

CODEN : SKIZAB

ISSN 0037-3699

四国医学雑誌

第76卷 第3,4号 (令和2年8月25日)

SHIKOKU ACTA MEDICA

Vol. 76, No. 3,4 (August 25, 2020)



徳島医学会

Tokushima Medical Association
Tokushima, Japan

四国医学雑誌

編集委員長： 橋 本 一 郎

編集委員： 有 澤 孝 吉
勢 井 宏 義
友 竹 正 人
森 俊 明

宇都宮 正 登
阪 上 浩
秦 広 樹

発行元： 徳島大学医学部内 徳島医学会

SHIKOKU ACTA MEDICA

Editorial Board

Editor-in-Chief : Ichiro HASHIMOTO

Editors : Kokichi ARISAWA Masato UTSUNOMIYA
Hiroyoshi SEI Hiroshi SAKAUE
Masahito TOMOTAKE Hiroki HATA
Toshiaki MORI

Published by Tokushima Medical Association
in Tokushima University Faculty of Medicine,
3 Kuramoto-cho, Tokushima 770-8503, Japan
Tel : 088-633-7104 Fax : 088-633-7115
e-mail : medicaljournal.office@tokushima-u.ac.jp

原 著

ヒトNK様培養細胞KHYG-1の細胞傷害における細胞傷害性顆粒の分泌動態

安藝健作¹⁾, 三輪詩佳²⁾, 佐藤瑞樹³⁾, 曾根淳美⁴⁾, 川添和義⁵⁾,
細井英司¹⁾

¹⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部医用検査学系細胞・免疫解析学分野

²⁾兵庫県立丹波医療センター検査部

³⁾医療法人社団誠馨会千葉メディカルセンター薬剤部

⁴⁾徳島大学大学院保健科学教育部

⁵⁾昭和大学薬学部臨床薬学講座天然医薬治療学部門

(令和2年4月15日受付) (令和2年5月15日受理)

現在, がん治療は「手術療法」, 「化学療法」, 「放射線療法」の三大療法が行われているが, 第四の治療として「免疫療法」が注目されている。これまでにわれわれは, 免疫療法で注目されているNK細胞の基礎的研究を行い, ヒトNK細胞の代替細胞となるNK様培養細胞KHYG-1の細胞膜上CD56抗原が, ヒトNK細胞と同様にNK細胞活性化の評価指標となること, またIL-2刺激に伴ってKHYG-1の細胞傷害性が上昇することを報告している。

本研究では, 微量の賦活化物質の効果を評価可能にするため, 従来の細胞傷害性測定法を改良することで, その細胞傷害性率と低濃度のIL-2刺激での測定感度を上昇することができ, より微量の賦活化物質の効果を評価可能にした。また, KHYG-1細胞内顆粒の動態観察では, 標的細胞への顆粒の流入後, その細胞が傷害される様子をリアルタイムに観察できた。さらに, IL-2刺激によるKHYG-1の活性化と細胞内グランザイムBの発現量の変化を明らかにでき, 今後の研究課題が示された。

はじめに

現代人は, さまざまな環境・立場で多くのストレスを感じ, そのストレスによる免疫機能への影響が問題となっている。特にNK細胞活性低下による免疫機能低下はウイルス感染症やがん発症・転移と深い関係があるという報告もあり, 生体におけるNK細胞の役割は重要である¹⁾。

現在, がん治療法として提案される治療法には「手術療法」, 「化学療法」, 「放射線療法」による三大療法がよく知られている。これらの治療法の特徴を活かし, 患者の症状やがんの種類, 部位などによって適した治療法を選択, また組み合わせて治療が行われている。最近, この基本のがん治療の他に, さまざまな治療法の確立が進められ, 治療の選択肢は増えている。その中でも特に注目されているのが, 第四の治療法と言われるがん免疫療法である²⁾。

現在, 効果が証明されている免疫療法は, 免疫チェックポイント阻害薬を用いてがん細胞が免疫にブレーキをかけることを防ぎ, 免疫細胞の活性化を持続する方法³⁾や, 患者自身のT細胞を取り出し, 体外でがん細胞の目印を見分ける遺伝子を組み込み, 増殖後, 再び体内に戻しT細胞の攻撃力を高めるCAR-T療法と呼ばれる方法である⁴⁾。その他にも, サイトカイン療法などの体内の免疫力を高める方法や, T細胞以外の免疫細胞, 特に活性化NK細胞を用いた免疫細胞療法で, がんを治療するための基礎研究, 臨床応用の試みがなされている^{5,6)}。

われわれの研究室では, このがん免疫療法に注目し, ウイルス感染細胞やがん細胞などの腫瘍の排除に重要な役割を果たしているNK細胞について基礎研究を進めている。現在までに, ヒトNK細胞のIL-2刺激による検討で, 主要細胞膜抗原であるCD56抗原の発現量とNK細胞傷害性との間に正の相関を認め, NK細胞の「活性化・細胞傷害性」がNK細胞膜上CD56抗原を指標とし

て評価することが可能であることを報告している⁷⁾。また、NK細胞の代替細胞としてNK様培養細胞であるKHYG-1細胞を用いた検討を行い、ヒトNK細胞と同様にIL-2刺激によってKHYG-1細胞の細胞傷害性が上昇したことから、細胞が活性化したことを認めた⁸⁾。

本研究ではKHYG-1細胞を用いた従来の細胞傷害性測定法の改良と、KHYG-1細胞の細胞傷害性の作用機序、特にパーフォリンやグランザイムを含む細胞内顆粒の動態、さらに代表的なヒトNK細胞傷害性顆粒の一つであるグランザイムBについて、IL-2刺激におけるKHYG-1細胞内での変化を検討した。

方 法

1. 細胞培養

ヒトNK様細胞培養株KHYG-1 (effector cell : JCRB細胞バンク)、慢性骨髄性白血病細胞株K562 (target cell) を使用した。細胞は、10% FBSを含むRPMI-1640 (WAKO)* (*以下、培地と表記) を用いて、37°C、5%CO₂条件下で培養を行った。また、KHYG-1は生存にIL-2 (Pepro Tech) を必要とするため、20単位 (U/mL) のIL-2を加え、継代培養した。

2. 細胞傷害性

(1) Effector cell の前処理

KHYG-1を0.1%FBSを含むRPMI-1640、IL-2 (5U/mL) 条件下で26時間培養した。その後、処理細胞 (2 × 10⁶個/5 mL) を1%FBSを含むRPMI-1640、IL-2を最終濃度0, 1, 10, 100U/mLとなるようにそれぞれ6ウェル細胞培養平底マルチプレートに播種し、22時間刺激を行った。刺激後、細胞数を数え、10%FBSを含むRPMI-1640により、3 × 10⁶個/mLに調整した。

(2) Target cell の前処理

1 × 10⁶cellのK562を回収し、400 × g、5分間遠心し、上清を除去した。培地100μLで懸濁し、CFSE溶液 (Biolegend) 0.6μL/PBS 100μLを加え、室温暗所で15分間染色を行った。培地を2 mL加え、400 × g、5分間遠心後、上清を除去した。培地にて細胞数を、1.5 × 10⁵個/mLに調整した。

(3) 細胞傷害性の測定

U底96穴プレートに調整したKHYG-1およびK562を100μLずつ播種し、37°C、5%CO₂条件下で8時間共培養を行った。共培養後、PBSを加え、400 × g、5分間遠

心、上清を除去した後、7-AAD溶液 (Biolegend) 9μL/PBS 200μLを加え、15分間染色を行った。完全溶解には、0.5%サポニン (WAKO) を添加・洗浄した後、7-ADDにて染色し、フローサイトメーター (BD FACSCalibur) によって測定を行った。Effector cell : Target cell (E : T) 比に関しては、E : T = 10 : 1の条件で検討した。

(4) 細胞傷害性の算出

CFSE陽性細胞 (全 target cell) は、フローサイトメーターにおけるFL-1 (蛍光波長 : 530nm)、7-AAD陽性細胞 (死細胞) はFL-3 (蛍光波長 : 680nm) で解析を行い、以下の式により細胞傷害性 (%) を算出した。

$$\text{細胞傷害率 (\%)} = \frac{(\% \text{Lysis}_{\text{exp}} - \% \text{Lysis}_{\text{spont}})}{(\% \text{Lysis}_{\text{max}} - \% \text{Lysis}_{\text{spont}})} \times 100$$

Lysis_{exp} = サンプルの溶解

Lysis_{spont} = K562の自発的溶解

Lysis_{max} = K562の完全溶解

3. 細胞内顆粒の動態観察

(1) Effector cell 前処理

細胞傷害性測定と同様に、KHYG-1を0.1%FBSを含むRPMI-1640、IL-2 (5U/mL) 条件下で26時間培養した。その後、処理細胞 (2 × 10⁶個/5 mL) を1%FBSを含むRPMI-1640、IL-2を最終濃度100U/mLとなるように6ウェル細胞培養平底マルチプレートに播種し、22時間刺激終了30分前にウェルにLysoTracker Deep Red (Thermo Fisher Scientific) 溶液 1μL (LysoTracker Deep Red 0.1μL/培地0.9μL) を添加・反応させた。細胞をカウントし、細胞懸濁液を回収後培地に加え遠心 (400 × g/5分) し、上清を除去した。さらに培地を加え再度遠心し、上清を除去した後、培地で1.5 × 10⁶個/mlに調整した。

(2) Target cell 前処理

細胞傷害性測定と同様に、1 × 10⁶cellのK562を回収し、400 × g、5分間遠心し、上清を除去した。培地100μLで懸濁し、CFSE溶液 (Biolegend) 0.6μL/PBS 100μLを加え、室温暗所で15分間染色した。さらに培地を2 mL加え、400 × g、5分間遠心後、上清を除去し、培地にて細胞数を、3 × 10⁵個/mlに調整した。

(3) 細胞内顆粒の動態観察

調整したKHYG-1およびK562を平底滅菌96ウェル組織培養プレートに100μLずつ播種し、37°C・5%CO₂条件下で約2時間インキュベーションした。インキュベーション中の細胞内顆粒の動きや細胞形態の変化をBZ-X

800オールインワン顕微鏡 (KEYENCE) を用いて、継時的に観察した。蛍光と明視野に分けてタイムラプス撮影を30秒に一度の間隔で行い、リアルタイムオーバーレイにより多重画像を画面上でリアルタイムに重ね合わせて表示した。励起/蛍光が495/519のCFSEには、BZ-X フィルタ GFP を用い、励起/蛍光が647/668の LysoTracker Deep Red には、BZ-X フィルタ Cy-5 を使用した。また、輝度の少ない培養細胞を用いているためブラックバランスにより背景を暗くし、バックグラウンドと区別するために位相差像を用いて輪郭を正確に抽出して解析を行った。

4. グランザイム B の測定

(1) KHYG-1細胞の前処理・刺激培養

細胞傷害性測定と同様に、KHYG-1を0.1%FBSを含むRPMI-1640, IL-2 (5 U/mL) 条件下で26時間培養した。その後、処理細胞 (2×10^6 個/5 mL) を1%FBSを含むRPMI-1640, IL-2を最終濃度0, 1, 10, 100U/mLとなるようにそれぞれ6ウェル細胞培養平底マルチプレートに播種し、22時間刺激を行った。

(2) 細胞膜透過処理

刺激後、細胞数を数え、10%FBSを含むRPMI-1640により、 5×10^6 個/mLに調整した。KHYG-1細胞内のグランザイム B を染色するためKHYG-1細胞 5×10^6 個/mL を50 μ l に IntraPreP (BECKMAN COULTER) 試薬 1 と試薬 2 を加え、細胞膜透過処理を行った。

(3) グランザイム B の測定

細胞膜透過処理後のKHYG-1細胞にPE標識抗GranzymeB抗体 (Biolegend) 5 μ l を加え、室温で15分インキュベーションした。PBSにて洗浄後、細胞内のグランザイム B をフローサイトメーターにて測定した。グランザイム B 発現量は、GMFI (Geometric Mean Fluorescence Intensity: 幾何学的平均蛍光強度) を用いて評価した。

結 果

1. KHYG-1の K562に対する細胞傷害性

KHYG-1の K562細胞に対する細胞傷害性について検討した結果、IL-2濃度依存的に細胞傷害性が上昇することが認められた。IL-2濃度0 U/ml と比較すると、1, 10, 100U/ml のすべてのIL-2刺激において細胞傷害率が有意に増加した (図1)。

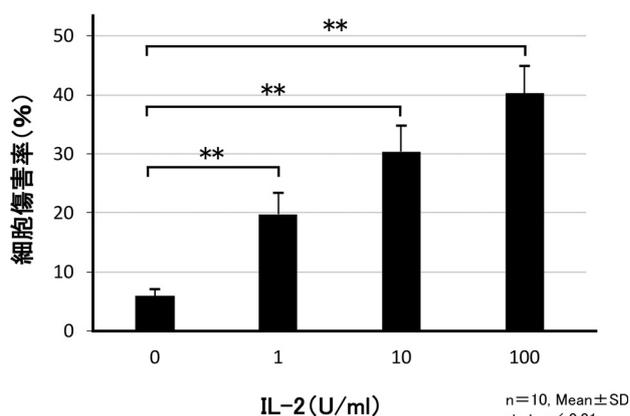


図1 IL-2刺激によるKHYG-1のK562に対する細胞傷害性の変化
調整したKHYG-1およびK562を96ウェルプレートで2時間共培養後、フローサイトメーターにて細胞傷害性を測定。
mean±S.D., n=10 (**p<0.01)

2. KHYG-1細胞内顆粒の動態観察

標的細胞に対するKHYG-1の細胞傷害について、詳細な作用機序を確認するため、細胞傷害性測定時と同様に低血清で培養処理したKHYG-1を100U/mlのIL-2で22時間刺激後、KHYG-1細胞内顆粒をLysoTracker Deep Redで染色した。その後、標的細胞となるK562と共培養し、これらの顆粒の動きを観察した。赤色がKHYG-1内の細胞内顆粒、緑色がCFSEで染色したK562を示しており、細胞の継時的変化の一部を画像としてとらえた。観察開始時の0分では、KHYG-1とK562が結合し始めたと考えられた (図2A)。さらに、19分経過頃には、KHYG-1内の一部の細胞内顆粒がK562内に流入する様子が確認できた (図2B)。また、59分経過頃にはK562内にさらに細胞内顆粒が流入し、K562の細胞形態が変化しはじめた (図2C)。その後は時間経過とともに、K562細胞は縮小し、1時間29分が経過する頃には、K562の細胞形態は原型を留めることなく破壊されたことを確認できた (図2D)。

3. KHYG-1細胞内のグランザイム B 発現量の変化

KHYG-1細胞内に存在するグランザイム B について検討した結果、IL-2刺激によって細胞内グランザイム B が増加することが認められた。0 U/ml (IL-2で刺激なし) と比較すると、1, 10U/ml のIL-2刺激では明らかな増加は認められなかったが、100U/ml のIL-2刺激では有意な上昇を認め、IL-2刺激によって細胞内のグランザイム B の増加が確認できた (図3)。

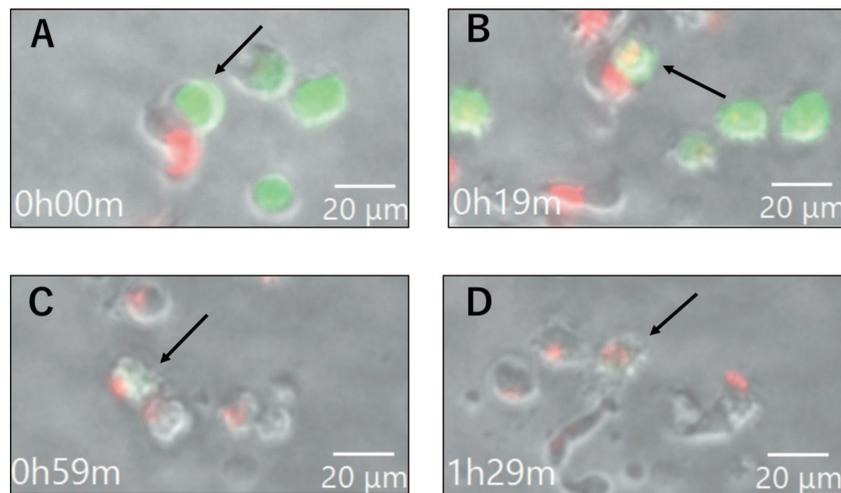


図2 A-D KHYG-1によるK562細胞傷害時の細胞内顆粒の動態観察
 共培養開始5分後から観察を開始し、約2時間細胞傷害の様子を経過観察した。各図の左下の時間は、観察開始後の経過時間を示した。また、赤色がKHYG-1 (100U/ml)内の細胞内顆粒、緑色がK562を表している。(Effector cell : Target cell (E : T) 比 = 5 : 1)

考 察

NK細胞は、細胞傷害性リンパ球の一種であり、ウイルス感染細胞や腫瘍の排除において重要な役割を果たしている。最も特徴的であるのは非自己の認識であり、正常な自己の細胞を攻撃することなく、ウイルス感染細胞や腫瘍を特異的に傷害する。また、NK細胞は抗体のFc領域を認識することで細胞傷害性が增强する抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性を持ち、このADCC活性を治療に応用した分子標的薬治療が考案され、現在臨床の現場において利用されている。その他にも、患者自身のNK細胞を抽出し、体外で増殖・活性化した後、患者の体内に戻すことでがんを治療する「高活性化NK細胞免疫療法」が注目されている²⁾。免疫担当細胞においてNK細胞は非常に重要な細胞である。

われわれの研究室では、NK細胞に注目し、ヒトNK細胞の代替細胞となるNK様培養細胞KHYG-1においても、ヒトNK細胞と同様にIL-2刺激に伴って標的細胞に対する細胞傷害性が上昇することを報告している^{7,8)}。本研究では、微量の賦活化物質の効果を評価可能にするため、従来用いている細胞傷害性測定法におけるKHYG-1細胞の処理条件(低血清・刺激時間)の再設定を行い、さらにKHYG-1細胞の細胞傷害性の作用機序、細胞内顆粒の動態、代表的なヒトNK細胞傷害性顆粒の一つであるグランザイムBについて、IL-2刺激におけ

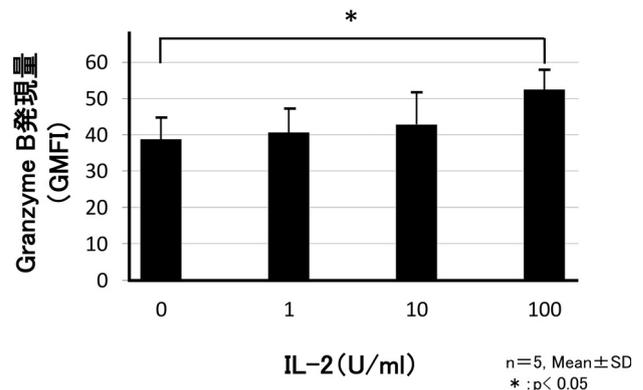


図3 IL-2刺激によるKHYG-1細胞内のGranzyme B発現解析
 Granzyme B発現量は、フローサイトメーターのGMFI (Geometric Mean Fluorescence Intensity : 幾何学的平均蛍光強度)を指標に評価。mean±S.D., n=5 (*p<0.05)

るKHYG-1細胞内での変化を検討した。

KHYG-1による細胞傷害性測定については、低血清処理の時間を従来法の24時間から26時間に変更し、さらに各濃度のIL-2刺激時間を18時間から22時間に変更することで、従来法に比べ10, 100U/mlのIL-2刺激における細胞傷害性率が4~5%上昇した⁷⁾。また、IL-2濃度依存的に細胞傷害性率が上昇することを認めた(図1)。測定系で用いるKHYG-1細胞の前処理条件は、本解析法において非常に重要であり、今回の再設定により、従来法に比べ細胞傷害性率と特に低濃度のIL-2刺激での測定感度を上昇することができた。今後、より微量の賦

活化物質の効果を評価可能になることが期待される。

KHYG-1細胞内顆粒の動態観察では、標的細胞であるK562に結合したKHYG-1細胞から顆粒が流入する様子や、時間経過に伴いK562細胞が傷害される様子をリアルタイムに観察することができた(図2A~D)。KHYG-1細胞を用いた細胞傷害性のメカニズムに関するこのような画像解析の報告はほとんどなく、標的細胞の傷害がKHYG-1細胞内の顆粒によって引き起こされていることを証明した貴重なデータであると考えられる。また、本研究ではIL-2刺激によるKHYG-1細胞内の細胞傷害性顆粒の一つであるグランザイムBの変化について検討を行った。低濃度IL-2刺激では対照(IL-2で刺激なし)と比較してその発現量に明らかな差を認めなかったが、100U/mL(高濃度)のIL-2刺激において有意な上昇を認めた(図3)。細胞傷害率の結果から考察すると、低濃度のIL-2刺激においても有意な差が出ていることから、その細胞傷害性の主役であると考えられている細胞内顆粒グランザイムBの発現も濃度依存的に上昇すると考えられたが、今回の結果は異なった。これには二つの原因が考えられる。原因の一つとしては、本法ではタンパク質としてのグランザイムB発現を測定しているため、感度があまり高くなく、低濃度IL-2刺激での変化が認められなかった可能性が考えられる。そのため、より感度の高いmRNAの発現レベルで評価すれば低濃度のIL-2刺激においても発現上昇を検出できた可能性があることから、今後グランザイムBのmRNA発現量について定量PCRによって測定する必要がある。もうひとつの原因としては、グランザイムのサブタイプが考えられる。現在のところ、ヒトNK細胞中にはグランザイムA, B, H, K, Mの5種類が発見されており、その中でもグランザイムAとBは活性化した細胞傷害性T(CTL)細胞中に大量に発現されることで有名であり、グランザイムの中で最も研究が進んでいる。その他のグランザイムは希少グランザイムと呼ばれ、主にNK細胞中に発現することも知られているが、まだ十分な研究は進められていない。今回、ヒトNK細胞の主要なグランザイムBについて検討したが、KHYG-1細胞の細胞傷害性において中心的役割を果たしている細胞傷害性顆粒はグランザイムMであるという報告もある⁹⁾。このことから今回の検討で、低濃度のIL-2刺激ではグランザイムBの発現量にあまり変化が起きなかった可能性が考えられる。今後、グランザイムMの変化について検討する必要がある。

今回の検討より、ヒトNK様培養細胞であるKHYG-1細胞の細胞傷害性における細胞内顆粒の動態、さらにKHYG-1細胞の活性化とグランザイムBの変化との関係を明らかにでき、今後の検討課題が示された。また、細胞傷害性測定法については測定感度の上昇により、従来法に比べ、より微量物質の測定が可能と考えられる。今後、改良した本細胞傷害性測定法とこれまでに確立したNK細胞膜上CD56抗原を指標とした解析法を組み合わせることで、NK細胞の活性化に及ぼす薬剤効果の検討や賦活化物質の探索、特に、免疫系に対する効果やNK細胞活性を上昇させることが報告されている補中益気湯や十全大補湯などの漢方薬¹⁰⁻¹²⁾について、その有効性を科学的に評価したいと考えている。NK細胞活性化の研究は、「免疫細胞療法」の研究発展に寄与するものであり、将来の臨床における患者治療に貢献することが期待される。

文 献

- 1) Reiche, E. M., Nunes, S. O., Morimoto, H. K.: Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol.*, **5**(10) : 617-25, 2004
- 2) Kruger, S., Ilmer, M., Kobold, S., Cadilha, B. L., *et al.*: Advances in cancer immunotherapy 2019-latest trends. *J Exp Clin Cancer Res.*, **19**, **38**(1) : 268, 2019
- 3) Gong, B., Kiyotani, K., Sakata, S., Nagano, S., *et al.*: Secreted PD-L1 variants mediate resistance to PD-L1 blockade therapy in non-small cell lung cancer. *J Exp med.*, **216**(4) : 982-1000, 2019
- 4) Wang, Z., Wu, Z., Liu, Y., Han, W.: New development in CAR-T cell therapy. *J Hematol Oncol.*, **10**(1) : 53, 2017
- 5) Li, C. Y., Huang, Q., Kung, H. F.: Cytokine and immuno-gene therapy for solid tumors. *Cell Mol Immunol.*, **2**(2) : 81-91, 2005
- 6) Ciurea, S. O., Schafer, J. R., Bassett, R., Denman, C. J., *et al.*: Phase 1 clinical trial using mbIL21 ex vivo-expanded donor-derived NK cells after haploidentical transplantation. *Blood*, **130**(16) : 1857-1868, 2017
- 7) Oboshi, W., Aki, K., Tada, T., Watanabe, T., *et al.*: Flow Cytometric Evaluation of Surface CD 56 Expression on Activated Natural Killer Cells as Functional Marker. *The Journal of Medical Investigation*,

- 63(3, 4) : 199-203, 2016
- 8) 安藝健作, 佐藤瑞樹, 曾根淳美, 川添和義 他: ヒトNK様培養細胞KHYG-1を用いたNK細胞機能の評価. 四国医誌, 75巻5, 6号: 165-170, 2019
- 9) Suck, G., Branch, D. R., Smyth, M. J., Miller, R. G., *et al.*: KHYG-1, a model for the study of enhanced natural killer cell cytotoxicity. *Exp Hematol.*, 33(10) : 1160-71, 2007
- 10) ツムラ補中益気湯エキス顆粒(医療用)添付文書
- 11) 大野修嗣: 漢方薬「補中益気湯」のNatural killer細胞活性に及ぼす影響. *アレルギー*, 37(2) : 107-114, 1988
- 12) ツムラ十全大補湯エキス顆粒(医療用)添付文書

Secretion dynamics of cytotoxic granules in the cytotoxicity of the human NK-like cultured cells KHYG-1

Kensaku Aki¹⁾, Utaka Miwa²⁾, Mizuki Sato³⁾, Atsumi Sone⁴⁾, Kazuyoshi Kawazoe⁵⁾, and Eiji Hosoi¹⁾

¹⁾*Department of Cells and Immunity Analytics, Subdivision of Biomedical Laboratory Sciences, Division of Health Science, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Clinical Laboratory, Hyogo Prefectural Tamba Medical Center, Hyogo, Japan*

³⁾*Pharmacy Department, Seikei-kai Chiba Medical Center, Chiba, Japan*

⁴⁾*Subdivision of Biomedical Laboratory Sciences, Graduate School of Health Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan*

⁵⁾*Division of Natural Medicine and Therapeutics, Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, SHOWA University, Tokyo, Japan*

SUMMARY

Three major therapies, “surgery”, “chemotherapy”, and “radiotherapy”, have been used to treat cancer. Recently, “immunotherapy” has attracted attention as the fourth treatment. We previously performed fundamental studies using NK cells, one cell type that has attracted attention in immunotherapy, and revealed that the surface CD56 antigen on the KHYG-1 human NK cell-like cultured cells as a substitute for human NK cells can be used as an evaluation index of NK cell activity as in human NK cells. We also reported that the cytotoxicity of KHYG-1 increases by IL-2 stimulation. In this study, we improved the conventional cytotoxicity measurement method to evaluate the effects of a small amount of activator on NK cells. As a result, the cytotoxicity rate and measurement sensitivity at low-concentration IL-2 stimulation were increased, and it became possible to evaluate the effects of a smaller amount of the activator. In the dynamic observation of KHYG-1 intracellular granules, it was possible to observe in real time how the target cells were damaged after the influx of granules. Furthermore, the relationship between the activation of KHYG-1 and the change in the intracellular expression level of granzyme B by IL-2 stimulation was clarified, and future research tasks were shown.

Key words : NK cell, KHYG-1, cytotoxicity, granzyme B, IL-2

原 著

急性期病院に勤務する看護師のアピアランスに関する認識

一宮由貴¹⁾, 今井芳枝²⁾, 三木幸代¹⁾, 山口美代子¹⁾, 原田理央³⁾,
近藤育美³⁾, 濱本うたお³⁾, 板東孝枝²⁾

¹⁾徳島大学病院看護部

²⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部

³⁾徳島大学保健学科

(令和2年5月27日受付) (令和2年6月11日受理)

本研究は急性期病院における看護師のアピアランスに関する認識を明らかにし、アピアランス支援体制整備のための効果的な普及、啓発に繋げることを目的とした。地方都市のがん診療連携拠点病院に勤務するがん看護経験を有する看護師183名を対象に、アピアランスケアへの関心、開始時期、ケアの対象・実施者、サポート資源等を項目とする質問紙調査を実施した。結果、アピアランスケアに関心を持つ者が多く、その大半がアピアランスケアの開始時期をがん診断時、治療前からと認識していた。また、アピアランスケアの関心の高い看護師の方が患者の心理面など、広い視点でアピアランスケアを提供する必要性が示されていた。これらより、アピアランス支援体制整備のためには、急性期病院という特徴を踏まえた「外見変化を見越して備えるためのケア」の推進と共に、看護師のアピアランスの関心の状況に合わせた個別的な支援体制が必要であることが示唆された。

I. はじめに

近年、がん医療の進歩や通院治療環境の基盤整備が目覚ましく、全がんの5年生存率は上昇し、仕事をもちながら通院している患者は36.5万人にのぼる¹⁾。患者が社会と接触しながら治療生活を送るということは、よりがん治療に伴う外見の変化を患者に意識させる結果となる²⁾。これは、治療に伴う身体的副作用の中でも外見に現れる副作用の苦痛度が高いという報告³⁾からも推察できる。

こうした外見の変化は、海外においてはすでに患者のボディイメージやQOLを損ね、自己概念や自尊心を脅かすことなどが報告⁴⁻⁶⁾されている他、がん治療に伴う外見の変化は急激に生じることから、身体的、心理的、社会的に困難を感じやすく、特に女性は社会的な活動にも影響を与え、社会的孤立を生じるともいわれている⁷⁾。国内では直接生命に関わらないという理由からこれまで軽視されがちであったが、2012年には、がん患者に対する外見関連のケアを「アピアランスケア」、個別具体的な外見の諸問題に対する医学的・技術的・心理社会的支援を「アピアランス支援」と定義づけ²⁾、アピアランス支援に関するエビデンスの蓄積が進められている。

また、2018年策定された第3期がん対策推進基本計画において「尊厳をもって安心して暮らせる社会の構築—がんになっても自分らしく生きることのできる地域共生社会を実現する」目標が掲げられ、がん患者の社会生活と治療の両立の実現がますます期待されるようになった。加えて、がん患者のほとんどがアピアランスケアに関する情報は治療機関である病院において与えられるべきと考えていることも明らかとなっており³⁾、各医療現場においてアピアランスケア、アピアランス支援推進の動きが高まりつつある。一方で患者の多くが科学的根拠のない信頼性の低いインターネット情報を主に活用していることが報告されており²⁾、いまだ十分なケア体制が医療現場で確立されていない現実がある。

急性期病院では専門性の高い最先端のがん治療が多く

行われており、アピアランスに大きな影響を与える可能性の高い化学療法、分子標的治療などの件数も多く、放射線治療や手術などを組み合わせた複雑な集学的治療が提供されている。また同時に、都道府県がん診療連携拠点病院では主導していく立場としての先駆的な体制整備が急務である。ところが、アピアランスケア、アピアランス支援の体制整備において有効な方策は提唱されておらず、各施設の努力に委ねられている現状がある。

そこで、地方都市のがん診療連携拠点病院における看護師のアピアランスケア、アピアランス支援に関する認識を明らかにし、アピアランス支援体制整備のための課題および、より効果的な普及、啓発の方策を検討することを目的とした。

II. 研究方法

1. 用語の定義

アピアランスに関する認識：がん患者の外見の変化に関する理解、解釈、行為のこと。

2. 研究対象者

地方都市のがん診療連携拠点病院1施設を対象とし、そこで勤務するがん看護経験を有する看護師とした。

3. データ収集方法

対象施設の管理者が集まる場において研究内容を説明し、研究協力を依頼し承諾を得た。その後、当該部署の管理者宛てに研究に関する依頼文を送付し、対象となる看護師に質問紙の配布を依頼した。研究対象者は説明文にて研究参加に同意した場合は、質問紙の同意確認欄にチェックをして回答を行い、各部署の回収袋へ投函することを依頼した。回収袋は期日に研究者が直接回収した。

4. 研究内容

研究内容は研究者が作成した質問紙で、項目は対象者の属性（所属場所、がん看護経験年数）とアピアランスへの関心の有無、アピアランスの対象と思う内容等に関する12項目であり、回答に15分ほど時間を要する自記式質問紙を用いた。

5. 分析方法

SPSS 解析ソフトを使用して、単純集計およびフィッシャーの正確確率検定を実施した。自由記述に関しては、

ベレルソンの内容分析の手法で解析をして、その件数を図に示した。

6. 倫理的配慮

本研究の目的や主旨、参加の有無は自由意思に基づき、業務に一切関係せず不利益が生じないこと、結果公表時に個人が特定できないようプライバシーの保護を徹底することを文書で記し、質問紙にある同意書のチェック項目のチェックと回収袋への提出をもって同意とみなした。署名後は、無記名であるため同意の撤回ができないことや本研究の結果はプライバシーへの配慮を行いながら学会で発表することを明記した。本研究は徳島大学病院看護部臨床研究倫理審査委員会の承認を受けて実施した（承認番号：1914）。

III. 研究結果

1. 研究対象者の概要

質問紙を237名に配布し、183名（回収率77.2%）を分析対象とした。対象者は図1と2に示すように、病棟が113名と過半数を占めていた。がん看護経験年数は5年以上が過半数を占めている対象者であった。

2. アピアランスに関する項目

1) アピアランスケアへの関心

アピアランスケアへの関心は図3に示すように、153名が「関心がある」と回答し、全体の83%を占めていた。所属先による有意差は見られなかった。

2) アピアランスケアの開始時期

アピアランスケアの開始時期は図4に示すように、「治療前」「診断時」が圧倒的に多かった。また、アピアランスの関心の有無によるケアの時期に差異は見られなかった。自由記述において、患者の苦痛や不安となっている時、日常生活に支障をきたしている時、社会復帰の時や若年で治療を受ける時に必要性を感じるという回答があった。

3) アピアランスの対象

アピアランスの対象は図5に示すように、「頭髮の脱毛」が175名と一番多く、次いで、「手術による欠損（以降OP欠損とする）」「眉毛の脱毛」と続いた。アピアランスの関心の有無によるアピアランスの対象の判断で有

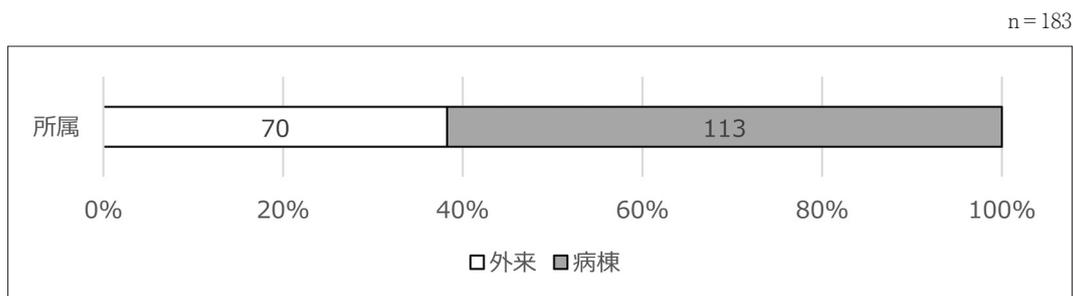


図1 所属部署 人数

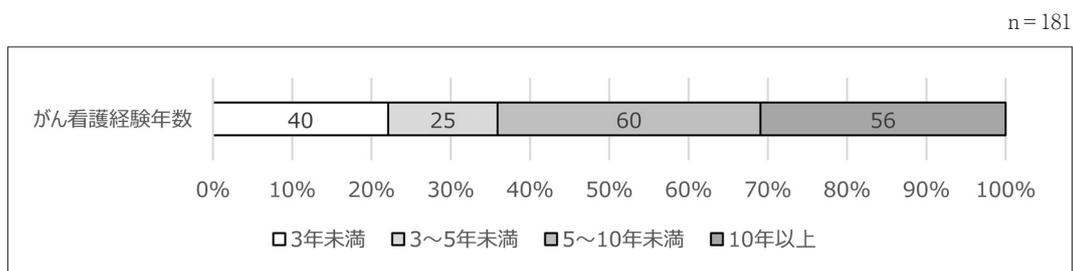


図2 がん看護経験年数 人数
無回答2名

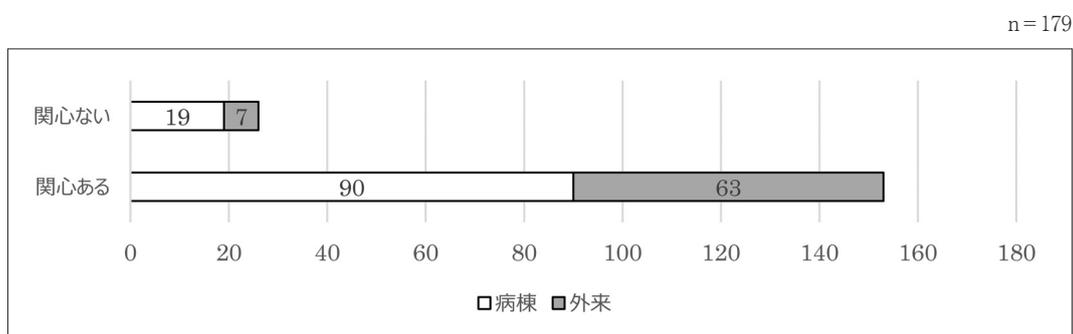


図3 アピアランスケアへの関心（無回答あり） 人数
無回答4名

意差が生じた項目は表1に示すように、「OP欠損」「外見の心理的变化」「人工肛門」であり、いずれもアピアランスの関心がある者の方がアピアランスの対象として判断していることが示されていた。

4) アピアランスケアのアセスメント視点および実践状況（自由記述回答）

アピアランスケアのアセスメントの視点は図6に示すように、「現れている身体的症状」が121名と多く、次いで、「患者の表情・言動・思い」の104名と続いた。アピ

アランスケアの実践状況は図7に示すように、「多職種・チーム間での連携」72名が一番多く、次いで傾聴を主とする「精神的支援」52名であった。

5) アピアランスケアで感じる困難および関心事項（自由記述回答）

アピアランスケアで感じる困難としては図8に示すように、「知識・経験不足」121名と多く、「関わる時間がとれない」86名、「アピアランスケアの介入方法がわからない」24名であった。関心事項では図9に示すように、

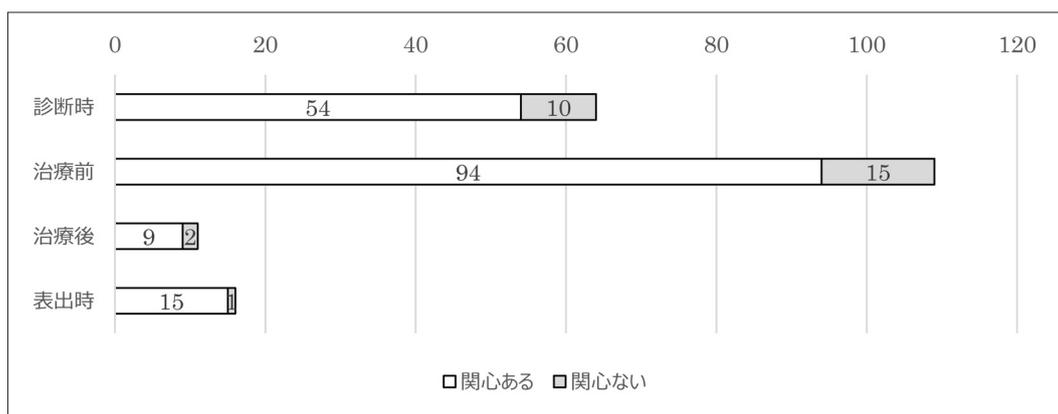


図4 アピアランスケアの時期（重複回答有）

人数

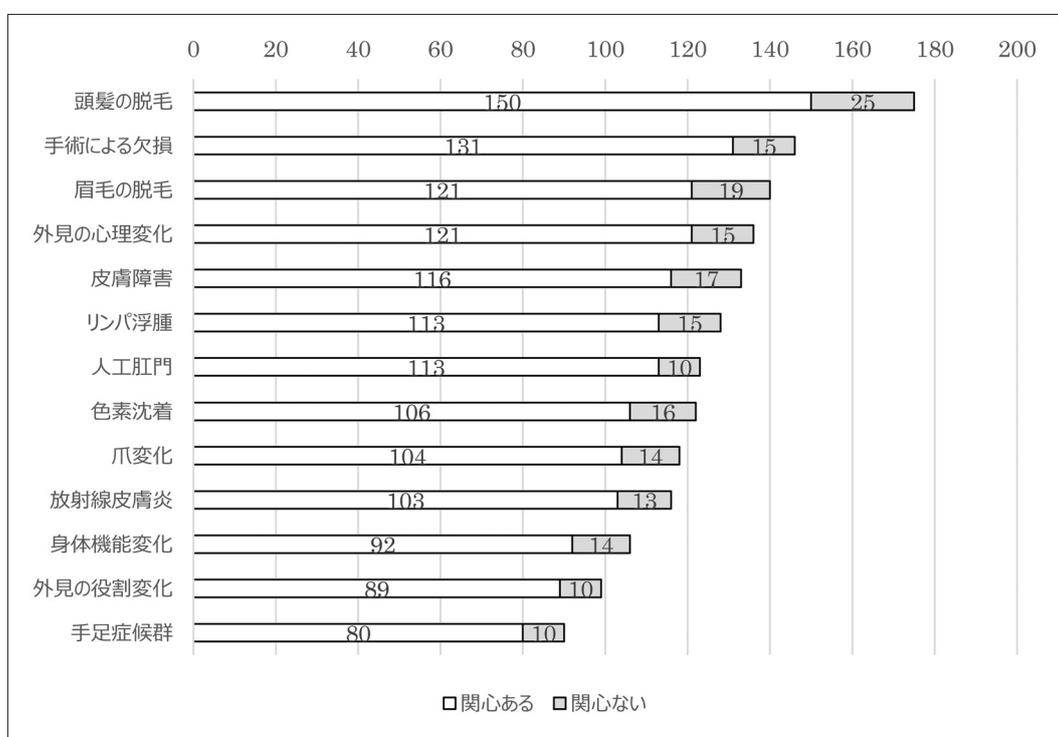


図5 アピアランスの対象（重複回答有）

人数

「外見に対する具体的なケア内容」56名と多く、次いで「アピアランスケアの実際の状況」18名と続いた。

6) アピアランスケア実施者

アピアランスケア実施者は図10に示すように、「看護師」が167名と一番多く、次いで「専門・認定看護師」「がん相談員」と続いた。アピアランスの関心の有無によるアピアランスケア実施者との判断の有無で有意差が生じ

た項目は表3に示すように、「臨床心理士」であり、アピアランスの関心があるの方がアピアランスケア実施者と判断していることが示されていた。

7) アピアランスのサポートとして求める資源

アピアランスのサポートとして求める資源は図11に示すように、「パンフレット」が156名と一番多く、次いで「患者用相談窓口」「医療者用研修会」と続いた。アピ

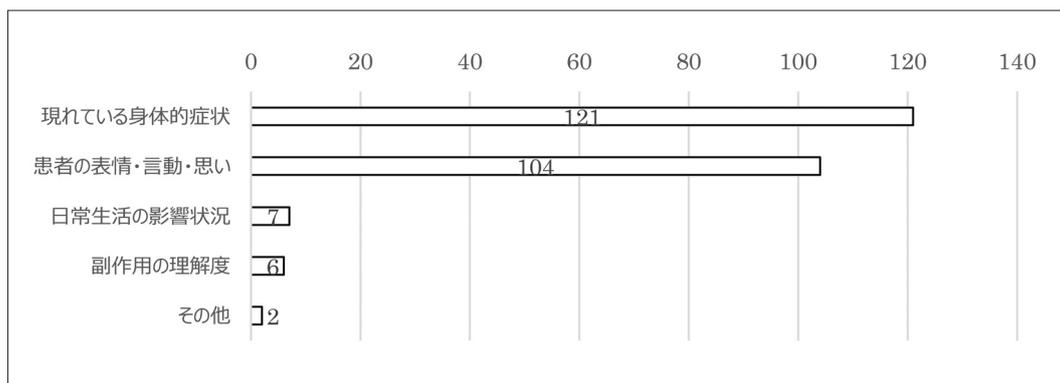


図6 アピアランスケアのアセスメント視点 (自由記述・重複回答有) 件数

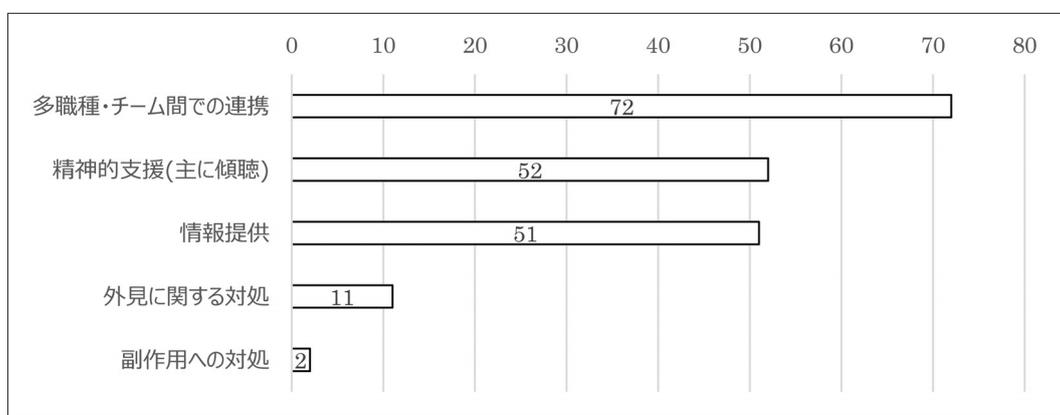


図7 アピアランスケアの実践状況 (自由記述・重複回答有) 件数

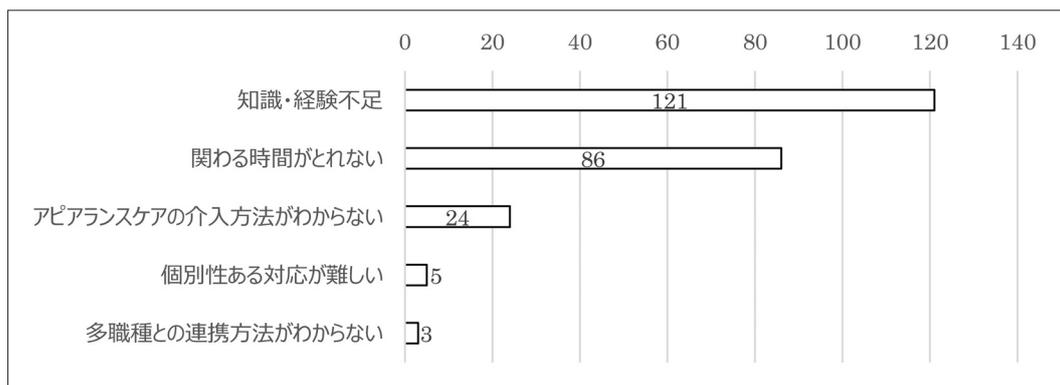


図8 アピアランスケアで感じる困難 (自由記述・重複回答有) 件数

アランスの関心の有無によるアピアランスのサポートとして求める資源との判断の有無で有意差が生じた項目は表2に示すように、「医療者用研修会」「美容専門家支援」であり、いずれもアピアランスの関心がある者の方がア

ピアランスのサポート資源として求めていることが示されていた。

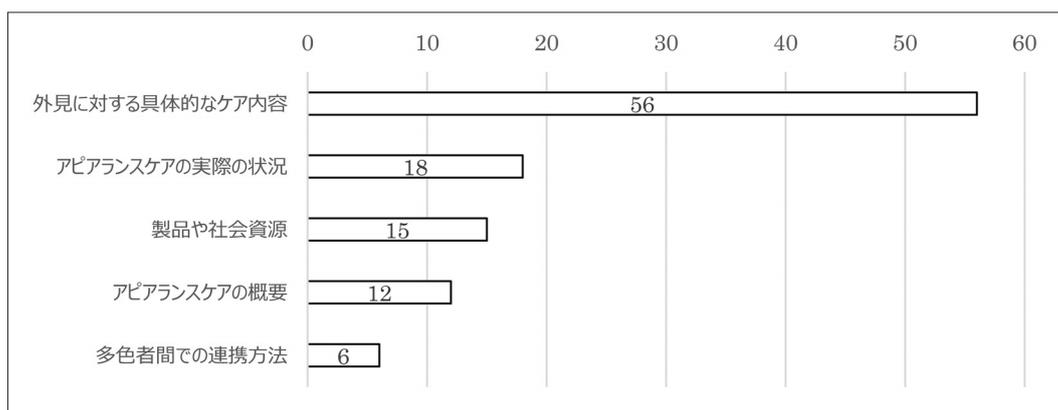


図9 アピアランスケアで関心がある内容（自由記述・重複回答有）

件数

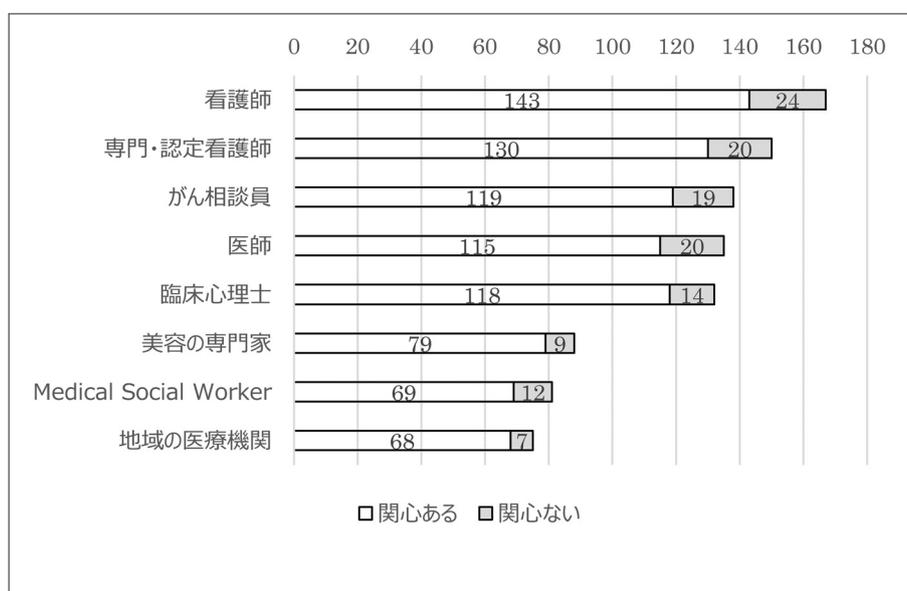


図10 アピアランスケア実施者（重複回答有）

人数

IV. 考察

1. 急性期病院に勤務する看護師のアピアランスに関する認識の実態

本研究の対象者は、アピアランスケアに対して関心を持つ者が多く、その大半がアピアランスケアの開始時期をがんと診断されたときから、がん治療の開始前からと認識していた。対象者の多くは治療が開始され、実際に副作用や合併症等による外見の変化が出現する前にアピアランスケアを開始すべきと考えていたことが示された。米国のがん化学療法ガイドライン(Oncology Nursing So-

ciety, 2014) が勧める脱毛前教育のように、事前の適切な情報は、多くの患者にとって病気に対するコントロール感を高めるために有用である⁸⁾ことが報告されている。治療前のがん患者にとって治療に伴う外見の変化を想像することはつらく、治療拒否の理由にもなっている⁹⁾ことを考えると、がん治療が開始する前のアピアランスケアは患者の準備状況を整えることにも繋がり、患者が適切な治療を受けるための手助けにもなると考えられる。がん治療開始前からのアピアランスケアの重要性を認識していることは、ケアを予測的に行おうとする看護師の認識状況が示唆された。一方で、実際のアセスメ

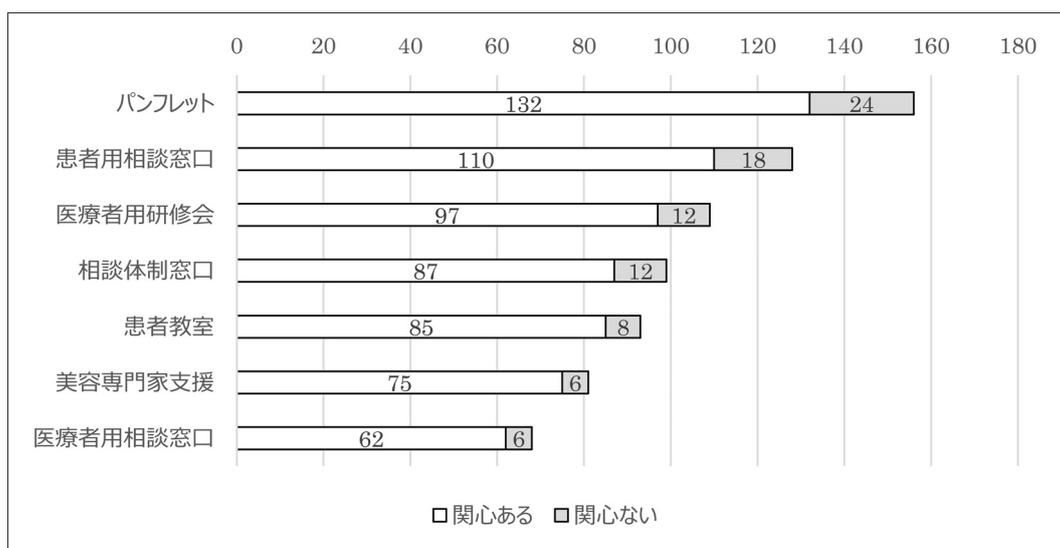


図11 アピアランスのサポート資源 (重複回答有)

人数

表1. アピアランスの関心の有無による対象判断状況

n=183

項目	関心ある群		関心ない群		P 値
	対象と判断	対象外と判断	対象と判断	対象外と判断	
頭髮の脱毛	150	3	25	1	0.469
OP 欠損	131	22	15	11	0.002*
眉毛の脱毛	121	32	19	7	0.607
外見の心理変化	121	32	15	11	0.025*
皮膚障害	116	37	17	9	0.331
リンパ浮腫	113	40	15	11	0.103
人工肛門	113	40	10	16	0.001*
色素沈着	106	47	16	10	0.496
爪変化	104	49	14	12	0.182
放射線皮膚炎	103	50	13	13	0.119
身体機能変化	92	61	14	12	0.667
外見の役割変化	89	64	10	16	0.087
手足症候群	80	73	10	16	0.210

*P<0.05

Fisher の正確率検定

ントの視点では、「現れている身体的症状」や「患者の表情・言動・思い」が多く、推測するというよりは、視覚的や言語的に表面化する内容に視点が向けられている状況が示されていた。

次に、認識しているアピアランスケアの対象は頭髮の脱毛が最も多かった。これは、乳がん患者が乳房切除よりも頭髮の脱毛に最も強い苦痛を感じていた³⁾という先行研究と同様の結果でもあった。更に、アピアランスの

関心のある者ほど「OP 欠損」「外見の心理的变化」「人工肛門」をアピアランスケアの対象として認識していた結果であった。頭髮や眉毛の脱毛、皮膚障害などのようながん薬物療法に伴う外見変化は表面化しやすい副作用であり、関心の有無に関わらず、その変化を捉えやすい内容であると考えられる。一方で、術後の変化でもある「OP 欠損」「人工肛門」などは、退院後社会生活を送る中で生じやすい問題であり、外来受診時以外では医療

表2. アピアランスの関心の有無によるサポート資源の判断状況

n=183

項目	関心ある群		関心ない群		P 値
	対象と判断	対象外と判断	対象と判断	対象外と判断	
パンフレット	132	21	24	2	0.536
患者用相談窓口	110	43	18	8	0.816
医療者用研修会	97	56	12	14	0.128
相談体制窓口	87	66	12	14	0.394
患者教室	85	68	8	18	0.032*
美容専門家支援	75	78	6	20	0.018*
医療者用相談窓口	62	91	6	20	0.125

*P<0.05

Fisher の正確率検定

表3. アピアランスの関心の有無による実施者の判断状況

n=183

項目	関心ある群		関心ない群		P 値
	対象と判断	対象外と判断	対象と判断	対象外と判断	
看護師	143	9	24	1	1.000
専門・認定看護師	130	22	20	5	0.547
がん相談員	119	33	19	6	0.797
医師	115	37	20	5	0.801
臨床心理士	118	34	14	11	0.027*
美容の専門家	79	73	9	16	0.195
MSW	69	83	12	13	0.832
地域の医療機関	68	84	7	18	0.131

*P<0.05

Fisher の正確率検定

関係者による支援も希薄になりやすく、捉えにくい変化でもあると考えられた。また、アピアランスに関心の高い看護師は患者の「外見の変化に伴う心理変化」までアピアランスケアの対象として捉え、心理ケアの専門職である臨床心理士によるアピアランス支援の必要性を認識していた結果であった。アピアランスケアとは「医学的・整容的・心理社会的支援を用いて、外見の変化を補完し、外見の変化に起因するがん患者の苦痛を軽減するケア」と定義されており⁹⁾、具体的な支援内容としては、実際の外見の加工への支援だけでなく、外見の変化に関わる本人の認知変容を促進することと示されている。このことから、アピアランスケアへの関心が高い者は外見的なことに留まらずに、それがもたらす内面的な変化や、療養生活上で生じてくる問題にまで思考を巡らせていることが示唆された。

アピアランスケアの実践・困難状況と関心事項より、現状としては「多職種・チーム間での連携」を多く行っており、自分自身は「知識・経験不足」や「アピアランスケアの介入方法がわからない」ことから、「外見に対する具体的なケア内容」や「アピアランスケアの実際的狀況」に関する情報を求めている現状が示されていた。これらのことから、アピアランスケアを実践の場で具体的にどのように展開すればよいのかが分からないことが、アピアランスケアの実施を滞らせているのではないかと考えられた。更に、アピアランスケアのサポートとして求める資源としては、「パンフレット」が多く、簡単に情報を伝えやすいツールを資源として求めていることが示されていたことも、この現状を示していると考えられた。また、アピアランスの関心の高い者ほど「医療者用研修会」「美容専門家支援」を資源として認識していた

結果であった。「パンフレット」というツールに頼るだけでなく、自分自身が患者へ情報提供できるように自己研鑽する姿勢やより専門的な資源を活用しようとする様子が伺えた。関心の高さはアピアランスケアを充実させて行く上で、重要なカギになることが推察できた。

2. 看護への示唆

対象者である看護師が予測的にアピアランスケアを提供する視点を持っていることは急性期病院に勤務する看護師の特徴であると考えられる。このことに留意し、がんと診断されたときから治療に備えた準備を行うために適切な情報を提供するなど「外見変化を見越して備えるためのケア」の推進が急性期病院には求められていると考えられる。また、その中でもアピアランスに関心のある看護師とそうでない看護師の間ではアピアランスケアの対象、提供者、アピアランスケアのサポートとして求める資源に差異があることが明らかとなった。これは同一の支援体制では効果的な啓発に繋がらない可能性を示唆していると考えられる。元より関心の高い看護師にはより専門的で実践的なアピアランスケアの支援に繋がるよう、看護師対象の研修会の企画や美容専門家による支援、多職種との連携が強化されるような体制が有用であり、関心の高くない看護師にはまずはエビデンスの確立された情報が過不足なく提供できるようツールの提供と共に、実際のケア経験を共有することなどを通して関心を高める工夫が必要であることが示唆された。

V. 結論

本研究の対象者は、アピアランスケアに対して関心を持つ者が多く、その大半がアピアランスケアの開始時期をがんと診断されたときから、がん治療の開始前からと認識していた。そこには関心の高い看護師とそうでない看護師の間でケアの対象として認識される対象に違いがあり、関心の高い看護師の方が患者の心理面など、広い視点でアピアランスケアを提供しようとしていると考えられた。アピアランス支援体制整備のためには、急性期病院という特徴を踏まえた「外見変化を見越して備えるためのケア」の推進と共に、アピアランスに関心の高い看護師とそうでない看護師の認識に対応する個別的な支

援体制が必要であると考えられる。

VI. 謝辞

本研究の主旨にご同意いただき、快くご協力いただきました看護師の皆様にご心よりお礼申し上げます。また、お忙しい中対象者の選定にご協力くださいました看護師長の皆様に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) 厚生労働省健康局の特別集計：“がん患者・経験者の仕事と治療の両立支援の更なる推進について”
<https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000559467.pdf> 2020年4月閲覧
- 2) 国立がん研究センター研究開発費がん患者の外見支援に関するガイドラインの構築に向けた研究班編：がん患者に対するアピアランスケアの手引き。金原出版、東京、2016、pp. 8-12（単行本一部）
- 3) Nozawa, K., Shimizu, C., Kakimoto, M., Mizota, Y., *et al.*: Quantitative assessment of appearance changes and related distress in cancer patients. *Psychooncology*, **22**: 2140-2147, 2013
- 4) Choi, E. K., Kim, I. R., Chang, O., Kang, D., *et al.*: Impact of chemotherapy-induced alopecia distress on body image, psychosocial well-being, and depression in breast cancer patients. *Psychooncology*, **23**: 1103-1110, 2014
- 5) Carpenter, J. S., Brockopp, D. Y.: Evaluation of self-esteem of women with cancer receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum*, **21**: 751-757, 1994
- 6) Munstedt, K., Manthey, N., Sachsse, S., Vahrson, H.: Changes in self-concept and body image during alopecia induced cancer chemotherapy. *Supportive Care in Cancer*, **5**: 139-143, 1997
- 7) Rosman, S.: Cancer and stigma: experience of patients with chemotherapy-induced alopecia. *Patient Educ Couns*, **52**: 333-339, 2004
- 8) Frith, H., Harcourt, D., Fussell, A.: Anticipating an

altered appearance : women undergoing chemotherapy treatment for breast cancer. *Eur J Oncol Nurs.*, 11 (5) : 385-391, 2007

9) 野澤桂子, 藤間勝子 : 臨床で活かすがん患者のピアランスケア. 南山堂, 東京, 2017, pp2-32 (単行本一部)

Recognition about the Appearance of nurses in an acute stage hospital

Yuki Ichimiya¹⁾, Yoshie Imai²⁾, Yukiyo Miki¹⁾, Miyoko Yamaguchi¹⁾, Rio Harada³⁾, Ikumi Kondo³⁾, Utao Hamamoto³⁾, and Takae Bando²⁾

¹⁾*Tokushima University Hospital Nursing department*

²⁾*Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences*

³⁾*Tokushima University*

SUMMARY

This study aimed to clarify recognition about the appearance of nurses in an acute stage hospital and contribute to effective spread and enlightenment for maintenance of the appearance support system.

The authors performed a questionnaire survey with the items such as interest in appearance care, start period, participants for care, enforcers, support resource and so on for 183 nurses with cancer nursing experience who worked at hospitals in local cities that were bases for cancer treatment cooperation. The result revealed that a number of participants interested in appearance care and most of them recognized that appearance care should start at the time of cancer examination or before treatment. Moreover, it has been indicated that the nurses who were highly concerned with appearance care from a wider perspective including patients' psychological conditions. The result has suggested that it is necessary to promote "care to prepare in anticipation of change in physical appearance" on the basis of the characteristic of acute stage hospitals and establish an individual support system in accordance with the conditions of the nurses' interest in appearance for maintenance of the appearance support system.

Key words : Acute stage hospital, Appearance care, Recognition

原 著

入院患者および家族の延命治療に対する事前要望

八木 恵子, 湯 浅 哲 也, 乾 亜 美, 佐 藤 浩 充, 曾 我 哲 朗,
手 束 典 子, 手 束 昭 胤

医療法人有誠会手束病院

(令和2年7月13日受付) (令和2年8月17日受理)

昨今アドバンス・ケア・プランニング (ACP) が重視されている。今回、病院独自に「事前要望書」を作成し、考察を加えたので報告する。**【対象と方法】** 539例の新規入院患者やその家族に、人生の最終段階になったときに行う医療行為として①心臓マッサージ, ②気管内挿管および人工呼吸器の装着, ③昇圧剤の使用, の3点に対する要望を「事前要望書」に署名の上, 提出依頼した。

【結果】 男性215例, 女性324例, 平均年齢82.3歳。希望した医療行為として①②③すべて72例 (14%), ①のみ65例 (12%), ①と③45例 (8%), ③のみ14例 (3%), すべて希望せず341例 (63%) だった。患者自身が判断できたのは87例 (16%) だった。**【結語】** 患者や家族の3割以上がなんらかの延命治療を希望した。ACPはあくまで患者の自己決定権を優先するものであり, ACPの実践が延命治療の差し控えを導くものであってはならないと考える。

はじめに

昨今アドバンス・ケア・プランニング (ACP) が重視されている¹⁾。ACPとは、意思決定ができるうちに、人生の最終段階に受けたい医療やケアについて、患者、家族、医療従事者が繰り返し話し合い共有する取り組みである。しかし、日常において人生の最終段階等を想定することは容易ではない。今回われわれは、病院独自に事前要望書を作成し、入院時の延命治療に対する要望を調査し考察を加えたので報告する。

対象と方法

2017年6月~2019年7月までの新規入院患者832例を対象とした。事前要望書は3枚綴りとし, 1枚目 (表1) は, 事前要望書に関する説明を記載した。入院時, 患者や家族・親族に, 予測不可能な急変時, 癌末期, 老衰, 認知症などにより治療に対する意思表示ができなくなった場合を想定し, 延命治療に対する希望を文書化することを説明した。高齢, 脳血管障害, 認知症等で意思疎通がとれない場合は家族・親族のみに説明を行った。説明後, 医師および立ち会った看護師が署名, 捺印を行った。2枚目 (表2) は事前要望に関する同意書とした。①心臓マッサージ, ②気管内挿管および人工呼吸器の装着, ③昇圧剤の使用, という CPR (cardiopulmonary resuscitation) に関わる3つの要望について, “してほしいか”, “してほしくないか”, の二者択一で選択しチェックマークを入れるように説明した。患者に自己判断能力がある場合は, 患者自ら署名・捺印し, 自己判断能力がない場合は, 代理者が署名・捺印するように説明した。また, 原則として代理者以外の家族・親族にも署名を依頼した。1枚目, 2枚目とも複写し, 原本はカルテに綴じ, 複写は患者側に手渡した。3枚目 (表3) は治療行為に対する「事前要望書」の記入説明書とした。なお統計学的検討は JMP®15.0.0を用いて t 検定を行い, 危険率 $p < 0.01$ を有意とした。

結 果

入院時すでに人工呼吸管理を受けていた4例を除く, 新規入院患者832例中629例から回答を得た (回収率

表1

治療行為に対する希望・意思表示についての事前要望書について

患者氏名 _____ 様 ID _____
 主病名 _____

「事前要望書」とは、
 予測不可能な急変時 癌末期 老衰 認知症
 その他 (_____)

により、治療について自分の意思表示ができないような状態になったときに受ける医療行為について、患者さん（または代理者：患者さんの意思を推定可能なご家族等）にあらかじめ希望を文書化しておいていただくものです。これまで、医師など医療スタッフは終末期などの治療を行うとき、患者さんのご意思やご希望を十分にお聞きしないうちに、できる限りの高度の医療技術を駆使して患者さんの延命治療を行ってまいりました。また、患者さんの側でも、自分自身に対する治療であるにもかかわらず「医師におまかせする」と考えておられる面もありました。しかし近年、医療を取り巻く環境は大きく変化し、人道的な観点からみて、このような医療がかえって患者さんの尊厳を侵しているのではないかと考える人が多くなりました。「事前要望書」のある場合、担当医をはじめとする医療スタッフは文書化された要望を尊重しながら、最善と思われる治療を実施させていただきます。「事前要望書」の有無によって患者さんが有利になったり、不利になったりすることはありません。また署名された後、いつでも変更が可能です。変更されたことによって、患者さんがいかなる不利も被ることはありません。ご意思を尊重して最善の医療を行ないます。以上、不明な点がありましたら、ご遠慮なくお問い合わせください。

説明年月日：西暦 年 月 日 午前・午後 時 分
 説明場所： 外来診察室 一般病棟診所 療養病棟診所
 その他 (_____)

説明を聞いた方（原則として2名必要）
 患者：(氏名) _____
 家族・親族等：
 (氏名) _____ (続柄) _____
 (氏名) _____ (続柄) _____
 (氏名) _____ (続柄) _____

説明者の医師署名 _____ 印
 説明に立会った看護師署名 _____ 印

表2

治療行為に関する「事前要望書」 患者氏名 _____ 様
 医療法人有誠会手塚病院 病院長殿 ID _____

私は、自分の意思表示ができないような状態になったときの医療行為について、事前に以下のように要望します。

1) 心臓マッサージ してほしい。 してほしくない。
 意見 (_____)

2) 気管内挿管および人工呼吸器の装着 してほしい。 してほしくない。
 意見 (_____)

3) 昇圧剤の使用 してほしい。 してほしくない。
 意見 (_____)

4) その他の希望 (_____)

尚、この要望書を医療法人有誠会手塚病院の診療録内に保存し、医療者がいつでも閲覧可能な状況にすることに同意する。

患者署名 _____ (この欄は患者本人が判断し、署名できる場合のみ記入してください。代理者の代筆は不可。患者本人が署名できないときは空欄にしてください)
 代理者署名 _____ (患者が署名できない場合は、この欄に必ず代理者が署名してください)

西暦 年 月 日 西暦 年 月 日
 氏名： _____ 印 住所： _____
 (生年月日 年 月 日生) 氏名： _____ 印
 (続柄) _____
 (生年月日 年 月 日生)

上記要望を同意された家族・親族の署名（原則として1名必要）：
 (氏名) _____ 印(続柄) _____
 (氏名) _____ 印(続柄) _____

★本要望書の内容変更、または書類の破棄に関しては、患者さん本人または代理者がその旨を、説明した医師に直接お伝え下さいよう、お願い致します。
 ★問い合わせ先：〒779-3233 徳島県西部石井町石井字石井 434-1 医療法人有誠会手塚病院
 TEL 088-674-0024 FAX 088-674-6159

表3

75.6%)。対象期間中、複数回入院歴のあった症例は、初回入院時の回答を採用し、計539例を対象とした。年齢分布は26歳から103歳で、平均82.3歳だった(図1)。男性215例、女性324例と女性が多かった(図2)。事前要望に関する説明日から署名日までの日数を見ると337例が説明日に要望書を提出していた。539例中生存例は271例、死亡例は179例、予後不明89例だった(図3)。説明日から死亡日までの日数は0~869日で、平均181日だった。入院時診断は、肺炎等の急性呼吸器疾患(22%)、大腿骨骨折等(19%)、脳血管障害(14%)、悪性腫瘍(11%)が6割以上を占めた(図4)。

患者自身が自己判断し回答・署名できたのは87例(16%)だった。残り452例(84%)は代理者が意思決定していた(図5)。代理者の続柄をみると、息子が最も多く、次いで娘、妻が多かった(図6)。自己判断し回答・署名できた患者の平均年齢は77.7±12.2歳、できなかった患者の平均年齢は83.2±10.4歳であり、自己判断できた患者の方が有意に若かった(p<0.0001)。患者署名の有無と入院時診断を見てみると、患者が自己判断

治療行為に関する「事前要望書」の記入説明

医療法人有誠会手塚病院 病院長殿 返却不要

私は、自分の意思表示ができないような状態になったときの医療行為について、事前に以下のように要望します。

希望される治療に チェックして下さい。ご自分で意思表示が困難な場合、代理者をご記入下さい。また、それぞれに対してご意見がありましたらご記入下さい。

1)心臓マッサージ → 心臓マッサージとは心臓が停止した際に、胸の上から心臓付近を強く圧迫して心臓を動かす手技です。この手技によって心臓が一時的に動き出す事があります。
 してほしい。 してほしくない。
 意見 (_____)

2)気管内挿管および人工呼吸器の装着 → 呼吸ができなくなった時、口から気管に管(挿管チューブ)を入れて、その管に人工呼吸器をつけます。延命される事もありますが、一方で回復の見込みがない状態で人工呼吸器に装着すると、その後人工呼吸器を外す事は家族が要望されてもできません。なぜなら、外した医師は殺人罪に問われる事があるからです。
 してほしい。 してほしくない。
 意見 (_____)

3)昇圧剤の使用 → 死が近づくと心臓の動きが悪くなり血圧が低下します。昇圧剤という薬を点滴(静脈注射)すると心臓に作用して血圧が上がる事があります。しかし、回復の見込みがない状態では多くの場合、効果は一時的なものになります。
 してほしい。 してほしくない。
 意見 (_____)

4)その他の希望 → 病院、家族以外に相談してみたい、等のご希望がありましたら、ご記入下さい。
 尚、この要望書を医療法人有誠会手塚病院の診療録内に保存し、医療者がいつでも閲覧可能な事に同意する。
 代理者とは、患者さん本人の意思表示が困難な時、ご本人の気持ちを最もよく理解し代弁できるに足りると判断される方です。患者さん本人が署名できない時にご署名下さい。

患者署名 _____ (この欄は患者本人が判断し、署名できる場合のみ記入して下さい。代理者の代筆は不可。患者本人が署名できないときは空欄にしてください)
 代理者署名 _____ (患者が署名できない場合は、この欄に必ず代理者が署名してください)

西暦 年 月 日 西暦 年 月 日
 氏名： _____ 印 住所： _____
 (生年月日 年 月 日生) 氏名： _____ 印
 (続柄) _____
 (生年月日 年 月 日生)

立ち会った家族・親族の署名(原則として1名必要) → 原則として1名以上、ご署名下さい。
 (氏名) _____ 印(続柄) _____
 (氏名) _____ 印(続柄) _____

★本患者要望書の内容変更、または書類の破棄に関しては、患者さん本人または代理者がその旨を説明した医師に直接お伝え下さいよう、お願い致します。
 ★問い合わせ先：〒779-3233 徳島県西部石井町石井字石井 434-1 医療法人有誠会手塚病院
 TEL 088-674-0024 FAX 088-674-6159

し回答・署名できた症例には骨折や悪性腫瘍症例が多かった（図7）。

希望した医療行為として①②③すべて希望したのは72例（14%）、①のみ65例（12%）、①と③45例（8%）、③のみ14例（3%）、すべて希望せず341例（63%）だった。患者自身および家族の3割以上がなんらかの延命治療を希望した（図8）。患者署名の有無による医療行為の選択を比較したが、両者に差はなかった（図9）。また、延命を希望した患者の平均年齢は80.1±11.4歳、延命を希望しなかった患者の平均年齢は83.5±10.4歳であり、延命を希望した患者の方が有意に若かった（ $p < 0.0005$ ）。延命を希望した患者の入院時診断をみると、骨折症例は延命を希望するものが多く、急性呼吸器疾患症例は延命を希望しない者が多かった（図10）。

なお、複数回入院し、事前要望書を提出した患者は74例で、そのうち50例は要望内容に変化はなく、20例は延命処置をしない方針へ変更、残り4例は延命処置をする方針へ変更していた。

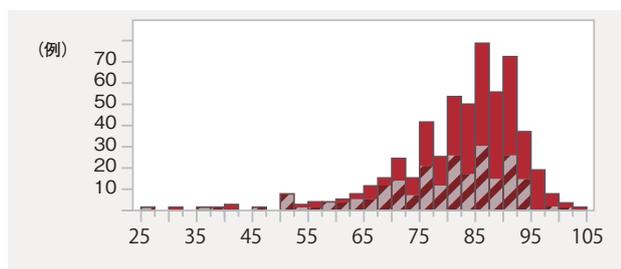


図1：年齢分布
26歳から103歳、平均82.3歳

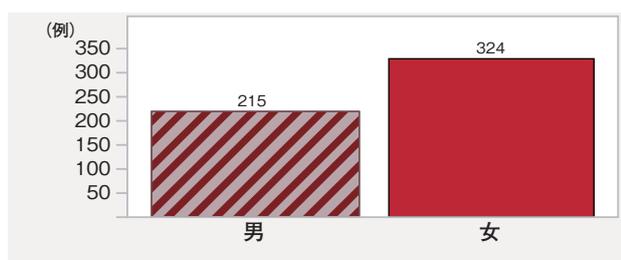


図2：性別
男性215例、女性324例

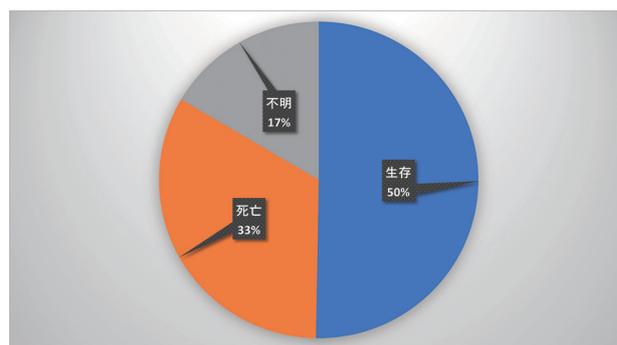


図3：予後
生存271例、死亡179例、予後不明89例

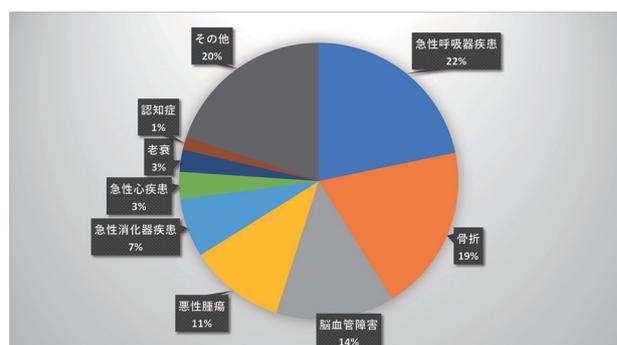


図4：入院時診断

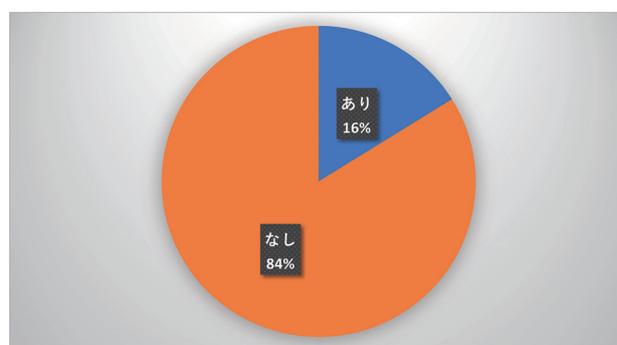


図5：患者署名の有無
患者自身が自己判断し署名できたのは87例（16%）
残り452例（84%）は代理者が意思決定

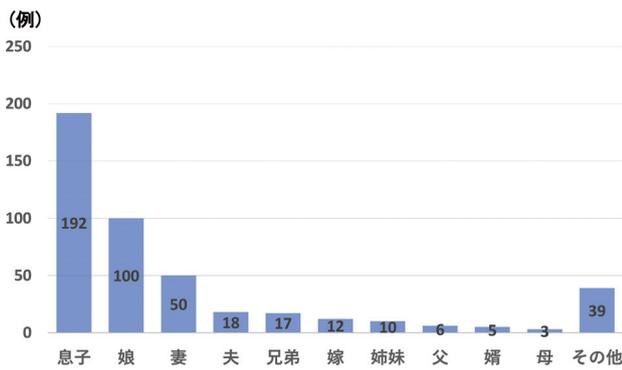


図6：代理者の続柄

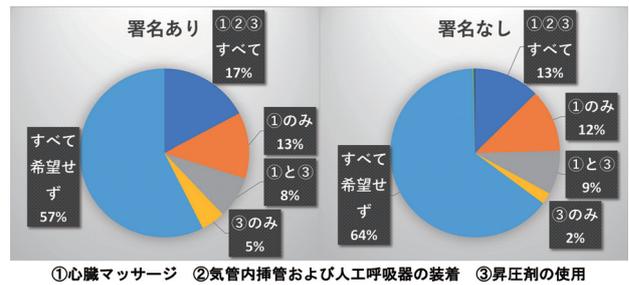


図9：患者署名の有無による医療行為の選択
自己判断の有無と医療行為の選択に差はない

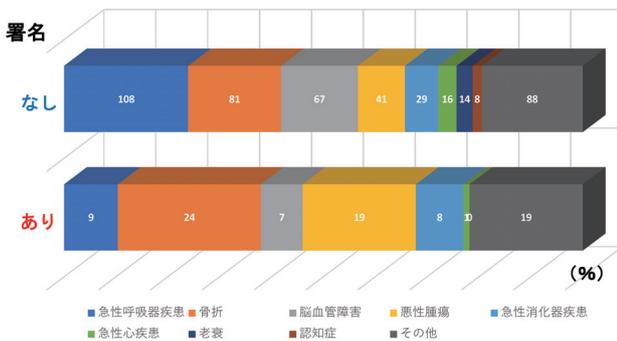


図7：患者署名の有無と入院時診断
患者自身が自己判断し署名できた症例には骨折や悪性腫瘍が多い

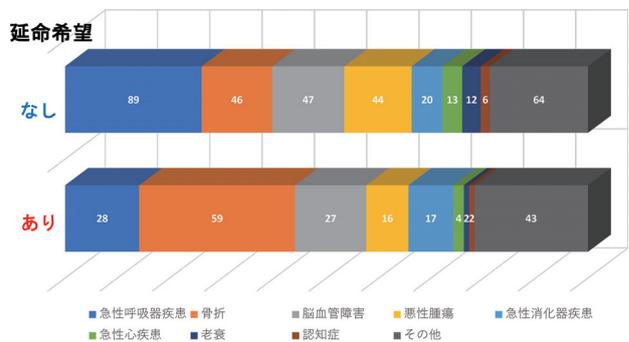


図10：延命希望の有無と入院時診断
骨折症例は延命を希望し、急性呼吸器疾患は延命を希望しない

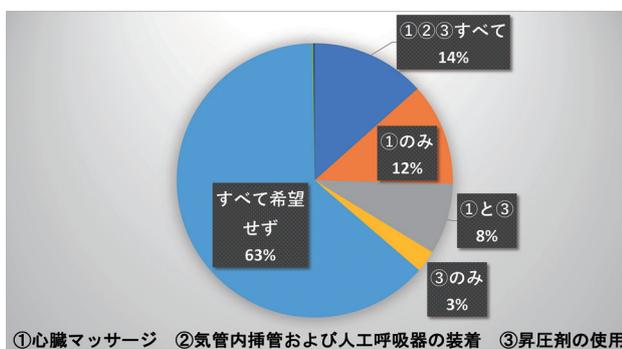


図8：医療行為の選択
30%以上がなんらかの延命治療を希望

考 察

平成30年に公表された厚生労働省の意識調査²⁾によると、人生の最終段階における医療について考えたことがある一般国民は59.3%であるにもかかわらず、家族と全く話し合ったことがない一般国民は55.1%であった。その理由として56.0%が話し合うきっかけがなかったからと回答した。話し合うきっかけとして、国民の半数以上が、自分や家族の病気や死と答えた。また、事前指示書の作成に関し、一般国民の66%が賛成していたが、実際に作成している人はそのうちの8.1%と報告されている。今回、病院独自に事前要望書を作成し、“患者・家族の入院”という機会に、人生の最終段階における医療について話し合い、延命治療に対する要望を書面で提出してもらった。

入院時診断は、直近の死亡が予期される急性呼吸器疾患や悪性腫瘍、死亡が予期されない骨折などさまざま

だった。しかし一律に、入院後「人生の最終段階」に至った際の、①心臓マッサージ、②気管内挿管および人工呼吸器の装着、③昇圧剤の使用、に対する事前指示をとった。①～③は、当院で慣例として、医師と主に家族との間で確認し、カルテに記載していた項目である。患者背景は平均年齢82.3歳と高齢で、自己判断能力があった患者も16%と少数だった。医療従事者側からみると、延命治療をしない選択が妥当と考えられる症例が大多数であった。しかし、患者自身および家族の3割以上がなんらかの延命治療を希望した。「心臓マッサージくらいはしてもらいたい」、「臨終に立ち会えるまで延命治療を続けて欲しい」という発言も少なからずあった。おそらく生命を僅少なりとも縮めることへの不安や、臨終に同座しないことへの罪悪感があると推測される。また、延命治療を希望した患者が重篤な状態に陥った際、再度実施の意思を確認した。この際、医学的に無益と判断されても、医療従事者側が無益を説明することは躊躇された。

今回の延命治療に対する要望の調査は、人生の最終段階においてCPRを行うかどうか、いわゆるDNAR (Do Not Attempt Resuscitation) 指示があるかどうかを確認したといえる。箕岡によるとDNARは、医療分野におけるもっとも重要なACPだが、DNAR指示によってCPR以外の生命維持治療(抗菌剤投与・経管栄養、補液・検査など)も制限されてしまう危険性があるとしている。危険を回避するためには、AD(advance directive)を示す必要がある。ADとは、自分が将来判断能力を失った際に、胃瘻や静脈栄養の実施などを含めた医療指示についての意向を示すものであり、医療指示を委ねる人を決めること、自分で指示を残すことが含まれる³⁾。過去にわれわれは「胃瘻造設患者家族の満足度および胃瘻意識調査の検討」を報告した⁴⁾。胃瘻造設した患者の家族に、将来自分が食べられなくなったとき、胃瘻造設を希望するかどうかアンケート調査を行った。胃瘻造設を希望した家族は20%、拒否した家族は26%で、「家族等の判断に任せる」20%、「今はなんとも言えない」34%だった。胃瘻を身近で経験した家族であっても、その半数以上が明確な意思を示せなかった。このことから患者や家族が意思決定のできるうちに、人生の最終段階を想定しADを示すことの困難さは明白である。ADを示し難

い患者や家族と、延命治療をしない選択が妥当と考える医療従事者が繰り返し話し合うACPの過程で、医療従事者が延命治療の不作为を導く可能性もある。

今回「入院」という機会に、患者や家族に「人生の最終段階」に望む医療行為を選択してもらった。事前要望書に関する説明の際、医療従事者側は医師と立ち会った看護師のみであった。ACPは多職種の医療チームと患者、家族で繰り返し行われるものであり、今回ACPが十分に行われたとは言い難い。患者背景をみると、医療従事者側としては、延命治療をしない選択が妥当と考える症例が大多数であった。しかし、患者自身および家族の3割以上がなんらかの延命治療を希望した。このことから「むやみな延命は患者の尊厳を損なう」という言葉だけが先行しているのではないかと危惧される。また、医療費適正化の観点から、ACPが推進されているのではないかという懸念もある。将来受けたい医療行為の選択が、たとえ医学的に妥当なものでないとしても、ACPは自らが望む医療やケアを選ぶための過程である。ACPが延命治療の差し控えを導くものであってはならないと考える。

尚、本論文の要旨は第260回徳島医学会学術集会で発表した。

文 献

- 1) 厚生労働省：人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン. 改訂 平成30年3月
- 2) 厚生労働省終末期医療に関する意識調査等検討会：人生の最終段階における医療に関する意識調査報告書. 平成30年3月
- 3) 箕岡真子：『臨床倫理』へのいざない アドバンス・ケア・プランニング (ACP) と DNAR 指示. 老年看護学, 23(2) : 28-33
- 4) 八木恵子, 廣瀬久美子, 鎌谷知枝, 竹上公美 他：胃瘻造設患者家族の満足度および胃瘻意識調査の検討. 在宅医療と内視鏡治療, 19(1) : 24-31, 2015

Advance Requests of In-patients and Their Families regarding Medical Intervention Practices at the End of Life

Keiko Yagi, Tetsuya Yuasa, Ami Inui, Hiromitsu Satoh, Tetsuro Soga, Michiko Tezuka, and Akitsugu Tezuka

Medical Corporation Yusei-kai, Tezuka Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Much emphasis is being placed nowadays on Advance Care Planning (ACP). Under this circumstance, we report on the “advance-request form” prepared by our hospital, along with some relevant considerations. [Intended Persons and Method] A total of 539 newly admitted patients and their families were asked to sign and submit the “advance-request form,” indicating their preferences on the following three kinds of end-of-life interventional practices: (1) cardiac massage, (2) endotracheal intubation and mechanical ventilation, and (3) use of vasopressors. [Results] Completed questionnaires were returned by 215 male and 324 female patients (average age: 82.3 years). Of the responders, 72 (14%) indicated their desire for all the three of the aforementioned interventions ([1], [2], and [3]), 65 (12%) indicated their desire for only (1), 45 (8%) indicated their desire for only (1) and (3), 14 (3%) indicated their desire for only (3), while the remaining 341 (63%) requested that none of these to be implemented. Of all the patients, 87 (16%) patients were able to make their own decisions. [Conclusion] About 30% or more patients and their families indicated their desire for some kind of life-sustaining treatment at the end of life. We believe that ACP only prioritizes a patient’s right to self-determination and that the practice of ACP should not lead to withholding of life-sustaining treatment.

Key words : End of Life, Advance Care Planning, Advance Directive, Life-sustaining Treatments

原 著

当院におけるカプセル内視鏡検査の画像不良事例と対策について

藤井 有美子^{1,2)}, 小林 誠司^{1,2)}, 大西 芳明^{1,2)}, 田中 克哉²⁾, 六車 直樹³⁾, 高山 哲治³⁾

¹⁾徳島大学病院医療技術部臨床工学技術部門

²⁾同 ME 管理センター

³⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部消化器内科学

(令和2年7月7日受付) (令和2年9月8日受理)

近年, カプセル内視鏡と同様に無線通信を利用している医療機器や施設環境との電磁干渉による画像欠損事例が報告され, 関連学会や総務省等から注意喚起が提示されている。当院でのカプセル内視鏡検査における画像不良事例の詳細な評価と対応策の確立を目的として後方視的に調査を行った。2017年1月から2019年12月までの期間に, カプセル内視鏡検査を施行した149例(男性89例, 女性60例, 平均年齢 56 ± 18.8 歳)を対象とした。検査数全体の2%でカプセル内視鏡システムに関する画像不良を確認した。小腸カプセル内視鏡検査149例中4例(2%)に画像不良事例が確認された。原因は機械的トラブルと電磁干渉による影響が考えられ, センサーアレイ不良1例, レコーダフリーズ2例, レコーダ受信レベル低下1例であった。今後もカプセル内視鏡検査が普及していくと考えられることから, 各医療スタッフや製造メーカーと情報を共有し, 安全にカプセル内視鏡検査を施行できるように努めることが重要と考えられた。

カプセル内視鏡は, 1981年にイスラエルの Gavriel Iddan らによって開発が始まり, 1994年, The Los Angeles World Congress of Gastroenterology にて世界で初めてとなる研究報告が発表された¹⁾。その後, 製品化が進み, 2001年に Given Imaging 社の小腸用カプセル内視鏡が欧州諸国で CE マークを取得, 米国 FDA より認可を受け, 日本でも2007年に薬事承認され, 販売が開始さ

れている。

カプセル内視鏡システムは, C-MOS イメージセンサ, 送信用アンテナ等を内設したカプセル内視鏡, カプセルから送信される画像データを受信するセンサーアレイ, 画像データを記録するデータレコーダ, 記録データを映像化し, 画像読影を行うワークステーションから構成されており, カプセル内視鏡を口から飲み込み, 消化管内を通過する際にビデオ画像の撮影を行い, それらの画像データをデジタル高周波チャネルを介してデータレコーダに記録している。カプセル内視鏡は従来, 通常の内視鏡検査では診断困難な消化管出血や小腸疾患が疑われる患者に有効な検査であり, 現在は, 検査困難だった消化管狭窄の患者に対し消化管開通性評価検査を行うことができるパテンシーカプセルや, 大腸用のカプセル内視鏡も薬事承認され保険適応となっている。

デバイスが進化する一方で, カプセル内視鏡と医用テレメータの電磁干渉による画像欠損事例が報告されている。医用テレメータは, 心電図などの生体信号を無線で送信し, 離れた場所でモニタリングするシステムで, 現在の医療には欠かせないツールとなっており, 主に病棟で使用されている。医用テレメータで使用されている周波数範囲は420MHz から449MHz で, カプセル内視鏡の送信周波数である434.1MHz と重複しており, カプセル内視鏡と医用テレメータとの電磁干渉を未然に防止するとともに, 機械的なトラブルがなくカプセル内視鏡検査

を施行することが重要である²⁾。

今回、当院において過去3年間に施行したカプセル内視鏡検査について集計し、患者の臨床背景および画像不良事例を元に、原因と今後の対策について検討した結果を報告する。

方 法

2017年1月から2019年12月までの期間に、カプセル内視鏡検査を施行した149例を対象とした。カプセル内視鏡は PillCam®SB3 (Given Imaging 社製)、データレコーダは PillCam® レコーダ DR3 (Given Imaging 社製) を使用し、患者に対して文章による同意のもとカプセル内視鏡検査を施行し、データレコーダに記録された画像は、RAPID®Access (Given Imaging 社製) にて読影を行った。

結 果

患者背景を示す (表1)。性別は、男性89例、女性60例で、年齢は平均 56 ± 18.8 歳 (13歳~88歳) であった。カプセル内視鏡検査を施行した目的は、顕性出血33例 (22%)、潜性出血24例 (16%)、クローン病14例 (9%)、腹痛9例 (6%) で、その他では、小腸腫瘍や鋸歯状ポリポーシス症候群の精査等が見られた。カプセル内視鏡が小腸を通過した平均時間は、 236.5 ± 26.8 分 (17分~798分) で、施行した場所は、内視鏡センター146例 (98%)、病棟3例 (2%) であった。カプセル内視鏡に関与した画像不良事例は4例 (2%) あり、内訳として、データレコーダのトラブルが2例、センサーアレイのトラブルが1例、電磁干渉による受信不良が1例で、その内の1例に画像欠損が見られた (表2)。事例内容の詳細を次に示す。

症例1では検査開始直後に画像欠損が見られ、調査の

表1 患者の臨床背景とカプセル内視鏡に起因した画像不良件数

性別	男性89例 女性60例	
年齢	平均 56 ± 18.8 歳 (13歳~88歳)	
カプセル目的	顕性出血	33例
	潜性出血	24例
	クローン病	14例
	腹痛	9例
	その他	69例
小腸通過時間	236.5 ± 26.8 分	
検査場所	内視鏡センター	146例
	病棟	3例
画像不良		4例

表2 カプセル内視鏡の画像不良事例の詳細

症例	内容	検査場所	画像欠損
1	センサーアレイ不良による画像フリーズ	内視鏡センター	あり
2	レコーダフリーズ	内視鏡センター	なし
3	レコーダフリーズ (再起動で改善)	内視鏡センター	なし
4	レコーダ受信レベル低下	病棟	なし

結果、外部からのノイズ信号がほぼない状態でカプセル内視鏡からの RSSI 強度が低下していることが確認された。外観点検を行った所、センサーアレイのデータレコーダ接続部とスパイダー根元部分のケーブルに湾曲が見られた為、センサーアレイを交換したところ、状況が改善された。

症例 2 は、検査終了時にデータレコーダを取り外す際にフリーズが発生したが、再起動により改善され、そのまま画像解析を行うことができた。症例 3 は、検査開始時に、データレコーダを取り付ける際にフリーズが発生し、再起動しても改善されず、データレコーダを交換した後、検査を行った。

症例 4 は離床が困難な患者であり、病棟での検査であった。検査を開始して間もなく、データレコーダの LED ランプが受信状態の不安定を示す赤色に断続的に点灯しているのが確認された。隣の病室の患者に医用テレメータが使用されていることが分かり、医用テレメータとの電磁干渉が疑われた。カプセル内視鏡用電磁波防護服を着用することで電磁干渉は確認されなくなった。

考 察

今回の検討において、カプセル内視鏡に関する画像不良事例 4 例のうち、カプセル内視鏡システムの機械的なトラブルと外部からの電磁干渉による影響が見られた。

センサーアレイ（図 1）は、カプセル内視鏡から送信されたデータを受信し、データレコーダに転送するアンテナの役割を果たしており、患者の皮膚に電極を貼付して使用する。画像が欠損した原因として、センサーアレイの長期使用による経年劣化が考えられた。対策として、センサーベルト（図 2）の使用に変更した。センサーベルトは、センサーアレイと比較してケーブル部分が少なく、コードの断線や変形が起こりにくいと考えられる。また、センサーアレイは患者の皮膚に直接電極を貼付していたのに対して、センサーベルトは着衣の上から腹部に巻くだけでよく、患者の皮膚トラブルの防止や、検査によるストレスの軽減を抑えるとともに、医療スタッフ

側も取り扱いが簡便化されることで、検査準備時間の短縮によるワークフローの向上や、トラブル時の迅速な対応が可能になると考えられる。

データレコーダに関するインシデントは同様の症状が 2 例確認されたが、外観や動作に異常や再現性が見られず、メーカーに調査を依頼したところ、機器は正常に作動しているとの返答だった。データレコーダに機械的な故障は見られなかったが、いずれもデータレコーダに接触した際にフリーズが発生しており、なおかつ発生時期が 1 月、2 月と冬季だったという点を踏まえ、操作者とデータレコーダが接触することで静電気が発生し、静電



図 1 センサーアレイ



図 2 センサーベルト

気によりデータレコーダが一時的にショートしたのが原因ではないかと考えられた。静電気に対する医療機器製造の対策としては、JIS-C61000-4-2にて規定されているが³⁾、使用者の取り扱いに関する対策は明確な規定がない。今回の件での対策として、データレコーダを取り扱う際には、静電気を防止する際にゴム手袋や、静電気緩和バンドを装着することが望ましいと考えられた。

カプセル内視鏡は、体内にあるカプセルからの画像データ送信に微弱電波を使用しており、その周波数範囲が、外部の機器から発生した電磁波と重複する場合、電磁干渉が発生する。今回のケースでは離床が困難な入院患者であったため、病棟にて検査を行ったが、病棟には、無線式の医用テレメータが設置されていることが一般的である。医用テレメータは、省令において周波数の範囲および用途ならびに技術基準が定められており、6バンド使用されている。カプセル内視鏡の送信周波数範囲434.1MHzは、バンド3Chからバンド4Ch付近にあり、バンド2～5Chを使用している医用テレメータとの、電磁干渉が報告されているが⁴⁾、今回、検査を行った病棟は、バンド6Chが使用されており、バンド1Chやバンド6Chでも、医用テレメータとカプセル内視鏡間の距離や周辺の電磁環境により電磁干渉が発生する可能性があるのではないかと考えられる。以上のことより、病棟でカプセル内視鏡検査を行う際には、医用テレメータからの影響を最小にする必要があり、対策として、カプセル内視鏡用電磁波防護服を着用する方針とした。当院では、メディカルエイド社製のMGベストCES(図3)を使用しており、電磁波のシールド効果の報告⁵⁾より電磁干渉低減に有用であると考えられる。また、検査時には、医用テレメータの使用状況を事前に把握し、電磁干渉の影響を受けないようなベッドコントロールを行う必要がある。

結 語

当院の過去3年間のカプセル内視鏡検査で発生した画像不良事例について原因と対策を検討した。今後も、デバイスの進化により小腸疾患の診断能がさらに向上し、

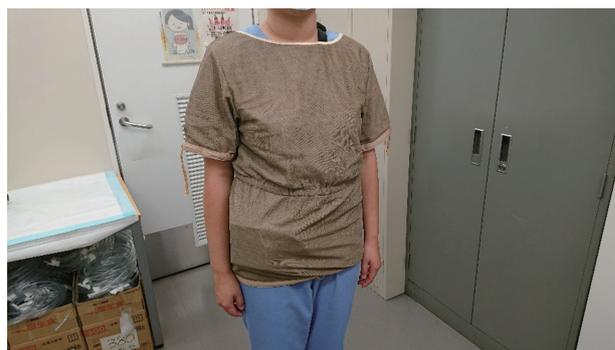


図3 カプセル内視鏡用電磁波防護服

検査が普及していくと考えられる。各医療スタッフや製造メーカーと情報共有し、臨床工学的立場より画像不良事例を起ささないよう安全にカプセル内視鏡検査を施行できるように努めていきたい。

謝 辞

カプセル内視鏡検査の実施にあたりご協力頂いた徳島大学病院内視鏡センタースタッフの方々に、この場をお借りして御礼申し上げます。

文 献

- 1) Iddan, G., Meron, G., Glukhovsly, A., Swain, P.: Wireless capsule endoscopy. *Nature*, **405**: 417, 2000
- 2) 亀井智成, 長沼一郎: カプセル内視鏡における電磁干渉事例. 平成27年度第2回医療電磁環境研究会抄録集, 14-15, 2015
- 3) 一般社団法人 電子情報技術産業協会: 電磁両立性-第4-2部. 試験及び測定技術 静電気放電イミュニティ試験
URL: <https://www.kikakurui.com/c60/C61000-4-2-2012-01.html>
- 4) 柴森直也, 阿部真也: カプセル内視鏡における医療用無線との電磁干渉事例. *医機学*, **85**: 127, 2015
- 5) メディカルエイド株式会社: カプセル内視鏡用電磁

波防護服 MG ベストチェス 各種試験データ

[mgvestces/shiken.html](http://www.medical-aid.co.jp/products/mgvestces/shiken.html)

URL : <http://www.medical-aid.co.jp/products/>

Assessment of accidental events in images during capsule endoscopy

Yumiko Fujii^{1,2)}, Seiji Kobayashi^{1,2)}, Yoshiaki Ohnishi^{1,2)}, Katsuya Tanaka²⁾, Naoki Muguruma³⁾, and Tetsuji Takayama³⁾

¹⁾*Department of Medical Engineering, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

²⁾*Medical Engineering and Techno Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

³⁾*Department of Gastroenterology and Oncology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Recently, there have been some reports of electromagnetic interference during capsule endoscopy (CE) in regards to other medical devices and facility environment. These accidental events have not been analyzed sufficiently although academic societies and related ministries are proposing guidelines with cautious attention. Based on this, detailed analyses and development of solution are required. In this study, we review our experience with cases of accidental events during CE and assessed the causes and preventive solutions. A total of 149 CE cases (male : 89, female : 60, mean age : 56 ± 18.8) from January 2017 until December 2019 were analyzed retrospectively. Four cases (2%) with defective images were noted. Detailed events were as follows ; 1 disorder of the sensor array, 2 recorder freezes, and 1 electromagnetic interference. These mechanical and electromagnetic troubles should be assessed and shared among medical staffs and manufacturers to propose possible solutions and perform CE safely.

Key words : Capsule endoscopy, Image defect, Electromagnetic interference

原 著 (第44回徳島医学会賞受賞論文)

徳島県立海部病院の救急医療を支えるハード (ICT) とソフト (マインド) ～医師の働き方改革と持続可能な救急医療の両立のために～

影 治 照 喜

徳島県立海部病院脳神経外科

(令和2年5月18日受付) (令和2年5月28日受理)

1. はじめに

医師には2024年4月から「働き方改革関連法」が適応される予定で、罰則付きの時間外労働時間の上限規制が設けられる。厚生労働省の調査では、病院常勤医師では男性28%、女性17%が「週60時間以上」勤務し、1ヵ月当たりの時間外労働は「過労死ライン」の80時間を超えている計算になっている。また時間外労働が発生する理由として、救急や入院患者への緊急対応が多い。厚生労働省は地域医療に欠かせない病院医師は「年間1860時間(月平均155時間に相当)」を上限に定めた。医師の時間外労働時間の上限を、過労死ラインの2倍近くに引き上げないといけない原因の一つに「地域住民のための救急医療の確保」がある。この救急医療の質を確保しながら医師の負担を軽減させることは至難の業であり、医師数が絶対的に不足している過疎地域では、民間病院が乏しいことから自治体病院が救急医療の責務を担っている。この自治体病院では、医師が絶対的に不足しており24時間365日にわたる救急医療の維持は非常に困難となっている。

・徳島県立海部病院の救急医療体制

徳島県立海部病院は、病床数110床で、徳島県南部海部地域と高知県東部の救急医療、災害医療、急性期・慢性期医療、在宅医療を担っている。海部病院常勤医師は7名(総合診療科4名、整形外科2名、脳神経外科1名)で、年間の救急搬送件数は約950件あり、当直業務はこの常勤医師7名に加えて2名の非常勤医師と2名の医師会からの支援医師が当直支援を行っている(2020年3月現在)。常勤医師は月に4-6回の日直・当直を行って

り、常勤医師一人当たり年間100台以上の救急車を受け入れている計算となっている。海部地域では公的病院以外に救急を受け入れる医療機関は乏しく、まさに海部病院が「最後の砦」と言っても過言ではない。「断らない救急医療」の継続のためには、当直医がすべての診療科領域を診療できる力量とそれを支援するシステムが要求される。また、時間外出勤(オンコール出勤)が増加すると医師の負担が増加する。「医師の働き方改革」の観点から、このような日直・当直業務を、少ない医師で円滑に、安全にこなすためには、可能な限り緊急オンコール出勤を減らし、当直医がすべての権限を持って病院全体の業務にあたり、医師の「完全休養日」を作る努力が必要である。「完全休養も医師の業務の一つ」を病院全体のテーマとして、それを支えるハード(ICT)とソフト(マインド)が重要であり、結局のところは「医師同士の助け合いの精神」が必要不可欠である。当院での取り組みを紹介する。

・救急医療を支えるハード「ICT:海部病院遠隔医療支援システム(k-support)」

海部地域での脳卒中を含む救急医療レベルの向上と医師の負担軽減を目的として徳島県立海部病院遠隔診療支援システム(k-support)を2013年2月に導入した(図1)。これは、当初は、主には急性期脳卒中診療の支援を目的で導入し、「SYNAPSE Erm」のアプリを使用した。そしてわれわれは既に、k-supportにより、急性期脳梗塞に対して過疎地域でも標準的治療であるrt-PA静注療法を実践できたこと、そしてこのシステムにより脳卒中救急医療の予後が都市部並みに改善していることを報告してきた。そして2018年2月からは、更に急性期脳卒中



当直医師が医師全員に画像を送信しコンサルトし、即座に治療方針を決定

図1. 徳島県立海部病院 遠隔診療支援システム “k-support”

だけでなく、全診療科疾患の救急医療の質向上と医師の負担軽減のために、クラウド型アプリである「Join」を導入した。医師のスマートフォンに「Join」アプリを導入し、患者のCT、MRI、単純写真などの画像を全員に一斉送信し、各登録者間でツイートを行い診断や治療について議論を行い、治療方針を決定する。そして、高度医療が必要のために搬送となった場合には、搬送先の救命救急室に設置してあるタブレットに海部病院で撮影したCTやMRI画像を送信する。これにより、患者到着の前に搬送病院での受け入れ準備が可能となる。この「Join」を用いた海部病院遠隔診療支援システムの特徴として、以下が挙げられる(図2)。

- ①高精度の医療画像を基にした、ツイートによるリアルタイムのカンファレンスが可能。
- ②全診療科参加、全医師参加型の救急当直医への支援。
- ③研修医からベテラン医師まで「安心感」と「連帯感」の共有。
- ④いつでも、どこでも、だれでも参加可能。
- ⑤今、助けてほしいときに即座の支援。

当院では、休日・夜間の時間外当直医は1名体制であり、救急患者の診断・治療に関して支援が必要と判断した場合には救急当直医がk-supportを利用し、院外の医師が救急当直者への支援を行った。2013年2月から2018年2月までは、「SYNAPSE Erm」を用いて652例で、2018年2月から2019年4月末までは「Join」を用いて132例、導入後6年間で、両者合わせて784例の救急患者でk-supportで診療支援を行った。

・救急医療を支えるソフト 「マインド：医師の助け合いの精神」

医師が絶対的に不足している、海部病院のような過疎地域自治体病院では、都市部医療機関のような「完全主治医制」では医師の負担が大きすぎて持続可能な医療の継続が困難である。これを回避するためには、「医師の助け合いの精神」が極めて重要である(図2)。日直・当直業務は一人で従事しており、すべての領域の救急疾患の診療を行っている。医師の負担軽減のために重要なことは、「完全休養日の確保」である。当直業務が多い上に、休日・夜間の緊急呼び出し(=オンコール出勤)が重なると、医師は休むことができなくなり疲弊してしまう。当院では、このオンコール出勤を減らすために休日夜間は原則として主治医の呼び出しを行わずに、当番医と当直医ですべての業務を代行している。当院では、全診療科は平日日勤帯では、主治医制で患者の診療にあたっているが、医師の休日を確保するために、休日日中は当直医の他に病棟当番医を1名決めて全入院患者の診療を行っている。すなわち、休日は主治医制でなく、日中は当番医が、夜間は当直医が病棟患者管理を行う「チーム医療」を導入している。緊急で入院となった場合は、当直医が点滴指示、患者および家族への説明、入院後指示を行うが、不明な点があれば各診療科医師にk-supportを使って画像と臨床経過を送付して、診断と治療についてスマートフォン上でディスカッションを行い、治療方針を即座に決定する。しかし、当直医一人では対応できないような状況になった時には、k-supportで全員に応

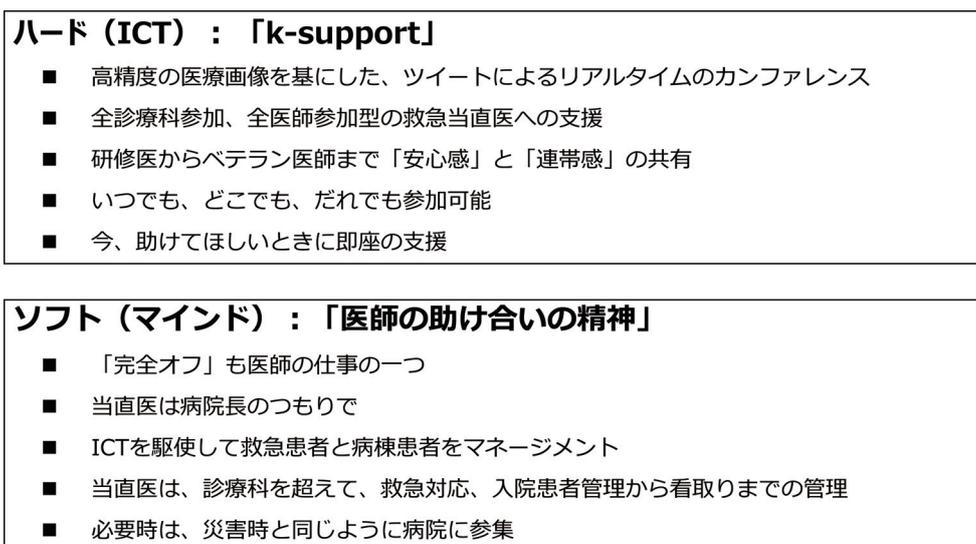


図2. 徳島県立海部病院の救急医療を支える「ハード」と「ソフト」

援依頼を一斉送信することもある。また看護師からの重症患者の報告を受けた場合は、診察・処置を行う。必要であれば随時、患者家族への病状説明も行う。また入院患者が死亡した場合の確認、死亡診断書作成、患者の病院からの見送りを主治医の代わりに行う。これにより、医師の休日・夜間のオンコール出勤を原則的に行わずに、月に2回程度の「土曜日・日曜日の完全休養日」を確保している。このためには、医師としてのキャリアに関係なく、お互いを尊重し合う「助け合いの精神 (マインド)」が肝要であり、医師の負担軽減につながっている。医療の質を落とすこと無く、この「部分分業制主治医制度」を可能とするために、当院では、以下のことを行っている。①平日から入院患者に関しての診療科横断的なカンファレンスを行う。②病状が不安定な患者について週末ごとに主治医は当直医に申し送りを行う。これにより、休日夜間の、診療科横断的な、当直医による、救急患者だけでなく、院内患者への迅速な対応が可能となっている。

2. 方法

2-1 海部病院遠隔診療支援システムの利用状況とオンコール出勤

「Join」を導入後の2018年2月23日から2019年12月31日までに当院を救急外来受診あるいは救急搬送された患者を対象として、以下の項目を後方視的に検討した。

■救急患者の中で、k-supportを使用した患者の割合
 ■k-supportを使用した患者の疾患分類
 ■k-support発信医師の年齢区分 (卒後10年まで、10-20年、20年以上、海部病院以外からの当直支援医師)
 ■k-supportの使用時間帯
 ■救急当直医が患者情報を送信後の登録者からのツイート数
 ■コンサルト後の帰宅・入院・搬送などの治療方針結果
 ■当該診療科医師の緊急オンコール出勤の有無

2-2 海部病院への救急搬送状況

海部病院に搬送する救急隊は、海部郡を管轄する海部消防組合と隣県である高知県東洋町を管轄する室戸消防署東洋出張所がある。このような救急支援体制を行うことが地域の救急医療に貢献できたかどうか検討するために、過去10年間の海部病院への救急搬送状況を調査した。海部病院への救急搬送状況については、海部郡内の3つの消防本部 (美波、牟岐、海南) と高知県安芸郡東洋町消防本部の合計4つの消防本部において、2006年から2018年の海部病院への救急搬送件数と海部病院救急搬送率 (海部病院救急搬送件数/全救急搬送件数) を調査した。これを2006年から2012年までの遠隔診療支援導入前と、2013年から2018年までの遠隔診療支援導入後に分けて検討した。

3. 結果

3-1 海部病院遠隔診療支援システムの利用状況とオンラインコール出勤

観察期間中に、k-supportは239名で使用されていた。この239例の平均年齢は71.6歳（4歳～104歳）で、男性105名、女性133名、不明1名であった。不明の1名は、小児溺水患者で、救急隊から当院へ救急搬送依頼があったために、当直医が院外医師に応援依頼を一斉送信したが、結局、当院以外に搬送されたために性別は不明であった。使用時間帯は、233例（98%）は休日・夜間の時間外使用で、平日時間内使用はわずか6例（2%）であった。

た。使用対象疾患は、ほぼ全診療科に及び、脳神経外科疾患122例（51.0%）、整形外科疾患94例（39.3%）、内科疾患20例（8.4%）であった（図3）。使用した医師の経験年数による内訳では、卒後10年までの医師は110件（46.0%）、10-20年目が32件（13.3%）、20年以上が70件（29.3%）、外部からの支援医師が25件（10.5%）となった。登録者同士のツイート数は0回から最大は19回で、平均3.2回であった。0-1回が60例（25.1%）、2-3回が102例（42.7%）、4-5回が47例（19.7%）、6回以上が30例（12.6%）であった（図4）。CT・MRIなどの画像添付の有無については、画像添付有りが233例（97.5%）であった。そして、治療方針の検討の結果、56

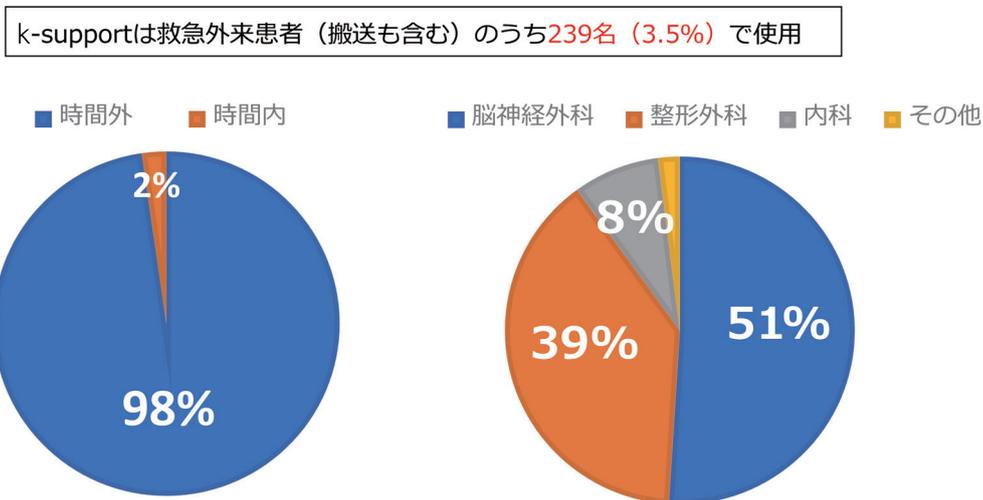
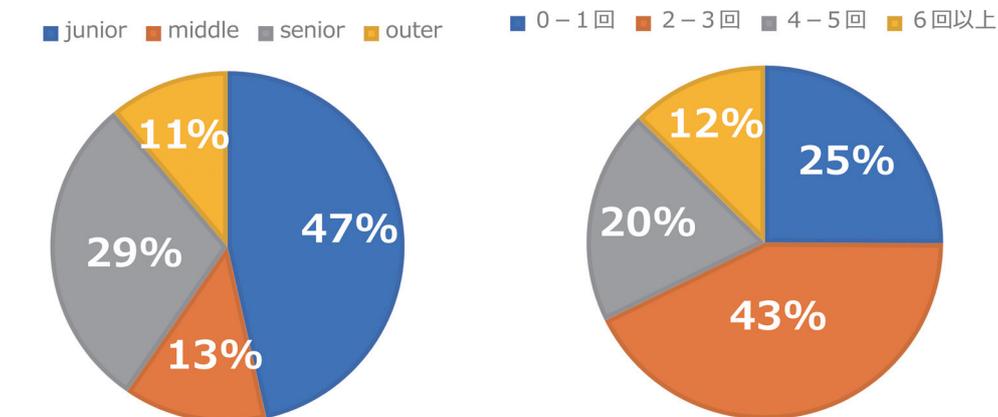


図3. k-support 使用患者の割患者の割合、使用時間帯（左図）と疾患分類（右図）



医師経験年数
Junior: 10年未満, middle: 10-20年, senior: 20年以上, Outer: 非常勤医師

図4. k-support の発信医師区分（左図）とツイート数

例 (23.4%) で帰宅, 156例 (63.5%) で当院入院, 23例 (9.6%) で高度医療が必要と判断して3次救急として他院へ搬送となった。k-support を使用後に実際に当該診療科医師によるオンコール出勤を行った件数は42例 (17.6%) で, 197例 (82.4%) は当直医がk-support 支援の下で単独で診療にあたり, オンコール出勤が不要となっていた (図5)。

3-2 海部病院への救急搬送状況

海部病院常勤医師は, 2006年から2012年までのk-support 導入前は平均が7.7人で, 2013年から2018年までのシステム導入後は平均が5.8人と約2名少なくなっていた。年間平均の海部病院救急搬送件数は, システム

導入前は850.0件で, システム導入後は978.5件と約1.2倍, 年に130件と有意に増加した ($p < 0.05$) (図6)。これらの海部病院近隣消防組合と出張所からの海部病院搬送率 (海部病院搬送人数/全搬送人員) は, システム導入前が61.8%であったのが, システム導入後は68.0% (約1.1倍) と約6.2%と有意に増加した ($p < 0.01$) (図7)。常勤医師一人あたりの救急患者受け入れ件数では, システム導入前が年間平均108.4人であるが, 導入後は175.3人 (約1.6倍) と年間に67名と有意に増加した ($p < 0.01$) (図8)。すなわち, 常勤医師が10年間で約2名減少しているにも関わらず, 遠隔診療支援システム導入後は, 海部病院の救急受け入れ件数と受け入れ率は増加していた。このことは, 地域基幹病院として, 海部病院が救急

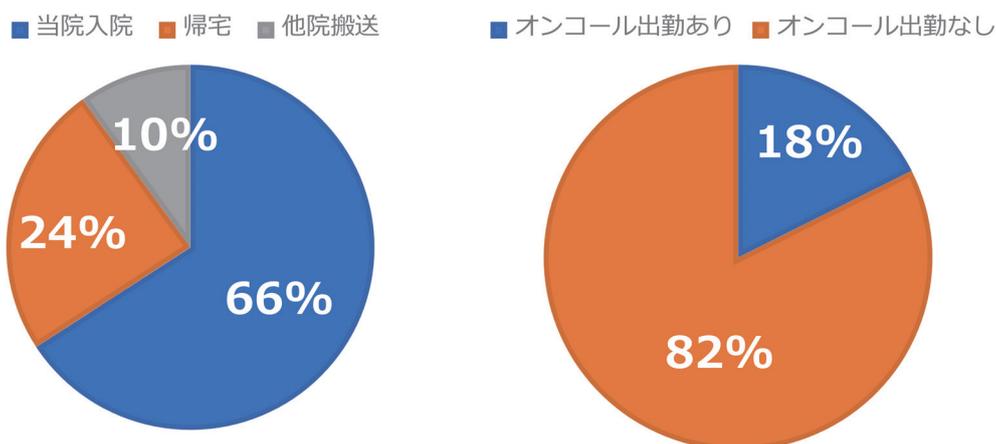


図5. k-support でのコンサルト後の治療方針 (左図) と当該診療科医師のオンコール出勤 (右図)

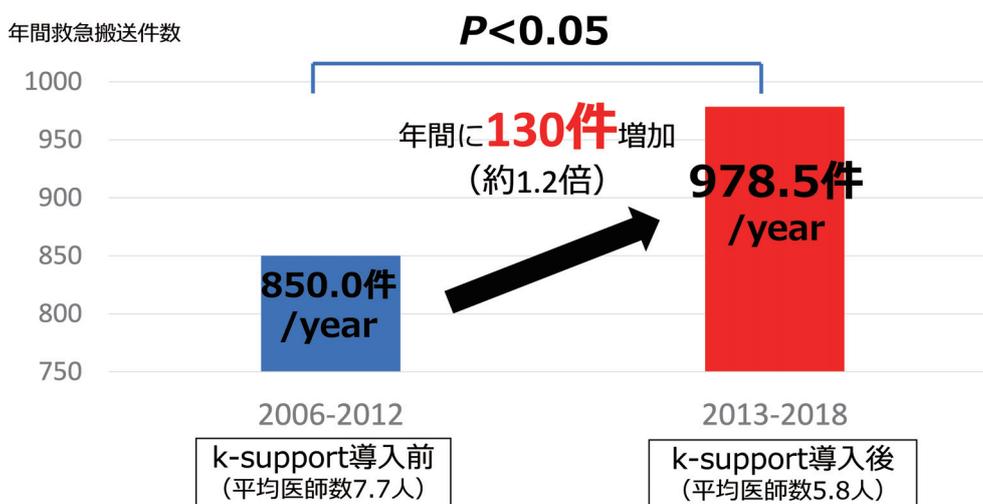


図6. 海部病院における年間平均救急搬送件数

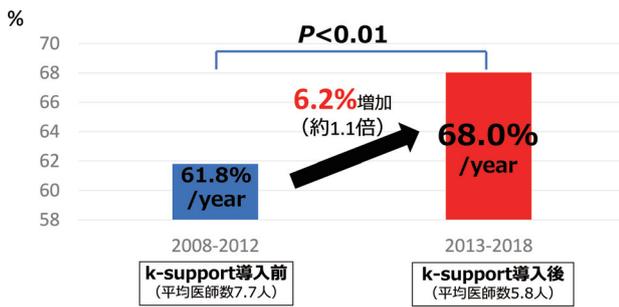


図7. 近隣消防からの海部病院搬送率（海部病院救急搬送患者／海部地域のすべての搬送患者）

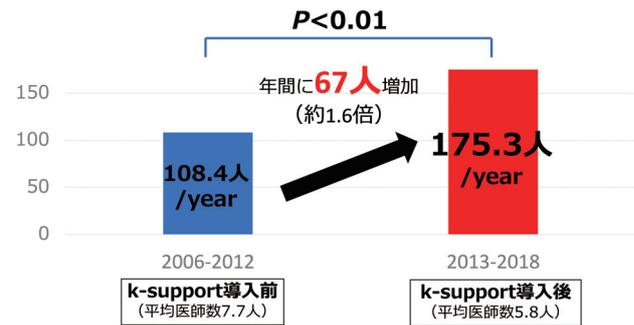


図8. 海部病院医師一人当たりの救急車搬送数

医療の役割を果たしていることを示している。

4. 考察

厚生労働省は、2024年4月に適用する医師の罰則付き時間外労働時間の上限を「年間960時間以内」とし、医師不足など地域医療確保と専門性や技能を高める若手医師の特例水準として「年間1860時間」を提示している¹⁾。最重要課題は、施行される2024年までにすべての医療機関で「年間960時間以内」の実現を目指すことであるが、患者ファーストとする「医療の質」を担保した医療提供体制を維持しながらの「医師の働き方改革」の実現には多くの問題を有している。特に当院のように医療過疎地域にある公的病院では、絶対的な医師数が不足しており、臓器別専門医はさらに少なく、かつ地域の救急医療を担っていることからこの実現は都市部より更に厳しいことが予想され、少ない医者への過重な負担が危惧される。

2016年に厚生労働省が実施した「医師10万人調査」では常勤勤務医の男性28%、女性17%で「週60時間以上」勤務し、1ヵ月当たりの時間外労働は「過労死ライン」の80時間を超える計算になる。さらに、診療科別では「救急科」、「外科系」、「初期臨床医」の順であり、最も長いのは20代であった²⁾。この医師の時間外労働の主な内容としては、「平日時間内勤務の時間外への残業」と「時間外の当直勤務・オンコール出勤」の2つに大別できる。このオンコール出勤は、自宅待機の状態での病院からの要請があるときに出勤するものである。オンコール出勤のある施設は88%にのぼり、1ヵ月間のオンコール出勤回数は「1-2回」が49%、「4-6回」は14%であった。またオンコール出勤回数が多い診療科は、「脳神経外科」「産科婦人科」「呼吸器・消化器・循環器科」では全体の30%以上を占めており、救急疾患を扱う診療科ではこ

の「オンコール出勤」が医師の大きな負担になっている^{3,4)}。

徳島県立海部病院では、海部地域の脳卒中診療の医療格差是正を主な目的として2013年2月に海部病院遠隔診療支援システム（k-support）を導入した。2009年から2016年までに行った海部地域脳卒中患者の予後調査を2017年に報告した。制度導入前には徳島県海部地域は徳島市内と比べて、急性期脳卒中後の患者予後に著しい医療格差が生じていたが、制度導入後は患者予後が著しく改善していることが証明された⁵⁻⁷⁾。k-supportが、脳卒中診療に不慣れな医師の時間外の診療に大きく貢献しており、24時間、365日体制での均質な診療支援ができていたことが示された。この制度導入前には海部病院では急性期脳梗塞に対してrt-PA静注療法は全く実施できていなかったが、導入後は急性期脳梗塞患者の8%で実施することができた⁵⁾。

そして2018年2月からは、更に全診療科疾患の救急医療の質向上と医師の負担軽減のために、クラウド型アプリである「join」を導入した。これにより脳卒中だけでなく、外傷、急性心筋梗塞、急性腹症などの救急疾患に対して病院内の救急担当医や当直医から、院外の他の医師に向けてCTやMRI、採血結果、臨床症状、経過などを一斉に配信することで各医師と協議することが可能となり、正確な診断と適切な治療方針を即座に決定することができるようになった。これにより、オンコール出勤を減らすことで医師の負担軽減を図れることが期待される。

今回のわれわれの検討からk-supportは時間外救急患者の中で約4%の239名で使用していた。k-support自体はその98%で時間外勤務時間帯での使用であり、その使用対象疾患では、脳卒中や頭部外傷などの救急を扱う脳神経外科領域が約60%を占めていた。今回使用した「join」は登録者が自由にツイートを行い、診断や治療

に関して議論できることが大きな特徴である。実際、われわれの施設でも2回以上のツイートを行っているのが85%あり、そのうち5回以上は18%にのぼり、最高は19回であった。

当院では年間約1000台の救急搬送を受け入れており、常勤医師10名未満で24時間365日救急診療を行うためには医師一人あたり月に4-6回の日当直を行っている。経験年数の浅い医師にとっては、脳卒中のような救急診療は画像読影だけでなく多くの経験と知識に基づいた即座の判断が要求される。この知識と経験を補うためのk-supportは、過疎地域での救急医療体制を維持するためには必須の遠隔診療支援システムになっており、当院では導入してから6年目を迎えている。また、本システムは、当院のような過疎地域自治体病院にとって、経験年数の浅い医師だけでなくベテラン医師にとっても、専門領域以外の救急疾患に対して、判断が迷う場合は他の医師に気軽にコンサルトできる大きな利点がある。このことは、当直医を医師全員で院外から支援していると言える。これにより医療資源の乏しい過疎地域において、「持続可能な断らない救急医療」を実践することが可能となった。そして、正確な画像診断に基づく、迅速な判断を行うことで、救急医療の質を担保しながら、オンコール出勤を減らすことが十分に可能と考えられ、「医師の働き方改革」に寄与できると思われた。

おわりに

医療過疎地域自治体病院の使命の一つに「地域の救急医療の継続と質の確保」がある。都市部に医師が集中するために「医師の偏在」が大きな社会問題になっている。救急医療の充実と医師の負担軽減のために、医師や医療資源の集約化は、医療の効率性を生み、単独の医療機関での医師数が増えることで一人にかかる負担が軽減され「医師の働き方改革」に寄与する部分大きい。しかしそのために患者やその家族が居住地から都市部に治療のために移動を余儀なくされ、患者とその家族の精神的、肉体的、経済的負担は増大する。このバランスを少しでも是正するためには、少なくとも一次と二次救急はできるだけ居住地近くの地域医療機関で行い、高度医療の必要性が高い三次救急のみ医療資源が整っている都市部で行うことが求められる。このためには、絶対的に医師不足の過疎地域自治体病院に医師を再配置し、さらにその医師を「守る」ための遠隔診療支援システムが必要であ

る。医師の負担を軽減しながら質の高い救急医療の継続のためには、われわれが導入しているような機動性の高い遠隔診療支援システム（ハード）と医師同士が助け合う精神（ソフト）は車の両輪であり、これらが十分に機能することで、過疎地域医療機関でも質の高い救急医療の継続が可能になる。またこの結果、医師は疲弊することなく地域に根差した「働きやすい環境」の中で勤務することが可能となる。

われわれの取り組みの結果、当院のような医療資源が限られた過疎地域自治体病院でも、オンコール出勤を82%回避することができ、かつ、当院への救急搬送件数と搬送率の増加という「相反する事象」を達成することが可能となった。

文 献

- 1) 厚生労働省：医師働き方改革に関する検討会報告書（2019年5月1日引用）。URL：https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_04273.html
- 2) 厚生労働省：新たな医療の在り方を踏まえた医師・看護師等の働き方ビジョン検討会報告書（2019年5月1日引用）。URL：<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000160954.html>
- 3) 独立行政法人労働政策研究・研修機構：勤務医の就労実態と意識に関する調査（2019年5月1日引用）。URL：<https://www.jil.go.jp/press/documents/20120904.pdf>
- 4) 全国医師ユニオン：勤務医労働実態調査2017最終報告（2019年5月1日引用）。URL：<http://union.or.jp/wordpress/wp/wpcontent/uploads/2018/02/SPS2017report.pdf>
- 5) Kageji, T., Obata, F., Oka, H., Kanematsu, Y., *et al.* : Drip-and-Ship Thrombolytic Therapy Supported by the Telestroke System for Acute Ischemic Stroke Patients Living in Medically Under-served Areas. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, **56** : 753-758, 2016
- 6) 影治照喜, 岡博文, 兼松康久, 里見淳一郎 他：過疎地域における遠隔診療支援システムを用いた脳卒中診療支援の検証。 *脳卒中誌*, **4** : 117-122, 2018
- 7) 影治照喜, 坂東桃子, 坂東弘康, 林宏樹 他：過疎地域自治体病院における遠隔診療支援システムを用いた脳卒中診療支援の検証。 *全国自治体病院協議会雑誌*, **57(4)** : 595-599, 2018

The hardware and software supporting emergency medical care at Tokushima Prefectural Kaifu hospital

Teruyoshi Kageji

Department of Neuro surgery, Tokushima Prefectural Kaifu Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

In depopulated areas in Japan, it has been hard to maintain the high quality of emergency medical care system due to a lack of resident medical doctors. On the other hand, the few available clinicians work overtime to handle the medical burden, leading to social problems in Japan, especially in medical emergencies like stroke and acute myocardial infarction. To reduce the burden on healthcare personnel and promote a sustainable high-quality of emergency medical care system, we have introduced a telemedicine system known as “k-support” system at Kaifu hospital. The telemedicine system uses smartphones and Internet, and can provide medical radiological images such as CT (computerized tomography) and MRI (magnetic resonance imaging) to the smartphones of doctors employed full-time at the Tokushima Prefectural Kaifu hospital. Rapid dissemination of medical data ensures that the panel of doctors can discuss the diagnosis and treatment planning of emergency patients almost immediately. Using the telemedicine system, duty doctors can consult other doctors and can then manage the patients themselves without waiting for the arrival of on-call doctors.

We have used the k-support system in 239 emergency patients from February 2018 to December 2019. The majority of the cases (98%) were during hours of reduced staff availability, i. e. during the night or during holidays. The k-support system was used in neurosurgical, orthopedic, and medical diseases with proportions 51%, 39% and 8 % respectively. The years of experience of doctors using the k-support system varied from under 10 years (46%), to 10-20 years (13%), and to over 20 years (29%). After consultation using the k-support system, on-call doctors had to physically go to the hospital in only 18% of the cases—the duty doctor could treat the patients in 82 % of the cases, without requiring additional intervention.

Equating the k-support telemedicine system to hardware, and cooperation and consultation between doctors using the system to software, we believe that a synergistic combination between the two is essential for setting up a sustainable emergency care system, which in turn would reduce the work burden of doctors in a depopulated area.

Key words : Telemedicine, Depopulates area, Emergency medical care, Sustainable medical care

原 著 (第23回若手奨励賞受賞論文)

胃癌における免疫チェックポイント阻害薬の効果と免疫関連副作用 (irAE) との関連性についての検討

藤井 祥平^{1,2)}, 中村 文香²⁾, 佐藤 康史²⁾, 岸 和弘³⁾, 吉田 守美子⁴⁾,
三井 康裕²⁾, 藤野 泰輝²⁾, 北村 晋志²⁾, 岡本 耕一²⁾, 宮本 弘志²⁾,
六車 直樹²⁾, 高山 哲治²⁾

¹⁾徳島大学病院卒後臨床研修センター

²⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部消化器内科学

³⁾徳島市民病院内科

⁴⁾徳島大学病院内分泌・代謝内科

(令和2年5月29日受付) (令和2年7月17日受理)

近年、胃癌において免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) の有効性が報告され、標準治療に位置付けられた。肺癌等では免疫関連副作用 (irAE) の発現と効果の関連性について指摘されているが、消化管腫瘍における報告はほとんどない。そこで今回われわれはnivolumab治療を行った胃癌29例を対象に、治療効果、irAEの発現状況、irAEと効果の関連性について後方視的に検討した。その結果、15例 (52%) にirAEを認め、grade 3以上は4例 (14%) で肝機能障害2例、1型糖尿病2例、副腎障害1例であった。irAEの有無で全生存期間を比較したところ、irAEあり群では12.0ヵ月、なし群3.25ヵ月 ($p=0.164$) と関係性が示唆された。今後、irAEの機序の解明や臨床データの蓄積によりirAEとICI効果の関連性についてのエビデンスの構築が望まれる。

背 景

近年、種々の悪性腫瘍の治療において免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) は大きな効果を示しており、その適応を広げている。切除不能進行・再発胃癌においてもPD-1受容体拮抗薬であるnivolumabが、ATTRACTION-2試験¹⁾で有用性を認め実臨床で広く用いられるようになった。しかしながら、ICI治療は過度の免疫反応による副作用 (immune-related Adverse Events: irAE) を多く伴い、多くの臓器におい

て自己免疫疾患に似た症状を起こすことが報告されている。一方、irAEの発現と効果の関連について、悪性黒色腫や非小細胞肺癌での報告²⁻⁵⁾はあるが、これまで消化管腫瘍における詳細な報告はされていない。

そこで、本研究では胃癌症例におけるICI治療のirAEと治療効果、およびそれらの関連性について検討した。

対象と方法

2017年10月から2019年12月にかけて、徳島大学病院消化器内科、徳島市民病院内科でnivolumab治療を受けた胃癌症例で、Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) 2以下かつResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) ガイドラインVersion 1.1における標的病変を有する29例を対象とした。治療効果、irAEの発現状況、irAEと効果の関連性について後方視的に検討した。irAEのgradeはCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0に従って評価した。治療効果判定はRECISTに基づいて行った。2群間の比較にはFisherの正確検定、t検定を用いた。生存期間についてはKaplan-Meier法、log-rank検定を用いて検討した。

本研究は、徳島大学病院医学系研究倫理審査委員会 (承認番号: 3095)、徳島市民病院倫理委員会 (承認番号: R02-02) の承認を受けて実施した。

結 果

1. 患者背景

全29例の年齢中央値は66歳 (IQR 60-69), 男女比は17:12であった。ECOG PS 0が10例, 1が11例, 2が8例であった。転移臓器数2未満が19例, 2以上が10例であった。病期 Stage IVが16例, 再発症例が13例であった。前治療レジメン数2が15例, 3以上が14例であった。病理組織型は, 分化型が8例, 未分化型が21例であった。HER2陰性が20例, 陽性が9例であった。各項目についてirAEのあり15例となし14例で比較検討を行ったが, いずれも有意差は認めなかった (Table 1)。

2. 効果

全症例の全生存期間 (overall survival: OS) の中央値は6.0ヵ月 (95%信頼区間: 3-14), irAEあり群は12.0ヵ月 (2.5-18), irAEなし群は3.25ヵ月 (2.5-8)であった。irAEあり群でComplete Response (CR)を1例 (7%), irAEなし群でPartial Response (PR)を1例 (7%)認め, 全症例の奏効率は7%であった。病勢制御率はirAEあり群でStable Disease (SD)を3例認め27%, irAEなし群ではSDを1例認め14%であり, irAEあり群で病勢制御が良い傾向がみられた (Table 2)。

3. OSに対する単変量解析

年齢, 性別, irAEの有無, PS, 転移臓器数, 病期,

組織型, HER2でOSに対する単変量解析を行った (Table 3)。PS 0と1以上で比較すると, PS 0で有意にOSが長く (18ヵ月 vs 3ヵ月, $p < 0.01$), 生存期間の因子であることが示唆された。その他の項目では有意差は見られなかったが, irAEを認めた群 (12ヵ月 vs 3.25ヵ月, $p = 0.164$), 転移臓器数が2未満の群 (8ヵ月 vs 4ヵ月, $p = 0.0837$), 組織型が分化型の群 (18ヵ月 vs 5ヵ月, $p = 0.175$)でOSが長い傾向がみられた。さらにirAE grade 3以上とgrade 2以下で比較したところ, 有意差は見られなかったがgrade 3以上のirAEが出現した群でOSが長い傾向がみられた (12ヵ月 vs 5ヵ月, $p = 0.244$) (Figure 1)。

4. irAE

irAEは皮膚障害, 嘔吐, 下痢, 食欲不振, 倦怠感, 肝機能障害, 間質性肺疾患, 甲状腺機能障害, 副腎障害, 1型糖尿病を認めた。皮膚障害, 食欲不振, 倦怠感は比較的多くの症例で見られたが, そのほとんどが軽症であった。irAEのほとんどは投与後1ヵ月以内に発現がみられたが, 内分泌系の副作用は比較的遅い時期に発症する傾向がみられた (Table 4)。

irAEを認めた15例のswimmer plotを示す (Figure 2)。CR症例は, 治療開始後5ヵ月後でCRが得られた。治療開始後5ヵ月でgrade 4の1型糖尿病, grade 2の甲状腺機能障害を認め, 6.5ヵ月でgrade 3の副腎障害を認

Table 1 患者風景

		全症例 29例	irAEあり 15例	irAEなし 14例	P値
年齢	65歳未満	12 (41%)	7 (47%)	5 (36%)	0.71
	65歳以上	17 (59%)	8 (53%)	9 (64%)	
性別	男性	17 (59%)	9 (60%)	8 (57%)	1
	女性	12 (41%)	6 (40%)	6 (43%)	
ECOG PS	0	10 (34%)	5 (33%)	5 (36%)	1
	≥ 1	19 (66%)	10 (67%)	9 (64%)	
転移臓器数	< 2	19 (66%)	9 (60%)	10 (71%)	0.7
	≥ 2	10 (34%)	6 (40%)	4 (29%)	
病期	Stage IV	16 (55%)	8 (53%)	8 (57%)	1
	再発	13 (45%)	7 (47%)	6 (43%)	
前治療レジメン数	2	15 (52%)	9 (60%)	6 (43%)	0.466
	> 2	14 (48%)	6 (40%)	8 (57%)	
組織型	分化型	8 (28%)	6 (40%)	2 (14%)	0.215
	未分化型	21 (72%)	9 (60%)	12 (86%)	
HER2	陰性	20 (69%)	9 (60%)	11 (79%)	0.427
	陽性	9 (31%)	6 (40%)	3 (21%)	

irAE, immune-related Adverse Events; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HER2, human epidermal growth factor receptor type2

Table 2 効果

	全症例 29例	irAEあり 15例	irAEなし 14例
最良効果 (RECIST v. 1. 1)			
CR (完全奏功)	1 (3%)	1 (7%)	0
PR (部分奏功)	1 (3%)	0	1 (7%)
SD (安定)	4 (14%)	3 (20%)	1 (7%)
PD (進行)	23 (79%)	11 (73%)	12 (86%)
奏効率 (CR+PR)	2 (7%)	1 (7%)	1 (7%)
P 値		P=1. 0	
病勢制御率 (CR+PR+SD)	6 (20%)	4 (27%)	2 (14%)
P 値		P=0. 65	

irAE, immune-related Adverse Events; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; CR, Complete Response; PR, Partial Response; SD, Stable Disease; PD, Progressive Disease

Table 3 OSに対する単変量解析

	症例数	OS	95% C. I.	P 値
年齢	65歳未満	12	10. 0	0. 598
	65歳以上	17	3. 5	
性別	男性	17	5. 0	0. 292
	女性	12	10. 0	
irAE	あり	15	12. 0	0. 164
	なし	14	3. 25	
ECOG PS	0	10	18. 0	P<0. 01
	≥ 1	19	3. 0	
転移臓器数	< 2	19	8. 0	0. 0837
	≥ 2	10	4. 0	
病期	Stage IV	16	7. 0	0. 543
	再発	13	3. 5	
組織型	分化型	8	18. 0	0. 175
	未分化型	21	5. 0	
HER2	陰性	20	4. 5	0. 508
	陽性	9	14. 0	

OS, overall survival; 95% C. I., 95% Confidence Interval; irAE, immune-related Adverse Events; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HER2, human epidermal growth factor receptor type2

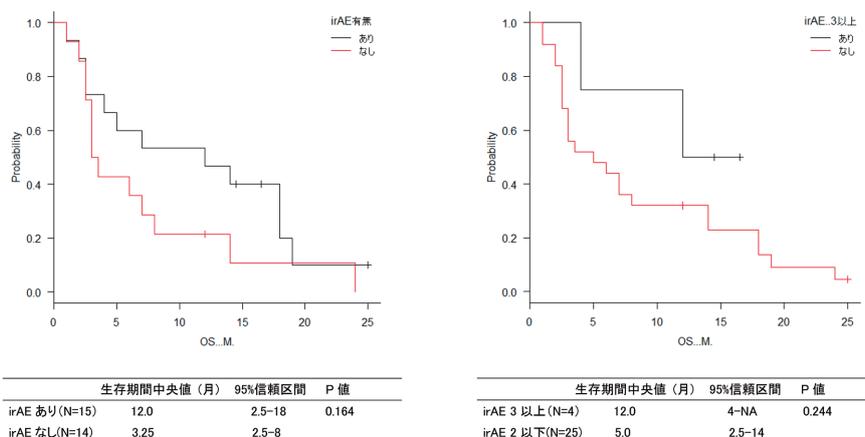


Figure 1 生存曲線

めたが、ホルモン補充療法を併用し、その後もICI治療を継続できている。同様に甲状腺機能障害・副腎障害・1型糖尿病を併発したもう1例も、治療を継続し、SDを10.5ヵ月維持することができた。肝障害の1例はステロイド治療後にnivolumabを再開し後治療も行った。もう1例はステロイド治療にて肝障害は改善したものの、その期間に原疾患の増悪を認めた。副作用によるnivolumabの中止は、この肝障害の1例と間質性肺疾患の1例 (grade 1, 原疾患の急速な増悪あり) の計2例であった。nivolumab治療を長く続けることができた症

例ではOSが長い一方で、nivolumab治療の期間が短い症例でも後治療を長く続けることができた症例も認めた。

考 察

PD-1受容体拮抗薬であるnivolumabは、2014年に悪性黒色腫に適応を得られてから、非小細胞肺癌、腎細胞癌、ホジキンリンパ腫など適応を広げてきた。切除不能進行・再発胃癌においても、ATTRACTION-2試験で有用性を認め、本邦でも3次治療として2017年9月から

Table 4 irAEの種類, 頻度, grade (CTCAE)

irAE	Any grade N (%)	Grade 3 - 4 N (%)	発現までの期間 (日)(範囲)
皮膚障害	5 (17%)	0	21 (2-126)
嘔吐	1 (3%)	0	3
下痢	1 (3%)	0	28
食欲不振	3 (10%)	0	14 (4-21)
倦怠感	2 (7%)	0	23 (4-42)
肝機能障害	2 (7%)	2 (7%)	14 (14, 14)
間質性肺疾患	1 (3%)	0	7
甲状腺機能障害	3 (10%)	0	56(28-153)
副腎障害	2 (7%)	1 (3%)	144(83-205)
1型糖尿病	2 (7%)	2 (7%)	151(149-153)

irAE, immune-related Adverse Events; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events

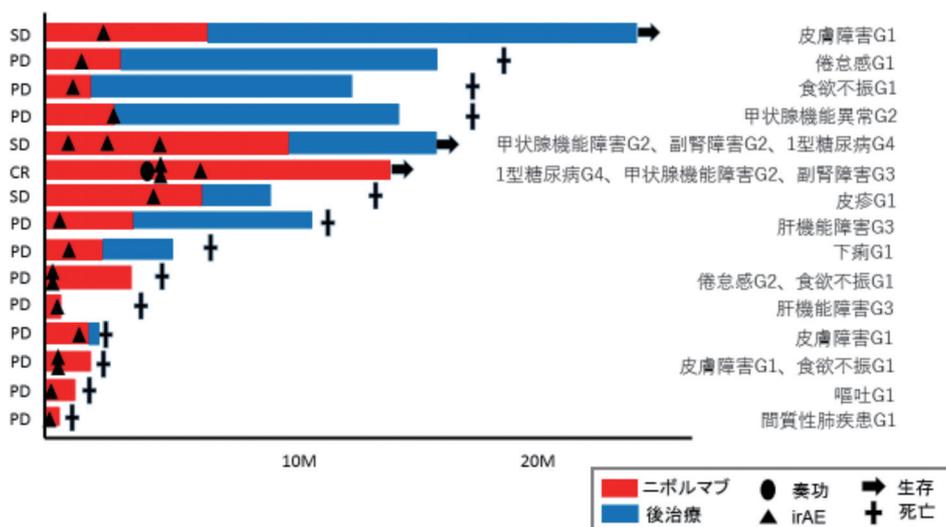


Figure 2 irAE 症例の swimmer plot

用いられている。

ATTRACTION-2試験での nivolumab の胃癌に対する奏効率と病勢制御率はそれぞれ11.2%, 40%であった。2年生存率は10.6%であるが, PR・CR 症例では2年生存率が61.3%と良好な成績を収めている⁶⁾。有効な症例には治療を長く続けることができる一方で, 無効な症例では1コースで終了することも多く, 有効な症例の患者背景やバイオマーカー等の発見が重要であると考えられる。本研究では, 奏効率は7%で, 病勢制御率は20%であった。ATTRACTION-2試験と比較しやや成績は劣っているが, 本研究の症例の中にはPS2の症例が8例含まれておりその影響が考えられる。

悪性黒色腫や非小細胞肺癌においては, PD-L1発現割合がPD-1受容体拮抗薬の有用性予測のバイオマーカーである⁷⁾ことが知られている。一方, ATTRACTION-2試験では, PD-L1発現率(1%未満/以上)でPFSとOSが比較されたが, 大きな差は認められなかった。Microsatellite instability-high (MSI-H)やEpstein-Barr Virus (EBV)陽性が, 効果予測因子となる可能性が指摘されているが, まだ明らかな結果は出ていない。

悪性黒色腫や非小細胞肺癌でirAEを認めた患者で, OSが長い傾向にあることが知られており, 今回, 胃癌でも同様の結果が得られるかを検討した。有意差は得られなかったものの, irAEを認めた群でOSが長い傾向

がみられ、今後症例を重ねることで有意な結果が得られる可能性も期待される。2020年の American Society of Clinical Oncology (ASCO) で ATTRACTION-2試験の3年間のフォローアップデータ⁸⁾が発表され、irAEの有無と予後の関係性について紹介された。このデータでも同様の結果が報告されており今回の検討結果を支持するといえる。

結 語

胃癌におけるirAEの程度は全体に軽微で1ヵ月以内に起こることが多かった。少数ではあるが、1型糖尿病、副腎障害など重篤な副作用も経験した。内分泌系のirAEはステロイドの併用で治療を継続することが可能であった。胃癌に対するnivolumab治療において、irAEと治療効果の相関性が示唆された。今後、irAEの機序の解明や臨床データの蓄積によるエビデンスの構築が望まれる。

文 献

- 1) Kang, Y. K., Boku, N., Satoh, T., Ryu, M. H., *et al.*: Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.*, **390**: 2461-71, 2017
- 2) Freeman-Keller, M., Kim, Y., Cronin, H., Richards, A., *et al.*: Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes. *Clin Cancer Res.*, **22**: 886-94, 2016
- 3) Nakamura, Y., Tanaka, R., Asami, Y., Teramoto, Y., *et al.*: Correlation between vitiligo occurrence and clinical benefit in advanced melanoma patients treated with nivolumab: A multi-institutional retrospective study. *J Dermatol.*, **44**: 117-22, 2017
- 4) Toi, Y., Sugawara, S., Kawashima, Y., Aiba, T., *et al.*: Association of Immune-Related Adverse Events with Clinical Benefit in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Nivolumab. *Oncologist.*, **23**: 1358-65, 2018
- 5) Sato, K., Akamatsu, H., Murakami, E., Sasaki, S., *et al.*: Correlation between immune-related adverse events and efficacy in non-small cell lung cancer treated with nivolumab. *Lung Cancer.*, **115**: 71-4, 2018
- 6) Chen, L. T., Satoh, T., Ryu, M. H., Chao, Y., *et al.*: A phase 3 study of nivolumab in previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ATTRACTION-2): 2-year update data. *Gastric Cancer.*, **23**: 510-9, 2020
- 7) Gettinger, S., Horn, L., Jackman, D., Spigel, D., *et al.*: Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study. *J Clin Oncol.*, **36**: 1675-84, 2018
- 8) Chen, L-T., Kang, Y-K., Satoh, T., Chao, Y., *et al.*: A phase III study of nivolumab (Nivo) in previously treated advanced gastric or gastric esophageal junction (G/GEJ) cancer (ATTRACTION-2): Three-year update data. *Journal of Clinical Oncology.*, **38**: 383, 2020

Correlation between effects of checkpoint inhibitors and immune-related adverse events in patients with gastric cancer

Shohei Fujii^{1,2)}, Fumika Nakamura²⁾, Yasushi Sato²⁾, Kazuhiro Kishi³⁾, Sumiko Yoshida⁴⁾, Yasuhiro Mitsui²⁾, Yasuteru Fujino²⁾, Shinji Kitamura²⁾, Koichi Okamoto²⁾, Hiroshi Miyamoto²⁾, Naoki Muguruma²⁾, and Tetsuji Takayama²⁾

¹⁾Post-graduate Education Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

²⁾Department of Gastroenterology and Oncology, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

³⁾Department of Internal Medicine, Tokushima municipal hospital, Tokushima, Japan

⁴⁾Department of Hematology, Endocrinology and Metabolism, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Recently, immune checkpoint inhibitors (ICI) have been approved for use in advanced gastric cancer (AGC) based on the positive results of ATTRACTION-2 trial in Japan. There has been accumulating evidence that the development of immune-related adverse events (irAE) may be associated with a response to ICI therapy, particularly in lung cancer, although little is known about these correlations in gastrointestinal cancer. To investigate the efficacy and irAE of ICI treatment and their correlation in AGC, we retrospectively examined 29 patients with AGC who received nivolumab therapy in our departments. Among them, 15 patients (52%) developed irAEs including 4 patients (14%) for grade 3 irAEs; liver dysfunction (n=2), type 1 diabetes mellitus (n=2) and adrenal insufficiency (n=1). The median overall survival was 12.0 months in the irAE group and 3.25 months in the non-irAE group (p=0.164), which suggested the relationship between the effects and irAEs in ICI treatment of AGC. Further research is required to understand the implications of irAE characteristics on ICI response in GCA patients.

Key words: Immune-checkpoint inhibitors, Gastric cancer, Immune-related adverse events, Nivolumab

症例報告

慢性骨髄性白血病慢性期治療中に発症した原発性乳癌の1例

久保尊子¹⁾, 法村尚子¹⁾, 坂本晋一¹⁾, 監崎孝一郎¹⁾, 三浦一真¹⁾, 荻野哲朗²⁾

¹⁾高松赤十字病院胸部・乳腺外科

²⁾同 病理科部

(令和2年3月30日受付) (令和2年5月7日受理)

症例は40歳代, 女性。健診時の血液検査値異常にて近医より当院血液内科に紹介され, 慢性骨髄性白血病 (CML) 慢性期と診断, ニロチニブの内服を開始していた。内服開始4ヵ月後に, 右乳房の腫脹, 痛みを主訴に近医を受診し, 乳癌が疑われ当科に紹介された。細胞診および針生検で浸潤性乳管癌, cT2N1M0 Stage II B, ER-/PgR-/HER2-と診断し, 術前化学療法を施行した。化学療法にて効果判定 RECIST PR (Partial Response) を得られたため右乳頭乳輪温存乳房全切除術+腋窩郭清を施行し, ypT1N1M0 Stage II Aであった。現在, 再発所見は認めていない。

本症例は乳癌とCMLの悪性腫瘍併存症例であった。乳癌術前化学療法とCML慢性期に対する分子標的薬の併用治療を施行し, 特記すべき有害事象を認めず手術療法に移行できた症例を経験したため報告する。

はじめに

白血病患者は年々増加傾向にあるものの日本ではさほど罹患率の高い悪性腫瘍ではない。その中でも慢性骨髄性白血病 (CML) の新規罹患率は1年間に100万当たり7~10人程度である^{1,2)}。また, CML治療中に乳癌を発症するものはまれで, 報告もほとんどない。今回われわれはCML慢性期治療中に発見された右乳癌・腋窩リンパ節転移症例に対し, 術前化学療法および手術療法を施行した症例を経験したので報告する。

症 例

患者: 40歳代, 女性

主訴: 右乳房の腫脹, 痛み

現病歴: 近医で施行した健診で白血球高値, 幼若細胞の出現を指摘され白血病が疑われ, 精査目的に当院血液内科に紹介された。血液検査および骨髄検査にてCML慢性期と診断され, ニロチニブの内服を開始した。内服開始4ヵ月後に右乳房の腫脹, 痛みを主訴に近医を受診し, 乳癌が疑われ当科に紹介された。

既往歴および手術歴: 帝王切開

生活歴: 喫煙歴なし, 飲酒歴なし

現症: 身長159cm, 体重52kg

右乳房ACE領域に4cm大の硬いしこりと腫大した右腋窩リンパ節を数個触知した。可動性は良好で, 皮膚変化も認めなかった。

血液検査結果: WBC5830/ μ l (Neu65.9%, Lym24.9%, Mon4.8%, Eos3.9%, Bas0.5%), Hb12.4g/dl, Plt26.4万/ μ l, MajorBCR IS0.0919%, BCR-ABL1 (FISH) 0.0%マンモグラフィー所見 (Fig. 1): 右乳房CA領域に多形性石灰化を区域性に認め, カテゴリー5と診断した。

乳腺エコー所見 (Fig. 2 A, 2 B): 右乳房C区域にhaloを伴う境界不明瞭な9mm大の腫瘤影を認めた。この腫瘤に連続して乳頭近傍まで斑状の低エコー域が広がり, 内部に点状高エコーを認めた。右腋窩リンパ節は累々と腫大を認めた。

CT所見 (Fig. 3 A): 右乳腺C領域を中心に造影増強効果が強い領域を認めた。右腋窩リンパ節は多数腫大あり。鎖骨上窩, 胸骨傍リンパ節に有意なリンパ節腫大は認めなかった。遠隔転移も明らかではなかった。

MRI所見: Category6

右乳房AC領域に35mmのmassあり。不整形, not-circumscribed, heterogeneous, fast/washout。

所見より浸潤性乳管癌が疑われた。皮膚胸筋浸潤は認めなかった。

細胞診および針生検病理所見 (Fig. 4) : 右乳房腫瘤部の針生検にて浸潤性乳管癌, ER-/PgR-/HER2-と診断した。細胞診にて右腋窩リンパ節転移陽性であった。

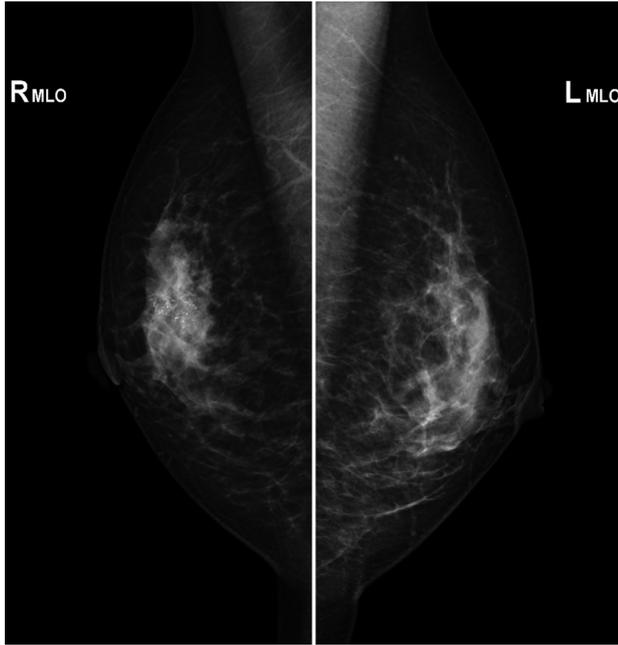


Fig. 1 マンモグラフィー, MLO
右乳腺の伸展は不良で, M 領域に多形性石灰化を区域性に認める。カテゴリ-5と判断した。

以上の所見より, cT2N1M0 Stage IIBと診断した。乳房温存手術を希望され, まず術前化学療法を施行する運びとなった。

術前化学療法として EC 療法 (Epirubicin 90mg/m² + cyclophosphamide 600mg/m², 3週間毎) を4コース施行後, DOC 療法 (Docetaxel 75mg/m², 3週間毎) を4コース施行した。効果判定 CT (Fig. 3B) で PR (ycT 1N1M0 Stage II A) を得られたため, 右乳頭乳輪皮膚温存乳房全切除術+腋窩郭清を施行した。

手術所見: 手術は全身麻酔下に仰臥位にて開始した。50万倍ボスミン生食を右乳房皮下全体に200ml 注入し, 右乳頭乳輪皮膚温存乳房全切除術+腋窩郭清 (Level II) を施行した。術中迅速で乳頭側断端を提出し, 浸潤陰性を確認した。右腋窩および前胸部に10Fr. JVAC ドレインを1本ずつ留置し, 手術を終了した。手術時間は2時間37分, 出血量は60ml (50万倍ボスミン生食含む) であった。

病理学的組織所見: 組織型 Invasive ductal carcinoma
腫瘍の大きさ 浸潤径切片上 9mm+乳管内進展 推計 32mm

リンパ節転移 腋窩リンパ節 (2/8)

断端 陰性

脈管侵襲の有無 化学療法後 Ly0, V0

浸潤癌の組織学的波及度 化学療法後 乳腺外脂肪に及ぶ f

病理学的グレード分類 適用困難

組織学的治療効果 Grade2 かなり有効 2b) 極めて

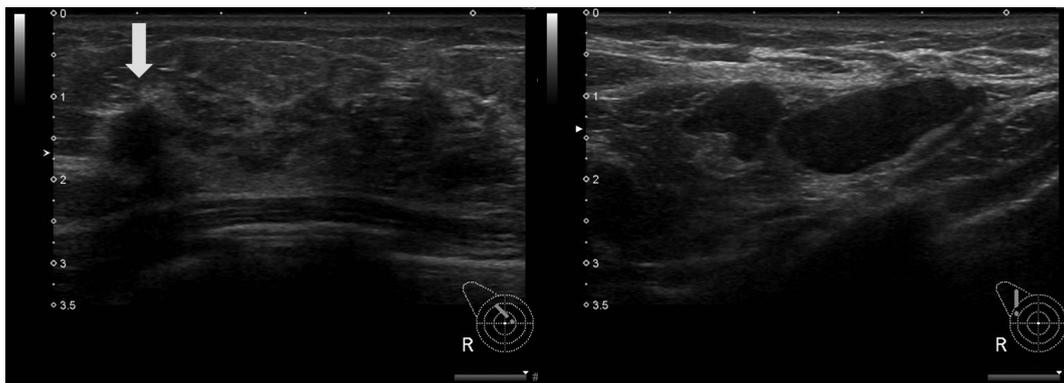


Fig.2A

Fig.2B

Fig. 2 乳腺エコー
A: 乳腺腫瘍部のエコーを示す。矢印 (→) は右乳房 C 区域の halo を伴う境界不明瞭な 9mm 大の腫瘍影を示す。この腫瘍に連続して乳頭近傍まで斑状の低エコー域が広がり, 内部に点状高エコーを認めた。
B: 右腋窩リンパ節は累々と腫大を認め, リンパ門は消失していた。

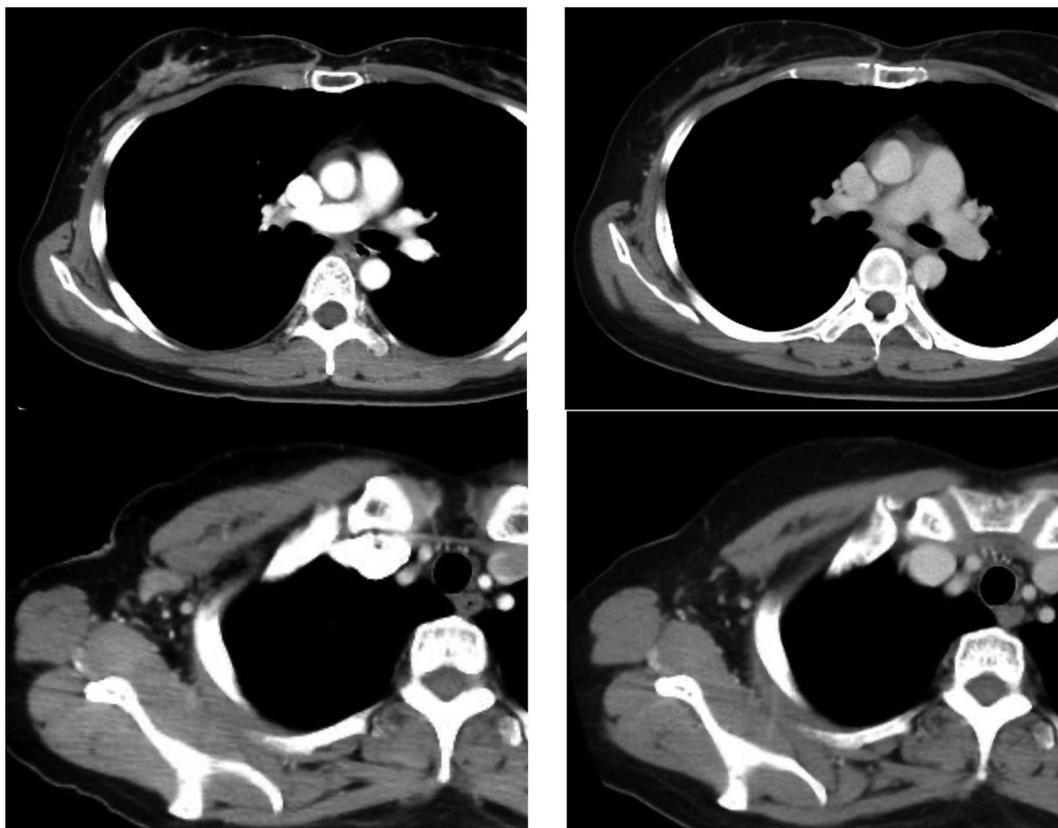


Fig.3A

Fig.3B

Fig. 3 胸部CT

A：化学療法前CTを示す。右乳房C領域の腫瘍は造影増強効果を認め、乳頭近傍まで腫瘍の浸潤が疑われた。右腋窩リンパ節は腫大し、長径2cm程度のリンパ節も散見された。

B：化学療法後CTを示す。右乳房の腫瘍ははっきりと認識できなくなり、造影増強効果もほとんど認めない。右腋窩リンパ節は著明に縮小したが、リンパ節腫大は軽度認めた。

高度の効果 完全奏功 (Grade3) に非常に近い効果があるが、ごく少量の浸潤癌細胞が残存していた。

以上より、ypT1bN1M0 Stage II A と考えられた。

術後経過：麻酔からの覚醒も良好であった。術後4日目にドレーンを抜去し、5日目に退院の運びとなった。術後4ヵ月で再発所見は認めていない。

考 察

CML 治療中および治療後の症例において乳房腫瘍を認めた場合、CML の急性転化を疑い、髄外病変の出現を考慮するが、本症例の乳房腫瘍は原発性乳癌であり悪性腫瘍の併存症例であった。本症例において、CML はニロチニブ内服で分子遺伝学的大奏功 (Molecular Major Response: MMR) を得られており、副作用の出現もほ

とんど認めていなかった。当科初診時の診断では cT2N1M0 Stage II B と進行乳癌であり、年齢や全身状態を考慮しても乳癌化学療法の回避は困難であると考えられた。乳癌化学療法と CML に対する分子標的薬の併用治療は本邦ではほとんど報告されていないものの、本症例には CML の治療継続が必要と考えられた。化学療法と分子標的薬の併用治療に伴う重度の骨髄抑制、肝障害といった有害事象の発現が危惧され、併用治療期間の短縮が望まれた。分子遺伝学的大奏功を認めていた本症例では、dose-dense 化学療法に併用する G-CSF 製剤は使用可能と考えられたものの、G-CSF 製剤使用による芽球の増加といった重大な副作用報告もあり^{3,4)}、CML の再燃に対する影響が懸念され、化学療法は G-CSF 製剤を使用せず3週毎に施行する運びとなった。本症例では EC 療法、DOC 療法ともに grade3 の好中球減少を認め

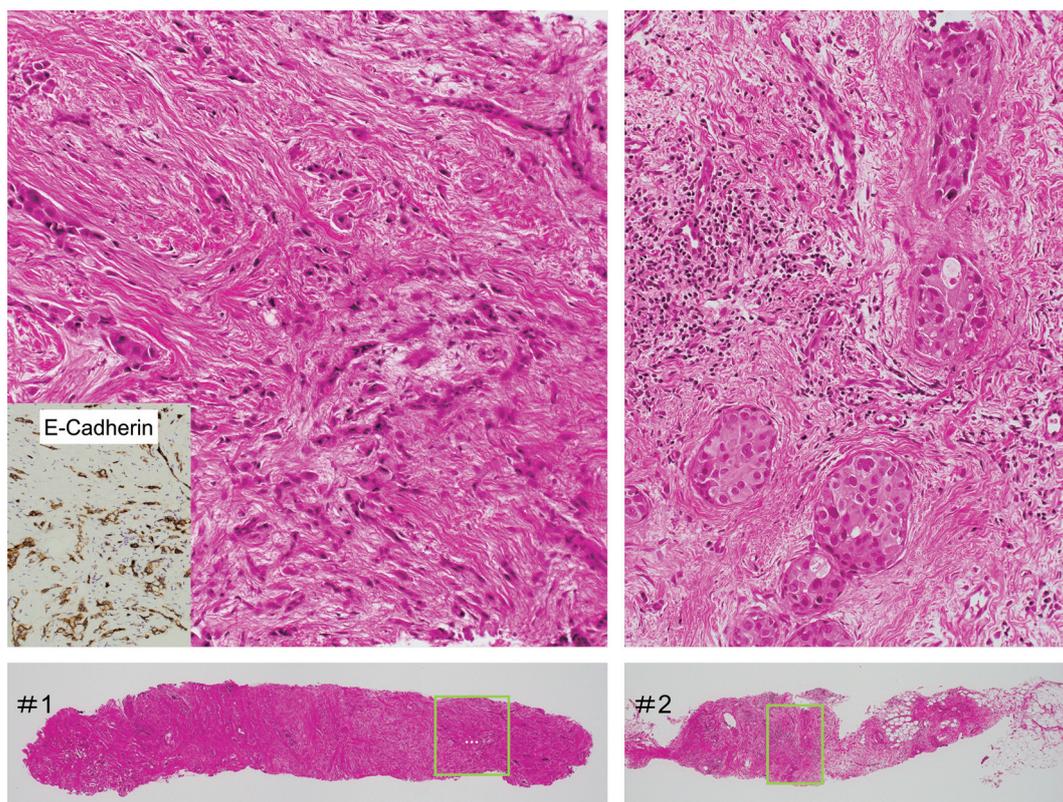


Fig. 4 針生検病理組織

化学療法前に採取した針生検病理像を示す。線維性結合組織を背景に乳管内での核の腫大を示す大小の異型細胞が孤在性や索状、小集塊を形成して増殖する像を認める。E-cadherin 陽性で、浸潤性乳管癌と考えられる像を呈している。

るとどまり、減量することなく術前化学療法を完遂することができた。

本症例では、アンストラサイクリンに加えタキサンを含む標準的な術前化学療法を施行したが、pCR (pathological Complete Response) は得られなかった。最新の乳癌診療ガイドラインに基づく、HER2陰性症例では術後にカペシタビンの追加により有害事象は増加するものの予後が改善する可能性が示唆されている⁵⁾。しかし、術後補助療法としてのカペシタビン療法は現在保険適用外であり、CML 治療も今後継続していくことを考慮し、乳癌に関しては慎重な経過観察を行っていく方針となった。

近年、基礎研究によりトリプルネガティブ乳癌は遺伝子プロファイルにより少なくとも6種類のサブタイプに分類できることが示された⁶⁾。乳癌培養細胞を用いた実験では、その中のMサブタイプにおいてSrc阻害薬であるダサチニブに高い抗腫瘍効果が認められた。しかし、トリプルネガティブ乳癌に対し単剤として投与され

た phase II 臨床試験では抗腫瘍効果が確認されたものの、極めて低い奏効率を得ているに過ぎない。今後、ダサチニブと他剤の併用療法や、サブタイプを分類した上での単剤投与試験など検討は必要かと考慮されるが、現時点で治療効果は未知数である⁷⁾。トリプルネガティブ乳癌は治療選択肢が限られるため、本症例のようなCML併存乳癌では、乳癌再発時にCML慢性期治療薬としてニロチニブからダサチニブへの変更は乳癌治療の選択肢となる可能性も考慮される。

結 語

われわれは乳癌とCMLの悪性腫瘍併存症例に対し、乳癌術前化学療法とCML慢性期に対する分子標的薬の併用治療を施行し、特記すべき有害事象を認めず手術療法に移行できた症例を経験した。悪性腫瘍の罹患率上昇に伴い、種々の悪性腫瘍に対し、さまざまな治療薬が承認される中で、今後未経験の併用治療は増加していくも

のと考えられる。診療科間の連携を深め、状況に応じた対応が必要と考える。

文 献

- 1) 国立がん研究センターがん対策情報センター：厚生労働省委託事業「希少がん対策推進事業」希少がん対策ワークショップ報告書. 2014年3月
- 2) Tamaki, T., Dong, Y., Ohno, Y., Sobue, T., *et al.*: The burden of rare cancer in Japan: application of the RARECARE definition. *Cancer Epidemiol*, **38**(5): 490-495, 2014
- 3) Baer, M. R., Bernstein, S. H., Brunetto, V. L., Heinonen, K., *et al.*: Biological effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients with untreated acute myeloid leukemia. *Blood*, **87**: 1484-94, 1996
- 4) 日本癌治療学会：G-CSF 適正使用ガイドライン2013年度版 Ver.5
- 5) 日本乳癌学会：乳癌診療ガイドライン2018年度版 追補2019
- 6) Lehmann, B. D., Bauer, J. A., Chen, X., Sanders, M. E., *et al.*: Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*, **121**: 2750-2767, 2011
- 7) 紅林淳一：トリプルネガティブ乳癌の治療戦略. 内分泌甲状腺外会誌, **29**: 293-297, 2012

A case of primary breast cancer with chronic phase chronic myelogenous leukemia

Takako Kubo¹⁾, Shoko Norimura¹⁾, Shinichi Sakamoto¹⁾, Koichiro Kenzaki¹⁾, Kazumasa Miura¹⁾, and Tetsuro Ogino²⁾

¹⁾*Department of Thoracic and Breast Surgery, Takamatsu Red Cross Hospital, Kagawa, Japan*

²⁾*Department of Pathology, Takamatsu Red Cross Hospital, Kagawa, Japan*

SUMMARY

A female patient in her 40s was admitted because of right breast swelling and pain. She had been taking Nilotinib (a molecular targeted drug) for 4 months as treatment for chronic-phase chronic myelogenous leukemia. She was diagnosed with advanced breast cancer by cytology and histological examinations. She received neoadjuvant chemotherapy and had obtained a partial response. She then underwent a nipple-sparing mastectomy and axillary lymph node dissection.

Therefore, in this patient, breast cancer and chronic myelogenous leukemia coexisted. Chemotherapy for breast cancer and a molecular targeted drug for chronic-phase chronic myelogenous leukemia were administered concurrently.

Key words : chronic-phase chronic myelogenous leukemia, nipple-sparing mastectomy, a molecular targeted drug

症例報告

腋窩副乳発生と考えられる若年性線維腺腫の1例

笹 聡一郎¹⁾, 井上 寛章¹⁾, 奥村 和正¹⁾, 青山 万理子¹⁾, 乾 友浩¹⁾,
鳥羽 博明¹⁾, 吉田 卓弘¹⁾, 坂東 良美²⁾, 丹黒 章¹⁾

¹⁾徳島大学大学院医歯薬研究部胸部・内分泌・腫瘍外科

²⁾徳島大学病院病理部

(令和2年5月8日受付) (令和2年6月15日受理)

症例は20歳, 女性。以前より左腋窩腫瘍を自覚, 増大傾向にあるとのことで前医を受診した。超音波検査にて左腋窩に71×51mm 大の境界明瞭な腫瘍を認め, 良性腫瘍を疑ったが腋窩リンパ節転移や副乳癌を否定できなかった。穿刺吸引細胞診の所見からは線維腺腫または葉状腫瘍が疑われた。針生検では線維腺腫の診断であったが, 腋窩にある点, サイズが大きく葉状腫瘍など他疾患も鑑別に挙げられる点から, 腫瘍摘出による確定診断を行った。摘出標本の病理組織診断結果は若年性線維腺腫であった。今回腋窩副乳発生と考えられる若年性線維腺腫の1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

副乳とは本来の乳房以外の胸壁, 腋窩などに皮下腫瘍を作り, 組織学的には年齢ないし性周期性相当の乳腺組織と類似するものと定義されており, 女性の1~6%に認められる。^{1,2)}

特に腋窩副乳は, 胎生期の乳腺が腋窩部に遺残したものであるが, 表皮に乳頭や乳輪を有しない場合, 臨床的に鑑別は困難である。今回われわれは左腋窩に発生し, 副乳発生と考えられた線維腺腫の1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 20歳, 女性

主訴: 左腋窩腫瘍

現病歴: 数年前より左腋窩腫瘍を自覚しており, 徐々に増大傾向であることから近医を受診した。超音波検査では左腋窩に71×51mm 大の境界明瞭な低エコー腫瘍を認

め, 穿刺吸引細胞診で線維腺腫または葉状腫瘍疑いと診断され, 精査加療目的に当科へ紹介となった。

既往歴, 家族歴: 特記事項なし

乳房超音波検査: 左腋窩に83×58×45mm 大の境界明瞭平滑で内部構造がやや不均一な低エコー腫瘍を認めた。

(Fig. 1) その他乳房内には明らかな異常所見は認めなかった。

胸部造影CT: 左腋窩部に75×44mm 大の均一に造影される限局性の楕円形腫瘍を認める。腋窩静脈を圧排しているが, 周囲への浸潤所見は認めなかった。左腋窩腫瘍の皮膚近接部では皮膚肥厚を認めており, 対側腋窩にも同様の構造物を認めており, 腋窩副乳が疑われた。

(Fig. 2)

穿刺吸引細胞診: 二相性の保たれた乳管上皮細胞の集塊が多数出現しており, 腋窩部に発生したものと考慮すると, 副乳から発生した線維腺腫や葉状腫瘍が鑑別に挙げられた。

針生検: 腋窩部腫瘍の鑑別診断に, 良性であれば線維腺腫や葉状腫瘍(良性)が挙げられ, 悪性であれば葉状腫瘍(悪性)や乳癌の腋窩リンパ節が挙げられ, 悪性であれば, 腫瘍とその周囲を含めた切除が必要であることから, 確定診断目的に針生検まで行った。針生検の結果, 少量の乳腺周囲に間質の増生を伴う病変を認めており, 腺管構造に異型はなく, 明らかな葉状構造も認めていないことから, 線維腺腫と考えられたが, 葉状腫瘍の可能性も否定はできない所見であった。(Fig. 3-①)

方針: 腫瘍は前医受診時よりさらに増大傾向にあり, 腫瘍摘出術を行う方針とした。

手術: 左腋窩腫瘍摘出術を行った。

病理組織診断: 二相性の保たれた乳管組織および周囲間

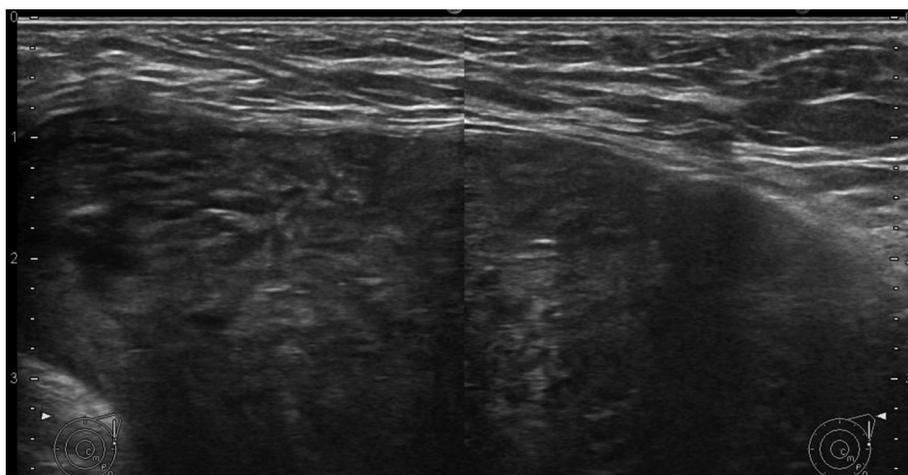


Fig. 1 乳房超音波検査：左腋窩に83×58×45mm 大の境界明瞭平滑で内部構造がやや不均一な低エコー腫瘍を認める。

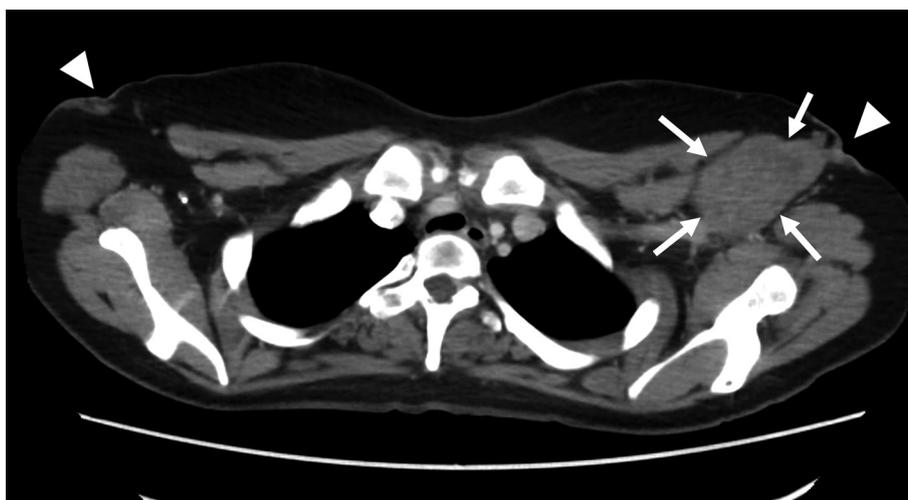


Fig. 2 胸部造影CT画像：左腋窩部に75×44mm 大の均一に造影される限局性の楕円形腫瘍を認める(→)。腋窩静脈を圧排しているが、周囲への浸潤所見は認めなかった。左腋窩腫瘍の皮膚近接部では皮膚肥厚を認めており、対側腋窩にも同様の構造物を認めており、腋窩副乳が疑われた(▽)。

質成分の増生からなる結節形成を認め、乳管組織は管状分子状、乳腺小葉構造をとって増殖している。細胞密度の増加や異型性は目立たず明らかな葉状構造は認めていないことから若年性線維腺腫と診断した。(Fig. 3-②③)

考 察

副乳は発生学的には胎生期に発生した乳腺が退化せずに遺残したものであり、非常にまれではあるが、頭や顔、

耳、頸、上肢などに発生することもあり、それらを一括して異所性乳腺として扱うことが多い。³⁾その異所性乳腺から乳癌や良性腫瘍が発生することがまれにある。今回、腋窩副乳発生と考えられ、増大傾向を認めた腋窩部腫瘍の1例を経験した。

増大傾向を伴う腋窩部腫瘍に対して行った細胞診で腺管上皮細胞が認められた場合、乳癌の腋窩リンパ節転移を含め、他疾患との鑑別を要するため診断に難渋する。⁴⁾

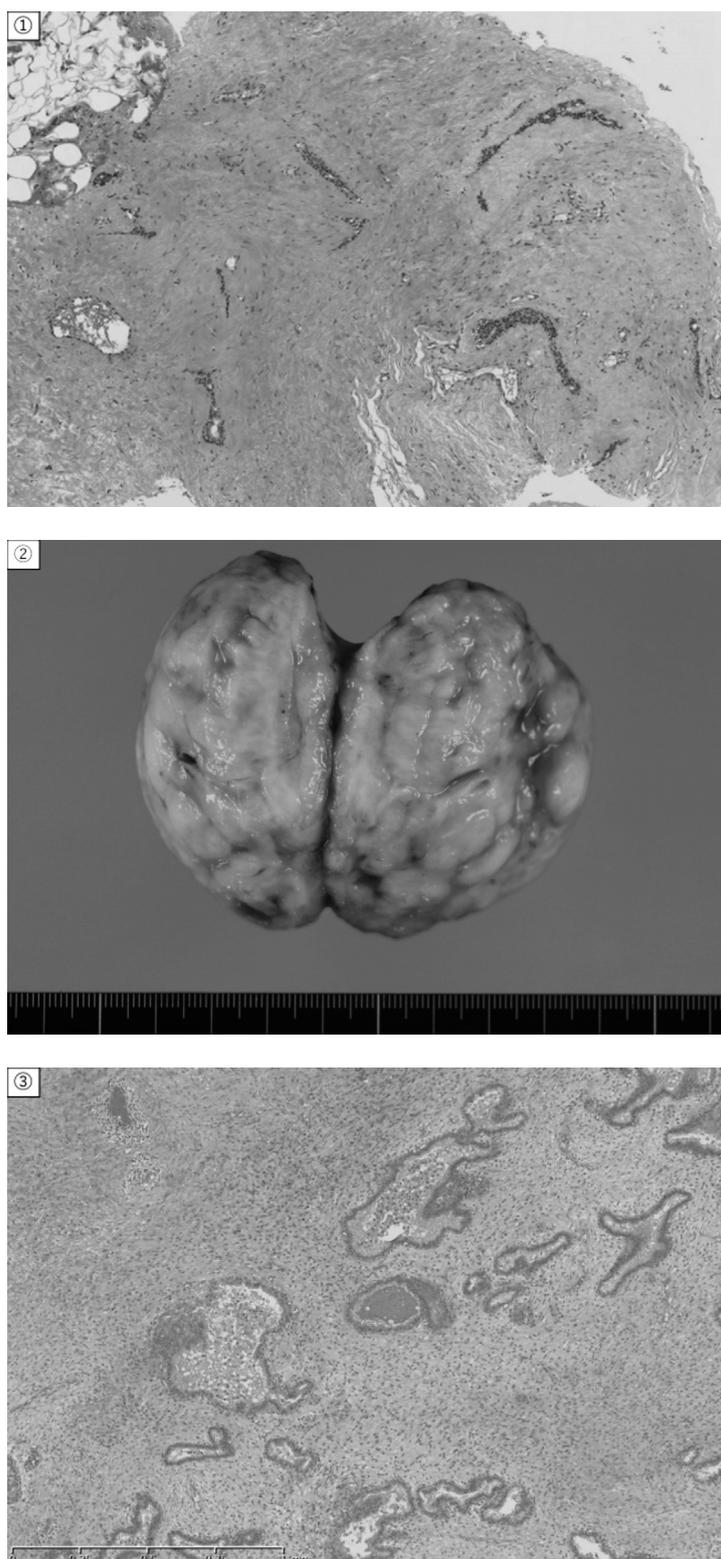


Fig. 3 ① 針生検標本病理組織診断：線維腺腫疑い
 ②③ 手術標本病理組織診断：分葉状腫瘤で剖面は白色均一，二相性の保たれた乳管組織および周囲間質成分の増生からなる結節形成を認め，乳管組織は枝分かれした管状構造をとって増殖している。間質細胞の密度の増加や異型性は目立たず明らかな葉状構造は認めないことから若年性線維腺腫と診断した。

Andrade らによると、腋窩部腫瘍31例の検討では乳癌など悪性腫瘍の腋窩リンパ節転移が16例と最も多く、それに続いて副乳発生腫瘍が6例（線維腺腫2例、乳腺症4例）、反応性リンパ節炎が4例であったと報告している。⁵⁾

腋窩副乳から発生した線維腺腫は極めてまれであり、医中誌 Web で「副乳」「線維腺腫」をキーワードにすべての期間で会議録を除いて検索し、われわれが調べ得た中においては自験例を含めて13例の報告があった。（Table 1）

すべて女性に発症しており、発症時平均年齢は35歳であった。部位は右：左 = 6：7 とほぼ同頻度で、腫瘍の大きさは平均30mm であり、自験例は本邦報告例の中では最も若年かつ最大であった。1症例を除いて腫瘍摘出が行われており、腫瘍摘出を行った症例においては、いずれの症例においても確定診断を目的に摘出術が選択されていた。乳癌の腋窩リンパ節転移を疑って摘出した症例も3例含まれており、日常診療において画像所見に加え細胞診や針生検を併用した上でも腋窩腫瘍における診断の難しさが伺えた。

通常、線維腺腫であれば腫瘍摘出を、葉状腫瘍であれば切除マージンを確保した完全切除を必要とする。本症例では腋窩副乳から発生した腫瘍と考えていたことから、術式決定のために針生検まで行った。針生検を行った上でもなお葉状腫瘍の可能性は完全には否定できなかったが、術後病理診断結果でも若年性線維腺腫の診断であっ

た。腫瘍の局在に加え画像上明らかに通常乳腺との連続性がなかったこと、CT 上対側腋窩に副乳と思われる構造物があることも考慮して腋窩副乳から発生した線維腺腫の診断とした。

結 語

腋窩副乳発生と考えられた若年性線維腺腫の1例を経験した。画像所見、細胞診や組織診の結果も、良悪性だけでなく腫瘍の由来や発生機序なども総合的に考慮して的確な診断を行い、最適な治療法を選択することが肝要であると考えられた。

本論文の要旨は、第16回乳癌学会中国四国地方会（2019/9/14, 15 鳥根）で発表した。

利益相反：なし

文 献

- 1) 日本乳癌学会編：臨床・病理 乳癌取り扱い規約、第18版、金原出版、東京、2018
- 2) 秋田恵一、佐藤達夫：乳房の発生と分化、武谷雄二/編、乳房とその疾患 新女性医学大系20、中山書店、東京、1999、p11-15
- 3) 弥生恵司：異所性乳癌、乳癌の臨、3：239-250、1988
- 4) 和田幸之、大崎昭彦、松浦一生、大下純子 他：副

Table 1

症例	著者	報告年	年齢	性別	部位	大きさ (mm)	術前診断方法	術前診断	治療	術後診断
1	市田 ⁶⁾	1995	35	女	左	35	細胞診	乳癌の腋窩リンパ節転移	摘出	線維腺腫
2	鐵原 ⁷⁾	1999	48	女	右	20	細胞診	良性腫瘍	摘出	線維腺腫
3	青山 ⁸⁾	2000	36	女	左	40	細胞診	線維腺腫	NA	-
4	山口 ⁹⁾	2003	31	女	左	35	細胞診	良性腫瘍	摘出	線維腺腫
5	太平 ¹⁰⁾	2003	37	女	右	10	針生検	線維腺腫	摘出	線維腺腫
6	脇坂 ¹¹⁾	2004	23	女	左	15	NA	良性腫瘍	摘出	線維腺腫
7	和田 ¹²⁾	2005	28	女	左	23	細胞診	線維腺腫または転移性腫瘍疑い	摘出	線維腺腫
8	山本 ¹³⁾	2006	20	女	左	40	NA	良性腫瘍	摘出	線維腺腫
9	玉置 ¹⁴⁾	2007	39	女	右	13	細胞診	線維腺腫	摘出	線維腺腫
10	野上 ¹⁵⁾	2011	42	女	右	38	細胞診、針生検	線維腺腫または転移性腫瘍疑い	摘出	線維腺腫
11	松田 ¹⁶⁾	2013	44	女	右	15	細胞診	良性腫瘍疑い	摘出	線維腺腫
12	大澤 ¹⁷⁾	2013	52	女	右	30	NA	良性腫瘍疑い	摘出	線維腺腫
13	自験例	2020	20	女	左	83	細胞診、針生検	線維腺腫または葉状腫瘍疑い	摘出	線維腺腫

- 乳に発生した線維腺腫の1例. 乳癌の臨, 20 : 389-392, 2005
- 5) de Andrade, J. M., Marana, H. R., Sarmiento Filho, J. M., Murta, E. F., *et al.* : Differential diagnosis of axillary masses. Tumori, 82(6) : 596-599, 1996
- 6) 市田起代子, 曾根育美, 松田実, 倉田明彦 : 腋窩副乳に発生した線維腺腫の1例. 日臨細胞会誌, 34(3) : 583-584, 1995
- 7) 鐵原拓雄, 広川満良, 有光佳苗, 園尾博司 : 腋窩副乳に発生した線維腺腫の細胞診. 日臨細胞会誌, 38(2) : 148-150, 1999
- 8) 青山久美子, 外山千恵美, 松下良裕, 清野徳彦 他 : 腋窩副乳に発生した線維腺腫の1例. 浜松赤十字病医誌, 1(1) : 98-100, 2000
- 9) 山口佳子, 齋藤武郎, 縁川真一 : 腋窩副乳に発生した線維腺腫の1例. 日臨細胞会誌, 42(3) : 254-255, 2003
- 10) 太平周作, 長谷川洋, 小木曾清二, 坂本英至 他 : 両側腋窩副乳に同時に認められた乳癌および線維腺腫の1例. 日臨外会誌, 64(1) : 46-50, 2003
- 11) 脇坂ちひろ, 飯富深雪 : 腋窩の副乳に発生した線維腺腫の1例. 臨皮, 58(11) : 975-978, 2004
- 12) 和田幸之, 大崎昭彦, 松浦一生, 大下純子 他 : 副乳に発生した線維腺腫の1例. 乳癌の臨, 20(5) : 389-392, 2005
- 13) 山本純照, 多田百合恵, 飯岡弘至, 宮川幸子 : 腋窩副乳に発生した線維腺腫の1例. 臨皮, 60(9) : 818-820, 2006
- 14) 玉置剛司, 尾浦正二, 吉増達也, 太田文典 : 穿刺吸引細胞診が診断に有用であった腋窩副乳に発生した線維腺腫の1例. 外科, 69(11) : 1345-1348, 2007
- 15) 野上智弘, 枝園忠彦, 池田宏国, 増田紘子 : 乳房および同側腋窩副乳に同時発生した線維腺腫の1例. 日臨外会誌, 72(3) : 601-603, 2011
- 16) 松田佳也, 北田正博, 佐藤一博, 林諭史 他 : 腋窩副乳原発線維腺腫の1例. 外科, 75(3) : 307-310, 2013
- 17) 大澤学, 爲政大幾, 岡本祐之 : 副乳に発生した乳腺線維腺腫. 皮の科, 12(5) : 336-338, 2013

A case of juvenile fibroadenoma arising from axillary accessory mammary gland

Soichiro Sasa¹⁾, Hiroaki Inoue¹⁾, Kazumasa Okumura¹⁾, Mariko Aoyama¹⁾, Tomohiro Inui¹⁾, Hiroaki Toba¹⁾, Takahiro Yoshida¹⁾, Yoshimi Bando²⁾, and Akira Tangoku¹⁾

¹⁾*Department of Thoracic, Endocrine Surgery and Oncology Institute of Biomedical Science, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of pathology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

A case is 20 years old woman. She had previously noticed a mass in the left axilla. The mass grew, so she went to the hospital. Ultrasonography revealed a 71 × 51 mm well-defined tumor in the left axilla. We suspected a benign tumor but could not rule out axillary lymph node metastasis or accessory breast cancer. The findings of fine needle aspiration cytology suggested fibroadenoma or phyllodes tumor. Although we diagnosed fibroadenoma by needle biopsy, a definitive diagnosis was made by tumor resection because it is located in the axilla and large in size, and other diseases such as phyllodes tumors can be distinguished. The histopathological diagnosis of the excised specimen was juvenile fibroadenoma. We report a case of juvenile fibroadenoma arising from the axillary accessory mammary gland.

Key words : Juvenile fibroadenoma, Axillary accessory mammary gland, Axillary tumor

症例報告 (第23回若手奨励賞受賞論文)

重症外傷の認識が遅れ、やむを得ず救急外来で緊急開腹術を行い救命に至った1例

山本真弘¹⁾, 中野勇希²⁾, 川下陽一郎³⁾, 荒瀬美晴²⁾, 湯浅志乃²⁾, 太田昇吾³⁾, 山田亮³⁾, 藤木和也³⁾, 乾友浩³⁾, 小原史衣³⁾, 住友弘幸³⁾, 森勇人³⁾, 四方祐子³⁾, 近清素也³⁾, 東島潤³⁾, 大村健史³⁾, 広瀬敏幸³⁾, 倉立真志³⁾, 八木淑之³⁾

¹⁾徳島県立中央病院医学教育センター

²⁾同 救急科

³⁾同 外科

(令和2年5月25日受付) (令和2年6月18日受理)

はじめに

2002年に本邦の防ぎ得た外傷死 (Preventable Trauma Death: PTD) の割合が4割近く存在すると報告された¹⁾。以降, PTD回避を目的として外傷初期診療ガイドラインの作成と普及が進んでいる。当院でも, 外傷チームの結成や大量輸血プロトコルの整備を行っている。

しかし, 重症外傷であるという認識が遅れば, 指揮命令系統が確立されず, 迅速かつ確かな治療は提供できない²⁾。

症 例

症例: 81歳 男性

既往歴: 心筋梗塞 脳梗塞 胆嚢結石

家族歴: 特記事項なし

現病歴: X月Y日, 午前2時頃転倒し左脇腹を打撲した。午前6時29分, 左側腹部痛が増悪したため家人より救急要請となった。

救急隊現場到着時の所見: 6時38分, 意識レベルJCS 1桁, 脈拍 85回/分, 血圧 77/53mmHg, SpO₂ 95% (室内気), 呼吸数 24回/分であり, ショックバイタルをきたし

ていた。目撃情報はなく, 左側腹部の痛みよりも便意の方を強く訴えていた。

当院到着後の経過: 7時29分当院に到着, GCS E4V4M6, 脈拍 84回/分, 血圧 57/38mmHg, SpO₂ 96% (室内気), 呼吸数24回/分。

医師1名と看護師1名が初療に当たった。「浣腸してくれ」と頻回に訴えるなど軽度不穏状態であったため, 20分経過して静脈路確保ができ, 生理食塩水の全開投与を開始した。その後, 初療に当たっていた医師とは別の医師が超音波検査 (focused assessment with sonography for trauma: FAST) にて膀胱直腸窩に液体貯留を認めた。8時15分, 胸腹部骨盤造影CTを施行し, 8時30分に救急初療室に入室した。その後当直帯医師から日勤帯医師へと引き継ぎが行われ, 8時55分にCT所見から脾損傷を確認しシックの原因として矛盾しないと判断され, 当院外傷チームが招集され大量輸血プロトコルも発動された。

外傷チームより緊急手術が必要と判断されたが, 当院の手術室確保が困難であること, ショックバイタルのため転院搬送は困難であることの2点から救急外来での緊急開腹脾摘術を行う方針となった (Table 1)。

検査所見: 血液ガス検査 (到着直後・室内気): pH 7.393,

PCO₂ 35.0mmHg, PO₂ 79.9mmHg, HCO₃⁻ 20.9mmol/l, BE -3.0mmol/l, Glucose 228mg/dl, AnGap 17.0
 胸腹部骨盤造影CT所見：左第7-9肋骨骨折，脾臓下極の損傷と造影剤の血管外漏出像，左側腹部筋層内血腫を認める。また，両側胸水と腹水貯留も確認できる（Figure 1）。

術中所見：上下腹部正中切開で開腹した。脾臓周囲の癒着剥離・脱転にて視野を展開し，脾臓下極の断裂と同部位からの出血を確認した。用手圧迫とパッキングにて止

血を行い，脾門部を順次結紮処理し脾臓を摘出した。腹腔内を洗浄し，脾臓，胃，大腸，肝臓に損傷がないことを確認した後，アブセラ®による一時閉腹にて手術を終了した（Figure 2，3）。

手術時間45分，術中出血量約2000ml，術中輸血量RBC 14単位，FFP 12単位。

術後経過：術後1日目に腹壁閉鎖術を施行し腹腔ドレーンを留置した。術後大きな合併症なく経過し，術後3日目に経口摂取を開始し，術後18日目にリハビリ目的に転

Table 1：当院来院後経過

時刻	治療経過	心拍数(回/分)	血圧(mmHg)
6時29分	救急要請		
6時38分	現場到着	85	77/53
7時10分	現発	83	119/86
7時29分	当院到着・収容	84	57/38
7時50分	静脈路確保		
8時05分	FAST陽性(膀胱直腸窩)		
8時15分	胸腹部骨盤造影CT施行	80	85/43
8時30分	救急初療室へ帰室 当直帯から日勤帯へ引き継ぎ	80	92/50
8時55分	CT所見より脾臓損傷と判断 外傷チーム招集		58/43
9時07分	大量輸血プロトコル発動		78/49
10時08分	緊急開腹術開始		60/30

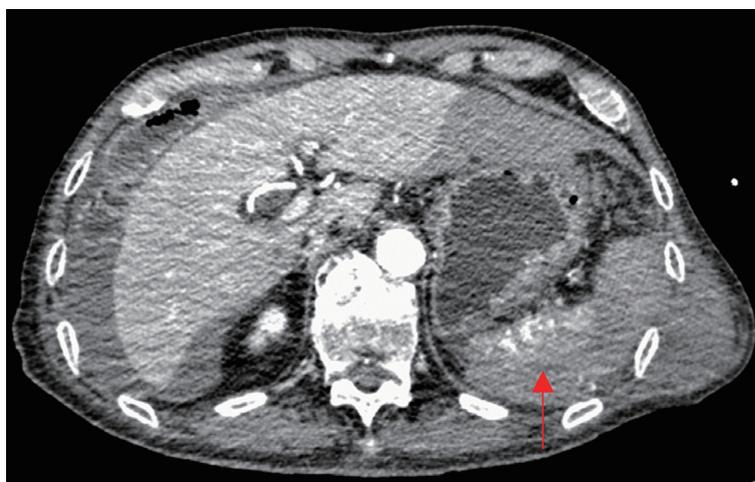


Figure 1：造影CT：左側腹部筋肉内血腫と脾臓損傷。造影剤漏出像も認める（↑）。



Figure 2 : 摘出した脾臓。下極に断裂あり。

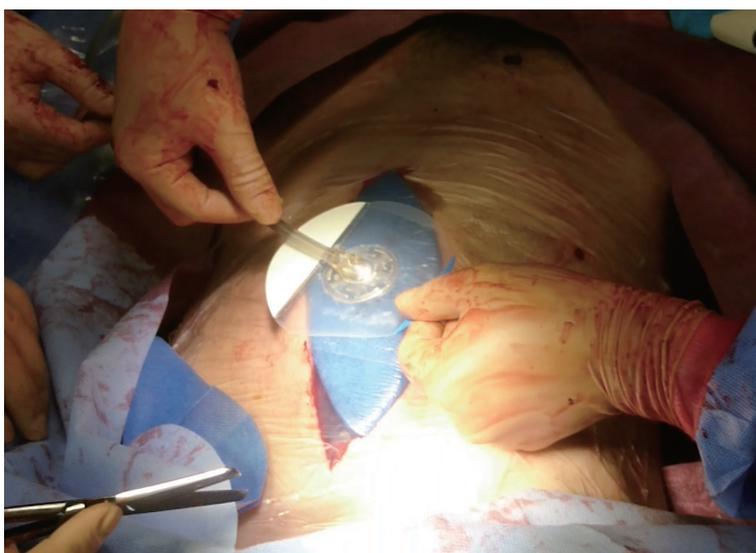


Figure 3 : 術中写真。アプセラ®にて閉腹。

院となった。

考 察

外傷における止血目的の手術は迅速に開始できるほど生存率の向上が期待できると言われており³⁾、決定的治療までの最初の1時間をゴールデンピリオドと呼ぶ。本

症例は、重症外傷であると認識されたのは当院到着から約1時間半経過した時点であり、手術は約2時間半経過して開始となった。

PTDのうち診断遅延・手術決定の遅れなど66%が救急室での初期治療に問題があったと言われている⁴⁾。本症例は幸いにも救命し得た1例ではあるが、来院時のバイタルサイン、FAST 施行時、造影CT 施行直後など重

症外傷と認識する契機はいくつかあり、より迅速な外傷チーム招集が可能であったと予想される。認識までの時間が早ければ、当院で手術室を確保でき、救急初療室での開腹術というリスクを回避できた可能性もある。

重症外傷の認識、また脾損傷の診断が遅れた理由として、以下の4点が挙げられる。

- ①転倒に伴う側腹部痛という救急隊からの触れ込みで搬送されたが、当院搬送時は側腹部痛よりも便意を強く訴えており、「転倒」よりもそちらに焦点が当たっていた。
- ②当直帯のため、外傷診療に長けたスタッフが不在だった。
- ③途中、他患者診察のためFAST施行医師が現場から離れ、他の医療従事者へFAST陽性であったことの伝達がされていなかった。
- ④診療が当直医から日勤帯へ引き継がれる時間と重なり、申し送りや責任の所在が不明確となりやすい要素があった。

外傷患者は、意識状態の変容により主訴が不明確となり主訴と危機的損傷部位が一致しないことがある²⁾。本症例も外傷やショックの影響と思われる不穏状態であり、かつ当直帯というマンパワー不足も相まって診察や病態把握に時間を要してしまった。

さらに、初期診療に当たった医療者内で十分な情報共有ができておらず、診療方針も曖昧な状態での診察となり、その結果重症外傷の認識と共にコマンドーの確立も遅れた。その点で、外傷外科手術における4大要素²⁾に含まれる、チームワーク・迅速性と的確性に欠けていたと言える (Figure 4)。

チームワークのトレーニングは外傷患者の治療に大きく関わり、具体的にはCT室到着までの時間・挿管完了までの時間・手術室入室までの時間に有意な短縮効果をもたらすという報告もある⁵⁾。

当院救急診療におけるチームワーク向上により、医療者間でのFASTやCT所見といった情報共有が重症外傷認識へと繋がり、結果として手術などの決定的治療を迅速に施行できるようになると考えられる。

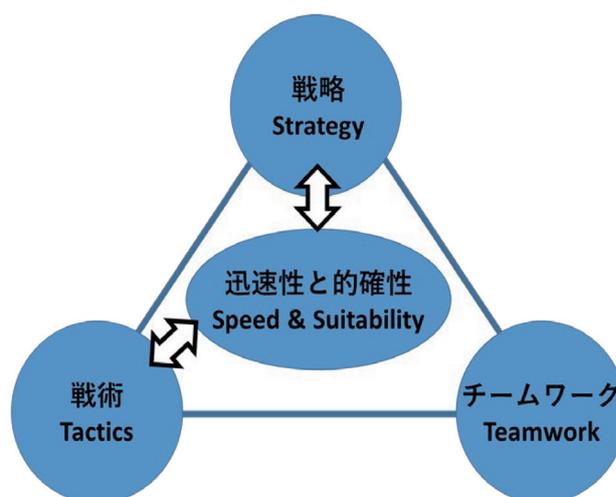


Figure 4 : 外傷外科手術の4大要素

また、当院の課題として「Trauma call」の周知徹底も挙げられる。当院では外傷チーム結成にあたり、休日夜間でも発令可能な「Trauma call」を整備している。外傷症例における救急搬送時、病院前情報で①収縮期血圧90 mmHg以下、②脈拍 120回/分以上、③呼吸数 10回/分以下もしくは30回/分以上、④意識レベルJCS 3桁、⑤救急担当医が必要と判断した場合のうち1つ以上満たす時にTrauma call発動可能としている。Trauma call発動後は、医師・看護師のコマンドーを決定し、ERスタッフへのstandard pre-cautionの徹底、外傷チーム・手術室・放射線部・輸血部・ICUの各部門へ連絡を行う。これにより、決定的治療へと速やかに移行できる。今回の症例は救急隊からの連絡時もしくは当院到着時点で、外傷エピソードと血圧からTrauma call発令可能な症例であった。外傷であることの認識不足やTrauma call周知不足がTrauma call発動の足枷となったと思われる。

結 語

重症外傷の認識が遅れ、やむを得ず救急外来で緊急開腹術を行い救命に至った1例を報告した。外傷チームや輸血プロトコルを整備しても重症外傷と判断できなければ、PTDを防ぐことはできない。外傷診療の能力だけ

でなく、チームワーク向上・Trauma callの周知徹底により迅速な決定的治療へ進むことができる。

文 献

- 1) 島崎修次：2001年度厚生労働科学研究「救命救急センターにおける重症外傷患者への対応の充実に向けた研究」
- 2) 渡部広明, 松岡哲也：外傷外科手術治療戦略 (SSTT) コース運営協議会「外傷外科手術治療戦略 (SSTT) コース公式テキストブック」
- 3) 岩瀬史明, 萩原一樹, 宮崎善史, 大嶽康介 他：迅速に手術を開始するための重症腹部外傷に対する治療戦略. 日本腹部救急医学会雑誌, 34(3) : 593-598, 2014
- 4) 小関一英：外傷治療の質の評価 -Preventable Trauma DeathとTRISS method-. 日外傷会誌, 13 : 88-98, 1999
- 5) Capella, J., Smith, S., Philp, A., Putnam, T., *et al.* : Teamwork training improves the clinical care of trauma patients. J Surg Educ., 67 : 439-443, 2010

A case of severe traumatic injury with emergency laparotomy in an emergency department

Masahiro Yamamoto¹⁾, Yuki Nakano²⁾, Yoichiro Kawashita³⁾, Miharuru Arase²⁾, Shino Yuasa²⁾, Shogo Ota³⁾, Ryo Yamada³⁾, Kazuya Fujiki³⁾, Tomohiro Inui³⁾, Fumie Obara³⁾, Hiroyuki Sumitomo³⁾, Hayato Mori³⁾, Yuko Shikata³⁾, Motoya Chikakiyo³⁾, Jun Higashijima³⁾, Takeshi Omura³⁾, Toshiyuki Hirose³⁾, Shinnji Kuratate³⁾, and Toshiyuki Yagi³⁾

¹⁾The Medical Education Center, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan

²⁾Department of Emergency, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan

³⁾Department of Surgery, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

An 81-year-old man fell down and bruised his left abdomen.

After a while the back pain got worse, and he admitted to the Emergency Department. At hospital admission, several signs of shock were observed, and contrast-enhanced CT revealed a splenic injury. However, it took an hour and a half to diagnose and convene the trauma team because of the lack of information shared among medical staffs and the delay of the recognition as a severe traumatic injury. Since there was no available operation room at the time, nor there wasn't time to transfer to another hospital, he was forced to undergo emergency open splenectomy at the Emergency Department. That decision saved his life as a result.

In 2002, it revealed that the deaths of about 40% of expired trauma patients who arrived at emergency centers were probably preventable. Since then, much progress has been made in establishing and generalizing the trauma care and evaluation guidelines.

Our hospital is also making progress in organizing a trauma team and the massive transfusion protocol. However, even if they are well maintained, we won't be able to decrease the number of preventable trauma deaths (PTD) unless we diagnose it. Improving clinical management as well as making efforts on teamwork, leads to a rapid definitive care in trauma patients.

Key words : severe traumatic injury, preventable trauma deaths (PTD), teamwork

症例報告 (第23回若手奨励賞受賞論文)

早期治療介入により重症化を免れた熱帯熱マラリアの1例

福井 亜理沙¹⁾, 早 瀧 修²⁾, 本 田 真 仁¹⁾, 吉 田 圭 佑²⁾, 片 岡 秀 之²⁾,
山 口 普 史³⁾, 高 田 清 式⁴⁾, 市 原 新 一 郎²⁾

¹⁾徳島県立中央病院医学教育センター

²⁾同 総合診療科

³⁾同 感染症内科

⁴⁾愛媛大学第一内科

(令和2年5月27日受付) (令和2年6月26日受理)

症例はナイジェリア留学中の17歳男性。日本に一時帰国した2日後より発熱、頭痛、腹痛が出現し、帰国3日目に当院救急外来を受診した。身体診察、血液検査、画像検査では発熱の原因を特定できず診断に苦慮したが、渡航歴よりマラリアが疑われ、血液塗抹検査で赤血球内にマラリア原虫の輪状体を認め、マラリア抗原迅速診断キットで陽性となり、マラリアの診断が確定した。入院の上、抗マラリア薬での治療を開始し、早期に解熱を得ることができた。経過中に重症化することなく入院加療後7日で退院となった。後日、熱帯熱マラリアのPCRが陽性となった。

本症例では初日のCRPは陰性であり、保険適応のない迅速診断キットや末梢血ギムザ染色標本が診断に有用であった。また、早期診断により迅速な治療介入ができ、結果として重症化することなく治癒した。

症 例

症例：17歳、男性

主訴：発熱、頭痛、腹痛

現病歴：日本に一時帰国した2日後より発熱、頭痛、腹痛が出現し、帰国3日後当院救急外来を受診した。

既往歴：過去1年以内に腸チフス、マラリアに罹患

家族歴：特記事項なし

生活歴：幼少期を日本で過ごした後ナイジェリアに留学中、喫煙歴なし、飲酒歴なし

初診時身体診察：

バイタル：体温40.5℃，HR106/分，BP120/67mmHg，呼吸数24/分，SpO₂ 99% (室内気)

頭頸部：項部硬直無し，眼瞼結膜貧血無し，眼球結膜黄染なし

胸部：心音整・雑音なし，呼吸音清・左右差なし

腹部：平坦，軟，圧痛なし

四肢：皮下出血斑なし，関節痛なし

初診時血液検査所見 (表1)：特記事項なし

画像検査所見：胸部X線，胸腹部骨盤部CTで特記事項なし

経過：診察・検査結果より明らかな熱源を指摘できず指導医に相談し、マラリアの迅速抗原検査・末梢血塗抹標本の確認を追加したところ、迅速検査で陽性となり、塗抹標本で赤血球内にマラリア原虫の輪状体を認め (図1) マラリアと確定診断した。マラリア加療目的に同日入院となった。

入院後経過 (図2)：塗抹標本より熱帯熱マラリアが疑われた。原虫寄生率は0.4%で他の重症化を示す所見はなかった。入院日よりアトバコン・プログアニル1000mg・400mg/日で3日間の治療を行った。入院翌日には原虫寄生率が0.12%に減少し、3日目には0%となった。また入院4日目には解熱し全身状態が改善し、7日目に退院した。後日熱帯熱マラリアのPCRが陽性と判明した (図3)。

表1. 初診時血液検査

血算		生化学		凝固	
WBC	6,900 / μ L	CRP	0.9 mg/dL	PT-INR	1.05
Neut	88.9 %	T-Bil	0.6 mg/dL	APTT	38.0 秒
Eo	1.3 %	AST	22 U/L	Fib	297 mg/dL
Baso	0.6 %	ALT	24 U/L	ATIII	113.5 %
Mono	4.2 %	ALP	386 U/L	FDP	<2.5 μ g/mL
Lymp	5.0 %	LDH	191 U/L		
RBC	571×10^4 / μ L	CK	125 U/L		
Hb	15.0 g/dL	BUN	10.8 mg/dL		
Plt	17.7×10^4 / μ L	Cre	0.83 mg/dL		
		Lac	2.3 mg/dL		
		Na	135.5 mEq/L		
		K	3.99 mEq/L		
		Cl	99.2 mEq/L		

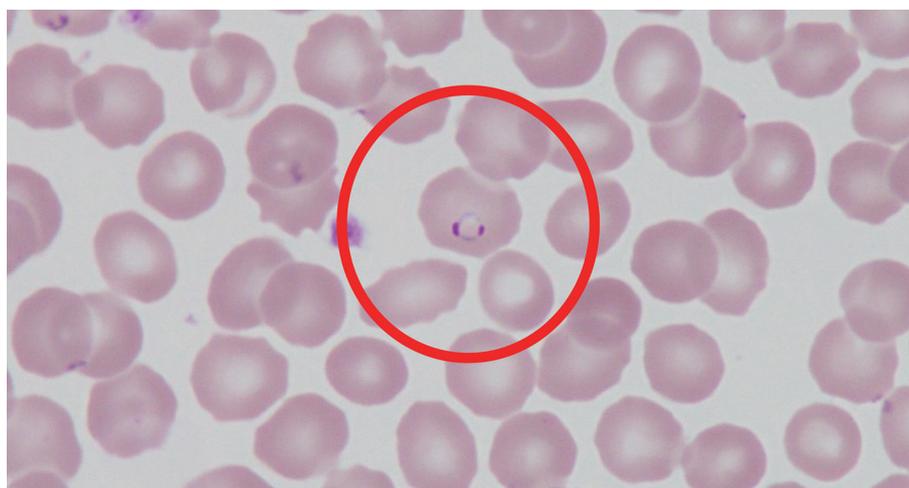


図1. 末梢血塗抹染色標本 図の中心部の赤血球内にマラリア原虫の輪状体を認める。

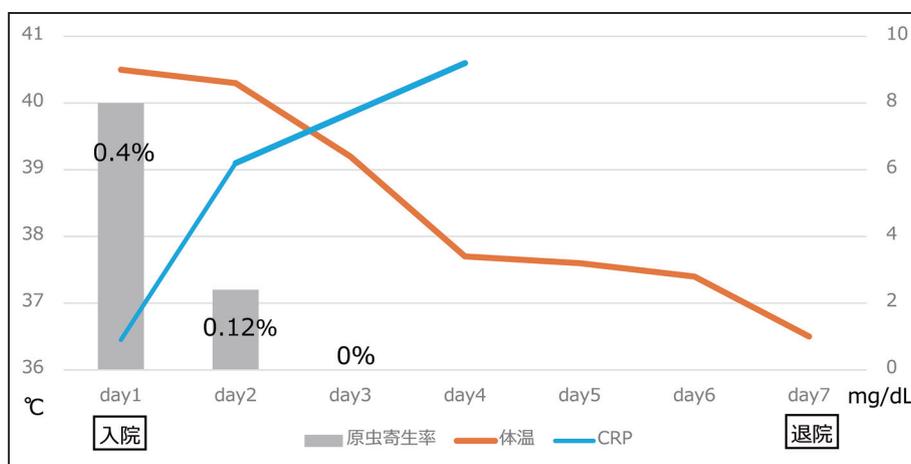


図2. 入院後経過表

考 察

マラリアはメスのハマダラカに吸血される際に感染する原虫性疾患であり、熱帯熱マラリア、三日熱マラリア、卵形マラリア、四日熱マラリアの4種類が知られている¹⁾。

日本では4類感染症に指定されており、年間60名前後が届出られ、そのうち約70%が熱帯熱マラリアである。20～30代の男性に多く、学生や教育関係者、国際協力従事者に多い²⁾。

徳島県内でマラリアが最後に報告されたのは2011年で、過去10年間でも本症例が3例目である²⁾。しかし世界的にみるとアジア、オセアニア、アフリカおよび中南米の熱帯・亜熱帯地域で流行しており(図4)、年間2億人以上が罹患しており、渡航歴がある人は注意が必要である¹⁾。

マラリアは急性熱性疾患で、免疫をもたない人では、感染した蚊に刺されてから10日～15日で症状(発熱、頭痛、嘔吐、関節痛など)が出現する。三徴として知られる発熱、貧血、脾腫は急性期のマラリア患者では揃わな

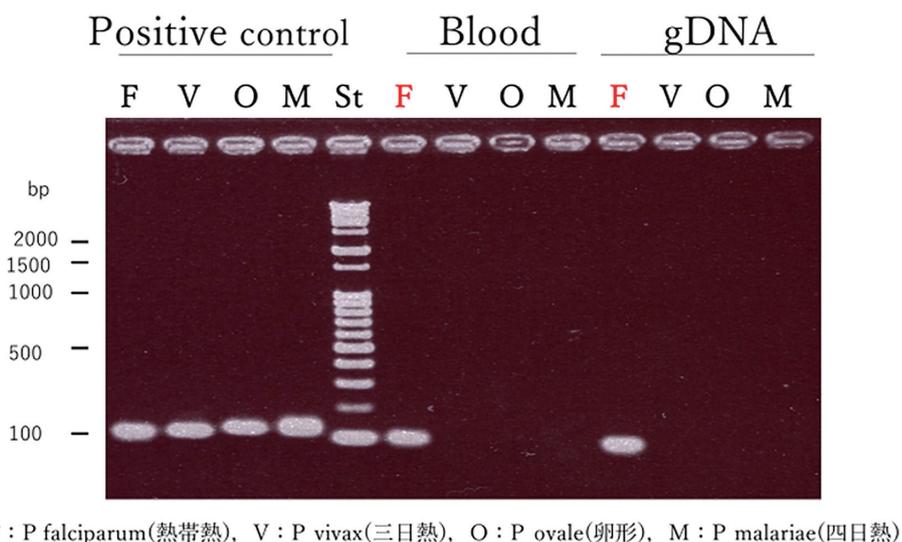


図3. マラリア PCR 結果

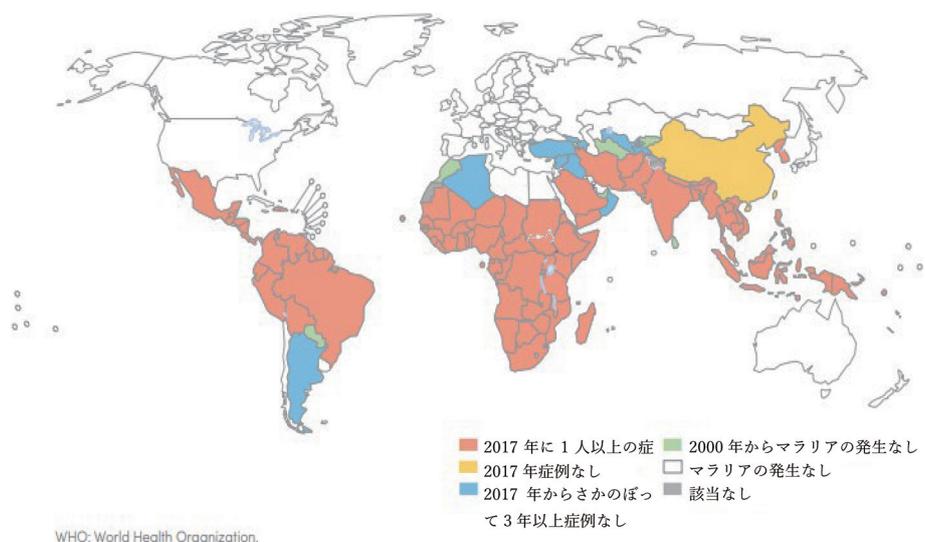


図4. 2000年にマラリアの症例が発生していた国とそれらの国の2017年までの状況
 文献1を加工して作成

いことも多い¹⁾。以前にマラリア罹患歴のある患者で発熱・悪寒・咽頭痛を認めにくいとの報告もあり³⁾、本症例でも以前に罹患歴のあることから、部分免疫が得られており初期の症状が揃いにくかったと推測される⁴⁾。

熱帯熱マラリアは、他のマラリアと異なり重症化をきたす病型であり、24時間以内に治療しなければ重症化し、しばしば死に至るため早期診断が重要となる¹⁾。

マラリアの診断は末梢血塗抹ギムザ染色標本の鏡検で行う。世界で広く用いられている迅速抗原検出キットも補助的診断法として用いられている。標本に原虫を見つけた場合には形態学的特徴からどの種類かを判断し、重症度判定のために赤血球あたりの原虫寄生率を算定することも重要である。重症マラリアの基準を表2に示す⁵⁾。

Kutsunaらは、マラリアとデング熱を鑑別するのにCRPが有効であることを示しており、CRP(基準値0~0.5mg/dL)が2.4mg/dL以上で感度91.9%、特異度90.6%でマラリアであることが示唆されるとしている⁶⁾。しかし本症例は初診時の採血ではCRP0.9mg/dLと2.4mg/dL以下であり、翌日の採血より陽転化している。このことから、発症の超急性期にはCRPのみを指標とするのではなく末梢血塗抹ギムザ染色標本や迅速診断キットを用いるのも、診断の一助となることが予想される。

マラリアの治療は合併症のない熱帯熱マラリア、重症

マラリア、非熱帯熱マラリアに分けて考える。治療の効果判定は原虫の消失、および発熱などの臨床症状の改善を参考にする。日本での承認薬は表3の通りで、5種類の内服薬から1つを選択する。この内、メフロキンはタイ、カンボジア、ミャンマー国境地帯において耐性が知られており、同地での感染例では使用を避ける。メフロキン耐性の場合は、アトバコン・プロゲアニル合剤かアルテメル・ルメファントリン合剤で治療が可能である。また三日熱マラリア・卵形マラリアの場合は、再発予防目的で治療後にプリマキンをを用いる。ただし、G6PD欠損症の患者では溶血発作を生じることがあるため、薬剤投与前に確認するのが望ましいとされる⁵⁾。

また、表4に日本と海外のマラリア治療薬の比較を示す。表のとおり、海外では非熱帯熱マラリアにはクロロ

表2. 重症マラリアの特徴

臨床的特徴	検査所見
• 意識障害、昏睡	• 低血糖
• 脱力	• 代謝性アシドーシス
• 痙攣	• 重症貧血 (Hb<5g/dL)
• 頻呼吸	• ヘモグロビン尿
• ショック	• 高原虫寄生率 (>2%)
• 黄疸	• 高乳酸血症 (>5mEq/L)
• 出血傾向	• 腎障害 (Cre>3mg/dL)

表3. 日本でのマラリア治療薬

薬剤名	投与量 (成人)
キニーネ塩酸塩	1回500mg 1日3回 7日間
メフロキン	初回750mg 3錠 6~24時間後に500mg 2錠
アトバコン・プロゲアニル合剤	1日1回4錠 3日間
プリマキン	1日1回30mg 14日間
アルテメル・ルメファントリン合剤	1回4錠 1日2回 3日間

表4. マラリア治療薬の日本と海外の比較

	日本	海外
非熱帯熱マラリア	日本ではクロロキンは販売中止 他の内服薬を使う	クロロキンを第一選択 (ただし耐性に注意)
熱帯熱マラリア (合併症なし)	5種類の内服薬のいずれか	同左
熱帯熱マラリア (合併症あり)	グルコン酸キニーネ注射薬が 臨床試験で使える、使うには 熱帯熱治療研究班の薬剤使用 機関に紹介	WHOの指針ではグルコン酸 キニーネ注射薬よりアーテ ネート注射薬が優れている (欧米先進国で承認なし)

キンが安価であり用いられてきたが、先ほども述べたように耐性の問題がある。重症熱帯熱マラリアにはアーテネート注射薬がグルコン酸キニーネ注射薬より優れているといわれているが、日本を含め欧米の先進国では承認されておらずキニーネが用いられている。ただし日本ではグルコン酸キニーネ注射薬も薬事承認を受けていないが、熱帯病治療薬研究班が定める医療機関で保管・管理されているため、同医療機関へ相談することが望ましい⁷⁾。

結 語

早期治療介入により重症化を免れた熱帯熱マラリアの一例を経験した。

文 献

- 1) World Health Organization: world malaria report 2018. <https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/en/> (2020-05-25参照)
- 2) 国立感染症研究所: 発生動向調査と死別報告数一覧 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/ydata/9009-report-ja2018-20.html> (2020-05-25参照)
- 3) Martins, C. A., Araújo, M. F., Braga, B. C., Guimarães, G. S. M., *et al.*: Clustering Symptoms of Non-Severe Malaria in Semi-Immune Amazonian Patients. *Peer J.* Oct 13; 3: e1325. 2015
- 4) Bejon, P., Walimbe, G., Machintoth, L. C., Mackinnon, J. M., *et al.*: Analysis of immunity to febrile malaria in children that distinguishes immunity from lack of exposure. *Infect Immune*, 77(5) : 1917-23, 2019
- 5) 熱帯熱治療薬研究班: 寄生虫薬物治療の手引き 2020, 改訂第10.1版
- 6) Kutsuna, S., Hayakawa, K., Kato, Y., Fujiya, Y., *et al.*: The Usefulness of Serum C-Reactive Protein and Total Bilirubin Levels for Distinguishing Between Dengue Fever and Malaria in Returned Travelers. *Am J Trop Med Hyg*, 90(3) : 444-448, 2014
- 7) 国立感染症研究所: Infectious Agents Surveillance Report Vol. 39 p171-172 : 2018/10

A case of Falciparum malaria without getting serious by early therapeutic intervention

Arisa Fukui¹⁾, Osamu Hayabuchi²⁾, Masahito Honda¹⁾, Keisuke Yoshida²⁾, Hideyuki Kataoka²⁾, Satoshi Yamaguchi³⁾, Kiyonori Takada⁴⁾, and Shinichirou Ichihara²⁾

¹⁾*The Medical Education Center, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of General Medicine, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

³⁾*Department of Internal Medicine, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

⁴⁾*Department of Hematology, Clinical Immunology and Infectious Disease, Ehime University Graduate School of Medicine, Ehime, Japan*

SUMMARY

A 17years old man studying in Nigeria came back to Japan three days before hospitalization date. He came to our emergency department with fever, headache and epigastric pain from the day before. At first, I couldn't diagnose with physical examination, blood test and image inspection. But my leader suggested that possibility of malaria because of his travel history. Then we checked his peripheral blood smear and found a malaria parasite. Immediately, we hospitalized him and started antimalarial drug. 3 days after admission, fever went down, and malaria parasite disappeared in peripheral blood smear. He discharged in 7 days after admission. A polymerase chain reaction of Plasmodium falciparum was positive at a later date.

Plasmodium falciparum is often to become severe, and it is important to diagnose early onset. Our case suggests that rapid diagnostic kit and peripheral blood smear are useful to diagnose malaria, and early therapeutic intervention may prevent severe malaria and complications.

Key words : malaria, Plasmodium falciparum, parasitemia

症例報告 (第23回若手奨励賞受賞論文)

クロピドグレル再投与により診断に至った薬剤性無顆粒球症の1例

山本浩生¹⁾, 柴田泰伸²⁾, 八木ひかる²⁾, 関本悦子²⁾, 尾崎修治²⁾,
武田貴志³⁾, 千田いづみ³⁾, 堀洋二³⁾, 垂髪祐樹⁴⁾, 佐藤健太⁴⁾

¹⁾徳島県立中央病院医学教育センター

²⁾同 血液内科

³⁾同 耳鼻咽喉科

⁴⁾同 神経内科

(令和2年6月1日受付) (令和2年7月17日受理)

58歳, 男性。脳梗塞の診断で抗血小板療法(アスピリン, クロピドグレル)が開始され, 4週後にクロピドグレル単剤投与へ変更された。6週後に発熱, 咽頭痛, 呼吸苦を主訴に救急外来を受診した。口腔内には急性喉頭蓋炎, 扁桃炎の所見を呈し, 血液検査では白血球900/ μ Lと著しく減少し, CRP 54.4mg/dL, プロカルシトニン $>$ 100ng/mLと敗血症の状態であった。気管内挿管による人工呼吸管理下で, 抗菌薬やG-CSFを投与し, 血小板減少を認めたためクロピドグレルは休薬した。好中球数の回復と共に感染兆候は改善した。第31病日にクロピドグレルを再開, 第43病日より白血球減少と高熱をきたすようになり血液内科へ紹介された。病歴と骨髄検査で著しい顆粒球系細胞の減少を認め, クロピドグレルによる薬剤性無顆粒球症と診断した。薬剤の中止と発熱性好中球減少症に対する支持療法を行い, 第52病日に好中球は回復した。

はじめに

クロピドグレルは, 冠動脈疾患や脳血管疾患に対して頻用されている抗血小板薬であり, チクロピジンに代わって重篤な血液障害が少ない薬剤とされている。薬剤性無顆粒球症は, 致死的な副作用の一つであるが, クロピドグレルでの報告はまれである。

今回, クロピドグレル再投与により無顆粒球症の診断に至った症例を経験したため報告する。

症 例

患者: 58歳, 男性

主訴: 発熱, 咽頭痛

現病歴: 脳梗塞の診断で抗血小板療法(アスピリン, クロピドグレル)が開始され, 4週後にクロピドグレル単剤投与へ変更された。6週後に発熱, 咽頭痛, 呼吸苦を主訴に救急要請した。

既往歴: 糖尿病, 糖尿病性腎症, 高血圧, 脳梗塞

内服薬: クロピドグレル, ポノプラザン, ロスバスタチン

現症: 体温39.4 $^{\circ}$ C, 脈拍130/分・不整, 血圧130/90mmHg, SpO₂ 88% (リザーバーマスク10L/min), 呼吸数40/分
両側口蓋扁桃 発赤腫大・白苔付着あり, 喉頭鏡下で喉頭浮腫あり, 両側頸部リンパ節腫脹あり, 呼吸音 左下肺野軽度湿性ラ音聴取, 心雑音 聴取せず, 腹部は特記所見なし

血液検査で白血球減少, CRPとプロカルシトニンの著明な上昇を認めた(Table 1)。頸部胸部腹部造影CTでは, 中咽頭付近に辺縁濃染する低吸収域と膿瘍形成と周囲のリンパ節の腫大を認めた(Figure 1)。

Table 1. 来院時血液検査結果

血液一般検査		生化学検査	
WBC	900 / μ L	T-Bil	1.0 mg/dL
Seg	5.7 %	AST	13 U/L
Baso	0.8 %	ALT	8 U/L
Eos	0.0 %	LDH	147 U/L
Mono	2.4 %	BUN	59.5 mg/dL
Lymph	91.1 %	Cre	2.83 mg/dL
RBC	435 $\times 10^4$ / μ L	Na	141.0 mEq/L
Hb	14.3 g/dL	K	3.74 mEq/L
Plt	17.3 $\times 10^4$ / μ L	HbA1c	8.4 %
		CRP	54.4 mg/dL
		プロカルシトニン	>100 ng/mL
		抗顆粒球抗体	(-)

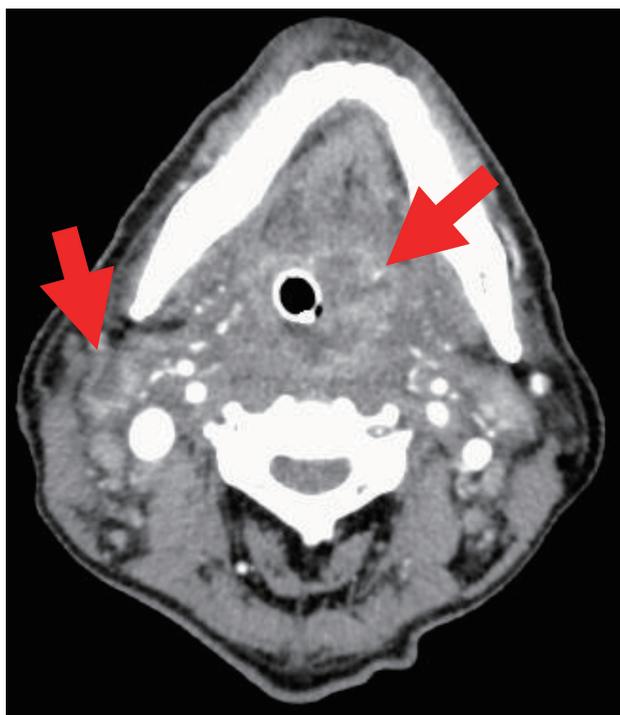


Figure 1. 入院時造影CT (矢印：膿瘍形成)

扁桃周囲膿瘍および急性喉頭蓋炎による敗血症の診断で、緊急で気管内挿管し、集中治療部 (Intensive care unit; ICU) へ入院した。人工呼吸管理下で、抗菌薬とG-CSFを投与開始した。血小板減少を認めたため出血

リスクを考慮し、クロピドグレルは休薬した。好中球数の回復と共に感染兆候は改善し、血小板数も回復したため、第31病日にクロピドグレルを再開したところ、第43病日より再び白血球減少と高熱をきたすようになり、血液疾患が疑われ血液内科へ紹介された。

骨髄穿刺を行い、著しい顆粒球の減少を認めた (Figure 2, Table 2)。病歴および骨髄所見から、クロピドグレルによる薬剤性無顆粒球症と診断した。薬剤の中止と発熱性好中球減少症に対する支持療法を行い、第52病日に好中球は回復した (Figure 3)。

Table 2. 骨髄像

有核細胞数	4.7万 / μ L
巨核球数	113 / μ L
顆粒球系	3.0 %
赤芽球系	13.4 %
リンパ球系	83.6 %

考 察

クロピドグレルは、第2世代チエノピリジン系抗血小板薬であり、冠動脈疾患や脳血管疾患の治療において頻用されている。第1世代のチクロピジンに比較して、血液障害などの重大な副作用が少なく、安全性が優れているとされている¹⁾。好中球減少に関してチクロピジン0.7%に対し、クロピドグレル0.04~0.1%、血栓性血小板減少性紫斑病に関してはチクロピジン0.02%に対し、クロピドグレル0.007%との報告があり²⁾、まれではあるがクロピドグレルにおいても血液障害には注意が必要である。

チクロピジンによる無顆粒球症は2ヵ月以内に発症するとされており、添付文書の警告欄に開始後2ヵ月間は2週間に1回程度の白血球数算定を行うことが明記されている³⁾。クロピドグレルにおいても、使用上の注意として同様の記載がなされている。

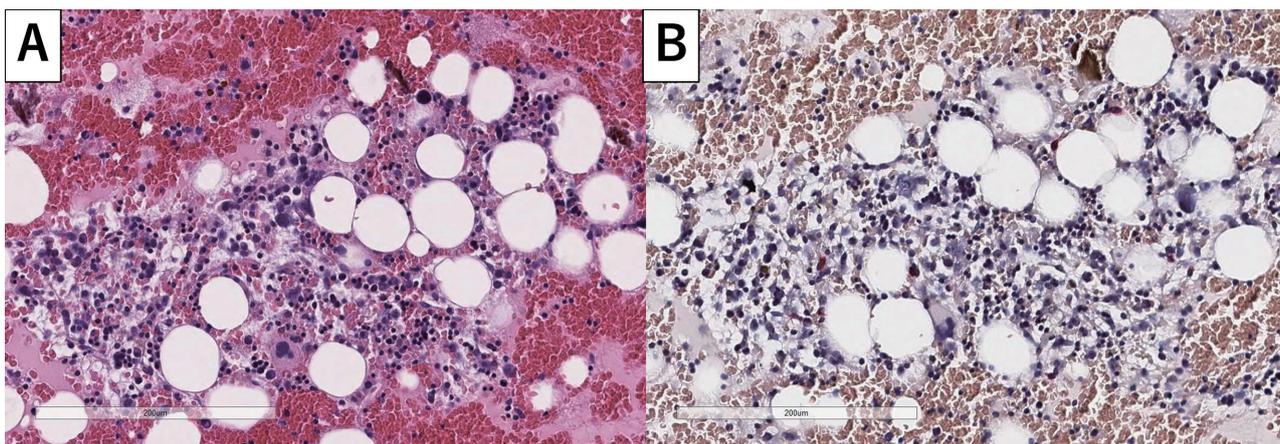


Figure 2. 骨髓組織診 (A: Hematoxylin Eosin 染色, B: ASD 染色); 顆粒球系である ASD 陽性細胞は著明に減少していた。

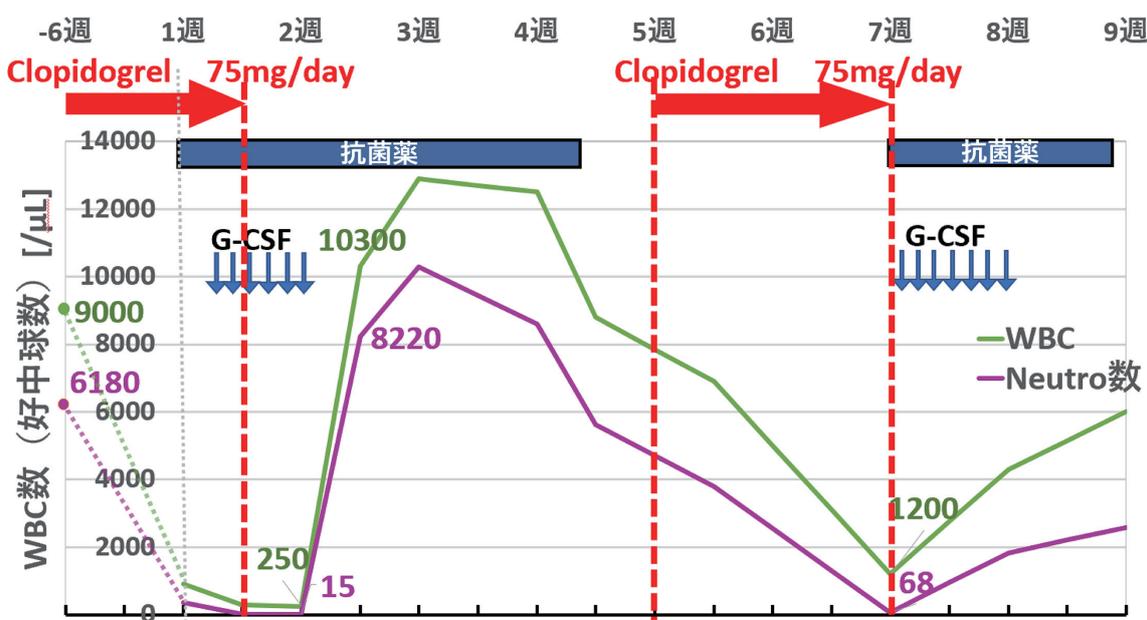


Figure 3. 臨床経過：白血球数および好中球数の推移 [/ μ L] (G-CSF: Granulocyte Colony Stimulating Factor)

また、クロピドグレル関連の無顆粒球症についての過去の報告を Table 3 へまとめた⁴⁻¹⁶⁾。クロピドグレルの内服開始から無顆粒球症を発症するまでの日数の中央値は24日間であった。また、クロピドグレル内服中止から好中球が改善するまでの日数の中央値は5日間であった。本症例のクロピドグレル開始から無顆粒球症の発症まで

の期間は44日間であり、他症例よりも発症まで比較的時間を要した。血球回復までの日数は4日間であり、他症例と大きな差はなかった。

また、本症例と同様にクロピドグレルが再投与された Case 6 では、再投与から無顆粒球症の発症までの期間は5日間であり、本症例と同様、初回投与時よりも発症

Table 3. クロピドグレルによる無顆粒球症の報告例のまとめ

症例	年齢	性別	発症(日)	改善(日)	文献
1	90	F	20	8	Andres ら4)
2	35	F	28	Dead	Chemnitz ら5)
3	58	M	7	7	McCarthy ら6)
4	33	M	21	5	Akcaç ら7)
5	77	F	13	4	Doogue ら8)
6	40	F	48	5	Suh ら9)
7	65	F	24	5	Schäfer ら10)
8	50歳代	M	35	8	市川ら11)
9	84	M	14	5	Khangura ら12)
10	65	M	35	3	Montalto ら13)
11	63	F	13	8	Mauricio ら14)
12	83	M	23	3	Wu ら15)
13	71	F	32	4	Wu ら15)
14	86	M	29	8	Shah ら16)
本例	58	M	44	4	

までの期間は短かった⁹⁾。Case 6 の患者は再投与後に死亡している。迅速な診断と治療介入が重要であり、早期の中止や再投与を未然に防ぐことが重要と考えられる。

結 語

クロピドグレルによる無顆粒球症は、非常にまれな副作用であるが、重篤化の可能性があり、早期発見のため、発熱や咽頭痛などの典型的な初期症状の発現への注意や定期的な血球数のモニタリングが必要である。

文 献

- 1) Nikhil, J. Y., Radhakrishnan, S., Paradiso-Hardy, F. L., Cohen, E. A.: Clopidogrel in interventional cardiology: questions answered and questions remaining. *Can J Cardiol.*, **18**: 739-748, 2002
- 2) Balamuthusamy, S., Arora, R.: Hematologic adverse effects of clopidogrel. *American Journal of Therapeutics.*, **14**: 106-112, 2007
- 3) 北村正樹: 抗血小板薬—硫酸クロピドグレル—。耳
- 4) Andres, E., Perrin, A. E., Alt, M., Goichot, B., *et al.*: Febrile pancytopenia associated with clopidogrel. *Archives of Internal Medicine.*, **161**: 125, 2001
- 5) Chemnitz, J., Söhngen, D., Schulz, A., Diehl, V., *et al.*: Fatal toxic bone marrow failure associated with clopidogrel. *European Journal of Haematology.*, **71**: 473-474, 2003
- 6) McCarthy, M. W., Kockler, D. R.: Clopidogrel-associated leukopenia. *Annals of Pharmacotherapy.*, **37**: 216-219, 2003
- 7) Akcaç, A., Kanbay, M., Agca, E., Sezer, S., *et al.*: Neutropenia due to clopidogrel in a patient with end-stage renal disease. *Annals of Pharmacotherapy.*, **38**: 1538-1539, 2004
- 8) Doogue, M. P., Begg, E. J., Bridgman, P.: Clopidogrel hypersensitivity syndrome with rash, fever, and neutropenia. *Mayo Clin Proceedings.*, **80**(10): 1368-1370, 2005
- 9) Suh, S. Y., Rha, S. W., Kim, J. W., Park, C. G., *et al.*: Neutropenia associated with clopidogrel use in a patient with chronic renal failure who underwent percutaneous coronary and peripheral intervention. *International Journal of Cardiology.*, **112**: 383-385, 2006
- 10) Schäfer, A., Eigenthaler, M., Bauersachs, J.: Severe neutropenia under clopidogrel treatment three weeks after coronary stenting. *Thromb Haemost.*, **97**: 317-318, 2007
- 11) 市川聡, 沖津庸子, 山本讓司, 横山寿行 他: Clopidogrel による無顆粒球症の1例。日本内科学会雑誌, **99**: 337-339, 2010
- 12) Khangura, S., Gordon, W. L.: Prasugrel as an alternative for clopidogrel-associated neutropenia. *Canadian Journal of Cardiology.*, **27**(6): 869, e9-11, 2011
- 13) Montalto, M., Porto, I., Gallo, A., Camaioni, C., *et al.*: Clopidogrel-induced neutropenia after coronary stenting: is cilostazol a good alternative? *International*

- Journal of Vascular Medicine., 867964, 2011
- 14) Mauricio, A. C., Rosa, M. G., Cantadori, L., Pereira, C. A., *et al.* : Bone marrow toxicity induced by clopidogrel. International Journal of Cardiology., 174 : e112-113, 2014
- 15) Wu, C. W., Wu, Y. J., Wu, C. C. : Clopidogrel-Associated Neutropenia : Case Report and Review of the Literature. American Journal of Therapeutics., 23 (5) : e1197-201, 2016
- 16) Shah, R., Keough, L. A., Belalcazar-Portacio, A., Ramanathan, K. B. : Ticagrelor as an alternative in clopidogrel-associated neutropenia. Platelets., 26(1) : 80-82, 2015

A Case of Drug-induced Agranulocytosis Diagnosed by Re-administration of Clopidogrel

Hiroki Yamamoto¹⁾, Hironobu Shibata²⁾, Hikaru Yagi²⁾, Etsuko Sekimoto²⁾, Shuji Ozaki²⁾, Takashi Takeda³⁾, Izumi Chida³⁾, Yoji Hori³⁾, Yuki Unai⁴⁾, and Kenta Sato⁴⁾

¹⁾*The Medical Education Center, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Hematology, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

³⁾*Department of Otolaryngology, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

⁴⁾*Department of Neurology, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Clopidogrel is an antiplatelet drug that is frequently used for coronary artery disease and cerebrovascular disease. Hematologic adverse effect is less common with clopidogrel than ticlopidine.

A 58-year-old man was treated with clopidogrel as antiplatelet therapy under the diagnosis of cerebral infarction. Six weeks later, he was transported to our emergency department with fever, sore throat and respiratory distress. Blood test showed marked leukopenia (neutrophil 51/mm³). A diagnosis of sepsis with acute epiglottitis and tonsillitis was made by blood culture and contrast-enhanced computed tomography. Clopidogrel was discontinued due to thrombocytopenia. After administration of antibacterial drugs and granulocyte colony-stimulating factor under ventilator in the Intensive Care Unit, the infection improved with the recovery of the neutrophil count. Clopidogrel was restarted, but he developed leukopenia and high fever again 2 weeks later. Histopathology of bone marrow revealed a marked decrease in myeloid cells, and he was diagnosed as drug-induced agranulocytosis due to clopidogrel. After withdrawal of clopidogrel and supportive therapy for febrile neutropenia, neutrophils recovered.

Although clopidogrel associated agranulocytosis is a very rare adverse event, it can be serious and regular blood count monitoring is necessary after initiation of clopidogrel.

Key words : clopidogrel, agranulocytosis, neutropenia

表紙写真コラム

【写真の説明】

左上：脊椎内視鏡を設置するための筒です。

右上：脊椎内視鏡手術をする際の止血器具です。

左下：脊椎内視鏡の先端部です。

右下：脊椎内視鏡と椎間板ヘルニアを摘出する鉗子です。

提供：徳島大学病院 整形外科

脊椎内視鏡手術の道具。局所麻酔・8mmの皮膚切開で、背筋には影響をほとんど与えない術式です。スポーツ選手や若い患者のみならず、高齢者にも適応をひろげています。

徳島大学大学院医歯薬学研究部
地域運動器・スポーツ医学分野 酒井 紀典

『四国医学雑誌 第76巻 第1,2号』演題取り下げに関する修正とお詫び

2020年4月25日発行『四国医学雑誌 第76巻 第1,2号』の第260回徳島医学会学術集会学会記事に「ポスターセッション47. 歩行不能だったが、多職種の密な連携と患者特性に配慮したケアにより自宅生活可能となった高度肥満症の一例 川原 綾香（徳島大学病院卒後臨床研修センター）他」を134ページに掲載しましたが、演題取り下げとなっておりますので削除いたします。

演題取り下げの連絡が編集部が届いていたにもかかわらず掲載してしまったことについて、川原綾香先生ならび徳島大学病院卒後臨床研修センターに対して深謝いたしますとともに、その他関係各位、読者のみなさまにもお詫び申し上げます。

令和2年8月25日
四国医学雑誌編集部

四国医学雑誌投稿規定

(2018年3月改訂)

本誌では、医学研究および医療に従事する医師および研究者からの原稿を広く募集いたします。

但し、コメディカルの方は医師、もしくは教官の指導が必要です。

投稿論文は専門家が査読し、その論文の採否は査読者の意見を参考にして編集委員会が決定します。原稿の種類としては以下のものを受け付けています。

1. 原著、症例報告
2. 総説
3. 資料、その他

原稿の送付先

〒770-8503 徳島市蔵本町3丁目18-15
徳島大学医学部内
四国医学雑誌編集部
(電話) 088-633-7104 ; (FAX) 088-633-7115
e-mail : medical.journal.office@tokushima-u.ac.jp

原稿記載の順序

- ・第1ページ目は表紙とし、原著、症例報告、総説、資料、その他の別を明記し、表題、著者全員の氏名とその所属、主任又は指導者氏名、ランニングタイトル(30字以内)、連絡責任者の住所、氏名、電話、FAX、必要別刷部数を記載してください。
- ・第2ページ目以降は、以下の順に配列してください。
 1. 本文(400字以内の要旨、緒言、方法、結果、考察、謝辞等、文献)
 2. 最終ページには英文で、表題、著者全員の氏名とその所属、主任又は指導者氏名、要旨(300語以内)、キーワード(5個以内)を記載してください。
- ・表紙を第1ページとして、最終ページまでに通し番号を記入してください。
- ・表(説明文を含む)、図、図の説明は別々に添付してください。

原稿作成上の注意

- ・調査・研究上の倫理的原則に則った発表でなければなりません。症例を提示する場合は個人が特定されないよう配慮してください。
- ・原稿は原則として2部作成し、次ページの投稿要領に従ってCDもしくはUSBメモリーのいずれか1つも付けてください。
- ・図(写真)はすぐ製版に移せるよう丁寧に白紙または青色方眼紙にトレースするか、写真版としてください。またはプリンター印刷でもかまいません。
- ・文献の記載は引用順とし、末尾に一括して通し番号を付けてください。
- ・文献番号[1), 1, 2), 1-3) …]を上付き・肩付とし、本文中に番号で記載してください。

《文献記載例》

1. 栗山勇, 幸地佑: 特発性尿崩症の3例. 四国医誌, 52: 323-329, 1996
 2. Watanabe, T., Taguchi, Y., Shiosaka, S., Tanaka, J., et al.: Regulation of food intake and obesity. Science, 156: 328-337, 1984
- 著者多数

複写される方へ

本会は本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター(社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体)と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません(社外頒布目的の複写については、許諾が必要です)。

権利委託先：一般社団法人学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル3F

FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

なお、著作物の転載・翻訳のような、複写以外の許諾は、学術著作権協会では扱っていませんので、直接、四国医学雑誌編集部へご連絡下さい。(TEL：088-633-7104)

また、海外において本書を複写したい場合は、次の団体に連絡して下さい。

Reprographic Reproduction outside Japan

Making a copy of this publication

Please obtain permission from the following Reproduction Rights Organizations (RROs) to which the copyright holder has consigned the management of the copyright regarding reprographic reproduction.

Obtaining permission to quote, reproduce ; translate, etc.

Please contact the copyright holder directly.

Users in countries and regions where there is a local RRO under bilateral contract with Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Users in countries and regions of which RROs are listed on the following website are requested to contact the respective RROs directly to obtain permission.

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

Website <http://www.jaacc.jp/>

E-mail: info@jaacc.jp Fax: +81-33475-5619

四国医学雑誌 第76巻 第3, 4号

年間購読料 3,000円(郵送料共)

令和2年8月20日 印刷

令和2年8月25日 発行

発行者：赤池雅史

編集責任者：橋本一郎

発行所：徳島医学会

お問い合わせ：四国医学雑誌編集部

〒770-8503 徳島市蔵本町3丁目18-15 徳島大学医学部

電話：088-633-7104 FAX：088-633-7115

振込銀行：四国銀行徳島西支店

口座番号：普通預金 44467 四国医学雑誌編集部
代表者 橋本一郎

印刷所：グランド印刷株式会社

Vol. 76, No. 3, 4

Contents

Originals :

- K. Aki, et al. : Secretion dynamics of cytotoxic granules in the cytotoxicity of the human NK-like cultured cells KHYG-1137
- Y. Ichimiya, et al. : Recognition about the Appearance of nurses in an acute stage hospital.....143
- K. Yagi, et al. : Advance Requests of In-patients and Their Families regarding Medical Intervention Practices at the End of Life153
- Y. Fujii, et al. : Assessment of accidental events during videocapsule endoscopy159
- T. Kageji : The hardware and software supporting emergency medical care at Tokushima Prefectural Kaifu hospital165
- S. Fujii, et al. : Correlation between effects of checkpoint inhibitors and immune-related adverse events in patients with gastric cancer173

Case reports :

- T. Kubo, et al. : A case of primary breast cancer with chronic phase chronic myelogenous leukemia179
- S. Sasa, et al. : A case of juvenile fibroadenoma arising from axillary accessory mammary gland185
- M. Yamamoto, et al. : A case of severe traumatic injury with emergency laparotomy in an emergency department191
- A. Fukui, et al. : A case of Falciparum malaria without getting serious by early therapeutic intervention197
- H. Yamamoto, et al. : A Case of Drug-induced Agranulocytosis Diagnosed by Re-administration of Clopidogrel203

76巻3, 4号

目次

原著:

- ヒトNK様培養細胞 KHYG-1の細胞傷害における細胞傷害性顆粒の分泌動態
.....安藝健作他... 137
- 急性期病院に勤務する看護師のアピランスに関する認識一宮由貴他... 143
- 入院患者および家族の延命治療に対する事前要望八木恵子他... 153
- 当院におけるカプセル内視鏡検査の画像不良事例と
対策について藤井有美子他... 159

原著: 第44回徳島医学会賞受賞論文

- 徳島県立海部病院の救急医療を支えるハード (ICT) とソフト (マインド) ~医師の
働き方改革と持続可能な救急医療の両立のために~影治照喜... 165

原著: 第23回若手奨励賞受賞論文

- 胃癌における免疫チェックポイント阻害薬の効果と免疫関連副作用 (irAE) との
関連性についての検討藤井祥平他... 173

症例報告:

- 慢性骨髄性白血病慢性期治療中に発症した原発性乳癌の1例久保尊子他... 179
- 腋窩副乳発生と考えられる若年性線維腺腫の1例笹聡一郎他... 185

症例報告: 第23回若手奨励賞受賞論文

- 重症外傷の認識が遅れ、やむを得ず救急外来で緊急開腹術を行い救命に至った1例
.....山本真弘他... 191
- 早期治療介入により重症化を免れた熱帯熱マラリアの1例福井亜理沙他... 197
- クロピドグレル再投与により診断に至った薬剤性無顆粒球症の1例
.....山本浩生他... 203

投稿規定