は認めなかった。

PSA再発は4例に認め、高リスクが3例、低リスクが1例であった。PSA非再発率曲線を図2に示す。5年非再発率は全症例で89.5%, 高リスクで89.6%, 中間リスクで100%, 低リスクで75.5% であった。死亡例は3例あったが、いずれも他因死であった。

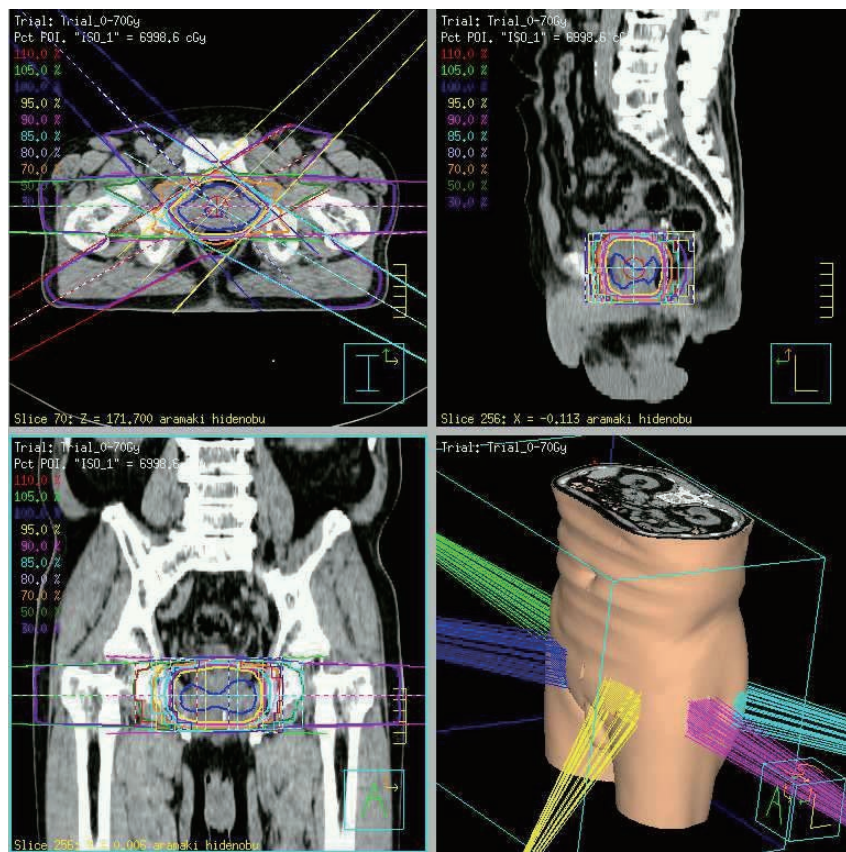


図1 照射方法の1例

線量分布図と照射方法を示す。局所に70Gy (35分割) を6門で照射した。

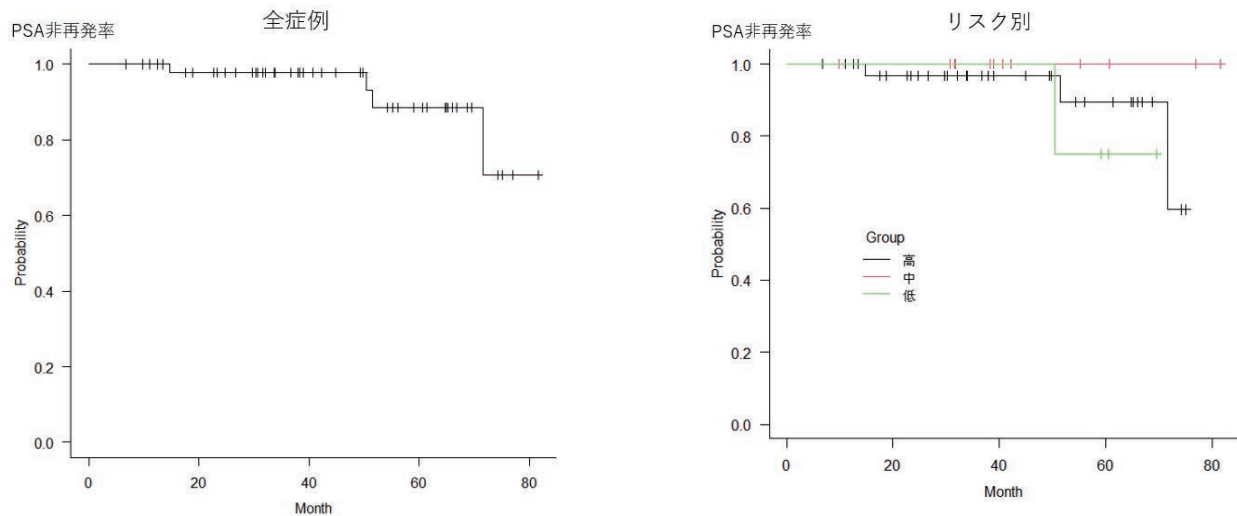


図2 PSA非再発率

左図は全症例，右図はリスク別のPSA非再発率曲線を示す。

表1 前立腺癌放射線治療症例

症例数	51		
年齢	平均 74.6 (59-84)		
PSA (ng/mL)			
	≤10	26	51.0%
	10 ~ 20	19	37.3%
	>20	6	11.8%
Gleason score			
	≤6	8	15.7%
	3+4	9	17.6%
	4+3	6	11.8%
	≥8	27	52.9%
	不明	1	2.0%
リスク分類			
	高リスク	35	68.6%
	中間リスク	12	23.5%
	低リスク	4	7.8%
PS			
	0	48	94.1%
	1	2	3.9%
	2	1	2.0%
内分泌療法			
	併用あり	46	90.2%
	併用なし	5	9.8%
急性期有害事象			
	頻尿Grade 2	3	5.9%
	Grade 3以上	0	0.0%
晩期有害事象			
	直腸出血Grade 2	1	2.0%
	頻尿Grade 2	1	2.0%
	Grade 3以上	0	0%

考察

文献によると70Gyほどの放射線治療の5年PSA非再発率は，低リスクで約80-90%，中間リスクで約70-80%，高リスクで約50-70%とされている^{3),4)}．当院での治療成績は低リスクで75.5%，中間リスクで100%，高リスクで89.6%であった．低リスクでの非再発率が文献より低い，低リスクの全症例が4例と，症例数が少ないことからその評価は難しい．その他のリスクでは観察期間が短いものの，過去の報告と同等以上の結果である．

一般的には急性期有害事象として頻尿，尿勢低下，排尿時痛などの尿路系有害事象の発生が高頻度に認められる．ほとんどは軽度なもので，Grade 3以上頻度は数%である⁵⁾．当院の結果でもGrade 2の頻尿を3例（5.9%）に認めたのみだった．尿路系以外のものも含め，その他にGrade 2以上の有害事象は認めなかった．急性期有害事象のほとんどは治療後には改善した．

晩期有害事象については成書によるとGrade 2以上の出血が10～15%程度とされている⁵⁾．当院の有害事象は少なく，Grade 2の直腸出血と頻尿をそれぞれ1例のみ認めた．直腸出血の症例では内視鏡的な治療で止血された．ただし，晩期有害事象については今後出現する可能性があり，今回の観察期間が十分とはいえない．晩期有害事象

についても、強度変調放射線治療により直腸や膀胱等の危険臓器への線量低減が可能となっている。また、前立腺と直腸の間にハイドロゲルスペースターの留置も行われるようになっていて、さらなる有害事象の軽減が期待されるようになってきている。

結語

当院での限局性前立腺癌に対する三次元原体照射の有害事象と治療成績を検討した。観察期間がやや短いものの既報告と比較して有害事象は低頻度で、治療成績も遜色ないものであった。限局性前立腺癌に対する当院での放射線治療の有効性が示唆された。

文献

- 1) 富岡厚志, 細川幸成, ほか: 前立腺癌に対する内分泌療法併用強度変調放射線治療 (IMRT) の治療成績. 多根医誌 8:3-10, 2019.
- 2) 日本泌尿器科学会 編集. 前立腺癌診療ガイドライン 2023年版. メディカルレビュー社, 2023年
- 3) Grimm P, Billiet I, et al. : Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. BJU Int 109:22-29, 2012
- 4) Zelefsky MJ, Leibel SA, et al. : Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 41:491-500, 1998.
- 5) 大西洋, 唐澤久美子, ほか編集. がん・放射線療法 (改定第8版). 秀潤社, 2023年

腹腔鏡下子宮筋腫核出後の医原性 parasitic leiomyoma の1例

山田 知徳 (やまだ とものり)¹⁾・児玉 遥歩 (こだま はるほ)¹⁾・甲斐 健太郎 (かい けんたろう)¹⁾
西田 正和 (にしだ まさかず)¹⁾・小林 栄仁 (こばやし えいじ)¹⁾ *

1) 大分大学医学部産科婦人科学講座

*大分県医師会員

要旨

Parasitic leiomyoma (PL) は子宮以外の臓器や腹壁などから栄養血管を獲得し発育する平滑筋腫瘍である。自然発生性と医原性のものがあるが多くが医原性であり、腹腔鏡手術の適応拡大により増加している。症例は46歳、未経妊の女性が下腹部膨満感を訴え受診された。術前MRIで多発子宮筋腫と右卵巢線維腫が疑われたが、悪性を疑う所見は認めなかった。腹腔鏡下子宮全摘術+右付属器切除術+左卵管切除術を施行した。術中所見では、ダグラス窩に筋腫様腫瘤を認めた。また、腫瘤は子宮や卵巢との連続性は認めず、S状結腸間膜から栄養血管を獲得し、後腹膜腔へ発育していた。10年前に腹腔内でモルセレータを使用した腹腔鏡下子宮筋腫核出術を施行されており、術中所見からPLの診断となった。PL予防には、腹腔内への筋腫飛散を防止することが重要である。回収バッグ内での切離操作を行うなど、医原性PLの発生を予防するために症例ごとに創意工夫をする必要がある。

I. はじめに

Parasitic leiomyoma (PL) は子宮以外の臓器や腹壁などから栄養血管を獲得し発育する平滑筋腫瘍である。多くが医原性であり、腹腔鏡手術の適応拡大に伴い、電動モルセレータの使用により筋腫細片が飛散し周囲組織への生着が多くの原因となり、医原性PLの発生率は0.12～0.95%と報告されている。今回、電動モルセレータを使用した筋腫核出術10年後に診断・治療に至ったPLの1例を経験したので報告する。合わせて、自施設でのPL症例の比較検討や発生リスク低減について考察した。

II. 症例

症例：46歳女性、未経妊

主訴：下腹部膨満感

既往歴：腹腔鏡下子宮筋腫核出術（10年前）

薬歴：レルゴリクス（GnRHアンタゴニスト）

現病歴：10年前に子宮筋腫に対して腹腔鏡下子宮筋腫核出術を施行された。筋腫は腹腔内で電動モルセレータを用いて細切し摘出、腹腔内遺残がないことを確認し術式終了していた。病理組織診断は、子宮平滑筋腫で核異型、著明な核分裂、凝固壊死などの悪性所見は認めなかった。その後経過良好であり、終診となっていた。術後8年目に下腹部膨満感を自覚し受診、経膈超音波検査にて骨盤内に42×37mm大の腫瘤を認め、筋腫の再発が疑われた。定期的に外来フォローアップを継続し、術後10年目には腫瘤は67×50mm大に増大、90×74mm大の右卵巢線維腫の併発も疑われた。有症状の子宮筋腫再発、右卵巢腫瘍と診断し、治療目的に手術療法が計画された。

責任著者：山田知徳

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

大分大学医学部 産科婦人科学講座

TEL：097-586-5833, FAX：097-586-5839

E-mail：t-yamada@oita-u.ac.jp

Ⅲ. 臨床経過

術前所見は以下の通りであった。

経腔超音波検査所見：最大90×70mm大、複数個の骨盤内腫瘍を認めた。

内診所見：子宮は手拳大で禁酒を含む腫瘍は一塊として触知された。

血液生化学所見：血算・生化学・凝固系・腫瘍マーカーいずれも正常範囲内。

骨盤部単純MRI所見：T1強調像・T2強調像で低信号を示す90×74mm大、67×50mm大、60×55mm大の骨盤内腫瘍を認め、子宮筋腫の再発と右卵巢線維腫の併発が疑われた（図1）。

有症状の子宮筋腫加療と卵巢腫瘍の確定診断目的に、腹腔鏡下子宮全摘術+右付属器切除術+左卵管切除術を施行した。

術中所見では、ダグラス窩に筋腫様腫瘍を認めた。また、腫瘍は子宮や卵巢との連続性は認めず、

S状結腸間膜から栄養血管を獲得し、後腹膜腔へ発育しており、PLの可能性が示唆された（図2A, B）。S状結腸間膜から切離し腫瘍を摘出した。腫瘍は回収バッグ内に封入し、臍トロッカー挿入部から回収、直視下で細切しながら体外へ摘出した。また、腹壁にも小径（10mm大）の腫瘍を認め摘出した（図2C）。その他、腹腔内に特記所見を認めなかった。

手術時間3時間43分、出血量190ml、摘出した腫瘍は計700g、肉眼的には白色調の表面平滑な充実性腫瘍、病理組織診断では紡錘形細胞が柵上に配列し、核異型、著明な核分裂、凝固壊死などの悪性所見は認めず、子宮平滑筋腫だった（図3A, B）。つまり、術前に右卵巢線維腫と診断された腫瘍は子宮平滑筋腫であった。これまでの臨床経過と術中所見、病理組織診断から、PLの確定診断となった。

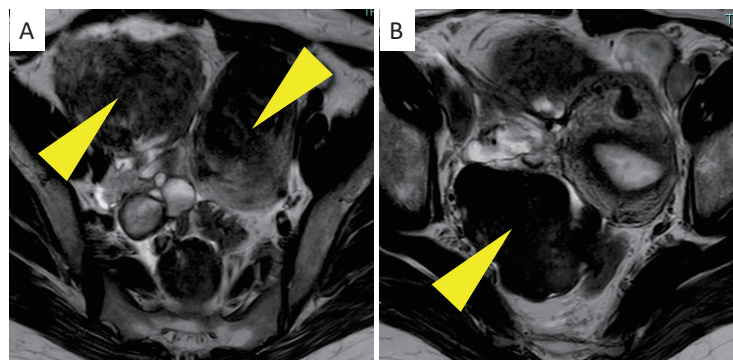


図1. 骨盤部単純MRI：T2強調画像、水平断

A：骨盤内に90×74mm大の卵巢線維腫(左側)、67×50mm大の筋腫を疑う腫瘍性病変。

B：骨盤内に60×55mm大の筋腫を疑う腫瘍性病変。

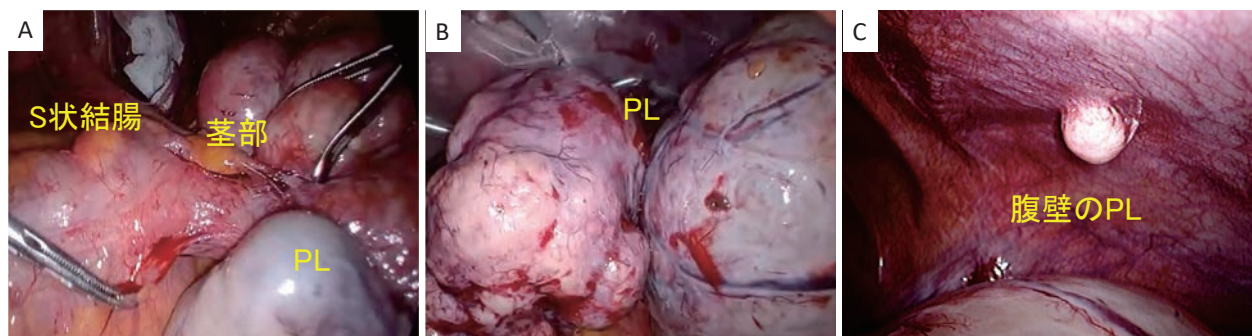


図2. 術中所見

A：S状結腸間膜からの栄養血管を有するPL。

B：S状結腸間膜からの切離したPL。

C：腹壁からの栄養血管を有するPL。

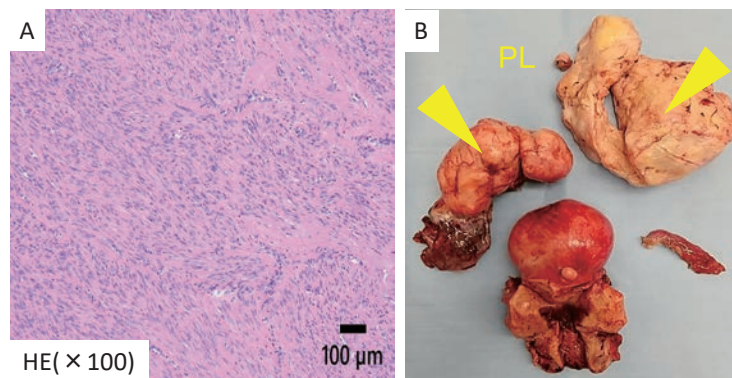


図3. 病理所見

A : HE染色×100. 紡錘形細胞が柵上に配列し、核異型、著明な核分裂、凝固壊死などの悪性所見なし。

B : 肉眼像. 白色調の表面平滑な充実性腫瘍。

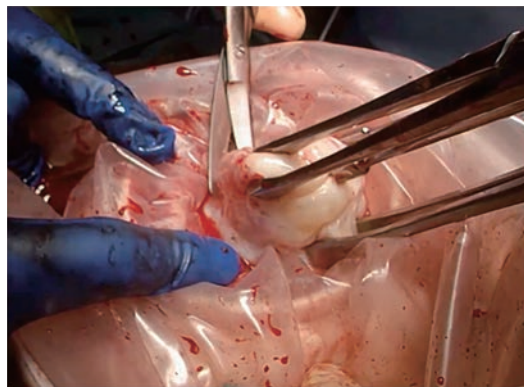


図4. 回収バッグ内で筋腫を細切・摘出
臍創部から腹腔外操作にて細切。

IV. 考察

PLとは子宮以外の臓器，腸間膜，大網，腹膜，腹壁などから栄養血管を獲得し発育する平滑筋腫瘍であり，医原性のものと自然発生性のものがある¹⁾。医原性は腹腔鏡下手術の際などにモルセレータで細断された筋腫片が腹腔内に飛散し発生した筋腫であり，発生率は0.12～0.95%と報告されている²⁾。また，自然発生性は有茎性の漿膜下子宮筋腫が茎部で離断し，周囲組織から栄養血管を獲得し腹腔内に生着した筋腫と考えられており，報告例は少数である¹⁾。過去10年間の自施設での筋腫手術を調査したところ，4例PLの報告があり，全て医原性が疑われる症例であった。過去10年間で，筋腫手術は684例行っていた。術式の内訳は，腹式子宮全摘術が263例，腹式筋腫核出術が163例，全腹腔鏡下子宮全摘術が156例，全

腹腔鏡下子宮筋腫核出術が156例だった（表1）。自施設での医原性PLの発生率は0.58%であり，過去の報告と同程度だった。また，4例の医原性PLでは，初回手術は全て全腹腔鏡下筋腫核出術を施行しており，4例中3例（1例は不明）で，腹腔内でモルセレータを回収バッグ無しで使用していた。4例について初回術式，初回手術からの期間，発生部位，大きさ，治療方法，症状など比較した（表2）。うち1例はポートサイトに発生した医原性PLであり，珍しい転帰をたどっている³⁾。初回手術から再手術までの期間は4～13年と幅広く，再発時の筋腫サイズは5×5mm～150×110mm大と大小さまざま，症状も便秘，腹部膨満感，月経異常，腹部の硬結など，一般的な子宮筋腫による自覚症状とほぼ同様であった。初回手術から医原性PLの平均発症期間は69ヶ月（2～

276ヶ月)との報告がある⁴⁾。自覚症状がないと再発に気づかない場合や、そもそも発生部位によっては無症状のため再発に気づいていない症例も一定数存在している可能性がある。PL発生リスクとして、初回手術時に摘出した筋腫の核分裂像が多いこと⁵⁾、モルセレーション時にMyoma pseudocapsule (MPC)を含んだ筋腫片が飛散すること³⁾、筋腫がエストロゲン依存性に発育することに伴うホルモン療法の影響⁶⁾などが示唆される。また、術後病理組織診断による予期せぬ子宮肉腫が腹腔内に飛散するリスクまで想定して治療を行う必要がある。これまでの症例報告を踏まえ、医原性PL発生リスクを低減するために様々な予

防策が考えられる。自施設では、摘出した子宮もしくは筋腫核は回収バッグに封入し、臍創部もしくは経腔的に回収している。また、筋腫の細切やモルセレーションは回収バッグ内で行い、十分な腹腔内洗浄と小さな残存筋腫片がないか腹腔内を全周性に観察し、あれば回収することとしている。本症例では、筋腫のサイズが大きいため経腔的回収は困難と判断し、臍トロッカー挿入部に小切開を加え、腹腔外操作にて回収バッグ内で筋腫を細切し摘出している。いかなる方法でも、医原性PLの発生リスクは完全には排除できないかもしれないが、可能な限りリスク低減に努めるべきである。

表1. 過去10年間の自施設における筋腫手術の内訳

手術年	TAH	腹式 myomectomy	TLH	LM	
2014	18	37	14	20	
2015	28	14	5	8	
2016	24	17	8	2	
2017	36(1)	20	20	11	
2018	35	20(1)	14	13	
2019	31	13	7	6	TAH: Total abdominal hysterectomy
2020	20	15	8	0	TLH: Total laparoscopic hysterectomy
2021	22	15	18(1)	20	LM: Laparoscopic myomectomy
2022	30	8	21	14	RTH: Robot assisted total laparoscopic hysterectomy
2023	19	7	38(1) +3 (RTH)	5	
計(684)	263	163	156	99	* ()内: parasitic leiomyoma

表2. 自施設におけるparasitic leiomyomaの4例

#	年齢	初回術式 (手術年)	手術年	腹腔内で モルセレータ 使用 (回収バッグ無)	初回手術 からの期間 (年)	発生部位	大きさ (mm)	治療	症状
1	48	LM (2005)	2017	不明(他院)	12	ダグラス窩腹膜 直腸	150×110	TAH+BSO	便秘
2	39	LM (2014)	2018	有	4	腹壁内 (ポートサイト)	30×20	腹式 myomectomy	ポート挿入部の 硬結、月経困難症
3	46	LM (2008)	2021	有	13	膀胱子宮窩腹膜	35×30	TLH+RSO+LS	過多月経 月経困難症
4	46	LM (2013)	2023	有	10	S状結腸 腹壁	130×85 5×5	TLH+RSO+LS	腹部膨満感

TAH: Total abdominal hysterectomy, TLH: Total laparoscopic hysterectomy

LM: Laparoscopic myomectomy, BSO: Bilateral salpingo-oophorectomy

V. 結語

当院での過去10年間の医原性PL発生率は0.58%であり、これまでの報告と同等であった。初回手術は全て腹腔内でのモルセレータを使用した腹腔鏡下子宮筋腫核出術であった。子宮筋腫に対する腹腔鏡手術（ロボット支援下手術、経腔的腹腔鏡手術など）の適応は拡大しており、医原性PLの発生を予防するために症例ごとに創意工夫をする必要がある。

参考文献

1. Kho KA, Nezhat C. Parasitic myomas. *Obstet Gynecol.* 2009;114 (3) :611-5.
2. Van der Meulen JF, Pijnenborg JM et al. Parasitic myoma after laparoscopic morcellation: a systematic review of the literature. *BJOG.* 2016;123 (1) :69-75.
3. Kai K, Aoyagi Y, Nishida et al. Port-site implantation of parasitic leiomyoma after laparoscopic myomectomy and its histopathology. *SAGE Open Med Case Rep.* 2020;8:2050313X20959223.
4. 大木慎也. 腹腔鏡下子宮筋腫核出術後に生じた parasitic myomaの1例. 日本産婦人科内視鏡学会. 2014;第30巻第1号.
5. Darii N, Anton E, Doroftei et al. Iatrogenic parasitic myoma and iatrogenic adenomyoma after laparoscopic morcellation: A mini-review. *J Adv Res.* 2019;20:1-8.
6. Huang BS, Yang MH et al. Oestrogen-induced angiogenesis and implantation contribute to the development of parasitic myomas after laparoscopic morcellation. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016;14 (1) :64.

新型コロナウイルス感染症の重症化予防 に対する腸内環境改善の重要性

後藤 孔郎 (ごとう こうろう)^{1,2)} *・野口 貴昭 (のぐち たかあき)²⁾・松田 直樹 (まつだ なおき)²⁾
佐田健太郎 (さだ けんたろう)²⁾・永井 聡 (ながい さとし)²⁾・宮本昇太郎 (みやもと しょうたろう)²⁾
尾関 良則 (おぜき よしのり)²⁾・吉田 雄一 (よしだ ゆういち)²⁾・岡本 光弘 (おかもと みつひろ)²⁾
正木 孝幸 (まさき たかゆき)³⁾・柴田 洋孝 (しばた ひろたか)²⁾ *

1) 大分大学福祉健康科学部

2) 大分大学医学部 内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座

3) 大分大学医学部 看護学科 実践看護講座 老年看護学領域

*大分県医師会会員

要約

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) のヒト感染 (COVID-19) には、アンジオテンシン変換酵素2 (ACE2) が不可欠である。ウイルス粒子表面に王冠様突起 (Spike) タンパク質 (Sタンパク) が存在し、このSタンパクが肺や消化管などに多く発現するACE2に結合して細胞内に感染する。これまで我々は、SARS-CoV-2の代替としてSタンパクのうちACE2結合部位である組換えS1-receptor-binding domain (S1-RBD) proteinを全身投与して、S1-RBD proteinの臓器内移行が認められれば、その臓器はSARS-CoV-2に感染しているものとみなせるS1-RBD protein組織侵入モデルの構築に成功している。実際、肥満モデル動物では投与したS1-RBD proteinの肺内移行が有意に増加する。COVID-19が重症化する要因として肥満があげられ、また腸内細菌叢や腸内炎症というものがCOVID-19の重症化に深く関与するといわれている。以前より乳製品に含まれるホエイペプチドは善玉菌を増加させることで腸内環境を整えることが知られている。今回、肥満によるS1-RBD proteinの肺内への移行がホエイペプチドによって軽減されることを明らかにする。

はじめに

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) のヒト感染 (COVID-19) には、アンジオテンシン変換酵素2 (ACE2) が不可欠な受容体であることが明らかになっている。SARS-CoV-2には、ウイルス粒子表面に王冠様突起 (Spike) タンパク質 (Sタンパク) が存在し、このSタンパクが受容体に結合してウイルスのRNAゲノムが細胞内に侵入することで感染する。このようなACE2のSタン

パクに対する親和性はSARS-Cov-2では極めて高いことが報告されている。事実、ACE2が欠損した動物にSARS-CoVを感染させても肺障害や臓器内への感染がかなり軽減されることが示されている¹⁾。

一方、肥満は腸内細菌叢を悪化させ、いわゆる“悪玉菌”から炎症惹起物質であるエンドトキシンが合成される²⁾。また、肥満に伴う小腸内での炎症性変化によって腸管バリア機能が低下し、上記のエンドトキシンが腸管腔から門脈へと放出される。さらにエンドトキシンが体循環を介して肺に到達すると、急性肺障害が発症しうることが知ら

責任著者：柴田洋孝

〒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 : hiro-405@oita-u.ac.jp

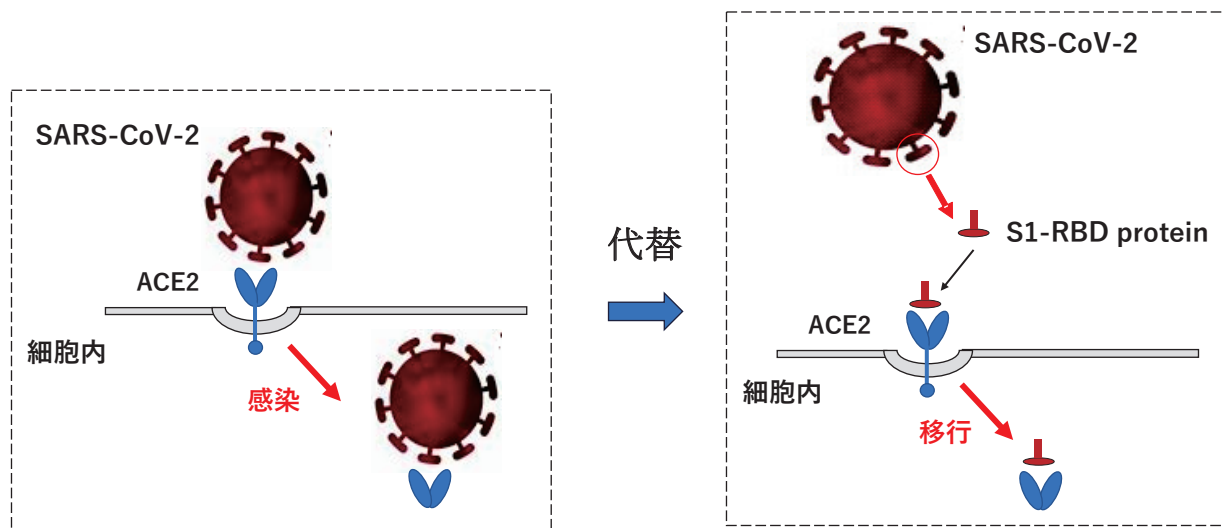
れている³⁾。COVID-19が重症化する要因として、肥満や糖尿病があげられている。これまでの他施設の検討で、COVID-19重症化と血中ACE2濃度との関連を検討したところ、高度肥満や血糖コントロールの悪化がみられるほど血中ACE2濃度が増加しており、多臓器からのACE2発現の増加によるものではないかと推測される報告がある⁴⁾。しかしながら、肥満や糖尿病といった病態において、肺などの臓器内でACE2発現が増加しているかについては不明である。

ホエイ（乳清）は、乳を酸や酵素の働きで凝固させた時に出てくる水溶液で、身近な例としては、ヨーグルトを長時間放置した際に出てくる上澄み液がそれにあたる。ホエイタンパク質は牛乳タンパク質のうち、カゼインを除いた残りのタンパク質の総称であり、乳タンパク質の約2割を占める。さらにホエイペプチドは、ホエイタンパク質を酵

素分解した後、膜処理により未分解のタンパク質や高分子のペプチドを除いて製造されるペプチドである。これまでホエイペプチドは抗炎症性効果を有することがわかっており、実際ヒトにおいても腸管の炎症性変化を抑制させることが示されていることから、ホエイペプチドは腸内環境改善作用があることが推測される。

これまで我々は、SARS-CoV-2の代わりにSARS-CoV-2のACE2結合部位であるS1-receptor-binding domain (S1-RBD) proteinを用いて、S1-RBD proteinの動態をみることでSARS-CoV-2の感染状況を評価できることを明らかにしている（図1）⁵⁾。すなわち、S1-RBD proteinを全身投与した後、臓器内にS1-RBD proteinが多く存在すれば、その臓器はSARS-CoV-2に対して易感染性であるとみなすことができることを意味している。

図1. SARS-CoV-2の代用としてのS1-RBD protein
S1-RBD proteinの動態をみることでSARS-CoV-2の感染状況を評価することができる。



目的：

本研究の目的は、「肥満モデル動物におけるS1-RBD proteinの肺内への移行が、腸内環境改善作用をもつホエイペプチドの摂取によって軽減されるか」を検討することである。

方法：**1 実験動物：**

本研究で用いられた雄野性 (C57BL/6J) マウス (20-22 g, KBTオリエンタル社, 日本) は、大分大学研究マネジメント機構動物・RI実験棟で飼育された。マウスは、明暗時間を12時間サイクル (明期; 午前7時～午後7時), 室温 $22 \pm 1^{\circ}\text{C}$, 湿度 $50 \pm 5\%$ の管理下で飼育された。本研究での動物実験に際して、動物愛護の精神及び管理に関する法律を遵守すると共に、大分大学規定の「動物実験指針」に基づいて、適正な取り扱いに配慮する方法により本研究を実施した。

2 実験飼料：

通常餌 (炭水化物60%, 脂質20%, タンパク質20%, 日本クレア社), 高脂肪餌 (炭水化物20%, 脂質60%, タンパク質20%, ダイエットリサーチ社, 米国) に対して、それぞれの飼料に3%ホエイペプチド添加 (タツア, ニュージーランド) するものと添加しないものを用いた。

3 実験デザイン：

雄野生マウスを通常餌 (normal chow; NC) 群と高脂肪餌 (high fat; HF) 群に分け、さらに各群をホエイペプチド群 (飼料に3%ホエイペプチドを添加; Whey) と対照群 (飼料にホエイペプチドを添加なし; CNT) に分けた。したがって、NC + CNT群, NC + Whey群, HF + CNT群, HF + Whey群の4群を作製し、2ヶ月飼育した。

4 検体の採取

全てのマウスに対して3種混合麻酔薬 (メドミジン $0.15 \text{ mg}/0.15 \text{ ml/kg}$, ミダゾラム $2 \text{ mg}/0.4 \text{ ml/kg}$, ブトルファノール $2.5 \text{ mg}/0.5 \text{ ml/kg}$) による麻酔下で腹部・胸部を正中切開し開胸腹後、右心室から採血を行った。その後ヘパリン加生理食塩水を左心室から注入し脱血を行い、

下部小腸と肺を採取した。血液は遠心分離機 (12000 回転/分 , 5 分) により血清分離した。血清、下部小腸および肺は以下のような測定を行うまで -80°C 下で保存した。免疫染色に用いる検体は、4%パラホルムアルデヒド液に浸透させ室温下で保存した。

5 分析方法：**1) 腸内環境の評価**

腸内環境の評価の1つに腸管バリア機能があげられる。腸管バリア機能の保持に必要なタンパク質であるzonula occludens-1 (ZO-1) を用いて、腸管バリア機能を免疫組織学的に評価した。ZO-1に対する抗体 (rabbit anti-ZO-1 antibody, Proteintech社; 米国, 1:5000) を一次抗体として 4°C で一晩反応させた。その後二次抗体としてgoat-anti-rabbit antibodyで反応させた後、DAB (Vector社; 米国) で染色した。最後にヘマトキシリン染色を行った。さらに、血中のエンドトキシンの1つであるlipopolysaccharide (LPS) の血中濃度 (Endotoxin Detection system, GenScript社; 米国) を測定した。

2) 肺内tumor-necrotizing factor (TNF) - α 発現の評価

肺における炎症性サイトカインであるTNF- α 発現 (TNF- α ELISA kit, RayBiotech社; 米国) を測定した。

3) 血中ACE2濃度および肺内ACE2発現の評価

肺組織を 0.1 M リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) でホモジネートした後、遠心分離機 (12000 回転/分 ; 5 分間) で得られた上澄み液および血清を用いて、血中ACE2濃度および肺のACE2発現 (ACE2 ELISA kit, AbCam社; 米国) を測定した。

4) S1-RBD proteinの肺内移行に関する評価

上記4群に対して、組換えS1-RBD protein ($40 \mu\text{g}$; アミノ酸配列Val18-Arg685, Sino Biological社; 米国) を腹腔内投与し、投与6時間後に肺を採取した。その後、肺におけるS1-RBD proteinの含有量 (COVID-19 S1-RBD ELISA kit, AbCam社) を定量した。

6 統計解析

統計解析については、SPSS statisticsを用いて分散分析後Bonferroni検定で、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結果：

1. 各群での体重変化

高脂肪餌摂取より有意な体重増加がみられ、肥満モデルが構築されていることが確認できた。また、ホエイペプチド摂取の有無による体重変化は認められなかった（表1）。

表1. 各群における体重

	体重 (g)
NC + CNT	24.0±0.39
NC + Whey	24.2±0.51
HF + CNT	34.8±0.83*
HF + Whey	34.4±0.34*

* $p < 0.05$ vs. NC + CNT, NC + Whey.

NC + CNT；通常餌+コントロール群, NC + Whey；通常餌+ホエイペプチド添加群, HF + CNT；高脂肪餌+コントロール群, HF + Whey；高脂肪餌+ホエイペプチド添加群

2. 腸管バリア機能の変化

高脂肪餌により下部小腸の絨毛部位でのZO-1発現は低下していたが、ホエイペプチド摂取によりそのような変化が改善された（図2）。また高脂肪餌摂取では血中LPS濃度が増加したが、ホエイペプチドを摂取させることによりそのような増加は抑制された。通常餌摂取ではホエイペプチドの影響はみられなかった（図3）。

3. 肺内での炎症性変化

高脂肪餌摂取により肺での炎症性サイトカインであるTNF- α 発現が増加したが、ホエイペプチド摂取により抑制された（図4）。

4. 血中および臓器内ACE2発現の変化

高脂肪餌摂取により血中ACE2濃度および肺内ACE2発現が増加したが、ホエイペプチド摂取により抑制された（図5）。

5. S1-RBD proteinの肺内含量の変化

高脂肪餌摂取により肺内のS1-RBD protein含有量が増加したが、ホエイペプチド摂取によりその含有量が低下した（図6）。この結果は、高脂肪餌摂取ではSARS-CoV-2に感染しやすく、一方ホエイペプチドを摂取することでこのような易感染性が軽減されることを示唆するものである。

図2. 腸管バリア機能に対するホエイペプチドの効果

小腸絨毛部において、腸管バリア機能の保持に必要なZO-1タンパク発現が肥満により低下したが、ホエイペプチドの投与によってZO-1タンパクの発現が改善した。Scale bar = 20 μ m. 赤矢印；ZO-1陽性箇所。NC + CNT；通常餌+コントロール群, NC + Whey；通常餌+ホエイペプチド添加群, HF + CNT；高脂肪餌+コントロール群, HF + Whey；高脂肪餌+ホエイペプチド添加群

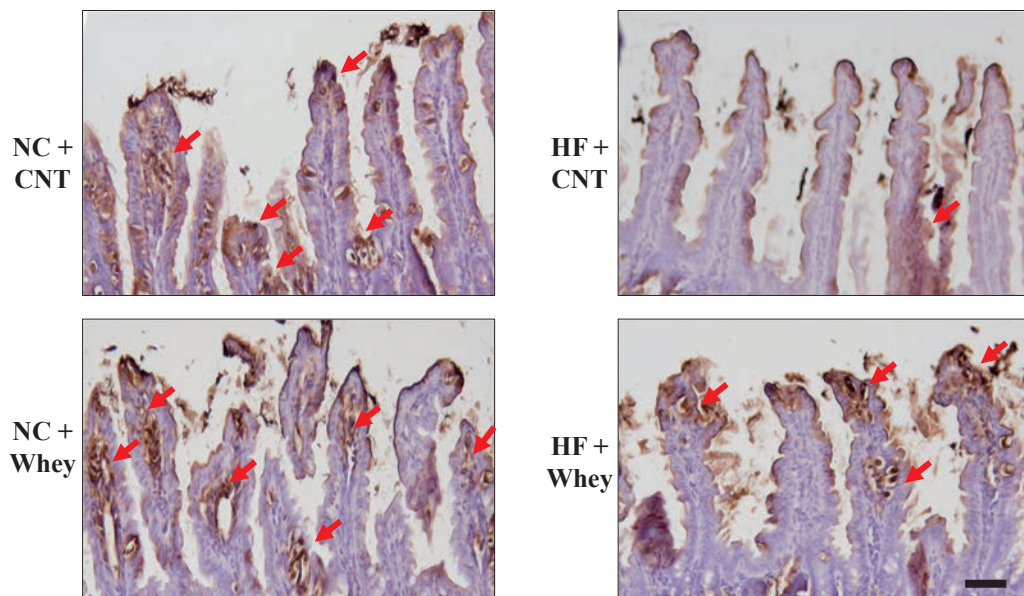


図3. 血中LPS濃度に対するホエイペプチドの効果

肥満による血中LPS濃度の増加がホエイペプチドの摂取によって抑制された。* $p < 0.05$, N.S. 有意差なし。
 NC + CNT; 通常餌+コントロール群, NC + Whey; 通常餌+ホエイペプチド添加群, HF + CNT; 高脂肪餌+コントロール群, HF + Whey; 高脂肪餌+ホエイペプチド添加群

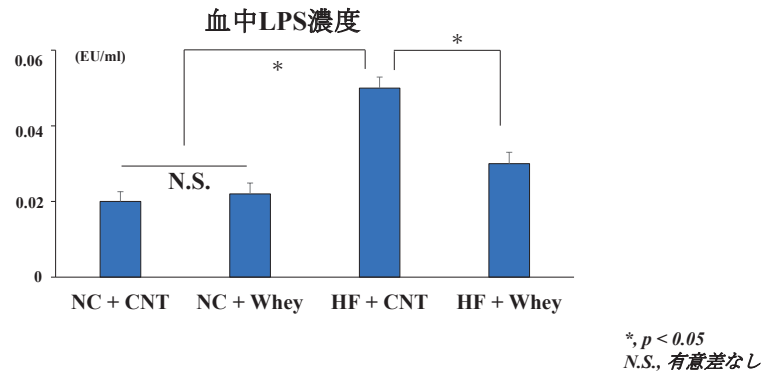


図4. 肺内の炎症性変化に対するホエイペプチドの効果

肥満による肺内TNF- α 発現の増加がホエイペプチドの摂取によって抑制された。* $p < 0.05$, N.S. 有意差なし。
 NC + CNT; 通常餌+コントロール群, NC + Whey; 通常餌+ホエイペプチド添加群, HF + CNT; 高脂肪餌+コントロール群, HF + Whey; 高脂肪餌+ホエイペプチド添加群

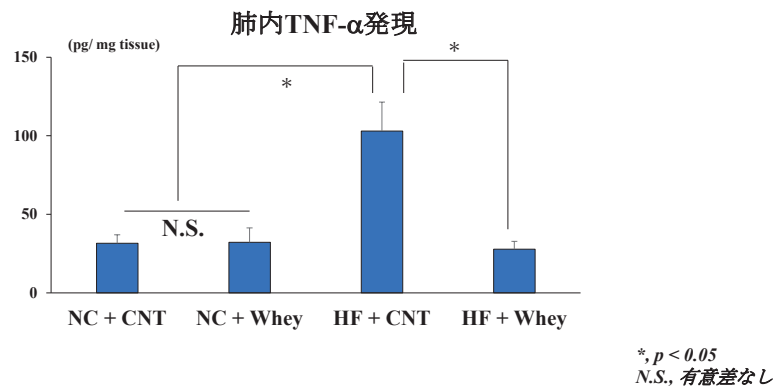


図5. 血中ACE濃度（左）および肺内ACE2発現（右）に対するホエイペプチドの効果

肥満による血中ACE2濃度および肺内ACE2発現の増加がホエイペプチドの摂取によって抑制された。* $p < 0.05$, N.S. 有意差なし。
 NC + CNT; 通常餌+コントロール群, NC + Whey; 通常餌+ホエイペプチド添加群, HF + CNT; 高脂肪餌+コントロール群, HF + Whey; 高脂肪餌+ホエイペプチド添加群

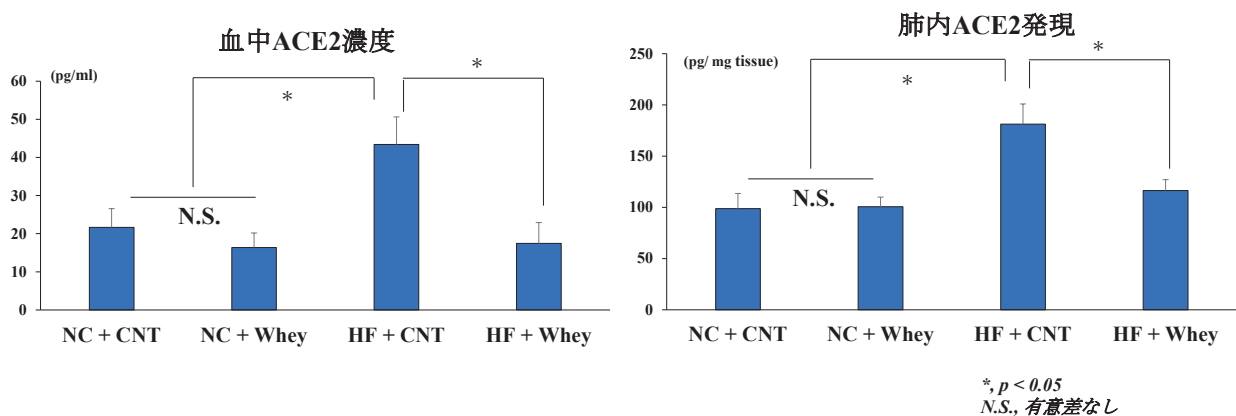


図6. 肺内のS1-RBD protein含有量に対するホエイペプチドの効果

肥満による肺内S1-RBD protein含有量の増加がホエイペプチドの摂取によって軽減された. * $p < 0.05$, N.S. 有意差なし. NC + CNT; 通常餌+コントロール群, NC + Whey; 通常餌+ホエイペプチド添加群, HF + CNT; 高脂肪餌+コントロール群, HF + Whey; 高脂肪餌+ホエイペプチド添加群

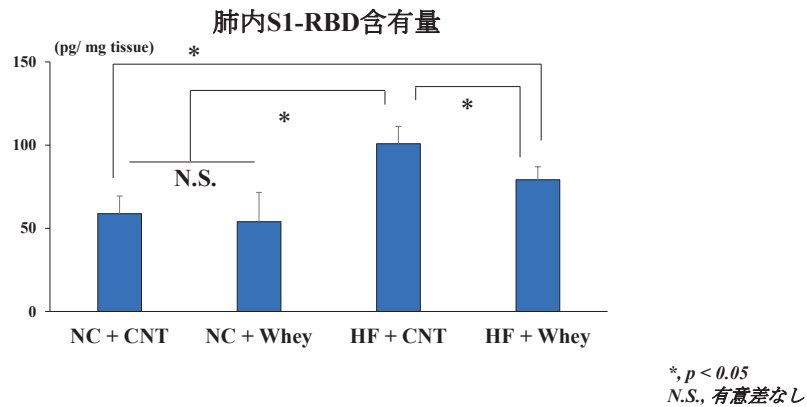
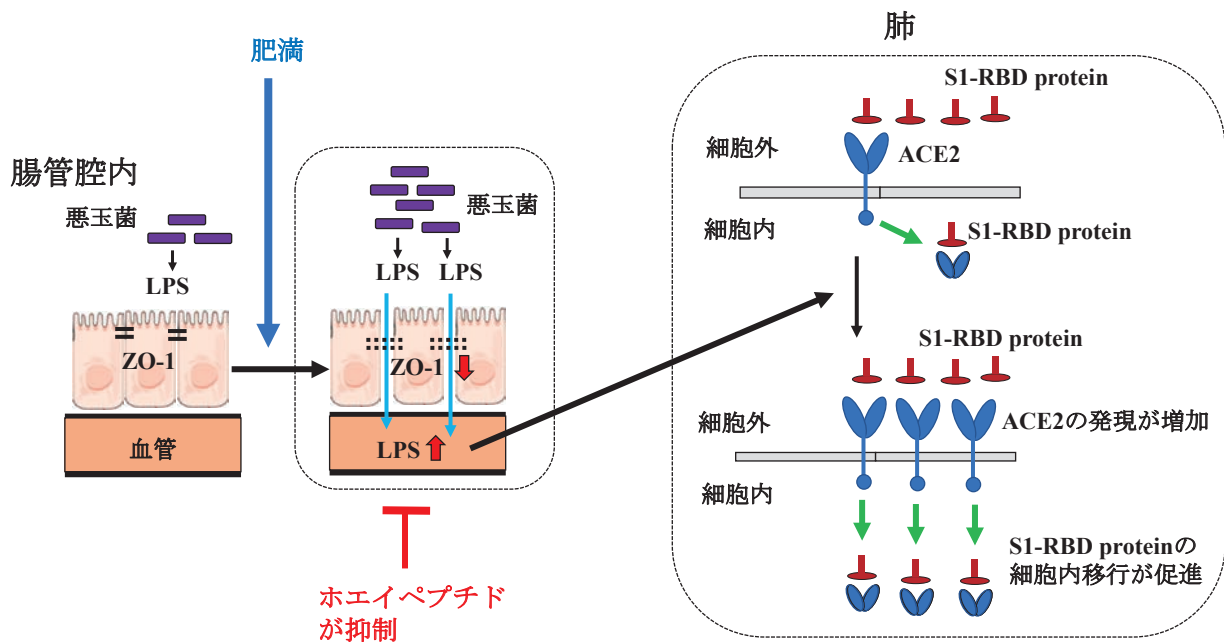


図7. 肥満によるS1-RBD proteinの肺内移行の促進に対するホエイペプチドの抑制作用のメカニズム

肥満による腸管バリア機能の低下に伴う血中LPS濃度の増加が、肺内でのACE2発現を亢進させることによってS1-RBD proteinの肺内への移行が促進される。一方、ホエイペプチドは肥満による腸管バリア機能の低下を抑制することで血中LPS濃度を低下させ、さらに肺内ACE2発現も抑制させることによってS1-RBD proteinの肺内への移行を軽減させることが推測される。



考察：

本研究によって、肥満による肺内でのACE2発現の増加に伴いSARS-CoV-2のS1-RBD proteinの肺内への移行も増加し、一方、ホエイペプチドを摂取させるとそのような増加が軽減されることが認められた。このような現象のメカニズムを考える際に、腸管バリア機能およびエンドトキシンの1つである血中LPS濃度に注目した。肥満により“悪玉菌”から生成されたLPSは炎症惹起物質であるため小腸内で炎症性変化がもたらされ、腸管バリア機能が低下したことにより血中LPS濃度が増加した可能性が推測される。さらにホエイペプチドの摂取が腸管バリア機能を改善させ血中LPS濃度を低下させたことから、ホエイペプチドは肥満による腸管バリア機能低下の改善に伴いLPSが腸管内から腸管外へと放出されるのを防いだことが示唆される。これまで、ホエイペプチドは腸管絨毛の成長促進に伴う腸管バリア機能を改善させるという報告があり、本研究に矛盾しないものである⁶⁾。

ACE2のプロモーター領域にはJanus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) 経路の認識部位が含まれている。LPSは肺でのSTAT3経路を活性化させることが明らかになっており、血中LPS濃度の増加が肺内ACE2発現を促進させていることが推測される⁷⁾。したがって、肥満による腸管バリア機能の低下に伴う血中LPS濃度の増加が肺内ACE2発現を亢進させ、さらにS1-RBD proteinの肺内への移行を促進させることが示唆された。一方、ホエイペプチドは肥満による血中LPS濃度を低下させることによって肺内ACE2発現を抑制させ、S1-RBD proteinの肺内への移行を軽減させることが推測された(図7)。以上より、ホエイペプチドは肥満による肺内ACE2発現の亢進を抑制させることによって、肥満に伴うSARS-CoV-2の易感染性も軽減させる可能性が示唆される。

COVID-19の重症化をもたらす要因として肥満があげられ、高度肥満ほど血中ACE2濃度が増加している⁸⁾。また慢性腎不全の患者において、腎

不全の程度が悪化するほど血中ACE2濃度が増加することも報告されている⁸⁾。本研究でも肥満では血中ACE2濃度が増加することを認めた。細胞上に存在するACE2は、共存して発現する酵素であるADAM17 (a disintegrin and metalloproteinase 17) によってsheddingされることが知られている。これまで我々は、肥満モデル動物では肺内ADAM17発現が亢進することを明らかにしている⁵⁾。したがって、肥満や腎不全による血中ACE2濃度の増加には、ADAM17の活性化が関与していると推測される。

全身性炎症のモデルであるLPS誘発敗血症マウスにおいて、ホエイペプチドはinterleukin (IL)-6を抑制させることを認めており、ホエイペプチドは炎症性サイトカインの増加を抑制し、免疫機構をより正常に近い状態に調整することが期待されている¹⁰⁾。さらにホエイペプチドは動物実験において多臓器炎症を抑制させることが報告されているとともに、ホエイペプチド配合濃厚流動食が2009年より許可を受け、外科手術後の栄養補助食品として広く臨床で用いられてきている¹¹⁻¹³⁾。特に肝移植患者においては、術後菌血症の発症を抑制することや、肝移植後の肝機能不全の発症リスクを低減させることが明らかにされ、ヒトにおいても全身性炎症抑制を有することが示されてきている¹⁴⁻¹⁷⁾。

SARS-CoV-2感染に対してワクチン開発が進んでいるが、その有効性については不透明な点がある。今後肥満者の症例数が一層進み、医療経済が切迫している状況において、食生活の中で乳製品による摂取による腸内環境を改善させることがCOVID-19の重症化予防に有用である可能性がある。

結語

肥満は腸管バリア機能を低下させることで血中LPS濃度を増加させ、さらにこのLPS増加が肺内でのACE2発現の亢進をもたらす。さらにS1-RBD proteinの肺内への移行も促進させる。これに対して、ホエイペプチドは腸管バリア機能を保

持することで血中LPS濃度ならびに肺内ACE2発現の増加を抑制させ、さらにS1-RBD proteinの肺内への移行も軽減させた。以上より、ホエイペプチドは肥満によるCOVID-19重症化の予防に有用である可能性がある。

謝辞

本研究助成を賜った「乳の学術連合牛乳乳製品健康科学会議」ならびに「一般社団法人Jミルク」に心から感謝申し上げる。

【参考文献】

1. Kuba K, Imai Y, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 11 (8):875-9, 2005
2. Hersoug LG, Møller P, et al. Role of microbiota-derived lipopolysaccharide in adipose tissue inflammation, adipocyte size and pyroptosis during obesity. *Nutr Res Rev.* 31 (2):153-163, 2018
3. Pinto BGG, Oliveira AER, et al. ACE2 Expression Is Increased in the Lungs of Patients With Comorbidities Associated With Severe COVID-19. *J Infect Dis.* 222 (4):556-563, 2020
4. Smati S, Tramunt B, et al. Relationship between obesity and severe COVID-19 outcomes in patients with type 2 diabetes: results from the CORONADO study. *Diabetes Obes. Metab.* 23 (2):391-403, 2021
5. Gotoh K, Satoh F, et al. Susceptibility to recombinant SARS-CoV-2 spike protein entry in the lungs of high-fat diet-induced obese mice. *FASEB J.* 38 (10):e23656, 2024
6. 条 久枝, 岡崎 恵子ほか. 乳清タンパク質および乳清タンパク質トリプシン分解ペプチドのConA誘発肝炎発症抑制作用. *日病栄誌* 8(1):15-21, 2005
7. Liang Y, Yang N, et al. Elevated IL-33 promotes expression of MMP2 and MMP9 via activating STAT3 in alveolar macrophages during LPS-induced acute lung injury. *Cell Mol Biol Lett.* 23:52, 2018
8. Emilsson V, Gudmundsson EF, et al. Serum levels of ACE2 are higher in patients with obesity and diabetes. *Obes Sci Pract.* 7(2):239-243, 2020
9. Zipeto D, Palmeira JDF, et al. ACE2/ADAM17/TM-PRSS2 Interplay May Be the Main Risk Factor for COVID-19. *Front Immunol.* 11:576745, 2020
10. 山口 真, 内田 勝幸. 乳清ペプチド配合流動食 (MHN-02) はラット上腸間膜動脈血流による血清インターロイキン-6の上昇を抑制する. *Milk Science* 57(3):87-90, 2008
11. 条 久枝, 岡崎 恵子ほか. LPS誘発敗血症マウスにおける新規濃厚流動食 (MEIN) の効果. *日病栄誌* 13(3): 217-226, 2010
12. Nakamura K, Ogawa S, et al. A new immune-modulating diet enriched with whey-hydrolyzed peptide, fermented milk, and isomaltulose attenuates gut ischemia-reperfusion injury in mice. *Clin Nutr* 30(4): 513-516, 2011
13. Kume H, Okazaki K, et al. A newly designed enteral formula containing whey peptides and fermented milk product protects mice against concanavalin A-induced hepatitis by suppressing overproduction of inflammatory cytokines. *Clin Nutr.* 31 (2):283-289, 2012
14. Kaido T, Mori A, et al. Impact of enteral nutrition using a new immunomodulating diet after liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 57(104):1522-1525, 2010
15. Kaido T, Ogura Y, et al. Effects of post-transplant enteral nutrition with an immunomodulating diet containing hydrolyzed whey peptide after liver transplantation. *World J Surg.* 36 (7): 1666-1671, 2012
16. Arakawa Y, Shimada M, et al. Effect of a whey peptide-based enteral formula diet on liver dysfunction following living donor liver transplantation. *Surg Today* 44(1): 44-49, 2014
17. 久保田 健彦, 富田 尊志ほか. ホエイペプチド配合免疫調整流動食経口摂取が歯周炎患者における歯肉溝滲出液の炎症性サイトカインに与える影響. *58(2): 109-116, 2015*

ドクターヘリ活動における市中病院の役割

森 涼子 (もり りょうこ)¹⁾・松成 修 (まつなり おさむ)^{2) 5)}・坂本 智則 (さかもと とものり)³⁾
園田 広典 (そのだ ひろのり)³⁾・芳原 聖司 (ほうばら せいじ)⁴⁾・石飛 裕和 (いしとび ひろかず)²⁾
亀淵 克彦 (かめぶち かつひこ)⁴⁾・塚本 菜穂 (つかもと なお)⁵⁾・柴田 智隆 (しばた ともたか)⁵⁾
七森 和久 (ななもり かずひさ)³⁾ *・中村 太郎 (なかむら たろう)³⁾ *・坂本 照夫 (さかもと てるお)⁵⁾
安部 隆三 (あべ りゅうぞう)⁵⁾

1) 大分中村病院 研修医

2) 大分中村病院 消化器内科

3) 大分中村病院 整形外科

4) 大分中村病院 形成外科

5) 大分大学医学部附属病院 高度救命救急センター

*大分県医師会員

要旨

大分中村病院（当院）は、整形・形成外科を中心とした二次医療機関である。敷地内にヘリポートは設置されていないが、近隣の臨時ヘリポートを使用して、県内の救命センターで応需困難な症例をドクターヘリ（以下DH）から受け入れている。DHを使用して当院へ搬送された症例の内訳や時間経過などからDH活動における市中病院の役割について考察した。

搬送症例の多くは手指外傷によるもので、対象期間内に大分県内で発生した四肢の単独外傷のうち42%の症例が当院へ搬送されており、多くが当日に緊急手術となった。また、現場ラウンデブーポイントから救急車による直接当院への搬送時間を推定してみたが、実際のDHを使用した搬送時間より早まる活動はなかった。

四肢単独重症外傷例において切断再接着術が可能な市中病院へDH搬送がなされることで、大分県全域の救急医療へ貢献できていると考える。

「はじめに」

大分県DHは、大分大学医学部附属病院を基地病院として運航を行っており、基地病院離陸から20分以内で大分県内のほとんどの地域において初療を開始することができる（図1）。また、運航開始から2023年3月までの10年間に4,652件の出動件数（要請5,570件）が有り、大分県の救急医療の中心を担っている。

当院、大分中村病院は大分県の中心部にあり、整形外科や形成外科に特化した二次医療機関であ

る。特に四肢重症外傷に対しての切断再接着術に特化した手外科を標榜しており、外傷中心の救急診療を行っている。当院の敷地内にはヘリポートは設置されていないため、DHにて患者を搬入する場合は、近くの大分川河川敷にある場外離着陸場で救急車に移乗して当院へ搬送となる。河川敷から当院に搬送するまでに平均約11分の時間を要する。

「目的」

当院にDHを使用して搬入された症例の分析を行うことにより、救急医療において市中病院がどのような役割を果たしているのかについて考察する。

「方法」

大分県DH運行開始した2012年10月から2023年3月の期間に、当院へDHを介して搬送となったのは31症例であった。そのうち、他院からの転院搬入となった2症例を検討から除外し、29症例を対象とした。大分県DH運行管理室のデータベース、当院救急外来記録を参照とし、全症例に対して実際の現場ランデブーポイント（RP）出発から当院到着までの所要時間を調査した。各症例についてGoogleMap (<https://www.google.co.jp/maps>) の機能を用いて、DH出動した現場RPから当院まで救急車両にて直接搬送した場合の推定所要時間を割り出し、これらを比較検証した。また、各症例について、搬送当日の緊急手術の有無について調査した。（後方視的研究）

「結果」

29例のうち、27例が外傷症例、2例が脳血管障害症例であった。外傷症例の内訳は、25例が手指の切断を主とした単独外傷で、2例が多発外傷であった。そして、搬入当日に緊急手術が行われたのは20例であった（図2）。

次に現場RP出発から当院に到着するまでの時間経過の比較をした。現場RPから救急車で直接搬入したと想定した場合の推定時間の中央値は61分、実際にDHを使用して当院に搬入された時間の中央値は27分で、中央値の差は34分であった（図3）。また、各症例の現場RPから当院までの搬送推定時間をみても、DHによる搬送よりも早く搬送されると想定される症例は見当たらなかった。

「症例」

80歳男性、電動ノコギリにて左母指を負傷（画像1）して救急要請が有り、左母指の単独外傷で接触時のバイタルサインは安定していた。搬送先選定の際に大分県下の三次救急医療施設での受け入れができず、搬送先選定が困難な状況が続くために現場滞在時間が長くなっていた。そこで、他県への搬送も考慮されていたところ、DHの担

当医師から当院への受け入れ相談がなされた。その際に携帯電話端末を用いて傷病者の受傷部の画像を転送し、形成外科医に画像を診てもらうことで、当院での対応が可能と判断できた。DH要請から当院搬入までに要した時間が2時間27分となったが、県外への搬送となることなく、県内で対応することができた。搬入時の診断が左母指MP関節開放脱臼骨折及び長母指伸筋腱断裂となり、搬入当日に緊急手術が行われた。術後はリハビリを行いながら経過を観察し、終診時には機能回復を認め、良好な経過をたどった（画像2）。

「考察」

四肢の外傷の予後の最良化のためには、止血、血行再建、感染回避、骨折や脱臼に対する整復、固定などの要素が関わるため、一刻も早い処置および治療が予後を左右する¹⁾。四肢の虚血において、総虚血時間が4時間を超えることによりコンパートメント症候群を含めた合併症のリスクが高まり、6時間を超えると切断処置となる症例も出てくる³⁾。ゴールデンタイムの6時間以内に治療を行うためにも、DHによる搬送時間の短縮、早期治療開始は必須である⁴⁾。このような外傷症例においては、市中の専門的介入が可能な救急医療機関で迅速に対応することができれば、傷病者の機能的予後の改善に貢献できると考える。

近隣の現場で発生した外傷症例に対しての救急車の使用と、遠隔地で発生した外傷症例に対してのDHの使用とでは、明らかな生存率の改善は認めないと言われている⁵⁾。重度の外傷患者に対してDHが活用され、発災現場から適切な医療を受けることで受傷後の死亡率を最小限に抑えることができる³⁾。しかし、DHにより搬入される全ての症例が、基地病院や三次医療機関に搬送となった場合、他の重症傷病者が受け入れ困難となることや、医療従事者のマンパワー逼迫が懸念される。四肢の単独外傷であって、二次医療機関で十分対応できる症例の場合は、重症度に合わせた医療機関の選定が望ましい。当院のような、整形外科・形成外科に特化した市中病院へ搬送がなされれば、



画像1. 実際の電動ノコギリにて受傷した患者の左母指

受傷当日

4ヶ月経過後



画像2. 手術直後からその後の患部の治療経過

	施設	症例数	
高度救命救急センター	1	21	大分中村病院 25
救命救急センター	1	3	
2次救急医療機関	5	36	他の4 医療機関 11
合 計		60	
(2012年10月-2023年3月)			25/60 全体の 42%

図4. 大分県下における四肢外傷における搬送先の内訳

三次医療機関の負担軽減と共に、その専門性を発揮することで、二次医療機関として求められている以上の役割を果たすことも可能と考える。

今回調査した対象期間中において、DHで搬送された大分県全体における四肢外傷は60例であった。内訳は、基地病院である大分大学高度救命センターに21例が搬送され、県内の救命救急センター（3施設）に3例、市中の二次救急医療機関（5施設）に36例が搬送された。36例のうち25例が当院に搬送されており、全体の42%を当院が応需していることが分かった（図4）。この数字からも、当院は大分県の救急医療において、大きな貢献ができていると考える。

救急医療の現場では、電話での搬送受け入れ相談では、受傷の程度やバイタルサイン等の情報が正確に伝わらず、「重傷者は受け入れできない」や「大がかりな手術は対応困難」などと、実際の患者を診ることなく受け入れが断られることは日常のことである。実際に傷病者が搬入されてみると、「思ったより軽傷で良かった」とオーバートリアージになってしまっていたという経験や、「話と違う！」とアンダートリアージになっていたということは、よく経験されることである。そこで、大分県では救急医療機関間での情報共有ツールとして、スマートフォンでの「汎用画像診断装置用プログラムJoin」（<https://www.allm.net/join/>）の使用が普及している。これにより、フライトドクターから各専門医への受傷部位の実際の画像を共有することが可能である。フライトドクターから患者のバイタルサインや患部写真が共有され、実際の症例の情報を入手することで、受け入れ側医療機関が正確に情報を精査して、受け入れの可否を判断できる。当院においては、2013年から2021年の間では、DHからの患者搬入件数は平均2.7件/年であったが、本格的にJoinを導入した後の2022年では4件、2023年では10月時点で6件の症例が搬入されている。Join導入により医師同士が直接情報をやり取りできることが、当院でのDH関連症例の搬入件数の増加に繋がった。このようなICTを積極的に取り入れながら、

市中病院として更なる医療貢献を臨む次第である。

「結語」

四肢重症外傷におけるDHの現場活動では、いち早く専門医のいる医療機関に搬送することが重要である。その中で、県内の高次医療機関で対応できない場合は、四肢切断再接着が可能な当院（市中病院）へDH搬送がなされることによって、大分県全域の救急医療へ貢献できる。

【参考文献】

- 1) Tscherne H, Rebel G, et al. Internal fixation of multiple fractures in patients with poly trauma. Clin Orthopedic Relat Res 1998;347:62-78.
- 2) Ahmed Hossny. Blunt popliteal artery injury with complete lower limb ischemia; is routine use of temporary intraluminal arterial shunt justified? J Vascular Surg 40:61-66,2004.
- 3) Masakazu Nabeta, Kenta Murotani, et al. Comparison of physician-staffed helicopter with ground-based emergency medical services for trauma patients. The American Journal of Emergency Medicine Volume 45, July 2021,75-79.
- 4) Ji Young Jang, Woo-Keun Kwon, et al. Time-saving effects using helicopter transportation: comparison to a ground transportation time predicted using a social navigation software. Medicine. 2021 Jul 09;100 (27) ; e26569.
- 5) Galvagno SM Jr, Sikorski R, et al. Helicopter emergency medical services for adults with major trauma. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Dec 15;2015 (12) .

認知症ピアサポーターが認知症の人と関わる際に大切にしている思い

濱井 優月 (はまい ゆづき)¹⁾・阿部世史美 (あべ よしみ)²⁾・三重野英子 (みえの えいこ)²⁾
小野 光美 (おの みつみ)²⁾・吉岩あおい (よしいわ あおい)³⁾ *

1) 佐賀県健康福祉部 伊万里保健福祉事務所

2) 大分大学医学部看護学科

3) 医療法人新生会宇佐胃腸内科医院 大分大学医学部客員研究員

*大分県医師会員

【要旨】

我が国の認知症施策において、認知症の人が認知症ピアサポーターとなり、当事者同士による支え合いを行うピアサポート活動が注目されている。本研究は、認知症ピアサポーターが、認知症の人と関わる際に大切にしている思いを本人の語りから明らかにすることを目的に、ピアサポート活動歴5年のA氏(60歳代、男性)に半構造的インタビューを行った。質的分析の結果、認知症の人と関わる際に大切にしている思いとして、【ピアサポーターは認知症の本人にしかできない役目である】【仲間と一緒に活動できるB事業所に来てくれればそれでいい】【仲間と出会い、力になりたい】【家族との支え合いがピアサポート活動の基盤である】が抽出された。ピアサポーターには、経験を重ねることで得た使命感や支え合う環境を自分たちで創ってきた自負があり、仲間との共感を大事にしていた。さらに、家族との変わらない関係がピアサポート活動の基盤にあると認識していた。

はじめに

現在、我が国の認知症施策は国家政策として位置付けられており、2019年6月には認知症になっても希望をもって日常生活を過ごせる社会を目指し「認知症施策推進大綱」¹⁾が施行された。また、2024年1月には「共生社会の実現を推進するための認知症基本法」²⁾が施行され、認知症の有無にかかわらず人々が相互に人格と個性を尊重し支え合う社会の実現が謳われている。こうした法律・施策の中心軸は、認知症の人本人の視点や本人発信であり、当事者の声が重要視されている。

認知症ピアサポーター(以下、ピアサポーター)は、認知症の診断を受け今後の生活・人生に大きな不安を抱える人に対して、生活や心理的な支援

を行う認知症の人である。認知症の当事者同士が支え合うピアサポートは、専門職の支援とは異なり、認知症という同じ病を抱えた者同士が寄り添う中で、感情の表出や前向きに自己解決することが自然に促される効果がある。そのため、認知症施策推進大綱においても、ピアサポーターによる診断後早期からの心理面、生活面に関する支援が明記され、地方自治体でのピアサポート活動の整備が求められている。

A県は、早くから認知症ピアサポート活動を制度化しており、現在、20名以上のピアサポーターが登録されている。県が認知症ピアサポート活動事業所として委託したB事業所は、若年性認知症の人を対象とするデイサービス事業所であり、活動の管理・運営を担うコーディネーターが、ピアサポーターとピアサポーター補助相談員と連携し、認知症相談をはじめ、認知症の人が集い個人の経

験や地域課題を話し合う本人ミーティングの開催、認知症施策に関する会議・研修への参加等を行っている。

B事業所で活動するピアサポーターは、認知症と診断され、思うような生活ができず不安を抱えた人を温かく迎え入れ、コミュニケーションを図り、一緒に畑仕事やソフトボール等を楽しむ時間をつくっている。共に過ごす中で、緊張の面持ちであった相談者の表情は次第に緩み、帰る際には「また来ます」と笑顔で言うようになる。

このように認知症の人の苦しみ、ピアサポーターによって緩和される事実から、当事者でしか持ち得ないケア力があることが推察される。特に、経験歴が長いピアサポーターには、ピアサポート活動を積み重ねる中で、認知症の人と関わる際に大切にしている思いがあり、その思いがケア力につながっているのではないと思われる。ピアサポート活動は、まだ全国的に普及していない。本人発信の機会をさらに拡大するには、ピアサポーター本人の経験や思いを明らかにし、社会で共有することが必要である。そこで、本研究では、ピアサポーター自身のピアサポート活動の経験の語りから、認知症の人と関わる際に大切にしている思いを明らかにする。ピアサポーターの内的体験を明らかにすることで、ピアサポート活動の推進につながると考える。

目的

本研究の目的は、ピアサポーターが、認知症の人と関わる際に大切にしている思いを本人自身の語りから明らかにすることである。

方法

1. 研究デザイン

質的記述的研究デザイン

2. データ収集方法

ピアサポーターとして5年の経験を有するA氏を対象に、半構造的インタビューを行った。インタビューでは、A氏が認知症の人と関わる場面で大切にしていることや経験を尋ね、本人の同意を

得て録音し、逐語録を作成した。

3. 分析方法

逐語録を精読し、A氏が大切にしている思いを表している語りを抽出しコードとして要約した。コードを類似性によって分類しサブカテゴリー化し、さらに意味内容をカテゴリーとして命名した。分析の全過程において、質的研究の経験のある3名と検討し妥当性の確保に努めた。さらに分析結果をA氏とB事業所コーディネーター（施設長）に説明し、A氏の意図から逸脱していないか確認を行った。

4. 倫理的配慮

研究実施に際し、まず、B事業所コーディネーター（施設長）に文書と口頭で研究について説明し承諾を得た。次いで、A氏に対して研究の趣旨・方法、個人情報の保護、研究参加の自由意思の保障等を文書と口頭で説明し、書面により同意を得た。

結果

1. 対象者の概要

A氏（60歳代・男性）は、50歳代前半に前頭側頭型認知症の診断を受けた。その後、仕事を辞め、自宅に引きこもっていた時期が1年ほどあった。しかし、B事業所に通うようになってからは、同じ若年性認知症と診断された仲間とともに事業所内の活動のほかに、地域からの要請をうけてボランティアや仕事を行う中で新たな生きがいを見いだした。

A氏は、5年前に県のピアサポーターとして登録して以降、現在までに相談対応した認知症の人は116名である。認知症相談対応を主としながらも、一般の人や医療・介護専門職者を対象とした研修、行政の施策会議に参加し、当事者の経験や意見を伝えている。認知症の人の力になるだけでなく、認知症の普及啓発や専門職のスキルアップ、地域づくりに貢献している。

2. ピアサポーターとして認知症の人と関わる際に大切にしている思い

A氏の語りから、A氏が大切にしている思いとして4つのカテゴリーが抽出された（表1）。以下、

表1 A氏が認知症ピアサポーターとして認知症の人と関わる際に大切にしている思い

カテゴリー	サブカテゴリー	コード
ピアサポーターは認知症の本人にしかできない役目である		・これまでのすべての経験が今につながっている ・いろいろな認知症の人に会い、ピアサポーターが自分の役目と思った ・認知症の診断を受けた本人にしかできない ・自分の症状さえ保たれていればできる
仲間と一緒に活動できるB事業所に来てくれればそれでいい	環境のよいB事業所に来てもらいたい	・B事業所は、認知症ピアサポーターとして相手を誘うのに良い環境である ・スポーツ環境などいろいろなことを考えてくれるので、退屈することはない ・B事業所では、いろいろなことができる。 ・B事業所は、信頼関係をつくる場所である ・自分の強みは、自分のいるB事業所である ・認知症の人がB事業所に来てくれる、それでいい
	一緒に活動することが大切である	・話すだけでは説得力がないから、話と活動を自ら一緒にできることが強みである ・話と活動が一緒にできる場所はB事業所以外にはない ・気持ちよく心置きなくピアサポート活動ができています
仲間と出会い、力になりたい	認知症の人に出会い仲間になりたい	・認知症の診断を受けた人は同じ病気をもつ仲間だと思っている ・関係をつくるのは普通の友達をつくる感じと同じ ・普通に話ができるようになった時が一番幸せで大切なことである ・一緒に活動してくれることが一番楽しい
	相手の気持ちを汲み取りわかりあいたい	・相手がどんな反応をとるか考えないと悪い ・症状が出て落ち込んでいるから察しないといけない ・自己嫌悪に陥り、環境・社会が嫌でどうにもならないと思っていろいろから、気持ちを上げる雰囲気づくりや言葉かけをしないといけない ・お互いが話し合え、会話ができる状況に持っていく ・歳や名前、楽しいことはしてきたのかを聞く ・自分も若くして認知症になったという話をする ・相手がわかって聞いてくれているかはわからないが、相手も合わせてくれている気がする
	認知症になっても幸せに生きることができると伝える	・一人一人受け止め方は違うだろうが、認知症になっても悪いことばかりではない、幸せに生きることでもできると伝えたい ・今だから言える言葉だが、認知症になってよかった、自分にもいろいろなことができると言っている
家族との支え合いがピアサポート活動の基盤である	家族の支え合いが基本である	・地域で支え合おうと言うけれど基本は家族である ・社会が良くなるというのは大きすぎるし、小さい家族が悪くなるとよくない
	家族との支え合いが大切である	・一番身近な家族が支え合うものとなっている ・家族との支え合いができていれば、自分の最低限の仕事は終わっている

カテゴリーを【 】, サブカテゴリーを〔 〕, コードとして整理したA氏の語りを「 」で示す。

1) 【ピアサポーターは認知症の本人にしかできない役目である】

A氏は、【ピアサポーターは認知症の本人にしかできない役目である】と、認知症の当事者だからこそ担える役目を得ていることに誇りを持っていた。「これまでのすべての経験が今につながっている」「いろいろな認知症の人に会い、ピアサポーターが自分の役目と思った」「認知症の診断を受けた本人にしかできない」と語り、ピアサポーターとして積み重ねてきた経験を根拠に、自身の活動に手応えを感じるとともに、この役割に強い使命感を抱いていた。

また、A氏は、「自分の症状さえ保たれていればできる」と、自分の認知症の症状を客観的にみており、認知症の進行を考慮し、今できる役目を遂行しようと考えていた。

2) 【仲間と一緒に活動できるB事業所に来てくればそれでいい】

A氏は、「環境のよいB事業所に来てもらいたい」「一緒に活動することが大切である」という思いを抱いていた。

A氏にとって、B事業所は「ピアサポーターとして相手を誘うのに良い環境」「スポーツ環境などいろいろなことを考えてくれるので、退屈することはない」「いろいろなことができる」「信頼関係をつくる場所」と述べ、認知症の人の意思決定や人間関係を支える環境があるB事業所に来てほしいと願っていた。また、「話すだけでは説得力がないから、話と活動を自ら一緒にできることが強みである」「話と活動が一緒にできる場所はB事業所以外にはない」と話し、当事者がやりたいことを一緒に活動することに価値をおいていた。

A氏は、「自分の強みは、自分のいるB事業所である」と語った。ピアサポーターとして、認知症の人を仲間として迎え入れ、コーディネーターやピアサポーター補助相談員とともにB事業所を創り上げてきたという誇りがあり、自信

をもって【仲間と一緒に活動できるB事業所に来てくればそれでいい】と断言していた。

3) 【仲間と出会い、力になりたい】

A氏の語りのコード数が最も多かったカテゴリーは、【仲間と出会い、力になりたい】であった。

A氏は、「認知症の人に出会い仲間になりたい」と願っていた。「認知症の診断を受けた人は同じ病気をもつ仲間だと思っている」「関係をつくるのは普通の友達をつくる感じと同じ」と話し、まずは仲間として知り合うことを大切にしていた。そして、「普通に話ができるようになった時が一番幸せで大切なこと」「一緒に活動してくれることが一番楽しい」と、共に過ごす中で交流が生まれることに価値をおいていた。

認知症の人とのコミュニケーションにおいては、「相手の気持ちを汲み取りわかりあいたい」という姿勢があった。A氏は、「相手がどんな反応をとるかを考えないと悪い」「症状が出て落ち込んでいるから、察しないといけない」「気持ちを上げる雰囲気づくりや言葉かけをしないといけない」と語った。A氏は、常に相手の目線に立ち、「お互いが話し合え、会話ができる状況に持っていく」ことを大切にしていた。会話の中では、「歳や名前、楽しいことはしてきたのか」を聞き、「自分も若くして認知症になった」と話し、認知症の人の気持ちを汲み取り、感情や思いを表出しやすい雰囲気をつくっていた。また、「相手も合わせてくれている気がする」と、相手も自分が言っていることや気持ちをわかろうとしてくれているのではないかと考えていた。

A氏は、「一人一人受け止め方は違うだろうが、認知症になっても悪いことばかりではない、幸せに生きることができると伝えたい」「今だから言える言葉だが、認知症になってよかった、自分にもいろいろなことができると言っている」と語った。A氏は、認知症になっても幸せに生きることができると実感し、ピアサポーターとして「認知症になっても幸せに生きるこ

とができると伝える〕ことを大切にしていた。

4) 【家族との支え合いがピアサポート活動の基盤になる】

A氏の家族は、妻と子ども、孫であり、【家族との支え合いがピアサポート活動の基盤になる】という考えを持っていた。

A氏は、ピアサポーターとして地域づくりに貢献する一方で、「地域で支え合おうと言うけれど基本は家族」「社会が良くなるというのは大きすぎるし、小さい家族が悪くなるとよくない」と、地域社会での支え合いの前提として「家族の支え合いが基本である」と考えていた。そして、「一番身近な家族が支え合うものとなっている」「家族との支え合いができていれば、自分の最低限の仕事は終えている」と、「家族の支え合いが大切である」ことを強調していた。

考察

A氏は、【ピアサポーターは認知症の本人にしかできない役目である】という強い使命感を抱いていた。A氏は認知症を発症する前は、行政機関の職員として長年勤務していた。発症後、自信を失い引きこもる生活が続いた後にB事業所に出会い、新たな役割を獲得した。5年間のピアサポーターとしての活動を振り返り、「これまでのすべての経験が今につながっている」と語ったが、ここでいう「これまでのすべての経験」とは、ピアサポート活動の経験のみをさすのではなく、認知症を発症する前から培ってきた生活や仕事等の経験が含まれていると思われる。認知症を発症してもそれまでの人生で経験し身に付けた価値観、知識、技術は早々には失われない。認知症の診断後もその人の人生は続く。認知症という病を得たからこそ歩める人生があることをピアサポーターは実証している。

そして、認知症の人が自分の生活・人生を立て直すためには、ピアサポート活動の拠点であるB事業所という環境が重要であることを指摘している。A氏は、B事業所を「自分の強み」と表現して

いた。【仲間と一緒に活動できるB事業所に来てくればそれでいい】と、当事者仲間とコーディネーター、ピアサポーター補助相談員等とで支え合う環境を創ってきた自負を持っていた。認知症の人の居場所の一つに認知症カフェがある。認知症カフェは、当事者にとって体調を気遣い、話を聞いてくれるところ³⁾であり、専門職やボランティアの支援による居場所の意味合いがある。一方、B事業所では、認知症の本人同士が話し合いながら活動しやすい環境を創っている。A氏は、与えられた環境ではなく、主体的に自分の個性や能力を発揮でき、新たな人間関係を結べる居心地のよい環境としてB事業所を捉えており、ここに来ることで道が拓けると自信をもって認知症の人に伝えていられると思われる。

また、A氏は、【仲間と出会い、力になりたい】と、仲間と出会い、共に活動することを通して心を通わせ共感し、幸せに生きることへの享受を願っていた。一般社団法人日本認知症本人ワーキンググループは、2018年11月に「認知症とともに生きる希望宣言」⁴⁾を発出した。この希望宣言の中に、「私たち本人同士が、出会い、つながり、生きる力をわき立たせ、元気に暮らしていきます」があり、当事者間のつながりの意義が示されている。ピアサポート活動では、当事者でしか分かりえない感情や体験を共感する時間や場が生まれる。共感が力となり、認知症になっても幸せに生きられるという希望を享受することにつながる。

さらにA氏は、【家族との支え合いがピアサポート活動の基盤である】と認識していた。丹野は、家族が風邪をひいたり、けがをしたりすれば心配もするし、困っていることがあれば助けたいと思う、それがたまたま認知症になったというだけであって同じことである⁵⁾と述べている。認知症になっても、家族を大切にする思いや支え合う関係は変わらない。ピアサポーターが役割を発揮するには、家族との変わらない関係が基盤になることが示唆され、ピアサポート活動のコーディネーター等には、家族を含めた支援が求められる。

結語

ピアサポーターとして5年の経験があるA氏の語りから、認知症の人と関わる際に大切にしている思いとして、【ピアサポーターは認知症の本人にしかできない役目である】【仲間と一緒に活動できるB事業所に来てくれればそれでいい】【仲間と出会い、力になりたい】【家族との支え合いがピアサポート活動の基盤である】が抽出された。

ピアサポーターには、経験を重ねることでの得た使命感や支え合う環境を自分たちで創ってきた自負があった。そして、仲間と出会い、共に活動することを通して心を通わせ共感し、幸せに生きることへの享受を願っていた。さらに、家族との良好な関係がピアサポート活動の基盤にあると認識していた。

謝辞

本研究にご協力いただいたA氏、B事業所コーディネーター（施設長）および事業所職員の皆様に感謝申し上げます。

文献

- 1) 認知症施策推進関係閣僚会議（2019）：認知症施策推進大綱，
<https://www.mhlw.go.jp/content/000522832.pdf>（最終閲覧日：2024年6月20日）
- 2) 厚生労働省（2024）：共生社会の実現を推進するための認知症基本法。<https://www.mhlw.go.jp/content/12300000/001119099.pdf>（最終閲覧日：2024年6月20日）
- 3) 角マリ子，多久島寛孝（2023）：特別養護老人ホームが運営する認知症カフェの参加者がもつ参加の意義，熊本保健科学大学研究誌，20，19-20.
- 4) 一般社団法人日本認知症本人ワーキンググループ（2018）：認知症とともに生きる希望宣言，<http://www.jdwg.org/>（最終閲覧日：2024年6月20日）
- 5) 丹野智文（2017）：笑顔で生きる－認知症とともに－，p312，文藝春秋，東京.

外科の魅力を伝えるために！ 究極の外科教育を目指した取り組み

二宮 繁生 (にのみや しげお)¹⁾ *・遠藤 裕一 (えんどう ゆういち)¹⁾ *・増田 崇 (ますだ たかし)¹⁾ *
板井 勇介 (いたい ゆうすけ)¹⁾ *・小川 雄大 (おがわ かつひろ)¹⁾ *・高山 洋臣 (たかやま ひろおみ)²⁾
部 由貴 (しとみ ゆき)¹⁾ *・平塚 孝宏 (ひらつか たかひろ)²⁾・河野 洋平 (こうの ようへい)¹⁾ *
平下禎二郎 (ひらした ていじろう)¹⁾ *・赤木 智徳 (あかぎ とものり)¹⁾ *・柴田 智隆 (しばた ともたか)^{1,3)}
上田 貴威 (うえだ よしたけ)²⁾ *・白下 英史 (しろした ひでふみ)⁴⁾ *・衛藤 剛 (えとう つよし)⁵⁾ *
猪股 雅史 (いのまた まさふみ)¹⁾ *

1) 大分大学消化器・小児外科学講座

2) 大分大学総合外科・地域連携学講座

3) 大分大学高度救命救急センター

4) 大分大学高度医療人育成講座

5) 大分大学グローバル感染症研究センター

*大分県医師会員

論文要旨

外科医は減少しており、外科医増加は急務である。外科医増加のための鍵は、良質な外科教育により「外科の魅力」を体感することと考え、大分大学消化器・小児外科学講座（以下、当講座）の卒前教育では生体を用いたサージカルラボや、特殊医療機器を用いたドライラボ、またロボット手術シミュレーターを用いた実習など特色ある取り組みを行っている。一方コロナ禍では中止していた一泊二日のサマーセミナーを再開するなど、医学生に外科の魅力を伝える取り組みを行っている。また卒後教育では、ロボット手術全盛となった現在ではシミュレーション教育が重要と考えており、卒前教育同様にサージカルラボやご遺体を用いたカダバートレーニングなどを実施しているだけでなく、経験する頻度の低い高度外傷に関するシミュレーション教育に教室員を参加させるなど、Off the job training を重視している。

はじめに

令和4年4月、日本外科学会は「外科医希望者の伸び悩みについての再考」を公表し、年々外科医が減少していることを報告した¹⁾。また日本消化器外科学会ワーク・イン・ライフ委員会は消化器外科医の数は10年後には現在の75%に、20年後には50%まで減少するという見通しを明らかにした²⁾。このような状況の中、外科医を増加させるためには外科教育を通じて「外科の魅力」を

体感させることが重要である。本稿では、当講座が行っている外科教育の工夫とその結果を報告する。

対象と方法

① 卒前教育

当講座では2015年よりクリニカルクラッシュ2ndステージ（5年生から6年生にかけて、選択した診療科を4週間ずつローテーションする実習）の教育カリキュラムに生体を用いたサージカルラボ（SOLINE）を導入している。本サージカルラボでは、学生は腹腔鏡下大腸切除術、胃切

責任著者：二宮繁生

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

大分大学医学部 消化器・小児外科学講座

Email: sninomiya@oita-u.ac.jp

除術、胆嚢摘出術をそれぞれ術者、助手、腹腔鏡助手として経験し、手術の魅力を体感する機会としている（図1）。また超音波凝固切開装置や自動縫合器を用いた機能的端端吻合など、特殊医療機器を用いたドライラボも行っている（図2）。一方で大学内での実習のみでなく、大分県内の5か所の地域中核病院での実習を取り入れており、Common diseaseに対応する地域の外科医の役割についても学ぶ機会としている。

一方、クリニカルクラークシップ1stステージ（4年生から5年生にかけ全診療科を2週間ずつローテーションする実習）では、実臨床での手術症例を経験するだけでなく、糸結び実習や糸結び選手権（図3）、またロボット手術体験など、実践を重要視した教育プログラムを行っている。

また2023年より3年生から6年生を対象とした、一泊二日のサージカルサマースクールを再開し、実際の手技を経験するだけでなく、若手外科医や女性外科医によるレクチャーを行うなど、外科の魅力を体感する機会とした（図4）。

一方で医師を志す中学生を対象に医学部祭の中で、実際の手術着や手袋を着用し外科手技体験イベントを開催するなど、幅広い啓蒙活動を行った（図5）。

② 卒後教育

近年は内視鏡外科およびロボット支援手術などの低侵襲手術の普及が目覚ましく、Solo-Surgery時代に卒後教育をどのようにするかが課題となっている³⁾。当講座では若手外科医も習熟度に応じて実際の手術を執刀しているものの、手術症例の大多数が高度技術を要する内視鏡外科およびロボット支援手術であることもあり、Off the job trainingが重要であると考えている。令和3年には研修医・専攻医を対象としたサージカルラボ（Advanced SOLINE）を開始した。学生教育カリキュラムにおけるサージカルラボとは異なり、指導者は手術に参加することなく、研修医・専攻医のみで腹腔鏡下大腸切除術、胃切除術、胆嚢摘出術、脾臓摘出術などのより高度な術式を経験するようにした（図6）。また同様に研修医・専攻

医を対象としたカダバーサージカルトレーニングも同年より開始した。本プログラムでは、日常経験することが少なくなった開腹手術や肝切除や膵切除などの高度な術式を経験する機会とした（図7）。一方で、救急に興味を持つ専攻医や研修医には大分大学高度救命救急センターが主催するサージカルラボ外傷外科手術治療戦略コース（Surgical Strategy and Treatment for Trauma : SSTT）やご遺体を用いた外傷手術臨床解剖学的研究会（Cadaver-based educational seminar for trauma surgery : C-BEST）などに参加させ、実臨床では経験することがまれな高度外傷症例に対する手術手技を学ぶ機会とした。

また学外で開催されるハンズオンセミナーにも多数の研修医・専攻医を参加させるなど、Off the job trainingにて多数の手術手技を経験する機会とした。

結果

令和4年11月に大分大学医学部学務課が実施したクリニカルクラークシップ2ndステージに関するアンケート調査では、当講座の実習が最も評価が高く、なかでもサージカルラボ（SOLINE）が高評価であった（図8）。

考察

世界的にも外科医のリクルートは注目されており、様々な取り組みがなされている。Treffalls RNら⁴⁾は、積極的な血管外科医の介入により、学生や医学生の血管外科への興味を増加させたとのSystematic reviewの結果を報告している。一方で、外科手技の積極的な早期体験（Early exposure）が外科医リクルートに効果的であったとの報告もある⁵⁾。わが国でも同様に、系統的な外科手術手技習得プログラムが外科医リクルートに有用であったと報告されており⁶⁾、外科医増加のためには充実した外科教育プログラムが重要であることに疑いの余地はない。今後もより充実し、外科の魅力が伝わる外科教育プログラムの確立が重要である。



図1. 学生を対象としたサージカルラボ
学生は本実習で、腹腔鏡下大腸切除術、胃切除術、胆嚢摘出術を経験する。



図2. 学生を対象としたドライラボ
超音波凝固切開装置や自動縫合器による機能的端端吻合など、特殊な手技を経験する。



図3. 糸結び選手権
学生は30秒間に何回結紮できるかを競う（景品あり）。



図4. サージカルサマースクール
コロナ禍では中止していた、一泊二日で外科手技を経験するセミナー



図5. 中学生を対象としたハンズオンセミナー
医師を志す中学生を対象に医学部祭内で、結紮などの手術手技を経験する。



図6. 研修医・専攻医を対象としたサージカルラボ
指導者は術野に入らず、研修医・専攻医のみで手術を経験する。



図7. 研修医・専攻医を対象としたカダバーサージカルトレーニング
ご遺体を用いて内視鏡外科のみでなく、日常診療で経験することが少なくなった開腹手術も経験する。

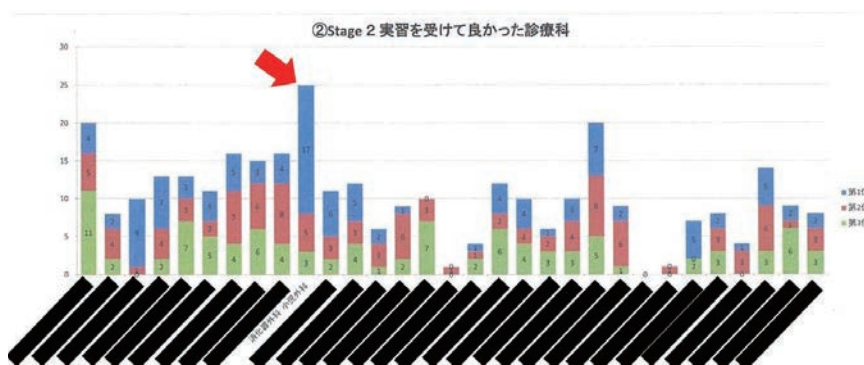


図8. 学生の実習評価
学務課が実施した学生による実習評価では1位を獲得した (2022年11月)。

一方で令和6年4月に施行された医師の働き方改革の問題がある。厚労省は大学病院勤務医の教育・研究は「労働時間」にあたるとの考えを明確にした。臨床や研究で忙しい外科医が勤務時間内に質の高い外科教育を行うためには現時点で高いハードルがあると言わざるを得ない。日本消化器外科学会を中心に外科医の待遇改善（インセンティブ導入など）について検討がなされているが、外科教育についてもインセンティブ導入などを含めた制度上の改革が必要と考えられる。

また、外科や外科系診療科が医学生を魅了したとしても、大分大学のような地方大学を卒業した卒業生が東京都などの大都市で初期研修を希望する傾向は避けられない。実際に令和5年度の大分県内の初期研修医募集定員が107人であったのに対し、マッチ者数は53人（49%）であった。本件については、外科学講座のみの問題でなく、大分大学医学部、医学部附属病院、卒後臨床研修センター、地域医療学センター、大分県および大分県内の連携病院が三位一体となった対策が必要である。

本稿のlimitationは、本講座の実践的外科教育について卒前教育の学生アンケートでは高評価であったものの外科教育効果や外科医リクルート効果、また当講座の卒後教育が若手外科医の技術向上におよぼす影響について明らかにしていないことである。教育やリクルート効果の評価は長きに渡る追跡調査が必要である。しかしながら、情熱を持って教育を続けていけばより質の高い外科教育の実践および外科医の早期技術向上に繋がるだけでなく、外科医の増加にも寄与すると考える。

結語

サージカルラボなどのシミュレーション教育を用いた実践的な外科教育は医学生への評価が高く、外科医の早期技術向上に期待ができる。また外科医増加にも寄与すると考える。

文献

1) 日本外科学会. 外科医希望者の伸び悩みについて

の再考. https://jp.jssoc.or.jp/modules/aboutus/index.php?content_id=68

- 2) 日本消化器外科学会ワーク・イン・ライフ委員会. 国民の皆様へ. https://www.jsjg.or.jp/modules/transformation/index.php?content_id=1
- 3) 比企直樹, 北川雄光. Solo (Robot)-Surgery時代に若手外科医をどう育て、外科医を増やしているか? 日臨外会誌85(3); 347-349, 2024.
- 4) Treffalls RN, Yan Q, et al. Systematic review of vascular surgery recruitment strategies for medical students and general surgery residents. J Vasc Surg. 2022; 76(3): 873-843.
- 5) Anderson TN, Robert Shi MS, et al. Preclinical surgical preparatory course and the NRMP Match: Early exposure and surgical recruitment a 10-year follow up. J Surg Educ. 2020; 77(6): e103-e109.
- 6) Nanashima A, Hidaka S, et al. Recruitment of young medical apprentices (RYOMA) project: a comprehensive surgical education program at a local academic institute in Japan. J Surg Educ. 2014; 71(4): 587-92.

かかりつけ医との連携による糖尿病性腎症予防： 専門外来の成果と課題

岡本 光弘（おかもと みつひろ）¹⁾・福田 顕弘（ふくだ あきひろ）¹⁾・内田 大貴（うちだ ひろき）¹⁾*
山崎 侑子（やまざき ゆうこ）¹⁾・宮本昇太郎（みやもと しょうたろう）¹⁾
尾関 良則（おぜき よしのり）¹⁾・吉田 雄一（よしだ ゆういち）¹⁾・岡本 将英（おかもと まさひで）²⁾*
但馬 大介（たじま だいすけ）³⁾*・柴田 洋孝（しばた ひろたか）¹⁾*

1) 大分大学医学部内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座

2) 岡本医院おかもと糖尿病・内分泌クリニック

3) 大分内分泌糖尿病内科クリニック

*大分県医師会員

要約

大分大学では2020年に専門外来を設置し、大分県の糖尿病性腎症重症化予防に貢献している。本稿では、専門外来の現状と課題を考察した。2020年5月から2024年6月までに紹介された患者55名の初診時データと、2年以上継続受診している17名のデータを解析し、重症化予防に寄与する要因を推察した。紹介患者の多くは糖尿病性腎症第3期で腎機能が低下していたが、定期通院を継続した例では、第2期、第3期で重症化を抑制できた。これは生活指導の強化と重症化予防に有用な薬剤の導入が大きく寄与した可能性がある。今後の課題として、専門外来への早期紹介の推進、地域との連携強化、患者の生活習慣改善の支援が挙げられる。地域のかかりつけ医や市町村との連携を強化し、糖尿病性腎症の重症化予防を推進する具体的な取り組みが必要である。

緒言

糖尿病は神経障害、網膜症、糖尿病性腎症などの合併症を引き起こし、心筋梗塞や脳卒中のリスクを高めるほか、認知症や大腸がんの発症リスクも増加させる。また、糖尿病性腎症は個人の生活の質や医療経済に大きな影響を及ぼすため、健康日本21（第三次）では糖尿病の三次予防として「糖尿病の合併症（糖尿病性腎症）の減少」が目標と定められている¹⁾。最近では、糖尿病が関与する慢性腎臓病（CKD）全般を指す「糖尿病関連腎臓病（DKD）」という概念が提唱されており、加齢や高血圧を背景とした動脈硬化との関連も指

摘されている²⁾。日本は世界有数の高齢化社会であり、今後も高齢化率の上昇が予想される。それに伴い、血管病変による腎硬化症が原因となる非従来型のDKD患者も増加が懸念される³⁾。大分県でも高齢化と車移動による身体活動低下から糖尿病の重症化が懸念されている。実際、2022年度の大分県の高齢化率は33.9%で、全国平均の29.0%より高く、2045年には39.3%に達すると予想されている⁴⁾。したがって、糖尿病患者の透析予防には個々人および地域集団における腎機能低下要因の解明と、その特性を考慮した対策が必要である。

新規透析導入患者の原因疾患の割合を見ると、1998年頃から糖尿病性腎症が最も多くなっている。医療の進展や生活習慣病予防の取り組みにより、2011年頃から新規透析導入患者の原因疾患に

責任著者：岡本光弘（mokamoto@oita-u.ac.jp）、

柴田洋孝（hiro-405@oita-u.ac.jp）

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

大分大学医学部 臨床研究棟8階

内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座

占める糖尿病性腎症の割合は微減傾向にあるが、2022年時点で38.7%を占めていた⁵⁾。大分県の人口100万人あたり透析患者数は3667.6人で、全国で5番目に高く、そのうち約4割は糖尿病性腎症が原因となっている（2022年12月時点）。

このように、糖尿病に関連した腎症による新規透析導入患者数の抑制は重要な課題である。このため2016年に日本医師会、日本糖尿病対策推進会議、厚生労働省の三者が糖尿病性腎症重症化予防の連携協定を締結し、糖尿病性腎症重症化予防プログラムを策定した。また、市町村における糖尿病性腎症重症化予防の取組を推進するために、厚生労働省は、同プログラムに基づく具体的な事業の実施方法等を整理した糖尿病性腎症重症化予防に関する事業実施の手引き⁶⁾を2019年に作成し、地域の実情に応じて、この手引きをもとに都道府県版プログラムが全都道府県で策定されている。大分県でも、大分県医師会や大分県糖尿病対策推進会議と協議を重ね、2016年に「大分県糖尿病性腎症重症化予防プログラム」を策定した。さらに、2019年12月に、大分県医師会、大分大学、大分県で「大分県糖尿病性腎症及び慢性腎臓病の重症化予防に係る連携協定」を締結し、相互に協力体制を構築し、DKD・CKD患者を対象に重症化予防のための個別支援強化に努めている。大分大学は、DKDの重症化予防に向けた県内のステーションとして、糖尿病性腎症重症化予防専門外来を設置し、専門的な検査や指導などを行うとともに、地域のかかりつけ医や市町村等が開催する個別支援検討会や研修会への人材派遣などに取り組んでいる。この外来は、糖尿病性腎症を中心とした重症化予防のための生活指導をメインとしており、かかりつけ医通院中で、重症化の危険性のあるDKD患者の紹介を受け、糖尿病専門医、腎臓専門医、看護師、管理栄養士等と連携して生活指導を行っている。指導内容は、患者、かかりつけ医などの関係者にもフィードバックすることで、地域での診療や処方、生活習慣の改善に繋がっている。当外来は原則3ヶ月毎の受診としており、かかりつけ医にも継続受診することで、地域を超え

て連携したチーム医療の構築を目指している。本稿では、この専門外来の現状を検査データなどで解析し、これまでの効果と今後の課題について考察したい。

データと解析

糖尿病性腎症重症化予防専門外来に2020年5月1日から2024年6月18日までに紹介された患者の初診時の検査並びに血圧、BMIについて解析した。さらに糖尿病性腎症の病期分類ならびにCKD重症度分類毎に人数の分布を解析し、糖尿病性腎症の病期分類別に初診時のデータや、紹介地域についても解析した。

専門外来受診による効果は、専門外来に定期的な受診が2年継続できている症例（第2期；6名、第3期；8名、第4期；3名）の採血、採尿検査、血圧、BMIの推移を解析した。重症化抑制の指標としては、eGFRや尿アルブミン/クレアチニン比（以下 尿ACR と略す）の推移を病期分類別にグラフ化し比較することで評価した。また、糖尿病患者において 末期腎不全に至るリスクを予測する指標としてeGFRの低下速度を示す eGFR slopeが着目されており、これも評価した。また、生活指導の結果として現れるHbA1cや推定塩分摂取量や血圧、BMIの推移と比較して、どの項目が影響したかを検討した。

結果

2020年5月1日の開設から2024年6月13日までに55名の患者が専門外来に紹介となった。紹介患者の初診時のデータを表1に示す。患者年齢の中央値は70歳と高齢者が多かった。性別は、男性46名、女性9名と男性が多かった。各項目の中央値はeGFR 39.1 ml/min/1.73m²、尿蛋白定量0.8 g/gCre、尿ACR 472.3 mg/gCreであった。また、HbA1c 7.1%、収縮期血圧 136 mmHg、拡張期血圧72 mmHg、推定塩分摂取量9.5 g/day、BMI 25.2 kg/m²と肥満傾向であった。

次に病期分類別に人数分布と病期別の初診時データを表2に示す。糖尿病性腎症病期分類別で

	中央値	最大値	最小値
年齢(歳)	70	36	88
性別	男性46:女性9		
HbA1c (%)	7.1	5.9	11.2
eGFR (ml/min/1.73m ²)	39.1	13.9	89.1
尿蛋白 (g/gCre)	0.8	0.01	14.1
尿ACR (mg/gCre)	472.3	5.6	7804.3
推定塩分摂取量 (g/day)	9.5	3.16	18.61
収縮期血圧 (mmHg)	136.0	93	210
拡張期血圧 (mmHg)	72.0	58	102
BMI (kg/m ²)	25.2	16.6	38.4

表1. 紹介患者の初診時のデータ

2020年5月～2024年6月までに糖尿病性腎症重症化予防専門外来に紹介となった患者の初診時の年齢、性別、HbA1c、eGFR、尿蛋白、尿中アルブミン、推定塩分摂取量、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）、BMIについての中央値と最小値、最大値を示している。年齢の中央値は70歳と高齢者が多く、男性の比率が高かった。HbA1c、推定塩分摂取量、収縮期血圧については、目標値より高い状態であった。尿蛋白や尿中アルブミンはかなり多い。BMIの中央値は25.2 kg/m²と肥満であった。

a.	糖尿病性腎症 病期分類	人数	b.	CKD重症度分類	尿中アルブミン(mg/gCre)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
					30未満	30-299	300以上																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
					A1	A2	A3																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
					0	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
					1	4	5																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
	1期	3	(人)	eGFR (ml/min/1.73m ²)		A1	A2	A3																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
2期	15	90以上		1	0				0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
3期	23	60-89		2	1				4	5																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
4期	14	45-59		3a	0				5	9																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
		30-44		3b	2				6	9																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
c.																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				

表2. 紹介患者の病期分類別の分布と病期別の初診時データ

表2a. 紹介患者の糖尿病性腎症病期分類別の人数を示している。第3期が最も多い結果となった。

表2b. 紹介患者のCKD重症度分類別の人数を示している。Stage G4A3が最も多い。糖尿病性腎症3期はこの表ではStageG1~3bA3に当てはまるが、その中ではすでにeGFRが60 ml/min/1.73m²未満と腎機能低下が生じている症例（Stage3aA3とStage3bA3に該当する症例）が18例と最も多い結果となった。

表2c. 初診時のデータを糖尿病性腎症の病期別で比較している。病期が進行するにつれて、HbA1cは低下していた。eGFRは低下し、尿蛋白、尿中アルブミンは増加傾向だった。第3期では収縮期血圧が高く、BMIの平均値は27.1 kg/m²と最も肥満度が高かった。

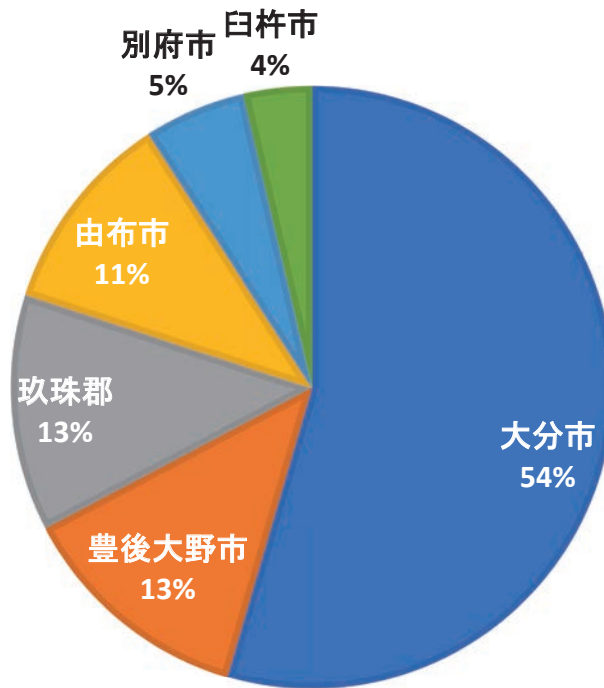


図1. 紹介患者の紹介地域

大分市が54%と最も多く、豊後大野市、玖珠郡が13%ずつで続いていた。大分大学附属病院の所在地である由布市は11%と4番目にとどまった。専門外来から遠方である県境域からの紹介はなかった。

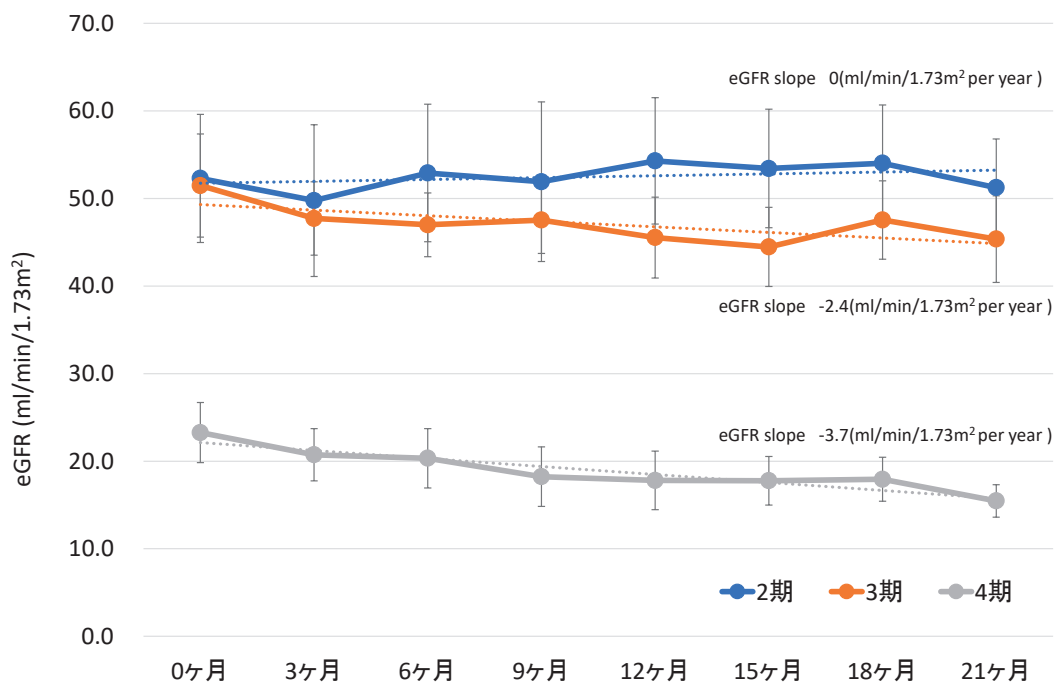


図2. 専門外来受診後のeGFRの変化（病期分類別）

専門外来に定期的に2年通院している患者のeGFRの推移を糖尿病性腎症の病期分類別に示している。第2期は6例、第3期は8例、第4期は3例である。第2期ではeGFRの低下は見られなかった。第3期では15ヶ月までは低下傾向であるが、その後は低下していない。第4期はeGFRの低下が進んでいる。

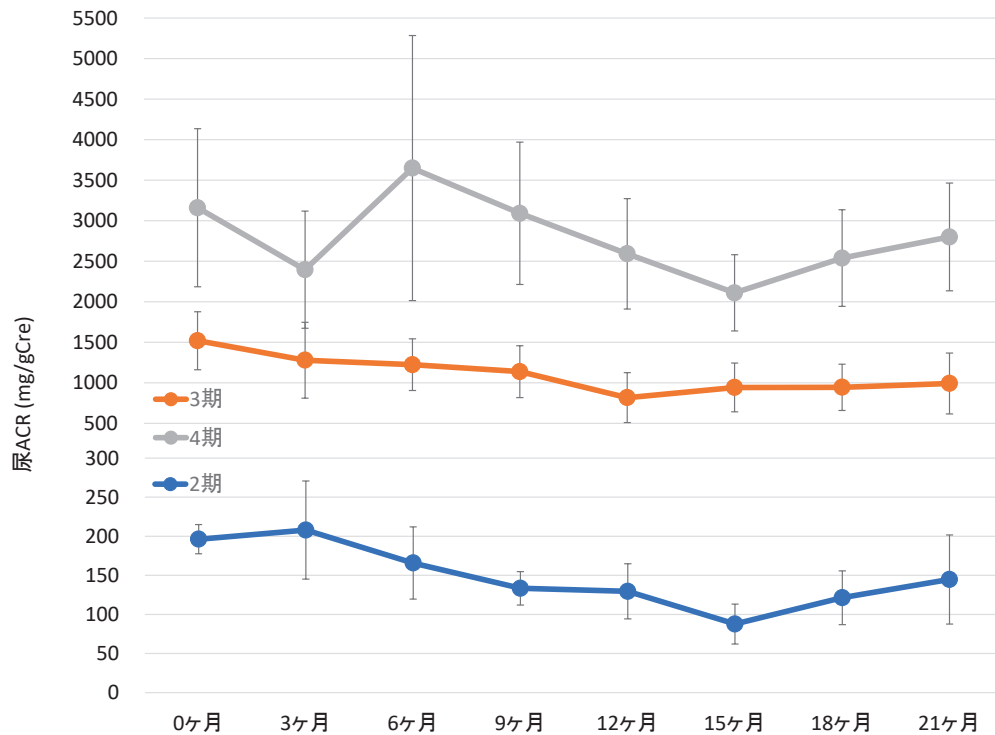


図3. 専門外来受診後の尿中アルブミンの変化 (病期分類別)

専門外来に定期的に2年通院している患者の尿中アルブミンの推移を糖尿病性腎症の病期分類別に示している。第2期は6例、第3期は8例、第4期は3例である。第4期はばらつきが大きく、増減については評価できなかった。第2期、第3期ともに減少傾向であった。

		0ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	12ヶ月	15ヶ月	18ヶ月	21ヶ月
HbA1c (%)	2期	7.7	7.5	7.3	7.4	7.2	7.1	7.1	6.9
	3期	7.2	7.1	7.2	7.3	7.2	7.2	7.2	7.1
	4期	6.8	6.2	6.3	6.3	6.5	6.0	6.1	6.2
尿蛋白 (g/gCre)	2期	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3	1.7	0.2	0.3
	3期	2.4	2.0	1.9	1.8	1.3	1.4	1.5	1.6
	4期	2.9	2.9	4.0	3.2	2.6	2.0	2.5	3.0
推定塩分摂取量 (g/day)	2期	11.9	8.1	9.8	11.0	9.7	8.5	7.8	8.4
	3期	9.4	10.0	10.9	10.0	9.3	8.2	10.2	9.8
	4期	8.4	6.3	7.4	6.6	6.8	5.8	4.9	7.1
収縮期血圧 (mmHg)	2期	134.8	140.0	128.8	123.0	133.3	120.0	138.0	123.0
	3期	149.7	136.4	143.3	134.1	129.1	125.7	135.3	127.8
	4期	null	null	null	null	null	null	null	null
拡張期血圧 (mmHg)	2期	73.5	73.0	71.4	69.8	72.8	66.8	75.5	71.0
	3期	80.1	72.7	77.7	75.0	70.4	72.3	74.9	68.3
	4期	null	null	null	null	null	null	null	null
BMI (kg/m ²)	2期	25.1	24.7	24.5	24.3	23.8	23.3	23.6	23.3
	3期	27.1	26.6	26.2	26.1	26.0	26.1	25.9	28.1
	4期	25.9	26.1	26.6	25.0	24.4	24.0	24.3	24.2

表3. 専門外来受診後のHbA1c, 尿蛋白, 推定塩分摂取量, 血圧, BMIの変化 (病期分類別)

専門外来に定期的に2年通院している患者のHbA1c, 尿蛋白, 推定塩分摂取量, 血圧, BMIの推移を糖尿病性腎症の病期分類別に示している。第4期の血圧はデータ不足のためにnullと表記している。第2期は6例、第3期は8例、第4期は3例である。第2期と第4期はHbA1c, 推定塩分摂取量, BMIにおいて改善傾向であった。収縮期血圧は第2期、第3期ともに改善が見られている。一方第3期は、塩分摂取量やBMIの改善はなかった。

は3期が最も多く（表2a）、CKD重症度分類別ではStage G4A3が最も多い結果となった（表2b）。糖尿病性腎症の病期分類別に各データの平均値を比較したところ、表2cのようになった。病期の進行とともに尿蛋白や尿ACRは増加した。一方でHbA1cや推定塩分摂取量は改善傾向にあった。収縮期血圧や拡張期血圧は改善が見られなかった。また、第3期でBMI 27.1 kg/m²と肥満が見られた。

紹介地域（図1）は大分市が最も多く、豊後大野市、玖珠郡からの紹介が同数であった。由布市は全体の4番目であった。県境域からの紹介はなかった。

次に受診が2年続いている17症例（第2期；6名、第3期；8名、第4期；3名）の経過についてeGFRの経過を示す（図2）。eGFR slopeは第2期で変化なく、第3期で-2.4 ml/min/1.73m² per year、第4期で-3.7 ml/min/1.73m² per yearだった。次に尿ACRの経過（図3）は、第2期、第3期は減少傾向が見られた。HbA1c、収縮期血圧、拡張期血圧、推定塩分摂取量、BMIは、表3に示す。HbA1cは、第2期と第4期で低下傾向であり、第3期でも上昇は見られなかった。尿蛋白は、第3期は減少傾向が見られた。塩分摂取量は、第2期、第4期で低下傾向だが、第3期は減少しなかった。収縮期血圧は第2期、第3期ともに低下傾向だが、拡張期血圧の変化はなかった。（第4期は血圧データが足りず、nullとして表記）。BMIは、第2期、第4期で減少傾向だったが、第3期は減少しなかった。

考察

まず、専門外来に紹介となった55名の初診時のデータについて考察する。患者の大半が男性であった。また、紹介時の年齢の中央値は70歳と高齢者が多かった。尿蛋白、尿ACRは多量であった。また、HbA1cの中央値は7.1%と血糖コントロールは比較的落ち着いているが、eGFRの中央値は39.1 ml/min/1.73m²と低下していた。この理由としては、専門外来開設時は、COVID-19感染症の流行で、施設を超えた紹介が控えられた

ことや研修会開催が困難のため、専門外来の趣旨が伝わり難かった影響で、主に腎臓内科専門医に治療相談のための紹介が多かったと考えられる。それを裏付けるように2022年4月までの紹介患者26名のうち9例が第4期であった。その内6名が1年以内に腎臓内科に入院となり、4名が腎代替療法に移行する結果となった。一方、2022年5月以降の紹介患者27例では、第4期は3例と減少し、第3期が最多となった。この2年では腎代替療法に移行した例は今のところない。第4期が減少した理由としては、2022年4月に大分県糖尿病性腎症重症化予防推進に係る効果判定会議で作成され、大分県独自の各専門医への統一した紹介基準を明記された「大分県糖尿病性腎症重症化予防診療ガイド」によりかかりつけ医の腎症への関心の向上が考えられた。

推定塩分摂取量や収縮期血圧の中央値はコントロール目標（推定塩分摂取量；6.0g/day、収縮期血圧 130mmHg未満）よりも高かった。BMIの中央値は、25.2 kg/m²以上と肥満合併例が多かった。かかりつけ医での生活指導が不十分であることが推察される。

病気分類別の分布では、糖尿病性腎症の病気分類では第3期が最も多かった。この糖尿病性腎症第3期はCKD重症度分類ではstage G1A3～G3bA3とeGFRが30～90ml/min/1.73m²以上と非常に幅が広いことが知られている。この23人の内訳は、60 ml/min/1.73m²未満例は23人中18人であり、そのうち9例がeGFR 45 ml/min/1.73m²未満と高度腎機能低下例だった。糖尿病性腎症第2期でも同様に、15人のうち11人がすでに60 ml/min/1.73m²未満で、そのうち6例はeGFR 45 ml/min/1.73m²未満であり、DKD症例の紹介が多いことが伺える結果であった。低下した腎機能を改善させることは難しく、重症化予防による透析導入回避を目指すには、より早期の紹介が必要である。残念ながら尿中アルブミンを定期的に測定されている糖尿病症例は日本全国で20 %程度と推定されており⁷⁾、尿中アルブミン測定の臨床的意義に再度フォーカスを当てた啓発が必要である。

そして、CKD重症度分類でstage G1～G2、アルブミン尿の極力少ない状態で糖尿病性腎症を診断し、早期から重症化抑制に取り組む必要があると思われる。

紹介地域は大分市が全体の54%と最も多い。大分市は県内で最も人口が多いことや、地理的に近い（専門外来が大分市と由布市の境界域に設置）ことが理由と考えられる。しかし、由布市からの紹介は多くなく、近さよりもかかりつけ医や患者の重症化予防への関心の高さが関与していることが考えられた。実際に紹介患者の中には、専門外来について広告で知り、自ら紹介を希望した例も少なくなかった。また、大分市、別府市、由布市を除く地域からの紹介患者16名の平均年齢は73.4歳と高齢であった。一方で、地域からの紹介患者のeGFRは16名中10名が45 ml/min/1.73m²未満とすでに腎機能低下例が多く、より早期で紹介となれば年齢も下がり、通院継続もできる可能性もある。また、腎症重症化予防の取り組みは各地域でも行なっており、地域中核病院とかかりつけ医が連携した地域独自のシステムが構築されているところもあるため、地域で完結できている可能性もある。

このような背景の紹介患者を専門外来では生活指導に重点を置き、セルフモニタリング（家庭血圧測定（目標130/80mmHg⁸⁾）、体重測定）の強化、減塩指導（目標6.0g/day⁸⁾）、飲水指導などを実施している。糖尿病診療ガイドライン2024では推奨グレードUとエビデンスが十分でないタンパク制限⁸⁾については、受診毎に体組成を評価し、サルコペニアの有無を評価の上で各々の状況に応じて実施している。専門外来の効果については、eGFRと尿ACRの変化を評価して判断している。日本人糖尿病患者における微量アルブミン尿の出現ならびに顕性アルブミン尿への進行、すなわち、尿中アルブミン排泄の増加が腎機能低下のリスクとなることは、多くのコホート研究・観察研究にて示されている^{9) 10)}。さらに治療経過中のアルブミン尿の寛解あるいは減少がその後の腎機能低下の抑制につながることも報告されている¹¹⁾。

今回は、2年通院継続している17例（第2期；6名、第3期；8名、第4期；3名）について、eGFRと尿ACRの変化について検討した。

第2期は、eGFR slopeの低下はなく、尿ACRは減少傾向であることから、重症化抑制に繋がっていると考えられた。生活指導の効果は、HbA1c、推定塩分摂取量、血圧の低下、BMI減少に表れており、重症化抑制につながっていると考えられた。推定塩分摂取量は目標には達していないが減少傾向で、収縮期血圧が目標血圧になった可能性も示唆された。また専門外来では、生活指導だけでなく重症化抑制に役立つ可能性のある薬剤の導入を促している。この第2期の6例のうち、糖尿病診療ガイドライン2024で推奨グレードAとされ、古くからエビデンスのあるRAAS系阻害薬^{12) 13) 14) 15) 16)}であるアンジオテンシンII受容体拮抗薬（以下ARB）は全例に投与されていた。さらに、最近のエビデンスの蓄積から推奨グレードAとなったSGLT2阻害薬^{17) 18) 19) 20) 21) 22)}も4例に導入されていた。受診後に開始となった薬剤で最多のものはGLP-1受容体作動薬（3例）であり、次に多かったのがミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）（2例）であった。この2剤もガイドラインでは推奨グレードBとして進行抑制に有効^{23) 24) 25)}となっており、尿ACRの減少とeGFRの維持につながった可能性が考えられる。各々の症例を詳しく見てみると、eGFR slopeが低下は6例中3例で見られた。最大は-5 ml/min/1.73m² per yearとRapid declinerであった（他は-0.5、-3.3 ml/min/1.73m² per year）。この症例では、すでに脳梗塞の既往などのさまざまな理由で有効な薬剤が追加できていない症例であった。ただ、3例とも塩分摂取量は目標値には達しないもの10g/day未満まで改善しており、収縮期血圧も最終的には130mmHg未満を達成していた。低下した3例は減量指導後もBMI 25 kg/m²以上と肥満傾向が改善されていなかった。近年のクラスター解析からは、β細胞機能不全を有する血糖管理不良の群よりも肥満・内臓脂肪が多くインスリン抵抗性が高い糖尿病症例の方が将来の腎障害ハイリスクであることも示さ

れており^{28) 29)}、肥満状態がeGFR低下の一因の可能性が考えられる。

第3期は、eGFRは緩やかに低下しており、eGFR slopeは $-2.4 \text{ ml/min/1.73m}^2 \text{ per year}$ であった。尿ACRは減少傾向であった。HbA1c、推定塩分摂取量、BMIともに変化はなかったが、収縮期血圧は改善した。使用薬剤は、ARBは紹介時に全例投与されおり、SGLT2阻害薬は4例、GLP-1受容体作動薬が1例に投与されていた。受診後は、SGLT2阻害薬7例、GLP-1受容体作動薬6例と増加した。さらにMRAも3例に追加となった。SGLT2阻害薬やMRAは、糸球体内圧に作用^{26) 27)}することも知られており、eGFRの低下はこのような薬剤導入の影響も考えた。一方で、GLP-1受容体作動薬の導入増加にも関わらずBMIは低下しなかった。第2期と同様に肥満状態がeGFR低下の一因の可能性もある。各々の症例のeGFR slopeは、8例中3例 (-4.8 , -5.7 , $-6.8 \text{ ml/min/1.73m}^2 \text{ per year}$) がRapid declinerであった。3例とも経過中のHbA1cは6%台まで改善がみられ、収縮期血圧も3例中2例で130mmHg未満に改善がみられた。3例中2例で塩分摂取量が受診後も10g/day以上と改善が見られなかった。また、BMIもGLP-1受容体作動薬やSGLT2阻害薬を導入にもかかわらず2例で 28 kg/m^2 と肥満であった。一方で、eGFR slopeが変化なかった例が1例あり、HbA1c、尿ACR、収縮期血圧、BMIで改善が見られていた。以上から肥満合併例では、第2期と同様に減量が重症化抑制に重要であることが示唆された。

第4期は、eGFR slopeは $-3.7 \text{ ml/min/1.73m}^2 \text{ per year}$ ともっとも大きく、尿ACRも大量であった。他の病期よりもHbA1cや推定塩分摂取量は改善したが重症化抑制には繋がりにくかった。BMIは、3例中1例は 27 kg/m^2 と肥満であり、3例中2例は浮腫があった。使用薬剤は、全例にARBが導入されていたが、SGLT2阻害薬やGLP-1受容体作動薬は未導入だった。受診後は、アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬 (ARNI) が2例で導入された。ARNIの腎保護効果は腎機能低下の抑制を主要評価とした質の高い無作為化比較

試験がないため明確な結論がないが、ARNI使用群はRAS系阻害薬使用群と比較して、複合的な腎障害 (クレアチニンの増加、eGFRの低下、末期腎不全など) の発生が少なかったという報告³⁰⁾もある。ただ、高度腎機能低下例での導入では効果は限定的であった。各々のeGFR slopeを検証すると、 -5.5 が最大であった。この例では、推定塩分摂取量は 6.28 g/day まで改善したにも関わらず、尿ACRは 3121.3 mg/gCre と改善しなかった。BMIは紹介時 23.2 kg/m^2 だが体組成では筋肉量減少したサルコペニア状態であり、これもeGFR低下につながった可能性もある。また、他の2例も含め、高度の腎機能障害のため、使用できる薬剤に制限があることも悪化スピードを加速している可能性が考えられた。

以上から専門外来の定期受診で、第2期、第3期では重症化を抑制できていたと考えられる。第4期は重症化抑制できていないが、減塩や体重管理については、腎代替療法導入後も必要な生活習慣であり、導入前から指導を受ける意義はあると思われる。

今後の課題については、2年間の経過を検証した上で生活指導において強化すべき点としては、減塩指導と減量指導である。特に第3期の症例ではこのどちらも不十分なままであった。好事例から減塩と減量が腎保護に役立つことを理解できるように努めるとともに、体重減少と腎保護に期待できるGLP-1受容体作動薬やSGLT2阻害薬の積極的な導入をかかりつけ医と連携して進める必要があると思われた。また、MRAについては、紹介時は全例で未導入の状態であり、アルブミン尿の減少効果についてはかかりつけ医には浸透していない。一方で専門外来から処方提案して導入された例ではアルブミン尿の減少傾向となることが多かった。このような好事例を示しながらかかりつけ医に積極的な処方を専門外来から発信していく必要があると思われた。

また、患者自身の重症化に対する意識向上は、受診継続率につながりやすいため、メディア媒体や市民公開講座などで患者自身の意識向上を図る

ことが重要と思われる。

また、県境域などの紹介が困難な遠い地域では、地域中核病院に同様の専門外来を設置して、地域完結できる連携体制を作ることが望ましい。すでに中津市は、中津医師会、中津市民病院が協力して専門外来設置に動いており、設置には大分大学の専門外来もスタッフ教育、指導教材の提供などで積極的に協力している。同様のケースが他の地域にも広がり、最終的には大分県全体の透析導入患者数の減少に繋がることに期待したい。

参考文献

- 1) 糖尿病対策における一次予防とは「糖尿病の発症予防」、二次予防とは「糖尿病の適切な治療による合併症の予防」、三次予防とは「合併症による臓器障害の予防・生命予後の改善」とされている。(健康日本21(第三次)推進のための説明資料(令和5年5月))
- 2) 日本腎臓学会編,エビデンスに基づくCKD 診療ガイドライン2023,東京医学社,2023
- 3) 和田隆志,糖尿病性腎症の臨床. 日本内科学会誌 105: 482-487,2016
- 4) 総務省「人口推計」, 令和27年は国立社会保障・人口問題研究所「日本の地域別将来推計人口(平成30(2018)年推計)
- 5) 一般社団法人日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の現況」(2022年12月31日現在)
- 6) 厚生労働省HP, https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000055466_00005.html
- 7) Sugiyama T, Imai K, et al, Variation in process quality measures of diabetes care by region and institution in Japan during 2015-2016: An observational study of nationwide claims data. *Diabetes Res Clin Pract* 155: 107750, 2019
- 8) 糖尿病診療ガイドライン2024; 南行堂p189-203, 2024
- 9) Wada T, Haneda M, et al, Clinical impact of albuminuria and glomerular filtration rate on renal and cardiovascular events, and all cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Nephrol* 18: 613-620, 2014
- 10) Yokoyama H, Araki S, et al, The Prognosis of Patients With Type 2 Diabetes and Nonalbuminuric Diabetic Kidney Disease Is Not Always Poor: Implication of the Effects of Coexisting Macrovascular Complications (JDDM 54). *Diabetes Care* 43: 1102-1110, 2020
- 11) Araki S, Haneda M, et al, A Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 56: 1727-1730, 2007
- 12) Casas JP, Chua W, et al, Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 366: 2026-2033, 2005
- 13) Palmer SC, Mavridis D, et al, Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet* 385: 2047-2056, 2015
- 14) Lewis EJ, Hunsicker LG, et al, Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 851-860, 2001
- 15) Brenner BM, Cooper ME, et al, Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861-869, 2001
- 16) Lewis EJ, Hunsicker LG, et al, The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 329: 1456-1462, 1993
- 17) Neuen BL, Young T, et al, SGLT inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7: 815-854, 2019
- 18) Kaze AD, Zhuo M, et al, Association of SGLT inhibitors with cardiovascular, kidney, and safety outcomes among patients with diabetic kidney disease: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 21: 47, 2022
- 19) Kadowaki T, Nangaku M, et al, Empagliflozin and kidney outcomes in Asian patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: Results from the EMPA-REG OUTCOME® trial. *J Diabetes Investig* 10: 760-770, 2019
- 20) Perkovic V, Jardine MJ, et al, Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 380: 2295-2306, 2019
- 21) Heerspink HJL, Stefánsson BV, et al, Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 383: 1436-1446, 2020
- 22) Herrington WG, Staplin N, et al, Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 388: 117-127, 2023
- 23) Sattar N, Lee MMY, et al, Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9: 653-662, 2021
- 24) Kristensen SL, Rørth R, et al, Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7: 776-785, 2019

-
- 25) Bakris GL, Agarwal R, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 383: 2219-2229, 2020
 - 26) BF Palmer, Clegg DJ. Kidney-Protective Effects of SGLT2 Inhibitors *CJASN* 18: 279-289, 2023.
 - 27) 福田顕弘, 柴田洋孝. 糖尿病プラクティス Vol.39 No.2. pp.145-152. 2022
 - 28) Ahlqvist E, Storm P, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6: 361-369, 2018
 - 29) Wagner R, Heni M, et al. Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. *Nat Med* 27: 49-57, 2021
 - 30) Xu Y, Chen Y, et al. Effect of Angiotensin–Neprilysin Versus Renin–Angiotensin System Inhibition on Renal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. Nov 19;12:604017, 2021

骨盤内動静脈奇形に対して5軸システムを用いた 経静脈的塞栓術にて根治が得られた1例

道津 剛明 (どうつ たけあき)・本郷 哲央 (ほんごう のりお)・馬場 博 (ばば ひろし)
大地 克樹 (おおち かつき)・島田 隆一 (しまだ りゅういち)・浅山 良樹 (あさやま よしき)*

大分大学医学部 放射線医学講座

*大分県医師会員

要旨

症例は71歳男性、外傷評価のCT検査で偶然骨盤内動静脈奇形を指摘された。病変は多数の蛇行した内腸骨動脈分枝から供血され、拡張した流出静脈を介して早期から内腸骨静脈へ還流していた。経動脈的塞栓術のみでの根治は困難と思われたため、経動脈的塞栓に加え、経静脈的にアプローチ・塞栓を試みることにした。静脈側から5軸システムで容易に拡張した流出静脈まで到達することができ、NBCA (n-butyl-2-cyanoacrylate) を用いた経動脈的塞栓を併用しながら流出静脈をコイルで密に塞栓することで根治を得ることができ、治療後、再発なく経過している。

動静脈奇形における血管内治療において、動静脈短絡から流出静脈側を塞栓することが根治において重要な点であるが、5軸システムは高いカテーテルの安定性および末梢到達性が得られ、また様々な素線径のコイルを使用することができ、有用な治療法の一つと考えられる。

はじめに

動静脈奇形は正常な毛細血管を介さない動脈と静脈の異常短絡、nidusを伴う血管奇形であり、病変は拍動性のあるthrillを伴う腫瘤を形成する。シャント血流が増加するとともに、進行性増大や疼痛、潰瘍、出血などの症状を呈し、巨大病変では高拍出性心不全を来す。その治療法として外科的切除および血管内治療があるが、外科的手術単独では術中出血によるmorbidityや再発のリスクがあり、より安全かつ侵襲性の低い治療法として血管内治療が重要である¹⁾。Choらは、体幹・四肢における動静脈奇形の血管造影分類 (図1) および、それに基づく治療方針を提唱している²⁾。動静脈奇形における血管内治療の要点は動静脈短

絡部から拡張した流出静脈側 (dominant outflow vein, DOV) を塞栓することである。しかし、Type II 動静脈奇形の治療において、動静脈短絡部から連続するDOVへのアプローチに難渋する症例は少なくない。また拡張した流出静脈をコイル塞栓する際、多量のコイルを要する症例が多い。今回、我々は経静脈ルートに5軸システムを用いることで高いカテーテル安定性、末梢到達性が得られ、様々な1次コイル径のコイルにて経静脈的に塞栓し、経動脈的塞栓術との組み合わせで根治が得られた骨盤内Type II 動静脈奇形の症例を経験したので、報告する。

責任著者：道津剛明

〒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 : do2take@oita-u.ac.jp

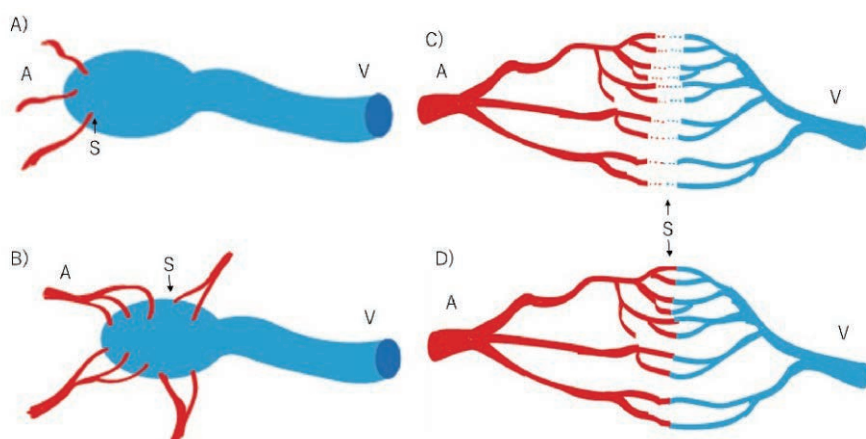


図1 動静脈奇形の形態分類

A: 動脈, S:シャント, V: 静脈

A) Type I: 3本以下の流入動脈 + 1本の流出静脈

B) Type II: 多数の流入動脈 + 1本の流出静脈

C) Type III a: 拡張のない多数の動静脈短絡

D) Type III b: 拡張を伴う多数の動静脈短絡

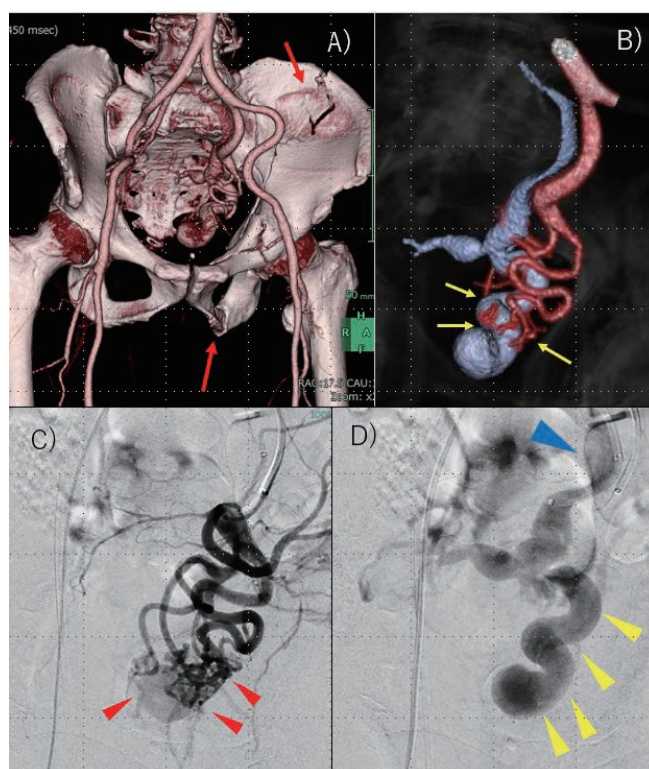


図2 治療前造影CT・血管造影

(A, B) 造影CT Volume rendering 像. 多発骨盤骨折 (赤矢印) および左内腸骨動脈の多数の分枝 (黄矢印) が流入動脈となる動静脈奇形がみられた.

(C) 左内腸骨動脈造影 動脈相. 左内腸骨動脈の多数の分枝 (赤矢頭) が流入し, 動静脈短絡を形成した後, 静脈相 (D) では拡張した流出静脈 (黄矢頭) から内腸骨静脈 (青矢頭) へ還流する動静脈奇形が見られた. Type II 動静脈奇形と診断した.

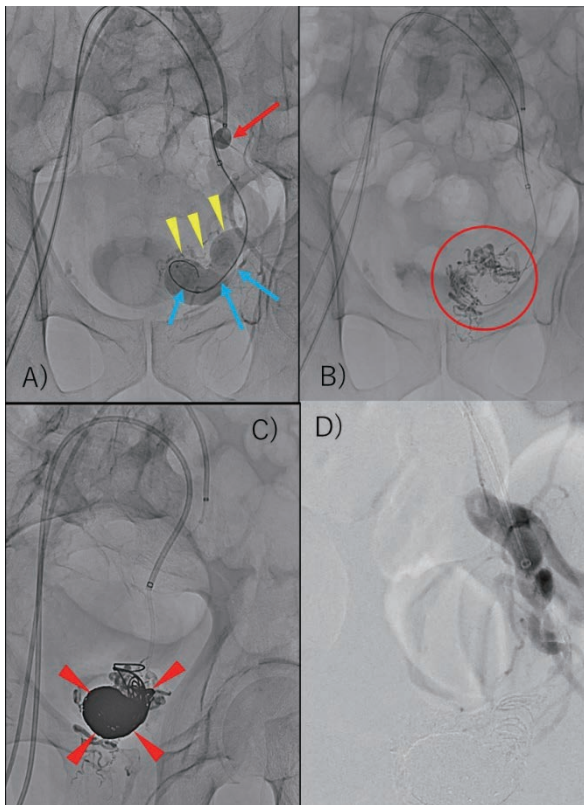


図3 血管内治療

(A-C) 治療時の骨盤部単純写真. 右大腿動脈および静脈からアプローチしてカテーテルを挿入した. セレコンバルーン (赤矢印) で左内腸骨動脈の血流をコントロール (A) しながら, 逆行性に経静脈的に5軸システム (青矢印) をDOVまで進め, 手技を行った. 黄矢頭はDOVを示す. 複数の流入動脈 (赤丸) を20% NBCA-LPDで経動脈的に塞栓した (B) のち, コイル18本でnidusからDOVを塞栓 (C) した (赤矢頭). (D) 左内腸骨動脈DSA. 確認造影にて動静脈短絡が消失したことを確認した.

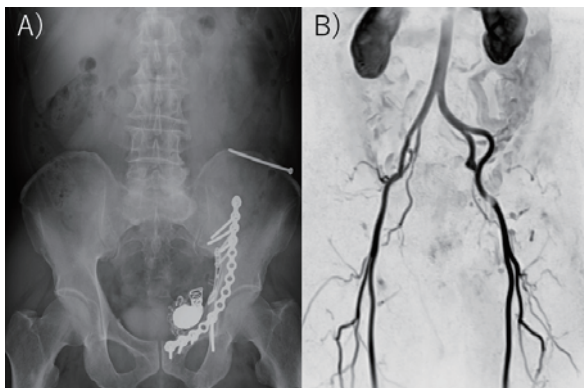


図4 術後単純X線写真, MR-DSA

(A) 術後3か月後の骨盤部単純X線写真. コイルに偏位や変形は認めない. (B) MR-DSA. 動静脈奇形の再発は認めない.

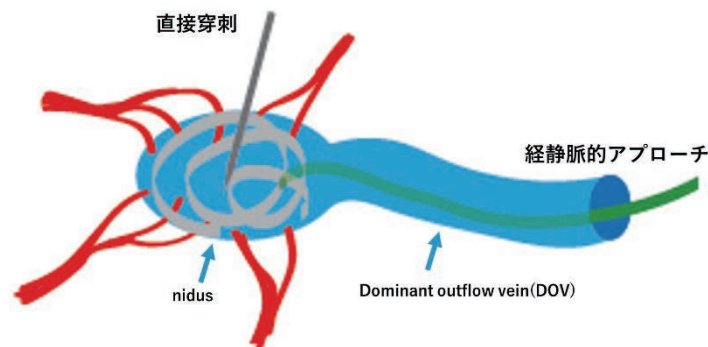


図5 Type II 動静脈奇形に対する血管内治療戦略 (DOV : dominant outflow vein)

Type II 動静脈奇形に対しては経皮的に直接nidusを穿刺・塞栓する方法, あるいはDOVから逆行性・経静脈的にアプローチし, nidusからDOVを塞栓する方法が有用2) とされている.

症例

症例は71歳男性。山で作業中に足を滑らせ滑落し、コンクリートの地面に左臀部から着地受傷し当院に救急搬送された。救急搬送された際に撮像した造影CTで外傷に伴う骨盤骨折に加え、偶然左骨盤内動静脈奇形を指摘された。動静脈奇形による自覚症状や心不全兆候は認めなかったが、骨盤骨折の手術において動静脈奇形を損傷するリスクがあり、骨盤骨折の手術に先立ち、血管内治療を行うこととなった。造影CT動脈相Volume rendering像および血管造影（図2）では左内腸骨動脈の多数の分枝が流入動脈となり、27mm大に拡張したDOVから左内腸骨静脈へ還流する動静脈奇形がみられた。多数の流入動脈が関与しており経動脈的塞栓による根治は困難と考えられたため、経静脈的塞栓術を併用して治療を行うこととした。

臨床経過

右大腿動脈から5Fガイディングシース（アクセルガイドストレート，メディキット）を挿入し、内腔からバルーンカテーテル（セレコンMPカテーテル，テルモ），マイクロカテーテル（Defrator nano，メディコスヒラタ）を同軸で挿入・アプローチした。また右大腿静脈からガイディングシース（6F Parent cross，メディキット）を挿入し、同軸でガイディングカテーテル（Parent plus 30，メディキット），中間カテーテル（TACTICS plus，テクノクラート），ハイフローカテーテル（Masters HF，朝日インテック），マイクロカテーテル（Carnelian Marvel 1.9F，東海メディカル）にてアプローチした。動脈側からバルーンで血流コントロールしながら、複数の流入動脈を経動脈的に塞栓したのち、経静脈的塞栓を行う方針とした。静脈側システムは動静脈短絡直下のDOVに誘導を試みたところ、比較的容易にTACTICS PlusをDOV内に誘導できた。動脈側からバルーンで血流コントロールしながら（図3A），複数の流入動脈を20% NBCA-LPDで経動脈的に塞栓した（図3B）。引き続きDOVに誘導したTACTICS Plusから35コイルでflamingし、

以後DOV内をコイル計18本で塞栓した（図3C）。VER（volume embolization ratio）は35.9%であった。塞栓後の造影にて動静脈短絡が消失したことを確認した（図3D）。治療に伴う合併症は認めず、術後経過は良好であった。3か月後のMR-DSA（magnetic resonance-digital subtraction angiography）（図4）にて動静脈奇形は消失し再発を疑う所見は認めず、経過良好である。

考察

本症例はCho分類のtype IIの動静脈奇形であり、経動脈的塞栓と経静脈的なDOV塞栓を組み合わせることで良好な結果を得た。DOVへのアプローチでは5軸カテーテルが有用であった。

Cho分類のType II 動静脈奇形では経動脈的塞栓や直接穿刺による塞栓による治療では不十分となる場合が多い。本typeは多数の流入動脈から供血され、nidusを介して1本の流出静脈へ還流する形態と定義づけられている。動静脈奇形における血管内治療において、動静脈短絡から流出静脈側を塞栓することが根治において重要な点であるが、Type II 動静脈奇形を経動脈的に塞栓を行う際、マイクロカテーテルを可能な限り末梢まで、できれば動静脈短絡部まで進めて塞栓を行うことが望ましい。流入動脈の塞栓のみでは近位塞栓となった場合、別の流入動脈が拡張し、動静脈短絡から流出静脈への血流が補われ、治療効果は不十分となるだけでなく、不用意な側副血行路の増生を引き起こして、今後の経動脈的治療経路の選択を困難にしてしまう危険性がある。また高流速型病変ではそのまま塞栓物質を注入すると、中枢側の静脈側へ瞬時に流出してしまい、良好な塞栓効果が得られないことが多い。

そこでType II 動静脈奇形においては上記の経動脈的塞栓や直接穿刺による塞栓による治療に加え、動静脈短絡部から連続する拡張したDOVを経静脈的に塞栓することで良好な治療成績が得られる²⁻⁹⁾ことが知られている（図5）。今回の症例は多数の蛇行した流入動脈が関与しており、経動脈的塞栓単独での根治は困難と思われ、nidusか

らDOVを塞栓することで根治が得られるものと思われた。DOVの塞栓単独では拡張した静脈およびnidusの内圧上昇による破裂や塞栓物質のmigrationのリスクがあり、まずは経動脈的塞栓でshunt flowを減少させた状態で、nidus～DOVを塞栓することとし、合併症なく根治することができた。

DOVはできる限り密にコイルで塞栓する必要があるが、本症例では5軸システムが有用であった。DOVは多数の流入動脈が関与しており、動静脈短絡直下のDOVは著明に拡張していることが多く、多数のコイルが必要となる症例が多い。DOVをできる限り密に塞栓し、かつコイルの本数を削減するためには太い1次コイル径のコイルを用いることが必要であるが、そのためには大口径のカテーテルが流出静脈まで到達しなければならない。動静脈短絡直下のDOVまで到達するまでのアプローチ血管は屈曲蛇行が強いことが多く、その誘導にはカテーテル安定性・末梢到達性が重要である。今回の症例では、5軸システムを用いてアプローチすることで、安定してDOV内に大口径カテーテルであるTACTICS plusやハイフローカテーテルを誘導することができた。大口径カテーテルがDOV内へ到達することで、太い1次コイル径のコイルを用いて塞栓でき、コイルを削減しつつVERを上昇させることが可能であった。

結語

5軸システムは高いカテーテルの安定性および末梢到達性が得られ、また様々な1次コイル径のコイルを使用することができ、骨盤内動静脈奇形に対して有用な治療法の一つと考えられた。

文献：

- 1) Calligaro KD, Sedlacek TV, et al. Congenital pelvic arteriovenous malformations: long-term follow-up in two cases and a review of the literature. *J Vasc Surg.* 1992;16:100-8.
- 2) Cho SK, Do YS, et al. Arteriovenous malformations of the body and extremities: analysis of therapeutic outcomes and approaches according to a modified angiographic classification. *J Endovasc Ther.* 2006;13:527-38.
- 3) Ko SE, Do YS, et al. Subclassification and Treatment Results of Ethanol Embolotherapy of Type II Arteriovenous Malformations of the Extremity and Body. *J Vasc Interv Radiol.* 2019;30:1443-1451.
- 4) Do YS, Kim YW, et al. Endovascular treatment combined with embolosclectomy for pelvic arteriovenous malformations. *J Vasc Surg.* 2012;55:465-71.
- 5) Jacobowitz GR, Rosen RJ, et al. Transcatheter embolization of complex pelvic vascular malformations: results and long-term follow-up. *J Vasc Surg.* 2001;33:51-5.
- 6) Ugajin A, Fujii H, et al. Transvenous embolization for a huge pelvic arteriovenous malformation associated with prominent outflow veins. *Radiol Case Rep.* 2020;15:285-91.
- 7) Lee SY, Do YS, et al. Efficacy and Safety of Transvenous Embolization of Type II Renal Arteriovenous Malformations with Coils. *J Vasc Interv Radiol.* 2019;30:807-12.
- 8) Koganemaru M, Abe T, et al. Pelvic arteriovenous malformation treated by superselective transcatheter venous and arterial embolization. *Jpn J Radiol.* 2012;30:526-9.
- 9) Osuga K, Yamamoto K, et al. Endovascular and Percutaneous Embolotherapy for the Body and Extremity Arteriovenous Malformations. *Interv Radiol (Higashimatsuyama)* . 2023;8:36-48.

良性無症候性蛋白尿に対する遺伝学的検査の意義： CUBN遺伝子異常症の家族例と文献レビュー

木村 裕香 (きむら ゆか)¹⁾・清田今日子 (きよた きょうこ)¹⁾・池内 真代 (いけうち まよ)¹⁾

野津 寛大 (のづ かんだい)²⁾・井原 健二 (いはら けんじ)¹⁾ *

1) 大分大学医学部小児科学講座

2) 神戸大学大学院医学系研究科 内科系講座小児科

*大分県医師会員

キーワード：CUBN (cubilin) 遺伝子異常症, 蛋白尿

要旨

cubilinは近位尿細管腔側に発現する膜蛋白であり、低分子蛋白であるアルブミンの再吸収に関与する。cubilin (CUBN) 遺伝子の機能喪失型変異は常染色体潜性遺伝形式の家族性無症候性蛋白尿の原因となるが、腎機能障害を起こさないため潜在的に未診断例が多く存在すると推定されている。発端者は生来健康な4歳男児で、3歳児検尿で蛋白尿を指摘されたが、経過中に尿蛋白が増加し、2人の兄も学校検尿で蛋白尿を指摘されていたことから、4歳時に腎生検を実施したが、病理所見は想定されていた遺伝性巣状分節性糸球体硬化症の所見を認めなかった。腎疾患関連の網羅的遺伝子解析を実施した結果、cubilin (CUBN) 遺伝子2か所に新規変異を複合ヘテロ接合性に同定し、CUBN遺伝子異常症と診断した。CUBN遺伝子異常症では、蛋白尿は持続するが無治療での経過観察が一般的である。侵襲的な腎生検よりも遺伝学的検査を優先すべき遺伝性腎疾患の疑われる症例については、今後の診断手順に関する新しい指針の必要性が示唆された。

I. はじめに

無症候性蛋白尿は通常は自覚症状がないため、小児では学校検診などで偶然に発見されることが多い。腎臓病や心血管系疾患の初期兆候の可能性があるためその原因を明らかにし、適切な治療や管理を行うために精査を行う。最初の検査は尿検査でタンパク尿の定量評価、尿沈渣検査では赤血球や白血球の存在を確認し、腎炎や感染症を診断する。血液検査により、血清CrやシスタチンC、尿素窒素などから腎機能を評価する。さらに腎泌尿器系の解剖学的な異常所見の有無を確認するた

め、超音波検査などの画像診断を行う。原因が不明である場合や、特定の腎疾患が疑われる際には、腎生検による病理組織学的検査が必要である。腎生検を行う基準には、蛋白尿の程度が重度、血尿を伴う場合、腎機能の急速な低下が観察される場合、または他の検査で診断がつかない場合などがガイドラインで示されている。腎生検は、腎臓病診療において信頼性の高い標準的検査である一方で、侵襲的検査であり、術中・術後に出血など重篤な合併症が起こる可能性がある。またネフロン癆や特定の薬剤による腎障害、初期の原発性アミロイドーシス等では、病理組織学的に診断ができないことも広く知られている。一方で腎機能が損なわれることのない無症候性蛋白尿（起立性蛋白

責任著者：井原健二

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

大分大学医学部 小児科学講座

e-mail: k-ihara@oita-u.ac.jp

尿など)の存在も日常診療で認知されているが、その中で*CUBN*遺伝子異常症は家族性蛋白尿の原因遺伝子として近年注目されている。cubilinは近位尿細管管腔側に発現する膜蛋白であり、近位尿細管における低分子蛋白の再吸収に関与している。そのため、cubilinをコードする*CUBN*遺伝子の機能喪失型変異は無症候性の蛋白尿の原因となる。

本研究では、慢性無症候性タンパク尿で正常な腎機能を有する小児同胞例に*CUBN*遺伝子に新規バリエントを複合ヘテロ接合性に同定し、ともに*in silico*解析から共に機能喪失型バリエントと推定した。これらの結果をもとに、無症候性蛋白尿における腎生検と遺伝学的検査の適応について議論する。

II. 解析方法

1) 全エクソームシーケンスと病原性解析

標準プロトコールに従って、血液ゲノムカラム培地抽出キットを使用し、末梢血サンプルからゲノムDNAを抽出した。タンパク尿の遺伝的原因を検出するために、142の腎疾患関連遺伝子を含むパネルによって遺伝的変異をスクリーニングした。バリエントの病原性分析は、American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) の実践ガイドラインを参考とした。計算ソフトウェア (PolyPhen-2, MutationTaster, ClinVar, SIFT) の予測結果により各バリエント

の病原性を評価した。

2) 臨床研究の倫理的配慮

当院の関連施設であるアルメイダ病院の倫理委員会の遺伝学的検査に関する研究の承認 (承認番号: 215) の後、遺伝学的検査の同意を患者の代諾者から得た上で解析を施行した。

III. 結果

1) 臨床症状

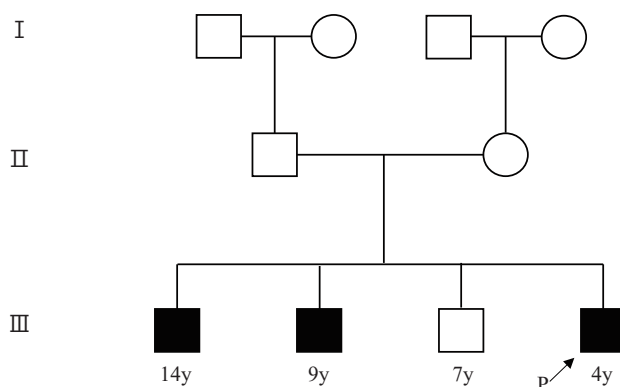
現病歴: 3歳児検尿で尿蛋白 (定性2+) を指摘され、前医を受診した。微量蛋白尿 (尿蛋白/尿Cr比 0.5 g/gCr未満) を認めたが血尿や腎機能障害、高血圧の合併はなかった。前医で定期的な尿検査を受けていたが、微量尿蛋白が持続し、精査目的に当科を紹介受診した。当院での経過中に尿蛋白/尿Cr比 0.5 g/gCr以上に増加したが、経過中に血清Cr値の上昇は認めなかった。持続性蛋白尿の鑑別診断を進めるため、腎生検目的に入院した。

周産期歴・既往歴: 特機事項なし。

家族歴: 14歳兄と9歳兄が小学校就学時の学校検尿で蛋白尿を指摘され、以降前医で定期的な尿検査が行われた。蛋白尿が持続していたが微量 (尿蛋白/Cr比 0.5 g/gCr未満) であり、無治療で経過観察されていた。2人の兄以外に腎疾患や透析の家族歴は認めなかった (図1: 家系図)。

2) 臨床経過: 入院時の血液検査では、TP 7.4 g/

図1 家系図



dL, Alb 4.5 g/dL, BUN 10.2 mg/dL, Cr 0.24 mg/dL, Cr-eGFR 126 ml/min/1.73 m² (5次式)であり、低蛋白血症や血清クレアチン値の上昇、電解質異常は認めなかった。WBC 14210/ μ L, RBC 4.45 $\times$ 106/ μ L, Hb 12.5 g/dL, Ht 36.0%, MCV 80.9fl, MCHC 34.7%, Plt 48.6万/ μ Lであり、他の血球系の減少はなく、ビタミンB12欠乏に起因する巨赤芽球性貧血を疑う所見は認めなかった。尿検査では定性で尿蛋白は1+, 尿蛋白/Cr比は0.76 g/gCrと、尿蛋白量の増加を認めた。

尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン/Crは $2.2\mu\text{g}/\text{mgCr}$ と上昇を認めなかった(表1)。腹部超音波検査で腎泌尿器系の構造異常を認めなかった。腎病理検査では、光学顕微鏡所見では糸球体の大きさや密度に異常はなく、糸球体に有意なメサンギウム細胞増殖や硬化性病変は認めなかった。蛍光抗体法では補体やグロブリンの沈着も認めなかった。以上より、病理組織学的検査では異常所見なしと判断した。

3) *CUBN*遺伝子変異の特定

表1. 身体所見・検査所見

身体所見	血液検査			尿検査					
	〈血算〉			〈生化学〉			〈定性〉		
身長 109.2 cm、体重 17.5 kg	WBC	8210	/μ L	TP	8.0	g/dL	比重	1.020	
顔貌異常なし	RBC	462 万	/μ L	ALB	5.1	g/dL	蛋白	1+	
心音 整、雑音なし	Hb	13.3	g/dL	AST	26	IU/L	潜血	－	
呼吸音 清、副雑音なし	Ht	37.2	%	ALT	12	IU/L	糖	－	
腹部 平坦・軟、肝脾腫なし	PLT	39.5 万	/μ L	LDH	247	U/L	〈沈査〉		
腫瘤蝕知せず				BUN	10	mg/dL	蛋白	51.9	mg/dL
四肢 末梢靈感なし、皮疹なし				Cr	0.29	mg/dL	Cr	68.2	mg/dL
体格 プロポーションは正常				Na	140	mEq/L	蛋白/Cr 比	0.76	g/gCr
				K	4.0	mEq/L	β 2MG/Cr	2.2	μ g/mgCr
				Cl	104	mEq/L			
				Ca	10.5	mg/dL			
				P	5.8	mg/dL			
				CRP	0.07	mg/dL			

本児は幼少期から持続する無症候性蛋白尿を認めたが、4人兄弟のうち3人に無症候性蛋白尿の家族歴を認めた。両親に近親婚はなく、同胞以外に腎臓病の家族歴がなかったが、タンパク尿の病因が遺伝性疾患の可能性を推定して、次世代シーケンサーによるターゲットエクソーム解析を実行した。その結果、*CUBN*遺伝子に2箇所のヘテロ接合体変異 (c.5291G>A[p.Cys1764Tyr], c.5806_5807delinsAA[p.Ser1936Asn]) を同定した。

p.Cys1764Tyr, p.Ser1936Asnともに過去に報告がない非同義ミスセンスバリエーションのため*in silico*解析を行い病原性について評価した（図2）。

また各バリエントのアミノ酸残基は、生物種で広く保存されていた（図3）。以上の結果から2箇所とも病的バリエントと判断した。

2か所の病的バリエーションはそれぞれ父と母由来であることを確認し複合ヘテロ接合性の病的バリエーションによる常染色体潜性遺伝形式の*CUBN*遺伝子異常症と診断した。蛋白尿を認める2人の兄からも同じく複合ヘテロ接合変異を同定し同疾患と診断した。3人とも無治療で定期観察を継続する方針とした。蛋白尿以外に特記事項なく無治療で経過している。

図2 *in silico* 機能解析

同定されたバリエント	c.5291G>A p.Ser1764Tyr (p.C1764Y)		c.5806_5807delinsAA p.Ser1936Asn(p.S1936N)	
original cDNA sequence	TTATCCCCCTAATGTGGAAT G TGTCTGGAA CATCGTCAGTT		CCAGACTGAATCTTTCAGCT C CACTGGAAAT TCTTTGACA	
altered cDNA sequence	TTATCCCCCTAATGTGGAAT A TGTCTGGAA CATCGTCAGTT		CCAGACTGAATCTTTCAGC A CACTGGAAAT TCTTTGACA	
解析ソフト	推定される影響	判定根拠	推定される影響	判定根拠
Polyphen2	Probably Damaging	Score of 1.000 sensitivity: 0.00 specificity: 1.00	Probably Damaging	Score of 1.000 sensitivity: 0.00 specificity: 1.00
Mutation Taster	Disease causing	amino acid sequence changed protein features (might be) affected splice site changes	Disease causing	amino acid sequence changed protein features (might be) affected splice site changes
ClinVar	Not reported		Uncertain significance (rs1554796668)	This variant has not been reported in the literature in individuals with CUBN-related disease.
SIFT	Intolerant	Predict Not Tolerated Y, W, V, T, S, R, Q, P, N, M, L, K, I, H, G, F, E, D, A Predict Tolerated C	Intolerant	Predict Not Tolerated Y, W, V, T, R, Q, P, N, M, L, K, I, H, G, F, E, D, C, A Predict Tolerated S

図3. *CUBN*遺伝子に同定されたバリエント周囲のアミノ酸配列の生物種間の比較

p.Ser1764Tyr

Homo sapiens	1764	G	Y	P	D	I	Y	P	P	N	V	E	C	V	W	N	I	V	S	S	P	G	N	R	L
mutated	1764	G	Y	P	D	I	Y	P	P	N	V	E	Y	V	W	N	I	V	S	S	P	G	N	R	
P. troglodytes	1764	G	Y	P	D	V	Y	P	P	N	V	E	C	V	W	N	I	V	S	S	P	G	N	G	
F. catus	1762									S	N	V	E	C	V	W	N	I	V	S	S	P	G	N	R
M. musculus	1764	G	Y	P	E	D	Y	H	S	N	T	E	C	V	W	N	I	A	S	S	P	G	N	H	
C. elegans	717	N	Y	P	N	D	Y	P	K	G	Q	N	C	S	W	H	F	V	T	T	P	G	H	R	
X. tropicalis	1787	S	Y	P	E	N	Y	P	A	N	T	E	C	V	W	N	I	L	S	S	P	G	N	R	

p.S1936N

Homo sapiens	1936	A	Y	C	G	T	Q	T	E	S	F	S	S	T	G	N	S	L	T	F	H	F	Y	S	
mutated	1936	A	Y	C	G	T	Q	T	E	S	F	S	N	T	G	N	S	L	T	F	H	F	Y	S	
P. troglodytes	1936	A	Y	C	G	T	Q	T	E	S	F	S	S	T	G	N	S	L	T	F	H	F	Y	S	
M. musculus	1936	T	Y	C	G	T	Q	R	E	S	F	S	S	R	N	S	L	T	F	Q	F	S	S		
G. gallus	1948	T	Y	C	G	A	D	P	A	S	F	A	S	S	G	S	T	L	T	I	Q	F	Q	S	
C. elegans	895	R	F	C	G	D	T	S	P	E	V	I	T	S	T	G	P	E	L	L	L	I	M	H	T
X. tropicalis	1958	T	Y	C	G	I	T	P	P	P	D	I	F	S	S	G	S	S	M	T	V	Q	F	T	S

IV. 考察

cubilinはアミノ酸3597個（ヒト）から構成される460 kDaほどの糖タンパク質であり、近位尿細管の管腔側膜に存在している。当初、cubilinはビタミンB12代謝に必須な内因子の受容体として同定された。cubilinはamniollessと呼ばれる1回膜貫通型の膜タンパク質とcubilin-amniolless (CUBAM) 複合体を形成することにより膜上に係留されている¹⁾。糸球体で濾過された低分子蛋白は、近位尿細管においてCUBAM複合体によって、1回膜貫通型の膜タンパク質であるmegalinと共役し、エンドサイトーシスの機構で再吸収される。CUBN (cubilin) はこのcubilinの責任遺伝子である。この機能喪失によるCUBN遺伝子異常症は常染色体潜性遺伝疾患であり近位尿細管でのアルブミンの再吸収が障害されることによりアルブミン尿が生じる²⁾。CUBN遺伝子異常症では尿中 β 2-microglobulinや α 1-microglobulinは正常であるが、これは β 2-microglobulinや α 1-microglobulinの近位尿細管における再吸収は、megalinが担うためと考えられている。そのため、尿所見のみでは糸球体性蛋白尿との鑑別は困難であり、確定診断できるのは遺伝子解析のみである。

人種差・性差については、現時点では明らかでない。比較的新しい疾患概念であるが、時点では腎機能の長期予後は良好と報告されている。近年報告された、CUBN遺伝子異常の39例をまとめた既報では、蛋白尿の平均発症年齢は10.9歳で、1日尿蛋白量は0.5-3.0 g/日と幅があった。ほとんどの症例で尿蛋白中のアルブミンの割合は50%以上であり、他の尿細管性蛋白尿とは対照的に、尿中 α 1または β 2ミクログロブリンは正常範囲内であった。多くの症例はステロイド抵抗性ネフローゼ症候群が疑われ、9例で腎生検が行われたが、特異的な病変は認めなかった。7人の患者ではACE阻害薬による治療が開始されていたが、蛋白尿を減少させる効果はなかった。全例で腎機能障害を認めなかったと報告されている²⁾。CUBN遺伝子異常症の報告例62例の文献検索では、同様に約半数で腎生検が行われており、特異所見も

認めなかったと報告されている。ACE阻害薬やARBを使用した例で蛋白尿の減少は認めなかった。SGLT2阻害薬を使用した症例報告でも同様に蛋白尿の改善効果はなく³⁾、ステロイドや免疫抑制薬（タクロリムス）を使用した報告もあるが、効果は示されていない⁴⁾。

ACE阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬などのレニン・アンジオテンシン系薬や、SGLT2阻害薬は、糸球体内圧の低下により尿蛋白を減少させる薬剤であるため本疾患における尿細管性蛋白尿の病態には直接的に関与せず、また治療効果も報告されていない。CUBN遺伝子異常症は比較的新しい疾患概念であるため今後の症例の蓄積が必要であるが、現時点では腎機能の長期予後は良好と報告されている。VitB12吸収不良症候群を伴わない場合には医療的介入が不要な体質ともいえる。従ってCUBN遺伝子異常症の診断が重要な点は、診断の確定により不要な検査と治療を回避できる点である。

自験例では、持続する蛋白尿に対して、レニン・アンジオテンシン系薬の投与が考慮されたが、CUBN遺伝子異常症と確定診断できたことにより、この治療を回避することができた。またcubilinは回腸上皮細胞に発現する内因子-ビタミンB12受容体のため、その機能異常によりビタミンB12欠乏による大球性貧血を来した症例が報告されている。一方でVitB12結合部位よりC末端側にバリアントを有する場合、VitB12吸収不良症候群を伴わず、また蛋白尿を呈するものの、腎機能は正常の報告もある。今回提示した3症例についてこれまで貧血を認めていないが、まだ学童期のため今後長期にわたり慎重な経過観察を行うとともに必要に応じてB12製剤の補充を行う方針とした。このような長期的なフォローアップのためにも遺伝学的検査の結果が重要な情報となった。

一般的に、腎生検の適応は、①蛋白尿を伴う顕微鏡的血尿、②高度の蛋白尿（1g/日以上または尿蛋白/クレアチニン比 1.0 g/gCr以上）、③原因不明や急性の腎機能障害、④全身性疾患に伴う腎機能障害⁶⁾が挙げられる。腎生検ガイドブック

2020においては、この基準について、腎生検以外の結果によって診断可能な場合に、その検査を優先させるという選択肢も踏まえた上で、腎生検の適応は、個々の患者ごとに慎重に判断されている現状が示されている⁶⁾。自験例のような蛋白尿単独例については、蛋白尿単独症例のうちネフローゼ症候群を呈する場合や、蛋白尿1 g/日以上（または尿蛋白/クレアチニン比1.0 g/gCr以上）を呈する場合には、腎生検を検討する、と記載されている。蛋白尿1 g/日未満（または尿蛋白/クレアチニン比1.0 g/gCr未満）0.5 g/日以上（または尿蛋白/クレアチニン比0.5 g/gCr以上）の場合には、良性蛋白尿（一過性蛋白尿や起立性蛋白尿）を除外した上で、特にCKD G1～3に対して、病態の把握、腎予後、治療介入のため腎生検を検討するが、蛋白尿0.15～0.5 g/日（または尿蛋白/クレアチニン比0.15～0.5 g/gCr）でCKD G1～3の場合は慎重さを要するとされている。また遺伝性腎炎や異蛋白（M蛋白や尿細管性蛋白）を伴う場合には腎生検を検討する、と追記されている。近年では、家族歴からAlport症候群などの遺伝性腎疾患が疑われる症例においては、遺伝学的検査が腎生検に先行する内容に改訂されている（Genetic First Approach）⁷⁾。腎疾患診療で遺伝学的検査が考慮される病態としては、遺伝性FSGSやステロイド抵抗性ネフローゼ症候群などステロイドや免疫抑制薬への治療抵抗性が推測できる疾患、Alport症候群など遺伝子変異が重症度・予後に関連する遺伝性疾患、ネフロン癆など病理組織の所見のみで診断の難しい疾患などが挙げられる⁸⁾。本症例のように低年齢での蛋白尿の出現、家族性の検尿異常を認める場合には、遺伝性腎疾患が疑われるため、我が国でも遺伝学的検査が腎生検よりも先行する検査法として確立する可能性があり、遺伝学的検査体制の整備が重要である。

近位尿細管に発現するこれら*cubilin*、*megalín*、SGLT2やURAT1の分子の相互作用に関する論文では、*megalín* (*Lrp2*) 欠損 (KO) マウスの腎尿細管細胞において、SGLT2転写産物の減少が確認さ

れたが、*cubilin* KOマウスではSGLT2転写産物の変化を認めなかったと報告されている⁹⁾。*megalín* 異常症においてはSGLT2阻害剤の効果が減弱する可能性が推定される。*CUBN*遺伝子異常症におけるSGLT2やURAT1阻害薬の糖尿病・高尿酸血症に対する効果について明らかでない。今後このような近位尿細管細胞の機能が損なわれる希少疾患に対して分子特異的阻害剤を使用する場合には注意を払う必要がある。

最後に今回のLimitationとして、同定された遺伝子のバリエーションは*in silico*解析のみで病原性を推定しており、生物学的な意義を評価できていないことが挙げられる。遺伝学的診断をより確実にするためには、遺伝学的検査で同定されたバリエーションの病原性の有無を培養細胞やモデル動物などを用い分子機能を評価する高精度な解析法の確立が必要である。

V. 結語

家族性の蛋白尿を契機に*CUBN*遺伝子異常症の診断に至った症例を経験した。家族性の検尿異常があり、遺伝性腎疾患が疑われる症例では、我が国でも腎生検よりも遺伝学的検査を先行検査法として確立する必要性が示唆された。

発表については大分大学医学部倫理委員会の承認（承認番号：2713）を得て実施した。

VI. 参考文献

- 1) Christensen EI, Birn H. Megalin and cubilin: synergistic endocytic receptors in renal proximal tubule. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;280(4):F562-73.
- 2) Bedin M, Boyer O, et al. Human C-terminal CUBN variants associate with chronic proteinuria and normal renal function. *J clin Invest*. 2020; 130(1): 335-344.
- 3) Ran J, Chen Q, et al. Isolated Proteinuria Caused by CUBN Gene Mutations: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Nephrol Dial*. 2023; 13(1): 27-35.
- 4) Yang J, Xu Y, et al. CUBN gene mutations may cause focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) in chil-

- dren. BMC Nephrol. 2022; 23(1):15.
- 5) Birn H. The kidney in vitamin B12 and folate homeostasis : characterization of receptors for tubular uptake of vitamins and carrier proteins. Am J Physiol Renal Physiol 2006;2911: F22-F36.
 - 6) 腎生検ガイドブック2020. 日本腎臓学会 腎生検ガイドブック改訂委員会編. 腎生検の適応. 2-3, 2020.
 - 7) アルポート症候群診断ガイドライン2017. 日本小児腎臓病学会編. 診断基準. 遺伝子解析.29-34, 2017.
 - 8) Snoek R, van Jaarsveld RH, et al. Genetics-first approach improves diagnostics of ESKD patients <50 years old. Nephrol Dial Transplant. 2022;37(2):349-357.
 - 9) Long KR, Rbaibi Y, et al. Cubilin-, megalin-, and Dab2-dependent transcription revealed by CRISPR/Cas9 knockout in kidney proximal tubule cells. Am J Physiol Renal Physiol. 2022; 322(1):F14-F26

心臓移植待機患者への植込み型補助人工心臓の使用経験

首藤 敬史（しゅとう たかし）¹⁾・和田 朋之（わだ ともゆき）¹⁾・河島 毅之（かわしま たかゆき）¹⁾
森 和樹（もり かずき）¹⁾・宮本 伸二（みやもと しんじ）^{1)*}・穴井 博文（あない ひろふみ）^{2)*}

1) 大分大学医学部心臓血管外科

2) 大分大学医学部先進医療科学科

*大分県医師会員

要旨

心臓移植を必要とする重症心不全患者に対して、現在は植込み型補助人工心臓を装着して移植まで自宅待機ができるようになってきた。大分大学医学部附属病院では、2012年に植込み型補助人工心臓実施施設に認定されて以降5名の患者に植込み型補助人工心臓を装着した。症例1は58歳男性、拡張型心筋症で補助人工心臓を装着した。装着後2年10ヶ月で心臓移植へ到達した。症例2は60歳男性、薬剤性心筋症で補助人工心臓を装着した。移植待機期間6年9ヶ月に脳出血で死亡した。症例3は46歳男性、虚血性心筋症で補助人工心臓を装着した。装着後4年6ヶ月で心臓移植へ到達した。症例4は21歳男性、拡張型心筋症で補助人工心臓を装着した。植込み後4年が経過して待機中である。症例5は49歳男性、拡張型心筋症で補助人工心臓を装着した。植込み後3年が経過して待機中である。長期化する移植待機期間に対してハートチームでの患者管理が重要である。

はじめに

難治性・治療抵抗性の重症心不全に対する最終的な治療は心臓移植である。1994年に体外設置型の補助人工心臓が保険償還され、機械的補助が必要な重症心不全患者が心臓移植に到達するまでの橋渡しとして使用されるようになった。しかしながら、体外設置型補助人工心臓は自己の心機能の回復が得られ離脱できなければ、心臓移植に到達するまでの期間は病院での管理を原則として退院できないというものであった。2011年に植込み型補助人工心臓が保険償還され、日本循環器学会から心臓移植適応決定を受けた患者は、植込み型補助人工心臓を装着することにより、心臓移植までの期間を社会復帰しながら自宅で待機することができるようになった。大分大学医学部附属病院で

は、2012年に植込み型補助人工心臓実施施設に認定されて以降5名の心臓移植適応患者に植込み型補助人工心臓を装着した経験を有する。

臨床経験

表1は当院での植込み型補助人工心臓装着患者一覧である。

責任著者：首藤敬史

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

大分大学医学部心臓血管外科

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

表1：植込み型補助人工心臓装着患者一覧

症例	年齢	性別	基礎疾患	機器	装着期間	転機
1	58	男	拡張型心筋症	EVAHEART	2年10ヶ月	心臓移植
2	60	男	薬剤性心筋症	HEARTMATE 2	6年9ヶ月	死亡（脳出血）
3	46	男	虚血性心筋症	EVAHEART 2	4年6ヶ月	心臓移植
4	21	男	拡張型心筋症	EVAHEART 2	4年2ヶ月	待機中
5	49	男	拡張型心筋症	HEARTMATE 3	3年2ヶ月	待機中

症例1：58歳，男性。

患者は拡張型心筋症に対して心臓移植適応を受けた。植込み型補助人工心臓（EVAHEART）を装着して、植込み術後6ヶ月で自宅退院となった。ドライブライン貫通部の感染のため何度か入退院を繰り返したが、植込み術後2年10ヶ月で心臓移植に到達した。心臓移植後2年が経過し外来通院中である。

症例2：60歳，男性。

患者は悪性リンパ腫治療で使用したアドリアマイシンによる薬剤性心筋症で心臓移植適応を受けた。植込み型補助人工心臓（HEARTMATE 2）を装着して、植込み術後5ヶ月で自宅退院となった。ドライブライン貫通部の感染のため何度か入退院を繰り返したが、待機期間6年6ヶ月の時点で補助人工心臓のポンプが一時停止する機器トラブルが発生したため、ポンプ交換の心臓手術が行われた。術後に肺炎を合併し、最終的に脳出血を起こして6年9ヶ月で死亡となった。

症例3：46歳，男性。

患者は心筋梗塞による虚血性心筋症に対して心臓移植適応を受けた。植込み型補助人工心臓（EVAHEART 2）を装着して、植込み術後5ヶ月で自宅退院となった。ドライブライン貫通部のMRSA感染のため入退院を繰り返し、待機期間3年6ヶ月の時点でMRSAによる敗血症を起こしポンプポケット感染が疑われた。入退院を繰り返しながら抗生剤の長期投与により感染を制御し、4年6ヶ月で心臓移植に到達した。

症例4：21歳，男性。

患者は拡張型心筋症に対して心臓移植適応を受けた。植込み型補助人工心臓（EVAHEART 2）を装着した。術後3ヶ月でドライブライン損傷を起こしてポンプ交換手術を受けた。その後はドライブライン貫通部感染で何度か入退院を繰り返しており、現在は4年2ヶ月が経過して自宅待機中である。

症例5：49歳，男性。

患者は拡張型心筋症に対して心臓移植適応を受けた。植込み型補助人工心臓（HEARTMATE 3）を装着して、植込み術後2ヶ月で自宅退院となった。現在は3年2ヶ月が経過して自宅待機中である。

日本の心臓移植の現状と植込み型補助人工心臓治療

1997年に臓器移植法が制定され、日本でも法制下の心臓移植が始まった。しかし、ドナー心の提供は極端に制限され、日本の心臓移植は2年以上にわたる移植待機が必要となった。そのため必然的に多くの症例が補助人工心臓によるブリッジを要するようになった¹⁾。当初は体外設置型補助人工心臓を装着して心臓移植まで待機していた。この装置の欠点は大型の血液ポンプ駆動装置が必要であり、心臓移植まで入院したままの待機が必要ということであった。またポンプ内血栓形成予防のために強力な抗凝固療法が必要であり、移植待機期間が長くなると、脳塞栓や脳出血などの脳合併症での死亡や、体外の血液ポンプにつなが

る送脱血管の貫通部からの感染による敗血症での死亡などの理由により、心臓移植に到達できない患者が増加してきた。2011年に連続流植込み型左心補助人工心臓が保健償還され、心臓移植適応患者に対して、“bridge to transplantation（心臓移植までの橋渡し）”の目的での使用が開始された。

現在、日本で使用できる植込み型補助人工心臓は、HEARTMATE 3（図1）とEVAHEART 2（図2）の2機種である。図3のように左室心尖部から脱血してポンプを介して上行大動脈に送血される。ポンプはドライブラインを介して体外のコントローラーに接続され、左室の機能を完全に肩代わりすることが可能である。機器の扱いに習熟した患者は自宅で社会生活を送りながら心臓移植まで待機することができるようになる。ポンプ内血栓形成予防のために抗凝固療法（ワーファリン®）は必須である。退院後は月に1度外来診察がおこ

なわれ、循環器内科医による全身状態の評価およびワーファリンのコントロール、心臓外科医によるドライブライン貫通部の評価、人工心臓管理技術認定士による補助人工心臓の動作確認、慢性心不全看護認定看護師による日常生活状況の確認、理学療法士によるリハビリ指導など、多職種によるハートチームで診療にあたる。

心臓移植待機患者の数は年々増加してきており、日本臓器移植ネットワークの心臓移植希望登録者数をみると、2023年11月の段階で867名であった。日本での心臓移植件数は年間100例以下で推移しており、2021年の段階で心臓移植までの平均待機期間は1815日（約5年）であり、現状ではそれ以上の待機日数となっている²⁾。図4は年次別の臓器提供数、心臓移植実施件数および移植までの待機日数を示したものである³⁾。日本の心臓移植の成績は海外に比べて非常に良好であり、10年生存

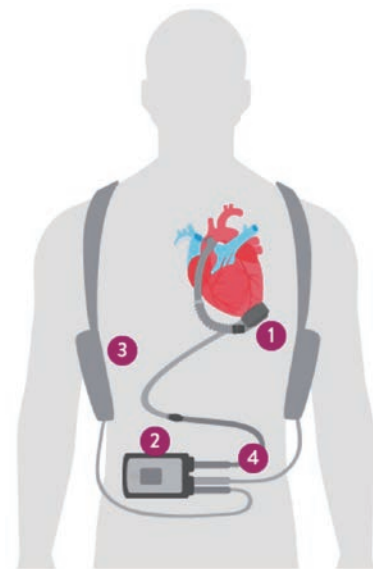
図1：植込み型補助人工心臓 HeartMate 3
(Abbott社 Webサイトから)



図2：植込み型補助人工心臓 EvaHeart 2
(サンメディカル技術研究所 Webサイトから)

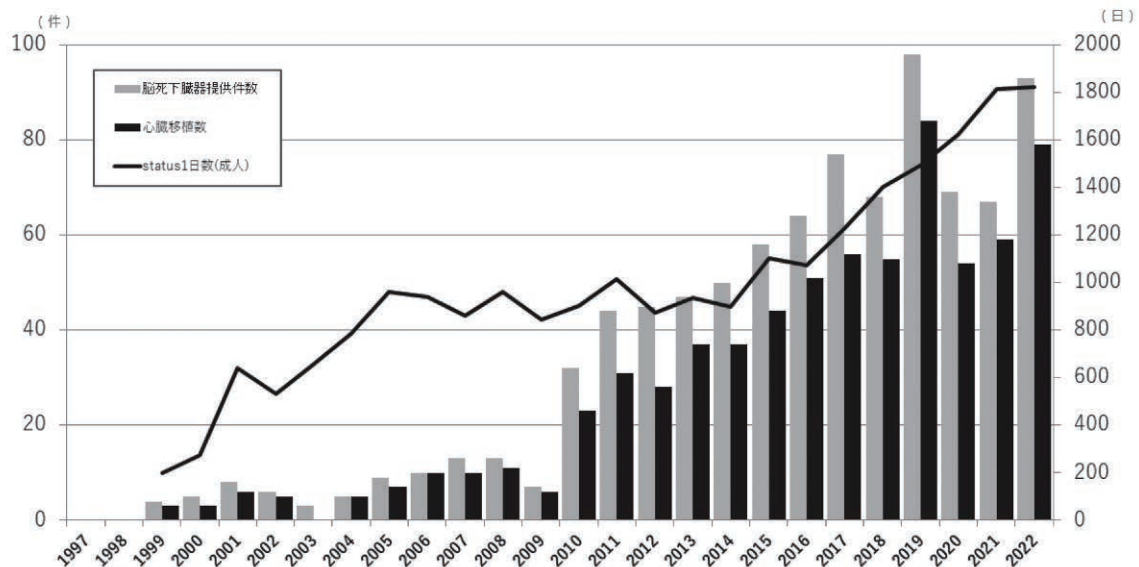


図3：植込み型補助人工心臓装着図
(Abbott社 Webサイトから)



- ① 血液ポンプ
- ② システムコントローラ
- ③ バッテリー
- ④ ドライブライン

図4：年次別脳死下臓器提供数、心臓移植実施件数、および移植待機日数



率は89.4%で、20年生存率は77.5%と報告されている²⁾。心臓移植に到達できれば良好な予後が期待できるが、移植登録希望者数と実際の移植件数との差が大きくなってきているのが問題である。待機期間が長くなれば、移植に到達できずに死亡する患者も増加する。日本での植込み型補助人工心臓を装着してからの1年生存率は93%、2年生存率は90%、3年生存率は87%と報告されている⁴⁾。

2021年5月からは植込み型補助人工心臓の新たな使用用途として、心臓移植を前提としない永久使用目的での“Destination therapy (DT)”と呼ばれる治療が保険償還され開始された。心臓としては移植が必要だが、心臓以外の理由により移植適応とならない成人症例が対象となる。ただし慢性透析患者は除外される。DTにおいては治療開始時に治療のend pointである死を意識せざるを得なくなるため、この治療においてはDTにおける終末期医療について本人・家族らに説明をおこない、終末期に至った場合に植込み型補助人工心臓駆動中止等の延命中止の選択肢があることを伝えておく必要がある。現在は心臓移植実施施設を中心に日本では19施設で実施可能である⁵⁾。

まとめ

心臓移植適応患者に対する植込み型左心補助人工心臓を使用した治療は、移植を待つ患者が退院して社会復帰しながら移植待機することを可能にした。心臓移植に到達した患者の生命予後は良好であり、増加する心臓移植待機患者に対して実際の心臓移植件数も増加することが期待される。

参考文献

- 1) 許俊鋭：実践！補助人工心臓治療チーム マスターガイド. 株式会社メジカルビュー社, 2014.
- 2) 福嶋教偉：日本における心臓移植報告（2022年度）. 移植 57:239-247, 2022.
- 3) 大岡智学：5年を超える待機が必要となった我が国の心臓移植の現状. 人工臓器 52:59-61, 2023.
- 4) J-MACS Statistical Report 2023年2月. https://j-vad.jp/document/statistical_report_20230215.pdf
- 5) 一般社団法人補助人工心臓治療関連学会協議会：植込型補助人工心臓DT実施施設. <https://j-vad.jp/dt-lvad/>

AYA世代がん女性の出産例と大分県のがん生殖医療ネットワークの歩み

久保田陽子（くぼた ようこ）¹⁾ *・宇津宮隆史（うつのみや たかふみ）²⁾ *・藤内 修二（とうない しゅうじ）³⁾
佐分利能生（さぶり よしお）⁴⁾ *・河野 康志（かわの やすし）⁵⁾・長松顕太郎（ながまつ けんたろう）⁶⁾ *
田中 仁寛（たなか きみひろ）⁷⁾・赤木 智徳（あかぎ とものり）⁸⁾ *・田仲 和宏（たなか かずひろ）⁹⁾ *
井上 享（いのうえ とおる）¹⁰⁾・小副川 敦（おぞえかわ あつし）¹¹⁾・秦 暢宏（はた のぶひろ）¹²⁾
有村賢一郎（ありむら けんいちろう）¹³⁾ *・増野浩二郎（ましの こうじろう）¹⁴⁾
小林 栄仁（こばやし えいじ）⁵⁾ *・上尾 裕昭（うえお ひろあき）¹⁾ *

1) うえお乳腺外科

2) セント・ルカ産婦人科

3) 大分県福祉保健部

4) 大分県立病院 血液内科

5) 大分大学医学部附属病院 産科婦人科

6) 大分市医師会立アルメイダ病院 血液内科

7) 別府医療センター 乳腺外科

8) 大分大学医学部附属病院 消化器・小児外科

9) 大分大学医学部附属病院 整形外科

10) 大分大学医学部附属病院 腎臓外科・泌尿器科

11) 大分大学医学部附属病院 呼吸器・乳腺外科

12) 大分大学医学部附属病院 脳神経外科

13) 大川産婦人科

14) 大分県立病院 乳腺外科

*大分県医師会員

【要旨】

がん患者が治療開始前に受精卵・卵子・卵巣組織・精子を凍結保存する妊孕性温存の取り組みは、大分県では2014年に乳癌領域で「おおいた乳がん・生殖医療ネットワーク」が発足し、2018年には全てのがん領域の「がん生殖医療フォーラムおおいた」がスタートした。今回、コロナ禍で中断していたフォーラムの5年ぶりの企画を契機に、22診療科を対象に現状調査を行った。その結果、大分県では最近5年間に卵子・受精卵の凍結は15例、精子凍結は32例が行われており、患者の妊孕性温存への関心は高まっていることが示された。アンケート結果をもとに、乳癌領域で活用されている患者説明用プリントや生殖医療医紹介用チェックシートその他領域での転用を図るとともに、活用不十分だった行政補助金のパンフレットを全施設に配布した。

このような大分県の展開の中で、がん生殖医療の成果により出産に至った若年女性の事例とメッセージを紹介した。

【はじめに】

がん化学療法が卵巣機能低下をもたらして不妊の原因となることは広く知られているが、生殖医療の進歩に伴って、がん患者が治療開始前に受精卵・卵子・卵巣組織・精子を凍結保存する「妊孕性温存：fertility preservation」が可能となり、思春期・若年成人（Adolescent and Young Adult, AYA）世代では、がん治療後の妊娠・出産を目指すという“がん生殖医療”が治療現場で注目されるようになった¹⁾。日本がん・生殖医療学会では2018年に登録システムを発足させ、原疾患、妊孕性温存情報、転帰（妊娠や予後）のオンライン登録を開始し、2022年には8,000例以上が登録されてアウトカムの追跡が始まっている²⁾。

大分県では2014年9月に乳腺外科医と生殖医療医が連携して「おおいた乳がん・生殖医療ネットワーク」（以下、乳癌ネットワークと省略）を立ち上げ、患者説明用のプリント、パンフレット、生殖医療施設へ紹介する際のチェックシートの3点セットを作成し、県内のどの施設でも共通のツールを用いて均一な情報提供とICが可能となった³⁾。

2019年5月には全てのがん領域の治療医が集結して「がん生殖医療フォーラムおおいた」（以下、大分フォーラムと省略）が開催されて気運が高まり、がん生殖医療ネットワークの展開の中で出産に至ったAYA世代がん女性の事例を経験することが出来た。

2020年以降のコロナ禍によって集会が開かれず、大分県の各領域のがん生殖医療の状況や課題の把握は不十分であったが、行政面では国の公的助成制度が開始され、妊孕性温存療法後の生殖補助療法への助成も始まり⁴⁾、2023年3月には県下のがん拠点病院・協力病院が参加する「大分県がん生殖医療連絡会」が開催された。2023年12月には医療現場と行政が足並みを揃えた大分フォーラムが5年振りに企画され、このフォーラムに向けて実施された「がん生殖医療の5年間の変化」に関するアンケートの結果を報告する。

【対象と方法】

(1) 出産に至った女性の調査と同意：

がん生殖医療で出産に至った女性は筆者らの知人の長女だったため、電話とメールで連絡をして、大分フォーラム2023での事例紹介の打診を行ったところ、「発表を通して皆さんに感謝の気持ちを伝えることができるのなら幸いです。子供を授かりたいと思っている方が1人でも多くの赤ちゃんと出会えることを願っています。」とのメッセージとともに家族写真が届いた。

本稿での記載に際しては、本誌の「患者プライバシー保護に関する指針」を読んでもらった上で、夫妻が署名捺印をした同意書が届いた。

(2) アンケート調査：大分フォーラムの世話人・運営委員が所属する22診療科を対象に（表1）、前回のフォーラム（2019年5月）以降の次の項目に関する5年間の変化をアンケート調査した。

(ア) 妊孕性温存の実施例

(イ) 患者の関心の変化

(ウ) 患者への情報提供の方法

(エ) 行政による補助の周知状況

(オ) 生殖医療施設への紹介の方法

表1 アンケート回答施設
(22診療科／各領域では50音順)

産婦人科(4施設)	大分大学医学部附属病院
	大分県立病院
	大川産婦人科
	セント・ルカ産婦人科
血液内科(3施設)	大分県立病院
	大分市医師会立アルメイダ病院
	大分大学医学部附属病院
乳腺外科(8施設)	うえお乳腺外科
	大分県立病院
	大分赤十字病院
	九大別府病院
	厚生連鶴見病院
	済生会日田病院
	中津市民病院
	別府医療センター
他の領域(7施設)	大分医療センター 外科
	大分県立病院 外科
	大分大学医学部附属病院
	呼吸器乳腺外科
	消化器小児外科
	整形外科
	腎泌尿器外科
	脳神経外科

- (3) 大分フォーラム2023の企画：大分県のがん拠点病院・協力病院をはじめとしたがん治療施設に案内メールを送り、医師以外のメディカルスタッフの参加も求めた。

【結果】

(A) がん生殖医療で出産に至った事例と患者のメッセージ：

病歴：

33歳で結婚。その直後に健康診断で腹腔内リンパ節腫大を指摘された。その1年後（34歳時）に左頸部リンパ節腫大が出現し、近医から血液内科に紹介されて精査を受けることになった。この時点で、患者の父親が高校同級生のA医師に病気の相談をした際に、「抗がん剤の開始前に生殖医療という方法があること」を知り患者に伝えた。数日後に患者がA医師を訪問。がん生殖医療への希望が明確だったので、A医師は紹介用チェックシートを利用して生殖医療施設に受診予約をした。

血液内科には濾胞性リンパ腫（grade3a）のstageⅢAの診断で紹介されてB医師が担当。PET-CTで病変は頸部及び腹腔内リンパ節腫大のみで（GELF基準では低腫瘍量に該当）、患者の挙児希望があったため自然妊娠を期待して無治療経過観察（watchful wait）の方針となった。しかし、将来、化学療法が急に必要となる可能性もあったので、生殖医療施設での受精卵凍結を実行した。その約3年後に腹部リンパ節の増大を認め、リツキシマブ併用化学療法（R-CHOP療法）を開始し6コース施行後に寛解と判断され、凍結胚を移植して37才で第一子を出産。母子ともに順調な経過を辿った⁵⁾。

38才時にリンパ腫が再発して化学療法（オビヌツズマブ＋ベンダムスチン2コース，R-CHASE療法）を受け寛解し、41才時から再び生殖医療施設で不妊治療を開始。5回の移植を経て妊娠し、44才時に無事に第二子を出産した。これまで患者は地元のテレビニュースに出演して実名での取材に応え、がん生殖医療の恩恵を受けた自身の体験談を視聴者に伝えて啓発を行っている。

患者のメッセージ：

「あの時、父がA先生に相談していなかったら、この命は今ここにありません。」

「私の病気を治療してくれた先生方、妊娠出産に関わってくださった先生方や看護師の皆様本当に感謝です。」

「大きな病気をしたにもかかわらず、この2つの命を授かれた事は本当に奇跡だとつくづく思う毎日です。」

「私の事例発表を通して皆さんに感謝の気持ちを伝えることができるのなら幸いです。」

(B) アンケート結果：

22診療科の全てからアンケート回答を得た。

- ① 妊孕性温存の現況：最近の5年間に卵子・受精卵の凍結は15例（施設Aで受精胚3例＋卵子9例，施設Bで卵子3例），依頼側は乳癌外科：9例，血液内科3例，消化器・小児外科1例，整形外科1例だった（図1）。
一方、精子凍結は施設Aで18例，施設Bで14例が行われており，依頼施設は施設Aでは県内の8施設，施設Bの産婦人科では附属病院内の6科であった（図2）。
- ② 患者の関心：患者のがん生殖医療への関心が“少し増加”が7診療科，“かなり増加”が3診療科で，合計10診療科（47.6%）が増加していると回答した（表2）。
- ③ 患者への情報提供の方法：主治医が口頭で説明している診療科が19／21（90.5%）を占め，パンフレットやプリントの活用は乳腺外科の3科だけだった（表3）。
- ④ 行政による助成の紹介：未だ患者に紹介できていない診療科は全ての領域で見られ，約半数（47.6%）を占めていた（表4）。
- ⑤ 生殖医療施設への紹介の方法：患者プロフィールなどを記入するチェックシートを活用しているのは乳腺外科の4科だけだった（表5）。

図1A 大分県のがん生殖医療の状況（2019年～2023年）～受精卵、卵子～

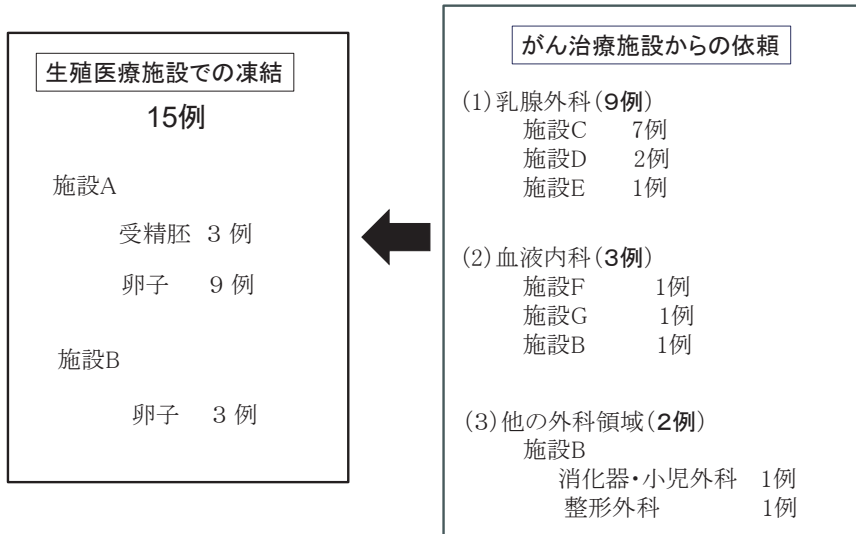


図1B 大分県のがん生殖医療の状況（2019年～2023年）～精子～

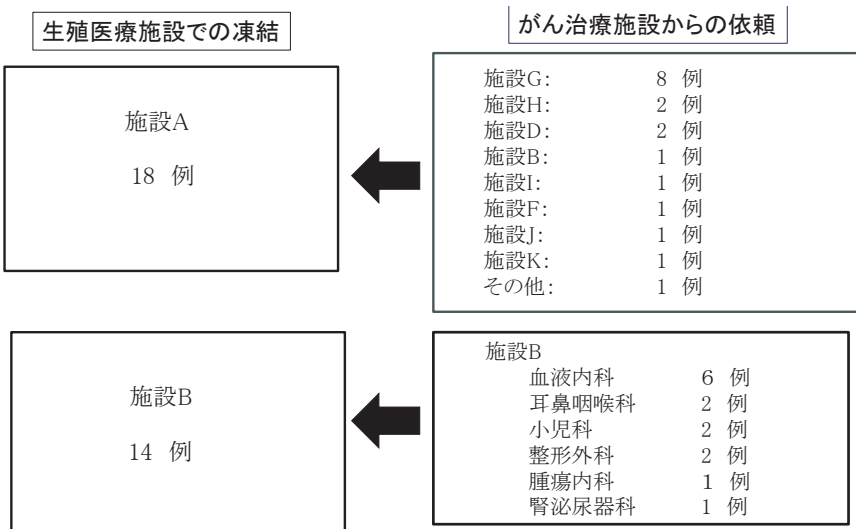


表2 がん生殖医療への関心は？

領域(施設数)	変化なし	少し増加	かなり増加
産婦人科(3)	1	2	0
血液内科(3)	3	0	0
乳腺外科(8)	3	3	2
他の領域(7)	4	2	1
(21)	11	7	3
		10(47.6%)	

表3 患者への情報提供の方法は？（複数回答可）

領域(施設数)	主治医	パンフレット プリント	他の スタッフ	その他
産婦人科(3)	3	0	0	0
血液内科(3)	3	0	1	0
乳腺外科(8)	7	3	2	0
他の領域(7)	6	0	0	1
(21)	19	3	3	1
	乳癌領域の説明用プリントを 全診療科にメールで送付			

院内の
産婦人科へ

表4 県による助成の紹介は？

領域(施設数)	できている	できていない	機会なし
産婦人科(3)	2	2	1
血液内科(3)	1	2	
乳腺外科(8)	5	2	
他の領域(7)	3	4	
(22)	11	10(47.6%)	

⇒ 大分県のパフレットのPDFを全診療科にメールで送付

表5 生殖医療施設への紹介の方法は？

領域(施設数)	主治医	紹介用プリント	スタッフの参加
血液内科(3)	3	0	0
乳腺外科(8)	6	4	1
他の領域(7)	6	0	1
(18)	15	4	2



生殖医療施設へのチェックシートのファイルを全診療科にメールで送付

表6 行政による助成

妊孕性温存治療費の助成

胚(受精卵)の凍結	35万円	【助成回数】 通算2回まで (異なる治療を受けた場合であっても通算2回まで)
卵子の採取・凍結	20万円	
卵巢組織の採取・凍結	42万円	
精子の採取・凍結	4万円	
手術を伴う精子の採取・凍結	35万円	

妊孕性温存後の生殖補助医療費の助成

凍結した胚(受精卵)を用いた生殖補助医療	10万円	【助成回数】 治療期間初日の妻の年齢が 40歳未満の場合、通算6回まで 40歳以上の場合、通算3回まで (出産した場合または妊娠12週以降に死産に至った場合は助成回数をリセットする)
凍結した未受精卵を用いた生殖補助医療	25万円	
凍結した卵巢組織再移植後の生殖補助医療	30万円	
凍結した精子を用いた生殖補助医療	30万円	

(C) アンケート集計直後の対応：

アンケートを集計した時点で、「患者への説明文書」と「生殖医療施設への紹介チェックシート」を使用していない施設が多いことが判ったため、乳癌ネットワークで作成したそれぞれの文書ファイルを全施設にメールで送り、各科の状況に応じて変更・加筆して活用できるようにした。また、行政による助成を患者へ紹介出来ていない診療科が約半数だったため、大分県が発行している助成パンフレットのPDFを全施設にメールで送った。また、これらのツールの現物を大分フォーラム2023の会場で参加者全員に配布することにした。

(D) 大分フォーラム2023の開催：

2023年12月1日(金)に大分市内で開催。80名が参加し、パート1では「乳がんネットワークの足跡と成果の紹介」(乳腺外科医)、「大分県の取り組み」(県の健康福祉課)、「アンケート結果と出産に至った事例報告」(大分フォーラム副代表／乳腺外科医)、「がん生殖医療の最近の動向」(大分フォーラム副代表／生殖医療医)の発表が行われ、パート2では各領域(産婦人科、乳腺外科、血液内科、消化器外科、呼吸器外科、脳神経外科、整形外科、泌尿器科)の代表によるパネル・ディスカッションが行われた。このフォーラムの様子は地元のテレビ、新聞で紹介され、大分県民全体への広報が実現した。

【考察】

がん集学的治療の進歩により長期生存できる患者が増加し、原疾患に対する治療とともにサバイバーの生活の質に配慮した対応が求められ、AYA世代のがん治療における妊孕性温存も重要なテーマの一つである。近年の晩婚化に伴い、未婚や未出産で癌に罹患する事例が増えており、出産が可能なAYA世代の癌患者に対しては、挙児希望の有無を確認し、治療に伴う不妊リスクと治療前の妊孕性温存療法の存在を説明する必要性が推奨されている^{6) 7)}。

その重要性への認識は臨床現場でも年々高まっているが、日常のがん診療では、患者はStageや予後への関心が高く、医師の説明も治療計画を優先しがちとなって、妊孕性温存情報の提供が後回しになることが少なくない。また、妊孕性温存に関する知識や熱意は、主治医や施設により温度差があるため、挙児希望の女性が妊孕性温存情報を知らないまま化学療法を受けるというリスクが潜んでいることは否めない。

妊孕性に関する説明は、がん専門医と生殖医療専門医の両者で行うことが望ましいが¹⁾、両分野の専門医が揃っている施設は少ないため、地域でのがん・生殖医療ネットワークの構築が重要となる⁸⁾。ネットワークの目的は、①がん治療医と生殖医療医の情報交換、②がん治療医チームでの妊孕性温存に関する認識の共有、③AYA世代のがん患者への不妊リスクと妊孕性温存情報の提供、④生殖医療医への円滑な紹介システム、⑤地方自治体による公的助成の活用が挙げられる。

乳癌ネットワークでは、乳腺外科医と生殖医療医が情報を交換して、お互いの診療内容を理解することにより、癌治療医の妊孕性温存に関する患者説明や治療計画が効率化した。同時に、生殖医療医が求める項目をチェックシートに記入することにより正確な情報が伝わりとともに、スムーズに生殖医療施設へ紹介できるシステムが構築された³⁾。今回の全てのがん治療分野を対象としたアンケートでは、生殖医療施設へ紹介する際のチェックシートを使用している施設は乳腺外科だ

けだったので、全施設に乳癌患者用の文書ファイルをメールで送り拡充を図った。

地域ネットワークの構築とともに、妊孕性温存情報を挙児希望のがん患者に確実に届けることが求められ、そのキーワードは「安定した情報提供システム」と「チーム医療」である。情報提供システム構築のための第一歩は説明用ツール（プリントやパンフレット）の常備であり、乳腺ネットワークでは共通のツールを県下の全ての乳腺外来に配置することにより、均一な情報提供が可能となった。今回のアンケート結果では、説明用プリントの活用は乳がん以外の分野では少ないことが判ったため、文書ファイルを全診療科にメールで送付した。各領域の癌治療の事情は異なっても、妊孕性温存情報の文書内容は同様なので活用が期待できる。

第2は医師以外のメディカルスタッフ（看護師、医療クラーク、ソーシャルワーカーなど）の参画が挙げられる。今回のアンケートでは医師以外のスタッフの参画は乳癌領域の一部では実現していたものの全体では低率に留まっていた。メディカルスタッフが患者の年齢、婚姻状況、子供数などの情報に注目して、医師と一緒に妊孕性温存情報の提供に取り組むことが望ましい。

第3は妊孕性温存情報提供のタイミングと回数も重要な要素となる。がん告知を受けた直後の患者の頭の中は、健康に対する不安だけでなく、治療中の仕事や家族に関する心配、医療費への懸念などが渦巻き、将来の妊娠・出産にまでは考えが及ばないのが実情であろう。今回のフォーラムでの乳腺外科医の発表では「最初の外来でパンフレットを渡して家族と一緒に読んでもらい、次にゆったりとした時間（手術症例であれば入院中）に病棟師長が面談することが有効だった。妊孕性温存への希望が治療経過とともに変化することもあるので、複数回の打診が必要。」という提言があった⁹⁾。

妊孕性温存療法は自費診療で行われるため、AYA世代のがん患者の大きな経済的負担となるが、大分県では2020年に単独事業として小児・

AYA世代のがん患者が将来に希望を持って治療に取り組めるように妊孕性温存療法費の助成を開始した。2021年4月には「小児・AYA世代がん患者などの妊孕性温存療法研究促進事業」が開始され⁴⁾、2022年4月の国の公的助成制度の開始に伴い、43歳未満のがん患者の妊孕性温存療法に通算2回までの補助金（受精卵：35万円、卵子：20万円、卵巣組織：42万円、精子：4万円）が支給されるようになった（表5）。同時に、妊孕性温存療法を受けた患者が癌治療終了後に妊娠を目指す際の生殖補助医療も助成の対象に加わった（表5）。

今回のフォーラムを契機に大分県下のがん治療施設に大分県のパンフレットが行き渡り、地元メディアでも紹介されたので、これらの助成制度の拡充が期待される。

結語

AYA世代のがん治療におけるFPの重要性の認識が広がり、がん治療医、生殖医療医、地方自治体（大分県）が一体となったネットワークに進化しつつあることが示された。今回のフォーラムで紹介されたAYA世代の出産例は、“偶然”に父親の同級生を介して妊孕性温存情報を入手したことが契機だったが、AYA世代がん患者の妊孕性温存が“当然”となることを目指してネットワークの推進を図りたい。

【謝辞】

がん生殖医療後の出産の事例発表を快諾してメッセージを届けてくれたAYA世代がん女性に深謝いたします。

【文献】

- 1) Joseph M Letourneau, Erin E Ebbelet, et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. *Cancer.*; 118 (6) : 1710-7. 2012
- 2) 高井泰, 重松幸佑, 新しくなった日本がん・生殖医療システム (JOFR-II) の現状と課題, 日本がん・生殖医療学会誌 (2433-7528) 6巻1号, page6-12 (2023.02)
- 3) 久保田陽子, 甲斐裕一郎ほか, 若年者乳癌女性への妊孕性温存情報の均てん化と紹介システムの構築～大分乳がん・生殖医療ネットワーク設立後の成果, 乳癌の臨床m34 (1) : 81 ~ 87, 2019
- 4) 厚生労働省 (2021) : 小児・AYA世代がん患者などの妊孕性温存療法研究促進事業について, Retrieved from: <https://www.mhlv.go.jp/content/10901000/000747587.pdf>.
- 5) 佐分利能生, 奥廣和樹ほか, 生殖医療で挙児希望が叶えられた悪性リンパ腫の1例, 第67回日本輸血・細胞治療学会学術総会, 2019年5月
- 6) 日本癌治療学会 がん診療ガイドライン: 『小児, 思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン』2017年版, 東京, 金原出版, 2017
- 7) 日本がん・生殖医療学会 (編) : 乳癌患者の妊娠・出産と生殖医療に関する診療ガイドライン 2021年版, 第3版. 金原出版, 2021
- 8) Furui Tatsuro, Takenaka Motoki, et al. An evaluation of the Gifu Model in a trial for a new regional onco-fertility network in Japan, focusing on its necessity and effects. *Reproductive Medicine and Biology.*; 15 (2), 107-113. 2016
- 9) 久保田陽子, 福永真里ほか, AYA世代の妊孕性温存に向けた「おおいた乳がん生殖医療ネットワーク」の構築とその後7年間の当院での成果, 日本乳癌学会学術集会, 2022年7月1日

大分県医学会雑誌 第32巻

令和6年9月30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
