

CODEN : SKIZAB

ISSN 0037-3699

# 四国医学雑誌

第78巻 第5,6号 (令和4年12月25日)

*SHIKOKU ACTA MEDICA*

*Vol. 78, No. 5,6 (December 25, 2022)*

特集：脳卒中・循環器病を防ぐために



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： 宇都宮 正 登                      阪 上        浩  
                 勢 井 宏 義                      田 中 克 哉  
                 富 田 江 一                      葉 久 真 理  
                 森        俊 明

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* :            Masato UTSUNOMIYA            Hiroshi SAKAUE  
                 Hiroyoshi SEI                      Katsuya TANAKA  
                 Koichi TOMITA                      Mari HAKU  
                 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 : medical.journal.office@tokushima-u.ac.jp

---

## 特 集 脳卒中・循環器病を防ぐために

---

### 【巻頭言】

高 木 康 志 (徳島大学大学院医歯薬学研究部脳神経外科学分野)

西 村 明 儒 (徳島大学大学院医歯薬学研究部法医学分野)

この度は、脳神経外科学分野と法医学分野で脳卒中・循環器病の特集を組ませていただきました。循環器病に関しては、2018年12月10日の「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法」の成立を受けて、国と全国各都道府県で循環器病対策推進基本計画が策定されました。また、徳島県を含め各都道府県で循環器病対策推進協議会も設置されています。このように昨今、循環器病を取り巻く状況は大きく変わりつつあります。今回、徳島県内のスペシャリストの先生方に脳卒中、循環器病の現状について解説していただきます。

島田健司先生には「脳卒中と循環器病克服5ヵ年計画」について、兼松康久先生には「徳島県循環器病推進計画の中での急性期脳卒中診療の取り組み」として国と

県の政策をもとに徳島の脳卒中治療について紹介していただいています。山本伸昭先生には「脳梗塞急性期治療」として進歩が著しい急性期脳卒中治療について解説していただきました。また、門田宗之先生には「心不全診療の現状と今後の地域連携」として最新の心不全治療について紹介していただいています。西村明儒先生には「被災地における突然死について」として、今後、南海トラフ地震の発生の可能性を踏まえ被災地における循環器病疾患に対する問題点について紹介していただきました。

この特集を読んで、脳卒中、循環器病に対する最新の知識を身につけ、日々の診療、研究の一助としていただけますと幸いに存じます。

## 特集 脳卒中・循環器病を防ぐために

- ・脳卒中と循環器病克服5ヵ年計画  
島田健司 … 129
- ・徳島県循環器病推進計画の中での急性期脳卒中診療の取り組み  
兼松康久他 … 135
- ・脳梗塞急性期治療  
山本伸昭 … 139
- ・心不全診療の現状と今後の地域連携  
門田宗之他 … 145
- ・被災地における突然死について—南海地震対策として—  
西村明儒 … 149



**特集：脳卒中・循環器病を防ぐために****脳卒中と循環器病克服5ヵ年計画**

島田 健 司

徳島大学病院脳神経外科

(令和4年8月1日受付) (令和4年8月5日受理)

**はじめに**

本邦では、国民皆保険制度の下、世界でトップレベルの長寿社会を実現した。団塊世代が後期高齢者に突入する2025年には65歳以上の人口が約30%に、75歳以上の人口が約18%に達し、団塊ジュニアが65歳を迎える2035年には、さらに高齢化率が上昇すると推測されている<sup>1)</sup>。一方で、長寿社会の実現により、新たな医療問題が顕在化してきた。その第1は、平均寿命と健康寿命の乖離であり(図1)<sup>2)</sup>、第2は人口の高齢化に伴う医療費の増加である<sup>3)</sup>。

脳卒中・循環器病は、後期高齢者の死亡原因の第1位であり、また介護が必要となる主な原因の第1位である<sup>4)</sup>。さらに脳卒中・循環器病の医療費は全医療費の20%を占めている。今後の超高齢化社会に向けた医療改革を考えると、脳卒中・循環器病は緊急に取り組まなければならない最も重要な課題である。

以上の点から、脳卒中・循環器病の克服の重要性を周知する目的で、日本脳卒中学会、日本循環器学会をはじめとする21学会による「脳卒中と循環器病克服5ヵ年計画」が作成された。2016年から、団塊ジュニア世代が高齢者となる2035年までの20年間を展望し、4期にわたって5ヵ年計画が遂行される予定となった。すでに2016年度から2020年度にかけて第一次5ヵ年計画が遂行され、2021年度から2025年度までの第二次5ヵ年計画が策定されている。また、政策面でも脳卒中・循環器病の重要性が認識され、「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法」(循環器病対策基本法)が2018年12月に成立し、2019年12月に施行された。本稿では、第一次5ヵ年計画の総括と第二次5ヵ年計画の概要を循環器病対策基本法とともに紹介する。

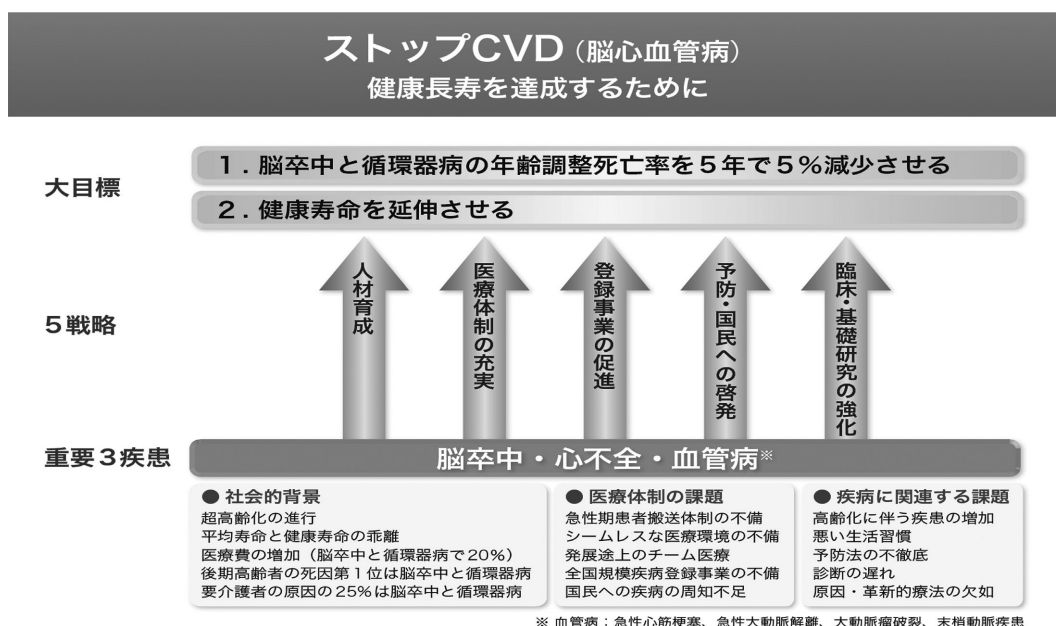
**第一次5ヵ年計画の策定と施行**

この計画の大目標は、1. 脳卒中と循環器病による年齢調整死亡率を5年間で5%、10年間で10%減少させること、2. 計画期間中の5年間で健康寿命を延伸させることの2つである。この目標達成に向けて、脳卒中、心不全及び血管病(急性心筋梗塞、大動脈解離、大動脈瘤破裂、末梢動脈疾患)を重要3疾病と位置付け、「人材育成」、「医療体制の充実」、「登録事業の促進」、「予防・国民への啓発」、「臨床・基礎研究の強化」を5戦略として事業が推進されることとなった(図2)。

日本脳卒中学会では、5ヵ年計画達成のために、5ヵ年計画実現化推進委員会、5事業毎のプロジェクトチーム、各都道府県における脳卒中対策推進委員会を設置した。また、5事業の中でもとりわけ重要度の高い「医療体制の充実」事業が重点的に推進された。脳卒中の医療供給体制を全国に均てん化すると同時に、脳卒中医療のセンター化と機能分担のための階層化を図ることを基本構想として、まず一次脳卒中センター(Primary Stroke Center:PSC)を制度化した。PSCは、週7日24時間体制で脳梗塞急性期患者に血栓溶解療法(rt-PA静注療法)が可能であることなどの諸要件を満たした施設で、日本脳卒中学会が認定する。二次医療圏を基盤に整備が進められた結果、2020年度984施設が認定され、全国に均てん化されている。徳島県でも10病院がPSCに認定されており、東部医療圏に7病院、南部医療圏に2病院、西部医療圏に1病院配置されている。その結果、日本全国で脳梗塞急性期患者が60分以内に血栓溶解療法を受けられる地域は、島嶼部などを除く99%に達している。更に脳梗塞治療の進歩とともに治療効果の有効性が示された機械的血栓回収療法が24時間可能なPSCの中核となる施設(PSC core)の整備が進められている。また、「登録事業の促進」においては、全国のPSCに年

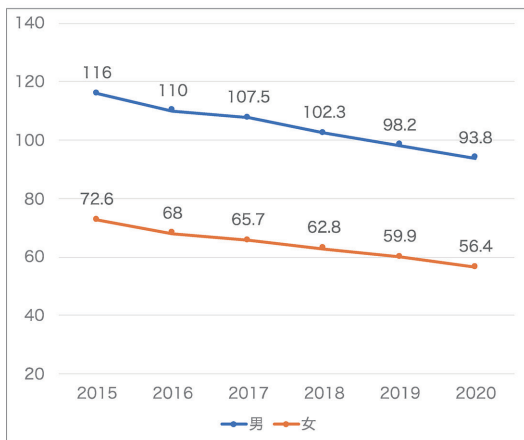


図1 平均寿命と健康寿命の差  
 出典：平均寿命は各年の簡易生命表（厚生労働省）  
 健康寿命は、厚生労働科学研究費補助金：健康寿命の算定・評価と延伸可能性の予測に関する研究-算定・評価方法の検討-（令和元年度文旦研究報告書）  
 (http://toukei.umin.jp/kenkoujyummyou/houkoku/R1.pdf)



脳血管疾患

男：5年間で19.1%減少  
女：5年間で22.3%減少



心疾患（高血圧性を除く）

男：5年間で6.6%減少  
女：5年間で14.3%減少

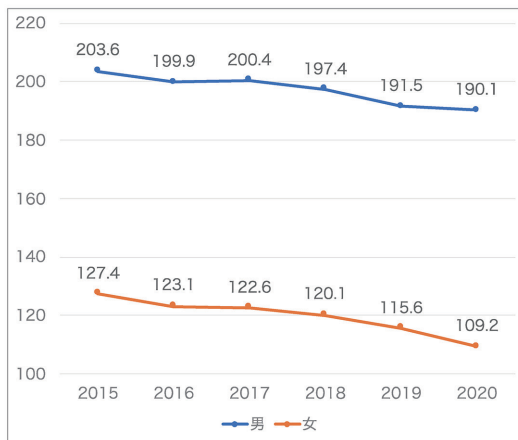


図3 年齢調整死亡率（人口10万人対）の推移  
出典：厚生労働省（人口動態統計）

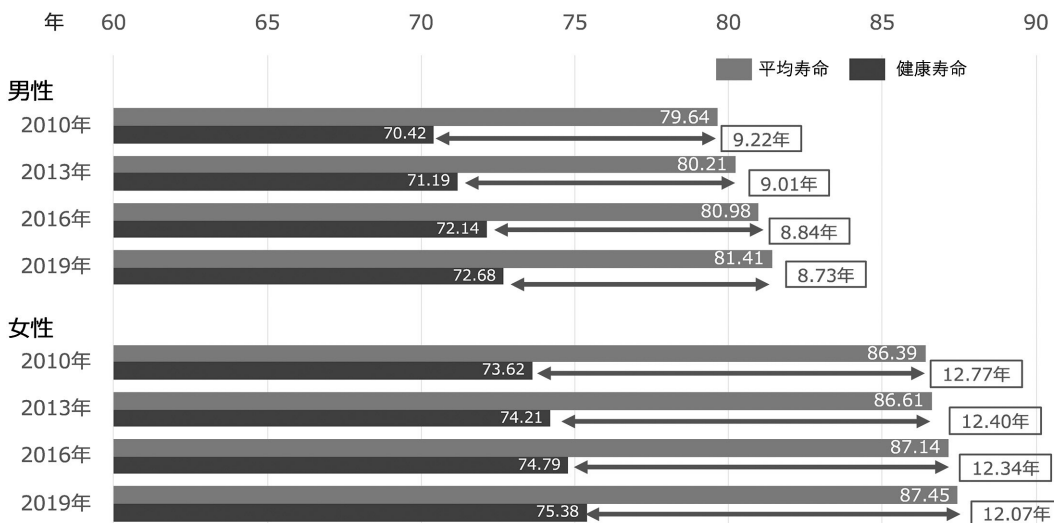


図4 平均寿命と健康寿命の差  
出典：平均寿命は各年の簡易生命表（厚生労働省）  
健康寿命は、厚生労働学研究費補助金：健康日本21（第二次）の総合的評価と次期健康づくり運動に向けた研究（令和3年度）

沿って計画が遂行された結果、喫緊の課題である「医療体制の充実」に関しては、急性期の医療体制がほぼ整備され、2つの大目標に関しては、5年間の年齢調整死亡率（人口10万対）は、脳卒中については男性で19.1%、

女性で22.3%減少し、心疾患については男性で6.6%、女性で14.3%減少しており（図3）<sup>5)</sup>、健康寿命も延伸が認められ（図4）<sup>2)</sup>、目標は達成された。

循環器病対策基本法の成立

脳卒中・循環器病の関連学会は、脳卒中・循環器病克服の目標を達成するためには、5ヵ年計画の遂行のみでなく、脳卒中・循環器病対策の枠組みとなる法律が必須であると考え、患者会・家族会、学会・職能団体、医療関係者、介護・社会福祉関係者など幅広い関係者とともに「脳卒中・循環器病対策基本法の成立を求める会」を結成し、働きかけを行ってきた。その結果、2018年12月に「健康寿命の延伸等を図るため脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法」（循環器病対策基本法）が議員立法により国会で成立し、2019年12月1日に施行された。その後、同法に基づき厚生労働省に設置された循環器病対策推進協議会において、循環器病対策の総合的かつ計画的な推進を図るための循環器病対策推進基本計画の検討が進められ2020年10月に閣議決定された（図5）。循環器病対策推進基本計画では、「循環器病の予防や正しい知識の普及啓発」、「保健、医療及び福祉に係るサービスの提供体制の充実」及び「循環器病の研究推進」の3つの目標達成により「2040年までに3年以上の健康寿命の延伸及び循環器病の年齢調整死亡率の減少」を目指すことを全体目標としており、5ヵ年計画

の目標とほぼ共通している。また、個別の施策も、5ヵ年計画に基づく事業と共通の目標をもつものが多く、同法の下で本5ヵ年計画がより円滑に遂行されることが期待される。

第二次5ヵ年計画の策定

第二次5ヵ年計画は基本的に第一次5ヵ年計画を継承し、大目標を次のように設定している。1. 脳卒中と循環器病による年齢調整死亡率を2020年に比較して5%減少させる。2. 計画期間中の5年間で健康寿命をさらに延伸させる。脳卒中・循環器病のなかで、本計画の大目標の達成に重要な脳卒中、心不全及び血管病（急性心筋梗塞、大動脈解離、大動脈瘤破裂、末梢動脈疾患）の3つを重要疾病に選定し、それぞれの課題整理と対応方針が検討された。これら3疾病の選定に当たっては、急性期・慢性期死亡率が高いこと、有病率が高いこと、急性期に救急医療体制が必要なこと、慢性期に機能障害を残し、急性期から慢性期、更には在宅医療へのシームレスな医療体制を必要とすることに着目し選定された。重要3疾病を克服するために必須の戦略として、第一次5ヵ

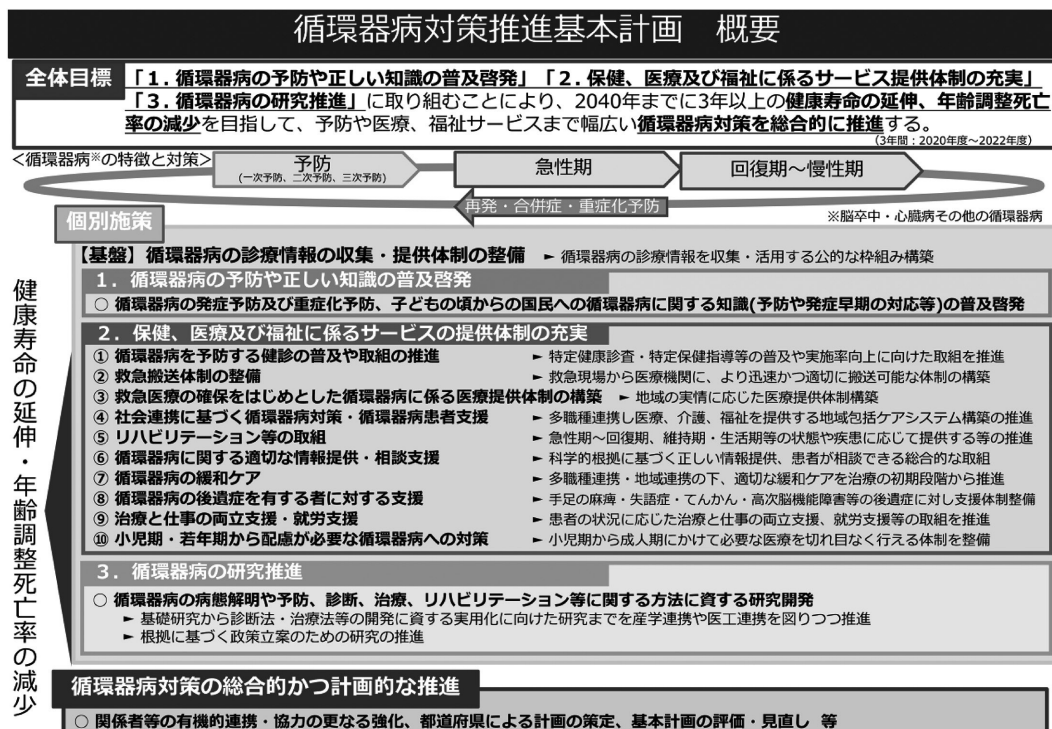


図5 循環器病対策推進基本計画概要



年計画同様、「人材育成」、「医療体制の充実」、「登録事業の促進」、「予防・国民への啓発」、「臨床・基礎研究の強化」の5つの戦略を掲げ、それぞれにプロジェクトチーム又はサブワーキンググループが組織され、企画立案、戦略の遂行にあたることとなった。

具体的には、特に重要度の高い「医療体制の充実」事業において、第一次5ヵ年計画の期間内に急性期医療体制がほぼ整備されたため、今回は急性期病院から回復期リハビリテーション病院や在宅介護へのシームレスな医療体制の整備へと課題がシフトすることとなった。そこでPSC coreの認定基準に、脳卒中患者及びその家族に対して、地域におけるリハビリテーション、介護、患者支援、保健福祉などの情報を提供できる「脳卒中相談窓口」を有すること、が付け加えられ、今年度より脳卒中学会からの委嘱方式ではなく、申請による認定方式となった。脳卒中相談窓口の構成員には、責任者と構成員①、構成員②が必須である。責任者は脳卒中専門医資格を持つ医師、構成員①は、常勤の脳卒中に精通した看護師（脳卒中認定看護師が望ましい）、常勤の医療ソーシャルワーカー（社会福祉士や精神保健福祉士）が各1名以上、構成員②は常勤の脳卒中療養相談士1名以上と定められている。

また、急性期医療体制のさらなる充実に向け、救急搬送体制の整備にも着手することとなった。効率よく血栓溶解療法や機械的血栓回収療法が必要な脳梗塞発症患者

がPSCやPSC coreへ搬送されるよう、徳島県においては、救急搬送中に病院前脳卒中スケールを用いて症状を点数化することで上記患者を選別し、さらにこれらの情報を、医療機関と救急隊との間で情報通信技術を活用して情報共有する試みが施行されている。

#### おわりに

第一次5ヵ年計画ではその計画が着実に実行され、目標を達成することができた。第二次5ヵ年計画ではその流れを継承し、計画が策定されたが、前回同様着実に実践されることが最重要事項となっている。また今回の結果を評価、改善することで、今後第三次、第四次と継続、実践することも重要である。

#### 文 献

- 1) 国立社会保障・人口問題研究所 日本の将来推計人口（平成29年推計）
- 2) 厚生労働省 健康日本21（第二次）推進専門委員会資料
- 3) 厚生労働省 平成30年度国民医療費の概況
- 4) 厚生労働省 令和元年（2019）人口動態統計（確定数）の概況
- 5) 厚生労働省 人口動態統計（確定数）の概況

## *Five-year plan against cerebrovascular and cardiovascular diseases*

*Kenji Shimada*

*Department of Neurosurgery, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Cerebrovascular diseases including stroke and cardiovascular diseases are the leading causes of death among people more than 75 years old in Japan. The major causes of the need for long-term care in Japan are also cerebrovascular disease and cardiovascular disease, which together account for more than one-fifth of the total. Medical expenses for both cerebrovascular and cardiovascular diseases account for 20% of the total, which is the highest by injury/illness classification. Five-year plan against cerebrovascular and cardiovascular diseases were published for the purpose of notifying the importance of overcoming these diseases. The 2 main goals of the five-year plan against cerebrovascular disease and cardiovascular disease are to extend healthy life expectancy and to decrease age-adjusted mortality of cerebrovascular and cardiovascular diseases. The five-year plan against cerebrovascular disease and cardiovascular disease includes 5 major measures : developing human resources engaged in cerebrovascular and cardiovascular diseases ; enhancing service provision systems related to health, medical care, and welfare services ; promoting registration project regarding cerebrovascular and cardiovascular diseases ; spreading awareness of prevention measures and accurate information on cerebrovascular and cardiovascular diseases ; and promoting research on cerebrovascular and cardiovascular diseases. The measures are important for all patients, and all the promotions are needed to achieve the plan's goals. Here, we describe the outline of the five-year plan against cerebrovascular and cardiovascular diseases.

Key words : Five-year plan, Cerebrovascular disease, Cardiovascular disease, Healthy life expectancy, Age-adjusted mortality

**特集：脳卒中・循環器病を防ぐために****徳島県循環器病推進計画の中での急性期脳卒中診療の取り組み**

兼松 康久, 山本 雄貴, 山口 泉, 石原 学, 曾我部 周,  
宮本 健志, 高麗 雅章, 島田 健司, 黒田 一駿, 山本 伸昭,  
和泉 唯信, 高木 康志

徳島大学病院脳卒中センター

(令和4年10月21日受付) (令和4年10月24日受理)

**はじめに**

2018年12月、健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法が施行され、国は2020年10月に基本的な施策の方向性である「循環器病対策基本計画」を策定、徳島県はその基本計画をもとに県の実情に応じた「徳島県循環器病推進計画」を策定した。この計画の基本理念は「循環器病の予防から医療・福祉サービスまでシームレスに提供され、県民一人ひとりがその人らしく暮らせる徳島づくり」である。全体目標として、①脳血管疾患、心疾患による年齢調整死亡率を減少させること、②循環器病の予防や治療の促進、リハビリテーションの充実等により、元気で長生きができる環境等の整備を促進し、健康寿命を延伸することを掲げている。この全体目標の推進を図るため、県は「徳島県循環器病対策推進協議会」を置き、具体的目標を立て、その達成状況を把握し、必要に応じて見直しを行う。

**徳島県の疾患別死亡率と健康寿命の現状**

全国における主要死因の死亡率（人口10万人対）は、令和元年時点で悪性新生物が最も高く344.4人、続いて心疾患の204.0人、脳血管疾患は老衰、肺炎に次いで高く101.1人となっている。徳島県の死因別死亡割合は令和元年のデータで悪性新生物が24.6%と最も高く、2番目は心疾患で14.6%、続いて老衰、肺炎となり、脳血管疾患は5番目で7.2%であり、全国とほぼ同割合である。心疾患と脳血管疾患を合わせると21.8%、すなわち5人に1人以上の方が循環器病で亡くなっている。徳島県の脳血管疾患、心疾患による死亡率を減少させること

は、徳島県全体の年齢調整死亡率を減少させることにつながると考えられる。

健康寿命とは健康上の問題で日常生活が制限されることなく生活できる期間である。今回平均寿命ではなく、健康寿命の延伸を目標にかかげているのには訳がある。まず徳島県の平均寿命は昭和50年で女性が76.0歳、男性が70.7歳であり、全国平均の女性の76.9歳、男性の71.7歳と比較しやや下回っていた。しかしながら以降の徳島県の平均寿命は全国と同様に年々伸びており、平成27年のデータでは女性が86.7歳、男性が80.3歳と、全国平均の女性87.0歳、男性80.8歳とほぼ全国平均に並ぶようになってきた。次に徳島県の健康寿命は平成28年のデータでは男性で71.3歳、全国平均の72.1歳を下回っており、全国1位の県の73.2歳と比較し2歳近くの差がある。残念ながら全国都道府県の中で44位である。女性の平均寿命は74.0歳であり、全国平均の74.8歳を下回っている。全国1位の県は76.3歳であり2歳以上の差を認め、全国43位である。すなわち徳島県は近年平均寿命において全国平均と肩を並べるまで改善されてきたが、健康寿命は伸びておらず、健康でない期間が全国でも長い県であることが予想される。健康でない期間とはすなわち、日常生活に制限を受ける期間であり、すなわち日常生活において介護を要する期間である。令和2年のデータでは、要介護となる原因疾患として脳血管疾患が21.7%で1位となっており、心疾患は3.4%と、脳血管疾患および心疾患を合わせると、介護が必要な人の約4人に1人は循環器病が原因である。2位の認知症が21.4%であり認知症の多くに脳血管障害性認知症が含まれることを考えると、介護が必要となる疾患の多くは脳血管障害が関与し、徳島県の健康寿命を延伸するには脳卒中をまずは予防し、発症後の治療成績を向上させることが急務であることが

分かる。

### 徳島県の脳卒中急性期患者に対する救急搬送・救急医療体制の整備

脳卒中急性期は、発症後早急に適切な診療を開始する必要があることから、救急現場から医療機関へ迅速かつ適切に搬送可能な体制構築を進める必要がある。また、脳卒中の中でも特に脳梗塞は、組織プラスミノゲン・アクチベータの静脈内投与（t-PA療法）や血管内治療（血栓回収療法）などの治療が、可能な限り迅速に行われる必要がある。日本脳卒中学会では、t-PAによる治療を24時間365日可能な施設を「一次脳卒中センター」、血栓回収療法が常に可能な施設を「血栓回収脳卒中センター」、あらゆる脳卒中に対応しその予後を改善させることが常に可能な施設を「包括的脳卒中センター」と定め、各脳卒中センターの均霑化を進めている。一次脳卒中センター、血栓回収脳卒中センター、包括的脳卒中センターになるにつれ認定に必要な医療スタッフの数や設備等の施設基準のハードルが高くなるため、まずは一次脳卒中センターの県内配備が行われ、徳島県では2020年に10施設が認定を受け、近隣住民が脳梗塞を発症した際に素早くt-PA療法が施されるための体制が整えられた。今後は「血栓回収脳卒中センター」の整備が進められている。

近年、血栓回収療法の登場により、急性期主幹動脈閉塞患者に対する治療方針は大きく様変わりした。これまでのt-PA療法は、超急性期脳梗塞全体の治療成績を改善したが、主幹動脈すなわち比較的大きな血管（大血管）が閉塞した場合の再開通率は低く、予後改善効果は乏しかった。血栓回収療法は主にステントリトリバーという血栓回収用ステントを、血管内から閉塞部に直接留置し、血栓をステントに絡めながら体外に回収する血管内治療である。t-PA療法のように血栓を溶かすのではなく、機械的に回収する治療であるため、大きな血栓により閉塞された大血管閉塞病変に威力を発揮する。また、t-PA療法は発症から4.5時間以内に治療を開始しなければならないが、血栓回収療法は条件さえ満たせば24時間以内でも治療が可能であり、治療のtime windowが大幅に延長した。2015年Lancetに発表された血栓回収療法に関するメタ解析では、大血管閉塞による脳梗塞後に自立生活可能となった人数は、t-PA療法単独と比較し1.74倍も多かった。また脳梗塞発症から再開通までの時間が重要で、9分遅れるごとに100人に1人の患者が自

立生活できなくなっている事実も判明した<sup>1)</sup>。

### 病院前脳卒中スケールを用いた急性期脳卒中患者のトリアージ

このように血栓回収療法は、大血管閉塞による脳梗塞に対し非常に有効であるが、徳島県において血栓回収脳卒中センターの基準を満たす施設は、現在、徳島大学病院脳卒中センターと徳島赤十字病院の2施設のみである。徳島県全域から血栓回収療法が必要な患者が迅速かつ適切にこの2施設に搬送されるためには、各救急医療機関および、救急救命士によるトリアージが必要である。すなわち、比較的軽症な脳梗塞が疑われた場合は、近隣の一次脳卒中センターへ搬送し一刻も早くt-PA療法を開始し、大血管閉塞による脳梗塞のような比較的重症な脳梗塞が疑われた場合は、近隣の一次脳卒中センターを経由せず一刻も早く、血栓回収脳卒中センターに搬送するというトリアージである。

適切なトリアージを行うためには、病院前脳卒中スケールによる評価の導入が有効とされる<sup>2)</sup>。病院前脳卒中スケールとは、大血管閉塞に特徴的な症状を点数化し、患者の症状をそのスケールと照らし合わせ、その合計点数が高い患者が大血管閉塞である可能性が高くなるよう作られたスケールである。現在沢山の病院前脳卒中スケールが存在するが、例えばFAST-ED (Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination) というスケールは(図1)、顔面の麻痺、上肢の麻痺、発生の障害、言葉の理解の障害、眼球の偏位の5項目を点数化し、点数が4点以上の患者が大血管閉塞である確率は33%以上となるスケールである<sup>2)</sup>。このような脳卒中スケールを救急隊が用いて患者の症状を点数化し、適切な脳卒中センターへの搬送をトリアージする試みが世界各地で行われている。われわれはFAST-EDという脳卒中スケールの項目に血圧、意識状態を加え、さらに大血管閉塞患者が的中するよう条件を絞ったスケールを作成した。具体的にはFAST-ED 4点以上かつ血圧200mmHg未満かつ、意識状態JCS 2桁以下の患者をFAST-ED Tokushima 適合患者とし、2021年に当院に搬送された脳卒中患者の中でFAST-ED Tokushima 適合患者を抽出したところ、適合患者約半数に大血管閉塞患者を認めた。

この事実をもとに徳島大学病院脳卒中センターは徳島市消防局と協力し、2022年1月から病院前脳卒中スケール



評価項目	症状	点数
顔面の麻痺	なし	0
	あり	1
上肢の麻痺	なし	0
	中等度	1
	重度	2
発声の障害	なし	0
	あり	1
言語の理解	正常	0
	異常	1
眼球偏位	なし	0
	軽度	1
	重度	2

図1 病院前脳卒中スケール (FAST-ED)

ル (FAST-ED Tokushima) を導入し、血栓回収療法が必要と考えられる救急患者を迅速に徳島大学病院脳卒中センターに受け入れることができるよう取り組んでいる。さらにもう一つの試みとして、救急隊との連絡方法には Join Triage というアプリ (株式会社アルム提供) を用いることにした。Join Triage というアプリは、救急隊が簡便に脳卒中患者の点数化を行えることを可能にする。また打ち込んだ情報が徳島大学病院脳卒中センターのスタッフ全員のスマートフォンに即時に転送され、その情報をもとに、迅速かつ効率にスタッフが動き、1分、1秒でも早く血栓回収療法を開始することを実現する。FAST-ED Tokushima 導入から半年間の中間報告では、FAST-ED Tokushima 適合患者の搬送依頼が14件、内8例 (57.1%) が大血管閉塞患者であり、当初の予想と合致した結果で経過している。

## 結 語

脳卒中急性期患者においては、t-PA 療法および血栓

回収療法を迅速に行うことが要求される。しかし、t-PA 療法および血栓回収療法を24時間365日体制で行える医療機関は限られており、救急隊や地域の医療施設と各脳卒中センターとの広域な医療連携体制の構築による迅速な救急搬送体制を確保していく必要がある。

## 文 献

- 1) Goyal, M., Menon, B. K., van Zwam, W. H., Dippel, D. W., *et al.*: Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke : a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*, **387** : 1723-1731, 2016
- 2) Lima, F. O., Silva, G. S., Furie, K. L., Frankel, M. R., *et al.*: Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination : A Simple and Accurate Prehospital Scale to Detect Large Vessel Occlusion Strokes. *Stroke*, **47** : 1997-2002, 2016

## *Implementing action for acute stroke based on Japanese National Plan for Promotion of Measures Against Cerebrovascular and Cardiovascular Disease in Tokushima*

*Yasuhisa Kanematsu, Yuki Yamamoto, Izumi Yamaguchi, Manabu Ishihara, Shu Sogabe, Takeshi Miyamoto, Masaaki Korai, Kenji Shimada, Kazutaka Kuroda, Nobuaki Yamamoto, Yuishin Izumi, and Yasushi Takagi*

*Stroke center of Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Cerebrovascular and cardiovascular disease are the main causes of death in Japan. The leading causes of the need for long-term care in Japan are also cerebrovascular and cardiovascular disease, which together account for more than one-fourth of the total. The Cerebrovascular and Cardiovascular Disease Control Act, of Japanese national law, was promulgated by a legislative act in 2018. On the basis of the Cerebrovascular and Cardiovascular Disease Control Act, the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, published the Japanese National Plan for Promotion of Measures Against Cerebrovascular and Cardiovascular Disease (Japanese National Plan) in 2020. By the example of the Japanese National Plan, Tokushima prefecture established a cerebrovascular and cardiovascular disease countermeasure promotion plan to progress cerebrovascular and cardiovascular disease measures according to their own circumstances. One of the important measures of the plan is improving emergency transportation systems. Patients with intracranial large vessel occlusion strokes should be served by direct transfer to endovascular capable centers avoiding delays by misguided transfer to primary stroke centers. Considering the limited availability of endovascular capable centers, accurate identification of patients with high probability of having large vessel occlusion strokes in the prehospital setting is importance. To address this problem, we introduced prehospital scale called Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination (FAST-ED) on emergency transportation systems in Tokushima city.

Key words : Cerebrovascular and cardiovascular disease, emergency transportation systems, prehospital scale

**特集：脳卒中・循環器病を防ぐために****脳梗塞急性期治療**

山本 伸 昭

徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床神経科学

(令和4年8月3日受付) (令和4年8月19日受理)

**はじめに**

本邦では、脳卒中は1年間に約30万人が発症し、有病者数は300万人ほどと推定されている。また、脳卒中のうち大部分を脳梗塞が占めている。介護保険を利用するに至った原因疾患でも認知症と並んで上位を占める疾患で、それらに伴い、脳卒中にかかる医療費も増加の一途をたどっている。このような状況を改善するためには、発症を予防することが最も重要で、生活習慣病の予防や治療が必要である。しかし発症した場合には、早期の治療介入によって、後遺症をできるだけ軽度にする必要がある。ここでは、標準的に行われている治療の概要と、われわれの取り組み、今後の展望を紹介する。

**1. 脳梗塞とは**

脳梗塞は脳を栄養する血管が閉塞して起こる疾患であるが、大きく分けて、微小血管閉塞性脳梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓がある。脳梗塞の大きさ、閉塞した場所によってさまざまな症状を呈し、梗塞に陥った場合には麻痺、嚥下障害、構音障害、失語、空間無視、視野障害、感覚障害など多岐にわたる後遺症を残すことが多い疾患である。そのため、介護を要する状態になることが多く、介護保険を使用する原因疾患のうち認知症と並んで上位を占め、社会問題となっている。また、脳卒中診療にかかる医療費は年々増加し、1兆8000億円を超えるまでになっている。これらのことから、発症の予防、治療、発症後のサポート、リハビリテーションなどさまざまな取り組みが必要であると考えられている。

**2. 微小血管閉塞性脳梗塞, アテローム血栓性脳梗塞**

高血圧や糖尿病などの生活習慣病を基盤としたもの

として微小血管閉塞性、アテローム血栓性脳梗塞があるが、一部の原因を除く脳梗塞症すべてに使用できる recombinant tissue-plasminogen activator (rt-PA) の経静脈的投与が急性期治療の主役である。これによって、症状や予後の改善が認められることがある。また、再発や症状増悪の予防には抗血小板薬の投与が重要である。アスピリンは古くから最も用いられてきた薬剤であるが、その効果は脳梗塞だけでなく、虚血性心疾患などにも効果を示し、現在でもしばしば用いられている。一方で、アスピリンとクロピドグレルが比較された CAPRIE trial<sup>1)</sup> の結果から、クロピドグレルの有効性が示された。これらの薬剤が中心に使用されるが、薬剤の使用にかかわらず急性期脳梗塞患者では再発、症状の増悪がみられることがあり、それに伴って予後の悪化につながるケースもある。これを防ぐことが重要とされ、急性期 Dual antiplatelet therapy (DAPT) の有効性を示すための trial がこれまでに行われてきた<sup>2,3)</sup>。それによって DAPT の有効性が示され、現在、急性期抗血小板療法はアスピリンとクロピドグレルが併用されるようになった。しかし、併用療法には注意が必要であり、漫然とした長期併用は出血性合併症を増加させるため、DAPT は急性期のみの併用にとどめるべきである<sup>4)</sup>。また、本邦でも2022年に、脳梗塞に対してもプラスグレルが使用可能になり、これまでクロピドグレル不応例 (Loss of function allele carrier) が問題となることがあったが<sup>5)</sup>、プラスグレルはその影響を受けにくい薬剤として今後期待される薬剤である。上述したように、アスピリンとクロピドグレルの併用は出血性合併症が懸念されるが、シロスタゾールとアスピリンもしくはクロピドグレルを併用した観察研究である CSPS.com が Publish され<sup>6)</sup>、その有用性と安全性が報告された。この中で、急性期での併用は有効性が示されなかったが、発症から2週間を経た時期からの併用は有意にイベント

発生率を低下させた。以上の結果から急性期はアスピリンとクロピドグレル（もしくはプラスグレル）を用いたDAPTを行い、亜急性期では、抗血小板薬単剤による治療が基本となるが、頭蓋内血管狭窄などが併存するような虚血性イベントが高リスクと考えられる患者にはシロスタゾールを併用することが望ましいと考えている。

### 3. 心原性脳塞栓症、脳主幹動脈閉塞

一方で、日本社会の高齢化に伴い心房細動の有病者数が増加し、心原性脳梗塞患者が増加していることが問題となっている。心原性脳梗塞では、ノックアウト型の脳梗塞発症形式を呈し、突然会話ができなくなったり、麻痺が出現したりするため、神経脱落症状が重症となる場合が多い。このような患者は、一刻も早く治療の必要があり、特に脳主幹動脈閉塞を認める場合にはrt-PAの投与や血管内治療での機械的血栓回収術が必要である。

2005年より本邦でもrt-PAの投与が可能になり、治療成績の向上は得られたが、脳主幹動脈が閉塞しているような血栓量が多い場合には、rt-PAの効果が低いことが明らかとなった<sup>7,8)</sup>。これに関しては、実臨床でも経験する機会が多く、rt-PAを投与しても再開通が得られず、機械的血栓回収術が必要になることが多い。(図1) rt-PAの効果が限定的であったことから、脳主幹動脈閉塞に対しての血栓回収療術の有効性が検討され、その効果が非常に高いことが臨床研究で明らかとなってきた。2015年には、脳主幹動脈(内頸動脈、中大脳動脈本幹部)閉塞患者で、発症から6時間以内、Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) 6以上、National Institute Health Stroke Scale (NIHSS) 6以上の患者に対する機械的血栓回収術の有効性が示された<sup>9)</sup>。この時に機械的血栓回収術のNumber needed to treat (NNT)は2.6と報告され、現在行われているあらゆる治療法の中でもトップクラスの治療であることが示された。発症早期の治療効果は明らかにされたが、発症から6時間以降の患者に対しての効果も検証されている。このTime windowの患者に対する機械的血栓回収術の有効性やrt-PA投与などのRandomized control trial(RCT)も行われ、それぞれの有効性が示されている<sup>10-13)</sup>。これらのTrialで重要であったのが画像診断であり、ペナンブラと呼ばれる低還流領域と梗塞巣のミスマッチ、MRIでのFluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR)とDiffusion-Weighted Image (DWI)のミスマッチが治

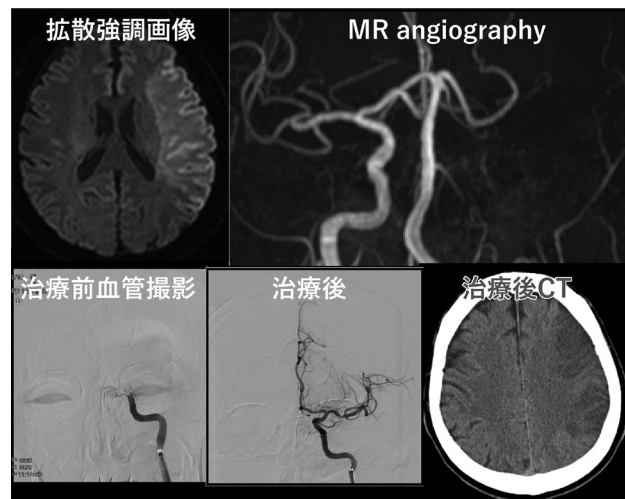


図1 左内頸動脈閉塞患者に対して機械的血栓回収術を施行した患者  
rt-PA投与後すぐに血管撮影を行ったが、閉塞血管は再開通が得られておらず、血栓回収術を施行し、再開通が得られた。

療介入の可否決定に重要であった。つまり救済可能な領域が存在するかを術前に診断しておくことが重要である。海外ではRCTなどでも用いられていたソフトウェアであるiSchemaView RAPID<sup>TM</sup>がしばしば脳梗塞診断に用いられているが、徳島大学病院でも2022年2月より使用可能となり、(図2)これを用いることによって上記の画像診断が定量的に可能になった。これに伴って、治療判断に迷うような患者の評価も可能となり、今後は治療を受けられる患者の増加と、それに伴って脳主幹動脈閉塞患者の予後改善が期待される。また、機械的血栓回収術の適応拡大のために、広範囲脳梗塞患者や末梢血管の閉塞患者、脳底動脈閉塞患者などに対するRCTも行われており、今後も拡大していく治療であると考えられる<sup>14)</sup>。

### 4. 治療の効率化

rt-PAや機械的血栓回収術は効果の高い治療法であるが、発症からできるだけ早く、またより多くの患者に治療を受けていただくことが重要である。院内整備としては、血栓回収センターでは、院内治療のFlowchartを作成し、来院から治療までの時間短縮のための努力をしている。また、それだけでなく、より多くの方に治療の恩恵を受けていただくために、市民啓発、救急隊、近隣施設、病院との連携が重要であると考えている。(図

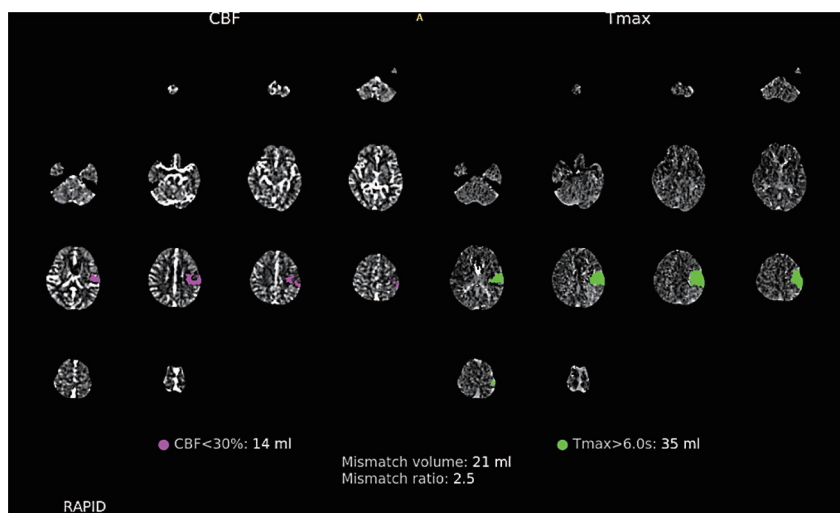


図2 左中大脳動脈の分枝閉塞患者（当院で行った iSchemaView RAPID<sub>TM</sub> 解析結果）対側に比べて30%以上血流が低下した領域（CBF<30%）がピンク色で表示され、ペナブラ（還流の低下，Tmax>6秒）と考えられる領域が緑色で示され，その比が2.5で救済可能な領域が存在することがわかる。

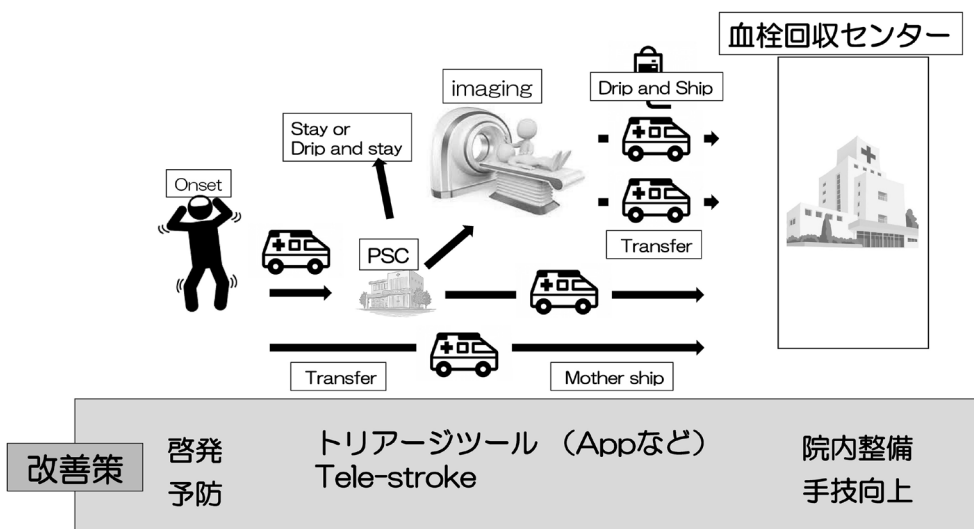


図3 脳卒中患者の搬送形態  
脳卒中発症後，さまざまな形態で搬送され，発症場所からの近隣病院へ搬送され，診断がついた状態での搬送，症状のみで脳卒中と判断されて紹介搬送，rt-PAを投与されながらの搬送，発症場所からの直接搬送などが考えられる。それぞれの時間短縮を行うための改善策は，市民啓発，トリアージツールの使用，院内整備，手術手技の向上などが考えられる。

3) その一例としては，病院前スケールの使用である。脳主幹動脈閉塞が疑われる患者の選択を素早く行い，血栓回収ができる施設へ直接搬送することを可能にする試みである。現在，徳島大学病院ではField Assessment Stroke Triage for Emergency Destination (FAST-ED) scaleを用いている。(図4) このスケールは脳主幹動脈

閉塞を予測するためのもので，他のさまざまなスケールに比べて簡便であり，左右の大脳半球症状を網羅しているため，感度特異度共に高いと考え，使用している<sup>15)</sup>。救急隊と脳卒中センターの医師が直接FAST-EDのやり取りを可能にするため，救急隊にタブレット端末を持っていただき，アプリケーションを用いて入力していた





図4 Join Triage : FAST-ED scale

き、直接 FAST-ED score を脳卒中センターに送っていただくようなシステムにしている。こうすることで、受け入れの可否などの判断がスムーズになり、また、効率的な搬送が徐々に行われるようになってきている。脳卒中センターではその score によって血栓溶解療法や血栓回収術の準備を来院前から、あらかじめ行うことが可能になり、さらに血栓回収までの時間短縮も可能になってきている。また、重症度の判定も同時に可能であるため、患者の搬送先を血栓回収センターにするべきか一次脳卒中センターでよいのかの判断もされるため、血栓回収センターのベッド確保にも役立つと考えられる。

## 5. おわりに

脳梗塞は、失語、空間無視、視野障害、麻痺、構音障害、嚥下障害、感覚障害などさまざまな後遺症を残す可能性があり、それに伴って、介護を要する可能性が高くなる。健康寿命の延伸が求められているが、今後さらに脳卒中患者は増加することが予想され、上述したような取り組みをさらに拡大していきたいと考えている。

## Reference

- 1) CAPRIE steering committee : A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet.*, **348** : 1329-1339, 1996
- 2) Wang, Y., Wang, Y., Zhao, X., Liu, L., *et al.* : Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.*, **369** : 11-19, 2013
- 3) Johnston, S. C., Easton, J. D., Farrant, M., Barsan, W., *et al.* ; Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators : Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med.*, **379** : 215-225, 2018
- 4) Brown, D. L., Levine, D. A., Albright, K., Kapral, M. K., *et al.* ; American Heart Association Stroke Council : Benefits and Risks of Dual Versus Single Antiplatelet Therapy for Secondary Stroke Prevention : A Systematic Review for the 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke.*, 2021 ; **52** : e468-e479
- 5) Hoshino, H., Toyoda, K., Omae, K., Ishida, N., *et al.* ; CSPS.com Trial Investigators : Dual Antiplatelet Therapy Using Cilostazol With Aspirin or Clopidogrel : Subanalysis of the CSPS.com Trial. *Stroke.*, **52** : 3430-3439, 2021
- 6) Pan, Y., Chen, W., Xu, Y., Yi, X., *et al.* : Genetic Polymorphisms and Clopidogrel Efficacy for Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation.*, **135** : 21-33, 2017
- 7) Yamaguchi, T., Mori, E., Minematsu, K., Nakagawara, J., *et al.* ; Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) Group : Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset : Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke.*, **37** : 1810-1815, 2006
- 8) Hirano, T., Sasaki, M., Mori, E., Minematsu, K., *et al.* ; Japan Alteplase Clinical Trial II Group :

- Residual vessel length on magnetic resonance angiography identifies poor responders to alteplase in acute middle cerebral artery occlusion patients : exploratory analysis of the Japan Alteplase Clinical Trial II. *Stroke*, **41** : 2828-33, 2010
- 9) Goyal, M., Menon, B. K., van Zwam, W. H., Dippel, D. W., *et al.* ; HERMES collaborators : Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke : a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*, **387** : 1723-1731, 2016
- 10) Thomalla, G., Simonsen, C. Z., Boutitie, F., Andersen, G., *et al.* ; WAKE-UP Investigators : MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med*, **379** : 611-622, 2018
- 11) Campbell, B. C. V., Ma, H., Ringleb, P. A., Parsons, M. W., *et al.* ; EXTEND, ECASS-4, and EPITHET Investigators : Extending thrombolysis to 4-5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging : a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*, **394** : 139-147, 2019
- 12) Nogueira, R. G., Jadhav, A. P., Haussen, D. C., Bonafe, A., *et al.* ; DAWN Trial Investigators : Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*, **378** : 11-21, 2018
- 13) Albers, G. W., Marks, M. P., Kemp, S., Christensen, S., *et al.* ; DEFUSE 3 Investigators : Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*, **378** : 708-718, 2018
- 14) Yoshimura, S., Sakai, N., Yamagami, H., Uchida, K., *et al.* : Endovascular Therapy for Acute Stroke with a Large Ischemic Region. *N Engl J Med*, **386** : 1303-1313, 2022
- 15) Lima, F. O., Silva, G. S., Furie, K. L., Frankel, M. R., *et al.* : Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination : A Simple and Accurate Prehospital Scale to Detect Large Vessel Occlusion Strokes. *Stroke*, **47** : 1997-2002, 2016

## *Treatment for patients with acute ischemic stroke*

*Nobuaki Yamamoto*

*Department of Clinical neuroscience, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

The number of patients who develop acute ischemic stroke (AIS) increases year after year. Accordingly, the number of patients with disability also goes on increasing. This situation affects increment of medical expense in Japan. Therefore, managing the stroke patients is the urgent need. Recently, antiplatelet therapy and mechanical thrombectomy have been advanced, rapidly. Dual antiplatelet therapy for minor stroke patients during acute phase was reported to be effective to reduce neurological deterioration and recurrence. Furthermore, the evidence of mechanical thrombectomy by stent retrievers and aspiration catheters for large vessel occlusion, indicating internal carotid artery and/or middle cerebral artery occlusion, was established several years ago. This advancement of medicine might be helpful to manage the AIS patients. However, we suppose that it is not only important to advance medicine, but also make better system to treat AIS patients. First, developmental education to the people is needed to prevent AIS development and call emergency services as soon as possible after onset. Second, to make efficient emergency transport system is thought to be important to shorten the duration between onset and beginning of treatment. To achieve this objective, we have used application, named JOIN, to contact emergency services directly. Lastly, we made protocol in hospital for shortening time from door to treatment. Because increment of the number of AIS patients has tendency to increase for some time in the future, continuing to try described above might be needed.

Key words : acute ischemic stroke, mechanical thrombectomy, antiplatelet, protocol of stroke treatment



**特集：脳卒中・循環器病を防ぐために****心不全診療の現状と今後の地域連携**

門田宗之, 松浦朋美, 伊勢孝之, 楠瀬健也, 山口浩司,  
八木秀介, 山田博胤, 添木武, 若槻哲三, 佐田政隆

徳島大学病院循環器内科卒後臨床研修センター

(令和4年12月1日受付) (令和4年12月23日受理)

**1. はじめに ～心不全の定義と疫学～**

「心不全」とは、「なんらかの心臓機能障害、すなわち心臓に器質のおよび/あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し、それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群」, 一般向けには「心臓が悪いために息切れやむくみが起こり、だんだん悪くなり、生命を縮める病気」と定義される。近年、社会の高齢化に伴い、心不全が世界中で増加しており、その管理の臨床的重要性は日増しに高まっている。世界に先駆けて超高齢化社会に突入したわが国においてもそれは例外ではない。すなわち現在、わが国の65歳以上の人口は3,000万人を超えており、仮にそれに米国の65歳以上の心不全発症率である年間1/100人を当てはめると、今後数十年にわたり年間約30万人以上の高齢者が新規に心不全を発症すると計算されている<sup>1)</sup>。わが国の厚生労働省 令和3年(2021)人口動態統計月報年計(概数)の概況<sup>2)</sup>によると、令和3年度の日本人の心疾患(高血圧性を除く)による死亡者数は214,623人であり、死亡者のうちおそよ6.7人に1人にあたる。心不全による死亡は心疾患の内訳のなかで最も多い89,933人(総死亡数の6.2%)であり前年の84,085人よりも増加している。このような現状は、感染者の爆発的な広がりになぞらえて「心不全パンデミック」と呼ばれている。

**2. 心不全治療の進歩**

心不全に対する診療は、基礎・臨床研究の積み重ねにより病態解明が進んだ1990年代以降、特に大きな進歩を遂げてきた。また疾患概念や治療法の変化に伴い、心不全診療に関する国内外のガイドラインが複数回にわたり

改訂されている。2017年の国内ガイドラインには、左室の収縮能(left ventricular ejection fraction: LVEF)によって収縮能の低下した心不全(HFrEF)、収縮能の保たれた心不全(HFpEF)に区別して治療を選択するアルゴリズムが新たに作成された。また食事・運動などの生活習慣の管理に加えて、心不全の危険因子に対する適切な治療、無症候性心不全例に対する投薬など多方面からの介入により、心不全の発症・進行(増悪)が予防できるという心不全予防の項目も新たに設定された<sup>3)</sup>。

特にHFrEFに対する薬物治療に関しては、洞結節細胞のIfチャンネルに対する阻害薬であるイバブラジン、既存のACE阻害薬アンジオテンシンII受容体・ネプリライシン阻害薬(angiotensin receptor neprilysin inhibitor: ARNI)、可溶性グアニル酸シクラーゼの刺激薬であるベルイシグアトといった、予後改善が期待できる薬剤が2019年以降に次々と使用可能となった。また糖尿病治療薬として開発されたSGLT2阻害薬は、心不全患者の左室収縮能に関わらずその予後を改善させることが近年明らかとなり<sup>4,5)</sup>、現代における心不全薬物治療において非常に重要な薬剤のひとつとなっている。これら新規の慢性期心保護薬を既存のβ遮断薬やミネラルコルチコイド拮抗薬(MRA)などと適切に併用することによる、心不全患者の予後改善を見据えたマネジメントが推奨されるに至った<sup>6,7)</sup>(図1)。

また非薬物治療としては、弁膜症に代表される構造的な心疾患(structural heart disease: SHD)に対するカテーテル治療の進歩が著しく、代表的治療として大動脈弁狭窄症(aortic stenosis: AS)に対する経カテーテル大動脈弁植込術(transcatheter aortic valve implantation: TAVI)と、僧帽弁閉鎖不全症(mitral regurgitation: MR)に対する経皮的僧帽弁クリップ術(MitraClip<sup>®</sup>)が挙げられる(図2)。これらSHDに対する治療は、今

までは開胸手術が一般的だったが、カテーテル治療の進歩によって開胸を不要とする低侵襲治療が可能となったため、特に高齢の心不全患者に対して負担の少ない治療が選択できるようになった。

### 3. 心不全地域連携における課題

このような心不全治療を含めた循環器診療の発展や社会の高齢化などを背景に、前述の「心不全パンデミック」への警鐘が鳴らされている。これまでは心不全診療の主戦場は大学病院をはじめとした専門病院であったが、今後それでは十分な患者数をカバーしきれないことが想定されている。心不全は、ときに急性の悪化を伴いながら、徐々に心臓の機能が低下する病態群である。そのため、急性期における高度に専門的な治療だけでなく、患者さんと時間をともにし、寄り添う管理が必要な面もあ

る。しかし、この両面を急性期専門病院だけで十分に対応することは、患者数の問題などから今後さらに難しくなることが推定される。こうした点から心不全医療における専門医とかかりつけ医の連携は、これからますます重要となる。

しかしながら、上述の新規治療薬や非薬物治療の発展などによる心不全診療の個別化・多様化は、地域連携においてかかりつけ医と急性期専門病院との間にある心理的な垣根を高くしている。また高齢者のみの世帯や独居高齢者が増加している背景もあり<sup>8)</sup>(図3)、介護者の負担増加といった社会的問題の顕在化など、心不全における地域連携には新たな課題が浮かび上がってきている。急性期は乗り越え、リハビリの早期開始が望ましいという高齢心不全患者に対して、慢性期におけるリハビリを回復期管理の診療体制が構築されている医療施設へとスムーズに連携していくことが重要となる。また、心不全

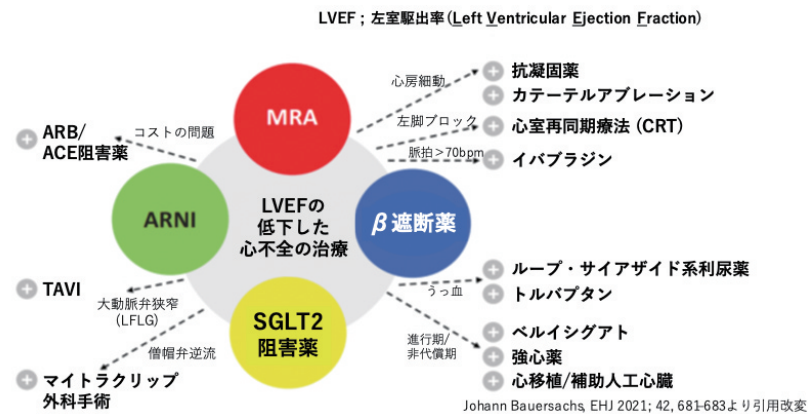


図1：心不全（特に左室収縮能；LVEFの低下した心不全=HF<sub>r</sub>EF）に対する治療の組み立て方

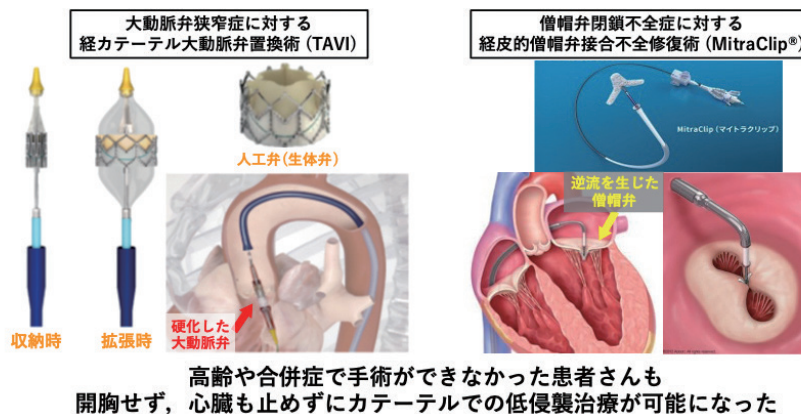


図2：構造的な疾患に対するカテーテル治療  
エドワーズライフサイエンス(株)、アボット バスキュラー ジャパン(株)より提供

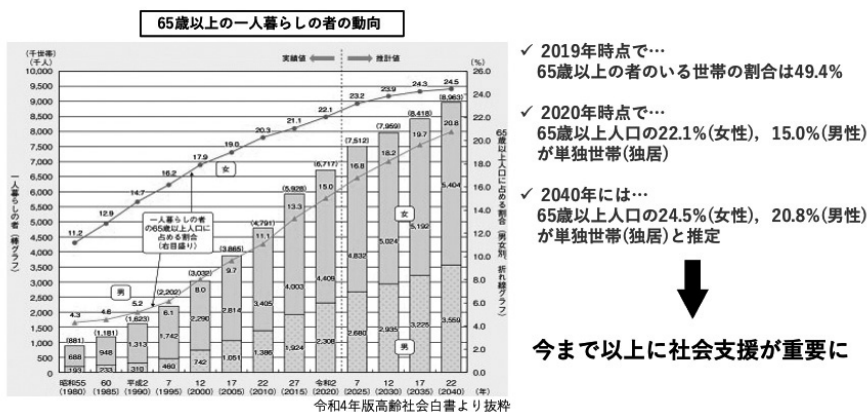


図3：高齢者世帯の増加と孤立化の問題

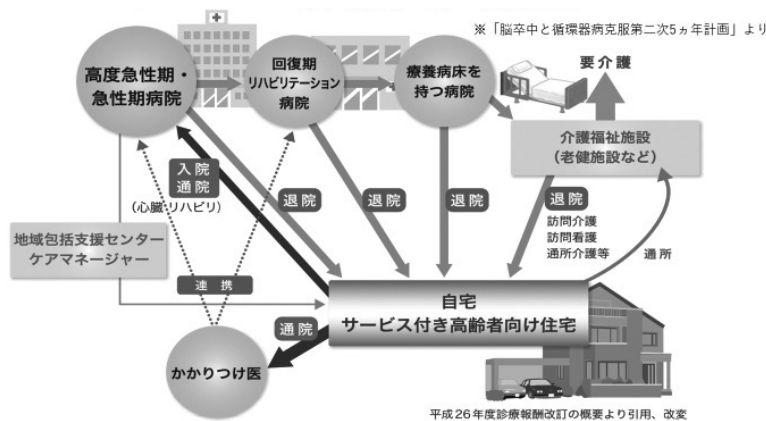


図4：循環器病患者に対する病床の機能分化とシームレスな医療体制の提供イメージ

のような慢性の経過をたどる疾患では、患者さん自身による管理、すなわちセルフケアが重要となる。セルフケアを実践して頂くために、医療職だけではなく多職種での患者情報共有を行い適切に社会支援を含めた介入をしていくことも今後の課題といえる(図4)。

4. おわりに ～心不全地域連携の今後の展望～

今後の心不全診療は、医療者全体で担っていくことが必要となる。そのためには、心不全診療に関する勉強会など、病診連携の観点からディスカッションできる場をできるだけ多く設けて、より多くの先生方に参加して頂く環境を整えていく必要がある。また、患者さんやご家族の知識向上に向けた市民公開講座なども今後重要性がさらに増してくる。加えて、スムーズな患者情報共有を目的とした地域連携パスの作成・運用や、診療情報等を

徳島県内の複数の医療機関や介護施設で互いに参照できるようにしたネットワークシステム「阿波あいネット」(<https://awainet.com/>)の活用など、心不全診療を取り巻く環境の整備も進めていきたい。

文 献

- 1) Shimokawa, H., Miura, M., Nochioka, K., Sakata, Y.: Heart Failure as a general pandemic in Asia. Eur J Heart Fail., 17 : 884-892, 2015
- 2) 厚生労働省：平成30年(2018)人口動態統計月報年計(概数)の概況 死亡数・死亡率(人口10万人対), 死因簡単類分別
- 3) 日本循環器学会, 日本心不全学会：「急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版)」。 班長：筒井裕之。 <http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS>

- 2017\_tsutsui\_h.pdf
- 4) McMurray, J. J. V., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., Køber, L., *et al.*: DAPA-HF Trial Committees and Investigators : Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.*, **381** : 1995-2008, 2019
- 5) Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Ferreira, J. P., *et al.*: EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.*, **385** : 1451-1461, 2021
- 6) Johann, Bauersachs. : Heart failure drug treatment : the fantastic four. *Eur Heart J.*, **42** : 681-683, 2021
- 7) Vaduganathan, M., Claggett, B. L., Jhund, P. S., Cunningham, J. W., *et al.*: Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction : a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet.*, **11**;396(10244) : 121-128, 2020
- 8) 内閣府 : 令和4年版高齢社会白書(全体版) ; 令和3年度 高齢化の状況及び高齢化社会対策の実施状況 第1章 第1節「2 高齢化の国際的動向」

## *Community Collaboration and Contribution in Patients with Heart Failure*

*Muneyuki Kadota, Tomomi Matsuura, Takayuki Ise, Kenya Kusunose, Koji Yamaguchi, Shusuke Yagi, Hirotsugu Yamada, Takeshi Soeki, Tetsuzo Wakatsuki, and Masataka Sata*

*Department of Cardiovascular Medicine, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

As the world's population ages, so does the number of people suffering from heart failure. Therefore, managing heart failure has gained clinical significance. Heart failure treatment has advanced significantly in recent years. In the last 3 years, novel heart failure medications have been developed, and catheterization of patients with valvular heart failure has also evolved. On the other hand, more elderly patients with chronic heart failure are being treated by physicians other than cardiologists, particularly family physicians. However, community collaboration in heart failure has some drawbacks, such as the complexity of medical treatment and the increased burden on caregivers. To manage heart failure in the community as a whole, stronger community collaboration among acute care specialized hospitals, convalescent hospitals, and clinics is needed.

Key words : heart failure, community collaboration



**特集：脳卒中・循環器病を防ぐために****被災地における突然死について—南海地震対策として—**

西村 明 儒

徳島大学大学院医歯薬学研究部法医学分野

(令和4年11月2日受付) (令和4年11月10日受理)

阪神淡路大震災後の神戸市では、循環器系の疾患および肺炎で亡くなる人が一時的に増加し、自殺者は一時的に減少した。自殺は女性に比べて、30歳代から50歳代の男性に影響が強く現れた。直接死で女性が多かったことと対照的である。災害関連死を予防するためには、血栓形成と免疫機能の低下を防ぐ必要がある。そのためには、適度な水分摂取ならびに、ストレスの軽減が、重要で、免疫機能低下にも胃粘膜病変にも有効であるが、抗菌薬や胃粘膜保護薬も有効と思われる。肺塞栓には適度な運動で予防可能であるし、透析については、被災地への情報発信が重要である。

**はじめに**

最近では、南海トラフ地震が今後30年の間に発生する確率が75%以上と言われている。歴史的に徳島県南部に多大な被害をもたらしている南海地震は、同じく南海トラフ地震である東海地震や東南海地震と連動しながら、1099年、1361年、1498年、1605年、1707年、1854年、1946年に発生の記録が残されている<sup>1)</sup>。巨大地震では、地震動や津波による震災初期の人的被害を生ずるとともに、被災生活中にも震災関連死と呼ばれる人的被害を生じている。2011年の東日本大震災では、10年以上、関連死が認められている。

ここでは、阪神・淡路大震災前後の神戸市における異状死体の死因構造の変化から、災害関連死について調査を行った結果について報告する。

**方 法**

兵庫県監察医が死体検案を行った神戸市内の異状死体に関して、死体検案書の記載事項をもとに集計を行い、震災前5年間ならびに震災後3年間の死因構造の変化を

検討した<sup>2)</sup>。

**結 果**

震災前5年間に兵庫県監察医が死体検案を行った異状死体は4,638例であり、その54%にあたる2,495例は解剖を行った。また、震災後3年間では2,702例の検案に対し、1,872例(69%)の解剖を行った。震災前5年の平均と震災後の各年次の検案数について $\chi^2$ 検定を行ったところ1995年の“9自殺”においてのみ有意な減少がみられた(表1<sup>2)</sup>)。疾患について死因の種類と同様に検定を行ったところ1995年および1997年の肺炎において有意な増加が認められた(表2<sup>2)</sup>)。また、循環器系疾患では有意差はなかったが、数値的に増加していたので、肺炎および循環器系疾患の両者について1990年1月から1997年12月までの月毎の変化を追跡した(図1<sup>2)</sup>)。循環器系疾患の月毎の推移では各年の冬季に若干の増加が見られるが、1995年1月に著明な増加が認められ、1996年、1997年は震災前と同様のパターンを示した。一方、総数の比較で有意差の認められた肺炎では、循環器系疾患と同様に冬季毎の増加がみられ、1995年1月にはそれ以前のピークを上回る増加を示し、3月まで続いている(図1<sup>2)</sup>)。それ以降は、1997年冬季において1995年と同程度のピークが認められているが、大阪府監察医においては、1995年1月には他の年の冬季と同様であるにもかかわらず、1997年1月には著明なピークを認めている(図2<sup>2)</sup>)。

**考 察**

大阪府および兵庫県では死体解剖保存法第8条に基づいて、監察医が設置され、大阪府では大阪市を業務区域として1946年4月から、兵庫県では神戸市を業務区域と

表1 神戸市における震災前後の死因構造の変化（死因の種類別）

死因の種類	年									
	1990	1991	1992	1993	1994	平均 (1990～ 1994)	1995	1996	1997	
1 病死及び自然死	533(304)	551(303)	566(331)	555(343)	589(436)	559(343)	599(452)	503(426)	526(454)	
不慮の 外因死	2 交通事故	8( 6)	16( 10)	23( 19)	28( 19)	48( 43)	25( 19)	30( 28)	40( 36)	34( 29)
	3 転倒, 転落	20( 17)	27( 23)	30( 27)	14( 11)	11( 11)	20( 18)	25( 19)	18( 18)	21( 19)
	4 溺死	21( 18)	26( 17)	15( 15)	20( 19)	25( 25)	21( 19)	15( 15)	19( 19)	13( 13)
	5 煙, 火炎, 及び 火炎による傷害	9( 8)	13( 13)	12( 11)	21( 19)	16( 16)	14( 13)	8( 8)	16( 16)	10( 10)
	6 窒息	10( 8)	7( 4)	10( 6)	10( 5)	11( 11)	10( 7)	15( 15)	8( 8)	15( 15)
	7 中毒	7( 6)	7( 6)	6( 6)	7( 6)	5( 5)	6( 6)	7( 7)	8( 8)	9( 9)
	8 その他	15( 11)	18( 16)	22( 16)	20( 18)	22( 21)	19( 16)	21( 18)	15( 15)	9( 8)
	9 自殺	243( 35)	202( 37)	217( 47)	238( 55)	229( 58)	226( 46)	179( 44)*	194( 53)	219( 47)
10 他殺	2( 2)	0( 0)	1( 1)	1( 1)	1( 1)	1( 1)	0( 0)	1( 0)	1( 1)	
11 その他及び不詳の 外因	14( 12)	12( 10)	4( 3)	3( 2)	10( 10)	9( 7)	16( 13)	11( 9)	15( 14)	
12 不詳の死	14( 2)	14( 1)	16( 0)	23( 4)	20( 5)	17( 2)	31( 2)	26( 10)	16( 5)	
合 計	896(429)	893(440)	922(482)	940(502)	987(642)	928(499)	946(621)	859(618)	897(633)	

(\* $p < 0.05$   $\chi^2$ 検定)

震災前, すなわち1990年から1994年の平均値と震災後, 1995年, 1996年, 1997年の値を $\chi^2$ 検定を用いて, 比較検討した。1995年の自殺のみで有意に低下した。

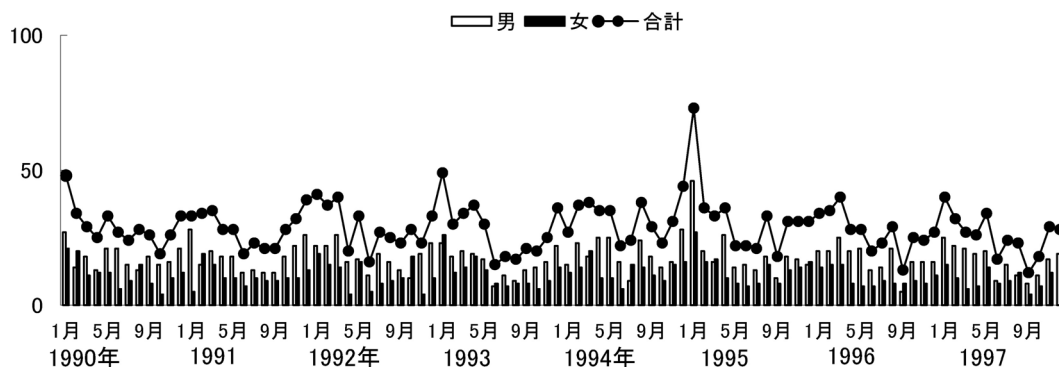
表2 神戸市における震災前後の死因構造の変化（疾患別）

	1990	1991	1992	1993	1994	平均(1990 ～1994)	1995	1996	1997
結核	15	8	16	12	11	12	5	7	7
その他の伝染病	0	0	1	0	1	0	2	0	0
新生物	24	28	29	23	25	26	16	18	16
アレルギー・内分泌系	5	14	5	5	6	7	6	4	4
神経系・感覚器系	6	2	5	8	4	5	7	4	9
脳血管系	56	48	40	66	52	52	50	44	49
循環器系	290	274	286	266	317	287	325	333	315
呼吸器系(肺炎以外)	15	20	21	16	17	18	21	10	18
肺 炎	24	23	27	32	29	27	49*	18	43*
消化器系	14	30	26	20	35	25	34	36	31
性尿器系	5	3	2	4	5	4	3	2	1
乳幼児急死症候群	4	5	6	3	3	4	5	4	4
栄養失調	3	3	1	6	4	3	2	3	2
先天性	2	2	1	3	1	2	1	0	0
老 衰	34	39	28	30	26	31	17	8	5
アルコール性疾患	28	28	56	59	44	45	49	8	16
その他	2	4	2	0	1	2	1	0	1
不 詳	6	10	14	2	8	8	6	4	5
合 計	533	551	566	555	589	559	599	503	526

(\* $p < 0.05$   $\chi^2$ 検定)

震災前, すなわち1990年から1994年の平均値と震災後, 1995年, 1996年, 1997年の値を $\chi^2$ 検定を用いて, 比較検討した。1995年および1997年の肺炎で有意に増加した。

## 循環器系疾患



## 肺炎

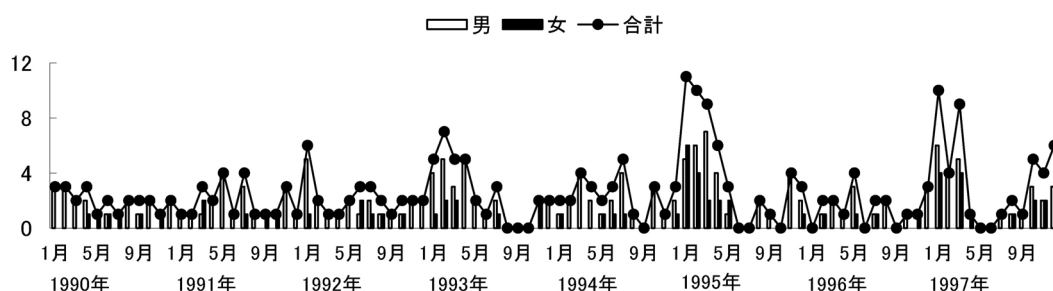


図1 神戸市における循環器系疾患および肺炎の月別推移

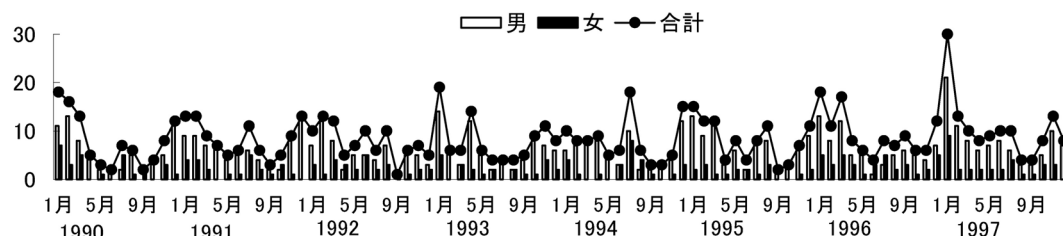


図2 大阪市における肺炎の月別推移

して1946年5月から異状死体の検案・解剖による死因調査を行っている。異状死体は『確実に診断された内因性疾患で死亡したことが明かである死体以外の全ての死体』とするのが妥当とされており、病死であっても医療を受けることなく突然死した者、病院受診歴があっても最終受診から時間を経過した者、その他死因の不明な者全てが対象となり、全死亡者の10～15%が相当している。

従来、精神的あるいは身体的ストレスが虚血性心疾患の引き金になるとされており<sup>3,4)</sup>、大規模災害のみならず湾岸戦争でもイラクのミサイルの恐怖によってイスラエルでは多数の虚血性心疾患による突然死が発生したと

報告されている<sup>5)</sup>。阪神・淡路大震災後の被災地でも兵庫県立淡路病院では地震発生後1週間に急性心筋梗塞患者が急増したことが報告されている<sup>6)</sup>。本調査の対象は、神戸市内における異状死体であり、病死については、ほとんどが震災後の被災生活中に突然死した例であり、被災の影響が強く現われたものと考えられる。

Trichopoulos Dら<sup>7)</sup>は、1981年アテネ地震における調査では、震災に関連した循環器系の発作は女性よりも男性に強く現われ、必ずしも高齢者に限らないと報告しているが、本調査においても地震後、男性においてのみ循環器系疾患による突然死が増加している(図1<sup>2)</sup>)。また、

肺炎においては循環器系疾患より著明な増加が認められており、被災地における生活環境の悪化ならびに地震後のストレスによる免疫機能の低下<sup>8-10)</sup>の両者によってもたらされたものと考えられる。さらに表1<sup>2)</sup>で1995年に有意な減少が認められた自殺に関しては、Bartholomew's testによるトレンド解析を行ったところ、30~50歳代の男性において一時的な減少が認められ、女性について、変化は認められなかった<sup>11)</sup>。この様に震災後の異状死体における死因構造の変化では、循環器系疾患および肺炎では増加、自殺は減少と方向の違いはあるものの男性に対する影響が女性より顕著であり、地震の直接外力による死亡において女性が男性の1.5倍を占めていたこと<sup>12)</sup>と対照的である。

表3に1995年3月31日までに監察医が死体検案し、災害に関連があると判断した症例の原死因を示す。循環器系疾患では、虚血性心疾患や急性心筋梗塞が多く、大動脈解離や大動脈瘤破裂、高血圧精神疾患など高血圧関連のものも認められる。これらは、被災によるストレスが影響していると示唆される。肺塞栓症は、いわゆるエコノミークラス症候群であったと考えられる。呼吸器系疾患では、20歳の女性が気管支喘息大発作で亡くなっており、循環器系の疾患と同様、ストレスにより発作を誘発したと考えられた。一方、呼吸器系疾患では、高齢者の気管支肺炎や大葉性肺炎が多く、ストレスによる免疫機能の低下が影響したと考えられる。循環器系疾患であるが、急性心筋炎も同様と考えられる。消化器系疾患では出血性胃潰瘍が1例(男性)認められ、ストレスの影響が顕著に表れたと考えられた。泌尿器系疾患では、このう胞腎の2例が認められたが、これらは、通院していた透析病院が被災し、透析を受けることができなくなった

め、死亡したのであった。

これらの災害関連死を予防するためには、血栓形成と免疫機能の低下を防ぐ必要がある。そのためには、適度な水分摂取ならびに、ストレスの軽減が、重要で、免疫機能低下にも胃粘膜病変にも有効であるが、抗菌薬や胃粘膜保護薬も有効と思われる。肺塞栓には適度な運動で予防可能であるし、透析については、被災地への情報発信が重要である。

この様な対策が行えるのは、平時と大規模災害後の死因を比較することができたためであり、大規模災害後に詳細な死因調査を行うだけでなく、平時から詳細な死因調査を行う必要があると考える。

## 文 献

- 1) 日本付近のおもな被害地震年代表. 理科年表, 772-809, 2022
- 2) 西村明儒, 主田英之: 神戸市における震災前後の異状死体の死因構造の変化. 日本生理人類学会誌, 4(1): 3-6, 1999
- 3) Dobson, A. J., Alexander, H. M., Malcolm, J. A., Streele, P. L., *et al.*: Heart attacks and the Newcastle earthquake. *Med J Aust.*, 155: 757-761, 1991
- 4) Tofler, G. H., Stone, P. H., Maclure, M., Edelman, E., *et al.*: Analysis of possible triggers of acute myocardial infarction (The MILIS study). *Am J Cardiol.*, 66: 22-27, 1990
- 5) Meisel, S. R., Kutz, I., Dayan, K. I., *et al.*: Effect of Iraqi missile war on incidence of acute myocardial

表3 1995年3月31日までに震災の影響があったと推定された死因分布

循環器系疾患	30	呼吸器系疾患	16
虚血性心疾患	8	気管支喘息大発作	1
冠状動脈硬化症	3	気管支肺炎	7
急性心筋梗塞	8	大葉性肺炎	8
高血圧性心疾患	4	消化器系疾患	1
急性心筋炎	1	出血性胃潰瘍	1
大動脈解離	3	泌尿器系疾患	2
胸部大動脈瘤破裂	1	このう胞腎(慢性腎不全)	2
肺塞栓症	1		
青壮年急死症候群	1	合 計	49



- infarction and sudden death in Israeli civilians. *Lancet*, **338** : 660-661, 1991
- 6) Suzuki, S., Sakamoto, S., Miki, T., Matsuo, T. : Hanshin-Awaji earthquake and acute myocardial infarction. *Lancet*, **345** : 981, 1995
- 7) Trichopoulos, D., Katsoutanni, K., Zavitsanos, X., Tzonou, A., *et al.* : Psychological stress and fatal heart attack : The Athens (1981) earthquake natural experiment. *Lancet*, 441-444, 1983
- 8) Woo, J., Iyer, S., Cornejo, M. C., Mori, N., *et al.* : Stress protein-induced immunosuppression : inhibition of cellular immune effector functions following overexpression of haem oxygenase (HSP32). *Transpl Immunol.*, **6**(2) : 84-93, 1998
- 9) Gordon, S. A., Hoffman, R. A., Simmons, R. L., Ford, H. R. : Induction of heat shock protein 70 protects thymocytes against radiation-induced apoptosis. *Arch Surg.*, **132**(12) : 1277-1282, 1997
- 10) Weinberg, Z., Oliveria, M., Lerner, S., Tao, Y., *et al.* : Modulation of stress protein (hsp27 and hsp70) expression in CD4+ lymphocytic cells following acute infection with human immunodeficiency virus type-1. *Virology.*, **233**(2) : 364-373, 1997
- 11) Shioiri, T., Nishimura, A., Nushida, H., Tatsuno, Y., *et al.* : Kobe earthquake and reduced suicide rate in Japanese males. *Arch Gen Psychiatry.*, **56**(March) : 282-283, 1999
- 12) 西村明儒, 泉陽子, 山本光昭, 上野易弘 他 : 我が国の災害医療対策の新たな構築に向けての法医学的検討—阪神・淡路大震災における死体検案結果を中心に—. *厚生の指標*, **42**(13) : 30-36, 1995

*Strategies for sudden death in the disaster area after the next Great Nankai earthquake.*

*Akiyoshi Nishimura*

*Department of Forensic Medicine, Tokushima University, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

**SUMMARY**

Number of sudden death cases from cardiovascular disease and pneumonia increased transiently and number of suicide cases decreased transiently after the great Hanshin-Awaji earthquake in Kobe City.

These events were more common among males than females and especially in suicide cases, thirties and fifties particularly showed a reduction in 1995. Although mortality from direct and mechanical force by earthquake effected to females more than males, acute and subacute psychological and/or physical stress after major quake effected to males more than females. In order to prevent disaster-related deaths, it is necessary to prevent thrombus formation and decreased immune function. For this purpose, appropriate water intake and stress reduction are important, and it is effective for immune dysfunction and gastric mucosal lesions. In addition, antibiotics and gastric mucosal protectants may also be effective. Pulmonary embolism can be prevented with appropriate exercise, and with regard to dialysis, it is important to disseminate information to disaster areas.

Key words : sudden death, earthquake relational death, psychological stress, physical stress

## 総説（教授就任記念講演）

### 急性呼吸不全に対する人工呼吸戦略の潮流

板垣大雅

徳島大学病院 ER・災害医療診療部

（令和4年10月27日受付）（令和4年11月7日受理）

#### はじめに

今日の集中治療の発展は、人工呼吸の発展とともにもたらされたといっても過言ではない。20世紀後半には動物実験を通して人工呼吸中に生じる肺傷害の機序が明らかになり、以後急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome : ARDS）において望ましいとされる人工呼吸管理法が示されるようになった。しかし現在もARDSの死亡率は約40%と高く<sup>1)</sup>、依然複雑な問題を抱えている。本総説では、陽圧式人工呼吸の歴史を振り返りつつ、その後明らかになった陽圧換気による肺傷害、肺保護戦略、自発呼吸による肺傷害、人工呼吸中に発生する横隔膜機能不全、そして近年注目されている個別化戦略について解説する。

#### 1. 陽圧式人工呼吸の夜明け

人工呼吸の歴史は数百年前まで遡るが、機械によって換気補助を行う人工呼吸器が開発されたのは19世紀後半であった<sup>2)</sup>。当時の人工呼吸器は患者の胸腹部を収容した容器内を陰圧にすることで吸気を補助する陰圧式人工呼吸器、いわゆる「鉄の肺」であった。1929年にハーバード大学のDrinkerらによって開発されたタンクベンチレータが、当時ワクチンのなかったポリオの呼吸不全患者で成功をおさめると、1960年代まで主要な人工呼吸器として用いられた（図1）<sup>3)</sup>。1952年にコペンハーゲンで起こったポリオの流行時も多くの患者が鉄の肺で治療されたが、死亡率は80%に上った。麻酔科医Ibsenは、危篤状態にあった12歳の患者に気管切開を行ったうえでカフ付き気管チューブを留置し、独自に考案した



図1 鉄の肺が並んだ1950年代ポリオ流行期の治療室（文献3より引用）  
効率的なケアが行えるように患者の頭部は一律通路側に向けられている。

炭酸ガス吸着装置付き呼吸回路（図2）で用手換気を行ったところ、病態は劇的に改善しこの患児を救命できた（図3）<sup>4,6)</sup>。その後も同様の方法で用手換気が行われ、死亡率は約40%まで急速に低下した。このとき陽圧式人工呼吸器はなかったため、1,500人に及ぶ医学生が動員され、合計165,000時間、患者の病態が改善するまで交

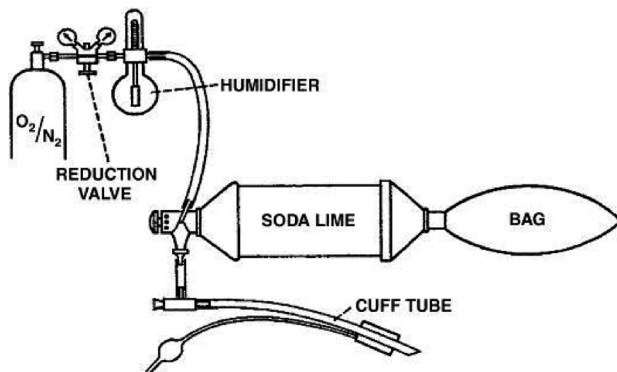


図2 Ibsen が考案した炭酸ガス吸着装置付き呼吸回路の構造（文献4より引用）  
酸素と窒素を50%ずつ混合したガスが使用された。



図3 用手換気されるポリオ患者（文献5より引用）  
気管切開孔より留置したカフ付き気管チューブに図2の器具を接続し、手動的に人工呼吸が行われた。

代で用手換気を行ったといわれる<sup>2)</sup>。この出来事は陽圧式人工呼吸の有効性を世界に認識させ、欧米では陽圧式人工呼吸器の開発、増産が急速に進んだ。尚、このとき患者は重症度に応じて一カ所に集められ、効率的に治療を受けたことが集中治療室（intensive care unit : ICU）、集中治療医学（intensive care medicine）の始まりとされている。

## 2. 陽圧換気の害

陽圧式人工呼吸は確実な換気補助をもたらすばかりでなく、呼気終末陽圧（positive end-expiratory pressure : PEEP）によって酸素化を改善することも知られるようになった。1967年 Ashbaugh によって初めて提示された ARDS は、肺内または肺外の病変が引き金となり、肺胞内に炎症細胞が浸潤し非心原性に肺水腫をきたす病態である<sup>7,8)</sup>。重症 ARDS では極度の低酸素血症と呼吸困難を呈し陽圧式人工呼吸が必要となるが、当初の ARDS の死亡率は50%前後と高かった。また死亡症例の中には、適切に原疾患を治療したにも関わらず肺傷害が悪化し続けた患者が多数いることが判った。1970～1980年代に行われた動物実験では、高い気道内圧が致死的な肺傷害の原因であったため、この傷害は圧外傷（barotrauma）と呼ばれた<sup>9,10)</sup>。その後、容量負荷を制限した動物実験モデルでは高い気道内圧があっても肺傷害が起こりにくいことが示され、容量負荷が肺傷害の原因であるとする容量外傷（volutrauma）の概念が提唱された<sup>11)</sup>。また、ARDS の病態は肺水腫であり、容易に肺胞が虚脱する。陽圧式人工呼吸はこれを開通（recruitment）し、酸素化を改善するという点で画期的であったが、呼気時に生じた虚脱が吸気時に再開通することを繰り返すと、大きなずり応力が発生し、肺胞壁の炎症から肺傷害（atelectrauma）が生じることが判った<sup>11)</sup>。Barotrauma, volutrauma, atelectrauma は、これらによる組織炎症が波及してもたらされる肺内や遠隔臓器の傷害（biotrauma）とともに、1998年人工呼吸器誘発性肺傷害（ventilator-induced lung injury : VILI）の構成要素としてまとめられた（図4）<sup>12)</sup>。

## 3. 肺保護戦略

VILI の病態解明が進む一方で、VILI が ARDS 患者の予後に与える影響について確認されたのは比較的新し



## 人工呼吸器誘発性肺傷害 Ventilator-induced lung injury: VILI

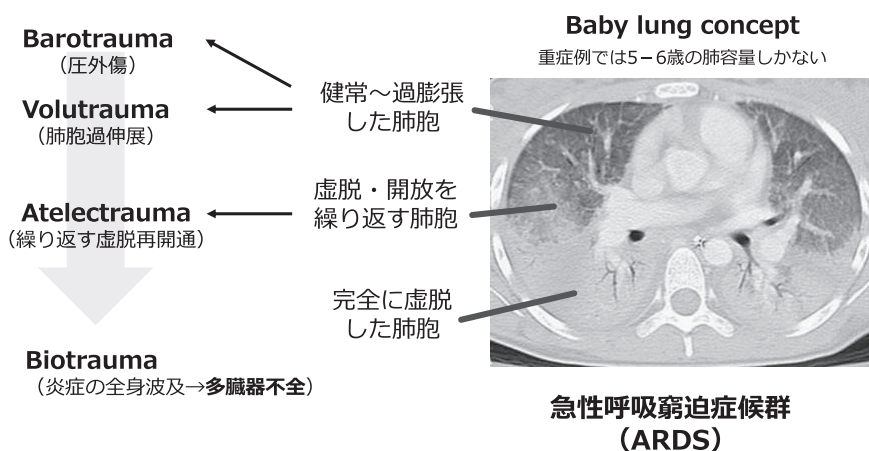


図4 人工呼吸器誘発性肺傷害の発生機序  
ARDSでは不均一な含気分布のため、腹側肺では過伸展 (barotrauma, volutrauma) が、境界領域では虚脱再開通による肺胞傷害 (atelectrauma) が発生しやすい。

い。ARDSでは傷害肺が背側に分布し、腹側肺は正常な状態で保たれている。即ち、ARDSでは肺が硬い(stiff lung)のではなく、換気に寄与できる肺が小児程に小さい (baby lung) のであり、健常者の設定で換気を行うと局所肺の過伸展が生じる<sup>13)</sup>。1998年 Amatoらは、低い一回換気量と低いプラトー圧からなる換気戦略の予後改善効果を初めて証明し<sup>9)</sup>、これは2000年にARDS networkが行った大規模無作為化比較試験でも確認された<sup>14)</sup>。以後一回換気量とプラトー圧の制限は、PEEPを用いた atelectraumaの予防とともに肺保護戦略としてARDSに対する人工呼吸管理の根幹となっている。

さらに近年、新しい肺保護戦略の要素として駆動圧の制限が加わった。どれだけ一回換気量を制限しても、baby lungの大きさ次第では過伸展が起こり得るとの考えから、Amatoら<sup>15)</sup>は一回換気量よりも呼吸器系コンプライアンス (baby lungの大きさの指標) で標準化した一回換気量である駆動圧がARDSの予後を規定する因子であることを証明した。これ以降、駆動圧が直接的に予後を規定し得る人工呼吸器パラメータとして注目されている。

#### 4. 自発呼吸の害

人工呼吸中に自発呼吸があると背側横隔膜の収縮が保たれる結果、ガス交換や含気分布が改善する。よって、

古くから人工呼吸中は鎮静を浅くして自発呼吸を温存することが望ましいとされてきた。しかし近年、強い自発呼吸が以下に述べるような悪影響を持つことが明らかになり、自発呼吸誘発性肺傷害 (patient self-inflicted lung injury : P-SILI) として提唱された<sup>16)</sup>。

肺胞が受けるストレスの指標である経肺圧 (気道内圧-胸膜圧) は、強い自発呼吸 (陰性の胸膜圧) があると上昇し、肺傷害が進行する (図5)<sup>17,18)</sup>。これは自発呼吸が温存されている場合、気道内圧の制限が経肺圧の制限にはつながらないことを意味する。また、傷害肺では陰性の胸膜圧が胸腔内の各所で不均一に発生する結果、吸気開始時に肺内で空気の移動が発生し (pendelluft現象)、一回換気量を制限していても背側肺領域に過伸展や強い炎症が発生する<sup>19,20)</sup>。加えて、強い陰性の胸膜圧は胸腔内の血管を拡張させ、それにより肺血流が増加し肺浮腫が助長される<sup>21)</sup>。この他にも、強い自発呼吸は患者と人工呼吸器の同調性を損ねる<sup>22-24)</sup>。これらより、重症のARDS症例では急性期に筋弛緩薬を用いて自発呼吸を停止させることがひとつの治療手段として提案 (suggestion) されている<sup>25)</sup>が、筋弛緩は横隔膜を含めた骨格筋の萎縮 (次項参照) や気道クリアランスの低下、深鎮静によるせん妄や循環抑制などのリスクを伴う。これまで2つの大規模無作為化比較試験<sup>26,27)</sup>が行われているが、結果は相反するものであり、今尚議論が続いている。

## 経肺圧 (肺にかかるストレスの指標) 気道内圧 - 食道内圧 (≒胸膜圧)

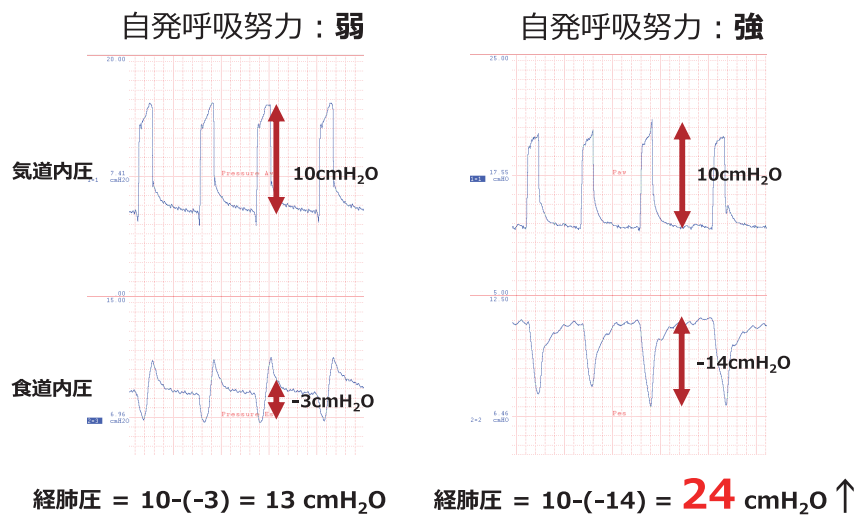


図5 自発呼吸努力の強弱による経肺圧の違い  
気道内圧を制限していても、強い吸気努力が存在すると経肺圧が上昇し、肺傷害が進行する可能性がある。

### 5. 人工呼吸による横隔膜機能不全

人工呼吸は横隔膜の傷害にも関係し、機能不全 (ventilator-induced diaphragm dysfunction : VIDF) をきたす<sup>28)</sup>。2008年に Levine ら<sup>29)</sup> が脳死患者における短時間の受動換気が著明な横隔膜萎縮をもたらしたと報告して以来、VIDF が人工呼吸中に起こる頻度の高い合併症として知られるようになった。一方で、人工呼吸補助が不十分な場合にも、横隔膜に過剰な負荷がかかり、筋損傷が生じる<sup>30)</sup>。Goligher らは、横隔膜厚の変化率 (thickening fraction of the diaphragm : TFdi) を超音波で測定し、人工呼吸中の TFdi が健常者の安静時のレベル (15~30%) に維持されていた患者の ICU 滞在期間が最も短く、横隔膜厚の減少と増加の両方が不良な転帰に関係していたと報告した<sup>31)</sup>。

### 6. 肺と横隔膜の同時保護戦略

強い自発呼吸を抑制することは P-SILI の観点からは妥当性の高い治療法だが、過度の抑制により横隔膜は萎縮し収縮力が低下する。これより、自発呼吸努力をモニタリングし適正なレベルに維持することからなる

肺・横隔膜保護換気 (lung- and diaphragm- protective ventilation) が近年提唱されている<sup>32)</sup>。

最も信頼性の高い自発呼吸努力のパラメータは胸膜圧であるが、食道内圧が代用指標として用いられる<sup>22)</sup>。但し、食道内圧の測定には専用のバルーンカテーテルが必要であり、日常診療で行うにはハードルが高い。間接的な指標として、超音波による TFdi<sup>33)</sup>、人工呼吸器で測定できる P0.1 (airway occlusion pressure)<sup>34)</sup> や  $\Delta P_{occl}$  (airway pressure swing during a whole breath occlusion)<sup>35)</sup> などの有用性が示されているが、各パラメータの正確性やこれらを用いた管理がアウトカムに与える影響については不明な点が多い。また、横隔膜保護を目的とした場合の各パラメータの目標値は明らかではない。

自発呼吸努力を適正に保つためには、人工呼吸器補助の調節、鎮痛や鎮静、代謝性アシドーシスの治療などが重要である。高い PEEP にも横隔膜の張力発生能力を低下させる効果がある<sup>20)</sup>。しかし重症 ARDS では強い呼吸努力の制御が困難な場合が多く<sup>36)</sup>、筋弛緩薬を使用せざるを得ないケースも多い。エキスパートオピニオンでは、肺保護と横隔膜保護が対立した場合は肺保護を優先するべきであるとしながらも、両臓器を保護するため

にあらゆる努力をするべきと前置きをしている<sup>32)</sup>。

## 7. COVID-19肺炎の経験から

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) 肺炎患者は酸素化の障害が重篤であるにも関わらず自覚症状に乏しいことが特徴的とされ (silent hypoxia)<sup>37)</sup>, これにより人工呼吸の必要性を見極めることが難しい症例を経験する。近年 Brochard は, P-SILI は非人工呼吸患者にも当てはまる病態であるとし, 呼吸を担っているものが患者なのか, 人工呼吸器なのかに関わらず, 肺傷害を引き起こすメカニズムには共通性があるとの認識から ventilation-induced lung injury という包括的な概念を提唱している<sup>38)</sup>。この観点からも, 人工呼吸の遅れによって肺傷害が進行してしまう危険性について, とりわけ COVID-19肺炎患者では注意が必要と考えられる。当院では, 中等症以上の COVID-19肺炎患者の全例に high flow nasal cannula (HFNC) 酸素療法を行っている。HFNC の失敗は, 開始後遅ければ遅いほど死亡率の上昇に関係する<sup>39)</sup>。われわれは, 吸入気酸素濃度 ( $F_{I}O_2$ ) は60%を上限とし, HFNC の失敗を予測するとされるパラメータ, ROX index ( $SpO_2/F_{I}O_2$ /呼吸回数)<sup>40)</sup> を用いて, 客観的に気管挿管の要否を判断している。

## 8. 個別化医療への流れ

ARDS はさまざまな基礎病態の上に成り立つ heterogeneous な症候群であることを考えると, 患者背景や生理学的特徴に基づいた個別化医療を模索する近年の流れは必然的である<sup>41)</sup>。事実,  $P_{a}O_2/F_{I}O_2$ 比だけで分類する ARDS の重症度基準 (ベルリン定義) は, recruitability (虚脱肺が再開通する可能性), 肺エラスタンス (肺が縮まろうとする力), 病変の不均一性などの要素を加味しておらず, 重症度のみによる画一的な治療は, 肺保護戦略に準じていても効果は期待できない。例えば recruitability のない患者に高い PEEP を用いても, 健常肺の過膨張や循環虚脱が生じるだけである。このことは, 高い PEEP と低い PEEP を比較した5つの大規模無作為化試験において, PEEP の予後改善効果が証明されていないことから明らかである<sup>42)</sup>。近年, 肺局所のインピーダンス変化から非侵襲的に換気分布や換気パターンをモニタリングできる electrical impedance tomography が本邦でも利用可能となった (図6)。ベッ

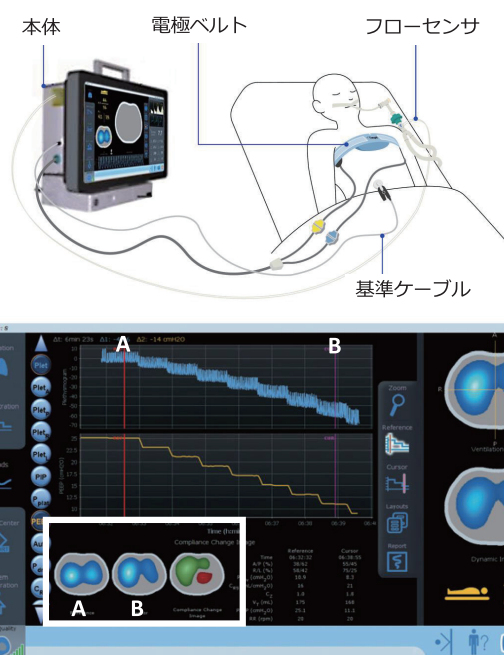


図6 Electrical impedance tomography (EIT) (コヴィディエンジャパン株式会社提供を一部改変)

(上図) EIT 測定の全容。第4/5肋間の高さで胸郭に装着した電極で生体内インピーダンス変化を測定し可視化することで, ベッドサイドで肺の換気状態を評価できる。(下図) 人工呼吸器設定を変更 (A → B) した際の局所インピーダンス変化から, 換気が改善した (過膨張だった) 領域や悪化した (虚脱した) 領域をとらえることができる (※白枠内)。

ドサイドでリアルタイムに recruitability を評価できることから, 個別化された換気設定のためのツールとして期待されている<sup>43)</sup>。前述した駆動圧の制限も, 換気に寄与できる肺領域の大きさに応じて許容し得る一回換気量を設定するという点において, ひとつの個別化戦略である。また, 患者ごとに自発呼吸努力をモニタリングし, これを適正に保つことで肺や横隔膜を護ろうとする戦略も同様である。個々の患者において VILI や P-SILI のリスクを最小限に抑えるような人工呼吸管理が求められる時代に突入したといえるだろう。

## おわりに

20世紀後半, ポリオの流行をきっかけに陽圧式人工呼吸法は飛躍的な進歩を遂げた。肺保護的な人工呼吸管理方法を模索していく中で, 自発呼吸努力による肺傷害や人工呼吸中に発生する横隔膜機能不全の実態が明らかになったが, 今尚 ARDS の死亡率は高い。画一的な人工呼吸戦略から脱却し, 患者個々のリスクに応じた人工呼

吸管理が求められている。

## 文 献

- 1) Bellani, G., Laffey, J. G., Pham, T., Fan, E., *et al.*: Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA.*, **315** : 788-800, 2016
- 2) Slutsky, A. S.: History of mechanical ventilation. From Vesalius to ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.*, **191** : 1106-1115, 2015
- 3) Drinker, P. A., McKhann, C. F. 3rd.: The iron lung. First practical means of respiratory support. *JAMA.*, **255** : 1476-1480, 1986
- 4) Lassen, H. C. A.: A preliminary report on the 1952 epidemic of poliomyelitis in Copenhagen with special reference to the treatment of acute respiratory insufficiency. *Lancet.*, **1** : 37-41, 1953
- 5) Lassen, H. C. A.: Management of life-threatening poliomyelitis, Copenhagen, 1952-1956, with a survey of autopsy-findings in 115 cases. Edinburgh : E&S Livingstone Ltd, 1956
- 6) West, J. B.: The physiological challenges of the 1952 Copenhagen poliomyelitis epidemic and a renaissance in clinical respiratory physiology. *J Appl Physiol.*, **99** : 424-432, 2005
- 7) Ashbaugh, D. G., Bigelow, D. B., Petty, T. L., Levine, B. E.: Acute respiratory distress in adults. *Lancet.*, **2** : 319-323, 1967
- 8) Ware, L. B., Matthay, M. A.: The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.*, **342** : 1334-1349, 2000
- 9) Amato, M. B. P., Barbas, C. S., Medeiros, D. M., Magaldi, R. B., *et al.*: Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.*, **338** : 347-354, 1998
- 10) Dreyfuss, D., Basset, G., Soler, P., Saumon, G.: Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis.*, **132** : 880-884, 1985
- 11) Dreyfuss, D., Soler, P., Basset, G., Saumon, G.: High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis.*, **137** : 1159-1164, 1988
- 12) Dreyfuss, D., Saumon, G.: Ventilator-induced lung injury : Lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med.*, **157** : 294-323, 1998
- 13) Gattinoni, L., Pesenti, A.: The concept of "baby lung". *Intensive Care Med.*, **31** : 776-784, 2005
- 14) Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower, R. G., Matthay, M. A., Morris, A., *et al.*: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.*, **342** : 1301-1308, 2000
- 15) Amato, M. B., Barbas, C. S., Medeiros, D. M., Magaldi, R. B., *et al.*: Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.*, **372** : 747-755, 2015
- 16) Brochard, L., Slutsky, A., Pesenti, A.: Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.*, **195** : 438-442, 2017
- 17) Yoshida, T., Uchiyama, A., Matsuura, N., Mashimo, T., *et al.*: Spontaneous breathing during lung-protective ventilation in an experimental acute lung injury model : high transpulmonary pressure associated with strong spontaneous breathing effort may worsen lung injury. *Crit Care Med.*, **40** : 1578-1585, 2012
- 18) Yoshida, T., Uchiyama, A., Matsuura, N., Mashimo, T., *et al.*: The comparison of spontaneous breathing and muscle paralysis in two different severities of experimental lung injury. *Crit Care Med.*, **41** : 536-545, 2013
- 19) Yoshida, T., Nakahashi, S., Nakamura, M. A. M., Koyama, Y., *et al.*: Volume-controlled ventilation does not prevent injurious inflation during spontaneous effort. *Am J Respir Crit Care Med.*, **196** : 590-601, 2017
- 20) Morais, C. C. A., Koyama, Y., Yoshida, T., Plens, G. M., *et al.*: High positive end-expiratory pressure



- renders spontaneous effort noninjurious. *Am J Respir Crit Care Med.*, **197** : 1285-1296, 2018
- 21) Yoshida, T., Fujino, Y., Amato, M. B. P., Kavanagh, B. P. : Fifty years of research in ards spontaneous breathing during mechanical ventilation risks, mechanisms, and management. *Am J Respir Crit Care Med.*, **195** : 985-992, 2017
  - 22) Mauri, T., Yoshida, T., Bellani, G., Goligher, E. C., *et al.* : Esophageal and transpulmonary pressure in the clinical setting : meaning, usefulness and perspectives. *Intensive Care Med.*, **42** : 1360-1373, 2016
  - 23) 板垣大雅, 西村匡司 : Patient-ventilator asynchrony (患者 - 人工呼吸器非同調). *日集中医誌*, **24** : 605-612, 2017
  - 24) Itagaki, T., Akimoto, Y., Nakano, Y., Ueno, Y., *et al.* : Relationships between double cycling and inspiratory effort with diaphragm thickness during the early phase of mechanical ventilation : a prospective observational study. *PLoS One.*, **17** : e0273173, 2022
  - 25) Alhazzani, W., Belley-Cote, E., Møller, M. H., Angus, D. C., *et al.* : Neuromuscular blockade in patients with ARDS : a rapid practice guideline. *Intensive Care Med.*, **46** : 1977-1986, 2020
  - 26) Papazian, L., Forel, J. M., Gacouin, A., Penot-Ragon, C., *et al.* : Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.*, **363** : 1107-1116, 2010
  - 27) National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network, Moss, M., Huang, D. T., Brower, R. G., *et al.* : Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.*, **380** : 1997-2008, 2019
  - 28) Itagaki, T. : Diaphragm-protective mechanical ventilation in acute respiratory failure. *J Med Invest.*, **69** : 165-172, 2022
  - 29) Levine, S., Nguyen, T., Taylor, N., Friscia, M. E., *et al.* : Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med.*, **358** : 1327-1335, 2008
  - 30) Jiang, T. X., Reid, W. D., Belcastro, A., Road, J. D. : Load dependence of secondary diaphragm inflammation and injury after acute inspiratory loading. *Am J Respir Crit Care Med.*, **157** : 230-236, 1998
  - 31) Goligher, E. C., Dres, M., Fan, E., Rubenfeld, G. D., *et al.* : Mechanical ventilation-induced diaphragm atrophy strongly impacts clinical outcomes. *Am J Respir Crit Care Med.*, **197** : 204-213, 2018
  - 32) Goligher, E. C., Dres, M., Patel, B. K., Sahetya, S. K., *et al.* : Lung- and diaphragm-protective ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.*, **202** : 950-961, 2020
  - 33) Tuinman, P. R., Jonkman, A. H., Dres, M., Shi, Z. H., *et al.* : Respiratory muscle ultrasonography : methodology, basic and advanced principles and clinical applications in ICU and ED patients—a narrative review. *Intensive Care Med.*, **46** : 594-605, 2020
  - 34) Telias, I., Junhasavasdikul, D., Rittayamai, N., Piquilloud, L., *et al.* : Airway occlusion pressure as an estimate of respiratory drive and inspiratory effort during assisted ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.*, **201** : 1086-1098, 2020
  - 35) Bertoni, M., Telias, I., Urner, M., Long, M., *et al.* : A novel non-invasive method to detect excessively high respiratory effort and dynamic transpulmonary driving pressure during mechanical ventilation. *Crit Care.*, **23** : 346, 2019
  - 36) Vaporidi, K., Akoumianaki, E., Telias, I., Goligher, E. C., *et al.* : Respiratory drive in critically ill patients. Pathophysiology and clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med.*, **201** : 20-32, 2020
  - 37) Akoumianaki, E., Vaporidi, K., Bolaki, M., Georgopoulos, D. : Happy or silent hypoxia in COVID-19—a misnomer born in the pandemic era. *Front Physiol.*, **12** : 745634, 2021
  - 38) Brochard, L. : Ventilation-induced lung injury exists in spontaneously breathing patients with acute respiratory failure : yes. *Intensive Care Med.*, **43** : 250-252, 2017
  - 39) Kang, B. J., Koh, Y., Lim, C. M., Huh, J. W., *et al.* : Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med.*, **41** : 623-632, 2015
  - 40) Roca, O., Messika, J., Caralt, B., García-de-Acilu, M.,

- et al.*: Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure : the utility of the ROX index. *J Crit Care*, **35** : 200-205, 2016
- 41) Beitler, J. R., Goligher, E. C., Schmidt, M., Spieth, P. M., *et al.* : Personalized medicine for ARDS : the 2035 research agenda. *Intensive Care Med*, **42** : 756-767, 2016
- 42) Spinelli, E., Grieco, D. L., Mauri, T. : A personalized approach to the acute respiratory distress syndrome : recent advances and future challenges. *J Thorac Dis*, **11** : 5619-5625, 2019
- 43) Mauri, T., Eronia, N., Turrini, C., Battistini, M., *et al.* : Bedside assessment of the effects of positive end-expiratory pressure on lung inflation and recruitment by the helium dilution technique and electrical impedance tomography. *Intensive Care Med*, **42** : 1576-1587, 2016

## *Trends in mechanical ventilation strategies for acute respiratory failure*

Taiga Itagaki

Department of Emergency and Disaster Medicine, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

### SUMMARY

In the second half of the 20th century, the polio epidemic led to dramatic advances in positive pressure mechanical ventilation. However, it has become known that mechanical ventilation itself exacerbates lung injury and increase mortality (ventilator-induced lung injury, VILI). Over the past 20 years, numerous studies have been conducted to minimize the risk of VILI, and lung protective ventilation strategies consisting of low tidal volume, low plateau and driving pressure, and the use of appropriate end-expiratory positive pressure, became standard of care for acute respiratory distress syndrome (ARDS).

Furthermore, in recent years, it has revealed that excessive respiratory effort exacerbates lung injury (patient self-inflicted lung injury, P-SILI), and the importance of controlling excessive respiratory effort has been recognized. However, strong suppression of respiratory effort leads to diaphragm atrophy, which may affect patient outcomes. Therefore, lung- and diaphragm-protective ventilation, which consists of monitoring respiratory effort closely and maintaining the effort at an appropriate level, has been proposed as a concept to avoid diaphragm atrophy while preventing P-SILI.

Nevertheless, the mortality rate of ARDS is still high. Today, there is a need to move away from standardized treatment and to tailor ventilatory management to the individual risk of each patient.

Key words : Mechanical ventilation, Acute respiratory distress syndrome, Ventilator-induced lung injury, Diaphragm injury

## 総説 (教授就任記念講演)

### 生殖内分泌に関するこれまでの研究と今後の目標

岩佐 武

徳島大学大学院医歯薬学研究部産科婦人科学分野

(令和4年10月31日受付) (令和4年11月22日受理)

#### はじめに

今日の生殖医療の発展は、生殖内分泌学の進歩によって支えられてきたと言っても過言ではない。一方、生殖医療で得られた知見や疑問が、生殖内分泌学に新たな切り口を与えてきたことも事実である。このように、生殖内分泌学と生殖医療は表裏一体の関係にあり、両者がお互いを支え合う形で進歩を遂げてきた。

われわれはこれまで、主に栄養代謝・ストレス調節機構との相互作用という観点から生殖内分泌学に関する研究を続けてきた。これら一連の研究結果と最近の話題、および今後の目標について概説する。

#### 1. 神経内分泌に関するこれまでの研究と最近の話題

##### 1) これまでの研究

生殖機能と栄養代謝・ストレス調節機構の間には相互作用が存在し、これが適切に働くことで生体全体のバランスを維持している。一方、栄養状態の悪化や過剰なストレスによってこれらの機序が破綻すると、生体のバランスが崩れ疾患の発症リスクが高まる。現在日本では、やせ願望の蔓延や社会ストレスの増大が問題視されており、これらが女性の健康状態に及ぼす影響が危惧されている。

生殖世代の女性において、やせによる低栄養やストレスが引き起こす代表的疾患の一つとして排卵障害が挙げられる。われわれはこれらの疾患の病態解明を目的として、実験動物を用いて研究を行ってきた。はじめに、

gonadotrophin releasing hormone (GnRH) ニューロンが他の視床下部因子ニューロンと神経学的なネットワークを形成していることに着目し、「栄養代謝・ストレスにかかわる神経内分泌因子がGnRH分泌に影響を及ぼす」との仮説を立てて検討を行った。その結果、1. 摂食・ストレス反応促進因子であるオレキシン、グレリン、neuropeptide Y (NPY) を脳内に投与するとGnRHパルス状分泌が抑制されること、2. これらの作用は $\beta$ エンドルフィンやcorticotrophin releasing hormone (CRH) など、他の視床下部因子により介在されることを明らかにした<sup>1,2)</sup>。また、GnRH制御因子として新たに発見されたkisspeptinとgonadotrophin inhibitory hormone (GnIH)に着目して検討を行った結果、1. 高度の低栄養やストレスはGnRH促進因子のkisspeptinの作用を低下させ、GnRH抑制因子のGnIHの作用を亢進させること、2. 胎仔期および出生後早期に低栄養を経験すると、同様の変化がその後長期にわたり継続し、性成熟の遅延や性周期の乱れを引き起こすことを明らかにした<sup>1,2)</sup>。

一連の研究によって、低栄養やストレスによる生殖機能の低下に視床下部における複数の神経内分泌因子がかかわることが判明した(図1)。これらの仕組みは、生殖にリスクを伴う状況下では排卵を一時的に止めるという生体防御反応の一種と考えられる。また、性成熟期におけるこれらの変化は一時的であるのに対して、胎児期や出生後早期の低栄養に伴う変化は長期に及び、将来における生殖関連疾患のリスクを高めることが判明した。

##### 2) 最近の話題と今後の目標

これまでの研究から、生殖内分泌にかかわる因子とその作用機序について、多くの部分が解明されてきた。一

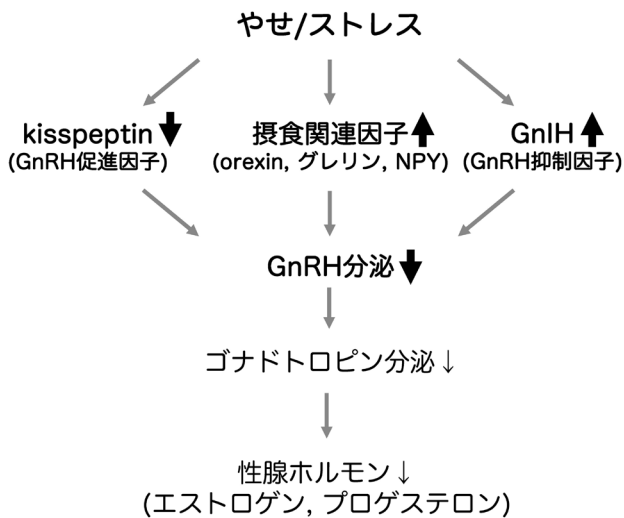


図1 やせ/ストレスによる生殖機能低下の機序

方、生殖行動に関する研究は十分とはいえず、その全貌は未だ明らかにはされていない。生殖に対する意欲が保たれ、生殖行動が適切に発動されることは、妊娠達成はもちろんのこと、種の存続という意味でも重要な意味を持つ。この「適切な時期での生殖行動の発動」について、生殖内分泌と生殖行動を介在する因子、すなわち排卵を促すとともに生殖行動を高める中枢因子の存在が想定されてきた。これに関して、kisspeptinがこの介在因子の正体ではないかとする研究結果が近年相次いで報告されている。実験動物を用いた検討により、生殖行動の前後では脳内におけるkisspeptinの発現が高ま

ること、kisspeptin投与によって生殖行動が亢進すること、およびkisspeptinが欠如した個体では生殖行動が低下することが報告されている<sup>3)</sup>。同様に、ヒトにおいてkisspeptinの投与が生殖に関連する意欲を高めることが報告されている<sup>4)</sup>。以上の結果から、排卵期には脳内におけるkisspeptinの発現が高まり、これがGnRH/LHサージを誘起すると同時に生殖行動を亢進し、妊娠の可能性を高めていると推定される(図2)。生殖行動は種の維持において極めて重要であるため、今後は生殖行動に関する神経内分泌学的機序に着目して研究を行う予定である。

## 2. エストロゲンに関するこれまでの研究と最近の話題

### 1) これまでの研究

複数の臨床および疫学研究から、女性は男性に比べてストレス関連疾患の発症率が高いことが明らかにされており、性差医療の観点から注目が集まっている。われわれは過去の研究から卵巣を摘出した実験動物は手術ストレスからの回復が遅いという印象を得ており、これをもとに「性腺ホルモンの低下がストレスに対する反応性を増強する」との仮説を立て検討を行った。その結果、1. 卵巣を摘出するとストレスに対するストレス関連因子の反応性が増強し、食欲低下や発熱反応などのストレス反応が高まること、2. 中枢組織は末梢組織に比べて卵巣

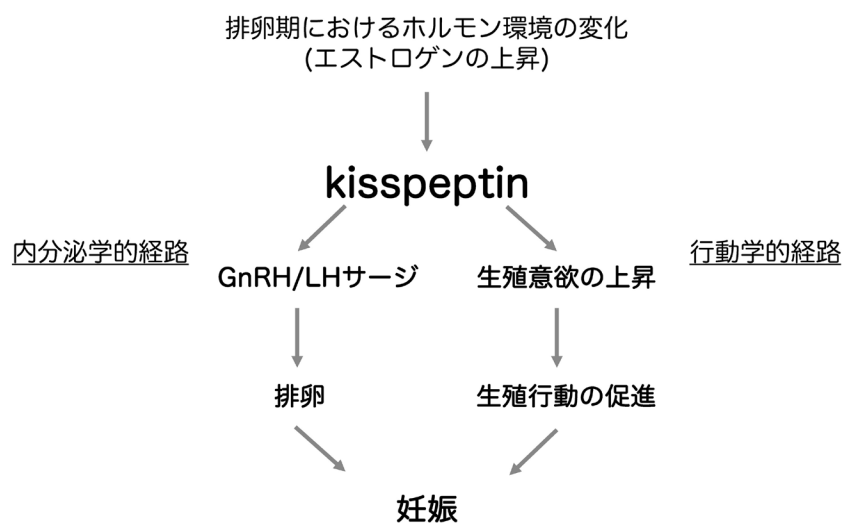


図2 kisspeptinと生殖行動

摘出によるストレス反応の増強が顕著であること、3. および卵巣摘出による体重増加がストレス反応の増強にかかわることを明らかにした<sup>5,6)</sup>。以上の結果から、卵巣摘出による性腺ホルモンの低下が、主に中枢組織の機能を変化させることでストレス反応を増強すること、およびこれらの変化には性腺ホルモンの低下だけでなく、性腺ホルモン低下に伴う副次的変化が関与することが判明した。

2) 最近の話題と今後の目標

以前より閉経前に卵巣摘出が複数の疾患発症リスクを高め、最終的には寿命にまで影響を及ぼす可能性が示唆されてきた。これに関して、卵巣摘出と術後の疾患リスクを検討した大規模データが近年相次いで報告された<sup>7,8)</sup>。これによると、閉経前の卵巣摘出は術後の虚血性疾患の発症リスクを高め、がんによる死亡リスクや全ての原因による死亡リスクを高めるとされている。一方、術後に適切なホルモン補充が行われた場合は、このような死亡リスクの上昇は認めないとされている。今後、卵巣摘出による長期的影響について、より詳細な基礎検討を行う予定である。

3. アンドロゲンに関するこれまでの研究と最近の話題

1) これまでの研究

生殖年代の女性において、高アンドロゲンが肥満や糖

尿病などの栄養代謝疾患の発症リスクを高めることが知られている。一方、アンドロゲンが生殖年代以外の女性の栄養代謝機能に及ぼす影響については、一定の見解が得られていない。また、男性においてアンドロゲンは栄養代謝疾患の防御因子として作用する。以上の背景から、われわれは「アンドロゲンの作用はエストロゲン環境によって変化する」という仮説を立て検討を行った。その結果、エストロゲン存在下ではアンドロゲンが栄養代謝に悪影響を及ぼすのに対して、エストロゲン非存在下では良好な作用を及ぼすこと、およびエストロゲン存在下ではアンドロゲンが高脂肪食に対する嗜好性を高めるのに対して、エストロゲン非存在下ではそのような作用を認めないことを明らかにした(表1)<sup>9-11)</sup>。以上より、女性においてアンドロゲンが栄養代謝機能や食行動に及ぼす影響はエストロゲン環境、すなわちライフステージによって変化する事が判明した。

さらにわれわれは、出生体重が polycystic ovary syndrome (PCOS) の発症率や表現型に影響を及ぼすとする疫学研究に着目して検討を行い、低栄養の母体から出生した仔では性成熟期においてアンドロゲンの栄養代謝機能に及ぼす影響が増強することを明らかにした<sup>12)</sup>。この結果は、PCOS の病態の少なくとも一部に、developmental origins of health and disease (DOHaD) のメカニズムがかかわる可能性を示唆している。

表1 アンドロゲンが体重、食欲、脂肪に及ぼす影響のまとめ

	卵巣摘出	卵巣摘出+エストロゲン
体重	↓	↑
摂食量	↓	→
脂肪量	↓	↑
脂肪細胞サイズ	↓	↑
レプチン	↑	↓
Aromatase	↑	→
アンドロゲン受容体	→	↓
炎症性サイトカイン	↓	↑
高脂肪食への嗜好性 *	→	↑

\* 卵巣非摘出ラットで検討  
(文献9-11)



## 2) 最近の話題

上述の通り、高アンドロゲンが病態に深くかかわる代表的疾患としてPCOSが挙げられる。これまでの検討から、アンドロゲン過剰症や血中アンドロゲン高値を有するPCOSは、これらを有さないPCOSに比べ、肥満、インスリン抵抗性、メタボリック症候群のリスクが高いことが明らかにされている<sup>13)</sup>。これらの結果は、生殖世代(エストロゲン分泌が保たれている状態)において、高アンドロゲンが栄養代謝機能障害のリスクを高めることを示唆している。一方、近年の検討から、閉経後における栄養代謝障害のリスクはPCOSと非PCOSの間で差を認めないことが明らかにされた<sup>14)</sup>。すなわち、エストロゲン分泌が低下した閉経後において、高アンドロゲンが栄養代謝機能に及ぼす影響は減弱すると推察される。これは、「アンドロゲンが栄養代謝機能に及ぼす影響は、各ライフステージのエストロゲン環境によって変化する」とするわれわれの仮説を裏付ける結果であると考えられる。引き続きホルモンの相互作用からみた病態解明を試みる予定である。

## おわりに

生殖内分泌学に関するわれわれの研究結果と最近の話題について概説した。生殖医療と生殖内分泌学は表裏一体であり、生殖医療に携わる者は神経内分泌や性腺ホルモンに対する知識を深めておく必要がある。その意味で、例えば短い期間であったとしても、生殖内分泌学の研究に触れておくことは臨床スキルを高める上で重要な意味を持つと考えられる。

## 文 献

- 1) Iwasa, T., Matsuzaki, T., Yano, K., Mayila, Y., *et al.*: Effects of low energy availability on reproductive functions and their underlying neuroendocrine mechanisms. *J Clin Med.*, **7** : E166, 2018
- 2) Iwasa, T., Matsuzaki, T., Murakami, M., Fujisawa, S., *et al.*: Effects of intra-uterine undernutrition on hypothalamic Kiss1 expression and the timing of puberty in female rats. *J Physiol.*, **588** : 821-829, 2010
- 3) Hellier, V., Brock, O., Candlish, M., Desroziers, E., *et al.*: Female sexual behavior in mice is controlled by kisspeptin neurons. *Nat Commun.*, **9** : 400, 2018
- 4) Cominos, A. N., Wall, M. B., Demetriou, L., Shah, A. J., *et al.*: Kisspeptin modulates sexual and emotional brain processing in humans. *J Clin Invest.*, **127** : 709-719, 2017
- 5) Iwasa, T., Matsuzaki, T., Kinouchi, R., Gereltsetseg, G., *et al.*: Changes in central and peripheral inflammatory responses to lipopolysaccharide in ovariectomized female rats. *Cytokine.*, **65** : 65-73, 2014
- 6) Iwasa, T., Matsuzaki, T., Tungalagsuvd, A., Munkhzaya, M., *et al.*: Effects of ovariectomy on the inflammatory responses of female rats to the central injection of lipopolysaccharide. *J Neuroimmunol.*, **277** : 50-56, 2014
- 7) Mytton, J., Evison, F., Chilton, P. J., Lilford, R. J.: Removal of all ovarian tissue versus conserving ovarian tissue at time of hysterectomy in premenopausal patients with benign disease : study using routine data and data linkage. *BMJ.*, **356** : j372, 2017
- 8) Wilson, L. F., Pandeya, N., Byles, J., Mishra, G. D.: Hysterectomy status and all-cause mortality in a 21-year Australian population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol.*, **220** : 83.e1-83.e11, 2019
- 9) Iwasa, T., Matsuzaki, T., Tungalagsuvd, A., Munkhzaya, M., *et al.*: Effects of chronic testosterone administration on body weight and food intake differ among pre-pubertal, gonadal-intact, and ovariectomized female rats. *Behav Brain Res.*, **309** : 35-43, 2016
- 10) Iwasa, T., Matsuzaki, T., Yano, K., Yanagihara, R., *et al.*: The effects of chronic testosterone administration on body weight, food intake, and

- adipose tissue are changed by estrogen treatment in female rats. *Horm Behav.*, **93** : 53-61, 2017
- 11) Iwasa, T., Matsuzaki, T., Yano, K., Mayila, Y., *et al.* : Effects of chronic testosterone administration on the degree of preference for a high-fat diet and body weight in gonadal-intact and ovariectomized female rats. *Behav Brain Res.*, **349** : 102-108, 2018
- 12) Iwasa, T., Matsuzaki, T., Yano, K., Mayila, Y., *et al.* : Prenatal undernutrition affects the phenotypes of PCOS model rats. *J Endocrinol.*, **239** : 137-151, 2018
- 13) Kakoly, N. S., Khomami, M. B., Joham, A. E., Cooray, S. D., *et al.* : Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS : a systematic review and meta-regression. *Hum Reprod Update.*, **24** : 455-467, 2018
- 14) Helvaci, N., Yildiz, B. O. : Polycystic ovary syndrome and aging : Health implications after menopause. *Maturitas.*, **139** : 12-19, 2020

## *Current topic in reproductive hormone*

*Takeshi Iwasa*

*Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

It has been revealed that reproductive function and metabolic function interact with each other. Disturbance of metabolic/nutritional conditions suppress reproductive functions and consequently induce ovulatory disorder and infertility. Some hypothalamic neuroendocrine factors are involved in these alterations. Conversely, gonadal hormonal milieu affects metabolic/nutritional functions and stress response, and these actions of androgens are drastically changed by estrogen milieu. These interactions may play pivotal role in homeostasis and adaption to some adverse conditions.

Key words : hypothalamus, kisspeptin, GnIH, estrogen, androgen

## 総説 (教授就任記念講演)

### 徳島県における医療安全管理の現状と展望

池本 哲也

徳島大学病院安全管理部

(令和4年11月30日受付) (令和4年12月20日受理)

医療安全管理はこの20年間で急速にクローズアップされてきたが、これは本邦のみならず、全世界的に同時に生じたムーブメントであり、ある意味で、医療に対する妄信的な信頼が失われ、医療に携わる者全てが襟を正す時合いに在るのだとも言える。本邦においても、さまざまな患者安全を揺るがす事案が生じており、これらの解決策として、医療事故調査・報告制度の発足や、医療法の改正などが行われ、医療安全管理体制は激変している。徳島県において唯一の特定機能病院である徳島大学病院が、院内の医療安全管理体制を適切に整備し、OODAループを廻し続けることでより安全な医療と高度な医療を実現し、その後地域医療への垂範が期待されていると考えられるが、これは「お上から」というより、むしろ社会の要請である。従って、地域医療における医療安全管理に関して、徳島大学病院の果たす役割は重大であると言える。

医療安全管理は比較的新しい概念である。そもそも医療が患者に「害」を与える危険性については、すでにギリシャ時代にヒポクラテスの誓いとして医療者は「養生治療を施すに当たっては、能力と判断の及ぶ限り患者の利益になることを考え、危害を加えたり不正を行う目的で治療することはいたしません<sup>1)</sup>」という宣誓を立てていることから、医療者自身も認知していたと思われる。しかしながら、キリスト教に根差した「良きサマリア人の法律 (病者、負傷者その他の困っている人を助けようとした行為が結果的に望ましくないものだったとしても救助者の責任を問わないとする法律)」を持つ欧米においては、散発的に医の倫理・科学哲学的な患者安全に関する問題提起は行われてきたものの、近代に入ってから、体系的に医療安全管理が語られることはなかったようである。しかしながら、象徴的であるのは、1997年英

国で行われたブリストル調査 (Bristol Inquiry)<sup>2)</sup> である。これは、1980年代後半に、英国ブリストル王立病院内部から、同院の2名の小児心臓血管外科医の手術成績に関して疑義が示されたことに始まる (同等のチームと比して著しく死亡率が高いという指摘)。この指摘に対する院内調査が行われ、「小児心臓血管外科の専門医を招聘すべきであり、それまでは手術を中止すべきである」という提言が院内調査委員および英国保健省より出されたのに反し、件の医師たちは手術を続行し、更に死亡例が出たため、以後の手術は全て中止となり、英国全土のメディアの注目を集めることとなった。その結果、英国全国医学協議会が調査を実施し、恐ろしい手術成績 (53例中29名が死亡、4名が重篤な脳障害を後遺した) が明らかとなると同時に3名の医師が訴追された。また、英国保健大臣は巨額の予算を投じ、事件の解明を目的とした事故調査委員会を組織し、2001年にその事故調査報告書が広報され、200を超える勧告が示された。またこの頃になると、LL. Leapによって「医療に関するエラー<sup>3)</sup>」の考察が行われたり、James Reasonによって「医療事故体系化<sup>4)</sup>」が行われるなど、急激に医療の「エラー」に対する関心が高まっていった。そういった中で、最も衝撃を与えたのは、1999年に発表された「To err is human<sup>5)</sup>」であろう。これは、米国医学院が公表した報告書であり、大きく政治の場でも取り上げられることとなった。中でも、「米国の病院では、毎年4万4,000人から9万8,000人が医療上の防ぎえるエラーで死亡している」という調査結果は一般にも大きな衝撃と共に受け止められた。この報告書が医療安全の発展にとって大きな転機となったことは疑いようがなく、以後、数多くの政府や専門家組織から医療安全に係る報告と公式声明・提言が相次ぐようになる。

## 1. 本邦における医療安全意識の高まり

同様に、本邦においても医療安全管理がクローズアップされるようになったのは比較的最近のことである。これらの契機となった事案を時系列として俯瞰してみると、ここ20年余りでの急激な変化であることに気づかされる(図1)。ただし、諸文献でも明らかになっているように、医療事故そのものが増加したというわけではなく、医療安全に関する意識の高まりと共に、こういった事案が明るみに出るようになってきたのが実情であろう。その端緒となったのは、1999年の「横浜市立大学の患者取り違え事案」および「都立病院消毒液誤静注によって患者が死亡した事故」であると一般に言われている。これらの象徴的な医療事故が立て続けに生じたことで、医療過誤に対する糾弾的報道が過熱し、社会全体として医療に対する厳しい目が注がれるようになったこと(医療不信)で、医療安全管理が急激にクローズアップされることとなった。実はこれまでも、同様の事案は生じていたが(1992年に生じた熊本市市民病院における患者取り違え事件<sup>6)</sup>など)、横浜市立大学病院の事案は特定機能病院で生じたことが各関係者、特に厚生省に衝撃を与えたとされる。実際に、厚生省が発出している報告書<sup>7)</sup>を参照すると、本事案に関し、「医療従事者と患者の希薄な関係を象徴する事故であったこと」「数多くの医師、看護職員等がかかわっていながら誰1人として手術途中で患者

誤認に気付かなかったこと」「大学病院という一般に高い機能を持つと認識されている病院において発生したこと」「患者の医療に対する信頼なしには成り立たない手術に関連した事故であったこと」など、文言に当時の医療、特に大学病院(特定機能病院)に対する極めて強い危機感がうかがえる。にも関わらず、さらに特定機能病院において、立て続けに患者安全を脅かす案件(群馬大学医学部附属病院における腹腔鏡下肝切除術後連続死亡事案・東京女子医科大学病院におけるプロポフォル無断使用事案)が生じたために、厚生労働省もこれ以上看過できないと判断し、タスクフォースでの審議を経て立法化(医療法の改正)が行われ、特定機能病院の承認要件の見直しに至ったものと考えられる。この承認要件の見直しによって、「医療の高度の安全の確保を特定機能病院の承認要件に加える」と共に「専従の医師、薬剤師、看護師の配置の義務化」が必須の要件となった(医療法改正による)。

わが国における医療安全を語る上でもう一つ忘れてはならない事案がいわゆる「大野事件」<sup>8)</sup>であろう。本件も広く知られているところではあるが、2004年に、福島県立大野病院において、全前置胎盤と診断された産婦の帝王切開手術が行われ、不幸にして産婦が失血死した事案である。その後、福島県の事故調査報告書を契機とし、担当の医師が突如「業務上過失致死」と「医師法に定める異状死の届出義務違反の疑い」で逮捕されるに至

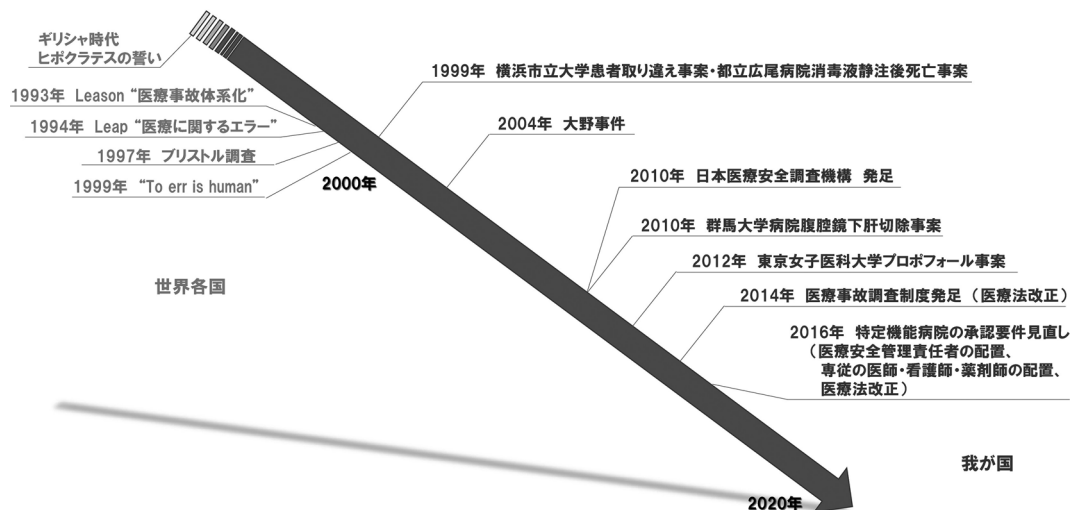


図1 世界各国とわが国における医療安全に関するイベント  
時系列に並べてみると、2000年付近で世界各国およびわが国で象徴的な事案が明るみに来たということが出来る。また、そういった事案を契機とし、わが国においてはこの20年間で急速に体制が整備されたことが分かる。



り、各医学会より猛反発が生じた（一部は検察内部にも同様の意見があったと聞く）。そこで、中立的専門機関として一般社団法人日本医療安全調査機構が2010年に設立された。これは、「異状死届出制度」と異なる、「医療関連死届出制度」を実現するためのものであり、懲罰的の制度ではなく、医療サイドの自浄作用を期待して設立された。医療法の改正を経て、医療機関の管理者は、「医療事故が発生した場合には、厚生労働省令で定めるところにより、速やかにその原因を明らかにするために必要な調査を行わなければならない」と規定され（第6条の11）、また、「調査が終了したならば、管理者は調査結果を遅滞なく医療事故調査・支援センターに報告しなければならない」こととなった（第6条の11の4）。

これらをレビューすると、こと「医療安全」に関しては、欧米発の思想や手法が外力的に本邦へ移入されてきたというより、本邦でも同時多発的（もしくは自然発生的）にその意識が高まってきたことが分かる。このことは、医療の先進化・高度化に伴った全世界同時的に生じたムーブメントととらえることが可能であり、医療が内包する問題点に関して、ついに人々の思いが飽和点に達した結果とも考えられる。従って、これまで人々が持っていた医療に対するある意味妄信的な信頼が失われ、厳しい疑惑の目が向けられた始めた転換点であるとも言え、全ての医療従事者が襟を正す地点に到達したと言わざるを得ない。

## 2. 徳島県の医療安全管理

上述したように、本邦の医療安全管理が厚生労働省主導で、特定機能病院からまず構築することが想定されているのであれば、徳島県の医療安全管理は、県内唯一の特定機能病院である徳島大学病院で芽生えたことになる。従って、徳島大学病院の医療安全管理部の発足の経緯が、本県における体系的な医療安全管理の始まりであると言える。徳島大学病院の安全管理部は、2001年の国立大学病院長会議「医療事故防止方策の策定に関わる作業部会」の提言によって2003年に設立された安全管理室（病院長を室長とし、看護師 general risk manager : GRM のみの配置）が前身である。2009年には組織見直しにより安全管理室長として加藤真介先生が就任され、2014年に同室のリスクマネジメント部門が安全管理部に改組された。2018年までは、加藤先生がリハビリテーション部と兼任で部長として医療安全管理

に当たられたが、上述した特定機能病院承認要件の見直しにおける新規規定（医療法改正による）によって、移行期間を経て「専従の医師（医療安全へのエフォート80%）」を配置せねばならないこととなった。そこで、それまで専任（消化器・移植外科と兼任・エフォート50%）であった私が安全管理部専従の医師として配属されたことに伴い、特任教授に昇任し、加藤先生がご勇退された2021年に引き続いて安全管理部長を拝命し、現在に至る（図2）。それ以来、これまでに徳島大学病院において、平時対応としてのインシデントレポート管理・各種委員会対応（新規高難度医療審査・未承認医薬品および医療機器審査などの体制構築、リスクマネジメント委員会等運営）・全職員向け安全管理研修の運営や、有事対応として徳島大学病院内で生じた医療事故に関する院内調査の施行・重大な案件の医療事故調査・支援センターへの報告などといった医療安全管理に従事してきた。また、平行して、徳島市民病院・吉野川医療センター・愛媛県立中央病院などの徳島大学の関連病院および四国厚生支局からの招聘に応じて、これまでの医療安全管理における経験や最新の知見などを各病院の全職員向けに講演およびワークショップを行い、安全管理文化醸成に向けた援助を行うと共に、徳島県医師会の指名に応じて、各病院の外部事故調査委員などを務めてきた。そもそも、厚生労働省の特定機能病院承認要件の見直しに当たっては、「特定機能病院及び地域医療支援病院の在り方に関する検討会」で検討された事項であるため、厚生労働省



図2 徳島大学病院・安全管理部（2022年4月）  
専従医師1名（医師 GRM）、専任医師1名（医師 GRM）、  
兼任歯科医師1名（歯科医師 GRM）、専従看護師2名（看護師 GRM）、  
専従薬剤師1名（薬剤師 GRM）、事務員2名、  
臨床工学技士（2022年11月現在オブザーバー参加）からなる。

としては、今後、こういった医療安全の概念を地域の病院に広げていくことを想定していると言える。その意味において、徳島大学病院が地域医療の安全管理に果たす役割は重要である。

### 3. 医療安全管理の難しさと今後の展望

医療安全管理は実務的な側面が強く、また、各領域の医学・社会学・システム論・危機管理学・看護学・医の倫理・心理学・薬学などが複雑に絡み合った領域であるため、直ちに純粋な学問体系として確立するのが困難である。同時に、各医療施設内外の社会的要因（都市か地方であるのか、どのような医療に特化しているか、人的なヒエラルキー等々）に大きく左右されるため、普遍的な理論体系に還元するのが極めて難しい。しかし、実地の医療安全管理で得た知見をシームレスに次世代に伝承し、より良い安全な医療を実現するために資すること

は医師として必須のことであろうし、医療安全を適切に管理し患者安全を担保するという意味においても、また、よりよいシステムを通して臨床を支援するという意味においても、今後の理想的な医療に貢献できると言える。これには、卑近な例を一つ一つ確認・解析し、調査・原因の推定・抜本的対策を講じ、その後その対策の実行および評価を行うというプロセスを重ね、さらに固有の事象を削ぎ落して、普遍的な医療安全システムに昇華させることが求められていると考える（図3）。このプロセスを考えるに当たり、「調査・原因の推定・抜本的対策を講じ、その後その対策の実行および評価を行う」という作業は、アメリカ空軍のジョン・ボイド大佐により提唱<sup>9)</sup>され、あらゆる分野に適用できる一般理論として既に多用されている「OODA ループ」（観察（Observe）、情勢への適応（Orient）、意思決定（Decide）、行動（Act）のループによって、健全な意思決定を実現するという概念）そのものである（図4）と言え、頻用されている

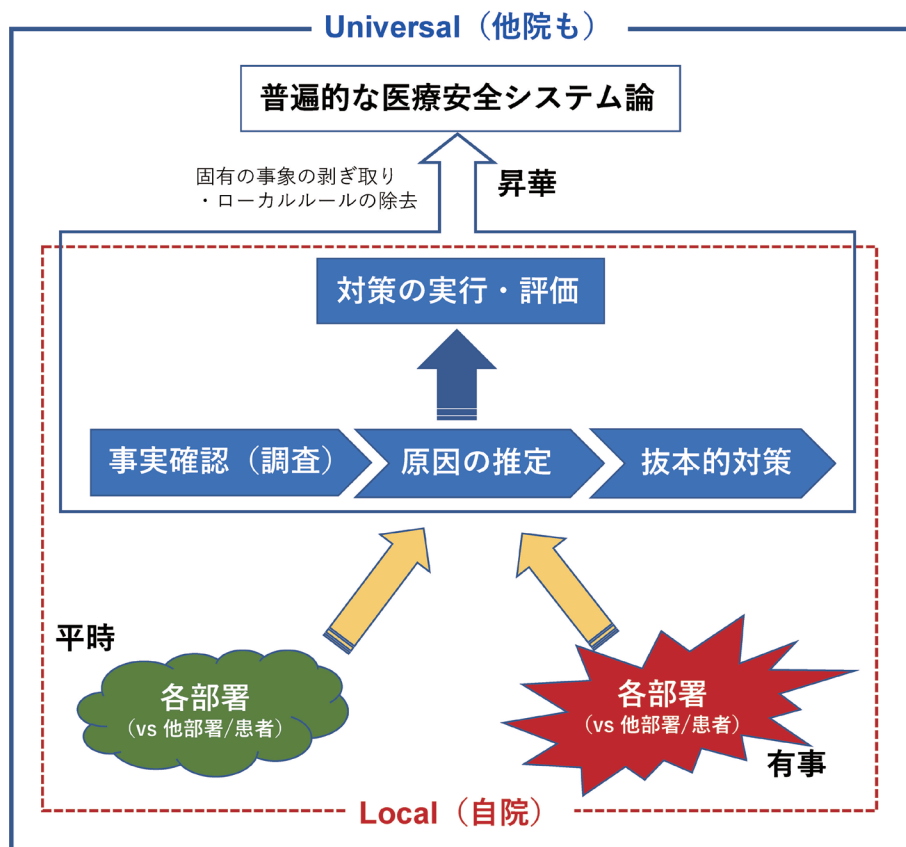


図3 医療安全管理体制の考察過程  
各医療機関で生じたインシデントに対し、「事実確認・原因の推定・対策の策定・実行およびその評価」を行うが、その後、固有の事象やローカルルールを排除し、普遍的な解決策へと昇華させる必要がある。

## 図2における自院での取り組みとOODAループ

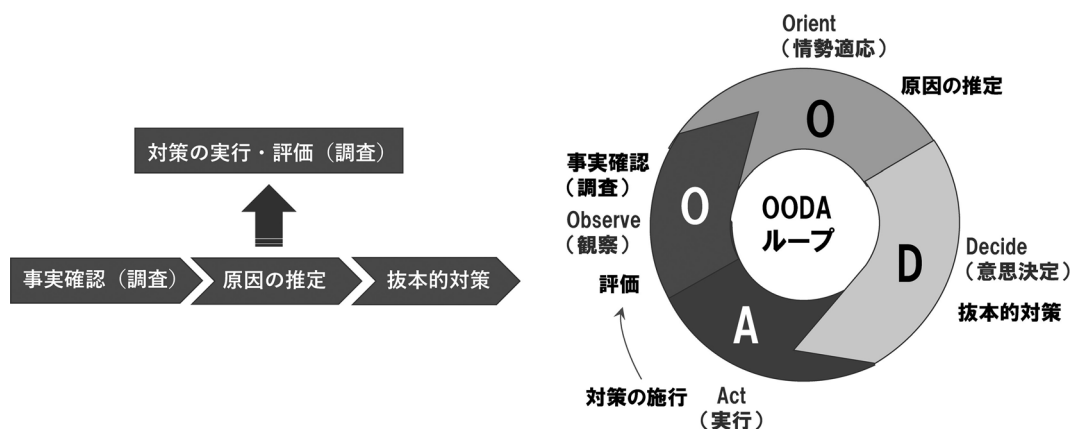


図4 OODA ループ

図2における「事実確認・原因の推定・対策の策定・実行およびその評価」の過程は、「実行し、その評価（確認）を行う」という意味ではループ化することが可能であるが、これはまさにOODAループそのものである。

PDCA サイクル（まず Plan を策定するところから Assessment が終了するまで1周する必要がある）より、生じた1例1例を考察するに当たってはしっかりとする。PDCA サイクルと OODA ループは補完的な関係にあるが、こういった循環を継続的に廻し続けていくことこそが「医療の高度の安全の確保」につながるものと考えられた。

医療安全においてはさまざまな意味において、コミュニケーションが強調されるが、これは上述した厚生省の報告書にもあるように、「医療従事者と患者の関係が希薄になってきている」ことに対する警鐘とも言える。これは医療従事者間でも同じことであって、これまでいわゆる「あ・うん」の呼吸で動いてきた医療現場も、高度な情報化・デジタルトランスフォーメーションなどの日本社会全体の潮流の変化に伴って「きちんと表現しないと伝わらない」ようになってきているように感じている。ただし、「きちんと伝える」方法があまりにも先鋭化すると、また新たな組織内・組織間コンフリクト（葛藤）を招来したり、不必要な衝突が生じる可能性も増えてくる（最も良い例が SNS : social networking service における「炎上」）。また、James Reason によれば、医療安全において、折れにくい組織（レジリエンスの高い組織）の特徴は、キーワードとして「多様性」が挙げられるとしている。当然ながら、「多様性」が増加すれば意見も

さまざまなものとなり、そこにもまたコンフリクトが生じる可能性がある。そういった「患者・医療者間」「医療従事者間」の「交通整理」を、適切なシステムを構築しそれに則って進めていくことが最も合理的であろうし、それを実現するのも医療安全管理の使命の一つと考えている。

### おわりに

医療安全は患者の生命や生活に直結するために極めて重要な概念であるが、同時に、「医療の質」の第一の側面にも位置付けられており<sup>5)</sup>、質の高い医療を実現するには絶対に必要な要素でもある。これまでに見てきたように、自院の質の高い医療を実現し、かつ地域の医療安全を実現するために、徳島大学病院に求められる役割は重大である。まずは、自院の医療安全において、レジリエンスの向上に努め、自由闊達な雰囲気でありつつもガバナンスの取れたシステム作りを支援し、しっかりとした医療安全を担保した上で高度な医療が実現できれば、と考えている。エラーは必ず起こるが、これをコントロール下に置くこともできる。自身もしくは家族に一点の曇りなく「安心して徳島大学病院で診てもらおう」と言うことができるよう努めていく所存である。

## 文 献

- 1) ヒポクラテスの誓い：日本医師会，医の倫理の基礎知識，2018年度版，A-6 [https://med.or.jp/doctor/rinri/i\\_rinri/a06.html](https://med.or.jp/doctor/rinri/i_rinri/a06.html)
- 2) Smith, R.: All changed, changed utterly. British medicine will be transformed by the Bristol case. *BMJ*, 27 : 1917-1918, 1998
- 3) Leape, L.: Error in medicine. *JAMA* 1994., 272 : 1851-1857, 1994
- 4) Reason, J. T.: The human factor in medical accidents. Oxford University press, Oxford, 1993, pp. 1-16
- 5) Kohn, L. T., Corrigan, J. M., Donaldson, M. S.: National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2000. *To Err Is Human : Building a Safer Health System*. Washington, DC : The National Academies Press., 2000, pp. 1-251
- 6) 江崎郁子：事故防止とヒューマンファクター. *安全工学*, 39 : 159-167, 2000
- 7) 厚生省健康政策局：患者誤認事故防止方策に関する検討会報告書. *エルゼビア・ジャパン*, 東京, 1999, pp. 1-145
- 8) 安福謙二：なぜ，無実の医師が逮捕されたのか. 方丈社, 東京, 2016, pp. 1-318
- 9) 野中郁次郎：知的機動力の本質 -アメリカ海兵隊の組織論的研究. 中央公論新社, 東京, 2017, pp. 1-289

*The current condition of medical safety in Tokushima prefecture**Ikemoto, Tetsuya. MD, PhD, FACS.**Division for Medical Safety, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

## SUMMARY

Medical safety has been focused drastically for the last 20 years due to some shocking reports issued simultaneously all over the world around 2000 (ex. "Bristol Inquiry" or "To err is human"). This situation might show that all people in the world lose so-called "blind" trust and peace of mind for the resent medical care, and started to arouse suspicion for advanced medicine. In that meaning, it is considered that people's feelings have reached "the saturation point", thus we health professions have to adopt a more serious attitude for this situation. In Japan, symbolic medical accidents have been also occurred around 2000 (the misidentification of patients at an advanced treatment hospital, the erroneous injection of an antiseptic solution), that was the driving force of dramatical changes in medical safety (ex. law revisions) and of the establishment some governmental systems, such as Japan Medical Safety Research Organization. Tokushima University Hospital, which is only advanced treatment hospital in Tokushima prefecture, may be expected to establish concrete systems for medical safety by using PDCA cycle and OODA loop, and to realize the advanced medical care. It might mean that Tokushima University Hospital will take the initiative in developing medical safety of other hospitals in Tokushima prefecture, therefore the role of Tokushima University Hospital is very important.

Key words : patient safety, advanced treatment hospital, OODA loop



---

## 原 著

---

### 女子大学生の心理的健康感と月経随伴症状の関連の検討

堤 理 恵, 友 竹 正 人, 千 葉 進 一

徳島大学大学院医歯薬学研究部メンタルヘルス支援学分野

(令和4年9月5日受付) (令和4年10月25日受理)

心理的健康感を低下させる要因として、女性特有の月経随伴症状が挙げられる。本研究の目的は心理的健康感と月経随伴症状の関連性を明らかにすることであった。女子大学生382名を対象にし、健康関連 Quality of Life を測定する MOS 36-Item Short-Form Health Survey version1.2 (SF-36) と月経随伴症状を測定する Menstrual Distress Questionnaire (MDQ) を用い、無記名自記式質問紙調査を実施した。311名を分析対象とし、月経前、月経中、月経後と月経随伴症状の強い群と弱い群に分け、各群において SF-36 と MDQ の関連を分析した。月経前と月経中は SF-36 の活力と、MDQ の否定的感情に有意な負の相関が認められた。また月経随伴症状が強い群では、月経前、月経中、月経後で SF-36 と MDQ の下位尺度に有意な負の相関がみられ、身体的、心理的健康感と月経随伴症状の中の否定的感情や集中力などの精神症状が関連していることが明らかとなった。精神症状を軽減する対処方法を検討し、個別性のある教育を実施する必要があると考えられた。

女性の心理的健康感を低下させる要因として、月経随伴症状<sup>1,2)</sup> や生活習慣、ストレス対処能力<sup>3)</sup> などが報告されている。まず心理的健康感を低下させる大きな要因として女性特有の月経があげられる。松本<sup>4)</sup> の調査では、月経中に不快症状が無いと答えた者は7.7%であり、ほとんどの女性が月経時に何らかの症状を認めている。月経随伴症状とは、月経周期にともなって自覚される心身の不調あるいは変調のことであり、具体的には下腹部痛、腰痛、全身的な不快感、疲労感等の身体症状と、抑うつ症状や焦燥感などの精神症状<sup>5)</sup> がある。月経随伴症状に

は、月経前に症状がでる月経前症候群 (Premenstrual Syndrome: 以下, PMS) と、月経時に症状のでる月経困難症がある。浅井ら<sup>6)</sup> の調査では、月経随伴症状を有する女子大学生は88.2%で、毎月症状を感じているのは58.4%と報告されている。多くの女性が月経随伴症状を自覚している点から、女性にとって月経随伴症状による日常生活への影響は、非常に重要な問題であると考えられる。漆山ら<sup>7)</sup> の報告では、月経前に28.6%の人が仕事に対して支障があると自覚し、月経随伴症状が強い人ほど労働効率が低いことが指摘されている。また、抑うつ症状などのメンタルヘルスの不調に関連していることも指摘<sup>7,8)</sup> され、月経随伴症状が精神面、身体面ともに影響を及ぼしていると考えられる。濱西<sup>9)</sup> の新人看護師を対象とした、就業前の PMS 症状が就業後の抑うつの程度に及ぼす影響の追跡調査では、就業前から PMS 症状が中等度から重度の群は、就業後の自己評価式抑うつ性尺度の得点が高い傾向にあることが報告されている。日常的なストレスがないことは、月経前期および月経期症状が軽度であることと関連していると報告<sup>3)</sup> されており、月経随伴症状が強い看護学生は強いストレス状態、つまり心理的健康感に影響が出ているのではないかと考えられる。

月経随伴症状はさまざまな症状を呈するため、身体面・精神面の症状が、心理的健康感とどのように関連しているかを明らかにすることを本研究の目的とする。



## 方 法

### 1. 対象者

A 大学に所属する女子大学生382名で、調査期間は2017年1月から10月であった。

### 2. 調査方法

対象者に本研究の内容について口頭と書面で十分に説明を行い、同意を得た上で調査を行った。その後、対象者に作成した無記名自記式質問紙を配布した。無記名のため、回収後の撤回ができないことを説明の上、留め置き法にて回収した。なお、本研究は徳島大学病院生命科学・医学系研究倫理審査委員会の承認（承認番号：2725）を受けて実施した。

### 3. 使用した心理尺度

1) MOS 36-Item Short-Form Health Survey version1.2 (以下, SF-36)

健康関連 Quality of Life (以下, QOL) を測定する尺度であり、身体機能や全体的健康感などの8つの健康概念を測定するものである<sup>10,11)</sup>。本研究では、心理的健康感の測定に本尺度を用いた。健康概念を各下位尺度の得点で評価を行った。得点が高いほどQOLが高い状態であることを表している。下位尺度は身体機能、日常役割機能(身体)、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能(精神)、心の健康の8つの項目があり、本尺度の信頼性及び妥当性は確認されている<sup>12)</sup>。

2) Menstrual Distress Questionnaire (以下, MDQ)

月経随伴症状を測定する尺度であり、月経前中後の各月経周期での精神症状、身体症状について測定するものである<sup>13)</sup>。本研究ではMDQ日本語版を使用した<sup>14)</sup>。評価については、各月経周期における状況を対象者が振り返って実施した。下位尺度は、痛み、集中力、行動の変化、自律神経失調、水分貯留、否定的感情、気分の高揚、コントロールの8つの項目があり、本尺度の信頼性及び妥当性は確認されている<sup>15)</sup>。

### 4. 分析方法

各月経周期におけるSF-36とMDQの関連性を分析した。さらに各月経周期においてMDQ得点の中央値で、症状が弱い群と強い群に分け、群ごとにSF-36とMDQの関連性をSpearmanの順位相関係数を用いて分析した。

2群の分け方は、月経前中後におけるまた多重比較についてはFalse Discovery Rate補正を行った。統計処理にはSPSS Statistics version 24を使用した。

## 5. 用語の定義

### 1) 心理的健康感

自律性や人生の目的意識といった個別存在としての自己を前提として自分自身の心理的な健康の感じ方であり、自己の構成用を含めて、性格、身体的要因、文化社会的要因などによって変化するもの、とした<sup>16,17)</sup>。

SF-36は年齢・病気・治療に限定されず、すべての人の機能状態や健康状態に関する基本的価値を表す概念を評価するもので包括的尺度として作成されたものである。8つの下位尺度は3コンポーネント・サマリースコアとして身体的健康や精神的健康に加え、役割/社会的健康にまとめられる。心理的健康感とは身体的要因や文化社会的要因などによって変化するものであると考えられるため、SF-36を使用することで対象の身体的・社会的な要因を含めて健康概念を測定できると考えた。

## 結 果

### 1. 基本属性

対象者382名中、同意が得られた325名から質問紙を回収した(回収率85.1%)。無回答項目があった14名を分析対象から除外し、分析には311名の回答を使用した

表1 基本属性

		n=311	
	属性	人数(人)	%
学年	1年	77	24.8
	2年	67	21.5
	3年	70	22.5
	4年	97	31.2
月経状況 (回答時)	月経前	155	49.8
	月経中	56	18.0
	月経後	85	27.3
	不明	15	4.8
月経周期	規則的	214	68.8
	不規則	97	31.2
月経変動	2日前後	86	27.7
	3~6日程度	142	45.7
	1~2週間前後	54	17.4
	2週間以上	29	9.3

(有効回答率81.4%)。平均年齢は20.29±2.17歳であった。表1に回答者の基本属性を示した。月経周期について規則的と回答したものは214人(68.8%)で、不規則と回答したものは97人(31.2%)であった。月経変動が2日前後のものは86人(27.7%)、3~6日程度のものが142人(45.7%)、1~2週間程度のものは54人(17.4%)、2週間以上のものは29人(9.3%)であった。

## 2. SF-36の下位尺度得点

健康関連 QOL を測定する SF-36 の下位尺度得点の結果を表2に示す。中央値(QD)は、「身体機能」は95.00(5.00),「日常役割機能(身体)」は100.00(9.38),「体の痛み」は72.00(16.00),「全体的健康感」は67.00(13.50),「活力」は56.25(12.50),「社会生活機能」は87.50(18.75),「日常役割機能(精神)」は100.00(12.50),「心の健康」70.00(10.00)であった。Shapiro-Wilkの検定では、すべての下位尺度で正規性が否定された。

## 3. MDQの下位尺度得点

各月経周期における MDQ 得点の結果を表3に示す。尺度の合計得点の中央値は、月経前18.00(17.25),月経中25.00(15.00),月経後3.00(5.25)であった。Shapiro-Wilkの検定では、各月経周期とも正規性が否定された。

## 4. 各月経周期における SF-36と MDQ の相関分析

表4に各月経周期における SF-36と MDQ の相関分析結果を示した。月経前は SF-36の活力と MDQ の否定的感情に有意な負の相関が認められた( $\rho = -0.199, p < 0.01$ )。月経中も SF-36の活力と MDQ の否定的感情に有意な負の相関が認められた( $\rho = -0.207, p < 0.01$ )。月経後は SF-36の活力と MDQ の気分の高揚に有意な負の相関が認められた( $\rho = -0.170, p < 0.01$ )。

## 5. 各月経周期で月経随伴症状の強弱の2群に分けた場合の SF-36と MDQ の相関について

表5に各月経周期における SF-36と MDQ の相関分析結果を示した。月経前では、月経随伴症状が弱い群で SF-36の心の健康と MDQ の否定的感情に有意な負の相関が認められた( $\rho = -0.194, p < 0.01$ )。月経随伴症状が強い群で、SF-36の身体機能と MDQ の痛み( $\rho = -0.252, p < 0.05$ ),否定的感情( $\rho = -0.213, p < 0.05$ ),

コントロール( $\rho = -0.220, p < 0.05$ )に有意な負の相関が、SF-36の日常役割機能(身体)と MDQ の集中力( $\rho = -0.290, p < 0.01$ ),コントロール( $\rho = -0.209, p < 0.05$ )に有意な負の相関が、SF-36の体の痛みと MDQ の痛み( $\rho = -0.222, p < 0.05$ ),自律神経失調( $\rho = -0.260, p < 0.05$ )に有意な負の相関が、SF-36の全体的健康感と MDQ の集中力( $\rho = -0.257, p < 0.01$ ),自律神経失調( $\rho = -0.292, p < 0.05$ )に有意な負の相関がそれぞれ認められた。さらに、SF-36の活力と MDQ の集中力( $\rho = -0.363, p < 0.01$ ),行動の変化( $\rho = -0.232, p < 0.05$ ),否定的感情( $\rho = -0.270, p < 0.05$ )に有意な負の相関が、SF-36の社会生活機能と MDQ の集中力( $\rho = -0.313, p < 0.01$ ),否定的感情( $\rho = -0.246, p < 0.05$ ),コントロール( $\rho = -0.277, p < 0.01$ )に有意な負の相関が、SF-36の日常役割機能(精神)と MDQ の痛み( $\rho = -0.238, p < 0.05$ ),集中力( $\rho = -0.290, p < 0.01$ ),行動の変化( $\rho = -0.307, p < 0.01$ ),否定的感情( $\rho = -0.381, p < 0.01$ ),気分の高揚( $\rho = -0.217, p < 0.05$ ),コントロール( $\rho = -0.285, p < 0.01$ )に有意な負の相関が、SF-36の心の健康と MDQ の集中力( $\rho = -0.420, p < 0.01$ ),行動の変化( $\rho = -0.343, p < 0.01$ ),否定的感情( $\rho = -0.406, p < 0.01$ ),コントロール( $\rho = -0.273, p < 0.01$ )に有意な負の相関がそれぞれ認められた。

月経中において、月経随伴症状が弱い群で SF-36と MDQ に相関は認められなかった。月経中の月経随伴症状が強い群においては、SF-36の身体機能と MDQ の痛み( $\rho = -0.251, p < 0.05$ ),集中力( $\rho = -0.311, p < 0.01$ ),否定的感情( $\rho = -0.322, p < 0.01$ ),コントロール( $\rho = -0.265, p < 0.01$ )に有意な負の相関が、SF-36の日常役割機能(身体)と MDQ の集中力( $\rho = -0.313, p < 0.01$ ),否定的感情( $\rho = -0.181, p < 0.05$ ),コントロール( $\rho = -0.255, p < 0.01$ )に有意な負の相関が、SF-36の体の痛みと MDQ の痛み( $\rho = -0.342, p < 0.01$ ),自律神経失調( $\rho = -0.237, p < 0.05$ )に有意な負の相関が、SF-36の全体的健康感と MDQ の集中力( $\rho = -0.272, p < 0.01$ ),自律神経失調( $\rho = -0.298, p < 0.01$ ),否定的感情( $\rho = -0.247, p < 0.01$ ),コントロール( $\rho = -0.194, p < 0.05$ )に有意

表2 SF-36の下位尺度得点の結果

	平均値 (SD)	中央値 (QD)	正規性
身体機能	94.34 (8.07)	95.00 (5.00)	0.000 **
日常役割機能 (身体)	88.20 (18.24)	100.00 (9.38)	0.000 **
体の痛み	70.62 (23.76)	72.00 (16.00)	0.000 **
全体的健康感	67.24 (19.67)	67.00 (13.50)	0.000 **
活力	55.59 (18.74)	56.25 (12.50)	0.000 **
社会生活機能	81.83 (20.20)	87.50 (18.75)	0.000 **
日常役割機能 (精神)	83.80 (21.57)	100.00 (12.50)	0.000 **
心の健康	69.46 (17.58)	70.00 (10.00)	0.000 **

Shapiro-Wilk の検定: \*\*p&lt;0.01

SD: standard deviation

QD: quartile deviation

表3 MDQ 下位尺度得点の結果

	項目	平均値 (SD)	中央値 (QD)	正規性
月経前	合計点	25.29 (24.01)	18.00 (17.25)	0.000 **
	痛み	4.96 (4.60)	4.00 (3.50)	
	集中力	3.18 (4.58)	1.00 (2.50)	
	行動の変化	4.18 (4.09)	3.00 (3.50)	
	自律神経失調	1.09 (2.03)	0.00 (0.75)	
	水分貯留	4.04 (3.40)	4.00 (2.75)	
	否定的感情	5.64 (6.51)	3.00 (5.00)	
	気分の高揚	0.92 (1.88)	0.00 (0.50)	
	コントロール	0.96 (1.91)	0.00 (0.50)	
月経中	合計点	28.08 (21.57)	25.00 (15.00)	0.000 **
	痛み	6.93 (4.44)	7.00 (3.50)	
	集中力	4.61 (4.76)	4.00 (3.25)	
	行動の変化	4.98 (3.92)	5.00 (3.00)	
	自律神経失調	1.62 (2.33)	1.00 (1.00)	
	水分貯留	3.35 (2.88)	3.00 (2.00)	
	否定的感情	5.27 (5.67)	3.00 (4.25)	
	気分の高揚	0.86 (1.69)	0.00 (0.50)	
	コントロール	0.90 (1.84)	0.00 (0.50)	
月経後	合計点	8.76 (13.48)	3.00 (5.25)	0.000 **
	痛み	1.43 (2.38)	0.00 (1.00)	
	集中力	1.34 (2.60)	0.00 (0.50)	
	行動の変化	1.44 (2.37)	0.00 (1.00)	
	自律神経失調	0.31 (0.99)	0.00 (0.00)	
	水分貯留	0.93 (1.45)	0.00 (0.50)	
	否定的感情	1.43 (3.24)	0.00 (0.50)	
	気分の高揚	1.57 (2.70)	0.00 (1.00)	
	コントロール	0.38 (1.13)	0.00 (0.00)	

Shapiro-Wilk の検定: \*\*p&lt;0.01

SD: standard deviation

QD: quartile deviation

な負の相関がそれぞれ認められた。また、SF-36の活力とMDQの集中力 ( $\rho = -0.255, p < 0.01$ ), 行動の変化 ( $\rho = -0.222, p < 0.05$ ), 否定的感情 ( $\rho = -0.211, p < 0.05$ ), コントロール ( $\rho = -0.178, p < 0.05$ ) に有意な負の相関が、SF-36の社会生活機能とMDQの集中力 ( $\rho = -0.344, p < 0.01$ ), 否定的感情 ( $\rho = -0.301, p < 0.01$ ), コントロール ( $\rho = -0.339, p < 0.01$ ) に有意な負の相関が、SF-36の日常役割機能(精神)とMDQの集中力 ( $\rho = -0.246, p < 0.01$ ), 否定的感情 ( $\rho = -0.287, p < 0.01$ ), 気分の高揚 ( $\rho = -0.249, p < 0.05$ ), コントロール ( $\rho = -0.224, p < 0.05$ ) に有意な負の相関が、SF-36の心の健康とMDQ

の集中力 ( $\rho = -0.307, p < 0.01$ ), 行動の変化 ( $\rho = -0.303, p < 0.01$ ), 否定的感情 ( $\rho = -0.353, p < 0.01$ ), コントロール ( $\rho = -0.237, p < 0.05$ ) に有意な負の相関がそれぞれ認められた。

月経後では、月経随伴症状が弱い群でSF-36の体の痛みとMDQの気分の高揚 ( $\rho = -0.187, p < 0.05$ ), SF-36の日常役割機能(精神)とMDQの気分の高揚 ( $\rho = -0.203, p < 0.05$ ), SF-36の心の健康とMDQの否定的感情 ( $\rho = -0.194, p < 0.05$ ) に、それぞれ有意な負の相関が認められた。月経後の月経随伴症状が強い群においては、SF-36の身体機能とMDQの痛み ( $\rho = -0.290, p < 0.05$ ), 集中力 ( $\rho = -0.322, p < 0.01$ ),

表4 各月経周期におけるSF-36とMDQの相関分析結果

MDQ	SF-36								
	身体機能	日常役割機能(身体)	体の痛み	全体的健康感	活力	社会生活機能	日常役割機能(精神)	心の健康	
月経前	痛み	0.020	-0.018	-0.005	-0.031	-0.066	-0.071	0.021	-0.011
	集中力	0.008	0.022	0.021	0.042	-0.091	-0.069	0.002	-0.022
	行動の変化	-0.037	-0.037	-0.025	-0.052	-0.120	-0.115	-0.033	-0.060
	自律神経失調	-0.021	-0.038	-0.011	-0.050	-0.082	-0.095	-0.022	-0.056
	水分貯留	0.005	0.001	-0.018	-0.019	-0.095	-0.031	0.031	-0.050
	否定的感情	-0.078	-0.057	-0.009	-0.121	-0.199 **	-0.137	-0.065	-0.122
	気分の高揚	0.024	-0.028	0.021	-0.013	-0.079	0.016	0.001	0.036
	コントロール	0.057	0.000	0.080	-0.056	-0.109	-0.015	0.060	-0.002
月経中	痛み	-0.017	-0.060	-0.034	-0.081	-0.065	-0.059	0.019	-0.020
	集中力	0.023	-0.020	0.007	0.009	-0.120	-0.036	-0.012	0.014
	行動の変化	-0.026	-0.027	-0.032	-0.033	-0.127	-0.068	-0.050	-0.042
	自律神経失調	0.030	-0.028	0.027	-0.030	-0.094	-0.097	-0.006	-0.016
	水分貯留	-0.009	0.027	0.058	0.040	-0.045	0.024	0.033	0.029
	否定的感情	-0.043	-0.076	-0.009	-0.081	-0.207 **	-0.107	-0.070	-0.066
	気分の高揚	0.013	0.020	0.011	-0.036	-0.038	-0.012	0.052	0.052
	コントロール	0.021	0.017	0.045	-0.093	-0.126	-0.006	0.030	0.006
月経後	痛み	0.017	0.018	0.015	-0.063	-0.096	-0.111	0.040	0.011
	集中力	0.006	-0.010	0.011	-0.045	-0.123	-0.095	0.004	-0.037
	行動の変化	-0.008	-0.020	-0.002	-0.004	-0.071	-0.119	-0.029	0.005
	自律神経失調	-0.007	-0.038	0.004	-0.051	-0.078	-0.077	-0.022	-0.034
	水分貯留	-0.044	0.029	-0.011	-0.010	-0.053	-0.056	-0.006	0.003
	否定的感情	-0.062	-0.041	-0.030	-0.082	-0.113	-0.093	-0.014	-0.033
	気分の高揚	-0.029	-0.049	0.007	-0.118	-0.170 **	-0.068	-0.014	-0.035
	コントロール	0.023	-0.002	-0.011	-0.103	-0.125	-0.038	0.062	0.047

Spearman 順位相関係数の検定: \*\* $p < 0.01$ ; False Discovery Rate 補正  
 SF-36: MOS 36-Item Short-Form Health Survey version1. 2.  
 MDQ: Menstrual Distress Questionnaire.

表5 各月経周期において月経随伴症状の強弱で2群に分けた場合のSF-36とMDQの相関分析結果

		SF-36								
MDQ		身体機能	日常役割機能(身体)	体の痛み	全体的健康感	活力	社会生活機能	日常役割機能(精神)	心の健康	
月経前	症状が弱い群	痛み	-0.003	-0.002	-0.016	-0.039	-0.072	0.105	0.004	0.060
		集中力	0.114	-0.042	0.017	0.060	0.008	0.027	-0.047	0.002
		行動の変化	-0.026	-0.004	0.009	0.015	-0.033	-0.064	-0.105	-0.009
		自律神経失調	-0.050	0.011	-0.162	-0.040	-0.023	-0.180	-0.035	-0.124
		水分貯留	-0.029	0.153	0.058	0.082	0.092	0.014	0.114	0.140
		否定的感情	0.053	0.075	0.064	0.126	0.045	-0.041	-0.046	-0.194 **
		気分の高揚	0.038	-0.009	-0.046	-0.045	-0.034	-0.136	-0.104	-0.151
	コントロール	0.009	-0.070	-0.099	-0.054	0.003	-0.088	-0.146	-0.073	
	症状が強い群	痛み	-0.252 *	-0.143	-0.222 *	-0.204	-0.166	-0.120	-0.238 *	-0.146
		集中力	-0.184	-0.290 **	-0.028	-0.257 **	-0.363 **	-0.313 **	-0.290 **	-0.420 **
		行動の変化	-0.133	-0.164	0.004	-0.204	-0.232 *	-0.172	-0.307 **	-0.343 **
		自律神経失調	-0.123	-0.203	-0.260 *	-0.292 *	-0.182	-0.167	-0.195	-0.194
		水分貯留	0.060	0.045	0.010	0.013	0.047	-0.032	-0.033	-0.007
		否定的感情	-0.213 *	-0.138	-0.089	-0.126	-0.270 *	-0.246 *	-0.381 **	-0.406 **
気分の高揚		-0.137	-0.131	-0.115	-0.084	-0.006	-0.204	-0.217 *	-0.142	
コントロール	-0.220 *	-0.209 *	-0.131	-0.156	-0.191	-0.277 **	-0.285 **	-0.273 **		
月経中	症状が弱い群	痛み	0.065	0.069	-0.078	0.019	-0.089	0.096	0.057	0.051
		集中力	0.005	0.002	-0.029	0.024	-0.188	0.032	-0.043	-0.087
		行動の変化	-0.047	0.043	0.083	0.057	-0.052	-0.002	-0.059	0.034
		自律神経失調	0.072	0.113	-0.084	0.023	-0.104	-0.017	0.047	0.004
		水分貯留	-0.042	0.092	0.014	0.056	0.027	0.021	0.084	0.070
		否定的感情	-0.094	0.021	-0.151	0.039	-0.075	0.027	-0.012	-0.158
		気分の高揚	-0.063	-0.092	-0.038	-0.045	0.044	-0.110	-0.169	0.004
	コントロール	-0.141	-0.093	-0.086	-0.059	0.004	-0.037	-0.065	0.013	
	症状が強い群	痛み	-0.251 *	-0.048	-0.342 **	-0.195	-0.060	-0.094	-0.021	-0.077
		集中力	-0.311 **	-0.313 **	0.009	-0.272 **	-0.255 **	-0.344 **	-0.246 **	-0.307 **
		行動の変化	-0.174	-0.116	0.011	-0.190	-0.222 *	-0.146	-0.100	-0.303 **
		自律神経失調	-0.196	-0.102	-0.237 *	-0.298 **	-0.113	-0.171	-0.076	-0.108
		水分貯留	-0.027	0.043	-0.038	-0.035	0.008	0.018	0.051	0.019
		否定的感情	-0.322 **	-0.181 *	-0.063	-0.247 **	-0.211 *	-0.301 **	-0.287 **	-0.353 **
気分の高揚		-0.105	-0.131	-0.102	-0.027	0.014	-0.214	-0.249 *	-0.167	
コントロール	-0.265 **	-0.255 **	-0.141	-0.194 *	-0.178 *	-0.339 **	-0.224 *	-0.237 *		
月経後	症状が弱い群	痛み	-0.079	-0.105	-0.110	-0.119	-0.076	0.031	0.008	-0.021
		集中力	-0.016	0.062	-0.037	0.114	0.001	-0.055	-0.058	-0.103
		行動の変化	-0.024	-0.064	0.051	0.086	-0.003	0.007	-0.103	-0.011
		自律神経失調	0.016	0.110	-0.122	-0.050	-0.057	0.038	0.051	-0.087
		水分貯留	-0.089	0.066	-0.003	0.018	0.073	-0.019	0.014	-0.015
		否定的感情	0.001	0.036	-0.127	0.008	-0.067	-0.135	-0.065	-0.194 *
		気分の高揚	-0.057	-0.045	-0.187 *	-0.108	-0.073	-0.116	-0.203 *	-0.065
	コントロール	-0.018	-0.090	-0.038	-0.048	-0.077	-0.059	0.032	-0.049	
	症状が強い群	痛み	-0.290 *	-0.179	-0.290 *	-0.205	-0.335 **	-0.209	-0.176	-0.200
		集中力	-0.322 **	-0.392 **	-0.203	-0.239 *	-0.267 *	-0.402 **	-0.390 **	-0.348 **
		行動の変化	-0.233	-0.131	0.063	-0.145	-0.280	-0.116	-0.060	-0.174
		自律神経失調	-0.106	-0.099	-0.082	-0.117	-0.095	-0.174	-0.024	-0.047
		水分貯留	-0.121	-0.006	-0.121	-0.076	-0.104	0.045	-0.011	-0.086
		否定的感情	-0.224 *	-0.181	-0.236 *	-0.219 *	-0.258 *	-0.284 *	-0.305 *	-0.369 **
気分の高揚		-0.008	0.096	-0.064	0.098	0.131	-0.084	-0.008	0.066	
コントロール	-0.283 *	-0.217	-0.157	0.004	-0.103	-0.242	-0.139	-0.146		

Spearman 順位相関係数の検定: \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.00$ ; False Discovery Rate 補正

SF-36: MOS 36-Item Short-Form Health Survey version1. 2.

MDQ: Menstrual Distress Questionnaire.



否定的感情 ( $\rho = -0.224, p < 0.05$ ), コントロール ( $\rho = -0.283, p < 0.05$ ) に有意な負の相関が, SF-36の日常役割機能(身体)とMDQの集中力 ( $\rho = -0.392, p < 0.01$ ) に有意な負の相関が, SF-36の体の痛みとMDQの痛み ( $\rho = -0.290, p < 0.05$ ), 否定的感情 ( $\rho = -0.236, p < 0.05$ ) に有意な負の相関が, SF-36の全体的健康感とMDQの集中力 ( $\rho = -0.239, p < 0.05$ ), 否定的感情 ( $\rho = -0.219, p < 0.05$ ) に有意な負の相関がそれぞれ認められた。また, SF-36の活力とMDQの痛み ( $\rho = -0.335, p < 0.01$ ), 集中力 ( $\rho = -0.267, p < 0.05$ ), 否定的感情 ( $\rho = -0.258, p < 0.05$ ) に有意な負の相関が, SF-36の社会生活機能とMDQの集中力 ( $\rho = -0.402, p < 0.01$ ), 否定的感情 ( $\rho = -0.284, p < 0.05$ ) に有意な負の相関が, SF-36の日常役割機能(精神)とMDQの集中力 ( $\rho = -0.390, p < 0.01$ ), 否定的感情 ( $\rho = -0.305, p < 0.05$ ) に有意な負の相関が, SF-36の心の健康とMDQの集中力 ( $\rho = -0.348, p < 0.01$ ), 否定的感情 ( $\rho = -0.369, p < 0.01$ ) に有意な負の相関がそれぞれ認められた。

## 考 察

### 1. 対象者の特性について

#### 1) SF-36

本調査対象者のSF-36の特性について検討する。SF-36日本人の国民標準値の中から, 20~29歳女性の結果を参照<sup>12)</sup>した。8つの下位尺度の平均値±標準偏差は, 身体機能95.6±7.7, 日常役割機能(身体)90.6±19.3, 体の痛み75.7±21.5, 全体的健康感66.4±20.3, 活力56.9±21.6, 社会生活機能82.4±21.2, 日常役割機能(精神)83.8±21.9, 心の健康67.2±19.8であった。本調査対象者の平均値はすべての下位尺度で国民標準値の平均値±標準偏差内であったため, 対象者の心理的健康感はある平均的な集団であると考えられる。

#### 2) MDQ

本調査対象者のMDQの特性について検討した。大学生や同年代を対象とし, 本調査と同じ評価方法を使用した研究<sup>18-20)</sup>を参考にした。本研究の対象者のMDQ合計点や下位尺度の平均値が, 参考にした対象者の平均値±

標準偏差内であったため, 対象者のMDQ得点は平均的な集団であると考えられる。

### 2. 各月経周期におけるSF-36とMDQの相関について

多くの項目で有意な相関を認めたため, 相関係数が|0.3|以上の項目について考察することとする。

各月経周期において月経前と月経中では, SF-36の活力はMDQの否定的感情と相関があり, 月経後ではMDQの気分の高揚と相関が認められた。SF-36の活力は, 行動する力がある状態か, 疲労感があり行動できない状態かを評価する項目である。月経前はエストロゲンの低下に伴って, さまざまな身体症状や精神症状が引き起こされる。乳房の痛み, 四肢の浮腫や不安感, 焦燥感, 意欲の減退などが生じるとされている<sup>21)</sup>。その為, 行動を制限するような症状が出現することによって, 上手く行動できないことへの苛立ち等が生じ, 否定的な感情に繋がっていると考えられる。月経中においても, 月経随伴症状としての腹痛等の痛みの症状が出現するため, 同様の症状が出現したと考えられる。

月経後は月経前, 月経中と持続していた月経随伴症状が軽減, 消失する時期である。MDQの下位尺度である気分の高揚は, 優しい気持ちになる, 活動的になる, などの項目が含まれている。今まで行動などの制限されていたものが緩和されることによって, 気分の高揚に影響したと考えられる。

### 3. 各月経周期で月経随伴症状の強弱の2群に分けた場合のSF-36とMDQの相関について

#### 1) 月経前

月経前の月経随伴症状が強い群では, SF-36の活力はMDQの集中力と相関があった。月経前には集中力低下がみられる。MDQの集中力には眠れない, 物忘れしやすい, 判断力が鈍るなどの項目が含まれている。月経前は黄体ホルモンの低下によりセロトニンが減少して, 集中力が低下する<sup>22)</sup>と言われている。また, 月経前の症状が強いもの程, 労働効率が低く, PMS症状と労働効率の関連が示唆されており<sup>8)</sup>, 集中力の低下が労働効率に影響し, 疲労感が蓄積することが活力に影響していると考えられる。SF-36の社会生活機能は, 過去一ヶ月に家族友人などの普段の付き合いが身体的あるいは心理的な理由で妨げられたかどうかを評価する下位尺度であ

り、これはMDQの集中力と相関が認められた。PMSでは社会的孤立や家にひきこもるなどの行動面への症状が出現する場合<sup>23)</sup>があり、対人関係への影響があると考えられる。集中力の低下や労働効率の低下等によって、普段の付き合いが妨げられていることが考えられる。SF-36の日常役割機能(精神)は、仕事や活動が心理的な理由で問題があるかどうかを評価する下位尺度であり、MDQの行動の変化、否定的感情と相関が認められた。MDQの下位尺度である行動の変化には、出不精になる、勉強や仕事の能率が下がるなどの項目が含まれている。月経前にはエストロゲンの低下に伴って、意欲の減退や気分の落ち込みなどの精神症状が生じるとされている<sup>23)</sup>。そのため仕事や活動への意欲が低下することによって、行動の変化と関連があったと考えられる。また否定的感情には、不安になる、落ち着かない、気分が動揺するなどの項目が含まれている。うつ病や不安又は情緒不安定などの症状によって、労働の生産性に影響することが指摘<sup>24)</sup>されていることから、否定的感情によって仕事や活動に影響があったことが考えられる。SF-36の心の健康は過去一ヶ月の気分を問う下位尺度であり、MDQの集中力、行動の変化、否定的感情などの、MDQの中でも精神面を評価した項目と関連していた。特に、行動が身体的、精神的に障害されていることで気分が安定しない、落ち込むなどの精神症状につながり、気分に影響を与えていると考えられた。

月経前症候群の症状を訴えている者には、自分がPMSであるという認識がほとんどなく、認識がないことも症状を悪化させている要因にもなっていると考えられている<sup>25)</sup>。本研究でも、身体的、精神的にさまざまな症状を呈し、症状によって日常生活に影響がでていることが明らかになった。月経の成熟には初経後およそ7年を要することが明らかになっている<sup>26)</sup>。本研究で月経が不規則と回答したのは31.2%であった。それは、月経周期が不規則な者は月経に対して心身の症状の理解や対処が難しいためであり<sup>27)</sup>、症状を軽減するための教育や保健行動によって、日常生活への影響を軽減できると考える。

## 2) 月経中

月経中の月経随伴症状が強い群では、SF-36の日常役

割機能(身体)は、仕事や普段の活動ができたかどうかの評価であり、MDQの集中力と相関が認められた。月経中の不快症状によって、いつもと同じように学習できないと感じ、月経が学業に影響を及ぼしていることが示唆<sup>28)</sup>されており、月経随伴症状によって物事に集中できないなどの普段の活動への影響があることが考えられる。SF-36の社会生活機能はMDQの集中力、コントロールに相関が認められた。集中困難やコントロール不良は対人関係を維持することが困難であり、社会生活に向き合うことを障害し影響が出たと考えられる。SF-36の心の健康は、MDQの集中力、行動の変化、否定的感情などの集中困難、能率の低下、精神的な不調の項目と、疼痛以外の身体的な不定愁訴で相関が認められた。月経中は下腹部痛などの疼痛を訴えるものが多いが、焦燥感、無気力、不安になるといった精神症状と、一人でいたい、人付き合いが悪くなるという対人関係に関する症状は月経時の下腹痛を予期することによって生じ、痛みとともに増悪し月経時にピークになると考えられる<sup>29)</sup>。そのため、疼痛や行動の制限だけでなく、精神的にも障害されることで、気分が安定しない、落ち込むなどの精神症状につながり、気分に影響を与えていると考えられた。

月経中は多くの女性が身体的、精神的症状を自覚しており、それらの月経随伴症状によって対人関係や学業、就労に影響を与えることが明らかとなった。月経前から月経中にかけて、月経に関連するさまざまな身体症状、精神症状を呈することから、月経随伴症状が強い者はQOLに強い影響を長期間にわたって受けていると考えられる。

## 3) 月経後

月経後の月経随伴症状が強い群では、SF-36の身体機能はMDQの集中力と相関が認められた。集中困難によって活動がこなせないことで身体機能が維持できていないと感じていると考えられる。SF-36の日常役割機能(身体)がMDQの集中力と相関が認められたのは、月経前や月経中と同様の機序が考えられ、物事に集中できないことによって日常生活での活動が制限されていることが考えられる。また、SF-36の活力はMDQの痛みと相関が認められた。痛みは月経後のみ相関が認められたが、疼痛によって行動しようとする意欲が低下すること

や、集中困難によって活動が達成できないこと、気分の落ち込みによって意欲が低下することによって活力に影響を与えていると考えられる。SF-36の社会生活機能、日常役割機能（精神）、心の健康は、MDQの集中力、否定的感情と相関が認められた。月経前や月経中と同様に、集中困難感による行動の制限や、行動が制限されることや意欲の低下によって、対人関係や日常生活を維持できないと感じ、影響を受けていると考えられる。

月経随伴症状は主にPMSや月経困難症を示すため、月経後は月経随伴症状が消失、軽減している時期であると考えられる。しかし、心理的な持続ストレス状況が他のストレスと同様に視床下部を介する機序によって周期性機能の発達を遅延させることが示唆されている<sup>30)</sup>。月経後も疼痛や集中力の低下を感じていた要因として、身体的な発達の未熟性による下腹痛などを自覚することや<sup>31)</sup>、周期性機能の未熟さによって月経周期が整わず、月経後から月経前が区別できなかったことが考えられる。本研究の対象である大学生の中にも自分が現在月経周期のどの時期にあたるかわからないと回答しているものが15名(4.8%)いる。また月経周期の変動が1～2週間前後すると回答した者が54名(17.4%)、2週間以上変動すると回答した者は29人(9.3%)と、月経周期が安定していない対象は全体の3割程度であった。月経周期が整っていない対象に対しての、個別的教育が必要であると考えられる。

#### 4. 心理的健康感と月経随伴症状の関連についての示唆

月経随伴症状が強い群は弱い群と比較して、多くの下位尺度で有意の負の相関が示された。女子大学生のQOL向上のためには、月経随伴症状の軽減が重要であると考えられる。月経随伴症状の関連要因である生活習慣と症状対処行動、月経に対する価値観、及び自己効力を高めて、それらの行動や認知の変容を促す包括的な教育的介入は、QOL向上を目指した月経随伴症状を軽減する支援の一助になることが示唆されている<sup>32)</sup>。また、教育的介入が必要であると同時に、症状の強さによる介入方法の検討が必要である。月経への教育は、基本的な知識が中心であり、自己管理の方法が少なく、個々での対処行動への教育が不十分とされている<sup>27)</sup>。自己管理能力の向上は各月経周期において症状の早期発見や

対応、月経随伴症状への対処能力の向上につながると考えられる。月経随伴症状が強い群はQOLに強い影響を与えており、特に月経随伴症状の精神症状が、身体的QOL、精神的QOLに影響を与えていることが明らかになったことから、精神症状の軽減のための対処方法を検討し、教育に生かす必要があると考えられた。

#### 研究の限界

本研究は横断調査かつ早期法であるため、対象者が月経のどの時期にあるかによって、回答に差が出る可能性がある。今後の研究では、対象者が月経のどの時期にあるかを調査し、信頼性を高めることが必要である。

#### 結 論

強い月経随伴症状と心理的健康感に負の関連が認められた。各月経周期において、症状が弱い群と比較して症状が強い群は心理的健康感に有意な負の関連が認められた。強い月経随伴症状は女子大学生の心理的健康観に強い影響を与えていることが明らかとなった。また、月経随伴症状が身体的、精神的にさまざまな症状を呈し、症状によって日常生活に影響がでていることが明らかになった。月経随伴症状についての認識や知識不足、対処行動が不十分である場合に、月経随伴症状が悪化することが示唆されており、症状を軽減するための教育や保健行動によって、日常生活への影響を軽減できると考える。しかし、月経随伴症状はさまざまな症状が出現するもので、期間や程度には個人差があり、基本的な知識を教育するだけでなく、自己管理能力の向上が求められる。特に月経随伴症状の精神症状が、身体的、精神的QOLに影響を与えていることが明らかになった。そのため、教育の視点として、精神症状を軽減するために、個人の症状にあった対処行動がとれるよう検討し、指導することが必要であると考えられた。

#### 謝 辞

本研究に御協力くださいました皆様に心より感謝申



し上げます。

## 文 献

- 1) 茅島江子, 鈴木幸子, 野田洋子, 吉沢豊予子: 女子大学生のPMSと関連要因(第2報) 自尊感情・月経前イメージとの関連. 思春期学, **19**: 37-38, 2001
- 2) 緒方妙子, 大塔美咲子: 大学生の月経前症候群(PMS)と日常生活習慣及びセルフケア実態. 九州看護福祉大学紀要, **13**(1): 57-65, 2014
- 3) 佐久間夕美子, 叶谷由佳, 石光美美子, 細名水生 他: 若年女性の月経前期および月経期症状に影響を及ぼす要因—看護学生と専門学生における生活習慣・保健行動の比較—. 日本看護研究学会雑誌, **31**(2): 25-36, 2008
- 4) 松本清一: 月経らくらく講座—もっと上手に付き合い, 素敵に生きるために—. 文光堂, 東京, 2004, pp. 10-17
- 5) 稲吉玲美: 月経随伴症状負担感尺度作成の試み. 女性心身医学, **23**(2): 114-122, 2018
- 6) 浅井亜紀子, 久納陽子, 湯浅英子, 柚原由紀子 他: 「月経前」「月経前から月経期」「月経期」における月経随伴症状の分析. 母性衛生, **38**(4): 464-471, 1997
- 7) 漆山歩, 山口咲奈枝, 遠藤由美子, 佐藤幸子: 病院に勤務する女性看護職者の月経前症候群(PMS)と労働効率との関連. 北日本看護学会誌, **17**(1): 1-9, 2014
- 8) 大坪天平, 尾鷲登志美: 月経前不快気分障害(PMDD)とうつ病—看護師861人を対象としたアンケート調査より—. 日本女性心身医学会雑誌, **12**(1・2): 268-272, 2007
- 9) 濱西誠司: 就業前の月経前症候群(PMS)が終業後の抑うつ度(SDS)に及ぼす影響—新人看護師を対象とした1年間の追跡調査—. ヒューマンケア研究学会誌, **6**(2): 49-54, 2015
- 10) Ware J. E., Jr., Sherbourne, C. D.: The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med.Care, **30**: 473-483, 1992
- 11) Fukuhara, S., Bito, S., Green, J., Hsiao, A., *et al.*: Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. J Clin Epidemiol, **51**: 1037-44, 1998
- 12) 福原俊一, 鈴鴨よしみ: SF-36v2日本語版マニュアル. iHopeInternational株式会社, 京都: 2004, 2015
- 13) Moos, R. H.: The Development of Menstrual Distress Questionnaire. Psychosomatic Medicine, **30**: 853-869, 1968
- 14) 茅島江子, 前原澄子, 木村昭代: 性周期における愁訴の分析. 母性衛生, **25**(3): 332-340, 1984
- 15) 秋山昭代, 茅島江子: MDT(Mirror Drawing Test)からみた性周期の心身に及ぼす影響について. 四大学看護学研究会雑誌, **2**: 61-66, 1979
- 16) 中間玲子: 自尊感情と心理的健康との関連再考—「恩恵享受的自己感」の概念提起—. 教育心理学研究, **2013**(61): 374-386, 2013
- 17) 徳永侑子, 堀内孝: 自己概念の明確性および自尊感情が精神的健康状態の変動制に及ぼす影響. 岡山大学大学院社会文化科学研究科紀要, **36**: 265-270, 2013
- 18) 鈴木恵美, 玉木雅子, 橋詰直孝: 女子大学生における月経に伴う症状に影響を与える要因. 心身健康科学, **14**(1): 26-33, 2018
- 19) 位高駿夫, 藤平杏子, 大川康隆, 宮崎誠司 他: MDQスコアからみた女性柔道選手における月経随伴症状と生活習慣の関連. 理学療法科学, **37**(4): 369-373, 2022
- 20) 藤田小矢香: 成熟期前期女性の月経中と月経後の月経随伴症状と気分の関係. 島根県立大学出雲キャンパス紀要, **(9)**: 1-8, 2014
- 21) 川瀬良美: 発達心理学からみた月経前症候群の問題. 淑徳大学社会学部研究紀要, **(36)**: 143-155, 2002
- 22) 日本産婦人科学会: 産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編2020. 日本産科婦人科学会事務局, 東京: 174-176, 2020
- 23) 川瀬良美: 発達心理学からみた月経前症候群の問題. 淑徳大学社会学部研究紀要, **36**: 143-155, 2002
- 24) 和田耕治, 森山美緒, 奈良井理恵, 田原裕之 他:

- 関東地区の事業場における慢性疾患による仕事の生産性への影響. 産業衛生学雑誌, 49 : 130-109, 2007
- 25) 宮澤洋子, 富永国比古, 土田満 : 青年期女性における PMS の実態について. 瀬木学園紀要, (7) : 18-25, 2013
- 26) 森和代, 川瀬良美, 高村寿子, 松本清一 : 月経周期の発達からみた女性の性成熟 (その1) —基礎体温による分類—. 思春期学別冊, 16 : 173-181, 1998
- 27) 植村裕子, 榮玲子, 松村恵子 : 月経における自己管理と月経随伴症状との関連. 母子衛生, 54(4) : 512-518, 2014
- 28) 岩崎和代, 串谷由香里 : 看護系大学生の月経と対処行動や学業との関連. 東都医療大学紀要, 9(1) : 41-50, 2019
- 29) 川瀬良美 : 月経の研究 女性発達心理学の立場から. 淑徳大学総合福祉学部研究叢書, 23 : 124-145, 2002
- 30) 川瀬良美, 森和代, 高村寿子, 松本清一 : 月経周期の発達からみた女性の性成熟 (その2) —生育過程における心理的ストレスの影響—. 思春期学別冊, 16 : 183-193, 1998
- 31) Kawase, K., Matsumoto, S. : Peri-menstrual Syndrome (PEMS) : Menstruation-Associated Symptoms of Japanese College Students According to Prospective Daily Rating Records. Journal of Japanese Society of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology, 11(1) : 43-57, 2006
- 32) 甲斐村美智子, 上田公代 : 女子大学生を対象にした QOL の向上を目指した月経随伴症状を軽減するための健康教育プログラムの検証. 女性心身医学, 20(2) : 181-192, 2015



## *A Study on Relationship between Psychological Well-being and Menstrual-Associated Symptoms in Female University Students*

*Rie Tsutsumi, Masahito Tomotake, and Shinichi Chiba*

*Department of Mental Health, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Female-specific menstrual-associated symptoms are regarded as a factor to lower psychological well-being. The purpose of the current study was to clarify the relationship between psychological well-being and menstrual-associated symptoms. We conducted an anonymous survey using self-report questionnaires, in which the MOS 36-Item Short-Form Health Survey version 1.2 (SF-36) and the Menstrual Distress Questionnaire (MDQ) were administered to 382 female university students in order to evaluate health-related quality of life and menstrual-associated symptoms respectively. Data from 311 subjects were analyzed to investigate the relationship between the two scales before, during and after menstruation and in strong and weak menstrual-associated symptoms groups. There were significant negative correlations between the SF-36 subscale 'vitality' and the MDQ subscale 'negative affect' before and during menstruation. In the strong menstrual-associated symptoms group, significant negative correlations were found between subscales of the SF-36 and the MDQ before, during and after menstruation, suggesting that psychological symptoms of menstrual-associated symptoms might influence their physical and psychological quality of life. We conclude that to examine coping methods in order to reduce psychological symptoms and to provide individualized education are necessary.

Key words : psychological well-being, menstrual-associated symptom, female university student

---

## 原 著

---

### 臨床研究コーディネーターの業務を「支援の意味」への転換

中野 貴美子, 松下 明子, 佐川 真琳, 明石 晃代, 石澤 啓介

徳島大学病院 総合臨床研究センター

(令和4年10月14日受付) (令和4年11月25日受理)

近年、臨床研究コーディネーター (Clinical Research Coordinator : CRC) の業務は多様化し、業務内容が拡大してきているが、このような中でCRCの業務範囲を明確にすることは困難となっている。CRCの業務が何のための支援であるかの「支援の意味」という視点で支援内容を明確にすることは、業務の遂行に有用である。本研究の目的は、CRCの具体的業務を抽出し、支援の意味という視点でCRCの支援内容を明確にする。CRC3名で、KJ法を用いて、データ収集と分析を行った。CRCの支援には、【研究者への支援】【被験者の支援】【治験実施計画書の理解】【治験実施計画書の課題の共有と解決】【治験依頼者との交渉】【役割分担の構築への支援】【GCP (Good Clinical Practice) の遵守】の7つのカテゴリーが明らかとなった。本研究の結果は、多様な業務を支援の意味に転換することで、CRCが業務を何のための支援であるか認識でき、主体的に業務を行うことに寄与する。

臨床研究コーディネーター (以下、CRC) は、GCP (Good Clinical Practice ; ICH E6) のガイドラインに則り、責任医師のもと、円滑に臨床研究が実施できるようにするため、医師、被験者や治験依頼者の間の調整役を担っている。さらに、CRCの責務には、GCPを遵守し、治験の倫理性・科学性・信頼性の確保への支援、被験者の安全性の確保への支援や被験者保護などがあり、これらの責務を果たすことがCRCの役割である<sup>1)</sup>。近年、CRCの業務は多様化し、業務内容も拡大してきているが、CRCの業務範囲を明確にすることは困難となっている<sup>2)</sup>。これまでには、CRCの業務は、治験開始前、治験実施中、治験終了時といった時間的経過に沿って報告されているが<sup>3)</sup>、それらの業務が何のための支援か明確にしている報告はない。そこで、CRCの多様な業務を「支援の意

味」に転換することで、CRCが業務を何のための支援であるかを認識でき、主体的に業務を行うことに寄与すると考えた。本研究の目的は、CRCの具体的業務を抽出し、支援の意味での視点でCRCの支援内容を明確にする。

#### 方 法

##### 1. 研究の参加者

本研究は、CRCとして8年目の看護師1名と、2年目の看護師2名の合計3名がデータ収集と分析に参加した。データ収集は、2022年6月に実施し、分析は7月に行った。

##### 2. データ収集と分析方法

本研究は、関連するものを整理・統合する手法である、KJ法を用いてデータ収集と分析を行った<sup>4)</sup>。KJ法は、質的研究の分析にしばしば用いられており、多様な考えを統合し新しい概念を作ることに有用で、過去にも看護系の研究に使われている<sup>5)</sup>。最初に、「CRCの具体的業務とは？」という質問に対し、CRC3名が自由に回答し、その内容を、一つの意味内容となるようにラベルを作成した。次に、それぞれのラベルの意味を確認し、ラベルの意味内容が類似したカテゴリーに集約した。そして、カテゴリーの内容をまとめ、仮のカテゴリー名を作成し、広い紙の上部にカテゴリー名を明記した。その際に、どのカテゴリーにも当てはまらない一部のラベルは、どのカテゴリーにも置かず、広い紙の外に置き、話し合いのもとカテゴリーを決定した。カテゴリー間の相互関係を意識して、カテゴリーの概念化を繰り返し、カテゴリーを統合した。カテゴリー間の相互関係を口頭で説明し、カテゴリー間の相互関係を理解しやすくするため図式化した。最終的に、部署の全てのCRC10名 (同一施設、

年齢20-50代，女性9名，男性1名，CRCのキャリア歴平均3年，日本臨床薬理学会認定CRC2名を含む）に文書で支援内容を配布し，カテゴリーが，サブカテゴリーを説明できているかを確認してもらった。そして，分かりにくい言葉は，全員が分かる言葉に修正した。

## 結 果

### 1. CRCの具体的な支援内容（表1）

本研究では，CRCの具体的な業務を抽出し，7つのカテゴリーと，48つのサブカテゴリーの支援が明らかとなった。【研究者への支援】では，17のサブカテゴリーが明らかとなり，治験を遂行する責任医師を支援するた

めの直接的な支援内容が含まれた。【被験者の支援】では，11のサブカテゴリーが明らかとなり，被験者を保護するための直接的な支援内容が含まれた。【治験実施計画書の理解】では，7つのサブカテゴリーが明らかとなり，CRCは，治験実施計画書を深く読み込み，治験実施施設で治験を遂行できるようにするための問題点の抽出や課題への対処という支援が含まれた。【治験実施計画書の課題の共有と解決】では，3つのサブカテゴリーが明らかとなり，治験依頼者と治験実施計画書の課題を共有し，問題点の解決へのやりとりが含まれた。【治験依頼者との交渉】では，2つのサブカテゴリーが明らかとなり，治験費用の覚書に含む内容を抽出し，治験依頼者に提示するという支援内容が含まれた。【役割分担の構築

表1 臨床研究コーディネーターの支援内容

<p><b>【研究者への支援】</b></p> <p>候補者のカルテスクリーニング            被験者が使うツールの作成の支援            検査資材の管理            治験実施計画書に沿ったデータ収集            被験者から取得したデータの抽出，EDCへの入力や更新            原資料作成の支援            症例報告書作成の支援            同意説明文書作成・改訂の支援            研究倫理審査委員会への提出資料の作成支援            治験実施計画書改訂の支援            逸脱報告の支援            SAE報告への支援            データのクリーニングの支援            中間解析への支援            治験に関する文書の保管の支援            治験終了手続き，報告書作成の支援            治験全体のスケジュールの調整と管理</p>	<p><b>【治験実施計画書の理解】</b></p> <p>治験実施計画書の理解            手順書の理解（具体的な動きのシミュレーションも含む）            検査資材，検査機器，ベンダー操作，被験者登録の理解            治験実施計画書と手順書の理解を深め，問題点の抽出            治験実施計画書と手順書の理解を深め，依頼者や研究者へ問い合わせ            問題点の明確化によって抽出された課題への対処            課題が実施できるようにするための対処</p> <p><b>【治験実施計画書の課題の共有と解決】</b></p> <p>依頼者に，治験実施計画書の問題点の抽出と回答の確認            依頼者と治験実施計画書の課題の共有            依頼者と治験実施計画書の問題点の解決へのやり取り</p> <p><b>【治験依頼者との交渉】</b></p> <p>治験費用の覚書に含む内容を抽出            治験費用の覚書の内容を依頼者へ提示</p>
<p><b>【被験者の支援】</b></p> <p>被験者対応の準備            被験者対応の補助            被験者の全人的観察            同意（再同意）取得の補助と説明            被験者からの相談対応            被験者が有害事象を認識し，それに対処できるような関わり            被験者の服薬コンプライアンス（生活指導を含む）への関わり            来院スケジュールの管理            被験者の個人情報の保護            費用負担への支援            脱落時や中止時の被験者・家族への支援</p>	<p><b>【役割分担の構築への支援】</b></p> <p>関連部署との連携フローの作成と構築            各部署協力者への依頼            病棟の説明会の実施            各部署への連絡報告</p> <p><b>【GCPの遵守】</b></p> <p>GCPトレーニング            モニタリング対応（疑義への対応）            監査への対応            GCP実地調査への対応</p>

への支援】では、4つのサブカテゴリーが明らかとなり、関連部署との連携フローの作成と連携構築など、治験実施施設内での調整が支援内容として含まれた。【GCPの遵守】では、4つのサブカテゴリーが明らかとなり、GCPトレーニング、治験依頼者のモニタリング対応や、監査、GCPの実地調査など、GCPに関連する支援内容が含まれた。

## 2. 内容妥当性の評価の例

部署の全てのCRC10名は、カテゴリーがサブカテゴリーを説明できているかを確認した。

例えば、サブカテゴリーの「検査資材の管理」は、被験者が使用するものであるため、最初は【被験者の支援】に含まれていたが、依頼者に代わって資材を適切に保管しているのは研究者が必要なデータを収集するための検査であると意見があり、最後は【研究者への支援】にカテゴリーを変更した。他にも、サブカテゴリーの「被験者の個人情報の保護」は、被験者だけでなく、研究者や依頼者にとっても、共通として重要な内容であるが、特にCRCは被験者の対応中に「被験者の個人情報の保護」に気を付けていると意見があり、【被験者の支援】に含めた。また、分かりにくい言葉は、( ) を用いて内容を補足している。例えば、サブカテゴリーの「手順書の理解」では、英語で書かれた機器の操作、治験ごとで決められている画像の送信方法などさまざまな手順書がある中で、手順書を理解するという意味には、手順書通りに機器が動くかどうかのシミュレーションも含まれてい

るため、(具体的な動きのシミュレーションを含む)と補足した。これらの例で示したように、それぞれのカテゴリーとサブカテゴリーが、支援内容を説明できているかを慎重に検討した。

## 3. カテゴリーの図式化(図1)

CRCの支援内容を図式化すると、図1となった。概念の基礎に位置するものは、【GCPの遵守】であり、全てのカテゴリーの基礎となる。治験を担当すると、【治験実施計画書の理解】から始まり、治験実施依頼者と【治験実施計画書の課題の共有と解決】を行い、【治験依頼者との交渉】をし、科学的・倫理的に納得できる着地点を見出す。そして、治験実施施設として、治験を安全に実施できるようにするため、関連部署と連携し、【役割分担の構築への支援】を行う。これらの一連の過程は、正確なデータを収集するための【研究者への支援】であることを意味し、その延長上に【被験者の支援】がある。

## 考 察

近年、CRCの業務内容は多様化しているが、CRCの業務や支援に関する研究報告は少ない<sup>3,6-9)</sup>。本研究では、CRCの支援として7つの支援を明確にした。CRCは、GCPガイドラインに則り、治験の倫理性・科学性・信頼性の確保や、被験者の安全性や被験者保護などのCRCの責務があるため、それらの視点からCRCの支援内容を考える。

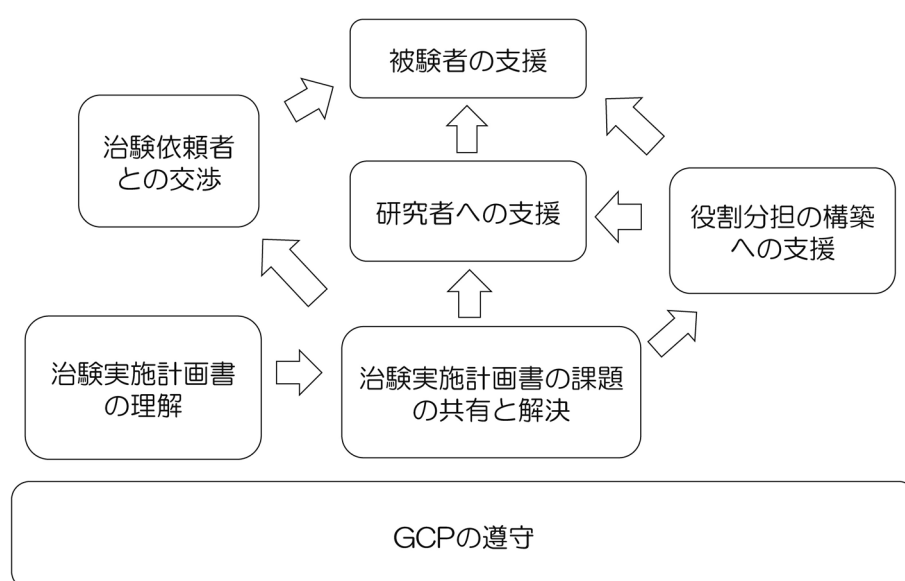


図1 支援の概念図



### 1. 治験の科学性の確保への支援

CRCは、治験実施計画書や手順書の理解、治験依頼者との課題の解決のやり取りや、治験実施計画書に沿って質の高いデータを収集し、インターネットを使って電子的に臨床データを入力するなどの研究者への支援など、治験の科学性の確保のための支援を行っている。これらの支援は、非常に高度な支援で、CRCとしての知識、技術、管理能力が必要とされる。CRCとして熟達レベルになるには、6～10年必要という報告があり<sup>9)</sup>、CRCとしての経験の質が問われるところであるが、それぞれの治験ごとの特徴を掴み、どのようにすれば科学性を担保し、治験の目的を達成できるかについて、チームで対話を重ねている。

### 2. 被験者の保護への支援

被験者の支援には、被験者が有害事象を認識し、それに対処できるような関わりや、全人的観察などの被験者の安全性の確保や、個人情報保護などを行っている。また、CRCは、治験費用の覚書に含む内容を抽出し、時には治験依頼者と覚書に含む内容を交渉し、被験者保護の観点から、被験者が安心して治験に参加できるよう、被験者の視点で治験への参加の利点を追求している。

### 3. 科学性の確保と被験者保護の対立への対処

CRCは、治験実施計画書や手順書を読み解き、理解を深め、治験依頼者や研究者へ治験に関する問いを作成し、関係者とのやり取りの中から問題点を抽出し、課題への対処を行う。治験依頼者と問題点を共有し、認識の一致を図っていく作業であるが、治験依頼者の科学性の確保と、CRCの被験者の安全性の保護の部分で、しばしば対立が起こることがある。対立が発現した場合は、治験のチーム全体で問題点の解決へのやり取りを粘り強く続け、被験者の立場で治験の意義に立ち返り、治験依頼者と対話を重ね、納得できる点を見出している。困難な場面において対立を回避するには、CRCのコミュニケーション能力が求められる。特に、共感を含む対人スキルのあるCRCは、治験実施計画書に従い、必要な手順を明確に理解する可能性が高く、治験の全体のプロセスを改善するとある<sup>10)</sup>。コミュニケーション能力の向上は、個々人に委ねるのではなく、困難な局面の具体的事例を通して、チームで育むことが必要である。

### 4. 治験の信頼性の確保への支援

研究者への支援には、原資料作成への支援や、データの収集と抽出を行い、直接データ収集システム(EDC)への入力などの支援があるが、データの完全性、一貫性、

正確性の保持が治験の信頼性の確保のために重要である。CRCは研究者に原資料の作成をできるだけ早くできるように支援し、原資料とデータに整合性があるよう留意している。

### 5. 役割分担の構築への支援

役割分担の構築への支援は、協力者への支援依頼、治験の概要説明会の開催、連携フローの作成など、治験に関わる全ての関係者が、役割を認識できるように関わり、治験に協力してもらえるような関係性の構築を行っている。CRCは、治験を俯瞰的に観察し、治験の倫理性と科学性のバランスをとりながら、支援が必要なところに介入していく治験全体の支援者である。

### 6. GCPの遵守への支援

GCPの遵守には、モニタリング対応、監査への対応、GCP実地調査への対応などがあり、治験の倫理性・科学性・信頼性への確保に重要な支援である。GCP違反となると、被験者から得た大事なデータが使用できなくなる可能性があるため、CRCは常にGCPの遵守ができているか確認しながら治験を遂行している。

### 7. 結果の意義

今回、CRCの業務を抽出したことで、CRCは多様な業務を通して、多くの支援を行っていることが明らかとなった。本研究の結果は、CRCが普段の業務で戸惑った時や、何のための支援をしているのか分からなくなった時の指標として有用であると考えている。さらに、本件研究の結果はCRCのためだけではなく、治験に関わる全ての方に、CRCがどのような支援をしているかを知ってもらうためにも重要な知見となる。

## 限 界

本研究は、一施設で行われた研究であることや、KJ法を用いた1グループの研究であるため、一般化は難しいと考える。グループ数を増やして広範囲に意見を集約することや、個別のインタビューでの内容分析など他の手法を用いることも考慮が必要である。

## 結 論

本研究は、CRCの支援内容として、7つのカテゴリーと48つのサブカテゴリーが明らかとなった。本研究の結果は、多様な業務を「支援の意味」に転換することで、CRCが業務を何のための支援であるか認識でき、主体



的に業務を行うことに寄与する。

## 謝 辞

徳島大学病院総合臨床研究センター治験推進部門の皆様  
様に感謝いたします。

## 文 献

- 1) Speicher, L. A., Fromell, G., Avery, S., Brassil, D., *et al.*: The critical need for academic health centers to assess the training, support, and career development requirements of clinical research coordinators : recommendations from the Clinical and Translational Science Award Research Coordinator Taskforce. *Clin Transl Sci.*, **5**(6) : 470-475, 2012
- 2) 土井香 : 【循環器病学における臨床研究-いかに確実に臨床に還元するか】 臨床試験を運営するために必要な組織 臨床研究コーディネーターによる臨床研究の実施支援. *医学のあゆみ*, **244**(13) : 1191-1195, 2013
- 3) 井村光子, 楊河宏章, 宮本登志子, 乾加代子 他 : 治験コーディネーター業務における看護師の専門性の意義に関する検討. *The Journal of Nursing Investigation.*, **2**(1) : 21-26, 2004
- 4) 川喜田二郎 : 発想法 改版 創造性開発のために. 中央公論新社, 東京, 2017
- 5) Norikoshi, K., Kobayashi, T., Tabuchi, K.: A qualitative study on the attributes of nurses' workplace social capital in Japan. *Journal of Nursing Management.*, **26**(1) : 74-81, 2018
- 6) 小杉知里, 宮本登志子, 高井繁美, 明石晃代 他 : 実施計画書からみた治験における支援業務スコア化の試み. *Clinical Research Professionals.*, (**35/36**) : 44-50, 2013
- 7) 井上弘子, 塩見和子 : 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (新 GCP : Good Clinical Practice) 施行後の治験における看護師の役割に関する文献検討. *インターナショナル Nursing Care Research.*, **15**(4) : 153-60, 2016
- 8) 小原泉, 江向洋子, 坂本照美, 長前キミ子 他 : 治験コーディネーターの業務に関する研究. *看護管理*, **11**(5) : 371-375, 2001
- 9) 小原泉, 鶴丸雅子, 森下典子, 後澤乃扶子 他 : 臨床研究コーディネーターの技能の熟達度と経験年数の関連. *臨床薬理*, **51**(2) : 71-76, 2020
- 10) Morin., D. J.: Harmonizing Protocol Complexity with Resource Management and Capacity Planning at Clinical Research Sites. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science.*, **54** : 978-987, 2020

## *Transforming the duties of clinical research coordinators into the meaning of support*

*Kimiko Nakano, Akiko Matsushita, Marin Sagawa, Akiyo Akaishi, and Keisuke Ishizawa*

*Clinical Research Center for Developmental Therapeutics, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

The duties of clinical research coordinators (CRCs) have become more diverse and its scope has expanded but remains unclear. Clarifying the content of support from the “meaning of support” perspective for the CRC’s duties was considered useful to recognize what their duties support and perform their duties. This study aimed to extract the CRC’s specific tasks and identify the support they provided from the meaning of support perspective. Three CRCs collected and analyzed the data using the KJ method. Seven categories of CRC support were identified ; “support for researchers,” “support for participants,” “understanding the study protocol,” “sharing and resolving issues of the study protocol,” “negotiations with sponsors,” “support for building roles,” and “good clinical practice compliance.” The results of this study can help CRCs recognize what their duties support and contribute to perceive their duties as support by transforming diverse duties into the meaning of support.

Key words : clinical research coordinator, duty, meaning of support

## 原 著 (第27回若手奨励賞受賞論文)

### 徳島県における HIV 感染症および後天性免疫不全症候群患者の臨床的特徴と今後の課題

高 原 由実子<sup>1)</sup>, 三 木 浩 和<sup>2)</sup>, 中 村 信 元<sup>3)</sup>, 林 成 樹<sup>4)</sup>, 住 谷 龍 平<sup>4)</sup>,  
大 浦 雅 博<sup>4)</sup>, 曾我部 公 子<sup>4)</sup>, 高 橋 真美子<sup>4)</sup>, 丸 橋 朋 子<sup>4)</sup>, 富 永 誠 記<sup>5)</sup>,  
岡 本 秀 樹<sup>5)</sup>, 岡 田 直 人<sup>6,12)</sup>, 矢 野 由美子<sup>7)</sup>, 高 橋 真 理<sup>7)</sup>, 大 坂 朱 美<sup>8)</sup>,  
原 田 武 志<sup>4)</sup>, 藤 井 志 朗<sup>4)</sup>, 菅 俊 行<sup>9)</sup>, 青 田 桂 子<sup>10)</sup>, 尾 崎 修 治<sup>11)</sup>,  
安 倍 正 博<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学病院 卒後臨床研修センター

<sup>2)</sup>同 輸血・細胞治療部

<sup>3)</sup>徳島大学大学院医歯薬学研究部 実践地域診療・医科学分野

<sup>4)</sup>同 血液・内分泌代謝内科学

<sup>5)</sup>徳島大学病院 患者支援センター

<sup>6)</sup>同 薬剤部

<sup>7)</sup>同 感染制御部

<sup>8)</sup>同 看護部

<sup>9)</sup>徳島大学大学院医歯薬学研究部 再生歯科治療学分野

<sup>10)</sup>同 口腔内科学分野

<sup>11)</sup>徳島県立中央病院 血液内科

<sup>12)</sup>山口大学医学部附属病院 薬剤部

(令和4年9月2日受付) (令和4年9月12日受理)

【緒言】抗 HIV 薬の進歩により HIV 感染症および後天性免疫不全症候群 (AIDS) 患者の予後は飛躍的に改善した。一方で、患者高齢化や AIDS 指標疾患を契機に診断される「いきなり AIDS」の発症率増加などの課題も多い。【目的】徳島県内の AIDS 中核拠点病院における HIV 感染症と AIDS 患者の発症状況と臨床的特徴を後方視的に検討した。【結果】男性74例、女性10例、年齢16-85歳 (中央値39歳)、感染経路は同性39例、異性32例、不明13例。診断契機は AIDS 指標疾患の発症34例 (40.5%)、保健所からの紹介18例であった。AIDS 指標疾患は、ニューモシスチス肺炎21例、サイトメガロウイルス感染症8例、カンジダ症6例などで、60歳以上の患者は全例で AIDS を発症しており、2020年以降に発症した4例は全例いきなり AIDS であった。合併症として、梅毒17例、B 型肝炎12例、带状疱疹7例などを認め

た。【考察・結語】2001年から2020年の期間でのいきなり AIDS 発症率は40.5%と全国平均 (約30%) よりも高い。COVID-19の影響で県内の保健所での HIV 抗体検査数が減少しており、無症候性 HIV 感染患者を検出できていない可能性がある。HIV/AIDS の早期診断のためには内科、皮膚科、泌尿器科、歯科など各診療科間での情報共有、社会の疾患認知度の向上と本症を鑑別診断に上げることが重要である。

後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome : AIDS) は、ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus : HIV) が CD4陽性 T リンパ球に感染することにより、細胞性免疫不全を引き起こす疾患である。HIV 感染後、適切な治療が行われない場合、約10年の期間を経て、種々の日和見感染症や悪性腫瘍な

どの AIDS 指標疾患を発症する。このように HIV 感染者が AIDS 指標疾患の 1 つ以上を発症した場合、AIDS と診断できる。本邦では毎年約1,000人が HIV 感染者または AIDS 患者として報告されており<sup>1)</sup>、令和 3 年第 三四半期の HIV 累積患者数は23,001例、AIDS 累積患者数は10,205例である<sup>2)</sup>。

HIV 感染者に対する抗レトロウイルス療法 (anti-retroviral therapy : ART) は HIV の増殖を抑制し、AIDS の病態を改善することができる<sup>3)</sup>。近年、抗 HIV 薬による早期治療の介入が HIV 感染に伴う二次感染を予防することや<sup>4)</sup>、また AIDS 発症のみならず認知症や悪性腫瘍の発症を抑制することが明確に示された<sup>5,6)</sup>。抗 HIV 療法が行われない場合、AIDS 発症後死亡に至るまでの期間は約 2 年程度であるとされていたが、早期発見・早期治療により、HIV 患者の生命予後は著しく改善している<sup>7)</sup>。さらに近年の抗 HIV 薬は安全性にも優れており、服薬アドヒアランスも容易となっているため、CD4 リンパ球数に関わらず、できるだけ早期に ART を開始することが推奨されている<sup>8)</sup>。

ART により患者の予後が飛躍的に改善している一方、診断・治療開始が遅れた場合、HIV 感染症は現在でも致死的となりうる。HIV 新規発症例のうち AIDS 指標疾患を発症して初めて診断される症例を「いきなり AIDS」と呼ぶ。HIV 感染者がいきなり AIDS として診断されることは、通常 10 年程度の期間がある AIDS の発症まで HIV 感染を見逃されていたことを意味する。いきなり AIDS 発症率は、発生動向報告における新規 HIV 感染者および AIDS 患者の合計のうち、いきなり AIDS 患者の占める割合を指し、近年いきなり AIDS の発症率の上昇が医学的かつ社会的課題となっている。いきなり AIDS 患者は AIDS 発症前に HIV 感染が診断された患者と比べて治療開始が遅れることから有意に生存率が低く、120 週の観察期間で 2 割が死亡したという報告もある<sup>9)</sup>。

今回、徳島県内の AIDS 中核拠点病院における HIV 感染症と AIDS 患者の発症状況と臨床的特徴を後方視的に解析し、問題点と今後の課題を検討した。

## 方 法

AIDS 中核拠点病院 (徳島大学病院、徳島県立中央病院) に通院歴のある HIV 感染症患者を対象とし、電子カルテを用いて後方視的に調査した。血液製剤による

HIV 感染患者は除外した。本研究は各施設の倫理委員会承認済みである。(徳島大学病院生命科学・医学系研究倫理審査委員会承認番号3644、徳島県立中央病院承認番号20-2)。

## 結 果

2001 年 1 月から 2021 年 6 月の期間で AIDS 中核拠点病院に受診歴があった 84 例を対象とした。男性 74 例 (88%)、女性 10 例 (12%)、年齢 16-85 歳 (中央値 39 歳)。AIDS 未発症例 50 例、AIDS 発症例 34 例で、60 歳以上の患者は全例で AIDS を発症していた (図 1 A)。感染経路は同性からの感染 39 例 (全例男性間性交)、異性からの感染 32 例、不明 13 例であった (図 1 B)。発見契機は AIDS 指標疾患の罹患で発見された例が 34 例 (40.5%)、保健所からの紹介が 18 例、血液センター 7 例であった (図 1 C)。

AIDS 指標疾患ではニューモシスチス肺炎が 21 例と最

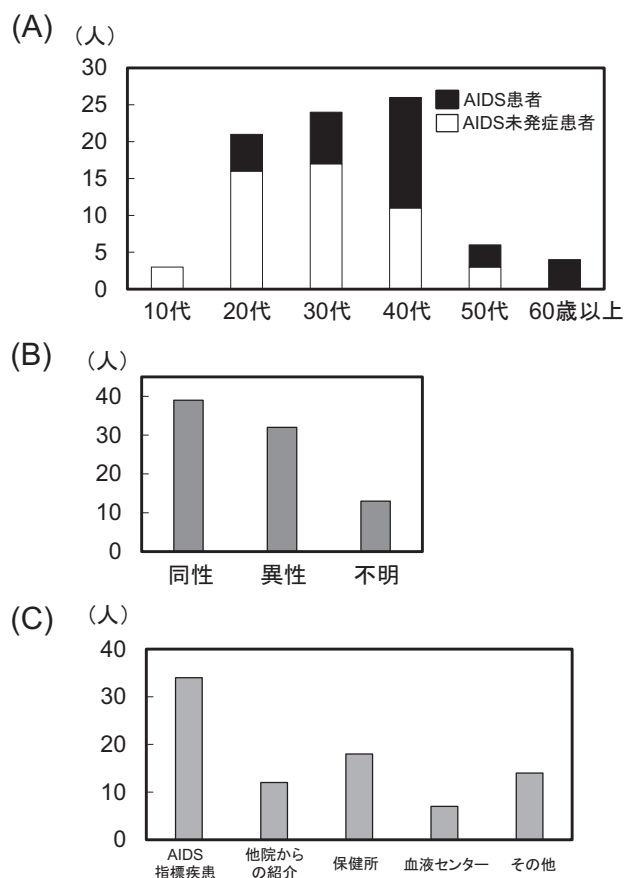


図 1. HIV 感染症患者の背景 (A) 診断時年齢 (B) 感染経路 (C) 診断契機

多であり、AIDS 指標疾患全体の46%を占めていた。次いでサイトメガロウイルス感染症 8 例 (17%)、カンジダ症 6 例 (13%) であり、少数例として AIDS 消耗性症候群 (3 例)、悪性リンパ腫 (2 例)、カポジ肉腫 (2 例)、リンパ性間質性肺炎 (1 例)、進行性多巣性白質脳症 (1 例)、トキソプラズマ症 (1 例)、結核 (1 例) などを認めた (図 2 A)。AIDS 指標疾患以外の合併症としては、梅毒 17 例 (AIDS 発症 3 例、AIDS 未発症 14 例)、带状疱疹 7 例 (AIDS 発症 1 例、AIDS 未発症 6 例)、尖圭コンジローマ 4 例 (AIDS 発症 1 例、AIDS 未発症 3 例) などの性感染症や A 型肝炎 1 例 (AIDS 発症 1 例)、B 型肝炎 12 例 (AIDS 発症 4 例、AIDS 未発症 8 例) などのウイルス性肝炎を認めた (図 2 B)。

HIV 感染者・AIDS 患者数の年次別推移を図 3 に示す。2001 年から 2020 年のいきなり AIDS 累積発症率 (AIDS 累積患者数 / HIV 累積感染者数 × 100) は 40.5% であった。2010 年以降の県内保健所における HIV 相談件数、抗体

検査数の推移を図 4 に示す。COVID-19 が流行し始めた 2020 年以降は HIV 相談数・検査数共に著明に減少した。

### 考 察

徳島県の特徴として、全国平均 (2001-2020 年累積発症率 30.2%) と比していきなり AIDS 累積発症率が 40.5% (2001-2020 年) と高いことが挙げられ、HIV 感染症の診断の遅れが示唆される。特に 2020 年度以降は全例がいきなり AIDS として発見されており、これは 2019 年 12 月に発生した COVID-19 の影響による保健所業務の逼迫、保健所および医療機関の受診の控えなどから、無症候性 HIV 患者の把握が困難になっている可能性が考えられた。実際、徳島県内では 6 保健所において HIV 検査・相談が無料・匿名で行われていたが、新型コロナウイルス感染症対策のため徳島保健所および吉野川保健所では受付が一時中止となった<sup>10)</sup>。これにより COVID-19 流行前は県内で年間約 600-1,000 件行われていた HIV 検査件数は 2020 年 317 件、2021 年 222 件となり、保健所等における相談件数においても、COVID-19 流行前は年間 1,000 件前後あったものが、2020 年 617 件、2021 年 470 件と著明に減少した。厚生労働省 HIV 動向委員会の報告によれば、本邦における令和 3 年の HIV 抗体検査件数は 58,172 件、相談件数は 54,551 件で、共に過去 20 年間で最も少ない報告数であった<sup>11)</sup>。以上から保健所における HIV 感染症対策事業の縮小は全国的な問題として挙げられる。

また、HIV 抗体検査を実施していない医療機関は、検査の紹介先を保健所としていることが多い。しかしながら保健所の匿名無料検査に関して、具体的な検査日時まで把握している医療機関は少ない<sup>12)</sup>。先行研究では、HIV 感染から感染の自覚までは年単位での期間があるのに対し、HIV 感染の自覚から医療機関を受診するまでの期間は 1 ヶ月未満が 69% と報告している。患者が症状を自覚した際、早期に検査を行える体制の確立が望まれる<sup>13)</sup>。COVID-19 による検査事業の中止により、例年に比して検査の受付に混乱を生じている背景も鑑みると、今後の検査普及のためには匿名無料検査の具体的な日時や場所の案内について、医療機関の待合室やトイレ内に貼り出しを行うなどの工夫が必要である。感染経路では異性からの感染率が 32% と全国平均に比して高く (同性 67%, 異性 14%)、これに伴い女性の感染率も高かった (徳島県 12%, 全国平均 5%)。

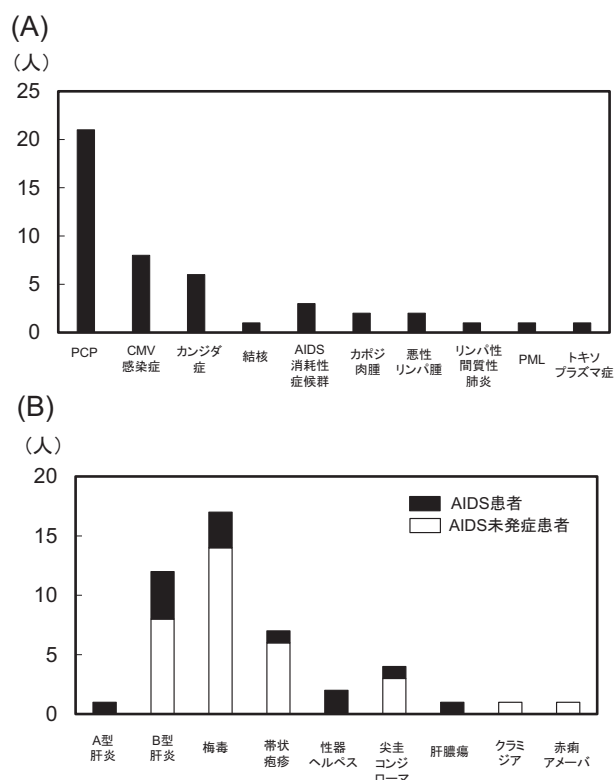


図 2. AIDS 指標疾患および合併症  
 (A) AIDS 指標疾患の内訳、(B) AIDS 指標疾患以外の合併症の内訳  
 PCP: pneumocystis pneumonia (ニューモシスチス肺炎),  
 CMV: サイトメガロウイルス, PML: progressive multifocal leukoencephalopathy (進行性多巣性白質脳症)



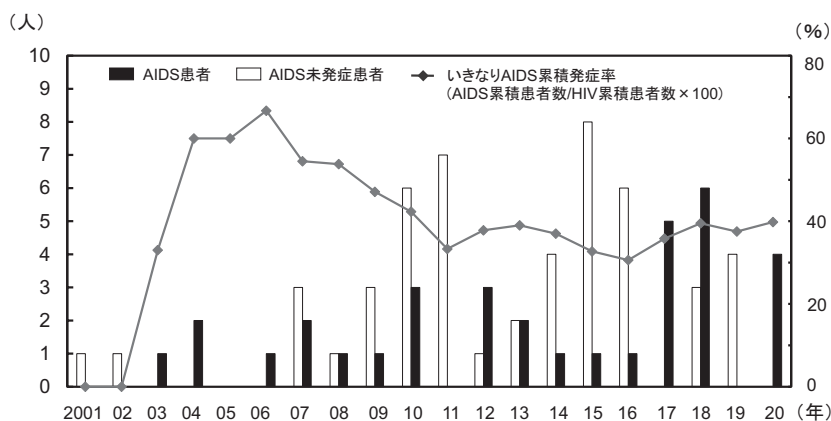


図3. HIV 感染症, AIDS 患者の年次別推移  
 いきなり AIDS 累積発症率 (%) = AIDS 累積患者数 / HIV 累積感染者数 × 100

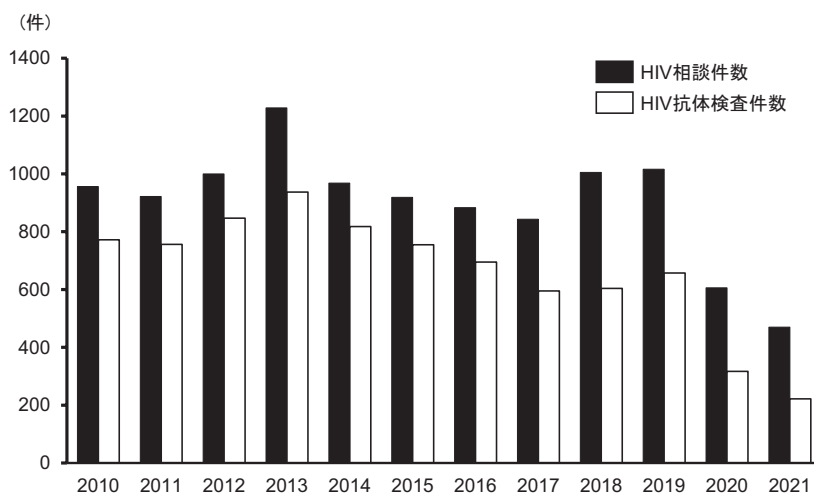


図4. 徳島県内保健所における HIV 相談件数と HIV 抗体検査件数

AIDS 指標疾患の割合では、ニューモシスチス肺炎 (46%)、サイトメガロウイルス感染 (17%)、カンジダ症 (13%) などが上位を占めた。AIDS 指標疾患は呼吸器内科・消化器内科・歯科といった血液内科以外の診療科が初診になることが多い。また梅毒や尖圭コンジローマといった性感染症を合併している症例も多く、初診が皮膚科、産婦人科、泌尿器科などであることもしばしばある。さらに医療従事者における本疾患の認知度の低さも問題である。医療従事者においては HIV 感染が AIDS 拠点病院等の特殊な機能を持った病院だけで扱われる疾患ではないこと、プライマリケアはどの医療機関・診療科でも担うことを常に念頭に置く必要がある。

近年は抗 HIV 薬の進歩に伴い、HIV 感染者や AIDS

患者の生命予後は飛躍的に改善した。今後は患者の高齢化や合併症による長期療養入院、介護サービスを利用するケースが増え、AIDS 中核拠点病院以外の医療機関との連携も必要となる。HIV 感染者の ART 継続や適切な医療の提供には服薬指導を行う薬剤師や HIV 感染者を受け入れている医療機関・介護施設の選定や医療費の相談に関わるソーシャルワーカー、訪問サービスで介入する看護師や介護士等の多職種連携が必須である。当院では2017年以降、医師、歯科医師、看護師、薬剤師、ソーシャルワーカーなど多職種のスタッフが参加する HIV ミーティングを定期的で開催している。この HIV ミーティングでは、患者ごとに HIV 治療の経過や HIV 関連の合併症、そして就労状況や社会的自立度などを細かく報告

し、個々の患者が抱える問題点を抽出している。

徳島県内には、AIDS 拠点病院は 4 病院（徳島県鳴門病院、阿南医療センター、徳島県立海部病院、徳島県立三好病院）、AIDS 中核拠点病院は 2 病院（徳島大学病院、徳島県立中央病院）存在するが、徳島県の特徴として、AIDS 中核拠点病院の 2 病院が隣接しているという全国にも例のない地理的条件がある。HIV 診療に関してもこの地理的利点を活かして、医療スタッフ間で定期的なカンファレンスや患者情報の共有を密に行っている。一方で他院、特に AIDS 拠点病院以外との連携はまだ不十分であり、診療経験がないことを理由に転医を断られることもしばしばある。HIV 診療において、今後は各医療機関のみならず県医師会なども通じて、徳島県内全域における長期的な療養体制の構築が喫緊の課題である。

## 結 語

HIV 診療における徳島県の課題として、いきなり AIDS 率が全国平均に比して高いことが挙げられる。HIV 感染患者は、初期は症状に乏しく、感染経路や社会的背景からも病院受診が遅れる可能性がある。AIDS 指標疾患では血液内科以外の診療科を受診することが多いことを踏まえ、早期診断のためには幅広い職種や診療科との情報交換、保健所や診療所、血液センターなどとの連携を行い、HIV 感染者の拾い上げの機会を持つことが重要である。また、患者数の増加と高齢化に伴い、多職種連携を通じた長期的な療養体制の構築が喫緊の課題である。

## 謝 辞

本論文を作成するにあたり徳島県内保健所における HIV 相談件数と HIV 抗体検査件数をご教授していただきました徳島県保健福祉部感染症対策課の皆様へ感謝申し上げます。

## 利益相反開示

本論文に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。

## 文 献

- 1) 厚生労働省エイズ動向委員会 令和 2 年（2020 年）エイズ発生動向年報令和 3 年 8 月
- 2) 厚生労働省エイズ動向委員会 令和 3 年（2021 年）第 3・4 四半期 エイズ発生動向四半期報告 令和 4 年 3 月発表
- 3) 令和 3 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策政策研究事業 HIV 感染症及び血友病におけるチーム医療の構築と医療水準の向上を目指した研究班 抗 HIV 治療ガイドライン 2022 年 3 月
- 4) Cohen, M. S., Chen, Y. Q., McCauley, M., Theresa, G., *et al.*: Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med.*, **365** : 493-505, 2011
- 5) Sterne, J. A., May, M., Costagliola, D., de Wolf, F., *et al.*: Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients : a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet.*, **373** : 1352-63, 2009
- 6) Kitahama, M. M., Gange, S. J., Abraham, A. G., Barry, M., *et al.*: Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med.*, **360** : 1815-26, 2009
- 7) Marcus, J. L., Chao, C. R., Leyden, W. A., Xu, L., *et al.*: Narrowing the gap in life expectancy between HIV-infected and HIV-uninfected individuals with access to care. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016
- 8) HIV 感染症「治療の手引き」第 25 版 日本エイズ学会 HIV 感染症治療委員会 2021 年 11 月
- 9) 照屋勝治: HIV 治療の最前線. *日本内科学会雑誌*, **102**(12) : 3244-52, 2013
- 10) 徳島県 ホームページ「徳島県 HIV/エイズ対策 あなたとあなたの大切な人のために HIV (エイズ) 検査を受けませんか」2022 年 8 月 23 日閲覧 <https://www.pref.tokushima.lg.jp/ippannokata/kenko/kansensho/2017030600092>
- 11) 小川俊夫, 白阪琢磨, 今村知明: AIDS/感染者新規報告比率—いわゆる「いきなり AIDS 率」—の検討. *日本エイズ学会誌*, **14**(1) : 46-54, 2012
- 12) 白井千香, 渋谷雄平, 河上靖登, 井上明: HIV/AIDS 診療における地域連携の体制づくりと課題. *日本公衛誌*, **55**(3) : 156-162, 2008
- 13) 橋本修二, 井上洋士, 川戸美由紀, 村上義孝 他: HIV 感染からその自覚と医療施設の受診までの時間的遅れ. *日本エイズ学会誌*, **7**(1) : 31-36, 2005

## *Clinical characteristics and future issues in patients with HIV infection and acquired immunodeficiency syndrome in Tokushima Prefecture.*

Yumiko Takahara<sup>1)</sup>, Hirokazu Miki<sup>2)</sup>, Shingen Nakamura<sup>3)</sup>, Shigeki Hayashi<sup>4)</sup>, Ryohei Sumitani<sup>4)</sup>, Masahiro Oura<sup>4)</sup>, Kimiko Sogabe<sup>4)</sup>, Mamiko Takahashi<sup>4)</sup>, Tomoko Maruhashi<sup>4)</sup>, Masafumi Tominaga<sup>5)</sup>, Hideki Okamoto<sup>5)</sup>, Naoto Okada<sup>6,12)</sup>, Yumiko Yano<sup>7)</sup>, Mari Takahashi<sup>7)</sup>, Akemi Osaka<sup>8)</sup>, Takeshi Harada<sup>4)</sup>, Shiro Fujii<sup>4)</sup>, Toshiyuki Suge<sup>9)</sup>, Keiko Aota<sup>10)</sup>, Shuji Ozaki<sup>11)</sup>, and Masahiro Abe<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>The Post-graduate Education Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

<sup>2)</sup>Division of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

<sup>3)</sup>Department of Community Medicine and Medical Science, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

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

<sup>5)</sup>Patient-Support and Community-Service Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

<sup>6)</sup>Department of Pharmacy, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

<sup>7)</sup>Department of Infection Control and Prevention, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

<sup>8)</sup>Division of Nursing, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

<sup>9)</sup>Department of Regenerative Dental Medicine, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

<sup>10)</sup>Department of Oral Medicine, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

<sup>11)</sup>Department of Hematology, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan

<sup>12)</sup>Pharmacy Department, Yamaguchi University Hospital, Yamaguchi, Japan

### SUMMARY

**【Introduction】** The survival rate in patients with HIV infection and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) has been improved dramatically due to the advances in anti-HIV drug therapy, while aging-associated complications become a critical issue. The incidence of sudden occurrence of AIDS without prior detection of HIV infection, so called “Ikinari AIDS”, still remains high. **【Objective】** We retrospectively analyzed the incidence and clinical characteristics of HIV/AIDS patients in both Tokushima University Hospital and Tokushima Prefectural Central Hospital. **【Results】** Eighty four patients (74 males and 10 females) with a median age of 39 years old (range 16-85) were enrolled. Thirty-four patients (40.5%) were diagnosed with “Ikinari AIDS” from 2001 to 2020. All 4 patients were diagnosed with “Ikinari AIDS” after 2020. AIDS-defining illnesses were diagnosed as follows ; pneumocystis pneumonia in 21 cases, CMV infection in 8 cases and candidiasis in 6 cases. All patients over 60 years old were suffered from AIDS. Other complications included syphilis in 17 cases, hepatitis B infection in 12 and herpes zoster in 7. **【Discussion/Conclusion】** In Tokushima, the incidence rate of “Ikinari AIDS” appeared to be higher than that of national average. COVID-19 pandemic hampered the public health care services of awareness-raising activity for HIV infection and telephone consultations about HIV, which may become more lease asymptomatic HIV patients without diagnosis. For early diagnosis of HIV/AIDS, it is becoming more important to share information to make early screening of HIV infection among medical staffs, such as medical doctors, dentists, nurses, pharmacists and MSWs.

Key words : HIV, AIDS, Ikinari AIDS

## 原 著 (第49回徳島医学会賞受賞論文)

# エストロゲン欠乏ラットの ER $\alpha$ および Sirt1の低下に伴う NLRP3/IL-1 $\beta$ /MMP-9経路の活性化と脳動脈瘤破裂との関連

山口 真 司, 山口 泉, 高 麗 雅 章, 島 田 健 司, 多 田 恵 曜,  
北 里 慶 子, 兼 松 康 久, 高 木 康 志

徳島大学大学院医歯薬学研究部 脳神経外科学

(令和4年10月26日受付) (令和4年11月2日受理)

### はじめに

脳動脈瘤は人口の約2-6%が有しており<sup>1,2)</sup>, 脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血 (SAH: Subarachnoid hemorrhage) は, 半数以上が死亡あるいは重篤な後遺症をきたす転帰の悪い疾患である<sup>3)</sup>. 特に女性の閉経後に脳動脈瘤の破裂の頻度が増加することから<sup>4,5)</sup>, その詳細な病態を明らかにすることが重要である。

われわれは疫学的観点から, 卵巣摘出によるエストロゲン欠乏状態に高血圧や頸動脈結紮による血行力学的変化を誘導することにより脳動脈瘤破裂ラットモデルを確立した<sup>6)</sup>. 本モデルでは, ヒトと類似した特定部位 (前交通動脈や後大脳動脈) に高頻度で破裂脳動脈瘤を認め, 破裂好発部位の血管において炎症マーカーである interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) や細胞外マトリクス分解酵素である matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) の上昇を認めることを報告している<sup>6,7)</sup>。

Nod-like receptor family pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome は蛋白複合体であり, 活性化により IL-1 $\beta$ や MMP-9を産生し, 炎症を惹起する<sup>8)</sup>. NLRP3と脳梗塞や心血管疾患の関連は報告されているが<sup>9,10)</sup>, 脳動脈瘤破裂との関連の報告はほとんどない。一方, sirtuin 1 (Sirt1) は酸化型 Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>) 依存性脱アセチル化酵素であり, 心血管疾患における炎症反応の重要な制御因子であると報告されている<sup>11)</sup>。しかし, 脳動脈瘤破裂において NLRP3と Sirt1の役割については, まだ解明されてい

ない。そこで, エストロゲン欠乏状態では, エストロゲン受容体 (estrogen receptor: ER) のダウンレギュレーションを介した Sirt1の低下による NLRP3の活性化が, 脳動脈瘤破裂を促進すると仮説を立て, 検討を行った。

### 方 法

すべての動物実験は, 徳島大学大学院の研究所倫理委員会の承認を受け, National Institutes of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals に準拠して実施した。

### 脳動脈瘤ラットモデルでの検討

10週齢の Sprague-Dawley 雌ラット (230-260g, 48匹) を卵巣摘出の有無で無作為に卵巣摘出群 (OVX+ラット) と非摘出群 (OVX-ラット) の2群に分けた。その後, 頸動脈結紮, 高塩分食の給餌と両側後腎動脈結紮を行い, 脳動脈瘤を誘導した。すべてのラットは, 脳動脈瘤の誘導後より6週から19週の間 (90日間) で脳動脈瘤破裂の観察を行った (Fig. 1A)。1週間以内に手術の影響で死亡したラットは, 本研究から除外した (各群5匹)。観察中にラットが死亡した場合や神経学的な異常行動を示す, あるいは, 30g/日 (体重の約10%) を超える体重減少を示した場合には脳動脈瘤破裂が疑われ, 安楽死後に顕微鏡で脳動脈瘤破裂による SAHの有無を確認した。血圧測定は, tail-cuff auto-pickup 法 (Softron, 東京, 日本) を用いて, 高血圧誘導前, 誘導後2週間, 6週間,



10週間後に実施した。

#### エストロゲン受容体モジュレーター Bazedoxifene の有効性評価

Bazedoxifene (BAZ) を投与することによる ERs, Sirt1, NLRP3の発現の変化について脳動脈瘤ラットモデルで検討し, 脳動脈瘤破裂の頻度への影響を解析した。36匹の OVX+ラットを脳動脈瘤誘導後6週目に無作為に2群に分け, 一方には以前の研究に基づき<sup>12)</sup>1.0 mg/kg/dayのBAZを(1日1回, 経口)投与し, もう一方は vehicle control 群とした。

#### 免疫組織化学的評価

脳動脈瘤破裂の観察とは別のラット群を準備し, 年齢を合わせた sham, OVX-, OVX+ラットとBAZを投与したOVX+ラット(各5匹)を脳動脈瘤誘導後10週目に4%パラホルムアルデヒドで灌流後, 破裂好発血管である左後大脳動脈を脳組織とともに採取し, 切片を作成した。切片は elastica van Gieson で染色し, 血管構造の変化を観察した。ER $\alpha$  (abcam, rabbit, ab32063), ER $\beta$  (rabbit, ab3576), NLRP3 (rabbit, ab214185), IL-1 $\beta$  (Cell signaling, rabbit, #12242), MMP-9 (rabbit, ab76003) に対する抗体を使用し, 可視化には DAB buffer tablet を使用し, 対比染色はヘマトキシリンで行った。免疫蛍光染色には, ER $\alpha$ , ER $\beta$ , NLRP3に加え, Sirt1 (mouse, ab110304) に対する抗体で切片を免疫反応させた。画像は, BZ-X710顕微鏡 (Keyence, Osaka, Japan) で検査し, 10000 $\mu\text{m}^2$ あたりの陽性面積を BZ-X710搭載の画像解析ソフトウェアで解析した。

#### 血管壁における mRNA 解析 (RT-PCR 検査)

別途に準備した年齢を合わせた sham, OVX-, OVX+ラット(各8匹)から脳動脈瘤誘導後10週目に破裂好発血管である左後大脳動脈を採取し, mRNA レベルを RT-PCR 検査を用いて比較した。MagNA Pure RNA isolation kit (Roche, Tokyo, Japan) と MagNalyser (Roche) を用いて各群の破裂好発血管の total RNA を分離・抽出した。Total RNA の cDNA への逆転写には Transcriptor Universal cDNA Master (Roche)

を, RT-PCR には LightCycler 2.0 (Roche Diagnostics, Tokyo, Japan) を使用した。PCR 条件は, 95 $^{\circ}\text{C}$  10分, 95 $^{\circ}\text{C}$  10秒, 60 $^{\circ}\text{C}$  10秒, 72 $^{\circ}\text{C}$  8秒のサイクルを40回行い, ER $\alpha$ , ER $\beta$ , NLRP3, IL-1 $\beta$ , Sirt1, MMP-9およびグリセルアルデヒド3-リン酸デヒドロゲナーゼ (GAPDH) の mRNA 発現量を測定した。結果は, GAPDH の mRNA 発現量に対して標準化した。

プライマーとして以下を用いた。ER $\alpha$ : Forward: 5'-TGC ACC ATC GAT AAG AAC C-3', Reverse: 5'-GTC TCC TGA AGT GCC CAT T-3'。ER $\beta$ : Forward, 5'-CTG CAT GGC TGA GCG ACA A-3', Reverse: 5'-AGA GAC TCA TGG GAC TCA GAT-3'。NLRP3: Forward: 5'-TGG ATC TTT GCA GCG ATC AAC-3', Reverse: 5'-CAC TCC TCT TCA AGG CTG TC-3'。IL-1 $\beta$ : Forward: 5'-TGC AGG CTT CGA GAT GAA C-3', Reverse 5'-AGC TCA TGG AGA ATA CCA CTT G-3'。Sirt1: Forward: 5'-CCA GAA CAG TTT CAT AGA GCC, Reverse: 5'-CAC TTC ATG GGG TAT AGA ACT TG-3'。MMP-9: Forward 5'-CCT GGA ACT CAC ACA ACG-3', Reverse: 5'-GAG GTC ATA GGT CAC GTA GG-3'。GAPDH: Forward: 5'-TAC ACT GAG CAC GTT G-3', Reverse: 5'-CCC TGT TGC AGT CAT A-3'。

#### ヒト脳血管細胞系での検討

ヒト脳血管内皮細胞 (human brain endothelial cells: HBECs) は, ScienCell Research Laboratories (Carlsbad, CA 92008, USA) から, ヒト脳血管平滑筋細胞 (human brain smooth muscle cells: HBSMCs) は, Cell Biologics (Chicago, IL, USA) から入手した。

エストロゲン欠乏状態の細胞培養には, エストロゲン除去したウシ胎児血清を添加した培養液 (phenol red-free minimum essential medium) を使用した<sup>13)</sup>。次に, HBECs および HBSMCs に $10^{-6}\text{M}$ の ER $\alpha$ 受容体作用薬である propylpyrazoletriol (PPT, Sigma, H6036) および ER $\beta$ 受容体作用薬である diarylpropionitrile (DPN, Sigma, H5915), Human AngiotensinII (Sigma A9525), 17 $\beta$ -estradiol ( $10^{-7}\text{M}$ ) を添加し, 24時間処理した後, Western Blot 解析のために細胞を回収した。vehicle control



は、17 $\beta$ -estradiol, PPT, DPN および Angiotensin II の非存在下でのエストロゲンを含むウシ胎児血清を添加した培養液を用いた。

#### Western Blot 解析

サンプルは、プロテアーゼ/ホスファターゼ阻害剤カクテル (Cell Signaling Technology 社, #5872) を含む RIPA buffer で均質化した。タンパク質濃度は、BCA kit (Thermo Fisher Scientific, USA) を用いて測定し、タンパク質 (30 $\mu$ g) を SDS-PAGE で分離し、polyvinylidene fluoride membranes (immune-blot PVDF membrane, IO-RAD) に移した。一次抗体として、ER $\alpha$  (rabbit, ab32063), ER $\beta$  (rabbit, ab3576), 内皮型一酸化窒素合成酵素 (endothelial nitric oxide synthase: eNOS) (mouse, ab76198), Sirt1 (mouse, ab110304), NADPH oxidase 4 (NOX4) (rabbit, ab133303), NLRP3 (rabbit, ab214185), IL-1 $\beta$  (Cell Signaling, mouse, #12242), MMP-9 (rabbit, ab76003),  $\beta$ -actin (Sigma-Aldrich, #A5441) を用いた。Amersham ECL prime Western blotting detection reagents (GE Healthcare, UK) で検出し、Lumino 画像分析装置 (Image Quant LAS4000 mini, GE Healthcare, UK) および NIH ImageJ 1.52 ソフトウェアを用いて解析した。

#### 統計解析

統計解析には Prism version 7.0 software (GraphPad) を用いた。脳動脈瘤破裂の発生頻度の解析には Fisher's exact test を使用した。SAH なし生存率は log-rank 検定で解析した。多群間のデータは、one-way ANOVA 解析に続いて、Kruskal-Wallis 検定を行った。2群間のデータは、Student's t-test を用いて解析した。データは平均値 $\pm$ SD で示し、P < 0.05の場合に統計的有意差があるとした。

#### 結 果

・破裂好発血管 (後大脳動脈) において NLRP3 の発現増加と ER $\alpha$  の発現低下を認めた。

OVX+ラットと OVX-ラットとも脳動脈瘤誘導処置を

行うと、その2週間後から、高血圧が誘導され、卵巣摘出の有無による血圧の差は見られなかった (Fig. 1B)。OVX+ラットは OVX-ラットに比べて体重の増加を認めた (Fig. 1C)。脳動脈瘤破裂は前交通動脈や後大動脈に発生し (Fig. 1D), OVX+ラットは OVX-ラットと比較して脳動脈瘤破裂の頻度が有意に高く (47% vs 16%, p = 0.03; Fig. 1E), SAH による死亡率も高かった (Fig. 1F)。

OVX+ラットの破裂好発血管である後大脳動脈において、ER $\alpha$  発現低下と ER $\beta$ , NLRP3, IL-1 $\beta$ , MMP-9 の発現上昇を認めた (Fig. 2)。mRNA レベルでも、OVX+ラットの破裂好発血管では ER $\alpha$  の低下と NLRP3, IL-1 $\beta$ , MMP-9 の上昇を認めた (Fig. 3)。

・エストロゲン欠乏状態の脳血管細胞系において NLRP3 の上昇は Sirt1 の低下に関連した。

OVX+ラットの破裂好発血管で Sirt1 の低下を認めており (Fig. 3), エストロゲン欠乏状態 (E2-) の HBECs と HBSMCs においても ER $\alpha$  と Sirt1 の低下, NLRP3 の上昇を認めた (Fig. 4A and B)。HBSMCs において、Angiotensin II の添加によって高血圧状態を誘導したが<sup>14)</sup>, Angiotensin II では、Sirt1 や NLRP3 の発現に影響は認めなかった (Fig. 4A)。このことより、高血圧よりエストロゲン欠乏の方が Sirt1 の低下や NLRP3 の上昇に影響していることが示唆された。

・エストロゲン欠乏による ER $\alpha$  と Sirt1 の低下は、NLRP3, IL-1 $\beta$ , MMP-9 の発現を増加させた。

エストロゲン欠乏状態の HBECs では、ER $\alpha$  と Sirt1 の低下は、eNOS の低下と NOX4 の上昇に関連しており、酸化ストレスの関与が示唆された (Fig. 4B)。また NLRP3 の上昇と一致して、IL-1 $\beta$  および MMP-9 の発現上昇を認めた (Fig. 4C)。

エストロゲン欠乏状態の HBECs では、エストロゲンである 17 $\beta$ -estradiol を添加することによって ER $\alpha$ , Sirt1, eNOS の低下と NOX-4, NLRP3 の上昇は改善した (Fig. 5A)。エストロゲン欠乏状態の HBSMCs においても、ER $\alpha$ , Sirt1 の低下と NLRP3, IL-1 $\beta$ , MMP-9 の上昇は、17 $\beta$ -estradiol を添加することによって改善した (Fig. 5B)。

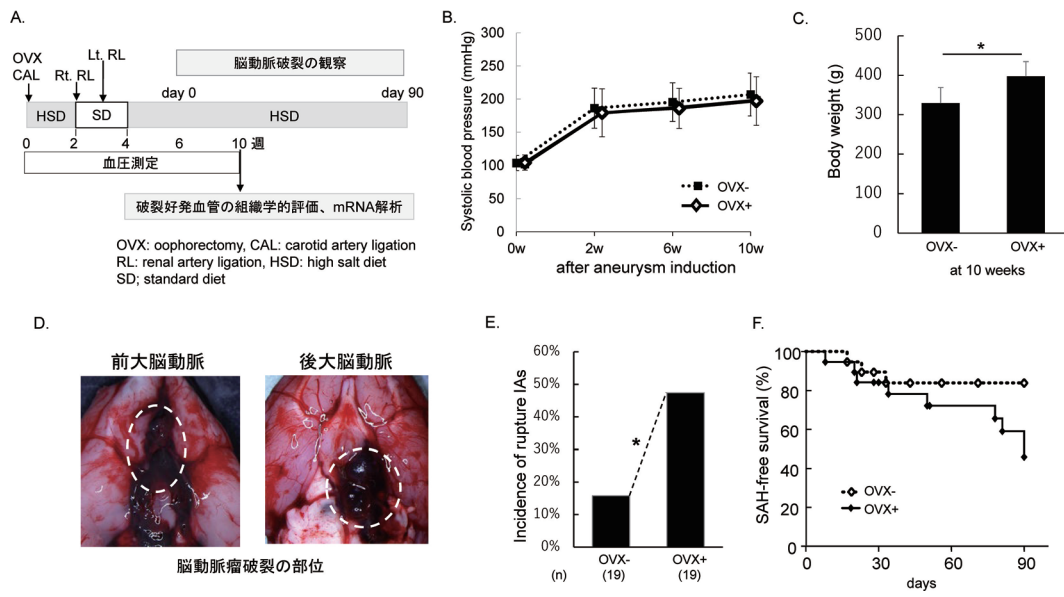


Figure 1 : OVX+ラットと OVX-ラットにおける脳動脈瘤の特徴  
 A : 実験プロトコル。B : 脳動脈瘤誘導前および誘導後 2, 6, 10週目の収縮期血圧。C : 脳動脈瘤誘導後10週目の体重 (各群16匹)。\* $p < 0.05$ , Student's t-test。平均±SD。D : OVX+ラットの前交通動脈と後大脳動脈の破裂脳動脈瘤。E : OVX+ラットと OVX-ラットの脳動脈瘤破裂の発生率。\* $p = 0.03$ , Fisher's exact test。F : OVX+および OVX-ラットにおける SAH (Subarachnoid hemorrhage) なしの生存率。

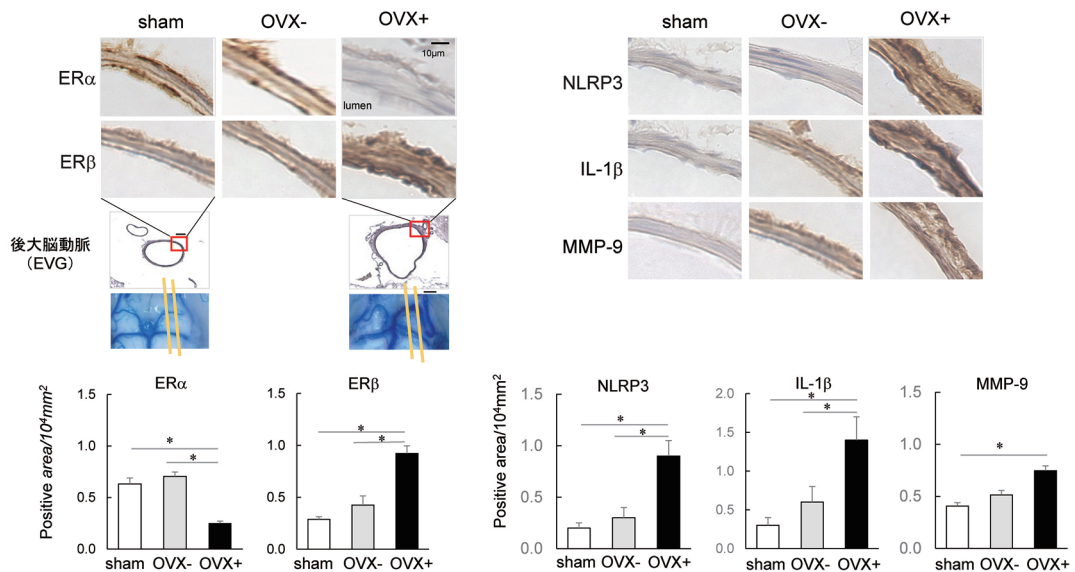


Figure 2 : ERα, ERβ, NLRP3, IL-1β, MMP-9の免疫組織染色とElastica van Gieson (EVG) 染色。切片は黄色の線で示すように左後大脳動脈で垂直に切断した。赤棒は血管が破裂しやすい部分を示す。陽性領域は BZ-X710で解析。平均±SD。\* $p < 0.05$ , Kruskal-Wallis 検定。

これらのことより, Sirt1および ERαの低下が酸化ストレスを引き起こし, 血管壁における NLRP3/IL-1/MMP-9経路の活性化をきたすと考えられた (Fig. 5C)。

・ERα受容体作用薬は, エストロゲン欠乏による ERαと Sirt1の低下および NLRP3の上昇を改善させた。エストロゲン欠乏状態の HBECs および HSMCs に

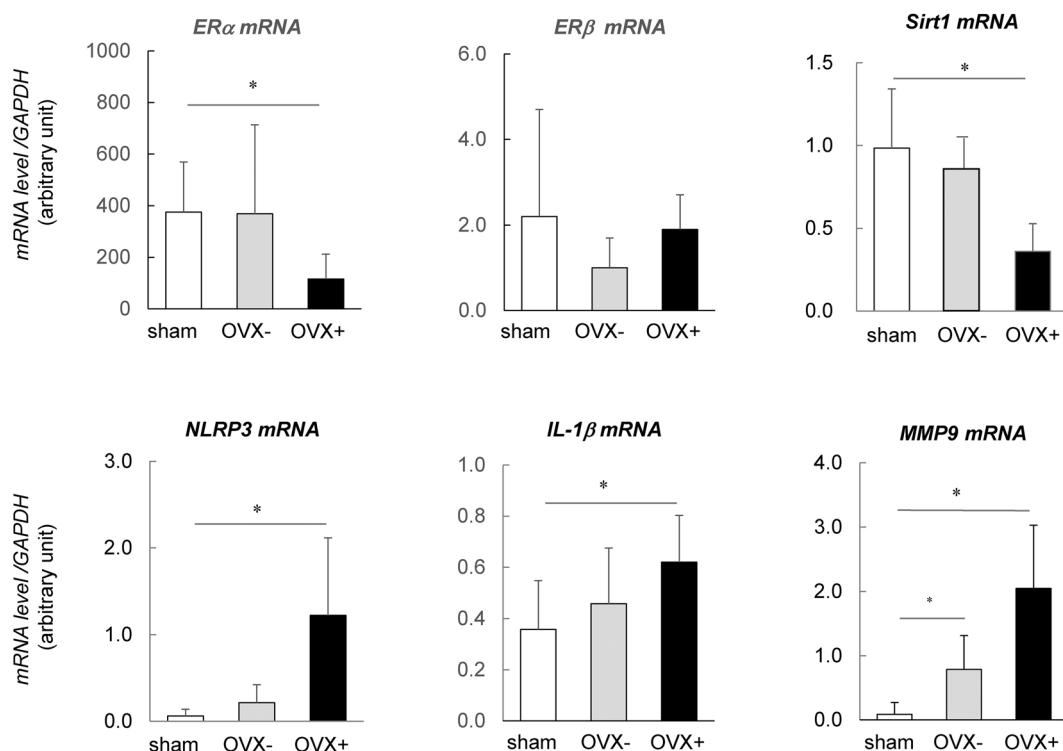


Figure 3 : OVX+ラット, OVX-ラット, sham ラットにおける ER $\alpha$ , ER $\beta$ , Sirt1, NLRP3, IL-1 $\beta$ , MMP-9の mRNA 解析 (RT-PCR 検査)。平均 $\pm$ SD (各群 8 匹)。\*p<0.05, Kruskal-Wallis 検定。

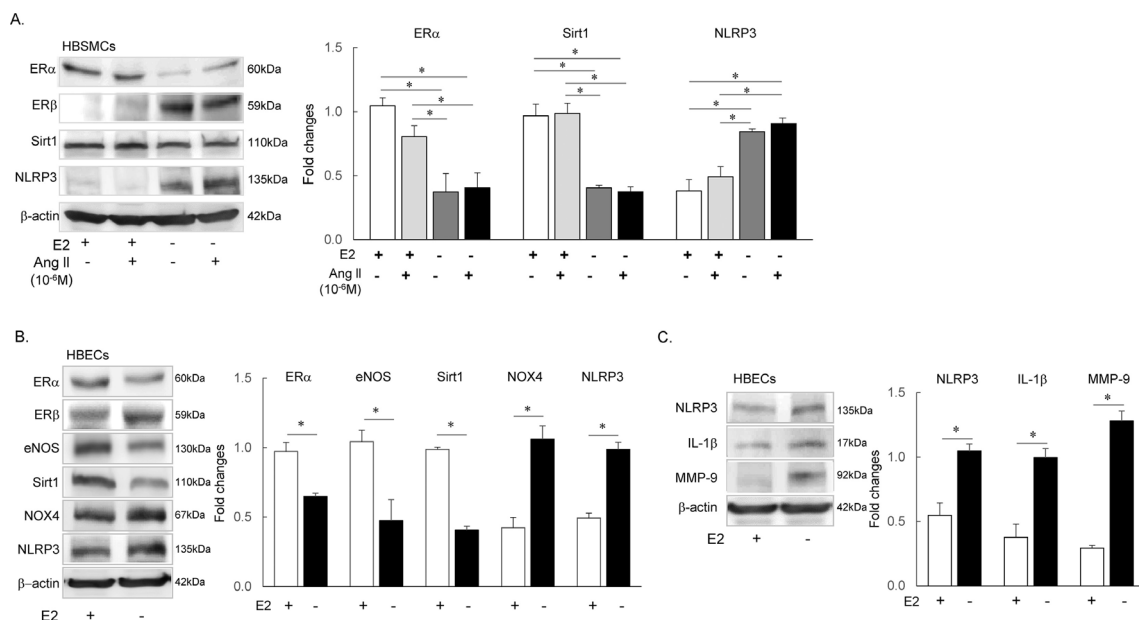


Figure 4 : HBECs, HBSMCs におけるエストロゲン欠乏の影響  
 A : エストロゲン欠乏状態 (E2-) で, Angiotensin II (Ang II, 10<sup>-6</sup>M) 添加または非添加した HBSMCs における ER $\alpha$ , Sirt1, および NLRP3 の Western Blot 解析。B : エストロゲンあり (E2+) と, またはエストロゲンなし (E2-) で培養した HBECs における ER $\alpha$ , eNOS, Sirt1, NOX4, および NLRP3 の Western Blot 解析。  
 C : HBECs における NLRP3, IL-1 $\beta$ , および MMP-9 の Western Blot 解析。平均 $\pm$ SD。\*p<0.05, Student's t-test, Kruskal-Wallis 検定。

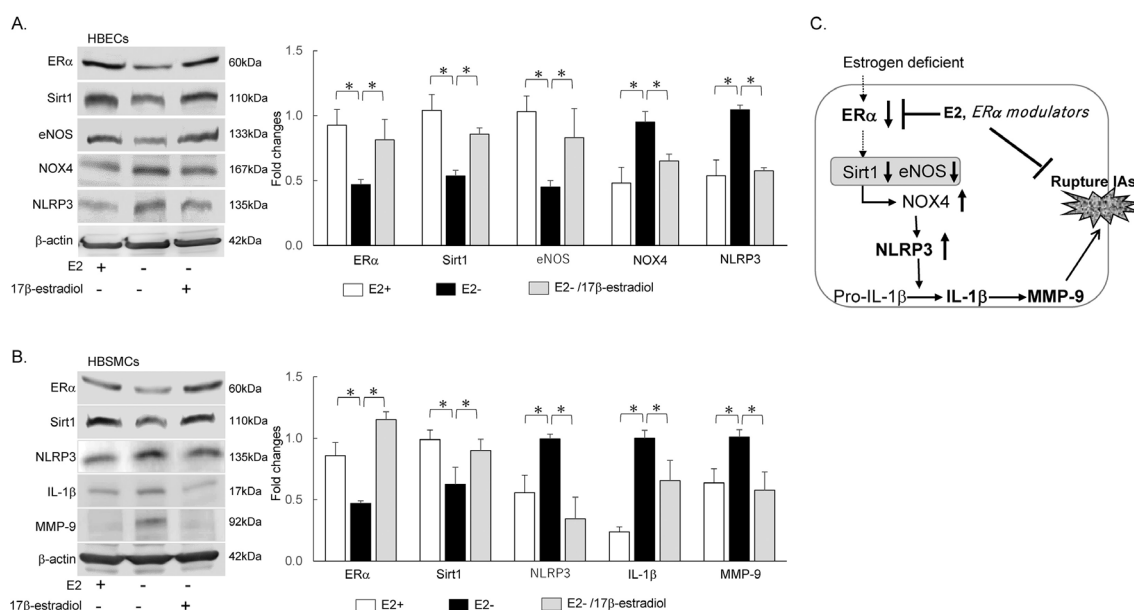


Figure 5 : エストロゲン欠乏状態 (E2-) での HBECS および HBSMCs に対する 17β-estradiol の影響。

A : HBECS における Western Blot 解析。17β-estradiol (10<sup>-7</sup>M) の添加により、エストロゲン欠乏状態で見られた ERα, Sirt1, eNOS の低下と NOX4, NLRP3 の上昇が改善した。B : HBSMCs における Western Blot 解析。17β-estradiol (10<sup>-7</sup>M) の添加によってエストロゲン欠乏状態で見られた ERα, Sirt1 の発現低下、ならびに NLRP3, IL-1β, MMP-9 の上昇が改善した。平均±SD。\*p < 0.05, Kruskal-Wallis 検定。C : 脳動脈瘤の血管壁におけるエストロゲン欠乏の影響の模式図。

において、ERα, Sirt1 の低下と NLRP3 の上昇は、ERα 受容体作用薬 (PPT) の添加により改善されたが (Fig. 6A and B), ERβ 受容体作用薬 (DPN) の添加では影響されなかった (data not shown)。エストロゲン受容体モジュレーターである BAZ を脳動脈瘤ラットモデルに投与することにより、エストロゲン欠乏状態によって観察された ERα と Sirt1 の低下と NLRP3 の上昇は正常化し (Fig. 6C), SAH の抑制により生存期間が改善された (Fig. 6D)。エストロゲン受容体モジュレーターによる ERα と Sirt1 の改善を介した脳動脈瘤の破裂抑制の可能性が示唆された。

## 考 察

本研究では、卵巣摘出によってエストロゲン欠乏を誘導した脳動脈瘤ラットモデルの破裂好発血管である後大脳動脈において、ERα と Sirt1 の低下と NLRP3/IL-1β/MMP-9 経路の活性化が関連していることを報告した。また、ERα と Sirt1 の低下、NLRP3 の上昇は、エ

ストロゲン欠乏に依存しており、Angiotensin II の添加には影響されなかった。これらのことはエストロゲン欠乏による ERα と Sirt1 の低下が、高血圧の影響とは別に、NLRP3 を活性化する可能性を示唆している。エストロゲン欠乏状態で培養した HBECS では、ERα と Sirt1 の低下により、NOX4 の上昇と eNOS の低下を認め、活性酸素の発生によって NLRP3, IL-1β, MMP-9 が上昇すると考えられた。これらの変化は、17β-estradiol, あるいは ERα 受容体作用薬である PPT を添加すると改善したが、ERβ 受容体作用薬である DPN では変化しなかった。以上より、脳動脈瘤破裂は、少なくとも部分的には、エストロゲン欠乏による ERα および Sirt1 の低下を介した NLRP3/IL-1β/MMP-9 経路の活性化に起因していることが示唆された。

ERα と ERβ は異なる細胞や組織に対してさまざまに作用し、NLRP3 と ERs との関係は経路や組織によって異なると報告されている<sup>15,16</sup>。Zhang らは、破裂した脳動脈瘤の血管壁に NLRP3 の発現が上昇することを報告している<sup>17</sup>、われわれの知る限りでは、脳動脈瘤にお

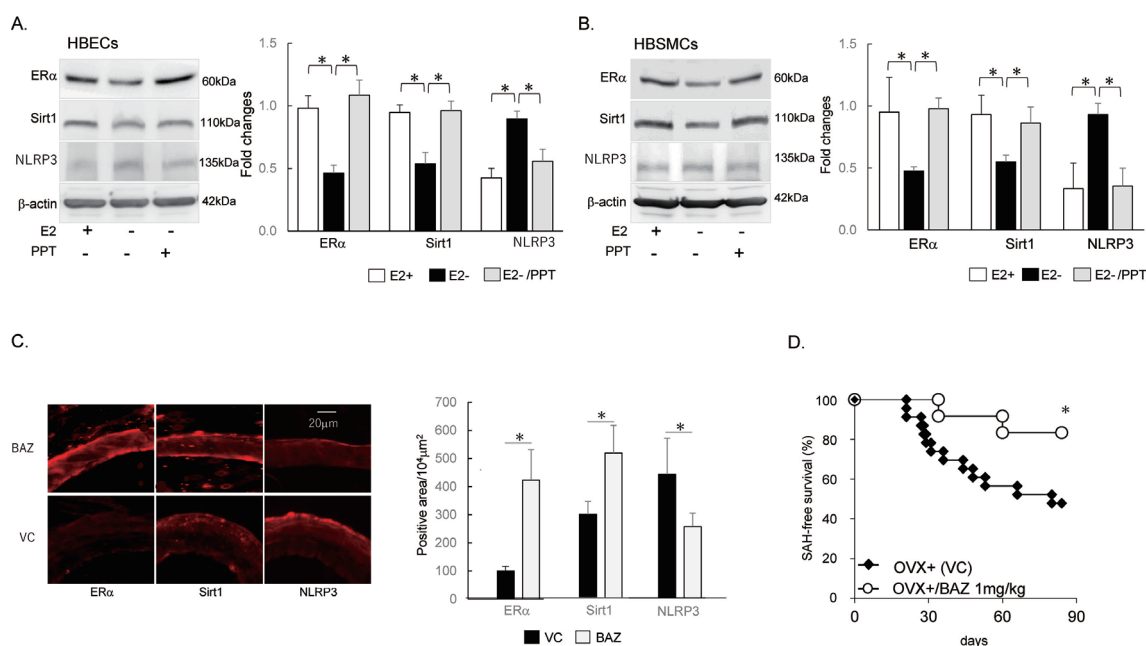


Figure 6 : HBECs, HBSMCs および血管壁におけるエストロゲン受容体モジュレーターの効果  
 A および B : ER $\alpha$  受容体作用薬である PPT (propylpyrazoneletriol, 10<sup>-6</sup>M) を添加または非添加で培養した HBECs (A) および HBSMCs (B) における ER $\alpha$ , Sirt1, および NLRP3 の Western Blot 解析。平均 $\pm$ SD。  
 \*p<0.05, Kruskal-Wallis 検定。  
 C : vehicle control 群 (VC) および Bazedoxifene (BAZ, 1.0 mg/kg/日) を投与した脳動脈瘤ラットの血管壁での ER $\alpha$ , Sirt1, および NLRP3 の蛍光免疫染色。C : BAZ を投与すると、脳動脈瘤ラットモデルにおいて SAH (Subarachnoid hemorrhage) なしの生存期間が延長した。\*p < 0.05, log-rank test。

いて ERs 発現低下と関連した NLRP3 活性化の報告はみられなかった。Novella らの *in vitro* 研究では<sup>18)</sup>, 閉経初期のエストロゲンの暴露により炎症性サイトカインの発現が低下することを報告しており、エストロゲンの効果は時間依存的であることが示唆されている。本研究の脳動脈瘤ラットモデルでは、卵巣摘出術によりエストロゲン欠乏が誘導されており、卵巣摘出術後の早期に更年期障害に類似した病態をもたらしていると考えられた。Sirt1 の活性化は、ヒト臍帯静脈内皮細胞において NLRP3 の発現を抑制することが示され、さらに、ヒト血管平滑筋細胞において Sirt1 は、DNA 障害と内膜変性から保護し、動脈硬化を抑制すると報告されている<sup>19)</sup>。Sirt1 の低下が NLRP3 の活性化、IL-1 $\beta$  や MMP-9 の上昇を促進し、脳動脈瘤破裂の一つの要因になることが考えられた。

エストロゲンである 17 $\beta$ -estradiol の投与は、大動脈の Sirt1 発現を回復させ、eNOS を活性化し、卵巣摘出によ

る動脈の老化と動脈硬化の進展を遅らせ、エストロゲン受容体モジュレーターである BAZ の投与もまた、動脈の老化と動脈硬化の進展を抑制しながら Sirt1 の発現を増強したと報告されている<sup>20)</sup>。したがって、エストロゲンまたは BAZ の投与は、Sirt1 の低下によって引き起こされる有害な変化を減少させると考えられる。

本研究には、いくつかの問題点がある。脳動脈瘤は血管の分岐部などに未破裂脳動脈瘤が形成され、その後に破裂して、SAH をきたす。この脳動脈瘤ラットモデルの未破裂脳動脈瘤は短期間で破裂しやすいため、破裂した脳動脈瘤の数は数えることができたが、未破裂脳動脈瘤の数は数えることができなかった。さらに、脳動脈瘤形成および破裂が多因子性であることを考慮すると、われわれの研究で扱われていないメカニズムによる脳動脈瘤破裂への寄与を排除することはできない。同様に、HBECs と HBSMCs を用いた *in vitro* 試験では、エストロゲン欠乏状態を部分的に模倣したが、臨床現場で見ら



れるような状態を正確に再現しているわけではない。

## 結 語

エストロゲン欠乏状態の脳動脈瘤モデルにおいて、ER $\alpha$ およびSirt1の低下がNLRP3/IL-1 $\beta$ /MMP-9経路を活性化し、脳動脈瘤破裂に寄与していると考えられた。本研究から得られた知見は、閉経後早期のエストロゲンの調節、特に薬物治療によるER $\alpha$ の維持を行うことにより、脳動脈瘤の破裂予防に寄与できる可能性があると思われた。

## 文 献

- 1) Nakagawa, T., Hashi, K.: The incidence and treatment of asymptomatic, unruptured cerebral aneurysms. *J Neurosurg.*, **80**(2) : 217-23, 1994
- 2) Brown, R. D. Jr., Broderick, J. P.: Unruptured intracranial aneurysms : epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol.*, **13**(4) : 393-404, 2014
- 3) Phillips, L. H., 2nd, Whisnant, J. P., O'Fallon, W. M., Sundt, T. M., Jr.: The unchanging pattern of subarachnoid hemorrhage in a community. *Neurology.*, **30**(10) : 1034-40, 1980
- 4) Algra, A. M., Klijn, C. J., Helmerhorst, F. M., Algra, A., *et al.*: Female risk factors for subarachnoid hemorrhage : a systematic review. *Neurology.*, **79** : 1230-6, 2012
- 5) de Rooij, N. K., Linn, F. H., van der Plas, J. A., Algra, A., *et al.*: Incidence of subarachnoid haemorrhage : a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, **78**(12) : 1365-1372, 2007
- 6) Miyamoto, T., Kung, D. K., Kitazato, K. T., Yagi, K., *et al.*: Site-specific elevation of interleukin-1 $\beta$  and matrix metalloproteinase-9 in the Willis circle by hemodynamic changes is associated with rupture in a novel rat cerebral aneurysm model. *J Cereb Blood Flow Metab.*, **37**(8) : 2795-2805, 2017
- 7) Yamaguchi, T., Miyamoto, T., Kitazato, K. T., Shikata, E., *et al.*: Time-dependent and site-dependent morphological changes in rupture-prone arteries : ovariectomized rat intracranial aneurysm model. *J Neurosurg.*, **133**(5) : 1486-1494, 2020
- 8) Usui, F., Shirasuna, K., Kimura, H., Tatsumi, K., *et al.*: Inflammasome activation by mitochondrial oxidative stress in macrophages leads to the development of angiotensin II-induced aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, **35**(1) : 127-136, 2015
- 9) Cicolari, S., Catapano, A. L., Magni, P.: Inflammaging and neurodegenerative diseases : role of NLRP3 inflammasome activation in brain atherosclerotic vascular disease. *Mech Ageing Dev.*, **195** : 111467, 2021
- 10) Ridker, P. M., MacFadyen, J. G., Glynn, R. J., Koenig, W., *et al.*: Inhibition of interleukin-1 $\beta$  by canakinumab and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol.*, **71**(21) : 2405-2414, 2018
- 11) Winnik, S., Auwerx, J., Sinclair, D. A., Matter, C. M.: Protective effects of sirtuins in cardiovascular diseases : from bench to bedside. *Eur Heart J.*, **36**(48) : 3404-3412, 2015
- 12) Maekawa, H., Tada, Y., Yagi, K., Miyamoto, T., *et al.*: Bazedoxifene, a selective estrogen receptor modulator, reduces cerebral aneurysm rupture in Ovariectomized rats. *J Neuroinflammation.*, **14**(1) : 197, 2017
- 13) Tamura, T., Jamous, M. A., Kitazato, K. T., Yagi, K., *et al.*: Endothelial damage due to impaired nitric oxide bioavailability triggers cerebral aneurysm formation in female rats. *J Hypertens.*, **27**(6) : 1284-1292, 2009
- 14) Young, C. N., Davisson, R. L.: Angiotensin-II, the brain, and hypertension : an update. *Hypertension.*, **66**(5) : 920-926, 2015

- 15) Leitman, D. C., Paruthiyil, S., Vivar, O. I., Saunier, E. F., *et al.*: Regulation of specific target genes and biological responses by estrogen receptor subtype agonists. *Curr Opin Pharmacol.*, **10**(6) : 629-636, 2010
- 16) Miller, V. M., Duckles, S. P.: Vascular actions of estrogens : functional implications. *Pharmacol Rev.*, **60**(2) : 210-241, 2008
- 17) Zhang, D., Yan, H., Hu, Y., Zhuang, Z., *et al.*: Increased expression of NLRP3 inflammasome in wall of ruptured and unruptured human cerebral aneurysms : preliminary results. *J Stroke Cerebrovasc Dis.*, **24**(5) : 972-979, 2015
- 18) Novella, S., Heras, M., Hermenegildo, C., Dantas, A. P.: Effects of estrogen on vascular inflammation : a matter of timing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, **32**(8) : 2035-2042, 2012
- 19) Gorenne, I., Kumar, S., Gray, K., Figg, N., *et al.*: Vascular smooth muscle cell sirtuin 1 protects against DNA damage and inhibits atherosclerosis. *Circulation.*, **127**(3) : 386-396, 2013
- 20) Sasaki, Y., Ikeda, Y., Miyauchi, T., Uchikado, Y., *et al.*: Estrogen-SIRT1 axis plays a pivotal role in protecting arteries against menopause-induced senescence and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.*, **27**(1) : 47-59, 2020

## *Activation of NLRP3/IL-1 $\beta$ /MMP-9 pathway via depletion of ER $\alpha$ and Sirt1 contributes to intracranial aneurysm rupture in estrogen-deficient rats*

*Tadashi Yamaguchi, Izumi Yamaguchi, Masaaki Korai, Kenji Shimada, Yoshiteru Tada, Keiko T. Kitazato, Yasuhisa Kanematsu, and Yasushi Takagi*

*Department of Neurosurgery, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

**Objective :** Subarachnoid hemorrhage (SAH) due to rupture of intracranial aneurysm is often a devastating event. Since the incidence of SAH increases, especially in menopause, it is crucial to clarify the detailed pathogenesis of these events. We tested our hypothesis that, under estrogen-deficient conditions, activation of vascular nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain-containing 3 (NLRP3) inflammasomes via down-regulation of estrogen receptor (ER) and sirtuin1 (Sirt1) facilitates the ruptured intracranial aneurysms.

**Methods :** Ten-week-old female Sprague-Dawley rats with and without oophorectomy (OVX<sup>+</sup> and OVX<sup>-</sup> rats, respectively) were subjected to hemodynamic changes and hypertension and fed a high-salt diet. Using human brain endothelial cells (HBECs) and smooth muscle cells (HBSMCs), we tested the effect of estradiol, ER agonists.

**Results :** In OVX<sup>+</sup> rats, the frequency of intracranial aneurysm rupture was significantly higher than in OVX<sup>-</sup> rats ( $p=0.03$ ). In the left posterior cerebral artery prone to rupture in OVX<sup>+</sup> rats, the levels of the mRNAs encoding ER $\alpha$  and Sirt1, but not of that encoding ER $\beta$ , were decreased and the levels of the mRNAs encoding NLRP3, interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), and matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) were elevated. Immunohistochemistry, the expression profiles of these proteins were correlated with their mRNA levels. Treatment with an ER modulator, bazedoxifene, normalized the expression profiles of these proteins and improved SAH-free survival. In HBECs and HBSMCs grown under estrogen-free conditions, the elevation of NLRP3, IL-1 $\beta$ , MMP-9, and the depletion of ER $\alpha$  and Sirt1, were counteracted by exposure to an ER $\alpha$  agonist, but not an ER $\beta$  agonist.

**Conclusions :** The down-regulation of ER $\alpha$  and Sirt1 by estrogen deficiency may contribute to the activation of the NLRP3/IL-1 $\beta$ /MMP-9 pathway, facilitating the rupture of intracranial aneurysms.

**Key words :** estrogen deficiency, estrogen receptor, intracranial aneurysm, NLRP3 inflammasome, Sirt1

## 症例報告

### 横隔膜縫縮術により著明な呼吸機能の改善が得られた横隔膜弛緩症の1例

藤本 啓介, 監 崎 孝一郎, 松田 拓朗, 久保 尊子, 澤田 徹,  
法村 尚子, 林 章人, 南木 伸基, 六車 博昭, 三浦 一真,  
山本 晃義

高松赤十字病院呼吸器センター

(令和4年10月31日受付) (令和4年12月5日受理)

症例は70歳代, 女性。受診2ヵ月前より労作時呼吸困難を自覚した。胸部X線検査および胸部CT検査で右横隔膜の挙上を指摘され, 精査加療目的に当科を紹介受診した。呼吸機能検査でVC 1.28L, %VC 54.0%と拘束性換気障害を認めた。横隔神経麻痺をきたす器質的疾患を認めず, わずかながら横隔膜の運動も認めることから右横隔膜弛緩症と診断した。有症状であったため, 外科治療を行う方針とした。手術は全身麻酔, 左側臥位, 分離肺換気下, 第8肋間側方開胸で施行した。弛緩した横隔膜を挙上し, 水平マットレス縫合で縫縮した。横隔膜破裂リスクを考慮し, 厚さ2mmのGore-Tex sheetを胸壁および横隔膜にテント状に広がるように固定し, 手術を終了した。良好に経過し, 術後4日目に退院した。術後1年の胸部X線検査で横隔膜の運動は良好で, 呼吸機能検査ではVC 2.00L, %VC 86.3%と著明な改善を認めた。自覚症状は消失し, 外来で経過観察中である。

横隔膜弛緩症は横隔膜の一部もしくは全体が筋萎縮を起こして脆弱となり, 横隔膜が異常に挙上した状態をいう。腫瘍性圧排による横隔神経麻痺, 手術などによる横隔神経の損傷, 筋自体の退行変性などで生じるが, 横隔神経麻痺が原因のものは含まないとする報告もあり, 文献により定義はまちまちである。有症状の場合, 外科治療が考慮される<sup>1,2)</sup>。横隔膜弛緩症に対する外科治療は横隔膜縫縮術や自動縫合器による切除を始め, さまざまな良好な症例が報告されているが, 横隔膜破裂のリスクも危惧される。今回横隔膜弛緩症に対して横隔膜縫縮術および横隔膜破裂リスクを考慮した横隔膜補強術を施行し, 著明な呼吸機能改善を得た症例を経験したので報告

する。

#### 症 例

70歳代, 女性。

主訴: 労作時呼吸困難

既往歴: 2型糖尿病, 高血圧症, 気管支喘息

現病歴: 受診2ヵ月前より労作時呼吸困難を自覚し, 近医を受診した。胸部X線検査および胸部CT検査で右横隔膜の挙上を指摘され, 精査加療目的に当科を紹介受診した。

現症:

身長 150.0cm, 体重 56.2kg, BMI 25.0,

Hugh-Jones 分類: IV度

SpO<sub>2</sub> 96% (room air), 呼吸回数: 16回/分, BP: 110/54 mmHg, HR 87回/分, BT: 36.2°C

呼吸音: 右下肺野で呼吸音の減弱を認めた。

呼吸機能検査: VC 1.28L, %VC 54.0%, FEV1.0 1.05L, FEV1.0% 79.7%と拘束性換気障害を認めた。胸部X線検査: 右横隔膜は第9肋間背側まで挙上していた。呼気時と吸気時で, わずかながら横隔膜の運動を認めた (図1)。受診4年前の胸部X線検査では異常を指摘されていない。

頸胸部CT検査: 横隔神経周囲に腫瘍性病変は認めず, 明らかな横隔神経麻痺をきたす疾患は認めなかった (図2)。右肺中下葉は拡張不全を認め, 右横隔膜は挙上していた。

明らかな横隔神経麻痺をきたす疾患がないこと, 吸気呼気でわずかながら横隔膜の運動を確認できることから,

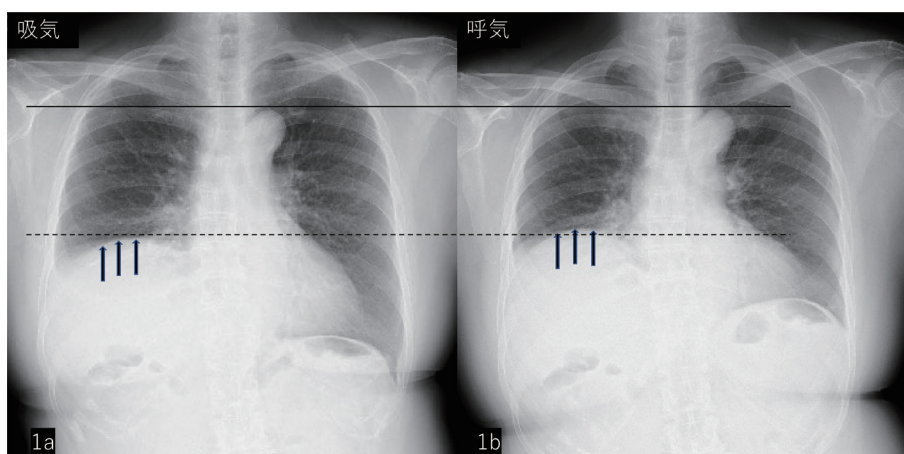


図1：受診時胸部 X 線検査

1a：右横隔膜は第9肋骨背側まで挙上していた。

1b：大動脈弓の高さ（実線）に合わせ、吸気時の横隔膜の高さ（点線）を比較すると、わずかながら横隔膜の運動（矢印）を認めた。

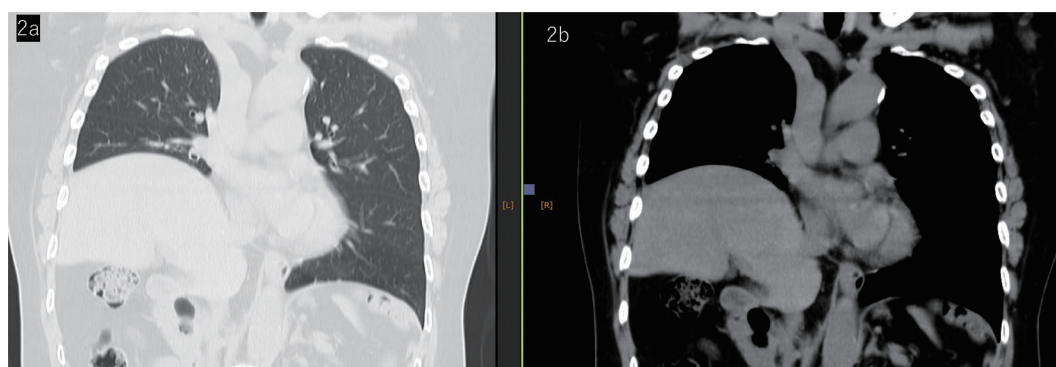


図2：頸胸部 CT 検査：横膈神経周囲に腫瘍性病変は認めなかった。

2a：肺野条件。

2b：縦隔条件。

右横隔膜弛緩症と診断し、有症状であったため外科治療を行う方針とした。

手術所見（図3）：

第8肋間12.5cmの側方開胸で手術を開始した。横隔膜は全体に弛緩し、全横隔膜弛緩症であった。弛緩した横隔膜を挙上し、腹腔臓器との癒着がないことを手動的に確認した。挙上した横隔膜を腹側から背側方向に3-0PROLENEを使用し、水平マットレス縫合で縫縮した。同様に計4針水平マットレス縫合を縦隔側から外側に順々に縫縮した。外側の横隔膜では過度の緊張がかからないよう特に注意して縫縮した。結紮点は糸によるカッティングを防ぐため、PGAシートで補強した。さらに横隔膜破裂予防のため厚さ2mmのGore-Tex sheet

(19cm×15cm oval) を使用して横隔膜を覆う様に固定した。背側では第11, 12肋骨に1カ所ずつ、横隔膜には2針の糸をかけ、腹側では第6, 7, 8肋骨にそれぞれ1カ所ずつ、横隔膜には縦隔側から腹側にかけて計4針の糸をかけ、パラシュート法で横隔膜上におき結紮、固定した。結紮糸には2-0非吸収性縫合糸を使用した。手術時間は174分、出血量は少量であった。

術後経過：術後1日目に胸腔ドレーンを抜去し、術後4日目に退院した。術後1日目の胸部 X 線検査で横隔膜の下降および右肺の拡張を認めた。術後1ヵ月時に右胸水貯留を認めたため、外来で胸腔穿刺を行い、700mlの胸水排液を認めた。以後良好に経過し、自覚症状は消失した。術後半年の胸部 CT 検査では右肺中下葉の拡張不全



は改善し、Gore-Tex sheet は横隔膜上できれいに広がっていた。術後1年の胸部 X 線検査では良好な横隔膜の運動を認めた (図4)。SpO<sub>2</sub>は99% (room air) と改善し、術後半の呼吸機能検査では VC 2.00L, %VC 86.3%, FEV1.0 1.25L。FEV1.0% 73.1%と著明な改善を認めた。術後1年経過時も横隔膜の高さおよび運動は維持されており、外来経過観察中である。

考 察

横隔膜弛緩症は先天性と後天性の原因に分類され、大

部分は先天性と考えられている。前者の原因としては胸腹裂孔膜における筋層発育の障害や横隔膜の血管の退行変性などが示唆されており、後者の原因としては筋自体の退行変性や横隔神経麻痺による二次的退行変性が考えられているが、実際には約半数が原因不明とされている<sup>1,2)</sup>。後天性横隔膜弛緩症の有病率は約1万に1人とまれな病態<sup>3)</sup>で、2:1で男性に多く、8:1で左側の発症が多いとされている<sup>4)</sup>。弛緩部位により全横隔膜弛緩症と部分横隔膜弛緩症に分類され<sup>4)</sup>、手術適応に関しては明確な基準は定められていないが、無症状の場合は経過観察でよく、有症状の場合のみ手術適応と考えられ

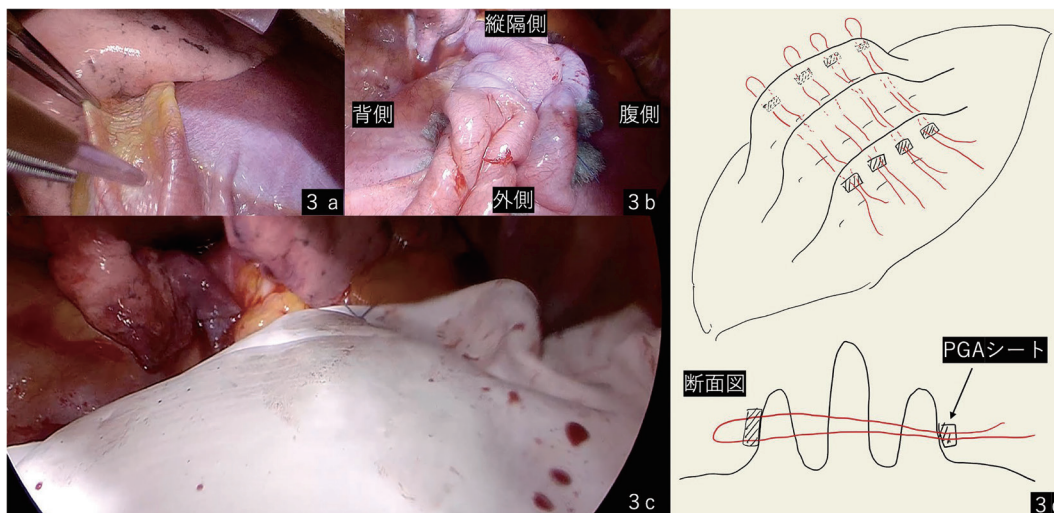


図3：術中所見

- 3a：全体に弛緩した横隔膜を認めた。
- 3b：水平マットレス縫合で縫縮した。
- 3c：厚さ2mmのGore-Tex sheet (19cm×15cm oval)を胸壁、横隔膜と固定した。
- 3d：模式図。挙上した横隔膜を水平マットレス縫合で縫縮した。

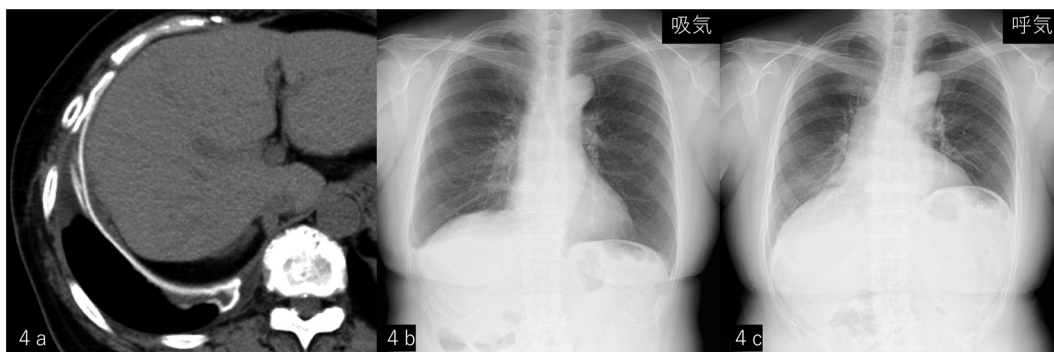


図4：胸部CT検査および胸部X線検査

- 4a：術後半の胸部CT検査。Gore-Tex sheetは横隔膜上できれいに広がっていた。
- 4b, 4c：術後1年時の呼気吸気時胸部X線検査。横隔膜の下降および良好な横隔膜の運動を認めた。

ている<sup>2,3)</sup>。

横隔膜弛緩症に対する外科治療としてはノーナイフ自動縫合器でStaplingした横隔膜を折りたたんで縫着する方法<sup>3)</sup>、横隔膜縫縮術<sup>4,5)</sup>、自動縫合器による切除<sup>6)</sup>、余剰となった横隔膜を胸壁に固定する方法<sup>7)</sup>などさまざまな方法が報告されている(表1)。自動縫合器による切除は手縫い縫合による縫縮よりも手術時間の短縮が得られる利点があるが、ポートの位置により切除ラインの制限があることや、横隔膜に過度の緊張がかかることで、横隔膜破裂を起こし、横隔膜ヘルニアを呈した報告もある(表2)。横隔膜破裂の報告の多くは、月経随伴性気胸に対して横隔膜を自動縫合器で切除した症例<sup>8-10)</sup>であるが、横隔膜弛緩症に対する自動縫合器による外科治療は歴史が浅く、長期成績の検証が必要である。

手術アプローチに関してはこれまで多数の報告がなされている。開胸、胸腔鏡、開腹、腹腔鏡、それらを複合したものなどさまざまなアプローチが報告されており、それぞれに利点と欠点がある<sup>2)</sup>。開胸アプローチは最も歴史のある方法で、第6、7、8肋間いずれかの後側方開胸がすすめられる。良好な短期・長期成績が報告されている一方で、片肺換気が必要なため、併存疾患が多い

患者や、全身状態が良くない患者には制限があるところが欠点である。胸腔鏡アプローチは開胸アプローチと比較して、低侵襲で長期成績も遜色がないことが報告されている。しかし片肺換気が必要であることや、ワークスペースに制限がかかることが欠点である。開腹アプローチは片肺換気が必要でないこと、両側の横隔膜に一つの傷でアプローチできることなど利点もあるが、横隔膜後部へのアプローチは困難である。腹腔鏡アプローチは肋間神経痛もなく、片肺換気も必要なく、十分なワークスペースもあり利点が多いが、長期成績の報告が十分ではない。また経腹腔アプローチの場合、腹腔臓器によって視野が妨げられ、良好な視野を確保しにくいという欠点もある。これらのことから腹腔内合併症を伴っていない場合は、経胸腔アプローチを選択する報告が多い<sup>3)</sup>。

自験例では受診4年前の胸部X線検査では異常を指摘されていないことから、後天性横隔膜弛緩症と診断し、明らかな原因は不明と判断した。胸部CT検査および手術所見で全横隔膜弛緩症であったため、著明な拘束性換気障害をきたしたと考えられた。これまで横隔膜弛緩症に対する横隔膜縫縮術後の横隔膜破裂、横隔膜ヘルニアが報告されている<sup>11,12)</sup>。医原性横隔膜ヘルニアは比較的

表1：横隔膜弛緩症の報告例

著者	報告年	アプローチ	横隔膜弛緩症に対する処置	手術時間(分)	患側
松平ら	2005	胸腔鏡+腹腔鏡	自動縫合器+フィブリン糊	75	左
坂口ら	2008	胸腔鏡	縫縮	180	左
大瀬ら	2014	胸腔鏡	横隔膜を巻き取り自動縫合器+縫合による補強	90	左
鍵本ら	2017	胸腔鏡(3D)	横隔膜縫縮+縫縮部のみ人工布で補強	230	左
千馬ら	2021	第7肋間開胸	ノーナイフ自動縫合器+折り畳み縫着	記載なし	右

アプローチ、術式は様々な方法が報告されている。

表2：横隔膜切除後に横隔膜破裂による横隔膜ヘルニアをきたした症例報告

著者	報告年	疾患	アプローチ	手術	患側
石田ら	1967	横隔膜弛緩症(小児)	開胸	横隔膜縫縮術	左
室ら	1998	横隔膜弛緩症	開胸	横隔膜縫縮術	右
懸川ら	2005	月経随伴性気胸	胸腔鏡	自動縫合器による横隔膜部分切除	右
岡本ら	2008	月経随伴性気胸	胸腔鏡	自動縫合器による横隔膜部分切除	左
田中ら	2016	月経随伴性気胸	胸腔鏡	自動縫合器による横隔膜部分切除	左
宮澤ら	2020	肺下葉扁平上皮癌(横隔膜浸潤)	開胸	左肺下葉横隔膜合併切除 欠損部結節縫合	左

月経随伴性気胸に対する自動縫合器による横隔膜部分切除が原因の報告が多いが、横隔膜弛緩症に対する横隔膜縫縮術後の横隔膜ヘルニアも報告されている。

まれとされているが、発生した場合、臓器嵌頓による緊急手術になることが多く、致死率も高いとされる<sup>13)</sup>。横隔膜破裂リスクを考慮した横隔膜補強術を行うため、当科では開胸アプローチを選択している。術後呼吸機能は大幅に改善し、自覚症状も消失した。自験例のようにテント状に広げたGore-Tex sheetを胸壁および横隔膜上に固定することにより横隔膜ヘルニアを起こすリスクは低下する。炎症の遷延により胸水貯留をきたしたが、外来で胸腔穿刺を一度施行したのみで改善しており、今回行った術式は、横隔膜ヘルニアのリスクを考慮した有用な術式で、横隔膜の運動の改善と再発防止の手術を同時に行なった貴重な症例と考える。

## 文 献

- 1) 大瀬尚子, 竹内幸康, 林明男, 須崎剛行 他: 著明な拘束性障害を来した横隔膜弛緩症に対する胸腔鏡下横隔膜切除術の1例. 日呼外会誌, 28: 759-763, 2014
- 2) Shawn, S. Groth, M. D., and Rafael, S. Andrade, M. D.: Diaphragm plication for Eventration or Paralysis: A Review of the Literature. Ann Thorac Surg., 89: 2146-2150, 2010
- 3) 千馬謙亮, 棚橋雅幸, 鈴木恵理子, 吉井直子 他: 肺癌合併横隔膜弛緩症に対し肺部分切除+横隔膜縫縮術を施行し呼吸機能の改善が得られた1例. 日呼外会誌, 36: 54-59, 2022
- 4) 鍵本篤志, 三村剛史, 宮本竜弥, 山下秀典: 3D内視鏡システムを用いて横隔膜縫縮術を施行した横隔膜弛緩症の1例. 日呼外会誌, 32: 94-98, 2018
- 5) 坂口泰人, 河野朋哉, 中山英, 寺田泰二: 胸腔鏡下横隔膜縫縮術によって、呼吸機能が改善した横隔膜弛緩症の1例. 日呼外会誌, 22: 899-903, 2008
- 6) 松平秀樹, 鈴木英之: 胸腔鏡下縫縮術を施行した横隔膜弛緩症の1例. 日呼外会誌, 20: 682-685, 2006
- 7) 中原数也, 前田昌純, 門田康正, 中岡和哉 他: 横隔膜弛緩症症例の検討. 日胸外会誌, 29: 1005-1011, 1981
- 8) 田中崇洋, 西川徹, 内藤雅人, 新田隆士 他: 胸腔鏡下根治術を行った左横隔膜部分切除後横隔膜ヘルニアの1例. 日臨外会誌, 77: 1942-1946, 2016
- 9) 岡本信彦, 松井淳一, 堀口速史: 月経随伴性気胸に対する横隔膜部分切除後の横隔膜ヘルニア嵌頓に対し腹腔鏡下手術で修復し得た1例. 日臨外会誌, 13: 769-773, 2008
- 10) 懸川誠一, 上吉原光宏, 大谷嘉己, 清水公裕 他: 月経随伴性気胸に対し横隔膜部分切除後に横隔膜ヘルニアを生じた1例. Kitakanto Med J., 55: 269-272, 2005
- 11) 室恒太郎, 柳原一広, 水野浩, 倉田昌彦: 横隔膜弛緩症に施行した横隔膜縫縮術が誘因と考えられた横隔膜破裂の1例. 日胸外会誌, 46: 486-490, 1998
- 12) 石田正純, 齊藤純夫, 角田昭夫, 佐藤富良 他: 横隔膜弛緩症手術1年後に発生した横隔膜破裂の1例. The Japanese Society of Pediatric Surgeons., 3: 344, 1967
- 13) 宮澤正久, 松岡弘康, 中村大輔, 小林宣隆: 横隔膜切除後に横隔膜ヘルニアをきたし緊急手術を施行した1例. 日呼外会誌, 35: 281-285, 2021

*A case of diaphragmatic eventration with marked improvement of respiratory function after diaphragm plication.*

*Keisuke Fujimoto, Koichiro Kenzaki, Takuro Matsuda, Takako Kubo, Toru Sawada, Shoko Norimura, Akihito Hayashi, Nobuki Nanki, Hiroaki Muguruma, Kazumasa Miura, and Akiyoshi Yamamoto*

*Chest Medical Center, Takamatsu Red Cross Hospital, Kagawa, Japan*

#### SUMMARY

A woman in her seventies visited the hospital two months after experiencing dyspnea on exertion. After chest radiographs and computed tomography of the chest showed elevation of the right diaphragm, she was referred to our department for further examination and management. Respiratory function tests revealed restricted ventilatory impairment with a vital capacity (VC) of 1.28 L and a %VC of 54.0%. Since there was no evidence of organic disease causing diaphragmatic paralysis and a slight movement of the diaphragm, we diagnosed the patient with right diaphragmatic eventration. Since she was symptomatic, we decided to treat her surgically. She was operated under general anesthesia, left lateral recumbency, single lung ventilation, and lateral open chest between the eighth ribs. The relaxed diaphragm was elevated, horizontal mattress sutures were placed. Considering the risk of diaphragm rupture, a 2-mm thick Gore-Tex sheet was fixed to the chest wall and diaphragm in a tent-like manner. The patient was discharged from the hospital on the fourth postoperative day. A chest radiograph postoperatively showed good diaphragmatic movement. Respiratory function tests also showed marked improvement, with a VC of 2.00 L and %VC of 86.3%. The patient's subjective symptoms have disappeared, and she is currently outpatient observation.

*We would like to thank Editage ([www.editage.com](http://www.editage.com)) for English language editing.*

Key words : diaphragmatic eventration, diaphragm plication, diaphragm rupture



## 症例報告 (第27回若手奨励賞受賞論文)

### 当院における新型コロナウイルス感染症院内クラスターの経験

石田 晃 基<sup>1)</sup>, 中 瀧 恵 実 子<sup>2)</sup>, 坂 東 紀 子<sup>3)</sup>, 宮 本 憲 哉<sup>3)</sup>, 稲 山 真 美<sup>3)</sup>,  
柿 内 聡 司<sup>3)</sup>, 葉 久 貴 司<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> 徳島県立中央病院医学教育センター

<sup>2)</sup> 同 集中治療科, 感染制御センター

<sup>3)</sup> 同 呼吸器内科

(令和4年8月3日受付) (令和4年12月1日受理)

徳島県立中央病院では2021年4月に新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 院内クラスターを経験した。端緒となった患者は入院中に呼吸不全が進行し, 入院8日目に COVID-19と診断された。この患者に関連して COVID-19と診断された者は11人にのぼり, 全て同じ病棟の入院患者であった。当該病棟は新規入院受け入れを停止して閉鎖した。対策本部を立ち上げ, スクリーニング検査や感染対策, 患者・家族対応, 院外への発信を行った。発生12日目を最後に新規患者の発生はなく, 発生24日目より病棟新規入院受け入れ開始, 発生47日目に収束宣言を行った。

COVID-19発生以来, 当院でも院内感染対策として術前スクリーニング等の検査体制の整備や感染予防策の教育を行っていたが, 院内感染の発生・拡大を防げなかった。問題点を抽出し, 感染収束に向けた感染対策の改善, 持ち込み防止や早期発見のための検査体制の拡充などの対策を行った。著者は当時2年目の初期研修医であり, 院内感染が発生し, 対策を行い, 収束するのを経験した。研修医の視点から院内クラスターが発生した要因を分析し, 感染収束と再発防止のために当院が行った取り組みを紹介する。

#### はじめに

2019年12月に中華人民共和国の湖北省武漢市で原因不明の肺炎患者集団が発生して以降, COVID-19は世界中に感染拡大した。日本国内では2020年1月16日に初めて患者が報告され, 世界保健機関は2020年3月11日にパンデミックを宣言した。その後日本国内でも流行と収束が

繰り返され, 2022年5月の時点では日本の累計感染者は約800万人, 累計死亡者は約3万人となった<sup>1)</sup>。

COVID-19は発症する前から感染性があり, COVID-19と判明した時点では既に他者に感染させているため, 感染制御が非常に困難である。特に院内感染は, 多くの患者が何らかの重症化リスク因子を有しており, ひとたび拡がると入院患者の転帰を悪化させる<sup>2)</sup>。また診療制限を行わざるを得ないこともあり, 病院機能を著しく低下させる。

徳島県立中央病院では2021年4月に COVID-19院内クラスターを経験した。以下に, 院内クラスターの経緯, 当院の対応, 感染経路の推定, 感染拡大要因と行った対策について考察する。

#### 院内クラスターの経緯, 感染者の推移

発端となった患者Aは, 発生-14日目に発熱を主訴に当院救急外来を受診した。SARS-CoV-2抗原定性検査 (イムノエース® SARS-CoV-2, 免疫クロマトグラフ法, タウンズ) (以下, 抗原定性検査) を施行されたが陰性であり, 血液検査や身体診察所見より入院の適応とはならず帰宅した。以後, 原因が同定されないまま発熱は遷延し, 複数回にわたり当院救急外来を受診したが, COVID-19の再検査は行われず, 発生-7日目に救命病棟に入院となった。発生-6日目に一般病棟の総室に移動したが, 発熱は続き, 呼吸状態も徐々に悪化した。発生-1日目に個室に移動し非侵襲的陽圧呼吸を開始したが, 忍容性は不良で, 看護師が何度も部屋を訪れマスク装着を介助した。発生0日目に気管挿管が必要と判断し, ICUへ転棟した。



ICU入室前に撮影したCTで両肺のすりガラス影が見られ、臨床経過と画像所見よりCOVID-19を疑いSARS-CoV-2抗原定量検査（ルミパルスSARS-CoV-2 Ag, 化学発光酵素免疫測定法, 富士レビオ）（以下、抗原定量検査）を施行したところ、5000 pg/mL以上と著明な抗原値の上昇がみられ、COVID-19と診断した。患者Aは、ICU内の陰圧個室で気管挿管を行い他院へ搬送された。

同日、患者Aが個室へ移動する直前まで同室であった入院患者4人に対し抗原定量検査を施行したところ、1人が陽性であり、他にも感染者がいる可能性が推察された。翌日、患者Aが滞在した期間に当該病棟に入院していた患者62人全員に抗原定量検査を施行したところ、患者Aと直接接触のない患者2人が陽性となった。既に感染は病棟内に広がっていると考え、当該病棟を閉鎖して患者を可能な限り個室管理とし、発熱や酸素需要の発生した患者に対し、抗原定量検査を繰り返した。発生4日目に発熱のみられた入院患者3人が抗原定量検査陽性となり、合計7人となったことから院内クラスターに認定された。発生6日目に2人、発生7日目に1人、発生12日目に2人の新規陽性が確認され、感染者は合計12人となった（表a）。

感染者は感染病棟に転棟または再入院し、当院で診療を継続した。感染者12人のうち、8人が軽快退院し、4人が死亡した。

## 当院の対応

患者Aの抗原定量検査の陽性判明を受け、職員の一斉

スクリーニングとして発生0～3日目の4日間にわたり当院職員及び関係者1130人に対し抗原定量検査を施行し、全員が陰性であることを確認した。また感染拡大範囲が不明であった発生1～4日目までは一般・救急外来を原則停止し、新規入院患者の受け入れも停止した。

保健所及び県病院局との協議や患者・家族対応、感染対策などを当初は感染制御センターなど一部の職員で行っていた。発生4日目に参加する職員を増やし、院長を本部長、感染制御センター長を本部長補佐とする拡大新型コロナウイルス感染症院内対策本部を発足させた。対策本部で連日協議を行い、指示の下にスクリーニング検査や感染対策、患者・家族対応、院外への発信を行った。

職員で濃厚接触者と判定されたものは42人であったが、12人が当該病棟の看護師であった。当該病棟看護師26人の約半数が濃厚接触者となったため、当該病棟では勤務できる看護師が激減した。当該病棟は入院患者を残したまま、新規入院受け入れを停止して閉鎖し、残りの職員と他病棟からの応援職員で当該病棟の患者対応を行った。発生12日目を最後に新規陽性者の発生はなく、発生24日目より病棟に新規患者受け入れ開始、発生47日目に収束宣言を行った。

## 院内感染経路の推定

陽性者の約半数は患者Aの同室者であり、早期に陽性となった患者が多かった（表b）。このことより、同室患者の主たる感染経路は、エアロゾルや飛沫を介した感染であることが推察される。一方、患者Aと直接接触の

表 感染者数の推移 (a) と 感染者の内訳 (b)

a

Day	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
感染者	発生	2	2 (1)	0	0	3	0	2 (1)	1	0	0	0	0	2 (2)
	累計	2	4	4	4	7	7	9	10	10	10	10	10	12

( ) は退院患者

b

	患者Aと同室	患者Aと別室
day 0-4	●●●●●●	●●
day 5-8		●●●
>day 8	●	●

●：患者A  
●：感染者

ない患者からも陽性者がでたことから、職員の手や物品を介した接触感染もあったと考えられる。患者Aは発生-1日目にエアロゾル感染のリスクとなる非侵襲的陽圧呼吸を行ったが、個室へ移動して行われたため、他の患者へのエアロゾル感染は回避された。

当該病棟の看護師を含め、濃厚接触となった職員からは一人も発症なく、濃厚接触職員復帰時の検査でも全員が陰性であった。このことから、感染した職員自身が院内感染を媒介した、つまり患者から感染した職員が他の患者に感染させた可能性は低い。当院では2021年3月に、希望する職員に対し新型コロナウイルスに対するワクチン接種を提供し、約9割の職員が2回の接種を終えたところであった。職員の免疫獲得が当院の院内クラスターの規模拡大を防いだ可能性がある<sup>3)</sup>。

### 感染拡大要因とその対策

感染拡大の要因として①感染者の見逃し、②感染対策への意識不足、③感染判明後の対応の遅れが挙げられた。

#### ①感染者の見逃し

患者Aは当院救急外来を初診時に抗原定性検査を行われ、結果は陰性であった。発熱が続いたため、患者Aはその後も複数回にわたり救急外来を受診しているが、再検査は行われなかった。当時は入院時に新型コロナウイルス検査を行うかどうかの明確な基準がなく、本患者も検査は行われずに入院となっている。さらに、入院後も人工呼吸が必要となるまで検査は行われなかった。

再検査が行われなかった要因としては、一つには精密検査への閾値がまだ高かったことが挙げられる。当時は抗原定量検査やPCR検査が可能なのは平日日中のみであり、夜間休日は抗原定性検査のみ行っていた。精密検査は件数が限られていたことから、一度検査で陰性であった患者に対し、再検査を行うことは憚られたのかもしれない。検査の閾値を下げるため、夜間休日にも抗原定量検査やPCR検査が施行できるよう検査体制を拡充した。

またもう一つの要因として、診療した医師はもとより関わった医療者全般に、ウイルス感染症の特徴でもある感染初期の偽陰性についての認識が不十分であった可能性がある。患者Aが当院救急外来を受診した時期はCOVID-19第4波の渦中であった。原因不明の発熱の原因としてCOVID-19を念頭に置くべき状況で

あり、抗原定性検査の再検や、抗原定量検査やPCR検査などの精密検査を行うべきであった。原因不明の発熱や呼吸器症状を有する患者に対しては、たとえ一度検査で陰性であったとしても、検査を行った時期や検査の精度、ウイルス感染症の特性を考慮し、一度の陰性で感染を否定せず、疑わしい病原体については検査を繰り返す必要性を痛感した。また、検査の感度は100%ではないことに留意し、行動歴や周囲の感染状況を詳細に聴取したり、画像所見などと組み合わせたりして慎重に判断することも大切であると感じた<sup>4,5)</sup>。

今回の院内感染発生後より、入院患者全員に対し抗原定量検査による入院時スクリーニングを行うこととし、陽性者の入院を防ぐことはできるようになった。次の段階として、検査偽陰性の患者が院内に入ったときに院内感染を拡大させないことが大切である。

#### ②感染対策への意識不足

水平伝播を媒介するものとして、職員の手指や身体、共用物品、高頻度接触面などが考えられる。院内感染が覚知された直後より、当該病棟看護師よりパルスオキシメータや血圧計などの共用物品を消毒せずそのまま次の患者に使っていたことが伝播の原因ではないか、という意見があった。これらの共用物品については、患者毎にアルコール含有ワイプにて消毒することとし、また可能な限り消毒しやすいものを導入した。特に救急外来から集中治療室に入院する重症患者に対しては、ディスプレイの心電図モニターや血圧計のマンシット(図1)を導入した。トイレや部屋のドア、給湯器や体重計のボタン、PCのキーボードなど高頻度接触面の消毒を徹底した。

伝播経路の中で最も接触頻度が高く重要なのは、職員の手指や身体を介した伝播である<sup>6)</sup>。普段より感染

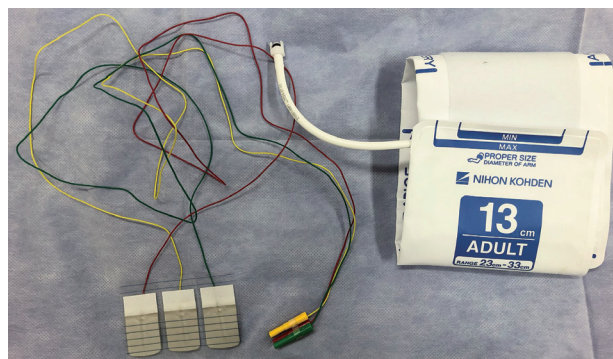


図1 ディスポーザブルの心電図・マンシット

予防策については院内研修会や感染制御ラウンドで触れる機会があったものの、「今まではこれで大丈夫だった」という意識があり、忙しい日常診療の中で感染対策は十分ではなかった。そこで、「コロナであってもうつらない、うつさない」をスローガンに、まず最も大切な職員の標準予防策から再教育を行った。ポスター掲示（図2）やeラーニングを通して手指衛生の適正な方法とタイミング、サージカルマスクの正しい着用、ゴーグル装着の徹底を指導した<sup>7)</sup>。さらに、感染経路別予防策として適切な個人防護具の選択と着脱を指導し、職員の集団免疫のためワクチン接種を推進した。

### ③感染判明後の対応の遅れ

今回の感染判明後、職員一人一人が今何をやるべきかが明らかでなく、適切な時期に適切な指示がなされないことにより、現場の混乱があった。この反省をもとに、災害時に使用するアクションカードに発想を得て、院内感染が起きた際に行うべきことを役職・立場別に列挙した院内感染アウトブレイクアクションカードを作成した（図3a）。このアクションカードをもとに、2021年7月に実際に院内感染アウトブレイク訓練を行った（図3b）。まだ不完全な部分はあるが、何度も繰り返し訓練を行ってフィードバックすることにより、よりわかりやすいアクションカードを目指し改訂を行っていく予定である。

院内感染は災害と共通する部分がある。普段から訓

練を行い、発生時に備えておくことが重要であると感じた。



図2 院内掲示ポスター

a

総務局立中央病院 院内感染アウトブレイク（OB）対策本部 本部長補佐：事前調査			
1. 感染制御スタッフを収集し、現場へ向かう			
だれに	どのように	何をするか指示	時刻
OB病棟部長	電話で	病棟スタッフをスタッフステーションに召集するよう依頼	：
感染担当部長	電話で	OB初期対応用物品カート（5点検疫説明書等に配置の持ち込み）を依頼	：
認定看護師	電話で	OB病棟集合	：
連絡のついた感染メンバー	くじらメールで	センターメンバー・リンクスタッフへOB発生を告知し、勤務中が強い人から各病棟へ集まってもらう	：
2. OB病棟スタッフと情報共有・説明			
だれに	どのように	何をするか指示	時刻
OB病棟スタッフ	口頭で	現状と直近の対応を指示 ・OBが発生している可能性が高い ・まもなく本部が立ち上がる ・方針が決まり次第、指示がでる ・指示がでるまでは、大きな音量は延滞、basic PPEで手指衛生を徹底し患者対応をする ・指示がでるまでは、患者から離れた場合、資料AIに依り監視する	：
病棟部長	口頭で	本部との連絡担当を依頼する	：
リーダー	口頭で	病棟統括を依頼する	：
3. 患者者の情報収集			
だれに	どのように	何をするか指示	時刻
感染メンバー	口頭で	チェックシート（資料B）に依り情報を集める ・患者氏名、ID、性別、年齢、診療科、病名、入院日、移動歴、症状出現日、症状、治療 ・患者の1日の行動範囲、行われた介入/リハや薬剤等、処置（Tや手洗等）	：



図3 アクションカード（a）と 院内感染アウトブレイク訓練（b）



## 結 語

当院で発生した COVID-19 院内クラスターの収束、再発防止にむけた取り組みについて紹介した。

COVID-19 院内感染は患者予後や病院機能に影響するため対策が非常に重要である。院内感染を防ぐために、今後も職員の感染リテラシーを継続して向上していく必要がある。この論文が COVID-19 院内感染対策の一助となればと考えている。

## 文 献

- 1) 厚生労働省. 第83回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード (令和4年5月11日)
- 2) Rickman, H. M., Rampling, T., Shaw, K., Martinez-Garcia, G., *et al.*: Nosocomial Transmission of Coronavirus Disease 2019 : A Retrospective Study of 66 Hospital-acquired Cases in a London Teaching Hospital. *Clin Infect Dis.*, **72** : 690-693, 2021
- 3) Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., *et al.*: Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.*, **383** : 2603-2615, 2020
- 4) Dugdale, C. M., Anahtar, M. N., Chiosi, J. J., Lazarus, J. E., *et al.*: Clinical, Laboratory, and Radiologic Characteristics of Patients with Initial False-Negative Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Nucleic Acid Amplification Test Results. *Open Forum Infect Dis.*, **8** : ofaa559, 2020
- 5) Sakai-Tagawa, Y., Yamayoshi, S., Halfmann, P. J., Kawaoka, Y.: Comparative Sensitivity of Rapid Antigen Tests for the Delta Variant (B.1.617.2) of SARS-CoV-2. *Viruses.*, **13** : 2183, 2021
- 6) Wu, S., Wang, Y., Jin, X., Tian, J., *et al.*: Environmental contamination by SARS-CoV-2 in a designated hospital for coronavirus disease 2019. *Am J Infect Control.*, **48** : 910-914, 2020
- 7) 日本環境感染学会. 医療機関における新型コロナウイルス感染症への対応ガイド 第4版

## *The experience of a COVID-19 cluster in a clinical training hospital*

*Koki Ishida<sup>1)</sup>, Emiko Nakataki<sup>2)</sup>, Noriko Bando<sup>3)</sup>, Kenya Miyamoto<sup>3)</sup>, Mami Inayama<sup>3)</sup>, Soji Kakiuchi<sup>3)</sup>, and Takashi Haku<sup>3)</sup>*

<sup>1)</sup>*Medical education center, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>2)</sup>*Department of critical care medicine, Infection control center, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>3)</sup>*Department of respiratory medicine, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

We experienced a hospital cluster of COVID-19 in April 2021. The index case developed respiratory failure during hospitalization and was diagnosed with COVID-19 on day 8 of admission. Eleven people in the same ward were diagnosed with COVID-19 in relation to the case. All the patient in the ward were isolated. The ward stopped accepting new admissions. A task force was set up to conduct COVID-19 screening, infection control, patients and family support, and public information. No new cases occurred after day 12 of the outbreak. We started accepting new admissions to the ward on day 24, and declared convergence on day 47 of the outbreak. Since COVID-19 epidemic, our hospital had been developing infection control such as preoperative screening and providing education to the medical staff on infection prevention, which was not enough to prevent from the occurrence and spread of the COVID-19 nosocomial infections. The author, who was a clinical resident in the clinical training hospital at the time, experienced the outbreak and the process how it had been converged. From the resident's perspective, we analyzed the factors that caused the outbreak, and discussed the efforts we had taken to converge it.

Key words : COVID-19, Hospital cluster, Outbreak, Nosocomial infection



## 症例報告 (第28回若手奨励賞受賞論文)

### 重症筋無力症と鑑別を要したクッシング病の1例

亀井友志<sup>1)</sup>, 武藤浩平<sup>2)</sup>, 山本雄貴<sup>2)</sup>, 原倫世<sup>3)</sup>, 藤田浩司<sup>2)</sup>, 和泉唯信<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 徳島大学病院 卒後臨床研修センター

<sup>2)</sup> 同 脳神経内科

<sup>3)</sup> 同 内分泌・代謝内科

(令和4年10月31日受付) (令和4年11月26日受理)

症例は77歳女性。糖尿病に対して内服加療と食事制限を行っていたが改善に乏しかった。来院4ヵ月前から首下がりと夕方に増悪する眼瞼下垂を認め重症筋無力症を疑った。これらの所見は塩酸エドロホニウムテストで改善し、3 Hz 反復刺激試験は陽性であったが、抗AChR抗体、抗MuSK抗体は陰性であった。低K血症、血中コルチゾール・ACTH高値を認め、CRH負荷試験で過剰反応、8 mg デキサメサゾン抑制試験でコルチゾールの抑制あり、造影下垂体MRIでmicroadenomaの所見を認めクッシング病と診断した。下垂体腫瘍摘出術後、症状の改善を認めた。眼瞼下垂は眼瞼浮腫によるものであった。クッシング病を重症筋無力症と誤診しステロイド加療を行えば、診断確定を困難にし症状を増悪させる可能性があるため、両疾患の鑑別は極めて重要となる。本症例では治療反応性に乏しい糖尿病が鑑別の一助となった。

重症筋無力症の特徴的な症状は骨格筋の易疲労性を伴う筋力低下である。わが国の統計では初発症状として眼瞼下垂を含む眼症状が最も多く、次いで頸部四肢筋力低下が多い<sup>1)</sup>。一方クッシング病は下垂体腺腫によるACTH依存性のコルチゾール過剰をきたす疾患であり、多彩な症状を示すクッシング症候群の原因疾患の1つである。近位筋の筋力低下はクッシング症候群の主症候の1つである。またクッシング症候群における浮腫の合併頻度は約50%とされている<sup>2)</sup>。今回われわれは眼瞼浮腫による眼瞼下垂と、近位筋筋力低下に伴う首下がり呈し、重症筋無力症と鑑別を要したクッシング病の1例を経験した。

### 症 例

【患者】77歳女性 主婦

【主訴】頭が挙げられない

【現病歴】近医で高血圧、糖尿病、脂質異常症に対して治療を受けていた。処方された薬剤は多数あったが内服を忘れることはなく、自己でも食事制限を行うなど熱心に治療に取り組んでいた。しかしX-1年7月頃に誘因なくHbA1cが6%台から8%台に悪化した。X-1年12月末から掃除中に下を向くと頭を挙げられなくなり、以降歩くときに首下がりを自覚した。同時期から眼瞼下垂が出現し視野が狭くなった。特に夕方に症状が増悪した。精査加療のためX年5月に当科に入院した。

【既往歴】高血圧、糖尿病、脂質異常症、右下肢動脈閉塞、逆流性食道炎、腰椎椎間板ヘルニア

【内服】アムロジピン10 mg, カルベジロール0.625 mg, オルメサルタン40 mg, トリクロルメチアジド2 mg, トラセミド4 mg, エンパグリフロジン10 mg, シタグリプチン100 mg, ピオグリタゾン15 mg, グリメピリド3 mg, ベザフィブラート200 mg, ポラプレジック75 mg, ボノプラザン10 mg, アコチアミド200 mg, 六君子湯2.5 g, アピキサバン5.0 mg, リマプロストアルファデクス30 µg, メコバラミン1.5 mg

【生活歴】飲酒なし, 喫煙なし

【身体所見】体温35.1℃, SpO<sub>2</sub> 96% (室内気), 血圧137/76 mmHg, 心拍数61/分, 身長145 cm, 体重52 kg, BMI 25kg/m<sup>2</sup>, 呼吸音ラ音聴取せず, 心雑音なし, 腹部平坦軟, 下腿に圧痕性浮腫あり, 腹部に皮膚線条を認めず。神経学的所見: 意識清明, 瞳孔正円同大, 対光反

射両側迅速, 眼球運動制限なし, 両側の眼瞼下垂あり, 顔面筋力低下なし, 構音障害なし, 胸鎖乳突筋はMMT 4/4+, 僧帽筋はMMT 5/5, 舌萎縮なし, 頸部伸筋群のMMTは4, そのほか四肢体幹に筋力低下なし。協調運動: 異常なし。感覚系: 表在感覚, 下肢内果で振動覚軽度低下。起立歩行: ロンベルグ徴候は陰性, 歩行はやや不安定で継ぎ足歩行と片足立ちで動揺する。自律神経: 膀胱直腸障害なし, 起立性低血圧なし。

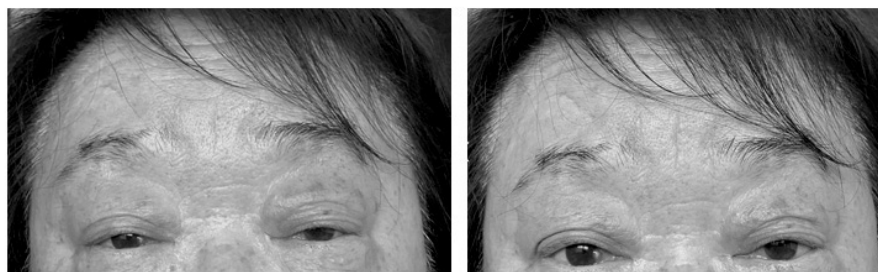
## 経 過

症候から重症筋無力症疑いとして精査を開始した。併せて治療中に誘因なく増悪した糖尿病についての評価も行った。血液検査では, 好中球分画の上昇, 好酸球分

画の低下がみられた。血清Kは低値で, 前医採血では低下が顕著であった。中性脂肪, LDLコレステロールは高値, HbA1c 7.6%であった。抗AChR受容体抗体, 抗MuSK抗体は陰性であった(表1)。塩酸エドロホニウムテストで眼瞼下垂と頸部伸筋群の筋力低下はともに改善を認めた(図1)。3Hz反復刺激試験では右鼻筋において10%のwaningを認めた(図2)。血漿ACTHとコルチゾールは高値で, 尿中コルチゾール排泄量の増加もみられた(表1)。内分泌学的検査では血漿ACTH, コルチゾールの日内変動が消失し, デキサメタゾン抑制試験では8mg投与での抑制を認めた。CRH負荷試験ではACTHのピーク値が1.5倍以上に上昇していた(表2)。画像検査では, T1強調造影MRIで下垂体左側に結節状の造影欠損像があり, microadenomaの所見を認めた(図

表1. 血液検査・尿検査結果

【血算】				【内分泌】	
RBC	4.99 × 10 <sup>6</sup> /μL	<b>TG</b>	<b>301 mg/dL</b>	<b>ACTH</b>	<b>142.6 pg/mL</b> (基準値 7.7-63.1 pg/mL)
Hb	14.8 g/dL	<b>LDL-C</b>	<b>214 mg/dL</b>	<b>コルチゾール</b>	<b>28.7 μg/dL</b> (基準値 5.1-17.0 μg/dL)
WBC	7500 /μL	HDL-C	59 mg/dL	TSH	0.96 μIU/mL
<b>neutrophil</b>	<b>84.6 %</b>	<b>随時血糖</b>	<b>187 mg/dL</b>	free T4	0.63 ng/dL
<b>eosinophil</b>	<b>0.2 %</b>	<b>HbA1c</b>	<b>7.6 %</b>	free T3	2.2 pg/mL
basophil	0.4 %	CRP	<0.05 mg/dL	PRL	16.27 ng/mL
monocyte	5.0 %	<b>抗AChR抗体</b>	<b>&lt;0.02 nmol/L</b>	GH	0.70 ng/mL
<b>lymphocyte</b>	<b>8.9 %</b>	<b>抗MuSK抗体</b>	<b>&lt;0.01 nmol/L</b>	IGF-1	76 ng/mL
Plt	26.7 × 10 <sup>4</sup> /μL	総カルニチン	52.6 μmol/L (基準値 45-91 μmol/L)	LH	28.4 μIU/mL
【生化学】		遊離カルニチン	39.7 μmol/L (基準値 36-74 μmol/L)	FSH	67.6 μIU/mL
T-Bil	0.5 mg/dL	アシルカルニチン	12.9 μmol/L (基準値 6-23 μmol/L)	<b>尿中遊離コルチゾール</b>	<b>124.1 μg/day</b> (基準値 11.2-80.3 μg/dL)
<b>AST</b>	<b>32 U/L</b>			【尿検査】	
<b>ALT</b>	<b>35 U/L</b>			比重	>1.030
<b>LDH</b>	<b>354 U/L</b>			蛋白	(-)
ALP	78 U/L			<b>糖</b>	(++++)
γ-GTP	36 U/L			ケトン体	(-)
CK	226 U/L			潜血	(-)
BUN	29 mg/dL			白血球反応	(-)
Cre	0.76 mg/dL				
Na	144 mmol/L				
<b>K</b>	<b>3.4 mmol/L</b>				
(前医検査では)	<b>2.9 mmol/L</b>				
Cl	102 mmol/L				



投与前

投与後

図1. 塩酸エドロホニウムテスト

投与後, 眼瞼下垂は改善。頸部伸筋群のMMTが4+から5に改善。

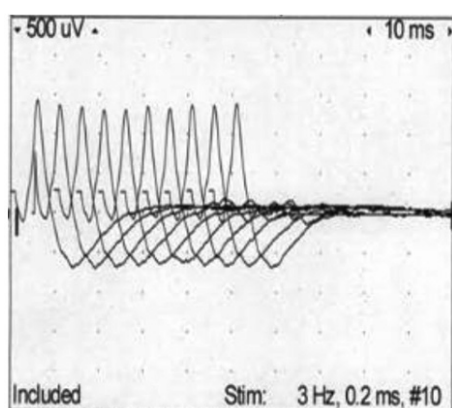


図2. 3 Hz 反復神経刺激試験  
右鼻筋に10%のwaningを認める。

表2. 内分泌関連検査成績

2-1. ACTH/コルチゾール日内変動		7時	23時
ACTH (pg/mL)		142.6	79.0
コルチゾール ( $\mu$ g/dL)		28.7	22.0

2-2. デキサメサゾン抑制試験		0.5mg	8mg
ACTH (pg/mL)		132.0	21.7
コルチゾール ( $\mu$ g/dL)		25.1	3.8

2-3. CRH負荷試験		負荷前	30分	60分	90分	120分
ACTH (pg/mL)		203.9	<b>920.5</b>	688.4	470.1	318.9
コルチゾール ( $\mu$ g/dL)		27.3	36.4	39.6	<b>39.8</b>	35.4

3)。

上記検査結果からクッシング病と診断した。過去の写真と比較すると眼瞼下垂は上眼瞼の浮腫によるものと考えられ(図4), 首下がり, 低K血症も含め一元的にクッシング病で説明可能であった。後方視的には, 中心性肥満や浮腫, 皮膚の菲薄化, 多数の皮下溢血も認め, これらもクッシング病の所見と一致していた。

クッシング病の診断以前に, 低K血症の補正と免疫グロブリン静注(IVIg)療法を実施し首下がりは一改善したように見えたが, その後症状は変動し十分な改善は得られなかった。眼瞼下垂は著変を認めなかった。クッシング病の診断確定後, 経鼻の下垂体腫瘍摘出術とヒドロコルチゾン15mg/日内服によるホルモン補充療法を行い, 頸部伸筋群の筋力低下, 眼瞼浮腫による眼瞼下垂は改善した(図4)。

## 考 察

本邦での重症筋無力症の初発症状としては眼症状(複視71.9%, 眼瞼下垂47.3%)が最も多く, 次いで頸部四肢筋力低下(23.1%)が多い<sup>1)</sup>。本症例においても, これらの症状から当初は重症筋無力症を疑った。しかし治療抵抗性の糖尿病精査により内分泌系の異常が判明し, 最終的にクッシング病の診断に至った。

眼瞼下垂の原因となった眼瞼浮腫は, 軽度の場合, 気づかれにくいことがある。既報告では一見して眼瞼下垂と鑑別が難しい眼瞼浮腫の例も散見される<sup>3,6)</sup>。本症例

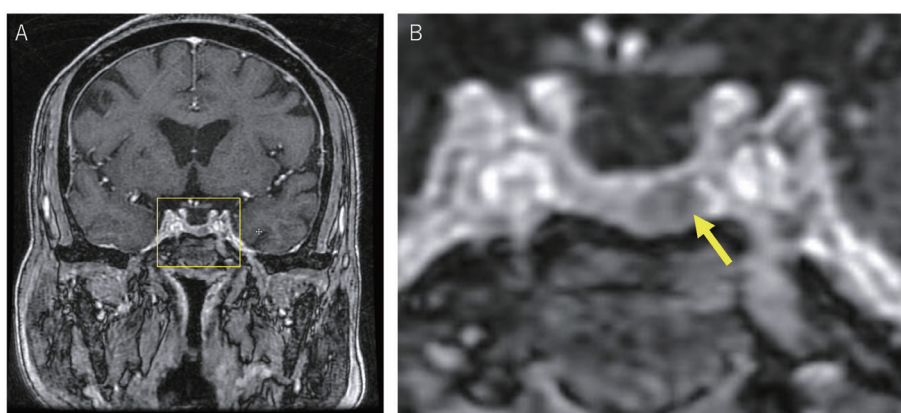


図3. 下垂体造影MRI(冠状断)  
BはAの枠内を拡大した図。下垂体左側に結節状の造影欠損像を認める。microadenomaの所見。

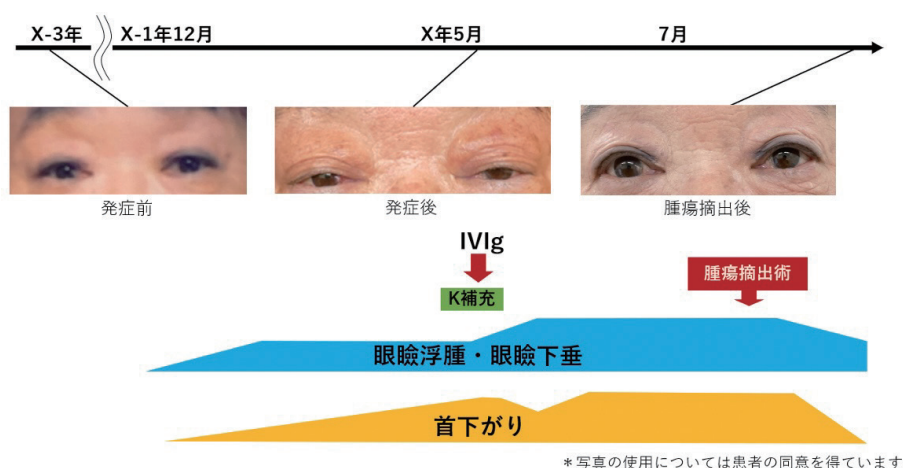


図4. 経過図

表3. 首下がり症候群の鑑別

神経筋疾患	筋萎縮性側索硬化症, パーキンソン病, 多系統萎縮症, 進行性核上性麻痺, 重症筋無力症, ミトコンドリア病, 筋ジストロフィー, 筋炎, など
内分泌代謝性疾患	甲状腺機能低下症, 副甲状腺機能亢進症, Cushing症候群, 低K血症, カルニチン欠乏症, など
医原性	放射線照射後, ボツリヌス毒素治療, 薬剤関連性ミオパチー, 頸椎症術後, など
その他	頸椎症, うつ病 など

では過去の顔写真との比較により眼瞼浮腫に気づくことができた。ただし眼瞼浮腫の程度は長時間の姿勢, 睡眠と関連する可能性も示唆され日内変動をきたしうるため<sup>3)</sup>, 本症例のように, 重症筋無力症による眼瞼下垂と鑑別を要する場合がある。また, 首下がりの鑑別診断は重症筋無力症をはじめとする神経筋疾患の他にも, クッシング症候群を含む内分泌疾患など多岐にわたる<sup>4,5)</sup> (表3)。

これらの症候に加え, 本症例では塩酸エドロホニウムテスト, 3 Hz 反復刺激試験がそれぞれ陽性であった。これらの検査は重症筋無力症において高感度ではあるが特異度は高くなく<sup>7,8)</sup>, 特に本症例のように, 重症筋無力症の疾患特異的抗体が陰性の, いわゆる double seronegative MG やその他の疾患が鑑別に挙がる場合は結果の解釈に注意を要する。

上記より本症例では重症筋無力症との鑑別が問題になったが, 仮に重症筋無力症と誤ってクッシング症候群に対してステロイドを投与していた場合, 血中コルチ

ゾールを評価できず確定診断が困難になり<sup>9)</sup>, また, 臨床症状と糖尿病のさらなる増悪を招いた可能性がある。ステロイド増量により症状の増悪をきたした重症筋無力症のクッシング症候群合併例の報告もある<sup>10)</sup>。このためこれらの疾患の鑑別は临床上重要である。

## 結 語

眼瞼浮腫による眼瞼下垂と首下がりにより, 重症筋無力症と鑑別を要したクッシング病の1例を経験した。臨床症状からの鑑別は難しく, 治療抵抗性の糖尿病精査をきっかけに確定診断に至ることができた。

## 文 献

- 1) Murai, H., Yamashita, N., Watanabe, M., Nomura, Y., *et al.*: Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age : Japanese nationwide survey. *J Neurol Sci.*, **305** : 97-102, 2011
- 2) 名和田新, 高柳涼一, 中川秀昭, 三浦克之 他: 副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査. 厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班平成10年度研究報告書, 11-55, 1999
- 3) Sami, M. S., Soparkar, C. N., Patrinely, J. R., Tower, R. N., *et al.*: Eyelid edema. *Semin Plast Surg.*, **21** : 24-31, 2007
- 4) 黒川勝己, 園生雅弘: ミオパチーによる首下がり症候群. *脊椎脊髄*, **28(11)** : 951-956, 2015



- 5) 石井賢, 船尾陽生, 石原慎一, 磯貝宜広 他: 首下がり症候群の病態と治療. 脊椎脊髄, **30**(5): 569-572, 2017
- 6) Artieda, J. A., Elias, I. T.: Tocilizumab in a case of refractory idiopathic orbital inflammation: 6-year follow-up outcomes. Case Rep Ophthalmol., **11**(2): 299-305, 2020
- 7) 畑中裕己: 重症筋無力症診断における臨床神経生理検査の感度と特異度. 臨床神経生理学, **46**: 79-84, 2018
- 8) 石垣景子: 重症筋無力症—ガイドライン診療のピットフォール—. 脳と発達, **49**: 87-93, 2017
- 9) 大月道夫: Cushing 症候群・副腎性 subclinical Cushing 症候群の診断と治療. 日内会誌, **107**: 674-680, 2018
- 10) Dzherieva, I., Brovkina, S., Volkova, N., Davidenko, I., *et al.*: The case of a glucocorticoid-induced myopathy and Myasthenia gravis combination: Is there a Border? J Endocr Soc., **5**: A160, 2021



## *Differentiating Cushing's disease from myasthenia gravis : A case report*

*Yushi Kamei<sup>1)</sup>, Kohei Muto<sup>2)</sup>, Yuki Yamamoto<sup>2)</sup>, Tomoyo Hara<sup>3)</sup>, Koji Fujita<sup>2)</sup>, and Yuishin Izumi<sup>2)</sup>*

<sup>1)</sup>*The post-graduate Education Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>2)</sup>*Department of Neurology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>3)</sup>*Department of Endocrinology and Metabolism, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

The patient is a 77-year-old woman with a history of diabetes mellitus that was refractory to the medication and dietary restrictions. Four months prior to the admission, she developed a dropped head and ptosis that worsened in the evening. These symptoms were improved by the edrophonium test and the 3 Hz repetitive nerve stimulation testing was positive ; nevertheless, anti-acetylcholine and anti-muscle-specific tyrosine kinase antibodies were negative. Further examination demonstrated sustained hypokalemia and high levels of cortisol and ACTH. Moreover, CRH and high-dose dexamethasone suppression testings were positive and MRI demonstrated pituitary microadenoma. Based on these findings, she was subsequently diagnosed with Cushing's disease. After the resection of the pituitary tumor, ptosis improved with an alleviation of systemic edema, suggesting that it was caused by an eyelid edema. This case uniquely illustrates that Cushing's disease may mimic myasthenia gravis. Differentiation of the two disorders is crucial as treatment with steroids could compromise the interpretation of diagnostic testings for Cushing's disease and might result in a disease exacerbation. In this case, the history of treatment-refractory diabetes mellitus was helpful cue to differentiate the two disorders.

Key words : Cushing's disease, Myasthenia gravis, Dropped head, Ptosis, Eyelid edema

## 症例報告 (第28回若手奨励賞受賞論文)

### ソマトスタチン受容体シンチと経皮静脈サンプリングで責任腫瘍の局在診断が可能であった腫瘍性骨軟化症 (TIO) の一例

鈴木 杏奈<sup>1)</sup>, 浅井 孝仁<sup>2,3)</sup>, 倉橋 清衛<sup>2,4)</sup>, 山上 紘規<sup>2,3)</sup>, 答島 悠貴<sup>2,3)</sup>,  
原 倫世<sup>2,3)</sup>, 三井 由加里<sup>2,3)</sup>, 吉田 守美子<sup>2,5)</sup>, 土岐 俊一<sup>6)</sup>, 遠藤 逸朗<sup>2,7)</sup>,  
安倍 正博<sup>3)</sup>, 福本 誠二<sup>2,8)</sup>

<sup>1)</sup> 徳島大学病院卒後臨床研修センター

<sup>2)</sup> 同 内分泌・代謝内科

<sup>3)</sup> 徳島大学大学院医歯薬学研究部血液・内分泌代謝内科学

<sup>4)</sup> 同 地域呼吸器・血液・代謝内科学

<sup>5)</sup> 四国こどもとおとなの医療センター臨床研究部

<sup>6)</sup> 徳島大学大学院医歯薬学研究部運動機能外科学

<sup>7)</sup> 同 生体機能解析学分野

<sup>8)</sup> 徳島大学藤井節郎記念医科学センター

(令和4年10月31日受付) (令和4年12月23日受理)

患者は57歳の女性。54歳時に両股関節痛を自覚、その後、疼痛が全身におよび四肢の筋力低下も出現したため当科を受診した。尿細管リン再吸収閾値 (TmP/GFR) の低下を伴う低リン血症と骨型 ALP 上昇、血清 fibroblast growth factor 23 (FGF23) 上昇を認めた。多発骨折および著明な骨密度低下も認められた。左母趾基部に2 cm 大、弾性軟の腫瘤を認め、ソマトスタチン受容体シンチで同部への取り込みが認められた。経皮的 FGF23 静脈サンプリングでは、同腫瘤の中核側で FGF23 濃度が最高値を示したため、これが腫瘍性骨軟化症 (TIO) の責任腫瘍であると診断した。腫瘍摘出後、臨床症状や検査所見は速やかに改善した。TIO 責任腫瘍の局在診断はしばしば困難であるが、複数の検査を組み合わせるにより局在診断精度が上昇する可能性がある。また、経皮静脈採血による FGF23 静脈サンプリングは、四肢末梢に存在する TIO 責任腫瘍の同定に有用と考えられた。

はじめに

腫瘍性骨軟化症 (tumor-induced osteomalacia : TIO) は、腫瘍から過剰に産生される線維芽細胞増殖因子23 (fibroblast growth factor 23 : FGF23) の作用により、尿細管におけるリンの再吸収障害や1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度の低下を介して低リン血症性骨軟化症をきたす疾患である<sup>1-3)</sup>。その原因となる腫瘍の大部分は良性で、軟部組織あるいは骨から発生するリン酸塩尿性間葉系腫瘍 (phosphaturic mesenchymal tumor : PMT) であることが多い。TIO は責任腫瘍の摘出により、速やかな血清リンの回復とともに骨痛や筋力低下などが劇的に改善するため、その局在診断が重要である。しかし、責任腫瘍は成長の遅い小さな腫瘍であることが多く、骨内に存在することもまれではないため、しばしば局在診断が困難である<sup>3)</sup>。われわれは、ソマトスタチン受容体シンチおよび簡易的な経皮静脈採血による FGF23 静脈サンプリングを行うことで責任腫瘍を同定し、腫瘍の外科的切除により治癒が得られた TIO の一症例を経験したので

報告する。

### 倫理的配慮

症例報告を行うにあたり、患者に研究の主旨、匿名性の確保、症例発表への協力を辞退できること、その場合も不利益を生じないこと、個人情報の保護を行うこと、研究公表する予定であり、その場合も匿名性を厳守することを口頭と文書で説明し同意を得た。

### 症 例

患者は57歳、女性。生来健康で、発達遅延などを指摘されたことはない。X-3年頃から両股関節痛を自覚していた。X-1年11月に体動時の骨痛が全身に拡がり、四肢の筋力低下も出現したため、近医整形外科を受診した。低リン血症および高ALP血症とともに、骨盤単純X線検査で偽骨折の所見があり、YAM値：腰椎57%、大腿骨47%と骨密度が低下、同時に血清FGF23の上昇もみられたことから、FGF23関連低リン血症性骨軟化症が疑われ、X年2月に当科を紹介受診した。

身体所見では、身長が143 cmと20歳時より17 cm、

X-1年1月から8 cmの短縮があった。脊柱に高度の側弯があり、両股関節および両膝関節の伸展制限と他動により同部の疼痛を認めた。左母趾基部には2 cm大の弾性軟の腫瘤を触知した。徒手筋力検査では三角筋 3/3、上腕二頭筋 4+/4+、上腕三頭筋 4+/4+、腸腰筋 3/3-、大腿四頭筋 4/4-、前脛骨筋 5-/5- と近位筋優位の筋力低下を認めた。

血液・尿検査では尿細管リン再吸収閾値 (TmP/GFR) の低下を伴う低リン血症と低リン血症に不釣り合いな血清1,25(OH)<sub>2</sub>Dの低下、高骨型ALP血症、血清FGF23は146 pg/mLと上昇が認められた(表)。腰椎X線検査では、8年前と比較して腰椎側弯の進行と骨脱灰の増悪を認めた(図1)。胸腹骨盤部造影CTでは、両側肋骨、骨盤骨、仙骨などに多発骨折を認め、一部は偽関節を呈していた(図2)。両側股関節には軟骨下嚢胞や骨破壊像を認めた。撮像範囲に腫瘤性病変や有意なリンパ節腫大は指摘できなかった。ソマトスタチン受容体シンチでは、左足末梢母趾寄りに集積を認め、同部の集積は24時間後に明瞭化し、身体診察で触知した腫瘤が責任腫瘍である可能性が考えられた(図3)。左足部造影MRIを撮像したところ、左母趾の第1趾間部に、1.0×2.3×1.9 cm大の腫瘤性病変を認めた(図4)。腫瘤は境界

表. 入院時検査所見

血算		生化学			
WBC	4,600/ $\mu$ L	AST	15 U/L	TSH	0.811 $\mu$ IU/mL (基準値: 0.61~4.23 $\mu$ IU/mL)
Neut.	74.2%	ALT	9 U/L	遊離 T <sub>4</sub>	0.97 ng/mL (基準値: 0.70~1.25 ng/mL)
Lymph.	19.0%	LDH	199 U/L	PTH-intact	71 pg/mL (基準値: 10-65 pg/mL)
Eosino.	0.7%	ALP	405 U/L	骨型 ALP	118 $\mu$ g/L (基準値: 3.8-22.6 $\mu$ g/L 閉経後)
		$\gamma$ -GT	29 U/L	TRACP-5b	1820 mU/dL (基準値: 250-760 mU/dL 閉経後)
RBC	357×10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	CK	55 U/L	25(OH)D	6.8 ng/mL (基準値: 30 ng/mL 以上)
Hb	11.7 g/dL	Alb	4.0 g/dL	1,25(OH) <sub>2</sub> D	20.8 pg/mL (基準値: 20-60 pg/mL)
MCV	101.8 fL	BUN	19.0 mg/dL	FGF23	171.0 pg/mL (基準値: 30 pg/mL 未満)
Plt	384×10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	Cr	0.44 mg/dL		
		Na	141 mmol/L	<u>リン関連検査</u>	
		K	4.0 mmol/L	%TRP	84.3%
		Cl	105 mmol/L	TmP/GFR	1.43 mg/dL
		補正Ca	8.7 mg/dL		
		IP	1.8 mg/dL		
		Mg	2.0 mg/dL		
		血糖	105 mg/dL		



図1. 腰椎 X線 左：X-8年 右：X年2月  
骨脱灰の悪化と側弯の増悪が認められる。

明瞭，表面やや不整，内部信号は均一であった。T2強調画像で筋肉と等～高信号，T1強調画像で等信号を呈し，ガドリニウム造影では腫瘍全体に強い造影効果を認め，FGF23産生腫瘍に矛盾しない所見であった。

以上より，左母趾基部の腫瘍が責任腫瘍の可能性が高いと考え，大腿静脈穿刺からのカテーテル採血では病変部位および近傍の静脈サンプリングは困難と判断されたため，両下肢3ヵ所ずつからの簡易的な経皮静脈採血による FGF23静脈サンプリングを行った（図5）。右側下肢の FGF23濃度は270 pg/mL 前後であったが，左側の足背静脈・膝窩静脈・大腿静脈の FGF23濃度はそれぞれ1170, 925, 326 pg/mL であった。腫瘍近傍の中枢側静脈で FGF23濃度が最高値を示したことから，左母趾基部の腫瘍が FGF23産生腫瘍と考えられ，当院整形外

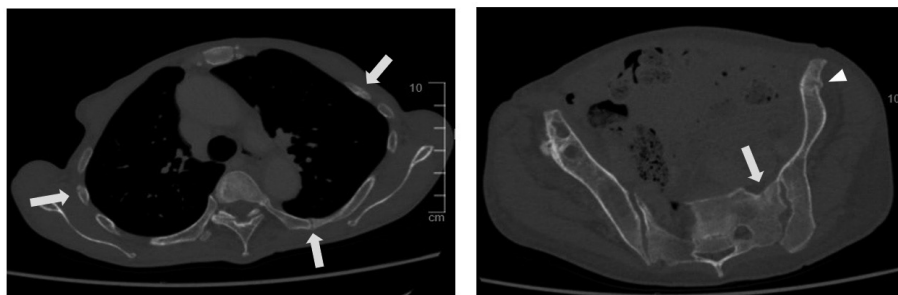


図2. 胸腹部骨盤部 CT  
多発骨折（白矢印）および偽関節（白矢頭）を認める。

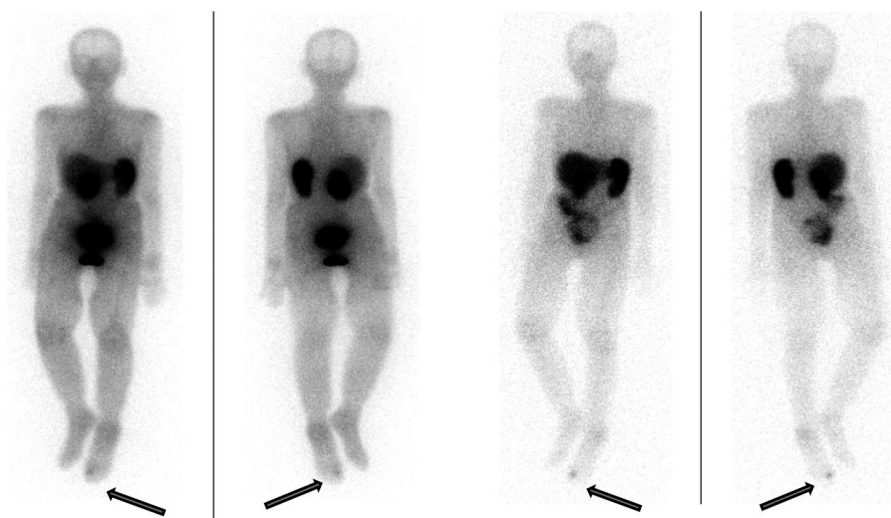


図3. ソマトスタチン受容体シンチ 左：4時間後 右：24時間後  
左足末梢母趾寄りに集積を認め，同部の集積は24時間後に明瞭化した。

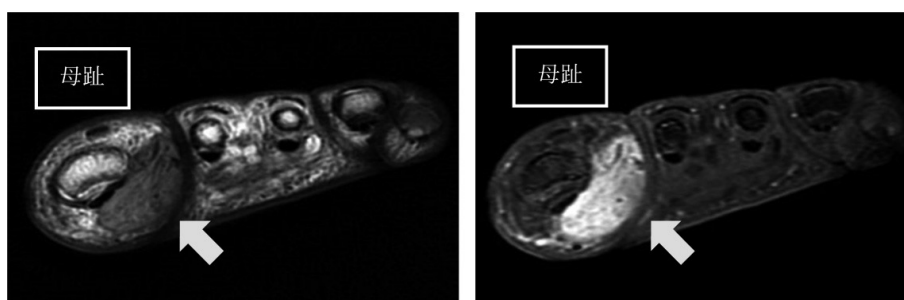


図4. 左足部造影MRI 左：T2WI 右：Gd造影  
左母趾基部の皮下腫瘍（白矢印），腫瘍は境界明瞭，表面やや不整，内部信号は均一である。T2強調画像で筋肉と等から高信号，ガドリニウム造影では腫瘍全体に強い造影効果を認める。

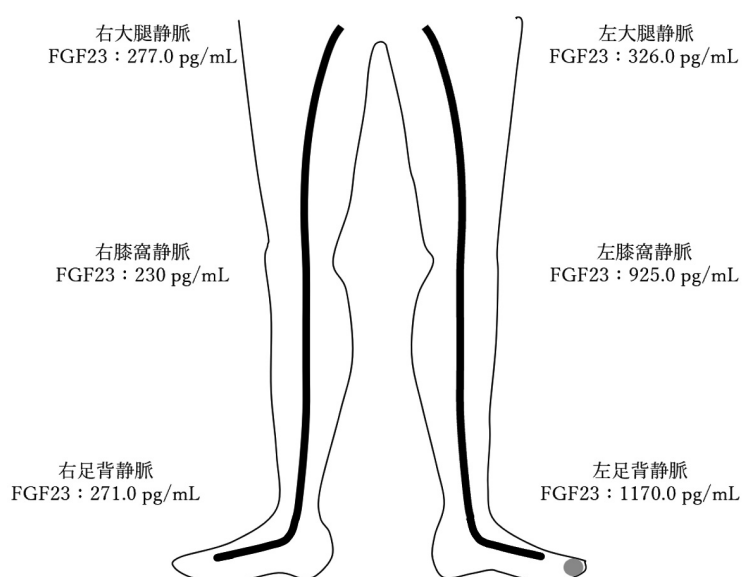


図5. FGF23経皮静脈サンプリング  
灰色楕円は左母趾基部の FGF23産生が疑われる腫瘍である。  
腫瘍近傍の中枢側静脈で FGF23血中濃度が最高値を示した。

科で同部の腫瘍摘出術を行った。摘出標本の病理組織学的検査では，HE 染色で，短紡錘形細胞が増殖し，広範囲な石灰化巣を認め，破骨細胞様多核巨細胞の集簇もみられた（図6）。免疫染色で，CD56・CD99・SSTR2が大部分に陽性，ERGが一部に弱陽性であり，FGF23産生腫瘍として典型的であるリン酸塩尿性間葉系腫瘍（phosphaturic mesenchymal tumor：PMT）の病理像として矛盾しない所見であった（図7）。

腫瘍摘出術翌日には血中 FGF23濃度は感度以下に低下し，血清リン値や TmP/GFR も速やかに正常化した。理学所見も改善がみられ，肩関節痛は術後3日程度，股

関節痛は1ヵ月程度で消失した。また血清リン値の改善に伴い筋力低下も改善し，起立動作や歩行も円滑となった。股関節痛が消失したため，当初追加で行う予定であった人工股関節置換術も不要との判断となり，見送ることとなった。術後6週間でT字杖1本での病棟歩行，階段昇降が可能となり，退院した。

## 考 察

TIO は，腫瘍から過剰に産生される FGF23により慢性的の低リン血症をきたす腫瘍随伴症候群であり，骨痛，



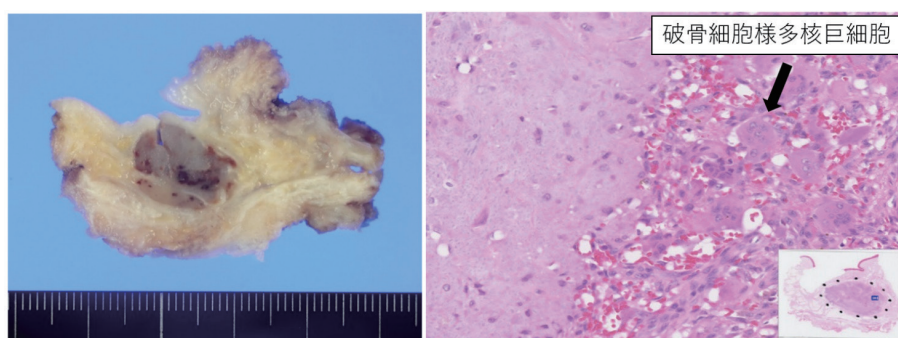


図6. 病理所見（マクロ）と HE 染色  
 肉眼所見：皮下を主座とする18 mm 大の境界明瞭な腫瘍を認め、灰白色～まだらな茶褐色を呈する。  
 HE 染色：短紡錘形細胞が増殖し、広範囲な石灰化巣を認め、破骨細胞様多核巨細胞の集簇もみられる。

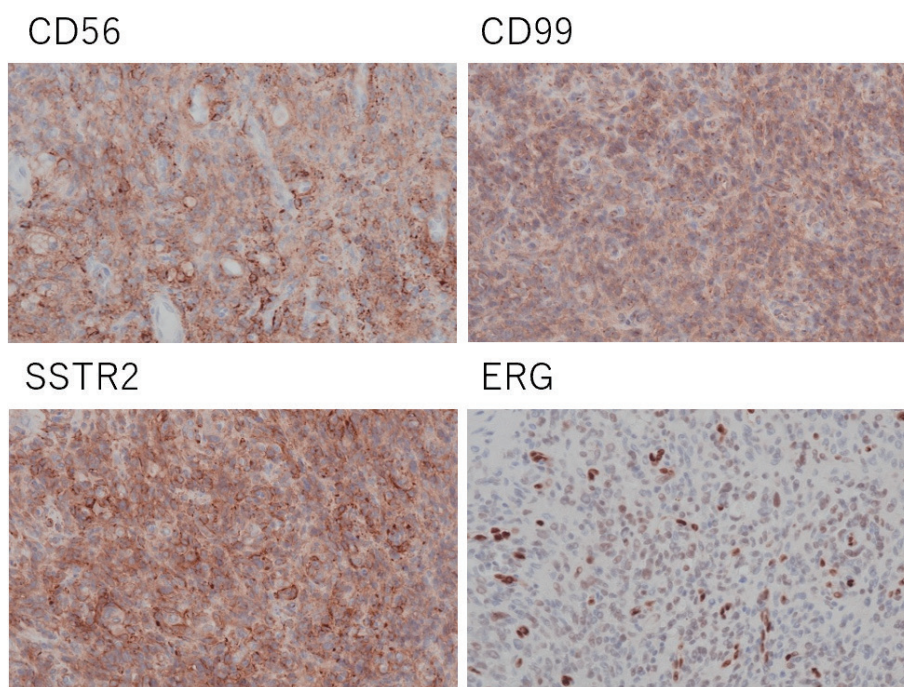


図7. 腫瘍免疫染色  
 CD56・CD99・SSTR2が大部分に陽性、ERG が一部に弱陽性を示していた。

筋力低下、歩行困難、病的骨折などの症状を呈する<sup>3)</sup>。TIO の症状は進行性であり、未治療の場合、重度の筋力低下や骨痛により、寝たきりになる症例もあり、患者の QOL に多大な影響を及ぼす病態である。

責任腫瘍は、下肢 (46.4%) や頭頸部 (25.7%) に多くみられ<sup>4)</sup>、大部分は良性で、軟部組織あるいは骨から発生するリン酸塩尿性間葉系腫瘍 (phosphaturic mesenchymal tumor : PMT) が70~80%を占めるが<sup>4)</sup>、

卵巣癌や前立腺癌などの悪性腫瘍が TIO を惹起することも報告されている<sup>5,6)</sup>。

一般に TIO では腫瘍の完全摘出により臨床症状や ADL の劇的な改善が得られることから<sup>3,4)</sup>、腫瘍の局在を含めた本症の診断が非常に重要である。しかし、病初期には骨粗鬆症や椎間板ヘルニアなどと診断されることも多い<sup>3)</sup>。TIO の発症から診断までの期間は、平均 3.5年であり、2年以内に診断された症例は20%に過ぎ

ず、30%の症例では診断まで5～25年かかっていたとされる<sup>4)</sup>。TIOが疑われた場合でも、責任腫瘍は、成長の遅い小さな腫瘍であることが多く、骨内に存在することもまれではないため、しばしば局在診断が困難である。局在診断にはソマトスタチン受容体シンチ、FDG-PETによるfunctional imaging、全身FGF23静脈サンプリングなどが有用とされている<sup>7)</sup>。しかしながら、ソマトスタチン受容体シンチあるいはFDG-PETによる局在診断の感度および特異度はそれぞれ、0.36/0.80、0.36/0.86とされており、感度は高くない<sup>8)</sup>。近年では<sup>68</sup>Ga-DOTATOCを用いたPET-CTが責任腫瘍の局在診断において感度、特異度ともに最も優れていることが報告されているが、本邦では保険適用がない<sup>9,10)</sup>。

TIOにおける全身FGF23静脈サンプリングでは、X線透視下で大腿静脈から挿入したカテーテルを用いて全身の10～30カ所の主要静脈から採血を行う。同静脈サンプリングに関する研究では、画像検査で疑わしい腫瘍を認めている場合、全身循環と比較して1.6倍をカットオフ値とすると、感度0.87 (95% CI : 0.47-0.99) および特異度0.71 (95% CI : 0.29-0.96) と感度、特異度ともに高く有用であると報告されている<sup>11)</sup>。ただし、カテーテル検査による静脈サンプリングは、出血や塞栓症のような合併症を引き起こしうる侵襲的な手技であることや、本邦では保険適用のない検査であり、実施できる施設に限られる。さらに、大腿静脈穿刺によりカテーテルの挿入を行うため、手や足などの四肢末梢静脈からのカテーテル採血は困難である。

本症例においては、まずソマトスタチン受容体シンチにて左母趾基部の腫瘍が責任病変である可能性が高いと判断した。次に同腫瘍がFGF23産生をしていることを確認するために、両下肢3カ所ずつからの簡易的な経皮静脈採血によるFGF23静脈サンプリングを行い、左足背静脈で最も高いFGF23血中濃度値が得られたことから、同腫瘍が責任腫瘍であると診断できた。このように複数の局在診断検査を組み合わせることにより、TIO責任腫瘍診断の精度は上がるものと考えられる。さらに、本症例のように責任腫瘍が四肢末端に存在する場合には、簡便で侵襲性の低い経皮静脈採血によるFGF23静脈サンプリングがTIO責任腫瘍の同定に有用であると考え

られた。

## 文 献

- 1) Shimada, T., Mizutani, S., Muto, T., Fukumoto, S., *et al.*: Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, **98** : 6500-6505, 2001
- 2) Endo, I., Fukumoto, S., Ozono, K., Namba, N., *et al.*: Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23) -related hypophosphatemic diseases in Japan : prevalence, biochemical data and treatment. *Endocr J.*, **62** : 811-816, 2015
- 3) Feng, J., Jiang, Y., Wang, O., Li, M., *et al.*: The diagnostic dilemma of tumor induced osteomalacia : a retrospective analysis of 144 cases. *Endocr J.*, **64** : 675-683, 2017
- 4) Bosman, A., Palermo, A., Vanderhulst, J., Fukumoto, S., *et al.*: Tumor-Induced Osteomalacia : A Systematic Clinical Review of 895 Cases. *Calcif Tissue Int.*, **111** : 367-379, 2022
- 5) Lin, H. A., Shih, S. R., Tseng, Y. T., Chen, C. H., *et al.*: Ovarian cancer-related hypophosphatemic osteomalacia-a case report. *J Clin Endocrinol Metab.*, **99** : 4403-4407, 2014
- 6) Mak, M. P., da Costa e Silva, V. T., Martin, R. M., Lerario, A. M., *et al.*: Advanced prostate cancer as cause of oncogenic osteomalacia : an underdiagnosed condition. *Support Care Cancer.*, **20** : 2195-2197, 2012
- 7) Chong, W. H., Yavuz, S., Patel, S. M., Chen, C. C., *et al.*: The importance of whole body imaging in tumor-induced osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab.*, **96** : 3599-3600, 2011
- 8) Maouche, D. E., Sadowski, S. M., Papadakis, G. Z., Guthrie, L., *et al.*: <sup>68</sup>Ga-DOTATATE for Tumor Localization in Tumor-Induced Osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab.*, **101** : 3575-3581, 2016
- 9) Breer, S., Brunkhorst, T., Beil, F. T., Peldschus,

- K., *et al.*:  $^{68}\text{Ga}$  DOTA-TATE PET/CT allows tumor localization in patients with tumor-induced osteomalacia but negative  $^{111}\text{In}$ -octreotide SPECT/CT. *Bone.*, **64** : 222-227, 2014
- 10) Zhang, Z., Zhu, Z., Zhong, D., Dang, Y., *et al.*:  $^{68}\text{Ga}$  DOTATATE PET/CT is an Accurate Imaging Modality in the Detection of Culprit Tumors Causing Osteomalacia. *Clin Nucl Med.*, **40** : 642-646, 2015
- 11) Andreopoulou, P., Dumitrescu, C. E., Kelly, M. H., Brillante, B. A., *et al.*: Selective venous catheterization for the localization of phosphaturic mesenchymal tumors. *J Bone Miner Res.*, **26** : 1295-1302, 2011

*Tumor-induced osteomalacia diagnosed by somatostatin receptor scintigraphy and percutaneous venous blood sampling for FGF23 : A case report.*

*Anna Suzuki<sup>1)</sup>, Takahito Asai<sup>2,3)</sup>, Kiyoe Kurahashi<sup>2,4)</sup>, Hiroki Yamagami<sup>2,3)</sup>, Yuki Tojima<sup>2,3)</sup>, Tomoyo Hara<sup>2,3)</sup>, Yukari Mitsui<sup>2,3)</sup>, Sumiko Yoshida<sup>2,5)</sup>, Shunichi Toki<sup>6)</sup>, Itsuro Endo<sup>2,7)</sup>, Masahiro Abe<sup>3)</sup>, and Seiji Fukumoto<sup>2,8)</sup>*

<sup>1)</sup>*The Medical Education Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>2)</sup>*Department of Endocrinology and Metabolism, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>3)</sup>*Department of Hematology, Endocrinology and Metabolism, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

<sup>4)</sup>*Department of Community Medicine for Respiriology, Hematology and Metabolism, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

<sup>5)</sup>*Department of Clinical Research, Shikoku Medical Center for Children and Adults, Kagawa, Japan*

<sup>6)</sup>*Department of Orthopedics, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

<sup>7)</sup>*Department of Bioregulatory Sciences, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

<sup>8)</sup>*Fujii Setsuro Memorial Institute of Medical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan*

## SUMMARY

We report a case of 57-year-old-female with progressive bone pain and proximal dominant muscle weakness. Laboratory test revealed hypophosphatemia with decreased TmP/GFR, high bone-type ALP and elevated levels of FGF23. Radiograph and CT examination revealed multiple fracture with decreased levels of bone mineral density. She also had 2 cm of subcutaneous elastic soft tumor which located on the base of left big toe. Moreover, somatostatin receptor scintigraphy revealed increase uptake in the tumor with high suspicion of the culprit tumor of tumor-induced osteomalacia (TIO). To verify that the tumor generates FGF23, we performed percutaneous venous blood sampling. The FGF23 level in the left dorsal vein of foot was highest those in other veins. These results strongly suggested that the tumor produced FGF23 and was the culprit tumor for the disorder. The patient underwent resection of the tumor. One day after surgery, the serum FGF23 level in a peripheral vein decreased to less than the measurement sensitivity, while serum phosphate improved to normal range. Two months of following surgery, clinical and biochemical examinations confirmed the successful of operation. Although it is sometimes difficult to detect the culprit tumors in TIO cases, a combination of localization studies may improve diagnostic accuracy of the culprit tumors. Furthermore, percutaneous peripheral venous sampling would be clinically useful for cases who have the responsible tumor located on limbs, hands and feet.

Key words : FGF23, tumor-initiated osteomalacia (TIO), percutaneous venous blood sampling



## 学会記事

### 第49回徳島医学会賞及び第28回若手奨励賞受賞者紹介

徳島医学会賞は、医学研究の発展と奨励を目的として、第217回徳島医学会平成10年度夏期学術集会（平成10年8月31日、阿波観光ホテル）から設けられることとなり、初期臨床研修医を対象とした若手奨励賞は第238回徳島医学会平成20年度冬期学術集会（平成20年2月15日、長井記念ホール）から設けられることとなりました。徳島医学会賞は原則として年2回（夏期及び冬期）の学術集会での応募演題の中から最も優れた研究に対して各回ごとに大学関係者から1名、医師会関係者から1名に贈られ、若手奨励賞は原則として応募演題の中から最も優れた研究に対して2名に贈られます。

第49回徳島医学会賞および第28回若手奨励賞は次に記す方々に決定いたしました。受賞者の方々には第266回徳島医学会学術集会（冬期）授与式にて賞状並びに副賞（賞金及び記念品）が授与されます。

#### 徳島医学会賞 （大学関係者）



氏 名：山口真司  
出 身：徳島大学  
所 属：徳島大学脳神経外科

研 究 内 容：卵巣摘出ラットモデルにおける ER $\alpha$  および Sirt1 の低下と NLRP3 の活性と脳動脈瘤破裂の関連

受賞にあたり：

この度は、第49回徳島医学会賞に選考頂き、誠にありがとうございます。選考頂きました先生方、ならびに関係者各位の皆様へ深く御礼を申し上げます。

脳動脈瘤の有病率は人口の約5%であり、破裂によるくも膜下出血を起こすと、半数以上が死亡あるいは重篤な後遺症をきたします。くも膜下出血の頻度は、女性の閉経期に増加することから、エストロゲン欠乏が一つの要因と考えられ、独自のラット脳動脈瘤モデルを用いて

研究を行ってきました。このモデルの破裂好発血管壁では、interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) や matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) の上昇を認めますが、これらの上昇機序は不明でありました。

本研究では Nod-like receptor family pyrin domain containing 3 (NLRP3) インフラマゾームおよび NAD<sup>+</sup> 依存性脱アセチル化酵素遺伝子 sirtuin 1 (Sirt1) に着目し、エストロゲン欠乏によるエストロゲン受容体の低下は、Sirt1 の低下をきたし、NLRP3 の活性化による炎症性反応を誘導し、脳動脈瘤破裂に関与するのではないかと考え、ラット脳動脈瘤モデルとヒト脳血管細胞系を用いて検討を行いました。ラット脳動脈瘤モデルの破裂好発血管において ER $\alpha$  と Sirt1 の低下、NLRP3、IL-1 $\beta$ 、MMP-9 の上昇を認めました。エストロゲン欠乏状態にしたヒト脳血管細胞系においても同様の变化を認めました。これらの変化は、エストラジオールや ER $\alpha$  受容体作用薬の添加により改善され、ER $\beta$  受容体作用薬の添加による影響はありませんでした。ラット脳動脈瘤モデルにエストロゲン受容体モジュレーターである Bazedoxifene を投与すると、ER $\alpha$  と Sirt1 の低下、NLRP3 の上昇は正常化し、くも膜下出血発生抑制による生存期間の有意な改善を認めました。

上記の結果より、エストロゲン欠乏状態のラット脳動脈瘤モデルおよびヒト脳血管細胞系において、ER $\alpha$  と Sirt1 の低下による NLRP3/IL-1 $\beta$ /MMP-9 経路の活性化が、脳動脈瘤破裂に寄与すると考えられました。本研究の知見から、閉経後早期から薬物治療によって ER $\alpha$  を維持することが、脳動脈瘤の破裂予防に寄与する可能性が考えられました。

最後になりましたが、今回の徳島医学会の受賞に際しまして、ご指導賜りました高木康志教授をはじめとする徳島大学脳神経外科のスタッフの皆様へ心より御礼を申し上げます。

#### （医師会関係者）



氏 名：前田悠作  
生年月日：平成2年10月9日  
出身大学：徳島大学医学部医学科  
所 属：徳島県立海部病院内科・総合診療科

研 究 内 容：徳島県立海部病院での ICT を駆使した



### 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療

受賞にあたり：

この度は第49回徳島医学会賞に選考いただき、誠にありがとうございます。御選考いただきました先生方、並びに関係者の皆様に深く御礼申し上げます。

海部病院は病床数110床の地域中核病院です。2022年10月現在、常勤医は12名、このうち内科医は7名ですが、内科医全員が卒後8年目までという非常に若いメンバーで診療に当たっております。感染症や呼吸器内科の専門医は不在ですが、第二種感染症指定医療機関としてCOVID-19流行初期である2020年7月から入院患者を受け入れて参りました。

COVID-19は今でこそ治療法が確立されてきていますが、当初は感染者の約5%が重症化するといわれ、若年で基礎疾患のない患者でも死亡例が報告されておりました。未知の病気に罹患した患者を前に、経験の浅い自分たちに何ができるのか、どこまで治療に踏み込んでよいのか、自問自答を繰り返す日々でした。自身も感染しないかという不安に加え、世間の注目度の高さも相まって、主治医に押しかかるストレスは非常に大きいものでしたが、情報通信技術 (ICT) を駆使することで、なんとかここまで大きなトラブルなく患者の受け入れを行うことができております。

海部病院では、2013年より「海部病院遠隔診療支援システム (K-support)」を導入していました。医療画像と検査データをオンライン上で医師が共有することで、ツイトによるリアルタイムなカンファレンスを行うことができるシステムです。従来は主に救急医療の場面で使用しておりましたが、COVID-19診療にも活用することで、時間外でも検査所見を共有し、オンラインでカンファレンスを行いながら治療方針を決定することができました。

また、県立3病院 (徳島県立中央病院、三好病院、海部病院) で電子カルテを共有し、相互にカルテを閲覧できる体制を構築しておりました。これにより、治療法に悩んだ症例に関しても県立中央病院の呼吸器内科、集中治療科の医師とカルテを供覧しながら治療方針や転院搬送の適否を相談することが可能でした。

今回の報告では、これらのシステムを使った当院の取り組みと診療実績を報告しました。ICTを活用することにより、担当医の負担を軽減しながら、より多くの患者を受け入れ、標準治療を行い、概ね良好な転機を得る

ことができたのではないかと考えています。

最後になりましたが、われわれ若手医師を見守り、COVID-19診療の陣頭指揮をお執りいただいた浦岡秀行院長、影治照喜副院長、そして患者に寄り添い、最前線でケアに当たった看護師をはじめとする病院スタッフに深く感謝申し上げます。また、徳島県庁入院調整本部、保健所をはじめ、御指導・御支援を賜りました各医療機関の諸先生方に、心より御礼申し上げます。

### 若手奨励賞



氏 名：鈴木杏奈  
出身大学：東京女子医科大学  
所 属：徳島大学病院卒後臨床研修センター

研究内容：ソマトスタチン受容体シンチと静脈サンプリングで責任腫瘍の局在診断が可能であった腫瘍性骨軟化症 (TIO) の一例

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第28回若手奨励賞に選考いただき、誠にありがとうございます。選考していただきました先生方、並びに関係者の皆様に深く感謝申し上げます。

今回の症例では、数年前から両股関節痛を自覚し、全身の骨痛の増悪と筋力低下が進行しており、加えて数年単位で10cm以上の身長低下があったため、整形外科を受診されました。そこで、血清リン値を測定し、低リン血症が判明したことから更に FGF23 を測定し、TIO の診断に至りました。その後、原因腫瘍の摘出により骨痛や筋力低下は速やかに改善し、股関節痛は消失したため当初予定されていた人工股関節置換術は不要との判断となりました。しかしながら現状では TIO は疾患の認知度が低く、整形外科などを初診しても、適切に診断されていない症例が多くなっています。東京大学の伊東氏らの研究によると、骨軟化症患者が受診しやすい初診診療科として整形外科、リウマチ内科、神経内科、また誤診断の例として、脊柱管狭窄症、変形性関節症、慢性関節リウマチ、骨粗鬆症などがあったという報告があります。一般的な血液検査では血清リン値を測定する機会が少ないため、診断されてない現状があると考えられますが、TIO と診断されれば、腫瘍摘出により QOL の劇的な改善が見込めます。よって上記のような症状が認めら

れば、一般外来においても、原因検索目的に血清リン値をスクリーニングとして検査し、さらに低リン血症が認められれば、続いてFGF23を測定する意義は大きいと考えられます。今回の症例を通して、関節痛や筋力低下、身長低下の原因疾患として、TIOを鑑別に挙げる重要性を学ぶことができました。

最後になりましたが、このような貴重な経験および発表の機会を与えてくださり、ご指導賜りました徳島大学病院の浅井孝仁先生、倉橋清衛先生をはじめとする先生方にこの場をお借りして心より感謝申し上げます。



氏名：亀井友志  
 生年月日：平成9年8月31日  
 出身大学：徳島大学  
 所属：徳島大学病院卒後臨床研修センター

研究内容：重症筋無力症との鑑別を要したクッシング病の1例

受賞にあたり：

このたびは徳島医学会第28回若手奨励賞に選出いただき、誠にありがとうございます。選考いただきました先生方、並びに関係者の皆様に、深く感謝申し上げます。今回の症例は、重症筋無力症との鑑別を要したクッシング病の症例です。

患者は、食事制限と内服治療を行っても改善に乏しい治療抵抗性の糖尿病を背景に持つ方で、主訴は眼瞼下垂と首下がりでした。神経学的所見で眼瞼下垂と頸部伸筋群筋力低下を認め、当初は重症筋無力症を最も疑いました。塩酸エドロフoniumテストで症状の改善、3Hz反復刺激試験で10%の減衰を認めました。しかし、重症筋無力症の特異的抗体である抗AChR抗体・抗MuSK抗体は陰性でした。特異的抗体陰性のdouble seronegative MGと考え大量免疫グロブリン療法を施行しましたが著明な効果は認められませんでした。ステロイド投与を考慮し二次性糖尿病のスクリーニングを行ったところ、ACTHとコルチゾールの高値を認めました。追加で行った内分泌検査でACTHとコルチゾールの日内変動の消失、デキサメサゾン抑制試験で8mg投与での抑制、CRH負荷試験でACTHピーク値1.5倍以上の上昇を認め、T1強調造影MRIで下垂体左側に結節状の造影欠損像を認めました。以上からクッシング病の診断

に至りました。重症筋無力症の初発症状としては複視や眼瞼下垂、頸部や四肢の筋力低下が多いとされます。しかし、軽度の眼瞼浮腫や近位筋の筋力低下をきたしたクッシング病では、本症例のように眼瞼下垂と首下がりを主訴とする場合も考えられます。

今回の症例を通し、治療抵抗性の糖尿病を背景に持つ患者で、眼瞼下垂や首下がりを訴える場合に内分泌検査が診断の契機となることのあるとの学びを得ることができました。重症筋無力症の治療の一つであるステロイド投与は、クッシング病の診断を困難にし、症状を増悪させるため、これらの鑑別は非常に重要だと考えます。

最後になりましたが、このたび貴重な発表の機会を与えてくださり、ご指導賜りました徳島大学病院の和泉唯信先生、藤田浩司先生、武藤浩平先生、原倫世先生をはじめとする先生方に、この場をお借りして心より感謝申し上げます。

## 学会記事

第265回徳島医学会学術集会（令和4年度夏期）

令和4年7月31日（日）：於 徳島県医師会館

### 教授就任記念講演 1

生殖内分泌に関するこれまでの研究と今後の目標

岩佐 武（徳島大学大学院医歯薬学研究所産科婦人科学分野）

生殖医療の発展は目覚ましく、体外受精-胚移植に代表される高度生殖医療も、現在では一般的な手技として広く実施されている。これらの技術の進歩を支えてきたのは、生殖内分泌学の発展に他ならず、生殖医療に携わるものはこれに関する知識を持ち合わせておく必要がある。また、生殖内分泌学の研究を経験することは、生殖医療を修得する上で大きな役割を果たすと考えられる。

このような考えのもと、我々は生殖内分泌学に関する基礎研究を代々継続してきた。一連の研究によって、1. 生殖機能と栄養代謝・ストレス制御機構の間には相互作用が存在し、これらが協調することで生体全体のバランスを保っていること、2. この相互作用が破綻することで疾患の発症リスクが高まること、3. 出生前後の環境がこれらの作用に長期的な影響を及ぼすことを明らかにした。このような視点から研究を続けることは、生殖関連疾患の病態解明や新たな治療法の確立につながると考えている。また、一連の研究を通して修得した技術や知識は、普段行っている診療の質を高め、最終的には疾患に悩む方々の利益につながると確信している。

本講演では自身が行ってきた研究内容に加え、研究の魅力と意義について述べさせていただく。研究離れが叫ばれる昨今において、若手医師が研究を志す一助となれば幸いである。

### 教授就任記念講演 2

医療安全について

— 培ってきたもの、これから培っていくもの —

池本 哲也（徳島大学病院安全管理部）

横浜市立大学患者取り違え手術・都立墨東病院消毒液静注などの重大な案件が次々と明らかとなり、また、それらの案件に関する糾弾的報道に伴って、近年、医療安全に関する社会からの厳しい目が向けられている。また、同時に、各病院の規範たるべき特定機能病院に生じた事案（群馬大学腹腔鏡下手術による患者連続死亡・東京女子医科大学における小児に対するプロポフォル使用）によって、厚生労働省から、特定機能病院において医療安全を強化し透明性を担保する取り組みが発出され、医療法が改正された（平成30年5月30日）。このことから、移行期間を経たのちの令和2年度から、各特定機能病院には「専従」の医療安全従事者（医師・エフォート80%）を配置せねばならないこととなった。

これまでに、私は、消化器外科医（肝胆膵外科）としての修練を積み、近年は、徳島大学病院において、広く臨床（肝胆膵外科）・研究（再生医療）・教育（学生および後進の指導）に携わってきた。この度、令和2年11月に徳島大学病院・安全管理部・特任教授を、引き続いて令和3年4月に安全管理部長を拝命したが、私に与えられた使命は、「これまで徳島大学病院および関連病院で培ってきた経験を十分に活かし、患者に安全な医療を届けるためのシステムを整えていく」ことであると考えている。ますます高難度化する最先端の医療を我々が遂行していくに当たり、これまで悪い意味でブラックボックスであった領域も迅速に透明化を図り、しっかりとしたシステムを全力で順次構築していくことが、「高度な医療を安全に患者に届けることに繋がり、結果としてその医療に携わる医療従事者も守ることになる」という信念のもと、徳島大学に育てて頂いたご恩返しが少しでも出来ればよいと考えている。ただし、このことが医療を行う上でのブレーキとなってはならないとも考えており、そのバランスをこれから徳島大学病院の医療従事者と十分にコミュニケーションを取りつつ共に培っていく所存である。

### 教授就任記念講演 3

肺および横隔膜保護的な視点からみた新たな人工呼吸戦略

板垣 大雅（徳島大学病院 ER・災害医療診療部）

急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome：ARDS）に対する人工呼吸は、ガス交換能



を改善し呼吸仕事量を軽減させるために必要不可欠な治療手段であるが、人工呼吸そのものが肺傷害を悪化させ、死亡率を増加させることが知られている（人工呼吸器関連肺傷害 ventilator-induced lung injury, VILI）。ここ20年以上にわたり VILI の危険性を最小限にするための研究が数多くなされ、一回換気量の制限、プラトー圧の制限、適切な呼気終末陽圧の使用からなる肺保護戦略が ARDS における最も重要な支持療法とされている。

従来自発呼吸は背側肺の含気を保ちガス交換能を改善することから、できる限り浅鎮静下に自発呼吸を温存することが人工呼吸のセオリーとされてきた。しかし近年、重症 ARDS 患者にみられる過剰な呼吸努力が肺傷害を悪化させることが明らかになり（自発呼吸誘発性肺傷害 patient self-inflicted lung injury, P-SILI）、過剰な呼吸努力の制御が肺保護戦略の重要な要素として認識されるようになった。その結果、筋弛緩薬を用いて自発呼吸を完全に停止させた状態で人工呼吸を行う機会が増えたが、これによって横隔膜は萎縮し、機能不全（ventilator-induced diaphragm dysfunction, VIDD）を発症する危険性が高まる。VIDD は患者転帰に影響を及ぼす重要な問題であるため、肺保護的な視点のみで呼吸努力を抑制することは ARDS 患者の転帰を改善しない可能性があるとの考えから、P-SILI を予防しながら横隔膜萎縮を回避するというコンセプト（lung- and diaphragm-protective ventilation）が提唱されている。主たるアプローチは、自発呼吸努力を確実にモニタリングし、これを適切なレベルに維持することであるが、課題も多い。肺と横隔膜の同時保護という視点からみた新たな人工呼吸戦略の確立に向けた取り組みを、自験例を交えながらお示ししたい。

#### 合同シンポジウム

脳卒中・循環器病を防ぐために

座長 西村 明儒（徳島大学大学院医歯薬学研究  
部法医学分野）

高木 康志（徳島大学大学院医歯薬学研究  
部脳神経外科学分野）

#### 1. 脳卒中と循環器病克服5ヵ年計画

島田 健司（徳島大学病院脳神経外科 講師）

我が国は、国民皆保険制度の下、世界でトップレベルの長寿社会を実現した。団塊世代が後期高齢者に突入する2025年には65歳以上の人口が約30%に、75歳以上の人口が約18%に達し、団塊ジュニアが65歳を迎える2035年には、さらに高齢化率が上昇すると推測されている。一方、長寿社会の実現により、新たな医療問題が顕在化してきている。その第1は平均寿命と健康寿命の乖離であり、第2は人口の高齢化に伴う医療費の増加である。また、脳卒中・循環器病は、後期高齢者の死亡原因の第1位であり、また介護が必要となる主な原因の第1位である。さらに脳卒中・循環器病の医療費は全医療費の20%を占めている。脳卒中・循環器病は今後高齢化に伴いさらに増加することが見込まれており、我が国が超高齢社会に向けた医療改革を考えると、脳卒中・循環器病対策は緊急に取り組まなければならない最も重要な課題である。

以上の点から、団塊ジュニア世代が高齢者となる2035年までの20年間を展望し、我が国の超高齢社会の医療問題を解決するために、「脳卒中と循環器病克服5ヵ年計画」が作成され、2016年度から2020年度にわたる5年間で遂行されてきた。

第一次5ヵ年計画では、脳卒中、心不全及び血管病（急性心筋梗塞、大動脈解離、大動脈瘤破裂、末梢動脈疾患）を重要3疾病と位置付け、「人材育成」、「医療体制の充実」、「登録事業の促進」、「予防・国民への啓発」、「臨床・基礎研究の強化」を5戦略として事業を推進した。この計画の大目標は、1. 脳卒中と循環器病による年齢調整死亡率を5年間で5%、10年間で10%減少させること、2. 計画期間中の5年間で健康寿命を延伸させることの2つである。

この間に、政策面でも脳卒中・循環器病対策の重要性が認識され、「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法」（循環器病対策基本法）が2018年12月に成立し、2019年12月より施行されている。そこで循環器病対策基本法とも連携して、更なる脳卒中と循環器病克服の目標を達成するために、2021年度から2025年度までを計画期間とする第二次「脳卒中と循環器病克服5ヵ年計画」が策定された。

第一次5ヵ年計画の経過と第二次5ヵ年計画の概略について述べる。

#### 2. 徳島県循環器病推進計画の中での急性期脳卒中診療

### の取り組み

兼松 康久, 山口 泉, 石原 学, 曾我部 周,  
宮本 健志, 高麗 雅章, 島田 健司, 黒田 一駿,  
山本 雄貴, 山本 伸昭, 和泉 唯信, 高木 康志  
(徳島大学病院脳卒中センター)

2018年12月, 健康寿命の延伸等を図るための脳卒中, 心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法が施行され, 国は2020年10月に基本的な施策の方向性である「循環器病対策基本計画」を策定, 徳島県はその基本計画をもとに県の実情に応じた「徳島県循環器病推進計画」を策定した。この計画の基本理念は「循環器病の予防から医療・福祉サービスまでシームレスに提供され, 県民一人ひとりがその人らしく暮らせる徳島づくり」である。全体目標として, ①循環器病の予防や治療の促進, リハビリテーションの充実等により, 元気で長生きができる環境等の整備を促進し, 健康寿命を延伸すること, ②脳血管疾患, 心疾患による年齢調整死亡率を減少させることを掲げている。この全体目標の推進を図るため, 県は「徳島県循環器病対策推進協議会」を置き, 具体的目標を立て, その達成状況を把握し, 必要に応じて見直しを行う。

具体的な目標の一つに徳島県の脳卒中急性期患者に対する救急搬送・救急医療体制の確保がある。脳卒中急性期は, 発症後早急に適切な診療を開始する必要があることから, 救急現場から医療機関へ迅速かつ適切に搬送可能な体制構築を進める必要がある。また, 脳卒中の中でも特に脳梗塞は, 組織プラスミノゲン・アクチベータの静脈内投与 (t-PA 療法) や血管内治療 (血栓回収療法) などの治療が, 可能な限り迅速に行われる必要がある。日本脳卒中学会では, t-PA による治療を24時間365日可能な施設を「一次脳卒中センター」と認定しており, 今後は「血栓回収脳卒中センター」の整備が進められている。このように脳卒中急性期患者においては, t-PA 療法および血栓回収療法を行える医療機関が限られているため, 広域な医療連携体制の構築による迅速な救急搬送体制を確保していく必要がある。

徳島県において血栓回収脳卒中センターの基準を満たす施設は, 徳島大学病院脳卒中センターと徳島赤十字病院の2施設のみである。徳島県全域から血栓回収療法が必要な患者が迅速かつ適切にこの2施設に搬送されるためには, 各救急医療機関への周知と, 救急救命士による病院前脳卒中スケールによる評価の導入が不可欠であ

る。徳島大学病院脳卒中センターは徳島市消防局と協力し, 2022年1月からスマートフォンを用いた病院前脳卒中スケール (FAST-ED Tokushima) を導入し, 血栓回収療法が必要と考えられる救急患者を迅速に徳島大学病院脳卒中センターに受け入れることができるよう取り組んでいる。今回その取り組みに関する成果と問題点を報告し, 今後の方向性を示す。

### 3. 脳梗塞急性期治療

山本 伸昭 (徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学分野 特任講師)

近年, 脳卒中は年間約30万人が発症し, 有病者数では300万人ほどと推定されており, 介護保険を利用する原因疾患でも認知症と並んで上位を占める疾患である。それに伴い, 脳卒中にかかる医療費も増加の一途をたどっている。発症を予防することが最も重要で, 生活習慣病の予防や治療が重要である。しかし, 日本社会の高齢化に伴い心房細動の有病者数が増加し, 心原性脳梗塞患者が増加していることも問題となっている。心原性脳梗塞では, ノックダウン型の脳梗塞発症形式を呈し, 突然会話ができなくなったり, 麻痺が出現したりするため, 神経脱落症状が重症となる場合が多い。このような患者は, 一刻も早く治療する必要がある。特に脳主幹動脈閉塞を認める場合にはプラスミノゲンアクチベーター (rt-PA) の投与や血管内治療での血栓回収術が必要である。2005年より本邦でも rt-PA の投与が可能になり, 治療成績の向上は得られたが, 脳主幹動脈が閉塞しているような血栓量が多い場合には, プラスミノゲンアクチベーターの効果は低いことが明らかとなった。一方で, 脳主幹動脈閉塞に対しての血栓回収療法は効果が高いことが近年の臨床研究で明らかとなった。画像診断の進歩や, 血栓回収用デバイスの改善で, 再開通率の向上が得られ, 予後の改善にもつながっているため, その拡充が重要とされている。また, 発症からの長時間経過している患者や脳梗塞巣がすでに広範囲に出ている患者などに対する臨床試験も行われ, その有効性が明らかになりつつある。

血栓回収療法をより早く受けていただくために, 血栓回収センター内では院内整備に取り組んでいる。院内治療のFlowchartを作成し, 教育も行っている。また, それだけではなく, より多くの方に治療の恩恵を受けていただくために, 市民啓発, 救急隊, 近隣施設, 病



院との連携が重要であると考えている。その一例としては、病院前スケールの使用である。脳主幹動脈閉塞が疑われる患者の選択を素早く行い、血栓回収ができる施設へ直接搬送することを可能にする試みである。現在、徳島大学病院では Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination (FAST-ED) scale を用いている。救急隊にタブレット端末を持っていただき、そこから直接 FAST-ED score を脳卒中センターに送っていただくことで、受け入れの可否などの判断がスムーズになり、効率的な搬送が徐々に行われるようになってきている。脳卒中センターではその score によって血栓溶解療法や血栓回収の準備をあらかじめ行うことが可能になり、さらに血栓回収までの時間短縮も可能になってきた。

今後さらに脳卒中患者は増加することが予想され、上述したような取り組みをさらに拡大していきたいと考えている。

#### 4. 心不全診療の現状と今後の地域連携

門田 宗之 (徳島大学病院循環器内科 特任助教)

「心不全」とは、「なんらかの心臓機能障害、すなわち心臓に器質的および/あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し、それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群」、一般向けには「心臓が悪いために息切れやむくみが起こり、だんだん悪くなり、生命を縮める病気」と定義されます。この心不全に対する診療は、基礎・臨床研究の積み重ねにより病態解明が進んだ1990年代以降、特に大きな進歩を遂げてきました。また疾患概念や治療法の変化に伴い、心不全診療に関する国内外のガイドラインが複数回にわたり改訂されています。2017年の国内ガイドラインには、左室の収縮能 (left ventricular ejection fraction ; LVEF) によって収縮能の低下した心不全 (HFrEF)、収縮能の保たれた心不全 (HFpEF) に区別して治療を選択するアルゴリズムが新たに作成されました。また食事・運動などの生活習慣の管理に加えて、心不全の危険因子に対する適切な治療、無症候性心不全例に対する投薬など多方面からの介入により、心不全の発症・進行 (増悪) が予防できるという心不全予防の項目も新たに設定されました。そして薬物治療に関しても、特に HFrEF 患者に対しては2000年代までに ACE 阻害薬、 $\beta$  遮断薬、ミネラルコルチコイド受容

体拮抗薬 (MRA) の予後改善効果が確立されましたが、新たに2010年以降には HCN チャネル遮断薬であるイバブラジン、アンギオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬 (ARNI) であるサクビトリルバルサルタン、SGLT2 阻害薬であるダパグリフロジンやエンパグリフロジンなど新規作用機序を有する薬剤を用いたランダム化比較試験において、HFrEF 患者の予後を改善する結果が示されています。

このような心不全治療を含めた循環器診療の発展や社会の高齢化などを背景に、我々は“心不全パンデミック”と称される心不全患者の急激な増加に直面しています。これに伴い心不全は今や common disease へと変遷し、既に循環器内科以外の内科医、特にかかりつけ医である実地医家の先生方が関わることも多くなってきました。しかしながら、上述の新規治療薬や非薬物治療の発展などにより診療の専門性が向上したこと、また介護者の負担増加といった社会的問題の顕在化など、心不全における地域連携には新たな課題が明らかになってきています。増加する心不全は急性期の循環器医療を圧迫するとともに、併存する疾患や長期の安静のために ADL が著しく損なわれ、施設での長期療養をやむなくしています。入退院を繰り返す患者さんをできるだけ早期に退院させ、かつ自宅での療養を長期間可能にするため、急性期病院と回復期病院、そして診療所間の連携をさらに深め、地域社会全体で心不全管理を行っていきたいと考えています。

#### 5. 被災地における突然死について

西村 明儒 (徳島大学大学院医歯薬学研究部法医学分野)

最近では、南海トラフ地震が今後30年の間に発生する確率が75%以上と言われている。歴史的に徳島県南部に多大な被害をもたらしている南海地震は、同じく南海トラフ地震である東海地震や東南海地震と連動しながら、1099年、1361年、1498年、1605年、1707年、1854年、1946年に発生の記録が残されている。巨大地震では、地震動や津波による発災初期の人的被害を生ずるとともに、被災生活中にも震災関連死と呼ばれる人的被害を生じている。2011年の東日本大震災では、10年以上、関連死が認められている。

ここでは、阪神・淡路大震災前後の神戸市における異

状死体の死因構造の変化から、災害関連死について調査を行なった結果について報告する。

兵庫県監察医が死体検案を行なった西区および北区を除く神戸市内の異状死体に関して、死体検案書の記載事項をもとに集計を行ない、震災前5年間ならびに震災後3年間の死因構造の変化を検討した。

震災前5年間に兵庫県監察医が死体検案を行なった異状死体は4,638例であり、その54%にあたる2,495例は解剖を行なった。また、震災後3年間では2,702例の検案に対し、1,872例(69%)の解剖を行なった。震災5年前の平均と震災後の各年次の検案数について $\chi^2$ 検定を行なったところ1995年の“9自殺”においてのみ有意な減少がみられた。疾患について死因の種類と同様に検定を行なったところ1995年の肺炎において有意な増加が認められた。また、循環器系疾患では有意差はなかったが、数値的に増加していたので、肺炎および循環器系疾患の両者について1990年1月から1997年12月までの月毎の変化を追跡した。循環器系疾患の月毎の推移では各年の冬季に若干の増加が見られるが、1995年1月に著明な増加が認められ、1996年、1997年は震災前と同様のパターンを示した。一方、総数の比較で有意差の認められた肺炎では、循環器系疾患と同様に冬季毎の増加がみられ、1995年1月にはそれ以前のピークを上回る増加を示し、3月まで続いている。それ以降は、1997年冬季において1995年と同程度のピークが認められているが、大阪府監察医においては、1995年1月には他の年の冬季と同様であるにもかかわらず、1997年1月には著明なピークを認めている。

大阪府および兵庫県では死体解剖保存法第8条に基づいて、監察医が設置され、1946年より異状死体の検案・解剖による死因調査を行なっている。異状死体は『確実に診断された内因性疾患で死亡したことが明かである死体以外の全ての死体』とするのが妥当とされており、病死であっても医療を受けることなく突然死した者、病院受診歴があっても最終受診から時間を経過した者、その他死因の不明な者全てが対象となり、全死亡者の10~15%が相当している。大規模災害後に詳細な死因調査を行うだけでなく、平時から詳細な死因調査を行って初めて、本報告の様な検討を行うことが出来るようになる。

## ポスターセッション

### 1. 5G・ドコモオープンイノベーションクラウド™を用いた形成外科遠隔診療

美馬 俊介, 安倍 吉郎, 峯田 一秀, 山下雄太郎,  
長坂 信司, 山崎 裕行, 板東 真由, 水口 誠人,  
記本 明静, 百海ひまわり, 井上 拓人, 吉田真理子,  
橋本 一郎 (徳島大学病院形成外科・美容外科)  
影治 照喜 (徳島県立海部病院)

徳島県の形成外科医は県庁所在地の徳島市とその周辺を除いて少なく、徳島市から離れている地域には当講座が医局員を週1回程度派遣している。徳島県立海部病院において、2週間に1回の外来診療と手術を行っているが、皮膚悪性腫瘍、急性創傷、慢性創傷の需要が多く、診療の頻度が不十分な状況にあった。

2021年に入り、徳島県立中央病院がNTTドコモの第5世代(5G)遠隔医療支援システム(ドコモオープンイノベーションクラウド™)を導入し、遠隔診療を本格的にスタートさせた。糖尿病内科の遠隔診療、ライブ通信での内視鏡やエコーの共有などがまず始まり、これに当講座も参加する形で、2021年8月から形成外科の遠隔診療を開始した。

今までの診療に遠隔診療を加えることで、手術や処置を行った1週間後の患者さんの状態を診ることができ、診療の質の向上に繋がった。遠隔診療によって遠方への移動の労力や時間が省かれ、なおかつ、5G・ドコモオープンイノベーションクラウド™によるタイムラグの極めて少ない精細な映像の通信によって、視診が重要である形成外科においても満足のいく診療が行えている。

本発表では、遠隔診療に運用している5G・ドコモオープンイノベーションクラウド™と周辺機器、それらから得られる画像の質について評価し、当講座で行っている形成外科遠隔診療の実際について、さらに将来的な発展についても報告する。

### 2. 卵巣摘出ラットにおけるER $\alpha$ およびSirt1の減少に伴うNLRP3/IL-1 $\beta$ /MMP-9経路の活性化と脳動脈瘤の破裂の関連

山口 真司, 山口 泉, 島田 健司, 多田 恵曜,  
高麗 雅章, 北里 慶子, 兼松 康久, 高木 康志  
(徳島大学大学院医歯薬学研究部脳神経外科学)

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血は、死亡あるいは重篤な後遺症を残すことが多い。今回、エストロゲン欠乏下においてエストロゲン受容体のダウンレギュレーションを介した Sirt1 の減少と NLRP3 の活性が脳動脈瘤破裂を促進するという仮説を検証した。

方法は、10週齢の雌性 SD ラットに脳動脈瘤を誘導し、卵巣摘出 (OVX) の有無でそれぞれ OVX+/HT ラットと OVX-/HT ラットに分けた。また、エストロゲン欠乏状態にしたヒト脳内皮細胞 (HBECs) および平滑筋細胞 (HBSMCs) を用いて検討を行った。

結果は、OVX+/HT ラットでは、脳動脈瘤破裂の頻度が OVX-/HT ラットに比べて有意に高かった。OVX+/HT ラットの破裂好発血管では、ER $\alpha$  と Sirt1 が低下し、NLRP3 や IL-1 $\beta$ , MMP-9 が上昇していた。エストロゲン受容体モジュレーターである bazedoxifene の投与により、これらの蛋白の発現は正常化し、脳動脈瘤破裂のない生存期間が改善された。エストロゲン欠乏下の HBECs および HBSMCs において、ER $\alpha$  および Sirt1 の減少と NLRP3 の上昇は、エストラジオールまたは ER $\alpha$  agonist の投与により相殺された。これらのことより、エストロゲン欠乏下の脳動脈瘤モデルにおいて、ER と Sirt1 の減少が NLRP3 の活性化に寄与し、脳動脈瘤の破裂を促進することが示唆された。

### 3. 宿泊療養施設における新型コロナウイルス経口治療薬の使用経験について

梅井 康宏, 大野 剛, 杉野 祐也, 加村 春香, 藤川 和也, 藤本小百合, 元木 由美 (医療法人平成博愛会博愛記念病院)

【背景】当院は県及び医師会からの依頼を受け、宿泊療養施設の管理を行っている。2021年12月24日にモルヌピラビル (M) が、2022年2月10日にニルマトレルビル/リトナビル (N/R) が特例承認された。

【目的】経口治療薬による症状改善効果について検討する。

【対象】2022年1月8日から2022年4月末に入所した患者。

【方法】経口治療薬の適格条件を満たす患者のうち、投薬群では投与初日と投与5日目、非投薬群では入所初日と入所5日目の COVIREGI-JP の解析に基づく予後予測スコア (スコア) の変化を比較検討した。

【結果】宿泊療養者675人のうち、適格条件を満たしたのは255人 (37.8%)、その内 M 投薬は66人 (9.8%)、N/R 投薬は40人 (5.9%) であった。N/R 群は非投薬群、M 群と比較してスコアを有意に低下させた ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.05$ )。また症状改善に要する日数は発症から N/R 投薬に至る期間が1-2日の方が3-5日と比較して有意に短縮した ( $p < 0.001$ )。

【考察】N/R 投薬は新型コロナウイルス感染症の重症化を予防し、早期投与により症状改善に要する期間が短縮することが示唆された。医療資源が限られた宿泊療養施設において経口治療薬はキードラックとなるため、迅速に対象患者を選定し、早期に投薬を開始することが重要である。

### 4. JCS300で来院し、良好な経過をたどった若年性脳梗塞の1例

手島奈津美, 倉敷 佳孝, 依田 啓司 (徳島県立三好病院脳神経外科)  
内藤 仁美 (徳島県立中央病院呼吸器内科)

症例は48歳男性。既往歴に高血圧と睡眠時無呼吸症候群があり、耳鼻科で手術歴がある。起床時意識障害があり、JCS300、瞳孔両側縮瞳、いびき様呼吸の状態で搬送された。頭部 CT では椎骨脳底動脈が高吸収であり、頭部 MRI では両側小脳に新規梗塞巣を認めたが、MRA は主幹動脈の描出良好であり、脳底動脈閉塞後、再開通したと判断した。急性心不全、心原性ショックを併発しており、補助循環下での管理を要した。徐々に心機能は回復し、それに伴い意識レベルも改善し、3日後には抜管した。その後、連日夜間の酸素化低下、二酸化炭素の貯留があり、呼吸器内科コンサルト行ったところ、重症の睡眠時無呼吸症候群と診断された。発症6日目に MRI 再検したところ、小脳だけでなく、両側扁桃にも DWI 高信号があり、低酸素虚血性脳症の所見であった。睡眠時無呼吸症候群が脳血管障害に強く結びついた症例報告は少なく、若干の文献的考察を加え報告する。

### 5. 外傷性脳内微小出血模倣モデルマウスでの認知症関連蛋白の蓄積と制御方法の検討

鹿草 宏, 原 慶次郎, 中島 公平, 北里 慶子, 兼松 康久, 高木 康志 (徳島大学脳神経外科)



背景:外傷に伴う脳内微小出血は, amyloid- $\beta$  ( $A\beta$ ) や Tau 蛋白など認知症蛋白の蓄積に関係すると報告されているが, 必ずしも蓄積機序が同一ではないとも考えられている。そこで外傷性脳内微小出血模倣モデルを作成し, 損傷部位の炎症反応と認知症蛋白蓄積が関係すると仮定し, 各認知症蛋白蓄積の局在と制御法について検討した。

方法: 6週齢の C57BL/6J 系雄性マウスを用い, 右前頭葉に自己血を注入し外傷性微小出血模倣モデルを作製。注入部位の損傷及び炎症変化と認知症蛋白蓄積との関連を免疫組織学的に解析し, 抗炎症性マクロファージ賦活化物質による蓄積抑制も検討した。

結果: 血液注入後急性期に炎症細胞は強く発現し,  $A\beta$  の発現増加も損傷部位周辺に認め炎症反応との関係が示唆された。一方, Tau 蛋白蓄積は慢性期にかけて血腫周囲での増加が観察され, 血腫による影響が考えられた。また亜急性期の抗炎症性 CD163<sup>+</sup>細胞の発現維持による  $A\beta$  の貪食作用が観察され, CD163<sup>+</sup>細胞賦活化物質を投与したマウスでは, 炎症細胞の減少と共に  $A\beta$  の沈着減少を認め,  $A\beta$  発現と炎症反応との関連が示唆された。Tau 蛋白沈着には影響を認めなかった。

考察・結論: 外傷後の脳内微小出血は, 早期に炎症反応を誘導すると共に  $A\beta$  蓄積の要因になる可能性が推察された。一方,  $A\beta$  と異なる特徴を示した Tau 蛋白に関しては, 更なる研究を行う事で蓄積機序や制御方法を明らかにし, 総合的な認知症治療法の確立に向けて検討する予定である。

## 6. 小開頭内視鏡下血腫除去術が有用であった亜急性硬膜下血腫の1例

榎本 紀哉, 松崎 和仁, 高麗 雅章, 宮本 健志, 花岡 真実, 佐藤 浩一 (徳島赤十字病院脳神経外科)  
仁木 均 (同 脳神経内科)

【背景】硬膜下血腫は受傷後4日から20日を亜急性期と分類し, 保存的に加療した急性硬膜下血腫が亜急性期に増悪し手術を要することがある。術式としては開頭術や穿頭術が通常行われているが, 今回我々は小開頭内視鏡下手術が有用であった症例を経験したので報告する。

【症例】94歳, 女性。認知症のため施設入所中。既往に深部静脈血栓症があり, エドキサバン内服中。X日, 転倒し左側頭部を打撲したが, 無症状のため経過観察と

なった。X+3日, 意識障害が出現し当院へ搬送された。来院時 JCS II-10, 四肢に麻痺なし, 全失語の状態であった。頭部 CT では最大厚16mm の左硬膜下血腫を認めたが, 脳幹圧迫所見は軽微なため保存的加療を行った。X+4日より全身性の痙攣発作が頻発し薬剤治療に抵抗性であったため, X+5日に小開頭内視鏡下血腫除去術を施行した。局所麻酔下に7cmの線状皮膚切開で4.0×3.7cmの小開頭を行った。硬膜下には被膜を有する凝血塊があり, 吸引除去中に脳皮質動脈から出血を認めたため, バイポーラ鑷子による凝固止血を行った。硬膜下血腫は全摘出され, 術後再出血はなかった。術後症状は著明に改善し, X+20日に施設退院となった。

【考察】本症例のように亜急性硬膜下血腫では脳皮質動脈から出血を認めることがある。低侵襲で確実な止血を行える小開頭内視鏡下手術は, 亜急性硬膜下血腫に対して有用な術式であると思われる。

## 7. コロナ後遺症外来の現状

大串 文隆, 元木 由美, 加村 春香, 富村 宏之, 大野 剛資, 梅井 康宏, 藤原 美恵, 藤川 和也, 藤本小百合, 武久 洋三 (博愛記念病院)

はじめに: コロナ患者の発症時の症状は発熱, 呼吸器症状, 倦怠感など多彩であるが患者によっては COVID-19 の症状の遷延や, 新たに症状が出現することがあり罹患後症状と呼ばれ問題となっている。現在のところこれらの症状と COVID-19 との因果関係は不明であるが症状によっては社会復帰が困難となることもある。

目的・方法: 当院は2021年7月にコロナ後遺症外来を開設し診療を行ってきた。後遺症患者の現状把握する目的で今回我々が経験した症例について年齢, 症状等の検討を行った。2021年7月から2022年5月31日までに受診した患者223名を対象とした。症状は訴えたすべてを解析に加えた。

結果: 223名の性別は男性114名, 女性109名で大きな差は見られなかった。年齢は9歳から94歳(平均41歳)で60歳以上が30名, 未満が193名で60歳未満が80%以上を占めていた。症状は咳嗽(75%)喀痰(24%)咽頭痛(28%)倦怠感(20%)嗅覚味覚異常(17%)などが多く記憶力低下や意欲低下は4.5%にみられた。その他脱毛, 痙攣, 関節痛, 胸痛などもみられた。ワクチン未接種者は数名で大部分が接種をされていた。

結語：オミクロン株ではコロナに感染しても軽症が多いといわれているが罹患後症状によっては日常生活に支障をきたすこともあり感染しないことが重要で、感染予防対策は継続して実施すべきである。

#### 8. UV-LED irradiation reduces the infectivity of herpes simplex virus type 1 by targeting different viral components depending on the peak wavelength

Bui Thi Kim Ngan, 馬渡 一諭, 福島 志帆, 上番増 喬, 下畑 隆明, 高橋 章 (徳島大学大学院医歯薬学研究部予防環境栄養学分野)

榎本 崇宏, 芥川 正武, 木内 陽介 (同 社会産業理工学研究部理工学域電気電子系電気電子システム分野)

下畑 隆明 (福井県立大学海洋生物資源学部海洋生物資源学科)

Herpes simplex virus type 1 (HSV-1) is an enveloped virus that mainly infects humans. Given its high global prevalence, disinfection is critical for reducing the risk of infection. Ultraviolet-light-emitting diodes (UV-LEDs) are eco-friendly irradiating modules with different peak wavelengths, but the molecules degraded by UV-LED irradiation have not been clarified. To identify the target viral molecules of UV-LEDs, we exposed HSV-1 suspensions to UV-LED irradiation at wavelengths of 260-, 280-, 310-, and 365-nm and measured viral DNA, protein, and lipid damage and infectivity in host cells. All UV-LEDs substantially reduced by inhibiting host cell transcription, but 260- and 280-nm UV-LEDs had significantly stronger virucidal efficiency than 310- and 365-nm UV-LEDs. Meanwhile, 260- and 280-nm UV-LEDs induced the formation of viral DNA photoproducts and the degradation of viral proteins and some phosphoglycerolipid species. Unlike 260- and 280-nm UV-LEDs, 310- and 365-nm UV-LEDs decreased the viral protein levels, but they did not drastically change the levels of viral DNA photoproducts and lipophilic metabolites. These results suggest that UV-LEDs reduce the infectivity of HSV-1 by targeting different viral molecules based on the peak wavelength.

These findings could facilitate the optimization of UV-LED irradiation for viral inactivation.

#### 9. 急性期脳卒中患者におけるロボットスーツ HAL の即時効果についての検討

松田 拓, 鹿草 宏, 山口 泉, 曾我部 周, 島田 健司, 兼松 康久, 高木 康志 (徳島大学病院脳神経外科)

松田 拓, 近藤 心, 佐藤 紀, 梅村 公子, 松浦 哲也 (同 リハビリテーション部)

【緒言】急性期脳卒中患者では, Hybrid Assistive Limb (HAL) を用いた歩行訓練直後に歩行のしやすさを訴えることをよく経験する。これを HAL の即時効果と呼んでいるが, その報告は少ない。本研究は急性期脳卒中患者の HAL の即時効果について検討することを目的とする。

【方法】当院に搬送された急性期脳卒中患者 4 名に対し, 前向きに HAL を用いたリハビリテーション (以下, HAL リハビリテーション), 従来のリハビリテーション (以下, 従来リハビリテーション) の直前直後に各々 10m 最大歩行時間と歩数を計測し, これらの変化を検討した。次に, 歩行速度と歩行率を算出し, リハビリテーション直前の歩行速度が  $0.4\text{m/sec}$  以下において, HAL リハビリテーションと従来リハビリテーションの間で直後の変化率の差を検討した。また, リハビリテーション直前の歩行率とその直後の変化率の関係を検討した。

【結果】HAL リハビリテーションでは, 10m 最大歩行時間の有意な短縮, 歩数の減少を認めた。また, リハビリテーション直前の歩行速度が  $0.4\text{m/sec}$  以下では, HAL リハビリテーションの方が優位に歩行速度の改善率が高かった。HAL リハビリテーション直前の歩行率とその直後の変化率は有意な負の相関関係を認めた。

【考察】急性期脳卒中患者において, HAL リハビリテーション直後に歩行速度が上昇しており, HAL の即時効果の影響と考えられた。また, リハビリテーション前の歩行速度や歩行率が HAL の適応の指標として利用できる可能性が示唆された。

#### 10. 脳静脈洞血栓症に対して経皮的血栓回収術を行った 3 例



黒田 一駿, 山本 雄貴, 山本 伸昭, 和泉 唯信  
(徳島大学脳神経内科)

山口 泉, 島田 健司, 兼松 康久, 高木 康志 (同  
脳神経外科)

宮本 健志 (徳島赤十字病院脳神経外科)

【症例1】65歳女性, 脊髄小脳変性症の既往があり転倒することが多かった。意識障害・痙攣発作で搬送され、頭部CTで右頭頂葉に皮質下出血を認め保存的加療を行った。入院後意識状態は改善したが再度悪化し、頭部MRIで両側慢性硬膜下血腫を認め、MRVで上矢状静脈洞前方の描出が不良であった。同日血行再建を行う方針とし多量の血栓を回収した。その後脊髄MRIでL4に髄液漏出を認め硬膜外自家血注入療法を行った。意識状態の改善を認め第43病日に転院した。

【症例2】49歳男性, 膜性腎症でPSL20mgを内服していた。3週間前より頭痛があり、痙攣発作で搬送された。頭部CTでわずかなSAHを認め降圧を開始した。入院日に不穏及び痙攣発作の再燃を認め、頭部CT再検し左側頭葉皮質下出血を認めた。DSAで左横静脈洞内に血栓像を認め、血行再建で多量の血栓を回収した。感覚性失語を認めたが徐々に改善し第19病日に転院した。

【症例3】33歳女性, 2ヶ月前より頭痛があり近医産婦人科でピルを処方されていた。頭痛及び嘔吐を認め搬送された。MRVで静脈洞交会から右横静脈洞及び左S状静脈洞の描出が不良であった。同日血行再建を行う方針とし多量の血栓を回収した。術後症状の改善を認め、血液検査でアンチトロンビンⅢの活性低下を認め補充を行った。第14病日に自宅退院した。

【結語】脳静脈洞血栓症に対しても安全に血行再建を施行することが可能であり、症状の改善も期待できる。

#### 11. 交通事故受傷から約3日後に死亡した遅発性S状結腸穿孔の1剖検例

伊藤明日香, 倉田 浩充, 主田 英之, 徳永 逸夫,  
梅本ひとみ, 井関 博文, 西村 明儒 (徳島大学大学  
院医歯薬学研究所医科学部門社会医学系法医学分野)  
倉田 浩充, 井関 博文 (中洲八木病院)  
梅本ひとみ (徳島大学医学部解剖教育支援室)

症例は80歳代の男性, 既往歴は肝臓癌。乗用車を運転中、電柱に衝突し救急搬送された。CTにてS状結腸周

囲の高吸収域と腹水貯留がみられたが、造影で動脈性の出血を示す所見はみられなかった。経過観察入院中の症状の訴えは乏しく、事故から2日後に退院した。その翌日自宅で死亡しているのを発見され、死因究明のため法医学解剖を行った。解剖所見：前胸部中央から左側胸部にかけて、下腹部にほぼ水平方向に帯状の皮下出血がみられる。腹腔内に暗赤褐色混濁液を約710g容れる。S状結腸に約1.4×1.0cm大の穿孔がみられ、穿孔部周囲の粘膜面には赤褐色の変色がみられる。

死因は腹部打撲によるS状結腸穿孔に基づく汎発性腹膜炎と考えた。受傷後48時間程度の無症状期を有したのちに穿孔にいたった場合は遅発性穿孔とされており、本症例も事故後約2日間は症状が乏しく、退院後に死亡したことから腹部鈍的外傷後の遅発性穿孔に相当すると考えた。その機序は腸管壁、腸間膜の挫滅や断裂に伴う血行障害による虚血性変化といわれている。本症例下腹部の皮下出血はシートベルト痕と考えられ、受傷時にはシートベルトの圧迫により腸間膜を損傷し、後に血流障害による腸管穿孔をきたしたと考えられた。外表にシートベルト痕がみられる症例では特に腸管損傷の発症リスクが高いことが指摘されており、慎重な経過観察を要すると考えられた。

#### 12. 低Na血症を合併した抗LGI1抗体陽性辺縁系脳炎の一例

松下 知樹, 笠井 嘉人, 新家 崇義, 原田 雅史 (徳島大学病院放射線診断科)  
武藤 浩平, 土師正太郎, 和泉 唯信 (同 脳神経内科)

【症例】60歳台女性。【現病歴】X年12月末頃より亜急性に食欲減退、記憶力障害、異常行動などを生じて約2ヶ月後に紹介元を受診し、頭部MRIで右側頭葉内側のFLAIR高信号域を指摘されて当院脳神経内科に紹介入院した。【経過】血清抗leucine-rich glioma-inactivated 1 protein (LGI1)抗体陽性であったことから抗LGI1抗体陽性辺縁系脳炎と診断された。ステロイドパルスと免疫グロブリン静注療法によって症状や画像所見は改善し、約1ヶ月後に退院した。また、低Na血症を合併しており、原疾患の治療に伴って改善傾向を認めた。退院から約2週間後に再発したためステロイドパルスを再施行し、再発予防としてステロイドや免疫抑制薬の内服を継続している。【考察】低Na血症の合併

頻度が高く、治療反応性は良好だがしばしば再発がみられる本疾患の特徴に合致した症例を経験した。画像上はMRIで典型的な側頭葉内側の異常信号がみられた。近年様々な自己抗体が同定され、疾患概念が確立してきている自己免疫性辺縁系脳炎の一例として報告する。再発を反復して認知機能低下をきたすとの報告もあり、今後の経過にも注意を要すると考えられる。

### 13. 当科における好酸球性副鼻腔炎に対する dupilumab の治療効果の検討

石谷 圭佑, 神村盛一郎, 金村 亮, 福田 潤弥, 近藤 英司, 東 貴弘, 佐藤 豪, 北村 嘉章, 武田 憲昭 (徳島大学大学院医歯薬学研究部耳鼻咽喉科学)

好酸球性副鼻腔炎は嗅覚障害や鼻閉、粘調な鼻漏といった自覚症状を呈し、両側鼻内の多発性の鼻茸や篩骨洞を主とした炎症を認める慢性副鼻腔炎である。末梢血好酸球が増加し、鼻茸には好酸球の浸潤を認め、気管支喘息やアスピリン不耐症を合併することが多い、などの特徴を持つ。細菌性の慢性副鼻腔炎とは病態が異なり、マクロライド療法に抵抗性であり、手術を行っても高率に再発する。また、ステロイドの内服が著効するが、中止すると再発する難治性の疾患である。

しかし、従来の治療に抵抗性の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対し、2020年3月より dupilumab が保険適応となった。好酸球性副鼻腔炎は Type 2 炎症疾患であり、その病態には IL-4/IL-13 が重要な役割を担っている。dupilumab は IL-4/IL-13 によるシグナル伝達を阻害して Type 2 炎症反応を抑える生物学的製剤である。

dupilumab が保険適応となって2年以上経過し、当科でも dupilumab を投与する好酸球性副鼻腔炎例が増加しており、その治療効果を検討した。dupilumab を投与した20例について、dupilumab 投与前と投与開始後の内視鏡検査による鼻茸スコア、副鼻腔のCT検査による Lund-Mackay スコア、自覚症状を評価する鼻副鼻腔スコアを比較した。投与開始後はいずれのスコアも有意に改善を認め、好酸球性副鼻腔炎に対する dupilumab の有効性が示された。

### 14. 鼓膜切開に伴う高位頸静脈球損傷により静脈空気塞

栓症を起こした一例

蔭山 彩人, 亘 雄也, 田村 哲也, 新野 清人 (徳島県立中央病院脳神経外科)

症例は80歳の女性。1ヶ月前からの右耳鳴を主訴に近医耳鼻咽喉科を受診し、右滲出性中耳炎と診断され、右鼓膜切開術を施行された。切開時には明らかな出血を認めなかったが耳管からの送気を行った際に静脈性出血を認め、直後から意識が低下し救急要請された。当院到着時は昏睡、酸素投与下で SpO<sub>2</sub> 99%であった。意識障害による上気道閉塞の可能性があったため挿管下に全身検索を行った。頭部CTで両側前頭葉に脳溝に沿った気泡と海綿静脈洞内にも気泡を認めた。右鼓室内には高位頸静脈球を認めた。体幹部の造影CTでは明らかな異常所見を認めなかった。頭部MRIでは拡散強調像で気泡の部位に一致した両側前頭葉皮質に信号変化を認めた。MRAでは主幹動脈の描出は保たれ、MRVでは左横静脈洞は低形成で右横静脈洞からS状静脈洞、頸静脈球、内頸静脈の描出は保たれていた。静脈空気塞栓症と診断し、鎮静管理下に輸液療法を中心とした全身管理を行った。第2病日に施行した頭部CTでは海綿静脈洞内に一部空気の残存を認めたが皮質静脈内の空気は消失していた。意識障害は残存し現在も治療継続を行っている。

高位頸静脈球は耳鼻咽喉科領域において比較的良好にみられる解剖学的破格であるが、その損傷による静脈空気塞栓症の報告は少なく、非常に稀な合併症である。今回、当院で経験した高位頸静脈球損傷による静脈空気塞栓症に関して、若干の文献的考察を加えて報告する。

### 15. 3次元ビデオによる小児の転倒の動作解析

井関 博文, 倉田 浩充, 主田 英之, 伊藤明日香, 徳永 逸夫, 梅本ひとみ, 西村 明儒 (徳島大学大学院医歯薬学研究部法医学分野)

井関 博文, 倉田 浩充 (中洲八木病院リハビリテーション部)

【緒言】本研究は3次元ビデオを使用し、小児の日常生活で生じる偶発的な転倒について動作解析を行い、転倒方向や運動学的特徴を知ることで小児の転倒による外傷の発生機序を考える上での基礎データとすることを目的とする。

【対象および方法】発達障害のない自立歩行が可能な

小児5例を対象とした。動画の撮影はRGB平面ビデオに赤外線深度情報を同時に得られるMicrosoft社のKINECTを2台使用した。キャプチャーエリアで生じた転倒について、動作分析ソフトにより股関節・膝関節の運動角速度・加速度、および重心点の位置情報を数値に変換し解析した。

【結果】 バランスを崩した直後の重心点から規定した転倒方向は、前方7例、後方13例であった。転倒の挙動はいずれも膝関節屈曲方向の角速度が大きく、臀部もしくは膝から床に接地した。頭部が衝突する例はなかった。

【考察】 全例がバランスを崩した直後に膝関節が屈曲し、素早く座り込むような挙動を示した。渡辺らは人が転倒する際の動作として、生存に不可欠な頭部を保護するような回避動作をとると述べており、小児も頭部が床に衝突することを回避するため、膝関節を素早く屈曲し、尻餅をつくことで防御姿勢をとっていることが推察できる。

【結語】 本研究は安価な機器で簡便に小児の転倒に関する基礎的なデータを示すことができた。また歩き始めて間もない小児における頭部保護に関する防御動作のメカニズムの一部を知り得ることができた。

#### 16. PIM キナーゼ及びPIM 阻害剤による HIV 種特異的な遺伝子発現と複製への影響

近藤 智之, 駒 貴明, 野間口雅子, 土肥 直哉  
(徳島大学大学院医歯薬学研究部微生物病原学分野)  
足立 昭夫 (関西医科大学医学部微生物学講座)

##### 【背景と目的】

PIM キナーゼがレトロウイルスの遺伝子発現調節に関与する事が近年注目されている。本研究では、PIM の HIV-1/-2 遺伝子発現への関与やその作用機序を明らかにする事を目的とした。

##### 【方法】

THP-1細胞へのマクロファージ様細胞への分化と HIV 感染実験は定法に従って行った。HIV 遺伝子発現は、293T 細胞に PIM 発現ベクターと LTR-driven luciferase ベクターあるいは luciferase をコードするプロウイルスクローンをトランスフェクションし、luciferase 活性を測定することにより解析した。

##### 【結果と考察】

各 PIM 阻害剤により HIV 種特異的に感染価の増減

が見られた。293T 細胞を用いた解析の結果、PIM1と PIM3により HIV-1/-2いずれも LTR の基礎転写活性は抑制された。一方、HIV-2プロウイルスクローンの遺伝子発現は PIM で抑制されるのに対し、HIV-1プロウイルスクローンでは増加し、PIM 濃度依存性が認められた。この結果は、PIM が HIV 種特異的に遺伝子発現に影響することを示唆する。HIV-1/-2は病態進行等で違いがあり HIV 種間でこのような違いを生じる要因については未解明な点が多い。本研究は、この要因の解明に繋がる可能性がある。

本研究は、徳島大学大学院医歯薬学研究部 原田武志博士、安倍正博教授、佐野茂樹教授との共同研究である。

#### 17. 徳島市におけるアプリケーションを用いた脳主幹動脈閉塞診断スケールの活用

山本 雄貴, 山本 伸昭, 黒田 一駿, 和泉 唯信  
(徳島大学病院脳神経内科)

兼松 康久, 山口 泉, 曾我部 周, 高麗 雅章,  
島田 健司, 高木 康志 (同 脳神経外科)

【目的】 血栓回収療法の適応となるような脳主幹動脈閉塞 (LVO) 症例においては治療可能病院への適切な選定と搬送が望まれる。我々は LVO を疑う症例の優先搬送基準を作成し、2022年1月より医療用情報共有アプリケーションを用いた救急医療連携の取り組みをおこなっており、その経過を報告する。【方法】 2021年1月から8月に当院に直接搬送された102例を後方視的に解析し、LVO の陽性的中率を向上させた搬送基準を作成した。2022年1月～6月にかけて徳島市消防局の協力のもと、救急車内に搭載したタブレット型通信端末からアプリケーションを用いて LVO 疑い例の搬送情報を病院到着前から共有する実証運用をおこなった。【結果】 搬送時の収縮期血圧200mmHg 以上および JCS Ⅲ桁の意識障害例を除く (通常搬送とする) ことで、修正後の FAST-ED 4点以上では LVO の感度72.7%、特異度78.8%、陽性的中率48.5%に向上し、この基準を満たす場合は LVO 疑いとして優先的に搬送を受け入れることとした。運用開始後、6月6日時点でアプリケーションを用いた搬送が17例あり、うち FAST-ED 4点以上が13例、LVO が8例 (陽性的中率 61.5%) であった。【考察】 スケールの利用により高率で LVO を予測し、選択的な搬送をおこなうことができた。今後従来体制と比較



した時間短縮効果などの有効性検証を予定している。

#### 18. 肝細胞癌との鑑別が困難であった Perivascular Epithelioid cell tumor (PEComa) の1切除例

野間 隆礼, 寺奥 大貴, 森根 裕二, 池本 哲也, 齋藤 裕, 山田眞一郎, 島田 光生 (徳島大学病院 消化器・移植外科学)

##### 【はじめに】

Perivascular Epithelioid cell tumor (PEComa) は血管筋脂肪腫やリンパ脈管筋腫症などを包含する概念として提唱されたが、最近では、その中でも脂肪細胞を含まない平滑筋成分主体の腫瘍を PEComa と定義されている。今回我々は術前に肝細胞癌との鑑別が困難であった肝原発 PEComa の1切除例を経験した。

##### 【症例】

患者は40歳女性。検診で肝から突出する15cmの巨大腫瘍を指摘され、精査加療目的に当科紹介。既往歴や背景肝に特記事項なく、腫瘍マーカーは正常であったが、造影CTで肝右葉に15cm大の早期濃染と遅延相でwashoutを認めた。EOB-MRI肝細胞相ではdefectとして描出され肝細胞癌が疑われた。破裂の危険性を考慮し、まずTACEを行い、その後Lenvatinibを導入した。2か月後の効果判定では腫瘍縮小なく拡大肝右葉切除を施行した。手術時間4時間32分、出血量120ml。術後合併症なく自宅退院した。

病理所見では腫瘍の大半が平滑筋成分で構成されており、脂肪細胞は認めず、免疫組織化学染色にて、平滑筋マーカーのVimentin,  $\alpha$ SMAが陽性、PEComaで陽性となるとされるメラノーママーカーのHMB45, Melan-Aが陽性であった。文献学的には子宮や膀胱、後腹膜原発のPEComaなどの報告があるが、その中でも肝原発PEComaはまれであり、いずれの報告でも巨大腫瘍で肝細胞癌との鑑別が困難で肝切除が実施されていた。

##### 【まとめ】

肝細胞癌との鑑別が困難であったPEComaの1切除例を経験した。若年の正常肝に生じた早期濃染とwashoutの造影パターンを呈する腫瘍の場合、PEComaを念頭に置く必要がある。

#### 19. 大腿骨転移性骨腫瘍に対する治療戦略 - 整形外科的に介入すべきタイミングの調査 -

大道 泰之, 西庄 俊彦, 土岐 俊一, 西良 浩一 (徳島大学整形外科)

【背景】抗がん剤の発達によりがん患者の生存期間が延長し、転移性骨腫瘍を治療する機会が増えている。

【目的】病的骨折を起こすと著しいADL低下を来す大腿骨転移性骨腫瘍に対し、整形外科的に介入する適切なタイミングを明らかにすること

【研究デザイン】過去起点コホート研究

【設定】大学病院1施設、連続する全例

【対象】2012年から2019年に大腿骨転移性骨腫瘍と診断され、まず保存治療が試みられた27例を対象とした。経過中に病的骨折を起こし手術介入した7例(O群)と病的骨折を起こさなかった20例(P群)に分類した。

##### 【主要アウトカム】

病的骨折危険予測法であるMirels score (疼痛/部位/骨転移型/大きさの4項目をそれぞれ点数化、12点がワースト)、Linden法 (骨皮質縦30mm以上の欠損)について調査した。統計学的検定はMann-Whitney U testおよびFisherの正確検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

##### 【結果】

Mirels score (合計点/疼痛/部位/骨転移型/大きさ)は、O群 ( $8.6 \pm 1.2 / 1.7 \pm 0.7 / 2.4 \pm 0.5 / 2.6 \pm 0.5 / 1.7 \pm 0.9$ ) 点、P群 ( $7.1 \pm 0.8 / 1.2 \pm 0.5 / 2.5 \pm 0.5 / 2.3 \pm 0.5 / 1.2 \pm 0.4$ ) 点であり、合計点・疼痛・大きさの3項目で二群間に有意差を認めた。Linden法は、O群は全体の57%、P群は全体の15%に該当し、二群間に有意差を認めた。

##### 【結語】

強い疼痛および病変が大きい場合、経過中に病的骨折を起こしやすく手術介入の一つの目安と考えられた。疼痛は診療科を問わず評価可能であり、疼痛を伴う骨転移を発見した場合は早期の整形外科紹介が望ましい。

#### 20. 大規模医療情報解析を活用したシスプラチン誘発急性腎障害に対する予防薬の探索

神田 将哉, 合田 光寛, 吉岡 俊彦, 座間味義人, 石澤 啓介 (徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学分野)



神田 将哉, 合田 光寛, 吉岡 俊彦, 小川 敦,  
石田 俊介, 相澤 風花, 石澤 啓介 (徳島大学病院  
薬剤部)

新村 貴博, 八木 健太, 石澤 啓介 (同 総合臨床  
研究センター)

石澤 有紀 (徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分  
野)

座間味義人 (岡山大学病院薬剤部)

【目的】 シスプラチンは多くの固形癌の標準治療に用いられているが、副作用として腎障害の発生頻度が高いことが知られている。シスプラチン誘発腎障害の予防に推奨される薬剤はなく、新しい予防法の確立が求められている。そこで、本研究では、遺伝子発現データベース解析、大規模医療情報解析を用いたシスプラチン誘発腎障害予防薬候補の探索、およびその薬剤の有効性を検証するための基礎的実験を行なった。

【方法】 遺伝子発現データベースである LINCS や大規模副作用自発報告データベースである FAERS を用いて、既存薬の中からシスプラチン誘発腎障害を軽減させる可能性のある薬剤を抽出し、腎障害予防薬候補とした。さらに、C57BL6マウスを用いてシスプラチン誘発腎障害モデルを作製し、各種腎機能パラメーター、各種腎障害マーカーおよび病理学的評価により腎障害の程度を評価し、予防薬候補薬剤のシスプラチン誘発腎障害抑制効果を検証した。

【結果】 LINCS 解析および FAERS 解析によって、シスプラチンとの併用により腎障害の抑制効果が示唆される既存医薬品としてフェノフィブラートが抽出された。シスプラチン投与により作製した腎障害モデルマウスにフェノフィブラートを4日間経口投与したところ、シスプラチン誘発腎障害を有意に抑制することが明らかになった。

【結論】 本研究の結果より、大規模医療情報解析により抽出した既存医薬品がシスプラチン誘発腎障害の予防薬になる可能性が示唆された。

## 21. 脊髄腫瘍に対する augmented reality navigated microscopic surgery の有用性

藤本秀太郎, 手束 文威, 杉浦 宏祐, 森本 雅俊,  
山下 一太, 西良 浩一 (徳島大学整形外科)

### 【はじめに】

Augmented reality navigated microscopic surgery (AR 顕微鏡下手術) は顕微鏡の視野内に術前画像から得られた画像情報を投影することができ、安全かつ正確な手技が可能である。本研究の目的は脊髄腫瘍に対する AR 顕微鏡下手術の有用性を検討することである。

### 【方法】

2021年9月から2022年4月に脊髄腫瘍に AR 顕微鏡下手術を施行した5例 (硬膜外腫瘍2例, 硬膜内髄外腫瘍2例, 硬膜内髄内・外腫瘍1例) を対象とした。術前 CT, MRI 画像から BrainLab 社のプランニングソフトウェアを用いて、腫瘍・硬膜管など手動で区分けした任意の構造物を作成し、術中顕微鏡視野に AR 画像として投影し手術を行った。術前計画に要した時間、周術期合併症、AR 画像と実際の腫瘍位置の解離 (navigation mismatch) を調査した。

### 【結果】

術前計画に要した時間は平均52分 (25-92分) であった。全例で周術期の合併症を認めなかったが、1例で navigation mismatch を認めた。Navigation mismatch を認めた症例は硬膜管内で頭尾側に可動性を有する馬尾腫瘍であった。

### 【考察および結論】

AR 顕微鏡下手術は必要十分な展開、骨切除が可能であり脊髄腫瘍に対しても有用であると考えられた。一方で可動性を有する腫瘍の場合、術前画像から作成した AR 画像と術中の腫瘍位置に解離が生じる可能性が示唆された。

## 22. 呼吸性洞性不整脈の経年変化とその意味と意義

佐藤 隆久, 井形 次郎, 石本 武男, 香川 哲也,  
高橋 安毅, 平岡 政弘, 田蒔 正治 (徳島西医師会)  
森 一博 (ひなたクリニック)

【はじめに】：学校の心電図検診では呼吸性洞性不整脈 (RSA) を認めることが多いが、その頻度はあまり知られていない。そして成人ではそれが消失していることが多いが、その変化の意味や意義も知られていない。今回、その経年変化と RSA の意味と意義について検討した。

【方法】：学校の心電図検診において徳島西医師会で判読した小学1年生、中学1年生の心電図で RSA の数を調査した。それは2020年で小学生292人、中学生250人、

2021年で小学生297人，中学生271人である。また，佐藤医院において特定健診と会社健診の心電図からRSAの数を調査した。それは2020年，2021年共に20代から90代の人でそれぞれ167人と187人を対象とした。

【結果】：RSAは2020年の小学生では292人中129人（44.2%），2021年が297人中143人（48.1%）と半数近くで認められた。2020年の中学生では250人中106人（42.4%），2021年は271人中112人（41.3%）と小学生と同様に認められた。ただし，わずかではあるが，中学生の方がその頻度は減少していた。成人のRSAでは2年間で354人中13人（3.7%）と少数であった。

【考察】：RSAは小中学生では高率に認められるが，成人ではそれが極端に少ない。心拍変動は生理的な揺らぎが大きいことが健康の証である。年齢増加と共に心臓の自律神経制御は低下し，交感神経トーンが優勢で，迷走神経トーンは老化と共に減少する。よって，若年者でよく見られるRSAは「病的でないという考えからより健康の証である」と考察される。

### 23. CAFの糖代謝を標的とした治療法の開発ーフラボノイド（EGCGとSudachitin）の可能性ー

西 正暁，陳 述海，森根 裕二，吉川 幸造，徳永 卓哉，中尾 寿宏，柏原 秀也，高須 千絵，和田 佑馬，良元 俊昭，島田 光生（徳島大学消化器・移植外科）

【はじめに】緑茶に含まれるエピガロカテキンガレート（EGCG），徳島県の特産柑橘類であるスダチの果皮に含まれるポリメトキシ化フラボン：sudachitinの2種類のフラボノイドが癌関連線維芽細胞（CAF）の糖代謝を制御し，癌細胞の抗腫瘍効果を認めたため報告する。

【方法】ヒト腸線維芽細胞（HIF）は，大腸癌細胞株と共培養することで，CAFを作成し，RT-qPCRでCAFの発現を確認した。CAFにおける解糖関連酵素であるホスホフルクトキナーゼ（PFK）と乳酸トランスポーター（MCT4）の発現を解析した。細胞外乳酸産生を測定した。CAFのconditioned medium（CM）を用いて癌細胞を培養し，癌細胞の増殖能と遊走能を評価した。次に，EGCG，SudachitinをCAFに投与し，CAFの糖代謝と癌細胞への効果を確認した。さらにMCT4阻害剤であるBindaritによって，CAFの糖代謝と抗腫瘍効果を評価した（Chen, Nishi et al. Int J Oncol. 2022,

Oncol letters. 2022）。

【結果】CAFでは，PFKやMCT4が高発現しており，細胞外乳酸産生をより認めることで，糖代謝の亢進を示した。CAF中のCMによって，癌細胞の増殖能や遊走能が促進され，EGCG，sudachitin投与によってPFKやMCT4，乳酸産生が低下し，CAFの糖代謝を阻害することで抗腫瘍効果を認めた。正常線維芽細胞に対する細胞毒性は認められなかった。さらに，MCT4阻害剤によって乳酸産生が低下し，抗腫瘍効果を認めた。

【結語】EGCG，sudachitinがCAFの糖代謝を低下させ，抗腫瘍効果を発揮することで，腫瘍微小環境における安全で効果的な治療の一つとなる可能性がある。

### 24. 当院での重症新生児仮死における新生児低体温療法の実施について

竹内 竣亮，伊藤 達宏，田中 真波，福良 翔子，中野 睦基，田山 貴広，小野 朱美，市原 裕子，永井 隆，七條 光市，近藤 秀治（徳島県立中央病院小児科）

竹内 竣亮（つるぎ町立半田病院小児科）

須賀 健一（徳島大学病院小児科）

新生児仮死は低酸素性虚血性脳症を引き起こし，児の神経学的後遺症の原因となることが知られている。低体温療法導入により死亡率や神経学的予後は改善してきたものの，県内では実施可能な施設は徳島大学病院と県立中央病院の2施設のみであり，課題は多い。症例は妊娠39週4日で出生した男児。無痛分娩が行われ，出生前に胎児心音の低下を認め吸引分娩で出生した。Apgar scoreは1分値 2点，5分値 4点，10分値 4点であり，重症新生児仮死のため当院へ搬送された。低体温療法の基準を満たし，生後3時間より低体温療法を開始した。経過中痙攣は認められず，頭部MRI検査や脳波検査で異常は認められなかった。退院後は外来で経過観察を継続しているが，生後11ヶ月時点で発達の経過は順調である。低体温療法は生後6時間以内の実施が必要であり，院外搬送が多い当院では治療が必要かを適切に判断し，遅延なく導入できるかが大きな課題であった。新生児仮死で出生した児の状態は常に変化するため，当院では低体温療法を実施可能な6時間以内は複数の医師で経時的に繰り返し評価を行う体制を導入した。また，搬送後の児の状態を産院へ随時報告するとともに，搬送に悩

む症例は新生児仮死に関わらず相談可能な環境作りを進めている。徳島県内の新生児で出生した児の後遺症なき生存を実現するため、適切に低体温療法を施行できる医療体制を整えることが重要である。

#### 25. 腎粘液管状紡錘細胞癌の1例

福田喬太郎, 森山 貴弘, 須藤 泰史 (つるぎ町立半田病院泌尿器科)

中西 良一 (徳島県立三好病院泌尿器科)

井崎 博文 (徳島県立中央病院泌尿器科)

柿本 拓海 (徳島大学大学院医歯薬学研究部疾患病理学分野)

尾矢 剛志 (同 分子病理学分野)

症例は86歳男性。発熱, 全身倦怠感を契機に20XX年9月当院を受診した。造影CTで右腎下極に長径72mm大の乏血性腫瘍を認めた。右腎細胞癌 cT2aN0M0と診断し, 20XX年10月腹腔鏡下右腎摘除術を施行した。病理結果は高異型度成分 (肉腫様+壊死) をともなう粘液管状紡錘細胞癌 (MTSCC), WHO/ISUP Grade 4, pT2aであった。極めて稀な1例を経験したため, 文献的考察を追加し報告する。

#### 26. 腎動脈拡張術により心不全の著明な改善を認めた Cardiac Disturbance syndrome の1例

根岸 佑典, 門田 宗之, 山口 浩司, 山田 博胤, 折野 逸人, 大谷 啓太, 吉田 知哉, 宮本 亮太, 坂東 遼, Robert Zheng, 瀬野 弘光, 高橋 智紀, 西條 良仁, 上野 理絵, 原 知也, 川端 豊, 松浦 朋美, 伊勢 孝之, 楠瀬 賢也, 八木 秀介, 添木 武, 若槻 哲三, 佐田 政隆 (徳島大学病院循環器内科)

田蒔 昌憲 (同 腎臓内科)

【背景】腎動脈狭窄症は, 65歳以上の高齢者では約7%, また冠動脈疾患患者の約5%に存在するとされる。腎動脈狭窄症において, 突然の肺水腫や難治性心不全を呈する症例があり, Cardiac Disturbance syndrome (CDS) と呼ばれている。腎動脈に血行動態的に有意狭窄があり, 肺水腫を繰り返す症例では腎動脈形成術が推奨されている。【症例】X-1年に左腎動脈狭窄症に対して腎動

脈形成術を施行後, 慢性心不全・慢性腎不全で当院フォロー中の74歳女性。X年3月より労作時呼吸苦・全身浮腫を認めるようになりX年4月に起坐呼吸で当科受診され, 心不全増悪の診断で入院となった。利尿薬・NPPVの使用により状態は向上したものの, 酸素離脱困難および難治性高血圧を呈しており, また経過中にカンデサルタン2mgを追加したところ腎機能の急速な増悪を認めた。腎動脈エコーで左腎動脈起始部に4.3m/sの加速血流及び右腎動脈起始部にも3.2m/sの加速血流を認めた為, 両側腎動脈狭窄に対する経皮的腎動脈拡張術の方針とした。治療直後より腎機能の著明な改善が得られ, その後の血圧・体液コントロールも良好であった。【考察】本症例は, ARB開始後に急速な腎機能障害を来したためエコー検査を行ったところ両側腎動脈狭窄症が診断された。本症例のように, 動脈硬化リスクが高く, 心不全を繰り返す場合は腎動脈狭窄症を念頭に置く必要があると考えられた。今回, 腎動脈拡張術により心不全の著明な改善を認めた Cardiac Disturbance syndrome の1例を経験したため報告する。

#### 27. ゆとりのある地域医療を願って～転倒・骨折の症例より学ぶこと～

本田 壮一 (美波町国民健康保険美波病院内科)

【背景】住民の高齢化・人口減少や津波災害対策, 医師やメディカル・スタッフの担い手不足に加え, ワクチン接種を含むCOVID-19の対応で, 徳島県南部の地域医療に負荷がかかっている。私は2005年より故郷の美波町の公立病院に勤務し, 過酷な勤務ながらやりがいを持って励んでいた。ところが, 転落外傷で手術を受けた。その遠因や影響をまとめる。【症例】63歳男性。40歳代より毎年人間ドックを受けていた。X-5年, 転倒で擦過傷。X年8月の宿直明け, 日本庭園の雨でぬれた石橋を滑り1メートル下に転落。胸部を打撲した。安静としていたが夜間に息苦しさを覚え, 救急外来受診。胸部CT検査で肋骨骨折を指摘されたが, 翌日曜の宿直を勤めた。受傷3日目の当院のX線検査で左鎖骨骨折が判明し, バストバンドなどが処方された。外来診療の合間に, 整形外科を受診。左鎖骨遠位端骨折の診断で紹介され, 受傷7日目に徳島赤十字病院にて, 全身麻酔下に左鎖骨遠位端骨折の整復と, Fook plateを用いた骨接合術を受けた(7日入院)。退院後は, 当院でリハビリを行い, 診療



に復帰した。12月に抜釘術（3日入院）を受け、経過良好。

【考察】COVID-19対応で休暇がなく、救急や入院主治医、早出・当直勤務と疲労がたまっていた。不在時の代診医師を探すのに苦労した。地域包括ケアに加え、地域医療構想・働き方改革の議論があるが、県南部の地域医療の維持を望む。

28. 剖検で脱分化型脂肪肉腫と判明した右腎腫瘍の1例  
角 陸 文哉, 大豆本 圭, 堀 克仁, 佐々木雄太郎,  
上野 恵輝, 富田諒太郎, 津田 恵, 楠原 義人,  
布川 朋也, 山口 邦久, 山本 恭代, 高橋 正幸,  
金山 博臣, (徳島大学大学院医歯薬学研究部泌尿器  
科学分野)  
上原 久典 (徳島大学病院病理部)

患者さんは73歳男性、20XX年10月にCTで周囲臓器浸潤およびリンパ節転移がある右腎の腫瘍を指摘。臨床経過からは腎細胞癌(RCC)が強く疑われたため、病理診断を待たず11月よりイピリムマブ+ニボルマブ(IPI+NIVO)療法を施行。20XX+1年1月の病理で高悪性度のサルコーマが指摘されたが、肉腫様腎癌かunclassified RCCか鑑別困難でありRCCとしてIPI+NIVO療法を継続した。2月のCTで腫瘍病変は縮小傾向であった。しかし有害事象のためIPI+NIVO療法を中止したところ腫瘍は増大し、4月よりニボルマブのみで治療再開したが増大継続し、6月に治療をヴォトリエントに変更した。その後も腫瘍の増大は継続し、9月に全身状態が悪化し入院となった。腫瘍による胆道閉塞を認めたため経皮経肝胆道ドレナージを施行したが、十二指腸の閉塞も認め経口摂取不可となったためBSCの方針となり、10月4日に永眠された。その後の剖検の結果、肉腫様腎癌ではなく脱分化型脂肪肉腫と判明した。剖検の結果脱分化型脂肪肉腫と判明した比較的珍しい症例を経験したため、若干の文献的考察を加えて報告する。

29. ヒト手術検体を用いたPatient-Derived Xenograft modelの確立  
大豆本 圭, 佐々木雄太郎, 富田諒太郎, 上野 恵輝,  
津田 恵, 楠原 義人, 布川 朋也, 山本 恭代,  
山口 邦久, 高橋 正幸, 金山 博臣 (徳島大学大学  
院医歯薬学研究部泌尿器科学分野)

上原 久典 (徳島大学病院病理部)

大谷 環樹 (徳島大学放射線総合センター)

【目的】患者由来のがん組織を免疫不全マウス皮下へ移植するPDX (Patient Derived Xenograft) モデルは個別化医療を目的とした研究において重要な研究手法である。PDXモデルは治療標的探索や病態解明を行うために有用である。今回当科で取り組んでいるPDX研究と樹立したモデルについて報告する。

【方法】倫理委員会承認のもと、2016年～2021年の期間で泌尿器がんのPDXモデルを作製し3回以上安定的に継代を行なえるモデルを作製した。またPDXモデルを解剖し、リンパ節転移や肺転移について病理学的に評価した。さらに陽電子断層撮像装置 (Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT)) を用いたin vivoイメージングでの病理学的評価を行った。

【結果】安定的に継代できるPDXモデルについて尿路上皮癌19モデル、腎細胞癌11モデル、前立腺癌 Neuroendocrine differentiation 1モデル、陰茎癌 1モデル、前立腺導管癌 1モデル、副腎皮質癌 1モデル、精巣印環細胞癌 1モデルを樹立した。PDXモデルの転移評価については尿路上皮癌PDXモデル (n=3) での腋窩リンパ節転移 62.5%、傍大動脈リンパ節転移 81.3%、肺転移 12.5%だった。前立腺癌 Neuroendocrine differentiation PDXモデル (n=3) での腋窩リンパ節転移 100%、傍大動脈リンパ節転移 50%、肺転移 75%だった。陰茎癌 (n=3) PDXモデルでの腋窩リンパ節転移 100%、傍大動脈リンパ節転移 100%、肺転移 100%だった。PET/CTでは、主に腋窩リンパ節転移を同定できた。傍大動脈周囲や肺転移については描出が困難であった。腋窩リンパ節転移のSUV max値は尿路上皮癌 (0.8-1.4)、前立腺癌 Neuroendocrine differentiation (0.7-1.9)、陰茎癌 (0.8-1.6) であり、コントロール群 (0.2-0.5) と比較して有意差をもって上昇していた。

【結論】泌尿器がんPDXモデルを樹立した。腋窩リンパ節転移など実臨床でのフェノタイプに類似した転移モデルを作製できた。PET/CTを用いたin vivoイメージングの有用性が示唆された。今後、個別化医療をめざした研究に応用していく。



### 30. パンデミック下の臨床実習におけるオンライン医学教育の実際と問題点

八木 秀介, 伊勢 孝之, 門田 宗之, 川端 豊,  
原 知也, 上野 理絵, 西條 良仁, 松浦 朋美,  
楠瀬 賢也, 山口 浩司, 山田 博胤, 添木 武,  
若槻 哲三, 佐田 政隆 (徳島大学大学院医歯薬学研  
究部循環器内科学)  
八木 秀介 (同 地域医療人材育成分野)

【背景】未曾有のCOVID19によるパンデミックにより、学生は病院エリアへの立ち入りが制限され、従来のように臨床現場にて患者さんと向かい合いながら指導医のもと医学教育を受けることが制限されるようになった。我々は、パンデミックにおいて、オンラインを用いた医学教育にいち早く取り組んでできたが、オンライン医学教育に対する学生の学習の満足度・理解度や問題点は不明であった。

【方法】我々は、学生と指導教員に対して、アンケート調査を行い、オンライン教育に対する学生の満足度、学習の理解度などにつき対面授業と比較調査を行った。

【結果】学生はオンライン授業に時間経過とともに慣れ、対面授業と変わらず、学習満足度・理解が得られ、パンデミック後もオンライン授業を希望していることが判明した。多変量解析では、満足度が高い要因としては、移動せず受講できるアクセスの良さが利点であった。問題点として、授業が電波状況に左右されることが挙げられた。一方、指導教員は、オンライン授業より対面授業が望ましいと考えていることが明らかとなった。

【結論】オンライン教育は、医学生にとって満足度、理解度ともに対面教育と比べ受容は良好であった。今後ウイルスコロナに移行するにしたいオンライン教育は、優秀な医師育成に対する受け入れ良好な教育方法の一つと考えられた。

### 31. Nivolumabにより treatment free が得られた転移性腎細胞癌の1例

堀 克仁, 大豆本 圭, 角陸 文哉, 佐々木雄太郎,  
富田諒太郎, 上野 恵輝, 津田 恵, 楠原 義人,  
布川 朋也, 山本 恭代, 山口 邦久, 高橋 正幸,  
金山 博臣 (徳島大学大学院医歯薬学研究部泌尿器科学分野)

【緒言】転移性腎細胞癌に対する薬物療法は近年、血管新生阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬が主軸となっている。

特に免疫チェックポイント阻害薬による薬物治療は良好な治療効果だけでなく Treatment Free が得られる症例が報告されている。今回、当院で経験した症例について報告する。

【症例】67歳女性。20XX年9月右腎細胞癌に対して腹腔鏡下右腎摘除術 (CCRCC pT1bN0M0)。20XX+5年3月に腓尾部腫瘍出現し消化器外科で腓尾部切除術施行されCCRCCの転移と診断された。20XX+5年12月CT検査で多発リンパ節転移 (左鎖骨上窩, 傍大動脈周囲, 残腔周囲) を認め, 20XX+6年1月に転移性腎細胞癌に対する1次治療としてSunitinib開始となった。食欲不振強く20XX+6年5月にAxitinibへ変更したが, 20XX+6年11月に左鎖骨上窩リンパ節が急激に増大しNivolumabに変更した。3回目の投与後にeGFR 50前後からeGFR 20-24まで腎低下 (Grade 3) を認め, 以後Nivolumab中止となった。一方で治療効果は多発リンパ節転移は著明に縮小しCRを得た。20XX+9年4月時点で無治療でCR維持している。

【考察】NivolumabによりTreatment Free が得られた1例を経験した。文献加え報告する。

### 32. 徳島県立海部病院でのICTを駆使した新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療

前田 悠作, 稲葉 圭佑, 稲葉 香織, 高橋 良輔,  
細木 美苗, 堀 太貴, 石田 晃基 (徳島県立海部  
病院内科・総合診療科)  
稲葉 圭佑, 稲葉 香織 (徳島大学大学院医歯薬学研  
究部総合診療医学分野)  
影治 照喜 (徳島県立海部病院脳神経外科)  
浦岡 秀行 (同 整形外科)

【目的】海部病院は病床数110床の地域中核病院である。感染症内科医や呼吸器内科医が不在の中、2020年7月よりCOVID-19患者の受け入れを行っている。これまでの取り組み及び診療実績を報告する。

【方法】既存の結核病床4床、感染症病床4床の8床で運用を開始した。流行期には一般病床にもゾーニングを拡大し、最大27床まで受け入れ可能とした。常勤内科医によるチーム制で診療を行い、毎日のカンファレンスに

加え、医療関係者間コミュニケーションアプリ「Join」を用いてオンライン上で情報を共有し、治療方針を決定した。重症化が懸念される症例については、相互に電子カルテを共有している県立中央病院や、「Join」で連携した徳島大学病院と、治療方針や転院搬送の適応について相談した。

【結果】2020年7月から2022年5月までに395名が入院した。年齢は1～103歳（平均46.0歳，中央値43歳）。重症度は軽症218名，中等症Ⅰ82名，中等症Ⅱ95名であった。使用薬剤としては，レムデシビル81例，ファビピラビル2例，モルヌピラビル1例，カシリブマブ・イムデビマブ16例，ソトロピマブ27例，デキサメタゾン91例，バリシチニブ2例であった。9名が高次医療機関へ搬送となり，1名は死亡された。

【考察】限られた人員，病床数の中で、「Join」や電子カルテ共有システムといった既存のリソースを用いることで，医師の負担を軽減しつつ，多くの患者を受け入れ，概ね良好な治療成績を得ることができた。

### 33. セルペルカチニブが奏効した RET 融合遺伝子陽性肺腺癌の1例

中西 颯斗（徳島大学病院卒後臨床研修センター）  
中西 颯斗，土師 恵子，矢葺 洋平，新居 香織，高丸利加子，米田 浩人，荻野 広和，佐藤 正大，埴淵 昌毅，西岡 安彦（同 呼吸器・膠原病内科）

症例は61歳女性。X年3月，左腋窩リンパ節腫脹を主訴に前医を受診し，左上葉原発肺腺癌 cT1aN3M1c stage IV B（HEP LYM OSS）と診断された。EGFR 遺伝子変異検査及び ALK 免疫染色は陰性，PD-L1 TPS は75%以上であった。遺伝子パネル検査は保険収載前であり実施されていなかった。当院へ紹介され，同年4月からカルボプラチン+ペメトレキセド+ペムプロリズマブ，ドセタキセル+ラムシルマブ，その後S-1で治療されたが，X+2年11月に左腋窩リンパ節の再増大を認め，新規左胸部皮膚転移が出現し，左上肢のうっ滞を呈した。左腋窩リンパ節より再生検を行い，遺伝子パネル検査を用いて遺伝子変異を再検索したところ，RET 融合遺伝子が陽性であることが判明した。RET 阻害薬であるセルペルカチニブを開始したところ，速やかに腫瘍は縮小し，左上肢のうっ滞も改善した。投与開始後32日目に grade2 の好中球減少を認めた以外に大きな有害事象は

認めず，投与後5カ月経過した現在も治療継続中である。単一遺伝子検査が行われている場合においても，症例毎に遺伝子パネル検査の追加を考慮すべきと考えられた。

### 34. 染色体検査で正常核型を呈した急性前骨髄球性白血病（acute promyelocytic leukemia ; APL）の一例 今田友理香（徳島県立中央病院医学教育センター） 今田友理香，賀川久美子，水口 槇子，岡本 恵暢，八木ひかる，柴田 泰伸，尾崎 修治（同 血液内科）

【背景】APL は *PML-RARA* 融合遺伝子を有する急性骨髄性白血病で，高頻度に播種性血管内凝固（DIC）を合併する。*PML-RARA* は t(15;17) により形成されるが，*RARA* 遺伝子の微細領域が *PML* 遺伝子に挿入されることなどにより，染色体検査で t(15;17) が検出されない，cryptic APL と呼ばれる稀な病態が存在する。

【症例】18歳，男性。【主訴】発熱，咽頭痛。【既往歴】特記事項なし。【現病歴】X年2月下旬より上記主訴が出現し，血液検査異常を指摘され，3月7日に当科に入院した。入院時，全身の紫斑を認め，血液検査では白血球数195,200/ $\mu$ L（前骨髄球 97.0%），Hb 11.2g/dl，血小板数 3.2万/ $\mu$ L，PT 19.3秒，Fib 123mg/dl，FDP 48.2 $\mu$ g/ml と異常を認めた。骨髄検査では前骨髄球 95.0%と増加しており，APL，これに伴う DIC と診断し，同日よりレチノイン酸を，翌日よりイダルビシン，シタラビン投与を開始した。DIC に対してはリコンビナントトロンボモジュリンを開始した。第3病日に意識障害が出現，CT にて多発脳梗塞，梗塞部出血を認め，集学的治療を行うも第4病日に永眠された。白血球細胞の RT-PCR 検査では *PML-RARA* を検出されたが，FISH で *PML/RARA* シグナルは検出されず，染色体分析では正常核型であり，cryptic APL と診断した。

【考察・まとめ】Cryptic APL は通常の APL と同様，レチノイン酸が有効であるとされるが，8番トリソミーをはじめとする染色体異常を有することも多く，APL の診断に至らない可能性もある。希少なため予後の詳細は不明であり，今後の症例の蓄積が望まれる。

### 35. ソマトスタチン受容体シンチと静脈サンプリングで責任腫瘍の局在診断が可能であった腫瘍性骨軟化症（TIO）の一例

鈴木 杏奈 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)  
 鈴木 杏奈, 浅井 孝仁, 答島 悠貴, 山上 紘規,  
 三井由加里, 遠藤 逸朗 (同 内分泌・代謝内科)  
 原 倫世, 吉田守美子, 安倍 正博 (徳島大学大学  
 院血液・内分泌代謝内科学分野)  
 倉橋 清衛 (同 地域呼吸器・血液・代謝内科学)  
 土岐 俊一 (同 運動機能外科学)  
 遠藤 逸朗 (同 生体機能解析学分野)  
 福本 誠二 (徳島大学藤井節郎記念医科学センター)

【症例】57歳女性。54歳時に両股関節痛を自覚。その後全身の骨痛の増悪と筋力低下が進行し、紹介をうけた。TmP/GFRの低下 (1.46mg/dL) を伴う低リン血症 (1.6 mg/dL) と骨型 ALP 上昇 (118 $\mu$ g/L), 血清 FGF23 上昇 (146pg/mL), 低リン血症に不釣り合いな1,25 (OH) 2D の低値 (20.8pg/ml) が認められた。画像上、骨の脱灰, 多発肋骨骨折, 恥骨の偽骨折などを認めたことから, FGF23関連低リン血症性骨軟化症と診断した。左母趾基部に2 cm 大の弾性軟の腫瘤があり, ソマトスタチン受容体シンチで同部に集積を認めた。右側下肢の FGF23濃度は270pg/ml 前後であったが, 左側の足背静脈・膝窩静脈・大腿静脈の FGF23濃度はそれぞれ1170, 925, 326pg/ml であり, 左母趾基部の腫瘤が FGF23産生腫瘍と考えられた。TIO として同腫瘍摘出を予定している。【考察】TIO は責任腫瘍の全摘により治療が見込めることから, その局在診断が重要である。しかしながら, TIO 惹起腫瘍は成長の遅い小さな腫瘍であることが多く, 骨内に存在することもまれではないため, しばしば局在診断が困難である。現時点では, ソマトスタチン受容体シンチによる責任腫瘍検索が最も有用と考えられているが, 本症例ではさらに静脈サンプリングを追加することにより, 責任腫瘍の局在診断を確かなものとした。

### 36. 入院中再発作を来した, 椎骨動脈起始部狭窄による症候性脳梗塞の1例

瀧 亮佑 (徳島赤十字病院教育研修課)  
 佐藤 浩一, 榎本 紀哉, 宮本 健志, 高麗 雅章,  
 花岡 真実, 松崎 和仁 (同 脳神経外科)  
 仁木 均 (同 脳神経内科)

症例は, 20年前に脳梗塞の既往のある80歳代男性, 某日, 以前からの左不全片麻痺が少し悪化し, 翌日当院を受診

した。DWI (MR) では, 橋右側にラクナ様高信号を認め, 右大脳放線冠に陳旧性ラクナ梗塞を認めた。MRA では両側後大脳動脈が内頸動脈から分岐しており, 椎骨脳底動脈は細く淡い描出であったが閉塞様所見は無く, 低形成と判断された。ラクナ梗塞が異なる場所に新たに発生したと考え, 入院し保存的に加療とした。頸部超音波検査で左椎骨動脈起始部に加速血流 (240cm/sec.) が見られたが, 右椎骨動脈起始部は若干の血流低下との判断で, 臨床的意義が不明瞭であった。臨床的経過はラクナ梗塞再発でも矛盾しない印象だが, 転院調整前に念のため血管撮影を施行した。左椎骨動脈起始部は90%以上の高度狭窄で, 右椎骨動脈は PICA を終末枝として脳底動脈との交通が無く, 左椎骨動脈から脳底動脈への血流は非常にゆっくりと造影された。椎骨動脈起始部高度狭窄が今回の脳梗塞に関連している可能性が高いと判断し, 血管内治療を計画したが, 第19病日に左片麻痺・構音障害の自覚的増悪を来し, 再検 DWI で小脳の一部に新たな高信号を認めた。第20病日に, 左椎骨動脈起始部を拡張しステントを留置した。血管内治療後も左不全片麻痺・構音障害は継続していたが, 自覚的症候は術後, 顕著に改善し経過良好であった。若干の文献的考察を加えて報告する。

### 37. 医科歯科連携の重要性を認識した夜間歯科救急事例

鈴木 駿也 (JA 徳島厚生連吉野川医療センター初期研修医)  
 河南 真吾 (同 総合診療科)

【症例】70歳代, 女性【主訴】口から血が溢れ出る【現病歴】午前4時頃より突然, 口から血が溢れ出るようになり, 止まらないため救急外来を受診された。診察時, 口腔より多量のコアグラを伴った新鮮血が溢れていた。鼻腔や咽頭の奥からの出血は確認できず, 右下顎の歯肉からの動脈性出血を認めた。用手的圧迫を30分以上続けるも止血の見込みが得られず, 医科での対応は困難で夜間歯科救急診療を要すると思った。稀な事例であり, 対応可能な医療機関を分かるのが一人もおらず, インターネット検索で唯一手掛かりとなった徳島県歯科医師会の休日救急歯科診療所も受付時間外であった。問い合わせを重ねた末, 徳島大学病院口腔外科内科が特別に患者受け入れ可能と返事をいただき, 患者紹介した。診断は右側下顎第一大臼歯根尖性歯周炎による臼歯部歯肉出血で



あり、抜歯、縫合によって止血を得た。後日、紹介先の確保が困難で焦った救急事例であったことを歯科に相談し、歯科救急における医科歯科連携を考える機会となった。【考察】患者に適切な医療が提供されるために重要なプライマリケアの原則である Accessibility が医療連携のレベルで障害を認めた事例であった。徳島県下の医科歯科連携の向上に向けて、さらなる協働が望まれる。

### 38. 急性 A 型大動脈解離をきたした Marfan 症候群の一例

松崎 慶仁（徳島大学病院卒後臨床研修センター）  
松崎 慶仁，西條 良仁，伊勢 孝之，大谷 啓太，折野 逸人，吉田 知哉，根岸 佑典，宮本 亮太，坂東 遼，Robert Zheng，瀬野 弘光，高橋 智紀，上野 理絵，門田 宗之，原 知也，川端 豊，松浦 朋美，楠瀬 賢也，山口 浩司，八木 秀介，山田 博胤，添木 武，若槻 哲三，佐田 政隆（同循環器内科）

【症例】40歳代 男性。【既往歴】高血圧，高脂血症【家族歴】母：45歳時に大動脈解離で突然死，姉：43歳時に Valsalva 洞動脈瘤に対し手術加療。【現病歴】X-2 年より Valsalva 洞拡大（最大47mm）を認め，Marfan 症候群が疑われ当院で定期的にフォローアップ。経時的に Valsalva 洞は拡大傾向であり，手術加療を検討していた。X 年，入浴後より突然の胸部違和感が出現し，家人により救急要請。救急車内で痙攣発作を認め意識障害が出現。その後心室頻拍が出現し電気的除細動が施行された。【身体所見】身長192cm，体重71kg，GCS：E1V1M1，来院時は呼吸停止，脈拍触知せず【来院後経過】当院搬入後も心肺停止の状態であり心肺蘇生措置を継続。Point of care 超音波では，心膜液貯留を認めなかったが，頸動脈内に flap を認めた。心肺蘇生処置を継続したが，心拍再開が得られず来院後1時間で死亡確認となった。死亡時画像診断および病理解剖では，大動脈弁より20mm 頭側の Valsalva 洞に亜全周性・横断性の entry 腔を認め，解離腔は腕頭動脈および左総頸動脈基部を巻き込み大動脈弓部遠位端まで進展しており A 型大動脈解離の診断となった。顕微鏡的検索では，ラメラの内外に高度およびびまん性の粘液物の集積，弾性線維の断裂や消失，平滑筋細胞の核消失など高度の大動脈中膜変性の所見を認めた。【結語】急性 A 型大動脈解離を

きたした Marfan 症候群の一例を経験したので，若干の文献的考察を加えて報告する。

### 39. 重症筋無力症との鑑別を要したクッシング病の1例

亀井 友志（徳島大学病院卒後臨床研修センター）  
武藤 浩平，山本 雄貴，藤田 浩司，和泉 唯信（同脳神経内科）  
原 倫世（同 内分泌・代謝内科）

【症例】77歳女性。糖尿病と高血圧に対して内服加療と食事制限を行っていたが改善に乏しかった。来院4か月前から首下がりが持続するため受診した。一般身体所見では身長145 cm，体重52 kg，皮膚に明らかな異常を認めなかった。神経学的所見では頸部伸筋群の筋力低下，眼裂狭小化を認めた。塩酸エドロフォニウム試験およびアイスパック試験で軽度改善を認めた。3 Hz 反復刺激試験では10%の減衰を認めた。抗 AChR 抗体，抗 MuSK 抗体は陰性であった。一方，血清カリウム低値，血清コルチゾールおよび血漿 ACTH 高値，尿中コルチゾール排泄量過剰，CRH 試験陽性，造影 MRI で下垂体左側に結節状の造影欠損像を認めた。クッシング病と診断し手術を計画した。【考察】本例の首下がりにはクッシング病による近位筋力低下，眼裂狭小化は過去の患者の顔写真をふまえ眼瞼浮腫および加齢性変化によるものと考えられた。首下がりの鑑別診断は神経筋疾患，内分泌疾患を含め多岐にわたる。今回，重症筋無力症の鑑別を目的に実施した塩酸エドロフォニウム試験，アイスパック試験，反復刺激試験はいずれも軽度ながら陽性であった。本症例では仮に重症筋無力症としてステロイド加療を行った場合，診断確定を困難にしたばかりでなく，クッシング病の症状を増悪させた可能性があり，両疾患の鑑別は重要である。治療反応性に乏しい糖尿病と高血圧が鑑別の一助となった。

### 40. 胃癌による二次性血栓性微小血管症（TMA）の一例

砂田陽二郎（徳島大学病院卒後臨床研修センター）  
砂田陽二郎，上田 紗代，田蒔 昌憲，柴田恵理子，脇野 修（同 腎臓内科）

【症例】73歳，男性。



【臨床経過】令和4年4月X日に嘔吐，下痢が出現し，前医で，Hb 10.2 g/dL，LDH 1341 IU/L，破碎赤血球の出現，Plt 2.8万 / $\mu$ L，Cr 5.0 mg/dLと溶血性貧血，血小板減少，急性腎障害を認め，溶血性尿毒症症候群（HUS）と診断された。ADAMTS 13低下なく，便志賀毒素は陰性であったため，atypical HUS（aHUS）が疑われた。X+13日に当院入院となり，入院当日より週3回の血液透析と週2回の血漿交換（PE）が行われ，溶血性貧血と血小板数の改善が認められた。二次性血栓性微小血管症（TMA）の原因検索の胸腹骨盤部CTにて胃壁肥厚が認められ，上部消化管内視鏡検査で，胃体前庭部後壁に10mm大の2型進行胃癌が認められた。aHUSの原因とされる補体の遺伝子異常，H因子抗体は認められなかった。腹腔鏡では，腹膜播種は認めなかったのでPEを連日施行し，血小板を5万以上に保ちながら，X+54日に胃全摘術が行われた。術後，X+56日よりPE未施行でも血小板10万/ $\mu$ L以上を保ち，溶血性貧血も認められず，尿量も増加し，腎機能も改善している。

【考察】悪性腫瘍による二次性TMAに対し，PEを用い，病勢をコントロールすることができた。TMAに於いては二次性の検索が重要で原因の除去でTMAの改善のみならず腎機能の回復が可能であると考えられた。

#### 41. T-SPOT・第4世代クオンティフェロンが偽陰性であった粟粒結核の1例

葉久 鈴菜（徳島県立中央病院医学教育センター）  
今倉 健，村上 尚哉，香川 仁美，坂東 紀子，  
柿内 聡司，葉久 貴司（同 呼吸器内科）

【背景】インターフェロン- $\gamma$ 遊離検査（IGRA）は結核菌群特異抗原による刺激で産生されたインターフェロン- $\gamma$ を測定することにより，結核菌感染の有無を判定する検査法である。Tスポット<sup>®</sup>.TB（T-SPOT）と第4世代クオンティフェロンであるQuantiFERON<sup>®</sup>TBゴールドプラス（QFT-Plus）があり，いずれも活動性結核の補助診断として頻用されている。【症例】90歳台，女性。糖尿病，脂質異常症にて治療中，X年3月末より胸椎圧迫骨折のため近医に入院していた。腰痛が持続し発熱を認めたため，化膿性脊椎炎が疑われ，X年4月28日精査加療目的で当院に転院した。入院時の喀痰抗酸菌塗抹は陰性であったが，胸部CTで両肺広範にランダム分布の多発粒状影を認めた。粟粒結核が強く疑われたた

め，同日イソニアジド，リファンピシン，エタンブトール内服を開始した。後日喀痰結核菌PCR陽性，喀痰・尿中抗酸菌培養検査で結核菌陽性が判明し，粟粒結核の診断が確定したが，T-SPOT，QFT-Plusはいずれも陰性であった。【考察】高度の活動性結核であるにもかかわらずIGRAが偽陰性を呈した症例を経験した。IGRAは簡便で，活動性結核の診断補助として有用だが，結核の診断には本来，菌の証明が必要である。IGRAの解釈にあたっては偽陰性の可能性を念頭におき，総合的に判断する必要がある。

#### 42. SGLT2阻害薬内服中のシックデイ対応困難が契機となり，糖尿病性ケトアシドーシスを認めた認知症高齢2型糖尿病の1例

米田 健一（JA徳島厚生連阿南医療センター）  
金子 遥祐，河田 沙紀，森 建介，谷 彰浩，  
辻 誠士郎，湯浅 智之，乙田 敏城，栗飯原賢一（同内科）  
湯浅 智之，乙田 敏城，中村 信元，栗飯原賢一（同徳島大学大学院医歯薬学研究部実践地域診療・医科学分野）

【症例】72歳，女性【現病歴】2型糖尿病の診断にて当院で，デュラグルチド0.75 mg/週，カナグリフロジン100 mg/日，グリクラジド40 mg/日，メトホルミン500 mg/日の4剤投与中だったが，HbA1c 8~10%と管理は不良であった。X-5日に自宅で転倒後から食思不振あり，X-2日から経口摂取不能となったが，糖尿病薬の内服は継続。X日に両下肢脱力や意識障害を認め，当院に救急搬送された。【経過】来院時E3V4M6の意識障害を認めた。発熱はなく，頭部CTで明らかな異常は認めなかった。動脈血液ガス分析でpH 7.07，AG 28 mmol/LとAG開大性のアシドーシスを認め，随時血糖値353 mg/dL，尿ケトン体（2+）であり，糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）と診断した。インスリン持続静注を開始し，意識レベルやアシドーシスは改善した。回復後のHDS-Rは12/30点と認知機能低下を認めた。デュラグルチドおよび経口糖尿病薬は中止し，基礎インスリンを家族に注射してもらう方針として退院した。【考察】本例はシックデイ中でもSGLT2阻害薬の内服を継続していたためにDKAの発症が促進されたと考えられた。SGLT2阻害薬はCKDや心不全を含め適応が拡

大し、今後処方症例の増加が見込まれるが、認知機能を含めた適切な患者選択や家族を含めたシックデイ対応の指導を行うことが極めて重要であると考えられた。

#### 43. 上腸間膜動静脈瘻が原因と考えられた門脈圧亢進症の1例

岡田 梨花（徳島大学病院卒後臨床研修センター）  
常山 幸一（徳島大学大学院医歯薬学研究部疾患病理学）  
岡田 梨花, 谷口 達哉, 花田 康平, 三橋 威志,  
野田 和克, 田中 宏典, 田中 貴大, 友成 哲,  
高山 哲治（同 消化器内科）

【症例】51歳，女性。【現病歴】学童期より慢性の水溶性下痢を認めており，低体重であった。低カリウム血症の原因精査目的で当院内分泌内科入院中に黒色便を認め，当科に紹介となった。緊急上部消化管内視鏡を施行し，胃穹窿部に孤立性の胃静脈瘤に対してヒストアクリル局注を行い止血した。腹部ダイナミックCTの動脈相では，回結腸動脈，空腸動脈，回腸動脈に動脈と静脈の直接吻合を疑う所見を認めた。門脈相では，門脈本幹は著明に拡張し，後胃静脈から胃静脈瘤の流入を認めた。肝左葉腫大と脾腫があり，門脈圧亢進症を示唆する所見であった。背景肝生検では，結節性再生性過形成（NRH）様の細胞の萎縮や類洞の拡張，一部の門脈域では炎症を伴わない線維性拡大を認め，うっ血性の門脈圧亢進症と矛盾しない所見であった。【考察】上腸間膜動静脈瘻は動脈と静脈が本幹あるいは分枝レベルで直接交通し，腸管膜のうっ血により腹痛，下痢などの消化器症状をきたすことが知られている。シャント量が多い場合，門脈圧亢進症を呈することがあり，食道胃静脈瘤破裂や腹水を契機に診断されることも多いと報告されている。治療はシャント部位を含めた腸管切除が選択されるが，近年IVRの発展に伴い，コイル塞栓療法を施行し，良好な成績が得られた症例も報告されている。これまで医原性，外傷性による報告は散見されているが，先天性症例はほとんどないため文献的考察を加えて報告する。

#### 44. 救急外来で初期研修医が経験したqSOFA 2点以上の症例集積研究

伊勢 諒（徳島県立中央病院医学教育センター）  
川下陽一郎, 藤本 稜, 湯浅 志乃, 松下 健太,  
森 勇人（同 救命救急センター）

【はじめに】quick SOFA (sequential organ failure assessment) スコア（以下 qSOFA）は，救急外来や一般病棟において敗血症を迅速に認知するために考案されたツールである。敗血症の予後予測因子である呼吸，循環，意識の3項目より構成され，2項目以上を満たす場合は積極的に敗血症を疑い，臓器障害の評価を行うことが推奨されている。敗血症を疑うことから始まる初療の経験は初期研修医にとって重要である。【目的】初期研修医が経験した qSOFA 2点以上の症例について初療内容を振り返る。【方法】研究の型：症例集積研究。対象：2022年4月11日から5月31日の平日日勤帯に当院救急外来を受診し，初期研修医が診療を担当した190例のうち，来院時に qSOFA 2点以上であった31例。観察方法：カルテレビュー。【結果】10人が男性（32.2%）。年齢の中央値は75歳（59-85）。ショック指数が1.0以上であったのは10例（32.3%）。抗菌薬を投与したのは15例（48.3%）で，抗菌薬投与までの時間は中央値2時間だった。【考察】敗血症が疑われる症例への抗菌薬投与までの時間は妥当とは言えなかった。救急外来においては常に敗血症の潜伏に注意を払い，迅速な情報収集と診療方針の決定が重要である。時間経過により意識を置いたチーム医療の実践を図りたい。

#### 45. 救急外来で初期研修医が経験した症例に関する記述的研究

大久保隼人（徳島県立中央病院医学教育センター）  
藤本 稜, 川下陽一郎, 湯浅 志乃, 松下 健太,  
森 勇人（同 救命救急センター）

【背景】初期研修医にとって，救急外来は学びの宝庫である。個々の症例から得られる経験は，何事にも代え難いものである。一方で日々の診療に追われ，包括的な振り返りを行うことは，時に困難である。【目的】救急外来で初期研修医が診療した全症例を振り返り，どのような特徴があるかを考察する。【方法】2022年4月11日から5月31日の平日日勤帯に当院救急外来を受診し，初期研修医が診療を担当した190例を対象とし，カルテレビューを行った。【結果】102人（53.7%）が男性であり，

年齢の中央値は75歳 (60.0-84.8), SOFA 2点以上の症例は31例であり, 116例 (61.1%) が当院に入院となっていた。受付から血液検査オーダーまでの平均時間は6分52秒, 画像検査終了までの平均時間は1時間20分, 抗菌薬投与までの平均時間は2時間2分であり, 救急外来の平均滞在時間は3時間25分であった。【考察】2か月間の救急科研修で, 多種多様な症例を経験したことがわかった。抗菌薬投与までの時間や救急外来滞在時間は, 想像していたよりも長く要していた。敗血症性ショックに対する抗菌薬は1時間以内の投与が推奨され, 救急外来滞在時間は長期になるほど予後が悪いと報告されているため, 時間を意識した診療の重要性を改めて認識することができた。包括的な振り返りを行うことで, 個々の症例からは学べないことを学ぶことができた。

#### 46. 胃癌術後に多発骨転移, 癌性胸膜炎, 癌性心膜炎, 髄膜播種を来した一例

梅田穂奈美 (徳島県立中央病院医学教育センター)

荒川 悠佑, 山下 祥子, 太田 昇吾, 松下 健太, 松本 大資, 川下陽一郎, 宮谷 知彦, 坪井 光弘, 大村 健史, 井川 浩一, 広瀬 敏幸, 八木 淑之 (同外科)

【症例】67歳男性, X-6年, 胃癌に対して幽門側胃切除及びD2リンパ節郭清を施行し, pT1bN3aM0と診断された。術後補助化学療法としてS-1内服を1年間行い, 5年間の定期フォローを終了した。その後, X年2月より後頭部痛, 嘔気, 複視を自覚, 徐々に増悪し当院へ紹介となった。CTでは頭蓋内に異常所見は指摘できず, 全身の骨に硬化像を伴う造骨性変化が多発し, 多発骨転移と診断された。両側胸水及び心嚢液の貯留を認め, 穿刺細胞診ではともにgroup V, adenocarcinomaと診断された。胸水から作成したセルブロックは, 異型細胞の一部に印環細胞が混在しCK7及びCK20陽性, MUC6陽性であり, 初回胃切除の結果と一致した。複視に対して眼科診察を行い, 両側外転神経障害による内斜視, 両側うっ血乳頭を指摘された。頭部造影MRIで, 髄膜のびまん性肥厚を認め, 髄膜播種・癌性髄膜炎による頭蓋内圧亢進と考えられた。以上より胃癌再発による多発骨転移, 癌性胸膜炎, 癌性心膜炎, 髄膜播種と診断され, 全身化学療法 (SOX療法) 及び全脳照射を行った。頭蓋内圧亢進に対しては脳室ドレナージ及びVPシャント造

設術を行い, 後頭部痛, 嘔気, 複視は改善し, 自宅退院にまで至った。胃癌の転移形式では髄膜播種は0.16-0.69%と稀であり, 全生存期間中央値は2.4ヶ月と予後不良である。胃癌ガイドラインでは中枢神経転移のある胃癌症例に対して全身状態が良好であれば化学療法を行うことは推奨されており, 早期に診断し治療を行うことが重要である。

#### 47. Bowen病を多発したLi-Fraumeni症候群2例

伊澤 勝哉 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)

伊澤 勝哉, 水口 誠人, 長坂 信司, 山下雄太郎, 峯田 一秀, 安倍 吉郎, 橋本 一郎 (同形成外科・美容外科)

Li-Fraumeni症候群 (以下, LFS) は, TP53遺伝子の異常と関連する遺伝性常染色体優性疾患である。非常に稀な疾患であり, 世界での報告は400家系に満たない。LFSでは, 小児期および成人期に様々な臓器で悪性腫瘍を多発するリスクが高いことが知られている。LFSでよく見られる腫瘍としては, 軟部組織肉腫, 骨肉腫, 閉経前の乳癌, 脳腫瘍, 副腎皮質腫瘍等があるが, 一方でLFSに多発Bowen病を併発したとの報告は少ない。今回, 我々はLFS患者でBowen病を多発した症例を2例経験した。

症例1は39歳女性。25歳から30歳にかけて両側乳癌の治療と再発歴があった。33歳時に左示指と右上背部に皮膚病変が生じ, Bowen病と診断された。翌年, 乳癌の再発を契機にLFSが疑われ, 遺伝子検査で診断に至った。その後, 37歳時に右肩部にもBowen病が発生し, 腫瘍切除術が施行された。

症例2は47歳女性。29歳から33歳にかけて右乳癌の治療と再発を繰り返した後, 36歳時に腰部にBowen病を生じた。その後, 肺癌, 子宮平滑筋腫, 下大静脈内平滑筋肉腫が相次いで指摘され, 遺伝子診断でLFSと診断された。また, 経過中にBowen病が全身に多発し, 合計10箇所の切除手術が行われた。

若年性に悪性腫瘍を多発する症例ではLFS疑い, 全身精査および遺伝子検査を行う必要がある。LFSではごくまれに多発Bowen病を合併することがあり, 治療は外科的切除が基本となるため, 定期的に全身の皮膚を観察し早期発見, 早期治療に努めることが肝要である。



48. ループス腎炎に対してミコフェノール酸モフェチル投与中に発症した他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患の1例

新居 寛子（徳島大学病院卒後臨床研修センター）  
 高橋真美子，藤井 志朗，曾我部公子，林 成樹，  
 住谷 龍平，大浦 雅博，原田 武志，安倍 正博（同血液内科）  
 中村 信元（徳島大学大学院医歯薬学研究部実践地域診療・医科学分野）  
 安積 麻衣（徳島大学病院脳神経外科）  
 湊 将典（同 腎臓内科）  
 三木 浩和（同 輸血・細胞治療部）

【症例】40代男性。X-17年にSLE，ループス腎炎と診断。PSL投与が開始されたが寛解と増悪を繰り返していた。X-5年にループス腎炎の増悪を認め，ミコフェノール酸モフェチル（MMF）を追加。X年2月，全身性強直間代性発作を認め当院受診。頭部MRIで右前頭葉，右頭頂葉，小脳などにFLAIR法で高信号を呈する多発性病変を認めた。バイタルサインは異常なく，四肢麻

痺，四肢筋力低下なし，感覚障害なし。尿蛋白2+，血液検査ではLDH 139 U/L，Cre 1.96 mg/dl，CRP 0.36 mg/dl，sIL-2R 960 U/ml，EBV抗体価は再活性化パターン，HIV抗体陰性。髄液検査では白血球数29/ $\mu$ l，蛋白91 mg/dl，細胞診class IV，JCV-DNA陰性であり脳腫瘍生検を施行した。病理組織で中型から大型のリンパ球様細胞の増殖を認め，免疫染色ではCD20，EBER陽性，CD3，CD5陰性であり，免疫抑制剤の投与歴から，他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患（OIHA-LPD）と診断した。中枢神経系以外には腫瘍性病変は認めず，被疑薬と考えられたMMFは中止したが，腫瘍の縮小は認めなかった。リツキシマブ併用化学療法を行い，腫瘍は縮小傾向である。【結語・考察】OIHA-LPDはMTX関連の報告が多いが，稀にMMF内服中にも発症する。近年MMFがループス腎炎，造血幹細胞移植後患者などに保険適応となり，今後OIHA-LPDの発症増加が懸念され，MMF内服患者では合併症として念頭に置く必要がある。また中枢神経に発症するOIHA-LPDは稀であり，難治性SLEやEBV再活性化などその病態や発症機序を考察する上で示唆に富んだ症例と考え報告する。



---

## 表紙写真コラム

---

### 【写真の説明】

ORBEYE (オーブアイ)

#### 解説文

徳島大学病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科では、中耳炎に対する側頭骨手術や声帯疾患に対する喉頭微細術など数多くの顕微鏡手術を行っています。この度、2022年より手術用高解像度外視鏡システムのORBEYE (オーブアイ) を四国で初めて手術室に導入しました。このORBEYEは、フルハイビジョンの4K画像を大型55インチモニターに映し出し、3D立体観察にも対応しています。そのため、術者は顕微鏡をのぞき込むことなく、画面を見ながらヘッドアップサージェリーが可能となります。その結果、術者の首や肩への負担が大幅に軽減でき、手術の効率性が向上しています。さらに、IR (Infra-Red)/BL (Blue-Light) およびNBI (Narrow Band Imaging) などの特殊光観察ができるため、悪性腫瘍の可視化や術中血管撮影など、術者をサポートする先進的な技術が搭載され、より安全で低侵襲な手術を行うことができます。従来の顕微鏡手術では立体的に観察できるのは術者1人のみでしたが、ORBEYEは大型スクリーンに映し出される高精細な立体映像を術者のみならず、若手医師、学生および看護師の全員が共有できることからチーム医療やラーニングカーブの向上も期待できます。耳鼻咽喉科・頭頸部外科では、これからもORBEYEを用いて、より安全・安心な医療を提供するよう努めていきます。

徳島大学大学院医歯薬学研究部 耳鼻咽喉科学分野 金村 亮

# 四国医学雑誌総目次

第78巻 1号～6号（令和4年）

## SHIKOKU ACTA MEDICA CONTENTS

Vol. 78 No. 1～No. 6 (2022)

# 78巻1, 2号

## 目次

特集：徳島県民が知っておくべき予防医学～病気にならないための秘訣～

巻頭言	有澤孝吉 西良浩一	1
肥満から読み解く高齢者の栄養の問題点と管理	阪上浩他	3
糖尿病とメタボリックシンドロームの予防	吉田守美子	9
動脈硬化から見た予防医学 (アンチエイジングとウェルエイジング)	栗飯原賢一	15
骨粗鬆症からみたロコモの予防	佐藤紀他	21
ピラティス：モーターコントロールで運動器疾患予防	藤谷順三他	27

総説：

終末期高齢がん患者の在宅移行期に関する文献レビュー	今井芳枝他	35
---------------------------	-------	----

総説：教授就任記念講演

筋萎縮性側索硬化症の病態解明・治療法開発への試み	和泉唯信	45
--------------------------	------	----

原著：

介護施設高齢者のエネルギー・水分摂取量と活動機能	梅本誠彦他	51
--------------------------	-------	----

症例報告：

自然気胸を契機に発見されたAYA世代肺癌の一例	澤田徹他	59
ニボルマブ投与後に重症筋無力症を発症した1例	森本雅美他	65

学会記事：

第48回徳島医学会賞受賞者紹介	TIEN VAN NGUYEN	71
	島田祐希	72
第27回若手奨励賞受賞者紹介	石田晃基	
	高原由実子	73
第264回徳島医学会学術集会（令和3年度冬期）		74

投稿規定

# Vol. 78, No. 1, 2

## Contents

<i>Special Issue : Preventive medicine for Tokushima residents : The secret of good health</i>	
K. Arisawa and K. Sairyō : Preface to the Special Issue .....	1
H. Sakaue, et al. : Understanding of nutrition problems and managements in the elderly by analyzing its obesity .....	3
S. Yoshida : Prevention of diabetes and metabolic syndrome .....	9
K. Aihara. : Assessment and Treatment of Vascular Dysfunction for Prevention of Atherosclerosis in Patients with Metabolic Syndrome.....	15
N. Sato, et al. : Treatment of osteoporosis and prevention of locomotive syndrome .....	21
J. Fujitani, et al. : Pilates : Preventing musculoskeletal diseases through motor control .....	27
 <i>Reviews :</i>	
Y. Imai, et al. : A Literature Review on Periods of Hospital-to-home Care Transition for Elderly Cancer Patients .....	35
Y. Izumi : To elucidate the pathophysiology and develop new treatments of amyotrophic lateral sclerosis .....	45
 <i>Originals :</i>	
N. Umemoto, et al. : Relationship between the amounts of energy and water intake and physical function in care home residents.....	51
 <i>Case reports :</i>	
T. Sawada, et al. : AYA-generation lung cancer in a patient presenting with spontaneous pneumothorax : A case report .....	59
M. Morimoto, et al. : A case of myasthenia gravis induced by nivolumab .....	65



# 78巻3, 4号

## 目次

原著:

介護施設入所者における Geriatric Nutritional Risk Index, 血清アルブミン値,  
Body Mass Index の評価と関連する因子について .....井上 徹他... 95

原著: 第48回徳島医学会賞受賞論文

腰部脊柱管狭窄症患者における立位脊椎アライメントと大腿四頭筋柔軟性の関係  
.....島田 祐希他... 103

症例報告:

術前に診断し腹腔鏡下整復術を施行した左傍十二指腸ヘルニアの1例  
.....宇都宮 俊介... 109

経肺圧を指標とした PEEP 設定により, 致命的低酸素血症から改善した  
神経芽細胞腫に伴う腹部コンパートメント症候群の一乳児症例  
.....中野 勇希他... 115

資料:

高校生アスリートの安静時および運動時2時間の水分出納評価  
.....中嶋 宏彰他... 121

投稿規定:

# Vol. 78, No. 3, 4

## Contents

### *Originals :*

- T. Inoue, et al. : Evaluation of Geriatric Nutritional Risk Index, Serum Albumin, Body Mass Index, and related factors of these three indexes in the elderly staying in nursing homes ..... 95
- Y. Shimada, et al. : Relationship between quadriceps flexibility and spinal sagittal alignment in patients with lumbar spinal stenosis ..... 103

### *Case reports :*

- S. Utsunomiya : A Case of a Left Paraduodenal Hernia diagnosed preoperatively and Treated Laparoscopically ..... 109
- Y. Nakano, et al. : Transpulmonary pressure-guided PEEP titration for mechanical ventilation in pediatric patient with refractory hypoxia due to abdominal compartment syndrome induced by neuroblastoma : a case report. .... 115

### *Material :*

- H. Nakajima, et al. : Assessment of water balance in high school athletes ..... 121

# 78巻5, 6号

## 目次

特集：脳卒中・循環器病を防ぐために

巻頭言 .....高木康志  
西村明儒 ... 127

脳卒中と循環器病克服5ヵ年計画 .....島田健司 ... 129  
徳島県循環器病推進計画の中での急性期脳卒中診療の取り組み

.....兼松康久<sup>他</sup> ... 135

脳梗塞急性期治療 .....山本伸昭 ... 139

心不全診療の現状と今後の地域連携 .....門田宗之<sup>他</sup> ... 145

被災地における突然死について—南海地震対策として— .....西村明儒 ... 149

総説：教授就任記念講演

急性呼吸不全に対する人工呼吸戦略の潮流 .....板垣大雅 ... 155

生殖内分泌に関するこれまでの研究と今後の目標 .....岩佐武 ... 163

徳島県における医療安全管理の現状と展望 .....池本哲也 ... 169

原著：

女子大学生の心理的健康感と月経随伴症状の関連の検討 .....堤理恵<sup>他</sup> ... 175

臨床研究コーディネーターの業務を「支援の意味」への転換 .....中野貴美子<sup>他</sup> ... 187

原著：第27回若手奨励賞受賞論文

徳島県における HIV 感染症および後天性免疫不全症候群患者の臨床的特徴と  
今後の課題 .....高原由実子<sup>他</sup> ... 193

原著：第49回徳島医学会賞受賞論文

エストロゲン欠乏ラットの ER $\alpha$  および Sirt1 の低下に伴う NLRP3/IL-1 $\beta$ /MMP-9 経路の  
活性化と脳動脈瘤破裂との関連 .....山口真司<sup>他</sup> ... 199

症例報告：

横隔膜縫縮術により著明な呼吸機能の改善が得られた横隔膜弛緩症の1例  
.....藤本啓介<sup>他</sup> ... 209

症例報告：第27回若手奨励賞受賞論文

当院における新型コロナウイルス感染症院内クラスターの経験  
.....石田晃基<sup>他</sup> ... 215

症例報告：第28回若手奨励賞受賞論文

重症筋無力症と鑑別を要したクッシング病の1例 .....亀井友志<sup>他</sup> ... 221

ソマトスタチン受容体シンチと経皮静脈サンプリングで責任腫瘍の局在診断が可能  
であった腫瘍性骨軟化症 (TIO) の一例 .....鈴木杏奈<sup>他</sup> ... 227

学会記事：

第49回徳島医学会賞受賞者紹介 .....山口真司  
前田悠作 ... 235

第28回若手奨励賞受賞者紹介 .....鈴木杏奈 ... 236

.....亀井友志 ... 237

第265回徳島医学会学術集会 (令和4年度夏期) ..... 239

投稿規定：

# Vol. 78, No. 5, 6

## Contents

<i>Special Issue : Prevention of cerebrovascular and cardiovascular disease</i>	
A. Nishimura and Y. Takagi : Preface to the Special Issue .....	127
K. Shimada : Five-year plan against cerebrovascular and cardiovascular diseases .....	129
Y. Kanematsu, et al. : Implementing action for acute stroke based on Japanese National Plan for Promotion of Measures Against Cerebrovascular and Cardiovascular Disease in Tokushima .....	135
N. Yamamoto : Treatment for patients with acute ischemic stroke .....	139
M. Kadota, et al. : Community Collaboration and Contribution in Patients with Heart Failure .....	145
A. Nishimura : Strategies for sudden death in the disaster area after the next Great Nankai earthquake. ....	149
<i>Reviews :</i>	
T. Itagaki : Trends in mechanical ventilation strategies for acute respiratory failure .....	155
T. Iwasa : Current topic in reproductive hormone .....	163
T. Ikemoto : The current condition of medical safety in Tokushima prefecture .....	169
<i>Originals :</i>	
R. Tsutsumi, et al. : A Study on Relationship between Psychological Well-being and Menstrual-Associated Symptoms in Female University Students .....	175
K. Nakano, et al. : Transforming the duties of clinical research coordinators into the meaning of support .....	187
Y. Takahara, et al. : Clinical characteristics and future issues in patients with HIV infection and acquired immunodeficiency syndrome in Tokushima Prefecture. ...	193
T. Yamaguchi, et al. : Activation of NLRP3/IL-1 $\beta$ /MMP-9 pathway via depletion of ER $\alpha$ and Sirt1 contributes to intracranial aneurysm rupture in estrogen-deficient rats .....	199
<i>Case reports :</i>	
K. Fujimoto, et al. : A case of diaphragmatic eventration with marked improvement of respiratory function after diaphragm plication. ....	209
K. Ishida, et al. : The experience of a COVID-19 cluster in a clinical training hospital .....	215
Y. Kamei, et al. : Differentiating Cushing's disease from myasthenia gravis : A case report .....	221
A. Suzuki, et al. : Tumor-induced osteomalacia diagnosed by somatostatin receptor scintigraphy and percutaneous venous blood sampling for FGF23 : A case report. ....	227



# 四国医学雑誌投稿規定

(2021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、報告、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、報告、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

3. 加藤延幸, 新野徳, 松岡一元, 黒田昭 他: 大腿骨骨折の統計的観察並びに遠隔成績について. 四国医誌, 46: 330-343, 1980
- 単行本 (一部) 4. 佐竹一夫: クロマトグラフィー. 化学実験操作法 (緒方章, 野崎泰彦 編), 続 1, 6 版, 南江堂, 東京, 1975, pp. 123-214
- 単行本 (一部) 5. Sadron, C.L.: Deoxyribonucleic acids as macromolecules. *In: The Nucleic Acids* (Chargaff, E. and Davison, J.N., eds.), vol. 3, Academic Press, N.Y., 1990, pp. 1-37
- 訳 文 引 用 6. Drinker, C.K., Yoffey, J.M.: Lymphatics, Lymph and Lymphoid Tissue, Harvard Univ. Press, Cambridge Mass, 1971; 西丸和義, 入沢宏 (訳): リンパ・リンパ液・リンパ組織, 医学書院, 東京, 1982, pp. 190-209

## 掲 載 料

- ・ 1 ページ, 2,000円 + 税とします。
- ・ カラー印刷等, 特殊なものは, 実費が必要です。

## 著 作 権

- ・ 本誌掲載のすべての記事の著作権は「四国医学雑誌」に属します。

## メディアでの投稿要領

### 1) 使用ソフトについて

1. Mac, Windows とも基本的には, MS ワードを使用してください。
  - ・ その他のソフトを使用する場合はテキスト形式で保存してください。

### 2) 保存形式について

1. ファイル名は, 入力する方の名前 (ファイルが幾つかある場合はファイル番号をハイフンの後にいれてください) にして保存してください。  
(例) 四国一郎 - 1  
名前                      ファイル番号
2. 保存は Mac, Windows とも CD, もしくは USB メモリーにしてください。

### 3) 入力方法について

1. 文字は, 節や段落などの改行部分のみにリターンを使用し, その他は, 続けて入力するようにしてください。
2. 英語, 数字は半角で入力してください。
3. 日本文に英文が混ざる場合には, 半角分のスペースを開けないでください。
4. 表と図の説明は, ファイルの最後にまとめて入力してください。

### 4) 入力内容の出力について

1. 必ず, 完全な形の本文を A4 版でプリントアウトして, 添付してください。
2. 図表が入る部分は, どの図表が入るかを, プリントアウトした本文中に青色で指定してください。

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78巻 第5, 6号

年間購読料 3,000円（郵送料共）

令和4年12月20日 印刷

令和4年12月25日 発行

発行者：西岡安彦

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. 78, No. 5, 6

## Contents

<i>Special Issue : Prevention of cerebrovascular and cardiovascular disease</i>	
A. Nishimura and Y. Takagi : Preface to the Special Issue .....	127
K. Shimada : Five-year plan against cerebrovascular and cardiovascular diseases .....	129
Y. Kanematsu, et al. : Implementing action for acute stroke based on Japanese National Plan for Promotion of Measures Against Cerebrovascular and Cardiovascular Disease in Tokushima .....	135
N. Yamamoto : Treatment for patients with acute ischemic stroke .....	139
M. Kadota, et al. : Community Collaboration and Contribution in Patients with Heart Failure .....	145
A. Nishimura : Strategies for sudden death in the disaster area after the next Great Nankai earthquake. ....	149
<i>Reviews :</i>	
T. Itagaki : Trends in mechanical ventilation strategies for acute respiratory failure .....	155
T. Iwasa : Current topic in reproductive hormone .....	163
T. Ikemoto : The current condition of medical safety in Tokushima prefecture .....	169
<i>Originals :</i>	
R. Tsutsumi, et al. : A Study on Relationship between Psychological Well-being and Menstrual-Associated Symptoms in Female University Students .....	175
K. Nakano, et al. : Transforming the duties of clinical research coordinators into the meaning of support .....	187
Y. Takahara, et al. : Clinical characteristics and future issues in patients with HIV infection and acquired immunodeficiency syndrome in Tokushima Prefecture. ...	193
T. Yamaguchi, et al. : Activation of NLRP3/IL-1 $\beta$ /MMP-9 pathway via depletion of ER $\alpha$ and Sirt1 contributes to intracranial aneurysm rupture in estrogen-deficient rats .....	199
<i>Case reports :</i>	
K. Fujimoto, et al. : A case of diaphragmatic eventration with marked improvement of respiratory function after diaphragm plication. ....	209
K. Ishida, et al. : The experience of a COVID-19 cluster in a clinical training hospital .....	215
Y. Kamei, et al. : Differentiating Cushing's disease from myasthenia gravis : A case report .....	221
A. Suzuki, et al. : Tumor-induced osteomalacia diagnosed by somatostatin receptor scintigraphy and percutaneous venous blood sampling for FGF23 : A case report. ....	227



# 78巻5, 6号

## 目次

特集：脳卒中・循環器病を防ぐために

巻頭言 .....高木 康志 西村 明 儒 ... 127

脳卒中と循環器病克服5ヵ年計画 .....島田 健司 ... 129  
徳島県循環器病推進計画の中での急性期脳卒中診療の取り組み

脳梗塞急性期治療 .....兼松 康久<sup>他</sup> ... 135  
心不全診療の現状と今後の地域連携 .....山本 伸昭 ... 139  
被災地における突然死について—南海地震対策として— .....門田 宗之<sup>他</sup> ... 145  
西村 明 儒 ... 149

総説：教授就任記念講演

急性呼吸不全に対する人工呼吸戦略の潮流 .....板垣 大雅 ... 155  
生殖内分泌に関するこれまでの研究と今後の目標 .....岩佐 武 ... 163  
徳島県における医療安全管理の現状と展望 .....池本 哲也 ... 169

原著：

女子大学生の心理的健康感と月経随伴症状の関連の検討 .....堤 理恵<sup>他</sup> ... 175  
臨床研究コーディネーターの業務を「支援の意味」への転換 .....中野 貴美子<sup>他</sup> ... 187

原著：第27回若手奨励賞受賞論文

徳島県における HIV 感染症および後天性免疫不全症候群患者の臨床的特徴と今後の課題 .....高原 由実子<sup>他</sup> ... 193

原著：第49回徳島医学会賞受賞論文

エストロゲン欠乏ラットの ER $\alpha$  および Sirt1 の低下に伴う NLRP3/IL-1 $\beta$ /MMP-9 経路の活性化と脳動脈瘤破裂との関連 .....山口 真司<sup>他</sup> ... 199

症例報告：

横隔膜縫縮術により著明な呼吸機能の改善が得られた横隔膜弛緩症の1例 .....藤本 啓介<sup>他</sup> ... 209

症例報告：第27回若手奨励賞受賞論文

当院における新型コロナウイルス感染症院内クラスターの経験 .....石田 晃基<sup>他</sup> ... 215

症例報告：第28回若手奨励賞受賞論文

重症筋無力症と鑑別を要したクッシング病の1例 .....亀井 友志<sup>他</sup> ... 221  
ソマトスタチン受容体シンチと経皮静脈サンプリングで責任腫瘍の局在診断が可能であった腫瘍性骨軟化症 (TIO) の一例 .....鈴木 杏奈<sup>他</sup> ... 227

学会記事：

第49回徳島医学会賞受賞者紹介 .....山口 真司  
前田 悠作 ... 235  
第28回若手奨励賞受賞者紹介 .....鈴木 杏奈 ... 236  
亀井 友志 ... 237  
第265回徳島医学会学術集会 (令和4年度夏期) ..... 239

投稿規定：