

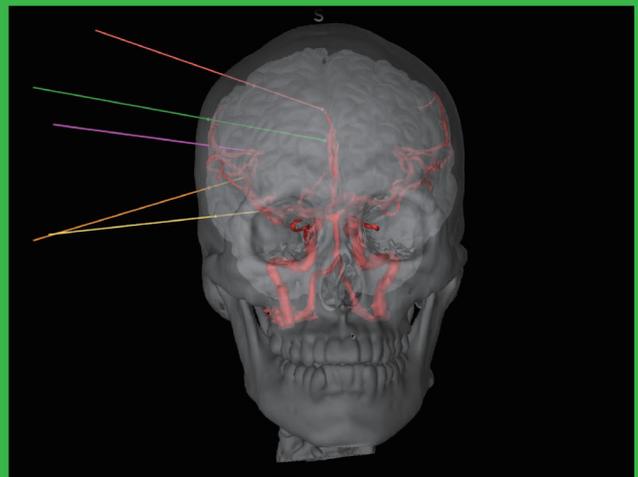
CODEN : SKIZAB  
ISSN 2758-3279

# 四国医学雑誌

第79巻 第1,2号 (令和5年6月7日)

*SHIKOKU ACTA MEDICA*  
*Vol. 79, No.1,2 (June 7,2023)*

特集：新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の現状と対策



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

表紙写真：左：ロボティックシステム (Stealth Autoguide)  
                 右上：ターゲッティングユニットとコントロールユニット  
                 右下：術前の手術計画 解説は154ページ

---

## 特集 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の現状と対策

---

### 【巻頭言】

池田 康 将 (徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野)

久保 宜 明 (徳島大学大学院医歯薬学研究部皮膚科学分野)

2019年12月に中国で発生した新型コロナウイルス感染症(COVID-19)はまたたく間に世界中に流行しました。変異株が続々と出現し、症状の重症化や感染力の増強と変化し、本邦でも第1波から第5波の後、2022年初めより第6波から第8波と大きく感染が拡大しました。徳島県の医療界も多大な影響を受けた3年間だったと思います。2023年5月8日には2類から5類感染症に移行することになりますが、油断ならない状況がしばらく続くことになろうかと推測します。

このような状況を鑑み、今回の徳島医学会ではCOVID-19についての合同シンポジウムを企画いたしました。本シンポジウムでは、徳島県内でCOVID-19診療を牽引されているエキスパートの先生方に大変お忙しい中、シンポジストをお引き受けいただきました。この

場をお借りし厚く御礼申し上げます。

徳島大学病院 感染制御部 部長の東 桃代先生にキックオフとしてオーバービューをお話いただき、徳島県保健福祉部 感染症・疾病予防統括監の鎌村好孝先生には徳島県の現状と対策、救急集中治療医学分野 教授の大藤 純先生には重症コロナ診療の現状、博愛記念病院 院長の大串文隆先生にはコロナ後遺症外来の現状と課題についてお話いただきました。担当分野から皮膚科学分野の仁木真理子助教と薬理学分野の船本雅文助教がそれぞれCOVID-19関連の皮膚・心疾患について発表いたしました。

本シンポジウムが徳島県の医療界にとって今後のCOVID-19対策の一助になれば幸いです。

## 特集 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の 現状と対策

- ・ 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の現状と対策  
東 桃 代 … 3
- ・ COVID-19の現状と課題 in 徳島  
鎌 村 好 孝 … 7
- ・ 重症 COVID-19診療の現状と今後の課題  
大 藤 純 … 13
- ・ コロナ後遺症の現状と課題  
大 串 文 隆 … 25
- ・ COVID-19感染症でみられる皮膚病変  
仁 木 真理子, 久 保 宜 明 … 33
- ・ COVID-19と循環器疾患との関連について  
船 本 雅 文, 池 田 康 将 … 37

特集：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の現状と対策

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の現状と対策

東 桃 代

徳島大学病院感染制御部部长

(令和5年4月11日受付) (令和5年4月23日受理)

2022年の冬季ではCOVID-19とインフルエンザ同時流行が懸念されるなか、これからの入院・外来診療の逼迫を想定した対応の準備がなされている。これまでCOVID-19の終息への切り札として期待されたmRNAワクチンは自然免疫にも匹敵する液性免疫、細胞性免疫を誘導し高いワクチン効果が示されてきた。mRNAワクチン接種における重症化予防効果は明らかである<sup>1)</sup> (図1)。しかしCOVID-19流行初期は、重症呼吸不全がワクチン未接種者の40代、50代にもみられ、時には30代も重症病態を呈し、集中治療管理やハイレベルな人工呼吸器管理が必要とされた。医療現場は、一気に逼迫し危機感をもって対応にあたってきた (図2)。

しかし変異を繰り返す毎に、ワクチン接種だけではパンデミックを終わらせるには不十分であることも理解されつつある。その理由として①免疫回避現象、②免疫力低下などが挙げられる。またウイルスの感染力は大きく増大し、有症状の初発患者から速やかに隔離したとしても、同じ空間の患者に高率に感染して病院や高齢者施設等で感染制御するのは非常に困難を極める。

こういった現状を踏まえると世界的にもパンデミックを抑制するのは極めて難しいと思われる。しかし重症化率や死亡率が低下するにともない、5類感染症への移行

が議論されている。われわれ医療従事者で重要なことは、COVID-19の効果的な感染対策や診療で得た多くの教訓やエビデンスを共有することであろう。

COVID-19流行初期から最近までユニバーサルマスクのエビデンスは多く出されてきた<sup>2)</sup>。最近の報告では、マスク着用の義務をやめた地域では、それ以降の15週間で、マスク着用を継続した学校と比較して感染者が1000人あたり44.9件増え、これはこの期間の対象地区で発生した新型コロナウイルス感染者の約3割に相当するというものであった<sup>2)</sup>。これからも、有症状者においては、双方マスクをして飛沫感染防止に個人個人のレベルで注意し感染拡大を防止する意識の継続は非常に重要であろう。しかしパーティションやビニルカーテンなど、新たなアイテムも登場し、新たな食事習慣もできた。

これまでさまざまな感染症、特にインフルエンザでもアウトブレイクは毎年のように散発してきたが、これだけ多くの感染対策を現場の医療従事者やスタッフに依頼したことはない。おそらく今後、徳島大学病院・感染制御部で行ってきた感染対策を中長期的に見直すことも今後必要となってくることが予想される。

重要なCOVID-19感染防止のポイントは“①：有症状者をいかに早く発見するか” “②：エアゾル発生手技

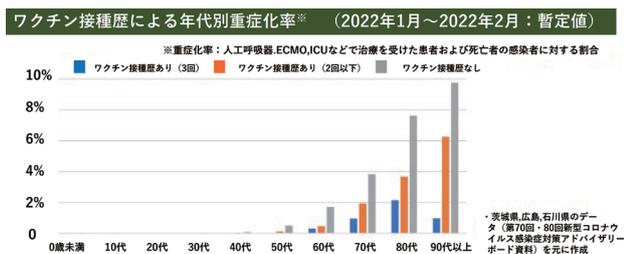


図1



図2 集中治療室（徳島大学病院）に搬送される患者

と咳症状診療ではN95を装着” “③：入院前の健康観察の徹底”の3つと考える。しかし、これらの項目はCOVID-19流行前から結核を含む多くの呼吸器感染症のアウトブレイクを防止するために基本的な重要項目であった。医療介護保険施設などのクラスター介入の経験や、自院での経験も踏まえながら思うところは、この新型コロナウイルス感染症は、ある条件を満たせば高率に感染する病原体ではあるが、過度に恐れることはなくなった5類感染症といえる。同室患者がCOVID-19に罹患し、さらにエアゾル発生手技を実施していれば同室内では高率に感染する。認知症等で協力がなかなか得られない施設ではクラスターの阻止はさらに、困難を極める。しかし、入院適応のある患者は、5類感染症として多くの医

療機関で患者を受け入れ、また入院適応がなければ各施設で感染対策を行いながら患者の観察を行っていくなど平時の状況に、一日でも早く着地することが求められている。これまでのノウハウを培ってきた実践的知識や感染対策の技術を行政機関・保健所や施設間で十分に情報共有することが重要となる。

## 文 献

- 1) 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き第8.1版 2022/10/5発行
- 2) N Engl J Med., 387 : 1935-1946, 2022

## *The current situation and countermeasures for COVID-19*

*Momoyo Azuma*

*Director, Infection Control Department, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

With concerns of a simultaneous COVID-19 and influenza pandemic in the winter of 2022, preparations were being made for the upcoming tightening of inpatient and outpatient care.

The mRNA vaccine, which was expected to be the trump card to converge the pandemic of COVID-19, has been shown high efficacy comparable to natural immunity by inducing humoral and cellular immunity.

m-RNA vaccination has shown strong efficacy in preventing exacerbation.

However, in the early stages of the COVID-19 epidemic, severe respiratory failure was seen in unvaccinated groups of 40s and 50s, and sometimes even in the group of 30s, severe pathology requiring intensive care management and high-level ventilator management had been essential for the treatments. As a result, the medical field has quickly tightened up and has been dealing with the situation with a sense of crisis. With repeated mutation, it is becoming increasingly understood that vaccination alone is not enough to converge the pandemic.

In addition, the infectivity of the virus has increased greatly, and even if patients are promptly isolated from the first symptomatic patient, a high percentage of patients in the same space will be infected, making it extremely difficult to control infection in hospitals and elderly care facilities.

Given these current conditions, it will be extremely difficult to control pandemics worldwide. However, as the rate of severe illness and mortality declines, a shift to category 5 infectious diseases is being discussed.

There have been multiple evidence for the efficacy of universal masks from the early stages of the COVID-19 epidemic until recently. A recent report showed that in areas where the mask-wearing requirement was discontinued, there was an increase of 44.9 cases per 1,000 people infected in the following 15 weeks to people in schools that continued to wear masks, which resulted corresponds to about 30% of all new infection cases that occurred in the targeted areas for this study during this period. It is very important to continue to be aware of the need to prevent the spread of infection by wearing masks and taking precautions against droplet infection on an individual basis for those who are symptomatic. After that, new items such as partitions and vinyl curtains have been introduced, as well as new eating habits.

There have been scattered outbreaks of various infectious diseases, especially influenza every year, but we have never requested such many infection control measures for frontline healthcare workers and staff.

Probably in the future, it will be necessary to review the infection control measures in order to recreate the mid to long-term plan that has been taken at the Infection Control Department,

at the University of Tokushima Hospital. The three important items to prevent COVID-19 infection are : (1) how to detect symptomatic patients as soon as possible, (2) aerosol generation techniques and wearing the N95 during cough symptom treatment, and (3) thorough health observation prior to admission.

However, these items were of fundamental importance in preventing outbreaks of many respiratory infections, including tuberculosis, even before the COVID-19 epidemic.

Based on our experience with cluster interventions in medical care insurance facilities and my own hospital, It is safe to consider that this new type of coronavirus infection is a category 5 infection that is no longer overly feared, although it is a pathogen that can be transmitted at high rates if certain conditions are met.

If a patient in the same room has COVID-19 and an aerosol generating procedure is performed, there is a high rate of infection in the same room. In facilities where cooperation is difficult to obtain because of dementia and so on, preventing clusters is even more difficult.

However, patients with adaptations for hospitalization should be accepted by many medical institutions as class 5 infectious diseases. If patients with non-adaption for hospitalization should be observed at each facility with the infection control measures. And then the situation should be landed back to normal as soon as possible. It must be important to fully share practical knowledge and infection control techniques that have been cultivated through know-how among administrative agencies, health centers, and medical facilities.

Key words : Covid-19, infection control, mRNA vaccines, Category 5, Japan

特集：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の現状と対策

# COVID-19の現状と課題 in 徳島

鎌村 好孝

徳島県保健福祉部

(令和5年3月27日受付) (令和5年4月24日受理)

## はじめに

2020年2月25日に、徳島県内初の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）陽性者が確認されて以降、この3年間で累計16万人を超える陽性者が報告されてきた。徳島県としては、2020年4月1日に、「徳島県新型コロナウイルス感染症入院調整本部」を設置し、入院対応する重点医療機関等への入院調整や、宿泊療養施設への入所、自宅療養等への調整を行い、県医師会・県看護協会・県薬剤師会等含めた関係機関の協力のもと、3年以上にわたり、「オール徳島」で対応してきたところである。このたび、2023年2月12日の第266回徳島医学会「合同シンポジウム『COVID-19の現状と対策』」において発表した概要について報告する。

## 1. COVID-19陽性者数の推移

2023年2月6日時点（2月7日公表）では、徳島県内の陽性者累計としては、160,316人であり、単純計算上、県民の約23%が罹患したことになる。うち、2022年1月以降が、157,025人で、98%を占める。死亡者数は、391人で、うち2022年以降、325人で、2023年1月は、101人であった。2月7日時点の入院は82人で、宿泊療養は47人であった。令和3年3月、第4波以降の推移としては、2022年1月以降の第6波から第8波が、大きな山になっている（図1）。また、中四国地方の県別の人口当たり直近1週間の新規陽性者数の推移としては、第7波と第8波におけるこの2つのピーク時は、本県は、全国一多い時期であった（図2）。その後、減少したが、収束しないまま、第8波に突入し、そのピーク後、全国的にも減少していたものの、本県の減少幅は少なく、直近1週間の人口当たり陽性者数は、全国上位3番目以内が

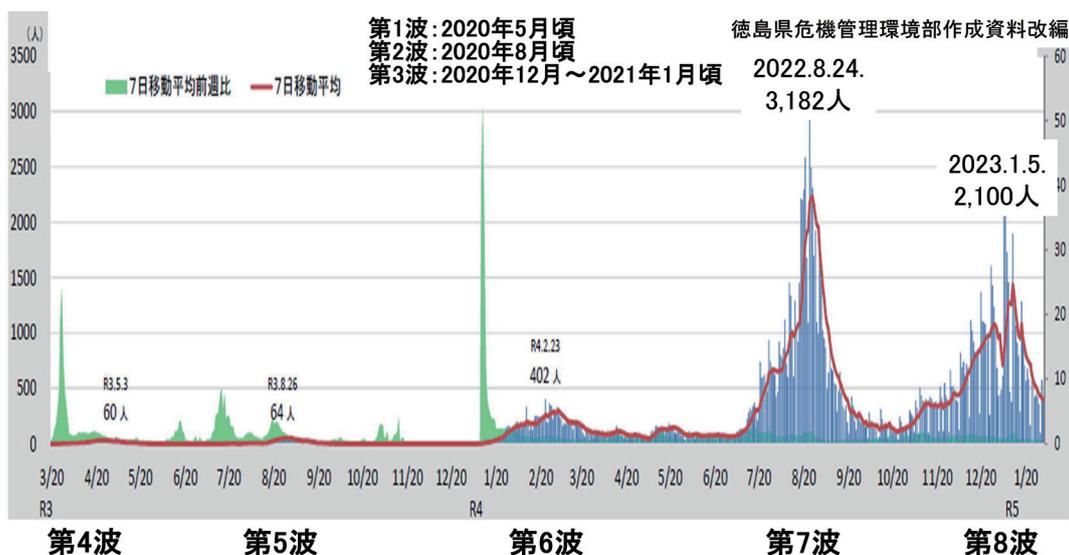


図1：公表日別 新規陽性者数（2021年3月20日以降）

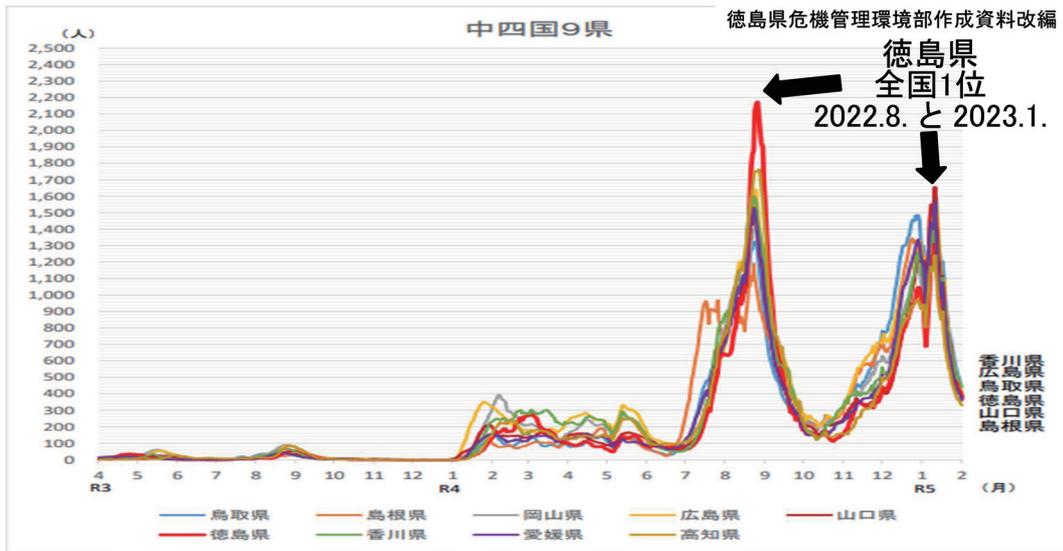


図2：人口当たり 直近1週間新規陽性者数推移（中四国9県）

継続した。とくに、昨年8月に急峻なピークがあった。1ヵ月単位でみると、2022年8月が、44,214人で最多であり、第7波は収束しないまま増加し、12月が24,929人で、1月が25,022人と多かった。年代別では、県内の10歳未満児約45,000人のうち、約半数が罹患したことになる。2020年と2021年では、20歳代の感染者数が、年代別で最も多い状況であった。また、60歳以上では、2021年に比して、2020年には、年代別で多い傾向にあった（表1）。2022年には、10歳代以下の世代が、30%以上を占め、40歳代も多い傾向が続いた。さらに、2022年に比して、2023年になり、再び、60歳以上の年代の比率が増加傾向となった（表2）。

コロナ陽性者の死亡者は、2月7日公表時点で、391人であり、そのうち、70歳以上が、364人と、93%を占めている（図3）。オミクロン株主体となって以降、直接の死因としては、コロナ以外が半数近くを占めている。昨年1月からの、最大確保病床に対する病床使用率と新規陽性者数の推移としては、2月28日と、9月1日、1月10日にピークがある（図4）。

## 2. 入院調整等について

2023年2月時点での、コロナ患者入院受入医療機関としては、19医療機関ある。また、6ヵ所の宿泊療養施設のうち、5ヵ所が稼働中である。また、特にオミクロン株主体となって以降、自宅療養の方が多くなり、県医師

会のご協力のもと、サポート医師体制を構築頂き、県薬剤師会に調剤協力頂いているほか、訪問看護ステーションにもご協力頂いている。また、かかりつけ医や嘱託医師含め、協力医療機関には、それぞれの医療機関内や、高齢者施設等において、感染対策に加え、早期診断、そして、必要に応じて、速やかに、抗ウイルス薬の処方など含めた的確な治療、そして施設職員の皆様と共に、御支援・ご協力を頂いてきたところである。

## 3. 県としての COVID-19 対策

県から県民の皆様方への広報周知については、その一つとして、県ホームページにおいて、専用ポータルサイト<sup>1)</sup>を開設している。さまざまな方に向けての情報を掲載しており、ぜひ、周囲の皆様にも、紹介・活用頂きたい。

2022年の年末年始には、臨時の発熱外来センターの開設と、検査キットの無料配布を行った。県医師会、県看護協会、県薬剤師会などの協力のもと、計6日間、県東部で1ヵ所、臨時発熱外来センターを開設し、コロナ・インフル同時検査、陽性者への処方等して頂いた。合計376人が受診し、211人がコロナ陽性、5人がインフル陽性で、同時陽性者はいなかった（表3）。また、コロナ定性キットを無料で、県下3ヵ所で、年末年始の5日間に、8,059個配布し、オンライン申請で、約2週間の間に、3,317個配布した。2023年2月7日から、本県では、「とくしまアラート『感染小長期・レベル1』」であるが、

表1：年代別陽性者数（2020年，2021年）

(1)年齢構成（確認日別） 徳島県危機管理環境部作成資料改編

年齢区分	総計	2020年	2021年
10歳未満	22863 (14.4%)	2 (1.0%)	152 (4.9%)
10代	23094 (14.6%)	15 (7.5%)	435 (14.1%)
20代	19219 (12.1%)	43 (21.6%)	654 (21.2%)
30代	22780 (14.4%)	16 (8.0%)	399 (12.9%)
40代	24479 (15.5%)	14 (7.0%)	451 (14.6%)
50代	16320 (10.3%)	26 (13.1%)	342 (11.1%)
60代	12273 (7.7%)	27 (13.6%)	261 (8.4%)
70代	8966 (5.7%)	23 (11.6%)	196 (6.3%)
80代	5634 (3.6%)	17 (8.5%)	160 (5.2%)
90代以上	2801 (1.8%)	16 (8.0%)	42 (1.4%)
計	158429	199	3092

表2：年代別陽性者数（2022年，2023年）

(1)年齢構成（確認日別） 徳島県危機管理環境部作成資料改編

年齢区分	総計	2022年	2023年
10歳未満	22863 (14.4%)	19701 (15.1%)	3008 (12.0%)
10代	23094 (14.6%)	19603 (15.1%)	3041 (12.2%)
20代	19219 (12.1%)	15128 (11.6%)	3394 (13.6%)
30代	22780 (14.4%)	18986 (14.6%)	3379 (13.5%)
40代	24479 (15.5%)	20165 (15.5%)	3849 (15.4%)
50代	16320 (10.3%)	12956 (10.0%)	2996 (12.0%)
60代	12273 (7.7%)	9850 (7.6%)	2135 (8.5%)
70代	8966 (5.7%)	7156 (5.5%)	1591 (6.4%)
80代	5634 (3.6%)	4340 (3.3%)	1117 (4.5%)
90代以上	2801 (1.8%)	2231 (1.7%)	512 (2.0%)
計	158429	130116	25022

死亡者の状況(令和5年2月7日0時現在)

徳島県新型コロナウイルス対策ポータルサイト改編

本日の死亡者数	県内死亡者数（累計）
2人	391人

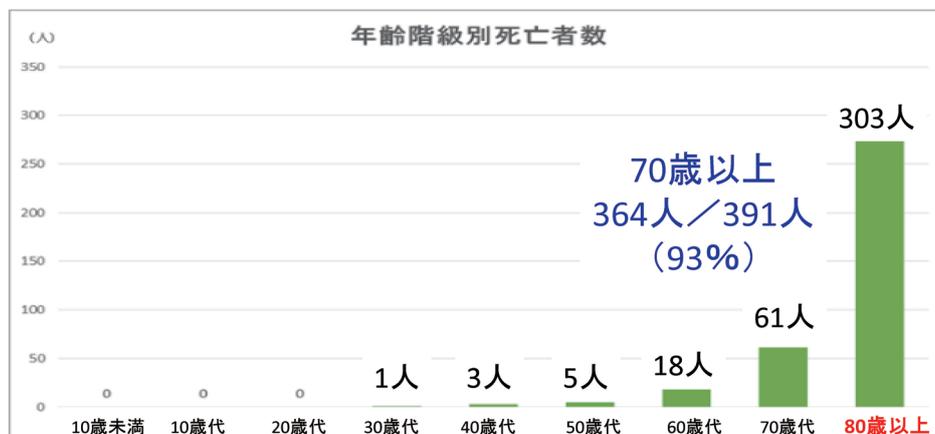


図3：年代別死亡者数

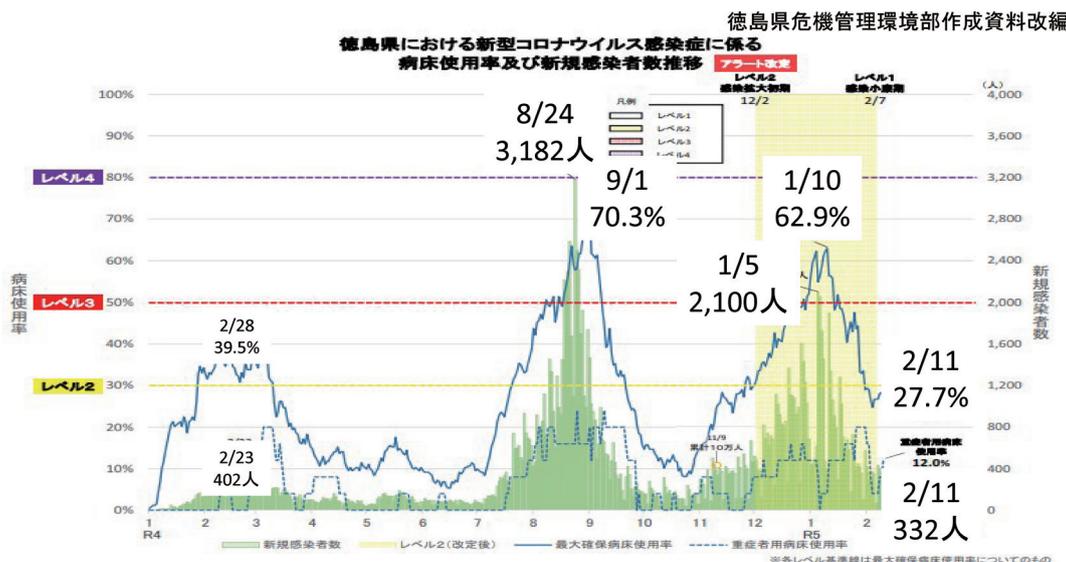


図4：病床利用率及び新規陽性者数推移

表3：年末年始 臨時・発熱外来センター概要・結果

徳島県新型コロナウイルス対策ポータルサイト改編

**臨時・発熱外来センター**

- ・実施日 令和4年12月25日、  
令和4年12月30日～令和5年1月3日
- ・実績 受診者数376人

区分	受診者数	コロナ陽性	(陽性率)	インフル陽性	(陽性率)
12月25日(日)	5人	4人	80%	0人	0%
12月30日(金)	31人	14人	45%	0人	0%
12月31日(土)	78人	43人	55%	0人	0%
1月1日(日)	84人	48人	57%	2人	2%
1月2日(月)	91人	53人	58%	1人	1%
1月3日(火)	87人	49人	56%	2人	2%
合計	376人	211人	56%	5人	1%

※コロナ・インフル同時陽性無し

引き続き、基本的な感染防止対策の徹底をお願いしているところである。

2023年の県主導ワクチン大規模集団接種は、徳島駅クレメントプラザ3階で、金・土曜に実施し、2月末で終了した。オミクロン対応ワクチンの接種率は、全体で約40%で、65歳以上では、66%であった。

また、発熱など、症状がある方の、相談や受診についての相談は、受診相談センター(0570-200-218)で、24時間対応している。また、診療検査協力医療機関も、県内に380医療機関以上あり、県ホームページに、医療機

関名含め、詳細の記載がある。

検査で陽性判明後のフローとしては、まず、届出対象になる方は、医療機関から発生届が必要となる。発生届のあった方については保健所等から、症状等を電話で聞いている。この発生届出の必要のある方は、2022年9月26日以降、①65歳以上の方、②入院を要する方、③重症化リスクがあり、かつ、ゾコーバ以外の新型コロナ治療薬や酸素投与が必要と医師が判断する方、④妊婦の方の4類型の方である。届出対象外の方については、「とくしま健康フォローアップセンター」に登録して頂くこ

とになっている。医療機関で、陽性と診断された方で、届出対象外の方について、お渡ししているシートがあり、2次元バーコード登録も可能で、電話登録も可能である。自宅療養中に、症状悪化した場合にも、24時間の相談窓口となっている。平日の時間内においては、健康フォローアップセンターとともに、各保健所も相談窓口になっているほか、各種相談窓口やコロナ後遺症相談窓口もある。

#### 4. 感染症法上5類移行に向けて

2023年1月27日に、国から、感染症法上の位置づけ変更等に関する対応方針についての文書<sup>2)</sup>が発出された。5月8日から、5類感染症に位置づけられる。1月27日の厚生科学審議会感染症部会で検討され、感染症法上の位置づけの変更、変更にあたっての留意点、そして、変更にあたっての留意点の続きとして、患者等への対応、医療提供体制、サーベイランス、基本的な感染対策について等が示された。患者等への対応については、公費負担は、期限を区切ったの継続予定とのことであり、医療提供体制については、入院・外来共に、幅広い医療機関で、診て頂けるようになることが期待される。基本的には、インフルエンザ同様、全ての医療機関で対応頂けるような準備が必要となる。入院措置や勧告の適用外となり、入院治療が必要と判断された場合には、まずは、自院での入院を検討頂いた上で、転院等が必要な場合は、日頃からの病診連携、病病連携における個々の医療機関同士での患者紹介・入院調整して頂くことになる。

とくに、感染対策の基本的な考え方については、2022年6月8日のアドバイザリーボード資料<sup>3)</sup>や、6月20日の厚労省事務連絡<sup>4)</sup>、そして、今年1月17日公開の日本環境感染学会による対応ガイド第5版<sup>5)</sup>にも、コロナ診療の手引き第9.0版<sup>6)</sup>にも、原則はかわらず、同じように記載がある基本的な感染対策を各医療の現場での対応・適用について検討頂き、ぜひとも、あらためて、関係者間で周知頂くこととなる。5月には、国も都道府県のコロナ対策本部が廃止され、5類への移行で、各種事業・各種措置も終了する。発生届は終了し、定点医療機関によるサーベイランスに移行する。ワクチンについては、予防接種法に基づき実施される見込みである。

5月8日に向けて、それぞれ、今から、個々の医療機関においても、5類への移行への検討と準備、職員研修など、すぐにでも、始めることで円滑な移行が期待され

る。県としても、国の動向や、専門家や専門学会などの意見などを注視しつつ、関係者の協力のもと、協議や研修、そして準備をしていくこととなる。

#### おわりに

この3年間のコロナ感染症による災害対応には、DMAT、統括DMAT医師らの応援も頂いてきた。国においても、DMAT拡充に動いている。県としても、コロナ以外にも、今後の新興感染症への備えとしても、重要なことと考えており、さらに、感染症対策に加えて、災害対応としては、南海トラフ巨大地震、大雨浸水被害、山腹崩壊などの大規模自然災害のほか、多重衝突事故など局所災害などを見据え繰り返しの研修や訓練含めた備えに、関係者の皆様にご協力お願いするところである。

#### 文 献

- 1) 徳島県新型コロナウイルス対策ポータルサイト  
<https://www.pref.tokushima.lg.jp/ippannokata/kenko/kansensho/5035331/>
- 2) 新型コロナウイルス感染症の感染症法上の位置づけの変更等に関する対応方針について（情報提供）、厚生労働省事務連絡、2023年1月27日 <https://www.mhlw.go.jp/content/001046570.pdf>
- 3) 第87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 資料3-8 館田先生提出資料、2022年6月8日 [https://www.niph.go.jp/h-crisis/wp-content/uploads/2022/06/20220616132812\\_content\\_10900000\\_000948595.pdf](https://www.niph.go.jp/h-crisis/wp-content/uploads/2022/06/20220616132812_content_10900000_000948595.pdf)
- 4) 効果的かつ負担の少ない医療現場における感染対策について、厚生労働省事務連絡、2022年6月20日 <https://www.mhlw.go.jp/content/000953531.pdf>
- 5) 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5版、一般社団法人日本環境感染学会、2023年2月10日 [http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/COVID-19\\_taiguide5.pdf](http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/COVID-19_taiguide5.pdf)
- 6) 新型コロナウイルス感染症 COVID-19診療の手引き第9.0版、2023年2月17日 <https://www.mhlw.go.jp/content/000936655.pdf>

## *Current trends and issues of COVID-19 in Tokushima*

*Yoshitaka Kamamura*

*Department of public health care, Tokushima prefectural government, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Since the first positive case of COVID-19 in Tokushima Prefecture was confirmed on February 25, 2020, a total of more than 160,000 positive cases have been reported in the past three years. Tokushima prefectural government established the “Tokushima Prefecture COVID-19 Hospitalization Coordination Headquarters” on April 1, 2020. Coordination of hospitalization at priority medical institutions that respond to hospitalization, admission to accommodation treatment facilities, home treatment, etc., and with the cooperation of related organizations including Tokushima Prefectural Medical Association, Tokushima Prefectural Nursing Association, Tokushima Prefectural Pharmacists Association, etc., we have been responding with “All Tokushima” for more than three years. We report on the outline presented at the 266th Tokushima Medical Society “Joint Symposium “Current Status and Countermeasures for COVID-19”” on February 12, 2023.

Key words : COVID-19, Hospitalization Coordination Headquarters

**特集：新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の現状と対策****重症 COVID-19診療の現状と今後の課題**

大 藤 純

徳島大学大学院医歯薬学研究部救急集中治療医学分野

(令和5年3月24日受付) (令和5年4月24日受理)

## はじめに

2019年に中国の武漢で発生した新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019 : COVID-19) は、瞬く間に世界中に蔓延した。世界各国で、多数の重症患者が発生し、医療体制は崩壊し、600万人を超える犠牲者を生み出した。本邦でも、第4波から第5波までは、国民へのワクチンが十分に普及しておらず、全国的に重症患者数が急増した。本邦のICUに準ずる病床数は、人口10万人あたり13.5床 (米国35床、ドイツ29床程度、2020年当時) と世界的にも少なく、医療は逼迫した<sup>1)</sup>。徳島大学病院でも、多くの人工呼吸管理を要する重症COVID-19患者を受け入れ、COVID-19流行の度に病床は満床状態となった。第4波から第5波にかけての患者の多くは、肥満、高血圧、糖尿病などの基礎疾患を有した働き盛りの中老年男性であった。当時、普段は健康に生活していた患者が severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 : SARS-CoV2感染を契機に重症の急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome : ARDS) を発症し、連日搬送されてくる現状を目の当たりにすると、とても季節性インフルエンザ感染症と同程度の重症化リスクとは思えなかった。

搬送された患者の多くは重度の低酸素血症と努力呼吸を呈していた。陰圧室という隔離空間で、感染防護服 (personal protective equipment : PPE) を着用した状態での気管挿管やルート確保、高度な医療機器を用いた呼吸・循環管理は困難を極めた。筋弛緩薬併用下での肺リクルートメント手技、低用量換気や中等度以上の positive end-expiratory pressure : PEEP を用いた肺保護戦略、1日16時間以上にも及ぶ腹臥位療法を連日実施することで、致死的低酸素血症を回避した。エアロゾル発生を最小限とする挿管・抜管手技、多臓器障害患者での体外式膜型人工肺 (extracorporeal membrane

oxygenation : ECMO) や持続的腎代替療法 (continuous renal replacement therapy : CRRT)、二次感染症や遷延する肺線維症への対応など、多くのタスクを実施し、救命に繋げることができた。また、陰圧室内外での医療安全を支える設備面の充実、重症患者管理ができる医療従事者の育成や多職種連携を強化することもできた。

本稿では、重症COVID-19の動向と徳島大学病院での重症COVID-19診療への取り組み、およびCOVID-19関連ARDSに対する人工呼吸管理について紹介する。

**1. 本邦における重症 COVID-19の動向と徳島大学病院での受け入れ状況**

本邦では、2020年1月15日に最初のCOVID-19感染者が確認されて以来、急速に新規感染者数は増加し、重症患者数も増加した。厚生労働省のデータによると、国内の重症患者数のピークは、デルタ株が主体であった第5波に認められ、全国で2,000名を超える重症患者が確認されている。その後、デルタ株からオミクロン株へ移行した第6波から第8波にかけては、新規感染者数は爆発的に増えているものの、重症患者数は低下傾向にある (図1, A)<sup>2)</sup>。新型コロナウイルスワクチンの接種が普及したことやオミクロン株自体の病原性の弱毒化が要因として挙げられている。徳島県内の新規感染者数についても、オミクロン株が主体の第7波をピークに第6波から第8波にかけて大幅に新規感染者数が増加した<sup>3)</sup>。徳島大学病院集中治療室には、2023年2月1日の段階で、計105例の重症患者を受け入れ、65例に気管挿管 (または気管切開チューブ) による人工呼吸管理を実施した。入院患者数の推移は、第4波から第8波までは、それぞれ12~26例で推移している (図1, B)。第4波から第5波にかけての患者の多くは、肥満、高血圧、糖尿病などの基礎疾患を持ち、比較的生活範囲の広い中高年の男



図1, A 重症 COVID-19感染患者数の推移  
\*数値は、重症患者数

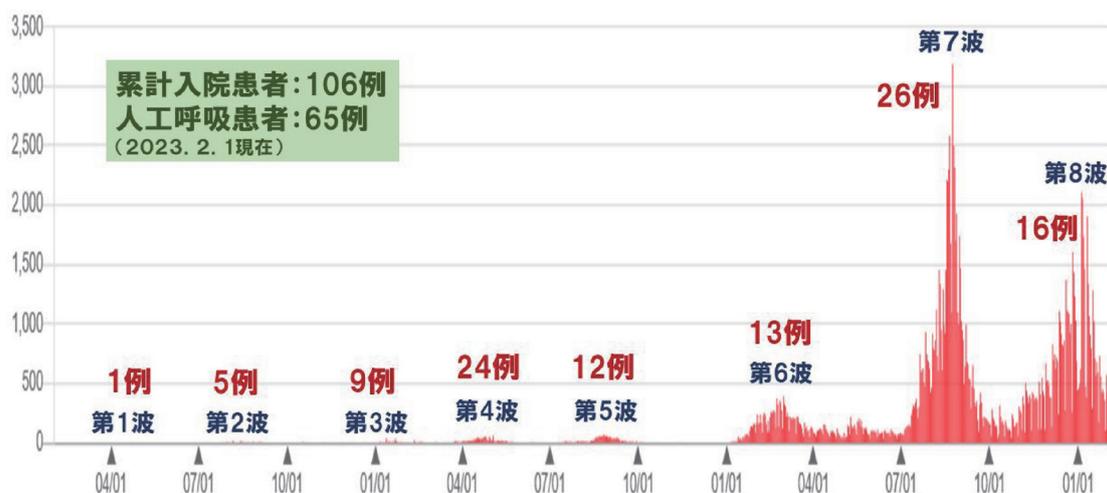


図1, B 徳島県における COVID-19新規感染者数と徳島大学病院集中治療室への入院患者数の推移  
赤文字：COVID-19流行時（第1波から第8波まで）の徳島大学病院集中治療室への入院患者数

性が多く、総じて COVID-19肺炎に関連した ARDS を呈する患者が多かった。第6波以降は、化学療法中や臓器移植後などの免疫不全患者も多く含まれるようになり、治療経過も複雑化している。また、COVID-19肺炎の重症化以外に、SARS-CoV2感染を契機に基礎疾患が増悪し急性呼吸不全を呈した、或いは SARS-CoV2感染患者に重篤な急性疾患が発生し、人工呼吸管理を要した症例も含まれる。

2023年2月2日の時点で、日本 ECMOnet のデータベースによると、本邦での人工呼吸患者の累積登録症例はお

よそ10,000例であり、軽快した患者での人工呼吸期間の中央値は8日間、死亡率は21.3%と報告されている<sup>4)</sup>。

徳島大学病院集中治療室では、人工呼吸器装着患者数は65例であり、人工呼吸期間の中央値は5日間、人工呼吸器装着のまま集中治療室で死亡した症例は5例（死亡率7.7%）であり、当院での人工呼吸期間は比較的短く、死亡率も低く推移している（図1, C）。ただし、長期予後の調査はできておらず、また、重症 COVID-19肺炎以外の併存疾患増悪に伴う人工呼吸患者も含まれており、それらの解釈には注意が必要である。

	人工呼吸患者 N=65
年齢 (歳)	65 (55, 71)
男/女 (N)	47/18
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25 (22, 29)
人工呼吸期間 (日)	5 (4, 8)
ECMO実施症例 N (%)	2 (3.1)
気管切開・慢性呼吸管理 N (%)	3 (4.6)
ICU死亡数 N (%)	5 (7.7)

図1, C 徳島大学病院集中治療室での重症コロナ患者の診療実績  
中央値 (第1四分位数, 第3四分位数)

## 2. 徳島大学病院における重症 COVID-19診療への取り組み

徳島県内では、徳島大学病院が重症 COVID-19を受け入れる中心的な医療施設として活動した。徳島大学病院は、第一種・第二種感染症指定医療施設であり、感染症専門医や感染症管理認定看護師らで構成される感染制御部を組織し、集中治療室の一角には陰圧個室病床6床も設置されていた。ただし、COVID-19流行初期の段階では、まだ新興感染症に対する対策や経験は不十分であった。最初の患者を受け入れた際には、スタッフの多く



図2, A COVID-19流行初期の診療風景

はPPE着脱もおぼつかない状態であった。患者受け入れ手順や院内搬送ルートも二転三転した。治療を行う陰圧室内には、PPEを廃棄するゴミ箱以外には、数本の留置針と輸液セットがあるのみであった。当院の陰圧室は、二重扉で閉鎖された空間であり、陰圧室内部と外部の連絡手段は既存のナースコールのみであった。医療器具もほとんどなく、連絡も取りづらい不自由な中で重症COVID-19患者の診療を余儀なくされ、途方に暮れた記憶がある(図2, A)。

流行初期の患者受け入れ時の苦い経験をもとに、診療体制や設備面での充実を図った。すべての陰圧室内には、監視カメラを設置し、廊下やナースステーションからも室内の様子をリアルタイムに観察できるようにした。陰圧室内外では、タブレット端末によるビデオ通話システムを併用し、情報共有を図った。血液ガス分析装置、超音波検査装置、人工呼吸器や血液浄化装置などは、それぞれ陰圧室専用の機器を設置した。また、医療機器や医薬品は、すべてセット化して専用の準備室に整理し、重症患者への迅速な対応を可能とした。また、紫外線照射ロボを導入して退室後の室内清掃を迅速化し、患者受け入れに備えた(図2, B)。

診療体制では、呼吸器膠原病内科の医療チームと連携し、陰圧室内の救命チーム(気管挿管やデバイス挿入などの救命処置に専念)と陰圧室外の医療支援チーム(病歴や検査のチェック、治療方針の決定、家族説明、緊急時の医療支援、など)に役割を分担し、滞りなく診療が



図2. B 設備面での整理

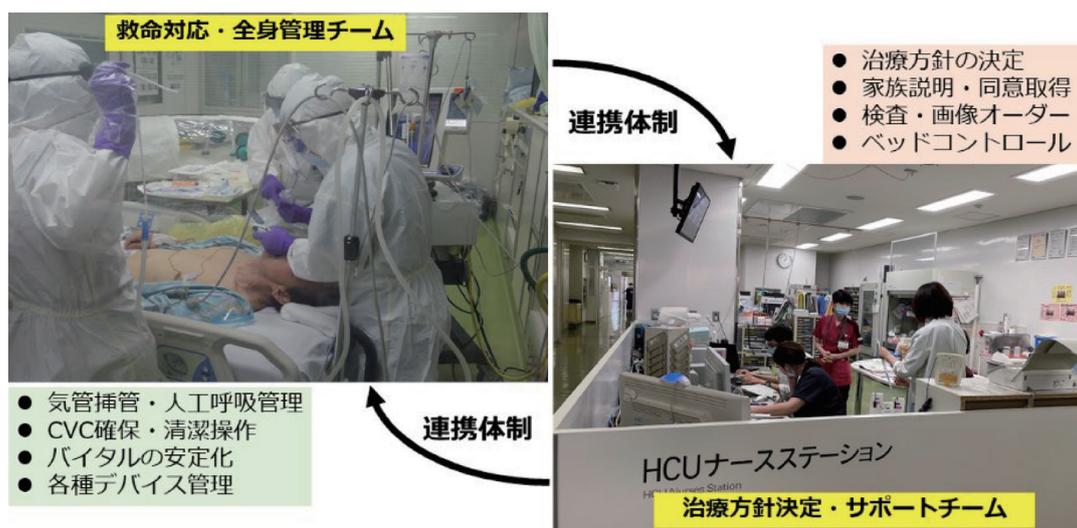


図2. C 陰圧室内・外でのチーム連携

進む体制とした(図2, C)。当施設では、他の医療施設からの重症患者の紹介搬送を多く受け入れたが、医療施設によっては、高性能の移動人工呼吸器がなく、救急搬送に不慣れな医療スタッフも多かった。特に、重篤な低酸素血症をきたした患者では、移動人工呼吸器に繋いだ途端に酸素化が悪化し、搬送困難となるケースも生じた。そこで、当施設では、高性能の移動人工呼吸器を持った医療スタッフを現地に派遣して、安全に患者搬送を支援できる体制も構築した(図2, D)。看護スタッフや臨床工学技士の配置調整は繰り返し行い、他の

病棟からの看護スタッフの支援体制も構築した。一方、すべての看護スタッフがCOVID-19流行初期から重症患者管理に精通していたわけではなく、人材育成も急務であった。クリティカルケア認定看護師を中心に、シミュレーション実習や動画コンテンツの作成などを通じて、重症患者管理に必要な看護ケア教育を実施した。また、厚生労働省補助事業における「新型コロナウイルス感染症対応看護職員養成事業」のうち、「重症患者対応研修」に関して、徳島大学病院は徳島県を代表して開催し、多くの看護職員の知識・技術の習得に尽力した(図2, E)。



図2, D 他院からの受け入れ体制の整備



図2, E 重症コロナ対応養成研修会の開催風景

### 3. 重症 COVID-19の人工呼吸管理の概要

誌面の関係上、重症 COVID-19患者の呼吸管理の要点について、簡潔に述べる。詳細は、成書を参照いただきたい。

#### 3-1. COVID-19肺炎の特徴

COVID-19肺炎患者では、初期には、胸膜直下のすりガラス陰影を特徴とした間質性肺炎像を呈する。低酸素性肺血管攣縮抑制作用から、画像所見の割に強い酸素化障害を呈する。この段階では、肺の弾性抵抗は低く、肺重量は軽く、肺のリクルートメント可能領域も小さいため、Type Lと称される。一方、病期が進んで、非心原性肺水腫の様相を呈したもの（いわゆる ARDS 様の

病変）は Type H と呼ばれ、肺弾性抵抗や肺内シャント、肺重量は増加し、肺リクルート可能領域も増加する（図 3, A)<sup>5)</sup>。

#### 3-2. 陽圧換気の弊害：人工呼吸器誘発性肺傷害 ventilator-induced lung injury : VILI

上記 Type H と称される ARDS 肺では、傷害肺が背側に分布し、腹側肺の一部は正常な状態で維持される。換気に寄与する健常肺の少なさから baby lung と呼ばれる。このような病的肺に、健常者と同様な呼吸器設定で換気を行うと、過剰な肺胞伸展圧 (stress) による傷害や肺の高度な歪み (strain) による傷害を生じる。また、健常肺と虚脱肺の境目では、呼吸相に伴って、肺の虚脱と再開放に伴う剪断力 (shear stress) に

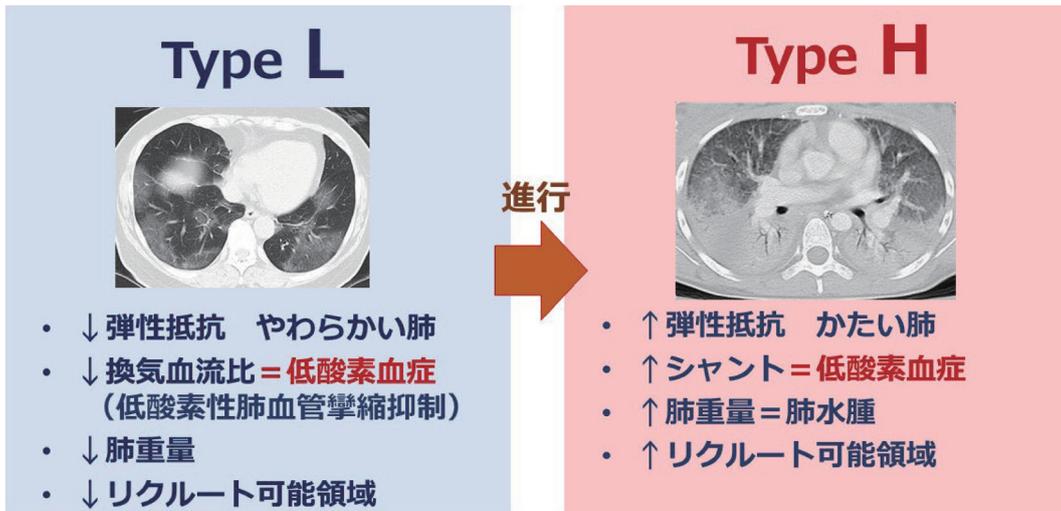


図3. A COVID-19肺炎の重症度・タイプ

## 人工呼吸器誘発性肺傷害 Ventilator Induced Lung Injury: VILI

### 肺保護戦略の実践が重要！

- **Stress (肺胞伸展圧)**  
→ プラトー圧の制限
- **Strain (肺の歪み)**  
→ 駆動圧・一回換気量の制限
- **Shear stress (剪断応力)**  
→ 中等度以上のPEEP (虚脱を防ぐ)

### 極度に減少した健常肺 (baby lung)

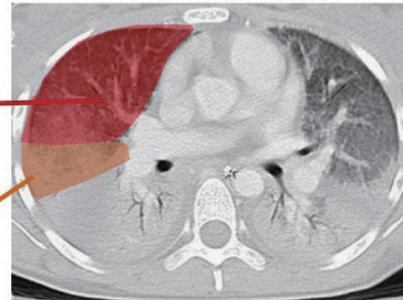


図3. B 人工呼吸器誘発性肺傷害

よる傷害が生じる(図3, B)。この様に, 不適切な陽圧換気により肺傷害を誘発するものを, 人工呼吸器誘発性肺傷害 ventilator-induced lung injury: VILI と呼ぶ<sup>6)</sup>。ARDSにおける人工呼吸管理の要点として, VILIを避ける呼吸管理, すなわち, プラトー圧や一回換気量, 駆動圧を制限し, 中等度以上のPEEP(概ねPEEP  $\geq 10$  cmH<sub>2</sub>O)により, 肺の虚脱を防ぐ肺保護戦略に基づいた呼吸管理を行う<sup>6)</sup>。ただし, 同じCOVID-19肺炎であっても, Type HとType Lでは, 呼吸メカニクスが大きく異なるため, 許容される一回換気量や適正なPEEP設定は異なる。特に, Type Hで有効と思われる中等度

以上のPEEP設定は, Type Lにおいては, 循環抑制や肺傷害的に作用する可能性もある。

### 3-3. 自発呼吸の弊害: 自発呼吸誘発性肺傷害 patient self-inflicted lung injury: P-SILI

限られた健常肺や広範な無気肺など, 肺病変の不均一性に起因した肺傷害は, 自発呼吸の無い陽圧換気に限らず, 強い自発呼吸によっても誘発される<sup>7)</sup>。肺胞伸展圧は, 経肺圧(経肺圧 = 気道内圧 - 胸膜圧)が指標となるが, 強い自発呼吸では, 横隔膜の運動により, 胸膜圧が強い陰圧となる。そのため, 肺保護換気として, 気道内圧を

軽減させても、自発呼吸が強くなる限り経肺圧は増加し、肺傷害をきたしうる。また、強い吸気努力による胸膜圧の増加は、胸腔内の血流増加を招き、肺水腫を助長する<sup>8)</sup>。

COVID-19 肺炎においても、肺炎初期の呼吸努力が少ない症例では後遺症なく治癒するが、肺炎初期の呼吸努力が大きいと、肺炎から ARDS へと重症化し、急性期を乗り越えられても、慢性期には肺線維増殖へと進展し、不可逆的な後遺症を残すことが知られている<sup>9)</sup>。COVID-19 肺炎では、酸素化障害が高度でも、自覚症状に乏しい silent hypoxia が特徴の一つであり、気管挿管の判断が難しい症例も経験される。P-SILI 予防の観点からも、この silent hypoxia に惑わされることなく、呼吸努力の強い患者に対しては、気管挿管のタイミングを逸しないことが重要である。また、人工呼吸管理中では、気道閉塞圧 (airway occlusion pressure : P0.1) や最大気道内圧変動 (airway pressure swing during a whole breath occlusion :  $\Delta P_{occl}$ ) による呼吸ドライブの評価、食道内圧測定による経肺圧モニタリングや電気インピーダンストモグラフィ (electrical impedance tomography : EIT) も有用である (図 3, C)<sup>10)</sup>。EIT は、電極チャネルを胸部に装着し、生体内インピーダンス変化を測定し、動的な呼吸メカニクスを可視化したもので、ベッドサイドにて肺の換気状態を評価できる。肺内の換気分布や呼吸器設定変更前後のインピーダンス変化から、肺の過膨張や虚脱、リクルートメント効果なども評価が可能である<sup>11)</sup>。

肺内の換気分布や呼吸器設定変更前後のインピーダンス変化から、肺の過膨張や虚脱、至適 PEEP 設定の評価にも使用される。本症例では、PEEP10→6 cmH<sub>2</sub>O へ変更後、肺インピーダンス変化が増加し、換気が改善した領域 (緑色部分：過膨張が改善した) が大きく、逆に換気が低下した領域 (赤色部分：肺が虚脱した) は少ない。

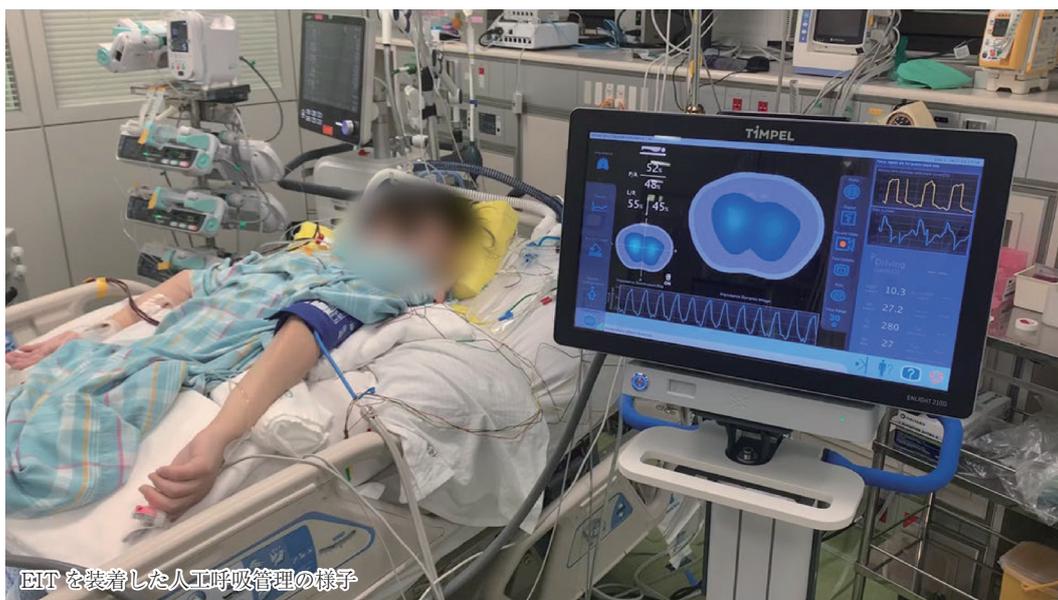
### 3-4. 腹臥位療法

腹臥位療法は、中等症から重症の ARDS 患者において、予後改善効果が期待できる治療法である<sup>12)</sup>。ARDS の病態は、非心原性肺水腫であり、水を含んだスポンジのように、背側肺に水分が移行し、背側の肺は虚脱をきたしやすく、逆に腹側の肺は過膨張となり易い。また、仰臥位における肺の断面図を考えると、肺の前方は心臓の影響で細くなり、太い洋梨型となっているため、仰臥位では背側肺が広く虚脱する。逆に、腹臥位では、虚脱して

いた背側肺が再開放し、体積の小さい腹側肺の一部が虚脱するため、相対的に虚脱肺の体積は少なくなる (図 3, D)。虚脱肺の減少により、肺内シャントの減少と換気血流比の改善から、多くの場合、酸素化は著明に改善する。また、腹臥位では、再開放した背側肺は、脊椎や胸郭の影響で過膨張とはなりにくく、結果的に換気の分布が肺や全体に均一となり、肺保護的な換気となり易い<sup>13)</sup>。腹臥位療法は、1日16時間以上実施する場合に効果的と考えられている<sup>12)</sup>。また、肥満患者においては、その効果がより顕著に表れる<sup>14)</sup>。腹臥位中の肺保護換気の徹底 (呼吸努力の抑制：P-SILI の予防) と気管チューブなどのデバイスの事故除去を防止する上で、筋弛緩薬を併用した深鎮静管理とする場合が多い。ただし、腹臥位や仰臥位への体位変換に伴う循環変動、眼球結膜の圧迫や神経傷害、皮膚潰瘍などには注意が必要である。

### 3-5. 体外式膜型人工肺 extracorporeal membrane oxygenation : ECMO

ECMO は、重症の呼吸不全・循環不全に対して、長期間 (数日から数週間) に渡り、膜型人工肺を組み込んだ体外循環装置を用いて、呼吸・循環補助を行う治療法である。重症呼吸不全症例においては、呼吸 ECMO (veno-venous ECMO : VV-ECMO) によって、傷害肺に代わって呼吸を補助することで、肺を休ませ (lung rest)、VILI や P-SILI を予防し、原疾患が治癒するまでの治療時間を稼ぐ役割を持つ。また、重症 COVID-19 では、重篤な心筋炎や肺高血圧による循環不全を併発する場合もあり、呼吸 ECMO のみならず、循環も補助する veno-arterial ECMO : VA-ECMO が使用される症例もある。ECMO 導入の一般的な適応として、PEEP10 cmH<sub>2</sub>O 以上で PaO<sub>2</sub>/F<sub>1</sub>O<sub>2</sub> 比 <100 mmHg であり、かつ酸素化障害が進行性に悪化する場合や F<sub>1</sub>O<sub>2</sub>>0.9 で PaO<sub>2</sub>/F<sub>1</sub>O<sub>2</sub> 比 <100 mmHg の低酸素血症に加え、Murray score 3~4 を満たす場合などとされる<sup>15)</sup>。当院では、2018年の EOLIA trial<sup>16)</sup> も参考に、腹臥位療法や筋弛緩薬を用いた適切な支持療法を行ったうえで、上記のような低酸素状態が継続する場合やプラトー圧 >30 cmH<sub>2</sub>O でも pH<7.25かつ PaCO<sub>2</sub>≥60 mmHg が継続する場合に ECMO の適応と判断している。重症呼吸不全への ECMO 管理は、高度な技術や経験を要し、多くのマンパワーと医療資源を必要とする。また、侵襲的治療であり、管理の未熟さは重篤な合併症を惹起する可能性もある。患者背景も一様ではなく、COVID-19 流行のフェーズや医療



## 呼吸ダイナミクス・至適PEEP評価

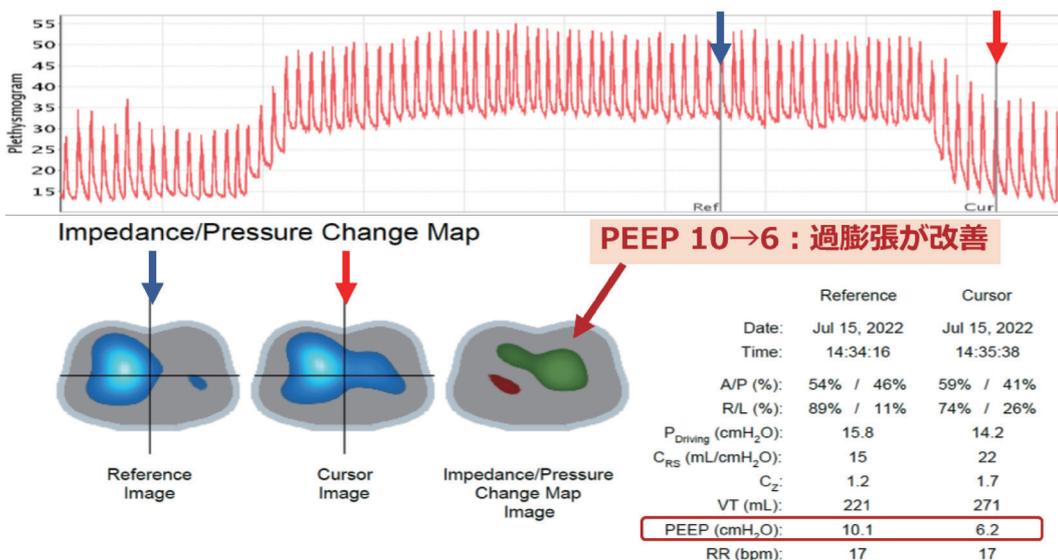


図3, C 電気インピーダンストモグラフィ (electrical impedance tomography : EIT) による呼吸ダイナミクスの評価

資源の利用状況なども加味する必要があるなど、その適応には慎重かつ総合的な判断が必要となる。患者背景としては、年齢や併存疾患、日常生活動作などの身体機能などを加味するが、不可逆性の基礎疾患や重度の慢性臓器不全の合併、また、ECMO導入までに長期間(概ね1週間以上)高圧での人工呼吸管理を行い、不可逆性の肺傷害を呈していると判断される症例では、ECMO導入によっても非常に予後が悪く、適応となりにくい<sup>15)</sup>。

呼吸ECMO管理の要点としては、①許容できるSaO<sub>2</sub>(80~95%)を維持するECMO流量とし、スweepガス流量をPaCO<sub>2</sub> 30~35 mmHgに調整して呼吸促拍を避ける、②ECMO流量を増やす目的で過剰な輸液負荷をせず、可能な限りdry sideでの管理を維持する(ECMO流量の維持には、適正なカニューラサイズに留意する)、③肺傷害を避ける人工呼吸器設定とする、④十分な心拍出量とHbを維持する、である。また、重症呼吸不全の

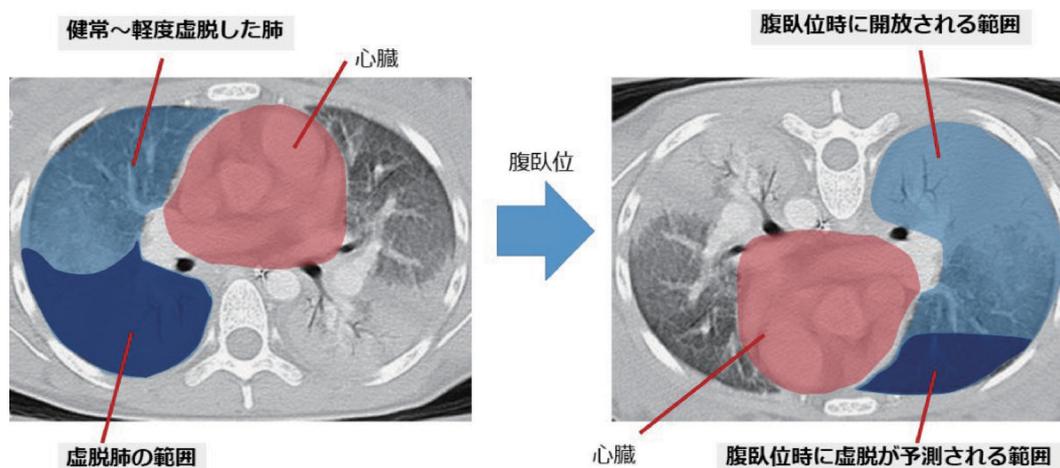


図 3, D 腹臥位療法の効果

回復には、一定期間必要であり、出血や回路内血栓などの合併症を回避して長期間にわたり管理できることが重要である（図 3, E）（図 3, F）。

ECMO 治療開始 3 週間後には、肺野の含気は大幅に増加し、呼吸機能の改善を認めた。

#### おわりに

重症 COVID-19 管理には、高度な呼吸・循環管理を含む全身管理の技術と原疾患に対する薬物療法に加えて、重症管理に見合った設備や医療機器の整備、多くのマンパワーと多職種連携が必要である。最先端の重症管理を実践する上で、集中治療の知識と経験を持った集中治療専門医や集中治療認証看護師がリーダーシップを発揮し、診療をリードすることが求められる。重症化リスクの評価と初期対応、集中治療後の精神的・身体的後遺症に対するフォローアップや後方支援医療機関との連携も重要である。また、第 6 波以降では、重症 COVID-19 肺炎関連の ARDS は減少したが、併発疾患の重症化や COVID-19 患者に発生した重症病態への対応が増加している。今後、COVID-19 が感染症法の第 5 類への移行に伴い、重症 COVID-19 診療においても、通常の重症患者や救急患者への診療との両立が求められ、各医療機関での創意・工夫が必要となる。

#### 文 献

- 1) 日本集中治療医学会：ICU 等の病床に関する国際比較についての見解。  
URL : [https://www.jsicm.org/news/upload/icu\\_hcu\\_beds.pdf](https://www.jsicm.org/news/upload/icu_hcu_beds.pdf) (2023. 3. 1 観覧)
- 2) 厚生労働省：データからわかる —新型コロナウイルス感染症情報— 全国。  
URL : <https://covid19.mhlw.go.jp/> (2023. 2. 2 観覧)
- 3) 厚生労働省：データからわかる —新型コロナウイルス感染症情報— 徳島県。  
URL : <https://covid19.mhlw.go.jp/> (2023. 2. 2 観覧)
- 4) 日本 ECMOnet：国内の COVID-19 における人工呼吸治療（ECMO を除く）の成績累計。  
URL : <https://crisis.ecmonet.jp/> (2023. 2. 2 観覧)
- 5) Gattinoni, L., Chiumello, D., Caironi, P., Busana, M., *et al.*: Covid-19 pneumonia : different respiratory treatments for different phenotypes. *Intensive Care Med.*, **46** : 1099-1102, 2020
- 6) Tremblay, L. N., Slutsky, A. S.: Ventilator-induced lung injury : from the bench to the bedside. *Intensive Care Med.*, **32** : 24-33, 2006
- 7) 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
- 8) 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

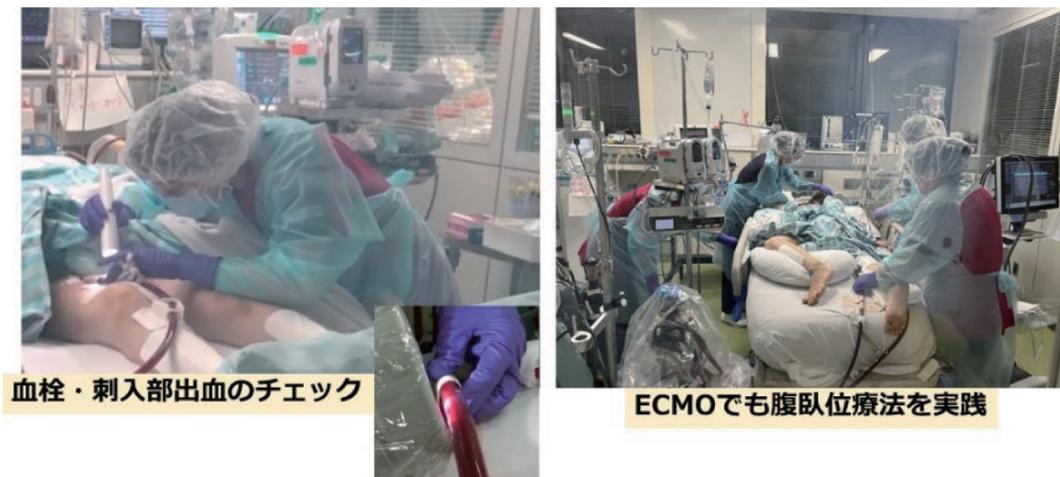


図3, E 重症コロナ肺炎患者へのECMO治療の様子

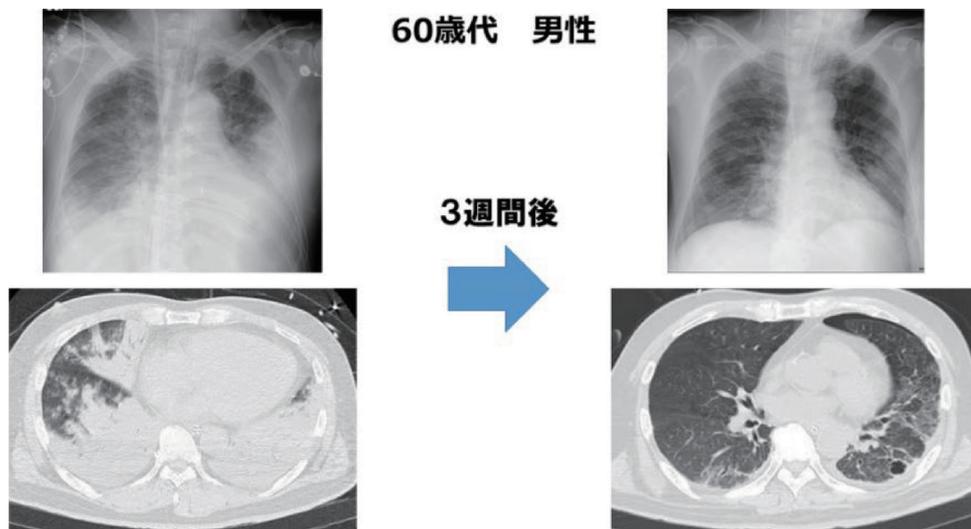


図3, F ECMO装着患者の画像所見の推移

- 9) Tonelli, R., Marchioni, A., Tabbi, L., Fantini, R., *et al.*: Spontaneous breathing and evolving phenotypes of lung damage in patients with COVID-19: review of current evidence and forecast of a new scenario. *J Clin Med.*, **10** : 975, 2021
- 10) 板垣大雅, 大藤純: 急性呼吸不全における横隔膜保護的人工呼吸戦略. *日集中医誌*, **29** : 510-7, 2022
- 11) 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
- 12) Guerin, C., Reignier, J., Richard, J-C., Beuret, P., *et al.*: Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.*, **368** : 2159-2168, 2013
- 13) Rossi, S., Palumbo, M. M., Sverzellati, N., Busana, M., *et al.*: Mechanisms of oxygenation responses to proning and recruitment in COVID-19 pneumonia. *Intensive Care Med.*, **48** : 56-66, 2022
- 14) De Jong, A., Molinari, N., Sebbane, M., Prades, A.,

- et al.*: Feasibility and effectiveness of prone position in morbidly obese patients with ARDS. *Chest.*, **143**: 1554-1561, 2013
- 15) 厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）「新興・再興感染症のリスク評価と危機管理機能の実装のための研究」分担研究班. COVID-19急性呼吸不全への人工呼吸管理と ECMO 管理：基本的考え方. *日本集中医誌*, **27**: 447-452, 2020
- 16) Combes, A., Hajage, D., Capellier, G., Demoule, A., *et al.*: EOLIA Trial Group. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.*, **378**: 1965-1975, 2018

## *Severe COVID-19 : current challenges and future perspectives*

*Jun Oto*

*Department of Emergency and Critical Care Medicine, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

At the end of 2019, a novel coronavirus was identified as the cause of a cluster of pneumonia cases in Wuhan, a city in the Hubei Province of China. It rapidly spread, resulting in an epidemic throughout China, followed by an increasing number of cases in other countries throughout the world. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) can progress in a subset of patients to acute respiratory distress syndrome (ARDS) and has had a catastrophic effect on the world's demographics resulting in more than 6 million deaths worldwide.

The major morbidity and mortality from COVID-19 is largely due to acute viral pneumonia that evolves to ARDS. Most patients who are mechanically ventilated due to COVID-19-related ARDS should be managed in accordance with evidence-based ARDS strategies, including low tidal volume ventilation with permissive hypercapnia, prone positioning or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). In recent years, it has revealed that excessive respiratory effort exacerbates lung injury, which called patient self-inflicted lung injury (P-SILI), and the importance of controlling excessive respiratory effort has been recognized.

Although infection with the SARS-CoV2 Omicron variant is associated with less severe disease compared with the Alpha and Delta variants, Omicron is spreading faster than any previous variant. The overall risk related to this variant remains very high because its infection also extends to the patients with severe underlying disease or immune-compromised host including patients with chemotherapy or organ transplant recipients. COVID-19 survivor, especially with ARDS, are at high risk for long term physical and mental impairments, and a multidisciplinary approach is essential for critical illness recovery.

Key words : Coronavirus disease 2019 (COVID-19), acute respiratory distress syndrome (ARDS), mechanical ventilation

**特集：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の現状と対策****コロナ後遺症の現状と課題**

大 串 文 隆

博愛記念病院内科

(令和5年3月9日受付) (令和5年4月11日受理)

COVID-19感染後にさまざまな症状が遷延することがあり Long COVID (コロナ後遺症, 新型コロナ罹患後症状) と呼ばれている。SARS-Cov-2感染者の4~40%程度に発症すると報告されているが, 症状が多彩であり一般的検査で異常がみられないことも診断に苦慮することも多い。また, 病態も不明であり治療法も確立されていないため, 罹患後症状の発症を避けるには感染予防を実践することが最も重要である。本稿では Long COVID に関して現在までに判明している病態, 発症機序, リスク因子や比較的多い症状について紹介し当院の後遺症外来で経験した症例を受診時期で分類し感染株における症状の相違についても比較検討しまとめて報告する。

**はじめに**

2019年12月に中国で新型コロナ感染症 (COVID-19) 患者が発生してから, またたく間に世界的な大流行へと拡大し, 現在世界では, 6億人以上の COVID-19の感染が確認され600万人以上が死亡している<sup>1)</sup>。また, わが国においても2000万人以上の感染が確認され4万人以上の死亡が報告されている<sup>2)</sup>。コロナウイルスも変異を繰り返し  $\alpha$  株からデルタ株, そしてオミクロン株, その亜系統と高い感染性を有するウイルスに変化し<sup>3)</sup> この間新規感染者数は増減を繰り返しながら大きな波を形成し現在は第8波に入ったといわれている。COVID-19の症状はインフルエンザのような発熱, 咳, 痰, 倦怠感などの感冒様症状以外にも嗅覚障害, 味覚障害, 消化器症状, 耳鳴り, 脱毛など多様な症状を呈することが分かってきた。また, COVID-19の感染者の大半は回復するが急性期を過ぎた後も症状が遷延する, もしくは新たな症状が出現するなど罹患した一部の患者さんにさまざまな罹患後症状をみとめることも明らかになってきた。これらの症状は「遷延する症状 (persistent symptoms, prolonged

symptoms)」、「遅発症 (late-onset symptom)」、「後遺症 (sequelae)」あるいは「Long COVID コロナ後遺症, 新型コロナ罹患後症状」などさまざまな呼び名がもちいられている。この項ではコロナ後遺症の現状と当院で開設しているコロナ後遺症外来の状況と課題について報告する。

**Long COVID の定義**

Long COVID の定義は国内外でさまざまではない。

WHO は「post COVID-19 condition」として「新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) に罹患した人にみられ, 少なくとも2ヵ月以上持続し, また, 他の疾患による症状として説明のつかないものである。通常は COVID-19 発症から3ヵ月経った時点にもみられる。症状は倦怠感, 息切れ, 思考力や記憶への影響があり, 日常生活に影響することもある。COVID-19の急性期から回復した後に新たに出現する症状と急性期から持続する症状がある。また症状の程度は変動し症状消失後に再度出現することもある」と定義している<sup>4)</sup>。

RaveendranらはLong COVIDを図1のように①short COVID ②Post acute COVID (3週以上) ③Chronic COVID (12週以上) と分類し②と③が Long COVID にあたるとしている<sup>5)</sup>。

**Long COVID の症状**

コロナ罹患後に Long COVID が発症する頻度や症状についてはさまざまな報告がなされている。オランダの検討では対象と比較して COVID-19陽性者の12.7%に90~150日後に COVID-19によると考えられる持続症状を有していたと報告されている<sup>6)</sup>。

イギリスの研究では12週後に62種類の症状が Long

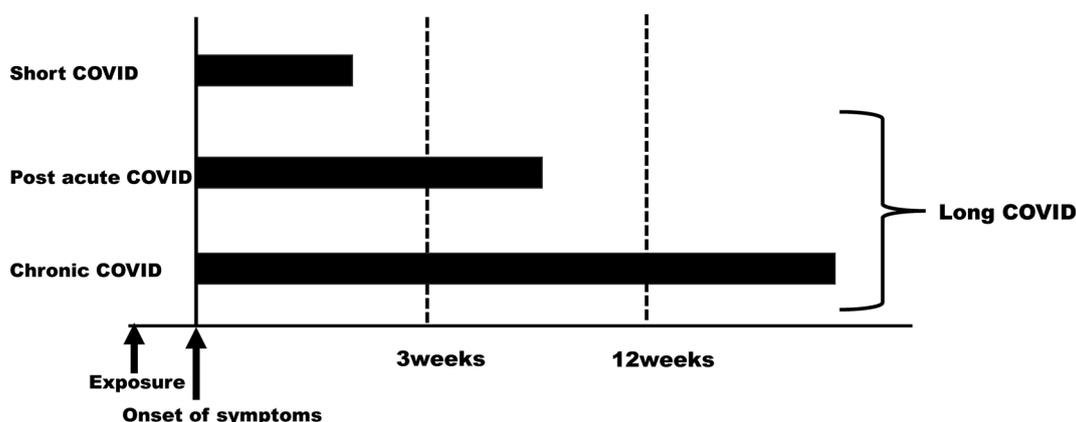


図1 Long COVID の分類

COVID と関連していたと報告され、最も一般的な症状は倦怠感、息切れ、筋肉痛、関節痛、頭痛、咳、胸の痛み、嗅覚・味覚の障害、下痢など多彩でありその他、ハザード比が高かったものとして脱毛、くしゃみ、射精困難、性欲低下、疲労、嘔声などが報告されている<sup>7)</sup>。

わが国では入院歴のある患者で診断3ヵ月、6ヵ月、12ヵ月後に追跡調査が実施され、12ヵ月後でも全体の30%に罹患後症状がみとめられ、頻度としては倦怠感、呼吸困難、筋力低下、集中力低下、睡眠障害などが高くみられた。いずれの症状に関しても時間とともに有症状者の頻度が低下する傾向がみられた。また、酸素需要のあった重症度の高い患者は3、6、12ヵ月後のいずれの時点でも罹患後症状の頻度が高かったと報告されている<sup>8)</sup>。

さらに中等症以上の患者を対象とした肺機能と画像を検討する研究では罹患後症状は12ヵ月後13.6%に残存していた。CT画像では陰影は6.3%に残存し拡散障害はより頻度が高く38%、重症例では50%以上にみとめられた<sup>9)</sup>。

また、Long COVID患者の症状を1)倦怠感、頭痛、息切れや持続咳嗽などの呼吸器症状2)発熱、胃腸障害など多くの臓器の症状の2つに分類した報告もあり急性症状の発症から2-4週間後に初めて出現する症状もあると報告されている<sup>10)</sup>。

### Long COVID のリスク因子

後遺症のリスク因子としては、発症リスク、遷延リスク、重症化リスクなどがあげられるが、現段階で後遺症の遷延リスク、重症化リスクは明確になっていない。発症リスク因子としては女性、高齢、肥満、発症から7日

以内に症状が5個以上であることが報告されている。症状別では倦怠感や筋力低下のリスク因子として高齢、女性、重症であること、また、不安障害やうつリスク因子として女性、重症であることなどがあげられている。さらに、併存症の存在もリスク因子とされている<sup>5,11)</sup>。

### 病 態

病態は明確になっていないが①急性期の遷延②ウイルス後疲労症候群 (post-viral fatigue syndrome) ③集中治療後症候群 (post intensive care syndrome) ④心臓や脳への影響の4つの病態が複雑に絡み合ったものとされている<sup>12)</sup>。①は急性期症状の遷延するタイプであり「持続型」後遺症で多いのは呼吸器症状で、呼吸苦、咳嗽、喀痰などで肺の器質化、線維化などが原因であると考えられる。味覚嗅覚障害は特異的症状である。②は急性期ではなく回復期に出現する症状で脱毛、記憶障害、睡眠障害、集中力低下などがある。ウイルスが直接影響した症状ではなく感染による肉体的精神的ストレスにより出現している可能性もある。③は集中治療室での治療後に生じる身体障害、認知機能障害、精神の障害をさす。重症者の多くが高齢者であり治療が長期化し孤独な闘病をよぎなくされることから若年者に比し重い症状が出現した可能性がある。④ではCOVID-19は心臓や脳にも感染し深刻な障害を起こす可能性があり、脳では髄膜炎や脳炎、心臓では心筋炎心房細動などの報告もある。

### コロナ後遺症の原因

原因は不明であるがいくつかの仮説が提唱されている。

新型コロナウイルスは突起が ACE 受容体に結合することで細胞内に直接侵入・増殖し組織を傷害する。ACE 受容体は肺，脳，口腔粘膜，心臓など多くの臓器に存在するため後遺症として多彩な症状を呈する<sup>13, 14)</sup>。

また，その他の原因としてはサイトカインストームの影響<sup>15)</sup> 活動性ウイルスそのものの影響<sup>16)</sup>。抗体が少ないことによる不十分な免疫反応<sup>17)</sup> 等が考えられている。

Long COVID の病理生理学的機序

Long COVID の想定される病理・生理学的機序を図 2 に示す。症状が遷延する機序として急性期では治療に

伴う薬剤の副反応や相互作用，合併症による組織傷害，併存症に伴うものなどが関与する。炎症期ではサイトカインストームによる組織傷害や持続炎症や免疫状態の変化に伴う感染などが関与する。回復期では重病そのものの後遺症，入院に伴う非特異的效果，体力の低下などがあげられる。さらに心理的因子も関与し Long COVID が形成される。Long COVID 患者へのアプローチをまとめた (図 3)。感染症状は疾患の急性期で改善すればショート COVID と認識されるが，急性期症状が持続した場合は Long COVID に分類される。Long COVID の症状は急性期の症状が継続するものと新しく出現する症状に分けられ，その機序については図に示されるような

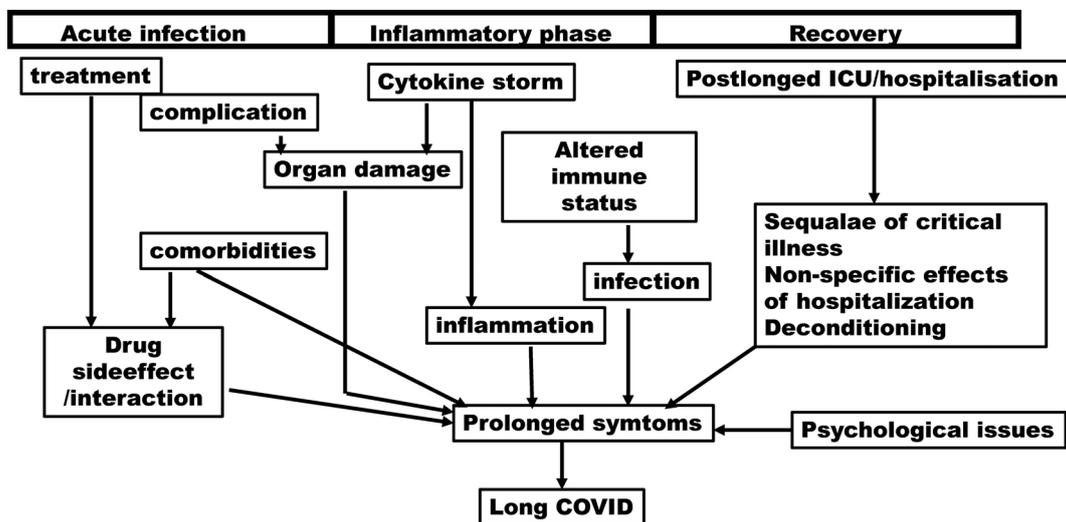


図 2 Long COVID の病理生理学的機序

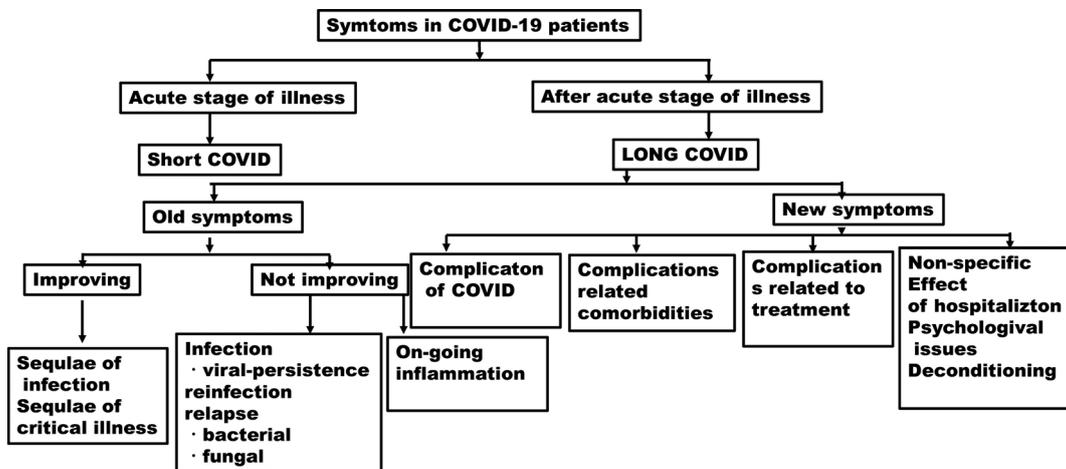


図 3 Long COVID 患者へのアプローチ

過程が考えられる。

### 当院におけるコロナ後遺症の現状と課題

当院は2021年7月にコロナ感染症後遺症外来を開設し診療を行ってきた。今回2021年7月から2022年10月までに受診した患者についてウイルスの株による相違を検討するため受診時の年齢、性別、症状について検討した。デルタ株以前にあたる7月から12月までをI期、オミクロン株に変化した1月から5月をII期、亜種の出現が疑われた6月から10月をIII期としこの期間について個々の項目について検討した。

対象：総数は401名（男性165名，女性236名；年齢9～94歳：平均41歳）I期45名（男性21名，女性24名；年齢11～94歳：平均35歳）II期178名（男性70名，女性108名；年齢9～80歳：平均42.7歳）III期178名（男性74名，女性104名；年齢10～90歳：平均42.8歳）である。

結果：対象患者はII期，III期がI期に比較し多くII期III期で受診患者の80%以上を占めていた。性別ではどの時期も女性が多い傾向がみられた。年齢分布をみると全体では30歳～70歳の中高年に多い傾向がみられた（図4）。この傾向はすべての時期においてみられた。

診断後の療養場所をみみると病院への入院はI期に多く42%であったがII期，III期は殆どが自宅療養か宿泊療養であった。外来受診時の症状I期～III期における頻度について検討した（図5）。咳嗽・痰はII期～III期に多い傾向があったが，息切れ，味覚嗅覚異常はI期に多くみられた。倦怠感はI～III期すべてで頻度が高かった。また，受診者のうち発症時に間質性陰影を呈していたものは12例でそのうちI期には8例含まれていた。治療を必要とする症状を有したため外来を3ヵ月以上の長期間受診した症例について検討した（表1）。症例は17例あり発症時の症状は中等症が3例あり他は軽症症例であった。個々の症例の症状は多彩であるが倦怠感が持続する症例が多く，その他頭痛，記憶障害などの症状を訴える症例もみられた。咳嗽を訴える症例の中には喘息（咳喘息）と考えられる症例も含まれていた。

### まとめ

COVID-19感染後にさまざまな症状が遷延することがありLong COVID（コロナ後遺症，新型コロナ罹患後症状）と呼ばれている。症状は多彩で，数ヵ月以上持続することもある。現状では，これらの後遺症に適切

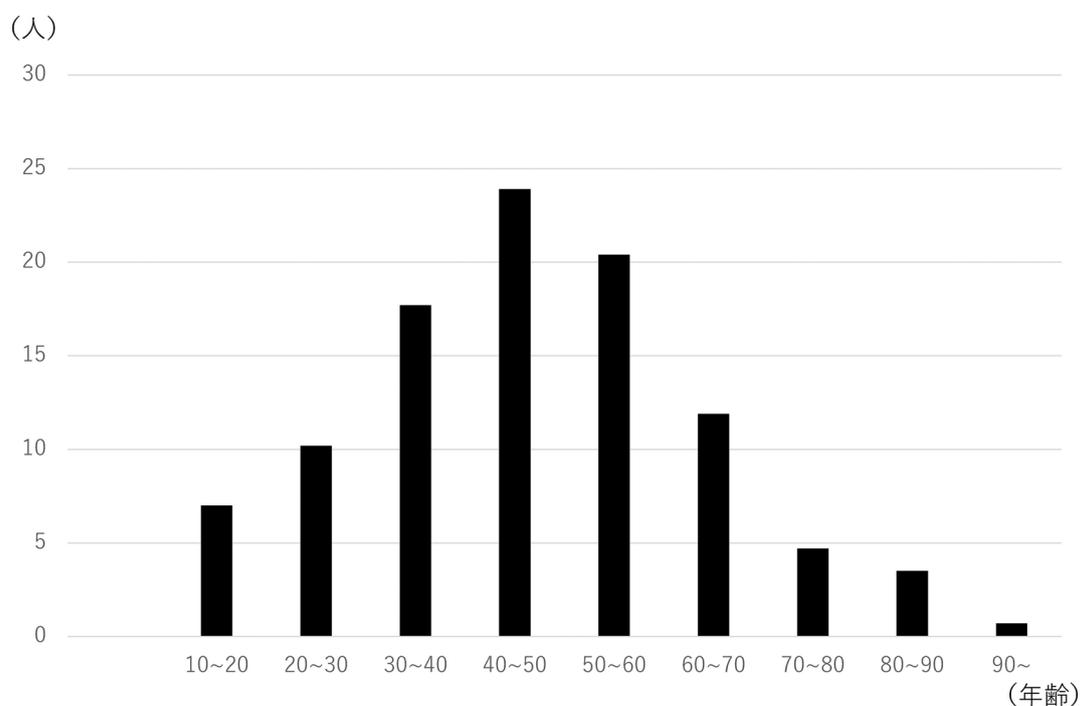
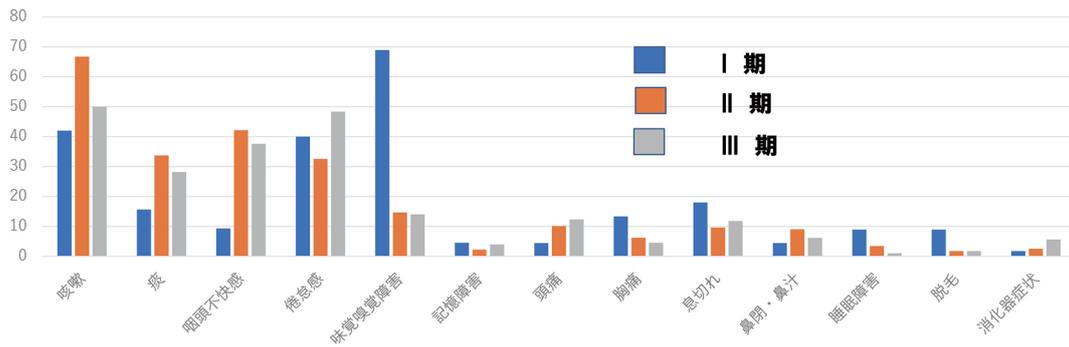


図4 受診者の年齢分布



**その他の症状**

<b>I期</b>	<b>II期</b>	<b>III期</b>
ふらつき	しびれ:4	めまい:9
精神症状	関節痛:2	関節痛:2
関節痛	精神症状:1	精神症状:2
痺れ	めまい:1	

図5 外来受診時の症状

表1 症状が長期持続した症例

番号	年齢	性別	発症日	重症度	持続期間	症状
3	73	M	7月12日	中等症II	12ヵ月	倦怠感 記憶障害 息切れ
12	36	F	8月4日	軽症	4ヵ月	頭痛
17	37	M	8月5日	軽症	3ヵ月	睡眠障害
18	15	F	9月3日	軽症	3ヵ月	味覚嗅覚障害
25	36	F	8月10日	中等症I	3ヵ月	味覚嗅覚障害
39	16	F	8月20日	軽症	9ヵ月	頭痛 倦怠感
70	38	F	2月10日	軽症	4ヵ月	倦怠感 睡眠障害
73	63	F	1月25日	軽症	4ヵ月	咳嗽
85	80	M	1月2日	中等症II	3ヵ月	息切れ
91	40	M	3月2日	軽症	3ヵ月以上	咳嗽
124	41	F	2月14日	軽症	3ヵ月以上	振戦 痺れ
221	30	F	2月21日	軽症	8ヵ月以上	倦怠感 集中力低下 記憶障害
214	52	F	2月19日	軽症	3ヵ月以上	関節痛 痺れ
227	45	F	5月18日	軽症	5ヵ月以上	倦怠感 頭痛
328	49	F	2月6日	軽症	7ヵ月以上	倦怠感
334	55	M	8月21日	軽症	3ヵ月以上	倦怠感
359	45	F	8月9日	軽症	3ヵ月以上	関節痛 咳

な治療は確立されていない。Raveendran AVらはPost COVID 症候群を臨床症状から表2のように分類し、鑑別疾患や注意事項などについても記載している<sup>5)</sup>。このように症状は多彩であり症状別に分類すると筋・骨格系・内臓系、精神・心理系や神経系に大きく分類され多彩な症状が複雑に絡み合っていることが想定できる(図6)。Long COVIDの解明には専門性のことなるそれぞれの

診療科が連携して診療にあたるのが重要と考える。

**文 献**

- 1) WHO. WHO Coronavirus Disease (Covid-19) Dashborod. <https://covid19.who.int/>
- 2) 厚生労働省 HP. <https://www.mhlw.go.jp/stf/covid->

表2 Post COVID 症候群の分類

Post COVID syndrome	主な臨床的特徴	備考
慢性疲労	疲労困憊	貧血, 甲状腺機能低下, 電解質異常の除外
心-呼吸器系	咳微熱, 息切れ, 胸痛	突然の呼吸困難: 緊張性気胸, 肺塞栓, 心血管障害
神経精神疾患	嗅覚異常, 認知機能低下, 頭痛, 不眠, うつ, 神経症状	急激な神経症状: 血管炎, 血栓, 精神的問題の解決
消化器系	腹部不快感, 下痢, 便秘, 嘔吐	使用薬剤の可能性
肝胆系	嘔気, 黄疸, 検査値異常	使用下抗ウイルス薬の作用
筋骨格系	筋肉痛, 関節痛	ICUでの長期療養, RA, SLEとの鑑別
血栓塞栓	傷害を受ける部位で異なる。息切れ, 胸痛, 脳血管障害の症状	早期の診断治療は予後に関係
炎症性・自己免疫	熱, 消化器症状, 胸痛, 発赤, 動悸	炎症のマーカーの上昇など

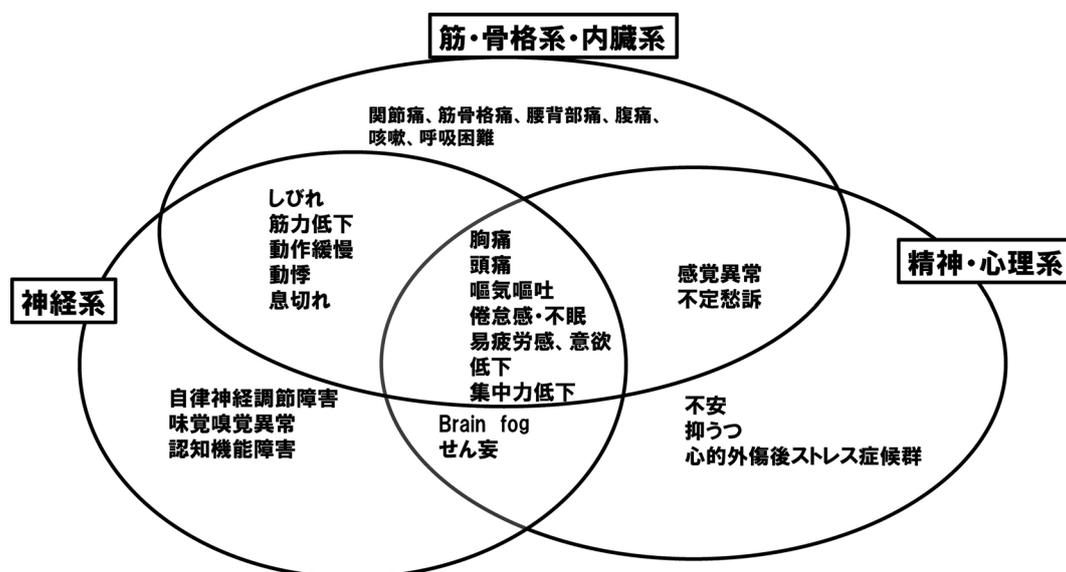


図6 診療科による連携の必要性

- 19/kokunainohasseijoukyou.html
- 3) 中島一敏: 世界の COVID-19の流行と対策の歩みと今後の見通し. 日内会誌, 110 : 2348-2354, 2021
  - 4) WHO. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021
  - 5) Raveendran, A. V., Jayadevan, R., Sashidharan, S.: Long COVID : an overview. Diabetes Metab Syndr., 15(3) : 869-875, 2021
  - 6) Ballering, A. V., van Zon, S. K. R., Hartman, T. C., Rosmalen, J. G., *et al.*: Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands : an observational cohort study. Lancet., 400 : 452-462, 2022
  - 7) Subramanian, A., Nirankharakumar, K., Hughes, S., Myles, P., *et al.*: Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. Nat Med., 28 : 1706-1714, 2022
  - 8) 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の長期合併症の実態把握と病態生理解明に向けた基盤研究 (福永班). 第86回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザ

- リーボード資料, 2022. 6月
- 9) 厚生労働省特別研究事業：COVID-19感染回復後の後遺障害の実態調査（横山班）。第86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資料, 2022. 6月
  - 10) Sudre, C. H., Murray, B., Varsavsky, T., Graham, M. S., *et al.*: Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.*, **27**(4) : 626-631, 2021
  - 11) 罹患後症状のマネジメント編集委員会：新型コロナウイルス感染症診療の手引き 別冊罹患後症状のマネジメント, 2022
  - 12) 盛岡慎一郎：新型コロナウイルス感染症後遺症について。COVID-19有識者会議 <https://www.covid-19-jma-medical-expert-meeting.jp/topic/6466>
  - 13) Bader, F., Mania, Y., Atallah, B., *et al.*: *Heart Fail Rev.*, **26**(1) : 1-10, 2021
  - 14) Ni, W., Yang, X., Yang, D., Bao, J., *et al.*: *Crit Care.*, **24**(1) : 422, 2020
  - 15) Andrade, B. S., Siqueira, S., Assis Soares, W. R. A., Souza Rangel, F., *et al.*: *Virus.*, **13** : 700, 2021
  - 16) Merad, M., Blish, C. A., Sallusto, F., Iwasaki, A.: *The immunology and immunopathology of COVID-19. Science.*, **375** : 1122-1127, 2020
  - 17) Tomonari, S., Harada, K.: Immune response to SARS-Cov-2 in several disease and long Covid-19. *iScience.*, **25**(8) : 10473, 2022

## *Current status and issue regarding Long COVID*

*Fumitaka Ogushi*

*Department of internal medicine, Hakuai Memorial Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Patients often report various symptoms after recovery from acute COVID-19. These symptoms are called Long COVID. Although coronaviruses have been mutated and changes in infectivity have been noted, there have been no reports of differences in symptoms of Long COVID between strains of coronaviruses. In order to examine the differences in sequelae caused by different viral strains, we examined the age, sex, and symptoms of patients who visited the outpatient clinic of Hakuai Memorial Hospital from July 2021 to October 2022, and classified these patients into three periods (Period I : July to December, Period II : January to May, and Period III : June to October). month) Period I corresponded to the pre-Delta strain, Period II to the Omicron strain, and Period III to the subtype.

There were 401 patients, 45 in stage I (21 males, 24 females, average age of 41 years), 178 in stage II (70 males, 108 females, average age 42.7 years), and 178 in stage III (74 males, 104 females, average age 42.8 years). Women tended to be more numerous than men. Most of the patients had been vaccinated, and 22 had not been vaccinated. The place of care after the diagnosis of COVID infection was examined, and 42% of the inpatients were hospitalized in Period I, while most patients in Periods II and III recuperated at home or in hotels. The age distribution of the patients showed that most of them were between 30 and 70 years old, indicating a trend toward middle-aged and older persons. This trend was the same for all stages from stage I to stage III. Their symptoms are very varied. Patients with cough, phlegm, and pharyngeal discomfort being more common in stage II and stage III. while olfactory and respiratory disturbances were more common in stage I. Long-term patients were mostly malaise and memory impairment, and many of them were mild cases at the onset of the disease.

Symptoms of the patients were often related to various medical departments, and it was considered important to collaborate with them. It is also important to avoid infection because sequelae can develop even in those with mild symptoms.

Key words : COVID-19 infection, Long COVID, sequelae outpatient

## COVID-19感染症でみられる皮膚病変

仁木 真理子, 久保 宜明

徳島大学大学院医歯薬学研究部皮膚科学分野

(令和5年3月13日受付) (令和5年3月27日受理)

### はじめに

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) は2019年12月に中国に端を発した新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) による感染症であり, 主に呼吸器症状を引き起こすが, それに付随して多彩な皮膚症状を呈することが報告されている。多彩な皮膚症状や皮膚疾患として現れる後遺症に関しては, 一定の傾向がみられるが, 皮疹とCOVID-19の正確な関係はいまだ不明である。

### 1. COVID-19関連皮疹

最初の報告は中国で1099名のCOVID-19感染症の患者の0.2%に皮膚症状がみられた<sup>1)</sup>。また, イタリアからの報告では88名のCOVID-19感染症の患者のうち18名(20.4%)に皮膚症状がみられた<sup>2)</sup>。日本では858名の患者で24名(2.8%)に皮膚症状がみれたとの報告がある<sup>3)</sup>。COVID-19感染に伴う皮膚症状は0.2%~20%にみられ, 出現頻度や皮疹の種類には人種差や地域差がある。

COVID-19関連皮疹を表すGROUCHという概念が海外で提唱されている<sup>4)</sup>。すなわちGeneralized maculopapular (全身の斑状丘疹性皮疹), Grover's disease (丘疹水疱性発疹), livedo Reticularis (網状皮斑), Other eruptions (その他の発疹 紫斑, 血管炎, 薬疹など), Urticarial (蕁麻疹, 蕁麻疹様紅斑), CHilblain-like (凍瘡様皮疹)の頭文字をとったものである(図1)。

各皮疹の発症率は報告により差があるが, 中でも斑状丘疹上皮疹が44~70%, 凍瘡様皮疹が28.9~40%, 蕁麻疹様皮疹が12.5~19%と高頻度にみられる皮疹である<sup>5,6)</sup>。しかし, 凍瘡様皮疹であるCOVID-toe (コロナのつま先)は, 日本での報告例は少なく, 人種差や地域差が大きい皮疹である。

皮疹の発症機序に関しては, ウイルス自身の感染による皮膚や血管内皮細胞への直接的な傷害と, 宿主側の免疫応答によるサイトカインストームによる炎症によって起こる可能性が示唆されている<sup>7)</sup>。

皮疹と重症度の関係としては, 凍瘡様皮疹が小児や若年者, 軽症者, 白人に多くみられるのに対して, 網状皮斑や紫斑, 壊死性病変などは高齢者や重症者にみられる。これは強い抗ウイルス作用をもつI型インターフェロンの免疫応答の違いによるものと推測されている。免疫応答が強いと凍瘡様皮疹となり, COVID-19感染症自体も軽症となり, 免疫応答が弱いと, ウイルスの増殖や補体活性化などにより炎症が惹起され, 重篤なウイルス感染症を引き起こし, 血栓形成や血管炎に伴って, 微小血管障害による網状皮斑や紫斑が起こる<sup>7)</sup>。各皮疹の特徴を図1, 2にまとめた。

### 2. COVID-19感染症の後遺症としての皮膚症状

COVID-19感染後の長期的な後遺症は, 感染後14日~120日に続く症状で, Long COVIDもしくはpost COVID-19 syndromeなどと呼ばれ, 社会的な問題となっている。

COVID-19感染患者の約80%で, 何らかの後遺症があると報告されている。症状が慢性化する原因は不明であるが, 遺伝的な感受性, 感染時の年齢, 経過, 自己免疫応答の程度による影響などが指摘されている<sup>8)</sup>。後遺症の5大症状としては, 疲労(58%), 頭痛(44%), 注意力障害(27%), 脱毛(25%), 呼吸困難(24%)であり, 脱毛はコロナ後遺症の4番目に多くみられ, 休止期脱毛症がほとんどを占める。休止期脱毛とは毛周期が本来成長期の毛髪が休止期に入り, 3ヵ月後くらいに大量に脱毛が起こる疾患であり, 高熱や出産, 急激な体重減少, 感染症, 手術などの侵襲の際みられるこ

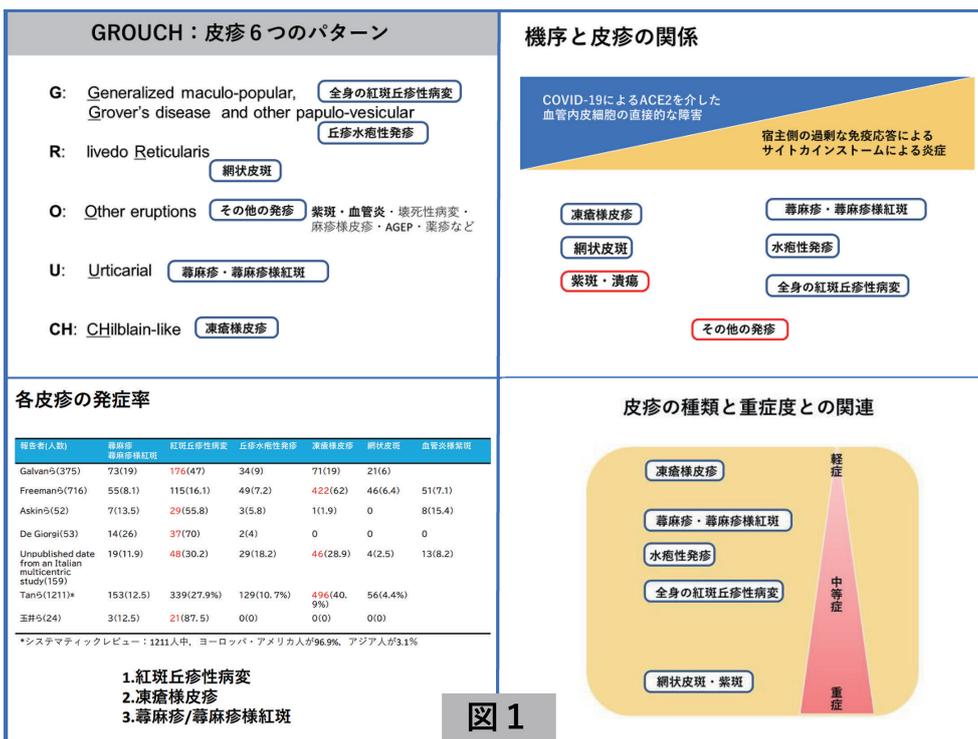


図 1



とがある。COVID-19による休止期脱毛は、女性に多く、COVID-19感染症の症状が軽症でも起こる。予後は良好で、95%が半年以内に回復する<sup>9)</sup>。

### 3. 新型コロナワクチンによる皮膚症状

新型コロナワクチンは mRNA ワクチン、組み換え蛋白ワクチン、ウイルスベクターワクチンなどがあるが、現在日本で使用されているのは主に mRNA ワクチンで、一部アレルギーがあり接種できない場合に遺伝子組み換えアデノウイルスベクターワクチンが使用されている。mRNA ワクチンは、ウイルスのスパイク蛋白をコードする mRNA を筋肉内注射することで、獲得免疫を誘導する。抗体は11日目以降から検出される。

新型コロナワクチン接種後の皮膚症状としては、平均1日後に痛み、発赤、腫れなどの局所注射反応が約50%にみられるが、特有の皮疹としては COVID アームが有名である。COVID アーム（遅発性大型局所反応：Delayed Large Local Reaction）は、ワクチン接種後（主に mRNA ワクチン）にみられる局所注射部位反応とは異なる注射部位反応であり、注射部位近傍に紅斑、掻痒、硬結、圧痛が投与後2～12日（中央値7日）に遅発性にみられ、症状が1～21日（中央値5日）持続する<sup>10)</sup>。病態生理学的メカニズムはいまだ不明であるが、女性に圧倒的に多いことから、化粧品の成分であるポリエチレングリコールと注射成分との交差反応が指摘されている<sup>11)</sup>。

それ以外には、多形滲出性紅斑、紫斑、水疱、凍瘡様皮疹、麻疹様皮疹、薬疹、ジベルバラ色秕糠疹、薬疹など、前述した COVID-19関連皮疹の皮膚症状と類似する全身性の皮疹が、注射後にみられたとの症例報告がある<sup>12)</sup>。また、詳しい機序は不明であるが、既存の疾患（単純ヘルペス、アトピー性皮膚炎、乾癬など）の増悪や、帯状疱疹や皮膚筋炎、水疱性類天疱瘡、IgA 血管炎が発症した報告<sup>13)</sup>もあり、ワクチンがトリガーとなり別の免疫学的反応が惹起されている可能性が推測される。図2に臨床像をまとめた。

#### おわりに

COVID-19もしくは新型コロナワクチンによる皮膚病変について最近の知見も含めて報告した。皮膚症状については機序も含め不明な点もまだ多い。また皮膚症状のみから COVID-19感染を診断することは困難と考える。これほど多くの方が COVID-19に感染し、同時期に同じワクチンを投与した経験は歴史上になく、それに伴う皮膚症状にさらに注視していかなければならない。また今後の一般診療においては、COVID-19に感染した時期

や既往、ワクチンをいつ投与したかという情報も忘れずに問診する必要があると考える。

#### 文 献

- 1) Guan, W. J., Zhong, N. S.: Clinical Characteristics of Covid-19 in China. Reply. *N Engl J Med.*, **382**(19): 1861-1862, 2020
- 2) Recalcati, S.: Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, **34**(5): e212-e213, 2020
- 3) 玉井昌和, 坂本理佳, 後藤範子, 横見明典: ウイルス性皮膚疾患アップデート COVID-19関連ウイルス性発疹症. *皮膚病診療*, **44**: 294-297, 2022
- 4) Giavedoni, P., Podlipnik, S., Pericàs, J. M., Fuertes de Vega, I., *et al.*: Skin Manifestations in COVID-19: Prevalence and Relationship with Disease Severity. *J Clin Med.*, **9**(10): 3261, 2020. Published 2020 Oct 12.
- 5) Tan, S. W., Tam, Y. C., Oh, C. C.: Skin manifestations of COVID-19: A worldwide review. *JAAD Int.*, **2**: 119-133, 2021
- 6) Jia, J. L., Kamceva, M., Rao, S. A., Linos, E.: Cutaneous manifestations of COVID-19: A preliminary review. *J Am Acad Dermatol.*, **83**(2): 687-690, 2020
- 7) 木下亜衣子: 新型コロナウイルス感染症によって生じる皮膚症状. *MD Derma.*, **322**: 49-57, 2022
- 8) Lopez-Leon, S., Wegman-Ostrosky, T., Perelman, C., Sepulveda, R., *et al.*: More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.*, **11**(1): 16144, 2021. Published 2021 Aug 9.
- 9) Hussain, N., Agarwala, P., Iqbal, K., Omar, H. M. S., *et al.*: A systematic review of acute telogen effluvium, a harrowing post-COVID-19 manifestation. *J Med Virol.*, **94**(4): 1391-1401, 2022
- 10) 佐藤俊次: コロナワクチンの副反応としての皮膚症状. *臨皮*, **76**(5増): 13-18, 2022
- 11) 白濱茂穂: COVID-19ワクチン接種後の皮膚症状. *皮膚臨床*, **64**(2): 173-180, 2022
- 12) 宮本秀明: COVID-19ワクチン接種後に皮疹を生じた5例. *皮膚臨床*, **64**(12): 2008-2012, 2022
- 13) 井上栄美, 東山真里, 林美沙, 佐藤祥奈: COVID-19ワクチン接種後に皮疹の悪化を認めた尋常性乾癬の3例. *皮膚病診療*, **45**(1): 62-66, 2023

## *Cutaneous manifestations associated with COVID-19*

*Mariko Niki and Yoshiaki Kubo*

*Department of Dermatology, Tokushima University Graduate School of Medical Science, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an infectious disease caused by the new coronavirus (SARS-CoV-2) that originated in China in December 2019, and it has been reported that it mainly causes respiratory symptoms but also exhibits various skin symptoms associated.

The skin lesions are classified into six patterns represented by the acronym "GROUCH" : Generalized maculo- popular. Grover's disease and other papulo-vesicular eruptions, livedo Reticularis, Other eruptions, Urticarial, and CHilblain-like. Patients with chilblain-like lesions were younger and had a lower incidence of systemic symptoms. Purpuric and livedoid lesions have been suggested to occur more frequently in elderly patients with severe COVID-19.

COVID-19 often leaves sequelae that last weeks to months after initial recovery. It was estimated that 80% of the infected patients developed one or more long-term symptoms. The five most common symptoms were fatigue (58%), headache (44%), attention disorder (27%), hair loss (25%), and dyspnea (24%). A major cause of hair loss after COVID-19 is considered as telogen effluvium, defined by diffuse hair loss after the systemic stress or infections. Most patients with hair loss recovers within 6 months.

Skin reactions have been reported after COVID-19 vaccination as well. The most reported cutaneous finding was a delayed large local reaction "COVID-arm" a median of 7 days after vaccine. The pathophysiological mechanism is still unknown, but it is overwhelmingly common in women, suggesting a cross-reaction between polyethylene glycol, a component of cosmetics, and injection components. In additions, there have been reports of skin rashes similar to those after COVID-19 infection and the aggravation of psoriasis or other skin conditions.

The mechanism of the cutaneous manifestations is still unclear. We must remember to ask about a history of COVID-19 infection and vaccination status at the time of consultation.

Key words : COVID-19, GROUCH, sequelae, hair loss, vaccine

**特集：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の現状と対策****COVID-19と循環器疾患との関連について**

船本雅文, 池田康将

徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野

(令和5年3月16日受付) (令和5年3月23日受理)

**はじめに**

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は呼吸器障害に加えて、心血管、肺、神経系の慢性的な多系統の合併症を発症し、多臓器損傷に至る。特に、急性心筋障害、不整脈、急性冠症候群、静脈血栓塞栓症などの心血管合併症は致命的であり、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患などの既存の心血管併存疾患は、感染症の重症度、予後不良および死亡率の上昇に関連している。COVID-19による心血管疾患臓器傷害に対して適切に対処する必要があることから、新しい治療法や治療薬の開発が必要である。COVID-19に対する有効な薬剤やワクチンの研究開発が進められる中、日本伝統の和漢医薬品である漢方薬の可能性が注目されている。本稿では、COVID-19の心血管合併症に焦点を当ててその病態生理と漢方薬による支持療法について概説する。

**COVID-19について**

COVID-19は、2019年12月31日に中国の武漢で重症急性呼吸器症候群（SARS-CoV-2）の病原体であるベータコロナウイルス属の新規メンバーとして世界保健機関（WHO）に初めて報告された。COVID-19は一本鎖RNA ウイルスで、頭痛、高熱、倦怠感、咳などのインフルエンザ様症状から、重症例では呼吸困難を主訴とする肺炎を引き起こす<sup>1,2)</sup>。

WHOはCOVID-19の広がりや重症度に基づいて、2020年3月11日に世界的な大流行を宣言した。2023年3月1日現在、本邦におけるCOVID-19の累積陽性者数は数千万人を超え、累積死者数は数万人にも上る。性別・年代別死亡者数を見ると高齢者に死者が集中しており、男性・女性ともに同様の傾向である。COVID-19重症化の危険因子として、年齢（65歳以上）、基礎疾患（呼吸

器疾患、腎臓病、糖尿病など）の存在が挙げられる。また、回復後も症状が持続する後遺症も問題となっている。COVID-19回復後フォローアップでは、患者の87.4%が何かしらの症状を60日過ぎた後でも訴えており、その内訳として疲労（53.1%）、呼吸困難（43.4%）、関節痛（27.3%）、胸痛（21.7%）などが報告されている<sup>1)</sup>。

COVID-19の感染機序は、鼻粘膜と2型肺上皮細胞の表面に位置するアンジオテンシン変換酵素2（ACE2）受容体を介してヒトに感染する。重症のCOVID-19患者では、血中のIL-6、IL-1 $\beta$ およびTNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカインが増加していることから、強い炎症反応が重症化に関連することが示唆されている。COVID-19による臓器障害は主に肺であるが、それに加えて脳、循環器、肝臓、腎臓、腸などのさまざまな臓器合併症を呈することが知られている<sup>3)</sup>。

**COVID-19と心疾患について**

前述の通り、COVID-19は多岐にわたる臓器障害を呈するが、中でも心血管臓器障害は致命的な脅威である。呼吸器疾患の徴候を呈さず新規の心臓血管臓器障害を発症することやCOVID-19を契機として既存の心血管疾患が増悪する。COVID-19により低酸素症やサイトカインストームが引き起こされることが心血管系に悪影響を及ぼす原因と考えられている。心臓において心不全、虚血性心疾患、心筋炎、ストレス性心筋症、不整脈など、血管において内皮機能傷害、炎症、凝固系異常により血栓塞栓症が生じる。COVID-19が心臓に損傷を与える経路は、間接的経路と直接的経路の2つが存在する。間接的経路ではIL-6、IL-1 $\beta$ やTNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカイン著増によるサイトカインストームにより心筋や血管が傷害される。一方で直接的経路では、COVID-19が細胞表面のACE2受容体を介して心筋細胞などに感

染することで心臓に損傷を与える。これらによる心筋傷害が心筋梗塞や心不全などを引き起こす（図1）。現在、COVID-19に対して感染および重症化予防にワクチンが用いられ、治療では抗ウイルス薬を中心に、炎症に対するステロイドやIL-1、IL-6阻害薬が使用されている。しかし、COVID-19による心血管臓器合併症について対症療法のみで、治療薬はないのが現状である<sup>4)</sup>。

COVID-19による細胞障害の直接的な経路に着目すると、ACE2受容体を介した活性酸素種の増加、炎症反応の惹起やアポトーシスの誘導により心筋細胞傷害が生じるともいわれている<sup>3)</sup>。しかし、そのメカニズムはまだ完全には解明されていない（図2）。

臨床的に、COVID-19関連心筋傷害の発症率は、60歳以上の患者で30%上昇する。心筋傷害を血中トロポニ

ン値により評価した場合、治療を必要とするCOVID-19患者の10~30%で心筋トロポニンの上昇がみられた。トロポニン以外にも、(NT-pro)BNP、クレアチンホスホキナーゼおよびミオグロビン値の上昇も死亡のリスクと関連した。しかし、これらのマーカーでは、COVID-19を原因とする心筋傷害なのか、そうでないかを区別することができないため特異性がない<sup>4,7)</sup>。COVID-19関連心血管臓器傷害について以下に述べる。

**心不全**：臨床研究では、COVID-19患者において心不全は呼吸器系を除く最も一般的な合併症であり、入院中の死亡率が高いことと関連する。また、大規模なコホート研究によるとCOVID-19患者は、入院の有無に関わらず、感染後1ヵ月以降もさまざまな心血管合併症の発症リスクが高いことが示されている。また、COVID-19関連心

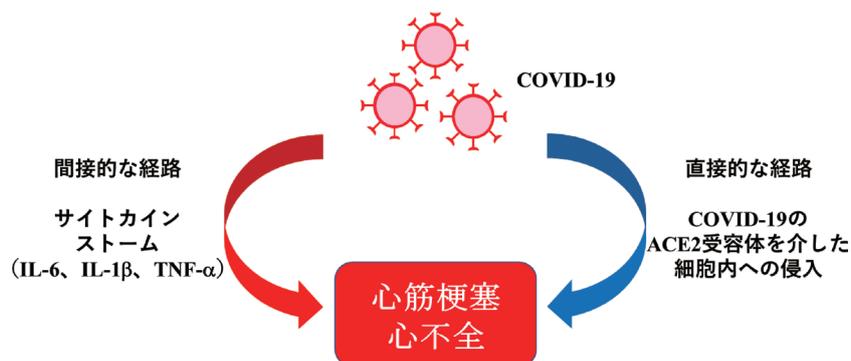


図1 COVID-19による心臓への傷害経路

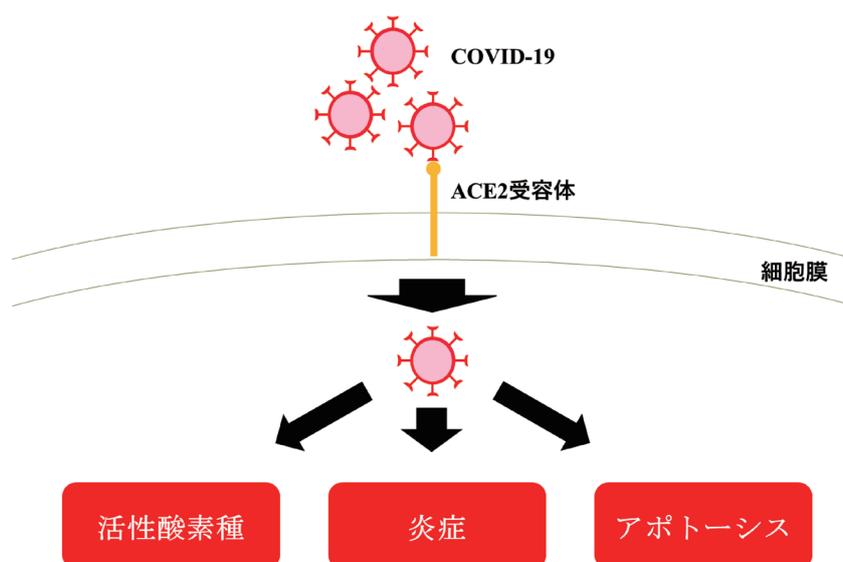


図2 COVID-19感染に対する細胞内の反応

血管臓器合併症の中で合併症発症リスクの増加は、他の心血管リスク要因の存在に関係なく、心不全で最も顕著であった。COVID-19に罹患した結果、新規の心血管疾患の出現につながる可能性が示されているが、心不全が既存の病状の悪化によるものか、新たな心機能障害を呈するものか不明のため、その鑑別のための診断基準の確立が必要である<sup>8-10)</sup>。

**心原性ショック**：心原性ショックは、心拍出量の減少による低灌流と低酸素化につながるため、致命的な転機をたどる原因となる。COVID-19の進行に伴う肺低換気による低酸素症、過剰な炎症反応や血管拡張性ショックが病態にある可能性が示され、既存の心血管疾患は病態をさらに悪化させる。さらに、心原性ショックを呈する高齢患者は死亡リスクが高い<sup>4, 11, 12)</sup>。

**虚血性心疾患**：COVID-19により入院した患者は、ストレス性心筋症または炎症性サイトカインによりトロポニン値が上昇することが多いが、それらの患者の中に、虚血性心疾患急性冠症候群を示唆する症状と徴候を呈する患者が存在する。そのような患者が心血管疾患、肥満、糖尿病を有する場合、予後不良のリスクを高める。COVID-19による心筋傷害の頻度は7～28%と報告により差異があるものの、心筋傷害とCOVID-19重症度には強い相関関係がある。COVID-19は虚血性心疾患発症リスクを高め、それは心血管疾患の既往や高齢者でより顕著であると示唆される<sup>6, 13, 14)</sup>。

**不整脈**：入院中のCOVID-19患者を対象に実施された臨床研究では、さまざまな不整脈の症状が観察される中で、洞性頻脈が最も多かった。COVID-19がACE2受容体を介して心臓の刺激伝導系へ侵入することで不整脈を引き起こす可能性がある。COVID-19による低酸素症、電解質異常、炎症性サイトカイン産生および代謝異常なども不整脈を容易に引き起こす原因となる<sup>4, 15)</sup>。

**ストレス性心筋症**：たこつぼ型心筋症としても良く知られているが、激しい精神的または身体的ストレスが原因として発症し、冠動脈支配領域と無関係のたこつぼ様の左室壁運動異常を呈するものの可逆的である。COVID-19患者におけるサイトカインストームは、たこつぼ型心筋症の発症原因の可能性がある。また、COVID-19による身体的または精神的ストレスも発症に関与している可能性がある<sup>16, 17)</sup>。

**凝固異常症**：COVID-19患者では、第VIII因子、フィブリノーゲン、血栓形成促進性微粒子などの血栓形成因子の増加、好中球数増加、線溶系D-ダイマーの増加が報

告されている。これらは、重症COVID-19患者にみられる血栓塞栓症発症につながっている可能性がある。凝固異常症の原因として、COVID-19が血管内皮細胞に直接感染することによる内皮機能傷害が考えられている。さらに大小血管の炎症が影響している可能性もある<sup>18-22)</sup>。**心筋炎および炎症性心筋症**：心筋炎または原因不明の心不全と診断された患者の心臓生検においてCOVID-19が検出されることがあるものの、特異的な臨床初見はほとんどない。COVID-19の検死に基づく研究では、61.5%の症例で心臓組織内にCOVID-19が存在すると報告されているが、炎症性サイトカイン値が非感染患者と比較して増加していることから、COVID-19による直接的なものではなく、炎症性心筋炎である可能性が支持されている<sup>4, 23-25)</sup>。

## COVID-19と漢方薬について

前述のとおり、COVID-19と心血管臓器合併症との関連性が示されているものの、確立された治療法・治療薬はないのが現状である。

漢方薬は中医学を基に、わが国で独自で発展してきたもので、植物や鉱物などの生薬の組み合わせで構成されている。西洋医学の薬の治療標的が1点であるのに対して、漢方薬は複数の作用機序治療効果を発揮すると考えられており、近年の研究によって、漢方薬の作用機序が分子レベルで明らかとなりつつある。漢方薬は漢方による従来の処方にとどまらず、西洋薬では対応が難しい症状や副作用軽減に対する使用、また西洋薬を補完する目的での支持療法などへ応用されている。少数例での検討ではあるが、COVID-19に対する治療薬として漢方薬を使用した報告がある。脳卒中と高血圧の既往のある高齢男性の中等度ステージII COVID-19患者において抗ウイルス薬、解熱鎮痛薬などでの治療中に出現した発熱、呼吸困難、倦怠感、食欲不振の症状に対して麻黄湯、大青龍湯、竹茹温胆湯の追加処方によって10日以内に症状は緩和された。高齢女性の中等度ステージI COVID-19患者の治療中における関節痛、発熱、食欲不振症状に対する麻黄湯、桂枝湯、越婢加朮湯の追加処方でも10日以内に症状は緩和された。中年女性の中等度ステージII COVID-19患者の治療中における冷感、熱感、倦怠感、咳、腰痛、食欲不振、下痢に対する小柴胡湯、柴陷湯、竹茹温胆湯、茯苓飲合半夏厚朴湯、參蘇飲、補中益氣湯、五虎湯、桔梗石膏、桂枝茯苓丸の追加処方に

よって、これらの症状は20日後に改善した。

以上のように、抗ウイルス薬などでの標準的治療中に出現したさまざまな症状に対する漢方薬の追加処方、症状緩和に効果的な支持療法の可能性<sup>1)</sup>がある。

## 結 語

幾度かの感染拡大を経験し、すでにポストコロナ・ウイズコロナの状況となり、2023年5月8日からはコロナ感染症は2類から5類になる予定ではあるが、COVID-19感染と心血管臓器合併症については今後も注意する必要がある。COVID-19の病態解明と治療薬開発が急速に進められている一方で、COVID-19関連心血管臓器合併症や後遺症に対する予防法・治療法の開発は未だ十分とはいえない。COVID-19に対する漢方薬の作用が明らかにされつつあることから、これらを治療薬オプションとして活かした支持療法の確立が望まれる。

## 文 献

- 1) Takayama, S., Namiki, T., Odaguchi, H., Arita, R., *et al.*: Prevention and Recovery of COVID-19 Patients With Kampo Medicine : Review of Case Reports and Ongoing Clinical Trials. *Front Pharmacol.*, **12** : 2021
- 2) Boukhris, M., Hillani, A., Moroni, F., Annabi, M. S., *et al.*: Cardiovascular Implications of the COVID-19 Pandemic : A Global Perspective. *Can J Cardiol.*, **36** : 1068, 2020
- 3) Gain, C., Song, S., Angtuaco, T., Satta, S., *et al.*: The role of oxidative stress in the pathogenesis of infections with coronaviruses. *Front Microbiol.*, **13** : 2022
- 4) Rivera-Torres, J., Girón, N., San José, E. : COVID-19 : A Comprehensive Review on Cardiovascular Alterations, Immunity, and Therapeutics in Older Adults. *J Clin Med.*, **12** : 488, 2023
- 5) Hamidian, M., Ansari, R., Zarshenas, M. M., Foroughinia, F. : Cardiovascular implications of COVID-19 : Management of complications and drug safety concerns. *J Res Med Sci.*, **27** : 2022
- 6) Ashton, R. E., Philips, B. E., Faghy, M. : The acute and chronic implications of the COVID-19 virus on the cardiovascular system in adults : A systematic review. *Prog Cardiovasc Dis.*, 2023
- 7) Szpulak, A., Garlak, U., Ćwirko, H., Witkowska, B., *et al.*: SARS-CoV-2 and its impact on the cardiovascular and digestive systems – The interplay between new virus variants and human cells. *Comput Struct Biotechnol J.*, **21** : 1022, 2023
- 8) Xie, Y., Xu, E., Bowe, B., Al-Aly, Z. : Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.*, **28** : 583-590, 2022
- 9) Chen, T., Wu, D., Chen, H., Yan, W., *et al.*: Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019 : retrospective study. *BMJ.*, **368** : 2020
- 10) Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., *et al.*: Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China : a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, **395** : 1054-1062, 2020
- 11) Vahdatpour, C., Collins, D., Goldberg, S. : Cardiogenic Shock. *J Am Heart Assoc.*, **8** : 2019
- 12) Chau, V. Q., Giustino, G., Mahmood, K., Oliveros, E., *et al.*: Cardiogenic Shock and Hyperinflammatory Syndrome in Young Males With COVID-19. *Circ Heart Fail.*, **13** : E007485, 2020
- 13) Sandoval, Y., Januzzi, J. L., Jaffe, A. S. : Cardiac Troponin for Assessment of Myocardial Injury in COVID-19 : JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.*, **76** : 1244-1258, 2020
- 14) Modin, D., Claggett, B., Sindet-Pedersen, C., Lassen, M. C. H., *et al.*: Acute COVID-19 and the Incidence of Ischemic Stroke and Acute Myocardial Infarction. *Circulation.*, **142** : 2080-2082, 2020
- 15) Gopinathannair, R., Merchant, F. M., Lakkireddy, D. R., Etheridge, S. P., *et al.*: COVID-19 and cardiac arrhythmias : a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. *J Interv Card Electrophysiol.*, **59** : 329-336, 2020
- 16) Staedtke, V., Bai, R. Y., Kim, K., Darvas, M., *et al.*: Disruption of a self-amplifying catecholamine loop reduces cytokine release syndrome. *Nature.*, **564** : 273-277, 2018
- 17) Giustino, G., Croft, L. B., Oates, C. P., Rahman, K.,

- et al.*: Takotsubo Cardiomyopathy in COVID-19. *J Am Coll Cardiol.*, **76** : 628-629, 2020
- 18) Panigada, M., Bottino, N., Tagliabue, P., Grasselli, G., *et al.*: Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit : A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.*, **18** : 1738-1742, 2020
- 19) Ranucci, M., Ballotta, A., Di Dedda, U., Bayshnikova, E., *et al.*: The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.*, **18** : 1747-1751, 2020
- 20) DeKay, J. T., Emery, I. F., Rud, J., Eldridge, A., *et al.*: DEspRhigh neutrophils are associated with critical illness in COVID-19. *Sci Rep.*, **11** : 2021
- 21) Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., *et al.*: Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.*, **382** : 1708-1720, 2020
- 22) Teuwen, L. A., Geldhof, V., Pasut, A., Carmeliet, P.: COVID-19 : the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol.*, **20** : 389-391, 2020
- 23) Escher, F., Pietsch, H., Aleshcheva, G., Bock, T., *et al.*: Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Hear Fail.*, **7** : 2440-2447, 2020
- 24) Lindner, D., Fitzek, A., Bräuninger, H., Aleshcheva, G., *et al.*: Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol.*, **5** : 1281-1285, 2020
- 25) Caforio, A. L. P., Baritussio, A., Basso, C., Marcolongo, R.: Clinically Suspected and Biopsy-Proven Myocarditis Temporally Associated with SARS-CoV-2 Infection. *Annu Rev Med.*, **73** : 149-166, 2022

## *The association between COVID-19 and cardiovascular diseases*

*Masafumi Funamoto and Yasumasa Ikeda*

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

### SUMMARY

Coronavirus disease-2019 (COVID-19) induces of multi-organs damage including heart, vessels, and lung neurological systems in addition to respiratory disorders, causing subsequent complications. Patients with cardiovascular damage induced by COVID-19 show ischemic heart disease, arrhythmias, and venous thromboembolism, resulting in death. Patients with a medical history of hypertension, diabetes, and coronary artery disease are associated with an increased rate of aggravation and mortality. It is very important to prevent the onset of cardiovascular complications caused by COVID-19, however, there are no therapeutics for them and new treatments and therapeutic agents need to be developed. Kampo medicine is a traditional Japanese herbal medicine and has been attracting attention in the treatment of COVID-19. This article outlines the pathophysiological findings of COVID-19-related cardiovascular complications and the potential effect of Kampo as supportive care against it.

Key words : COVID-19, cardiovascular disease, cytokine storm, herbal medicines

## 総説 (教授就任記念講演)

### 心房細動の新しい診断・治療法の開発を目指して

添木 武

徳島大学大学院医歯薬学研究部実践地域診療・医科学分野循環器不整脈学

(令和5年4月11日受付) (令和5年4月23日受理)

#### はじめに

心房細動は比較的起りやすい不整脈で加齢に伴い増加し、日本国内に潜在的な人も含め100万人以上の患者がいると推定されている<sup>1)</sup>。心房細動では、心房に350~600回/分の不規則な電気の渦(小さなリエントリー)が生じ、この電気信号の何割かが心室に到達し不規則に興奮するため脈が乱れるようになる。心房細動の有病率は年齢が進むにつれて上昇し、脳卒中、心不全、心筋梗塞などの発症に関与している。心房細動のリスク因子としては、加齢、高血圧、心不全、冠動脈疾患、心臓弁膜症、肥満、糖尿病、慢性腎臓病などが知られている<sup>2,3)</sup>。また、心房細動が発症した場合の治療法としては、①脳梗塞予防のための抗凝固療法、②症状を改善し心不全などを予防するために脈を正常のリズムに戻すリズムコントロール、③心拍数をコントロールしていくレートコントロールなどが中心となる。さらに、リズムコントロールについては、薬物療法に加えカテーテルアブレーションによる治療が急速に進化している。しかしながら、慢性炎症を基盤とした心房細動の病態については不明な点が多く残されている。著者らは、慢性炎症としての心房細動の発症に着目し研究を重ねることによってその病態解明と新しい診断・治療法の開発を目指しており、本稿においてその概略を紹介したい。また、並行して、カテーテルアブレーションによる心房細動治療に取り組んでおり、その紹介とともに心不全合併心房細動との関連について解説したい。

#### 慢性炎症としての心房細動

心房細動は、前述のように、加齢、高血圧、心不全、肥満、糖尿病など多くの因子が関与する疾患であり、これら複

数のリスク因子による病態発現の共通基盤として慢性炎症が存在することが示唆されている。このことは、心房細動患者では血液中のC-reactive protein (CRP) や interleukin (IL)-6などが上昇していること<sup>4,5)</sup>、CRP高値の人は低値の人より心房細動の新規発症率が有意に高いこと<sup>6)</sup>、心房細動患者の心房では洞調律患者の心房に比べて炎症性細胞であるマクロファージの浸潤が有意に高く、その程度は慢性心房細動の方が発作性よりも顕著であったこと<sup>7,8)</sup>、著明な炎症を引き起こす開心術後に心房細動が頻発すること<sup>9,10)</sup>、除細動で洞調律に回復した患者の心房細動再発予防に対し炎症を強力に抑えるステロイドが著明な有効性を示したこと<sup>11)</sup>、などの過去の報告によって強く裏付けられている。詳細なメカニズムについてはまだ不明な点が多いが、動物実験モデルでは肥満細胞からのサイトカイン分泌が心房細動の原因であるという仮説<sup>12)</sup>や好中球に存在する myeloperoxidase が心房細動の原因であるという仮説<sup>13)</sup>が提起されており、そのメカニズム解明にも注目が集まっている。

#### 心房細動のバイオマーカー

心房細動で上昇している血中のCRPやIL-6は全身性の炎症を示すものであり、必ずしも心房局所の炎症を反映しているとは言い難い。一方で、Long Pentraxinに分類されるPentraxin 3 (PTX3)は炎症に反応して血管内皮細胞、マクロファージ、平滑筋細胞、線維芽細胞、樹状細胞などの局所の細胞より産生されるため<sup>14)</sup>、肝臓のみにより産生されるShort PentraxinのCRPなどと異なり、局所的な感染や炎症に敏感に反応する指標として役立つと考えられる。そこで著者らは、心房細動患者では心房局所の炎症を反映して血中のPTX3が上昇するという仮説を立て検証した<sup>15)</sup>。心房細動のカテーテルア

ブレーションを行う患者において、末梢血管および左心耳内から血液採取を行いPTX3濃度を測定した。WPW症候群で左心房にカテーテルを挿入する患者を対照群とした。その結果、血漿PTX3濃度は、末梢、左心耳ともに心房細動患者が対照患者よりも高値であり、心房細動患者においては左心耳PTX3濃度が末梢PTX3濃度よりも高値であった。一方で、対照患者では左心耳と末梢のPTX3濃度に差は認められなかった(図1A)。また、同様に測定したCRP, IL-6, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ については、両群とも、左心耳と末梢の

PTX3濃度に差はみられなかった。さらに、心房細動症例の剖検例における免疫組織染色では、心房内の内皮細胞や浸潤マクロファージに一致してPTX3の発現が観察されており、臨床データを裏付けるものであった(図1B)<sup>15)</sup>。これらのことから、血液中のPTX3は心房細動における心房局所の炎症を反映し、心房細動のバイオマーカーとして活用できる可能性が示唆されている。

一方で、近年、小分子非コードRNAの一種であるmicroRNA (mirR) が癌や心血管疾患のバイオマーカーとして有用であるとの報告が増えている<sup>16-18)</sup>。実際、著

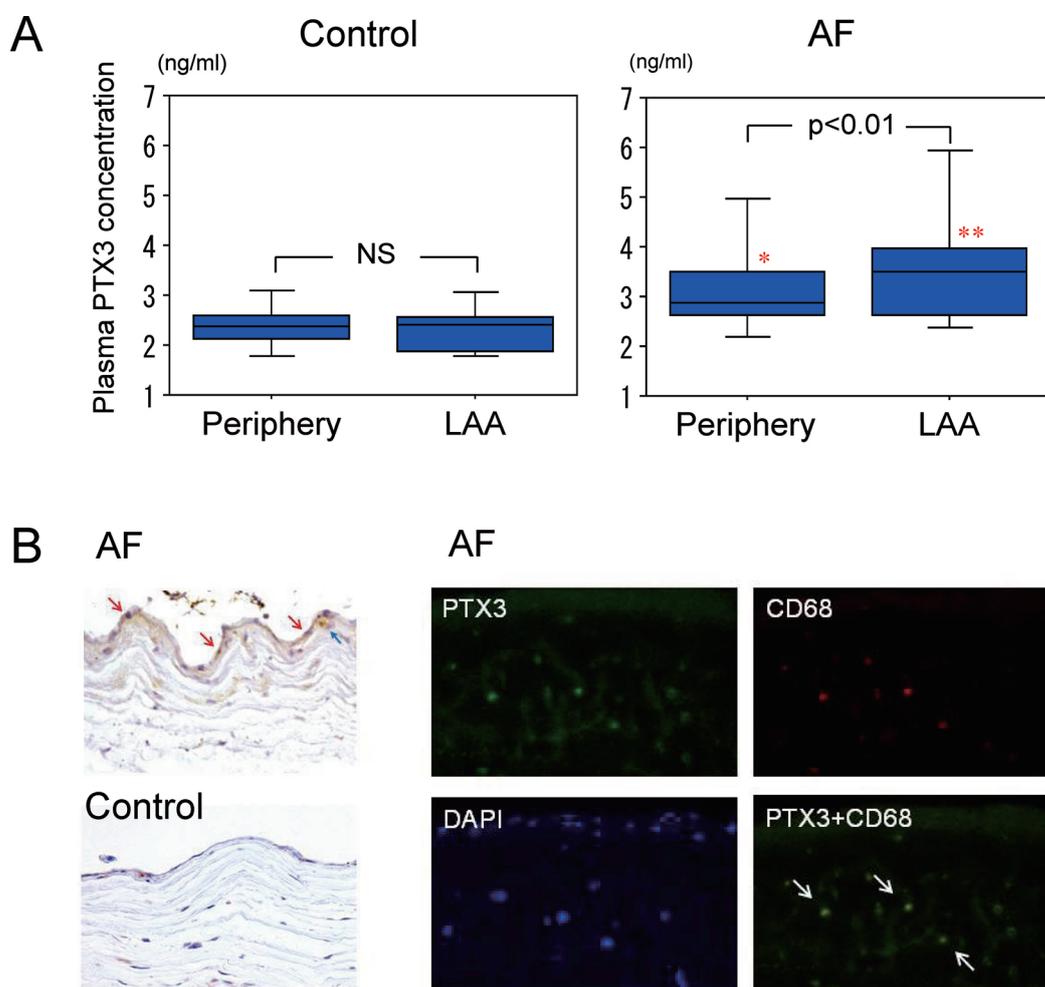


図1

- A. 末梢および左心耳(LAA)内での血漿 pentraxin 3 (PTX3) 濃度  
末梢およびLAA内での血漿PTX3濃度は、心房細動患者の方が対照群より有意に高値であり、心房細動患者においてはLAA内の方が末梢より高値であった。  
(\* $P < 0.01$ , \*\* $P < 0.05$  vs 対照群)
- B. 剖検例の心房におけるPTX3の発現(免疫組織染色)  
左:心房細動例では、PTX3は心房内皮(赤矢印)および浸潤したマクロファージ(青矢印)に発現しているが、対照(非心房細動)例ではその発現はほとんどみられない。  
右:心房細動症例での心房において、PTX3とCD68陽性マクロファージの発現はオーバーラップしている。

者らは、冠動脈不安定プラークのバイオマーカーとして血中 miR-100 値が有用である可能性を報告している<sup>17)</sup>。microRNA と心房細動の関連については、基礎的研究での報告<sup>19)</sup>はあるものの、実臨床において血液中の microRNA と心房細動・心房リモデリングとの関係を調べたものは皆無である。そこで著者らは、イオンチャネルや線維化因子などの遺伝子を制御する microRNA が心房細動に伴う心房リモデリングと関係するかを調べた<sup>20)</sup>。その結果、L 型カルシウムチャネルをエンコードする遺伝子をターゲットとする血漿 miR-328 値は心房細動患者が対照群より有意に高値であった。心房細動患者における左心耳内での miR-328 値は末梢並びに肺静脈での値より有意に高く、カリウムチャネルなどをエンコードする遺伝子をターゲットとする miR-1 値も同様の傾向を示した。さらに、心房細動患者における左心耳での miR-328 値は left atrial voltage zone index (0.5mV 以下の低電位領域 / 総左心房領域 : 心房内の線維化の定量的評価) および left atrial volume index と有意な正の相関を示した<sup>20)</sup>。以上より、心房細動患者において、血液中の miR-328 値は左房のリモデリングを反映しており、心房の構造的リモデリングに関与していると考えられ、新たなバイオマーカーとしての可能性が期待される。

### 心房細動の予測因子

心房細動による脳卒中、心不全などを防ぐためには、早期に心房細動を診断し、早い段階で介入することが必要である。そのためには、心房細動発症前の段階での最

適なりスクの層別化が必要である。心房細動のリスク因子としては、加齢、高血圧、糖尿病、肥満、あるいは心不全、冠動脈疾患、心臓弁膜症などの心血管疾患が知られている<sup>2,3)</sup>。また、心エコーによる左心房サイズ<sup>21,22)</sup>や拡張障害指標<sup>22,23)</sup>などが心房細動発症を予測しうる事が報告されている。さらに、心房期外収縮の頻度が心房細動のリスク層別化に有用であったと報告されている<sup>24,25)</sup>。しかしながら、これらの古典的な臨床指標、左心房サイズなどの心エコー指標、心房期外収縮などのホルター心電図指標を組み合わせた指標がより精度の高い心房細動のリスク層別化につながるかについては不明であり、著者らはその検討を行った<sup>26)</sup>。心疾患が疑われ徳島大学病院を受診した非心房細動患者1040人を後ろ向きに調査した。68.4ヵ月(中央値)の追跡期間中に1040人中103人が新規に心房細動を発症していた。心房細動を発症した患者は発症しなかった患者に比べ、年齢が有意に高値であった。心房細動発症患者では総心拍数が有意に低く、心房期外収縮1日総数、心拍停止(洞停止)回数、最大RR間隔が有意に高値であった。また、心房細動発症患者は左房径が有意に高値を示した。多変量Cox比例ハザード分析により、年齢、心房期外収縮1日総数、最大RR間隔、左房径が独立して心房細動発症のリスクを高めることが分かった(表)。これらの因子を点数化したスコアが高くなるにしたがって心房細動発症の発症率は高くなっていった。以上より、年齢、最大RR間隔、心房期外収縮、および左房径を総合的にスコア化することにより、心房細動発症の予測能が高まることが示された(図2)<sup>26)</sup>。このスコアは一般臨床で評価可能な簡便

表 心房細動発症の予測因子(心電学的側面と心エコー学的側面からの検討)

	単変量解析			多変量解析		
	ハザード比	95%信頼区間	P値	ハザード比	95%信頼区間	P値
年齢 (≥58歳)	3.522	1.968-6.302	<0.001	1.868	1.008-3.464	0.047
心房期外収縮 (≥80拍)	4.164	2.751-6.303	<0.001	3.077	1.956-4.841	<0.001
最大RR間隔 (≥1.64秒)	2.628	1.777-3.887	<0.001	1.704	1.131-2.569	0.011
左房径 (≥4.5cm)	2.853	1.818-4.477	<0.001	1.839	1.155-2.927	0.010
総心拍数 (≥101600拍)	2.155	1.418-3.271	<0.001			
洞停止 (≥36/24時間)	4.215	2.194-8.099	<0.001			

な指標であり臨床応用可能であると考えられる。

### 心房細動に対する新しいアプローチでの治療法

過去の研究から、複数の凝固因子（プロテアーゼ）が血栓形成のみならずさまざまな細胞に発現するプロテアーゼ活性化受容体（PAR）を介して炎症反応にも関与することが知られている<sup>27)</sup>。これまでに4種類のPARが同定されており、PAR-1, PAR-3, PAR-4が主にトロンピン受容体として機能するのに対し、PAR-2は主にXa因子によって活性化される。PARのサブタイプのなかではPAR-2が慢性炎症に最も強く関与する可能性が示唆されている<sup>28)</sup>。PAR-2は、生体内に広く分布し種々の機能の制御に関与しているが、循環器系では血管内皮、血管平滑筋、心筋などに発現していることが報告されている。最近、著者らは動脈硬化モデルであるApoE欠損マウスにおいてXa因子の作用受容体であるPAR-2の発現亢進を見出した。そして、Xa因子阻害薬であるリバーロキサバンの投与により、同モデルの動脈硬化の形成やプラークの不安定化が抑制され、大動脈の炎症メディエーターの発現が減少したことを報告している<sup>29)</sup>。さらに、PAR-2・ApoE欠損マウスを用いて、Xa因子-PAR-2シグナルがマクロファージを活性化し血管炎症を起こし動脈硬化を促進させること、骨髄由来細胞のPAR-2が動脈硬化病変形成に重要な役割を果たすことを初めて報告した<sup>30)</sup>。また、PAR-2欠損マウス

では野生型と比べ、心筋虚血・再灌流を引き起こしても、炎症所見が抑制され梗塞サイズが減少することにより、長期的に心機能が保持されていたという報告がなされており<sup>31)</sup>、心臓においてもPAR-2は炎症を介して心室リモデリングに寄与する可能性が示唆されている。これらの背景をもとに、著者らは、最近、PAR-2シグナルは炎症作用・線維化促進作用等により心房のリモデリングの進行を促進し心房細動を起しやすくなるという仮説を立て検証した<sup>32)</sup>。PAR-2欠損マウス、野生型マウスにアンジオテンシンII（Ang II）を投与したところ、野生型マウスでは心房の線維化促進を認め心房細動誘発率は有意に増加したが、PAR-2欠損マウスでは線維化の程度は減弱しており心房細動誘発率は非投与群と変わらなかった（図3）<sup>32)</sup>。次に、自然高血圧ラットに、Xa因子阻害薬であるリバーロキサバンの経口投与を行ったところ、リバーロキサバン投与群では、対照群、ワルファリン投与群に比べて炎症性バイオマーカーや線維化に関与する遺伝子の発現が有意に抑制されており、ワルファリン投与群および対照群に比べて心房細動誘発率が有意に低かった。組織学的な検討においても、リバーロキサバン投与群ではワルファリン投与群および対照群に比べて心房の線維化が有意に抑制されていた（図3）。以上の結果より、Xa因子-PAR-2シグナルは炎症を介した線維化促進作用等により心房リモデリングの進行を促進し心房細動を起しやすくなることが明らかとなり、リバーロキサバンはXa因子の経路を阻害し、心房の炎症

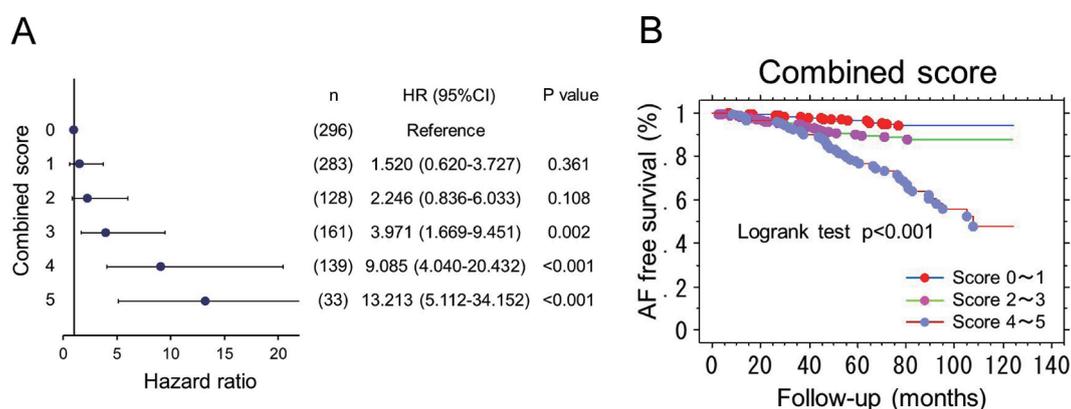


図2

- A. 新たな複合スコアに基づく心房細動発症のハザード比  
年齢 $\geq$ 58歳：1点、心房期外収縮 $\geq$ 80拍/日：2点、最大RR間隔 $\geq$ 1.64秒：1点、左房径 $\geq$ 4.5cm：1点の合計点による新たな複合スコアでは、点数が高くなるに従って心房細動発症のハザード比が高くなった。
- B. 複合スコアに基づく心房細動発症に対するKaplan-Meier曲線  
複合スコアの点数が高いほど心房細動発症を引き起こしていた。

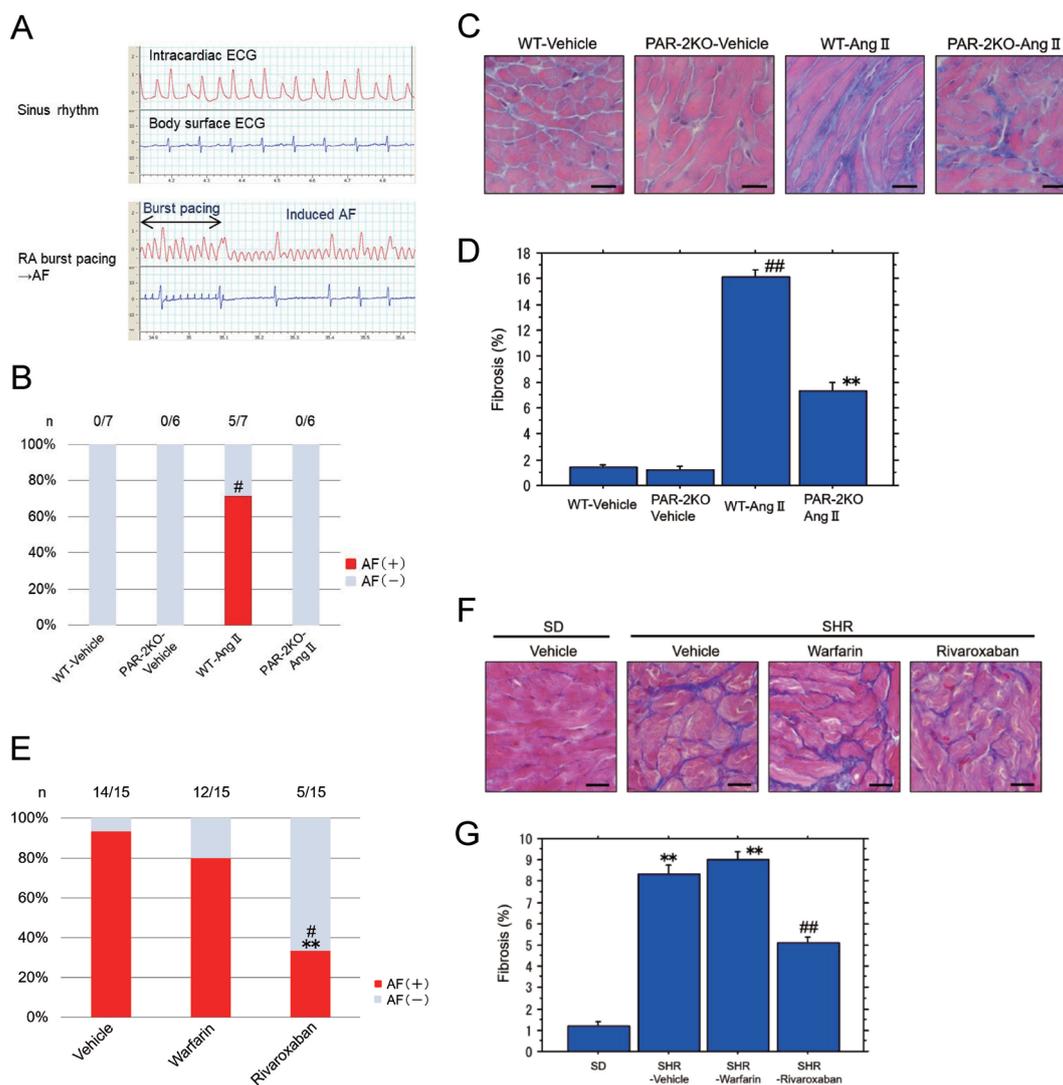


図 3

- A. マウスにおける洞調律時と心房細動誘発時の体表面心電図と心内心電図（代表例）
- B. プロテアーゼ活性化受容体 (Protease-activated receptors : PAR)-2欠損マウスと野生型 (WT) マウスにおける心房細動の誘発率  
 野生型マウスでは angiotensin II の投与により心房細動の誘発率が著明に上昇したが (71%), PAR-2欠損マウスでは angiotensin II を投与しても心房細動は誘発されなかった。  
 (\* $P < 0.05$  vs vehicle 投与野生型マウス, vehicle 投与 PAR-2欠損マウス, angiotensin II 投与 PAR-2欠損マウス)
- C. PAR-2欠損マウスと野生型 (WT) マウスの心房内線維化の比較 (Masson's trichrome 染色, 代表例)
- D. PAR-2欠損マウスと野生型 (WT) マウスの心房内線維化の定量評価  
 野生型マウスでは angiotensin II の投与により線維化が著明に亢進したが, PAR-2欠損マウスでは angiotensin II による線維化が抑制されていた。  
 (\*\* $P < 0.01$  vs vehicle 投与野生型マウス, vehicle 投与 PAR-2欠損マウス, angiotensin II 投与 PAR-2欠損マウス;  
 \*\* $P < 0.01$  vs vehicle 投与野生型マウス, vehicle 投与 PAR-2欠損マウス, angiotensin II 投与野生型マウス)
- E. 自然高血圧ラットにおける心房細動の誘発率  
 自然高血圧ラットでは, リバーロキサバン投与では Vehicle 投与群に比し有意に心房細動誘発率が低下していたが, ワルファリン投与では心房細動誘発率の低下は認められなかった。  
 (\*\* $P < 0.01$  vs vehicle 投与群, \* $P < 0.05$  vs ワルファリン投与群)
- F. 自然高血圧ラットでの心房内線維化の比較 (Masson's trichrome 染色, 代表例)
- G. 自然高血圧ラットでの心房内線維化の定量評価  
 自然高血圧ラット (Vehicle 群) は対照 (野生型) のラットと比べ, 線維化が著明に亢進していたが, リバーロキサバン投与により線維化が抑制された。しかしながら, ワルファリン投与では同様の効果は得られなかった。  
 (\*\* $P < 0.01$  vs vehicle 投与群, \*\* $P < 0.05$  vs ワルファリン投与群)

反応と線維化を抑制することで心房細動の発症予防に役立つことが示唆された(図4)。すなわち、現在、抗凝固薬として心房細動治療に使用されているXa因子阻害薬が独特の抗炎症作用により心房細動の発症・進展を抑制できる可能性が期待される。しかしながら、これらは動物実験の結果であり、今後の慎重な検証が必要であることは言うまでもない。

#### 心不全合併心房細動に対するカテーテルアブレーション

心房細動がある人はない人に比べ死亡率が1.5倍、脳梗塞リスクは2.3倍、心不全リスクは5倍になると報告されている<sup>33)</sup>。その中で、脳卒中は抗凝固療法によりその多くを予防することが可能になっている。一方で、心房細動に伴う心血管死の多くは心不全の悪化と突然死によるものとされている<sup>34)</sup>。心房細動と心不全は、年齢、高血圧、糖尿病、および器質的心疾患などの共通のリスクがある<sup>35)</sup>。さらに、心房細動は心不全を引き起こし、心不全は心房細動を引き起こし、それぞれ原因であり結果であると推察されている。実際、日本人のレジス

トリー研究において、75歳以上では30%以上、75歳未満でも約20%の心房細動患者において心不全を合併したことが報告されている<sup>36)</sup>。

薬物による洞調律維持では、レートコントロールと比較しても心房細動合併心不全患者の予後を改善しないことが示されているが<sup>37)</sup>、その主な原因は薬物による副作用と洞調律維持の難しさによると推察される。それに対し、カテーテルアブレーションによる洞調律維持は、副作用、洞調律維持効果ともに薬物よりも優れていることが予想されていた。実際、低心機能を伴った心不全患者において、薬物治療(レートコントロール治療)とカテーテルアブレーションの2群間での有効率を比較したRCTのメタ解析において、カテーテルアブレーション群では薬物治療群に比べ左室駆出率(LVEF)が上昇し、QOLの改善や最大酸素消費量が上昇していることが示された<sup>38)</sup>。さらに、心房細動合併心不全患者(NYHA II度以上またはLVEF35%未満でICD・CRT-D植込みをしている発作性または持続性心房細動患者を対象とした)の長期予後に与える影響をカテーテルアブレーションと薬物治療(レートまたはリズムコントロール)で

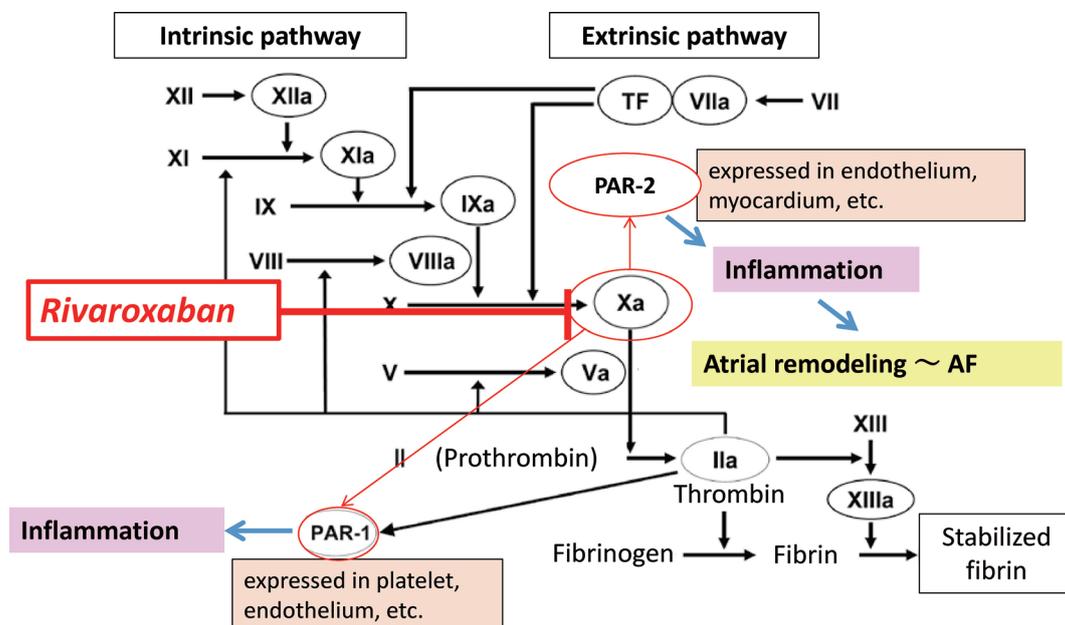


図4 凝固カスケードと Protease-activated receptors (PAR) シグナル  
複数の凝固因子は血栓形成に寄与する一方で、さまざまな細胞のプロテアーゼ活性化受容体 (Protease-activated receptors : PAR) を活性化し、炎症反応に関与する。第 Xa 因子は PAR-2 のリガンドとして作用し、PAR-2 は内皮細胞や心筋細胞などにも発現し心臓内の慢性炎症に関係していることが報告されている。さらに、著者らの研究により、PAR-2 は炎症を介した心房リモデリングにも寄与しており、第 Xa 因子阻害薬であるリバーロキサバンが PAR-2 を介した心房リモデリングを抑制し心房細動の発症を抑制する可能性が示されている。

比較した CASTLE-AF 試験<sup>39)</sup> では、全死亡もしくは心不全増悪による入院はカテーテルアブレーション群で有意に減少し、全死亡・心不全入院・心血管死についてもカテーテルアブレーション群で約50%減少し、カテーテルアブレーションの有効性が示された。CASTLE-AF 試験を含む RCT のメタ解析でも、LVEF が低下した心不全 (heart failure with reduced ejection fraction : HFrEF) を合併した心房細動患者において、カテーテルアブレーション群が薬物療法群に比べ、総死亡率、心不全入院、心房細動再発率を有意に低下させたことが示された<sup>40)</sup>。これらの結果を受け、最新の不整脈非薬物治療ガイドラインのフォーカスアップデート版<sup>41)</sup> では、「HFrEF 合併心房細動患者に対して、死亡率や入院率を低下させるためにカテーテルアブレーション治療を行うこと」はクラス IIa の適応となっている。また、ヨーロッパ心臓病学会のガイドライン<sup>42)</sup> では、HFrEF 合併心房細動患者に対するカテーテルアブレーションは、患者の希望があればクラス I の適応となっている。また、HFrEF 合併心房細動患者のなかでどのような症例が特にカテーテルアブレーションの恩恵を受けられるのかという疑問に対しては、先の CASTLE-AF 試験のサブ解析で、比較的若く (65歳未満)、軽度の心不全で (NYHA II)、左室収縮能が最低限保たれている (LVEF 25%以上) 症例に対するアブレーションが有効である可能性が示唆されている。また、MRI 検査結果を評価した CAMERA-MRI 試験<sup>43)</sup> では、心筋遅延造影 (LGE) で評価した左室線維化の程度は心房細動アブレーション後の LVEF 改善度と逆相関することを示している。これらの結果もふまえ、HFrEF 合併心房細動患者でカテーテルアブレーションの恩恵が得られやすいのは、若年、軽度の心不全 (NYHA II 以下)、心臓 MRI で左室の LGE が認められない、発作性または早期の持続性心房細動、心エコーにて左房拡大が軽度、頻脈誘発性心筋症が疑われる場合などと考えられる。

## まとめ

日本では人口減少が進んでいるものの、超高齢化社会の到来に伴い心房細動はいまだ増加傾向であり、ピーク到達後もしばらくピークが続くものと想定されている。そのような中で、心房細動予備群において効率的な予防を行い、より早期に的確な診断を行い、確実性が高く安全性も高い治療法を行っていくことが大事である。現在、

心房細動の診断・治療に対してさまざまなツールが急速に開発されているものの、まだ十分とは言い難い。著者らは、今後も最先端の診断・治療法による心房細動の診療を続けていくことと並行して、新たなアプローチによる心房細動の診断・治療法の開発に取り組んでいきたい。

## 文 献

- 1) 井上博, 新博次, 奥村謙: 心房細動の治療と管理 Q&A 第2版. 医学書院, 東京, 2009, PP. 266-71
- 2) Schnabel, R. B., Sullivan, L. M., Levy, D., Pencina, M. J., *et al.*: Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet.*, **373**: 739-45, 2009
- 3) Huxley, R. R., Lopez, F. L., Folsom, A. R., Agarwal, S. K., *et al.*: Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.*, **123**: 1501-8, 2011
- 4) Chung, M. K., Martin, D. O., Sprecher, D., Wazni, O., *et al.*: C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation.*, **104**: 2886-91, 2001
- 5) Roldán, V., Marín, F., Blann, A. D., García, A., *et al.*: Interleukin-6, endothelial activation and thrombogenesis in chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J.*, **24**: 1373-80, 2003
- 6) Aviles, R. J., Martin, D. O., Apperson-Hansen, C., Houghtaling, P. L., *et al.*: Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation.*, **108**: 3006-10, 2003
- 7) Yamashita, T., Sekiguchi, A., Iwasaki, Y. K., Date, T., *et al.*: Recruitment of immune cells across atrial endocardium in human atrial fibrillation. *Circ J.*, **74**: 262-70, 2010
- 8) Hagiwara, N.: Inflammation and atrial fibrillation. *Circ J.*, **74**: 246-7, 2010
- 9) Gabay, C., Kushner, I.: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.*, **340**: 448-54, 1999
- 10) Ommen, S. R., Odell, J. A., Stanton, M. S.: Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. *N Engl J*

- Med., **336** : 1429-34, 1997
- 11) Dernellis, J., Panaretou, M.: Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. *Eur Heart J.*, **25** : 1100-7, 2004
  - 12) Liao, C. H., Akazawa, H., Tamagawa, M., Ito, K., *et al.*: Cardiac mast cells cause atrial fibrillation through PDGF-A-mediated fibrosis in pressure-overloaded mouse hearts. *J Clin Invest.*, **120** : 242-53, 2010
  - 13) Rudolph, V., Andri , R. P., Rudolph, T. K., Friedrichs, K., *et al.*: Myeloperoxidase acts as a profibrotic mediator of atrial fibrillation. *Nat Med.*, **16** : 470-4, 2010
  - 14) Garlanda, C., Bottazzi, B., Bastone, A., Mantovani, A.: Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu Rev Immunol.*, **23** : 337-66, 2005
  - 15) Soeki, T., Bando, S., Uematsu, E., Matsuura, T., *et al.*: Pentraxin 3 is a local inflammatory marker in atrial fibrillation. *Heart Vessels.*, **29** : 653-8, 2014
  - 16) Mitchell, P. S., Parkin, R. K., Kroh, E. M., Fritz, B. R., *et al.*: Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, **105** : 10513-8, 2008
  - 17) Soeki, T., Yamaguchi, K., Niki, T., Uematsu, E., *et al.*: Plasma microRNA-100 is associated with coronary plaque vulnerability. *Circ J.*, **79** : 413-8, 2015
  - 18) De Rosa, S., Curcio, A., Indolfi, C.: Emerging role of microRNAs in cardiovascular diseases. *Circ J.*, **78** : 567-75, 2014
  - 19) Wang, Z., Lu, Y., Yang, B.: MicroRNAs and atrial fibrillation : new fundamentals. *Cardiovasc Res.*, **89** : 710-21, 2011
  - 20) Soeki, T., Matsuura, T., Bando, S., Tobiume, T., *et al.*: Relationship between local production of microRNA-328 and atrial substrate remodeling in atrial fibrillation. *J Cardiol.*, **68** : 472-477, 2016
  - 21) Vaziri, S. M., Larson, M. G., Benjamin, E. J., Levy, D.: Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation.*, **89** : 724-30, 1994
  - 22) Tsang, T. S., Barnes, M. E., Gersh, B. J., Bailey, K. R., *et al.*: Risks for atrial fibrillation and congestive heart failure in patients  $\geq 65$  years of age with abnormal left ventricular diastolic relaxation. *Am J Cardiol.*, **93** : 54-8, 2004
  - 23) Tsang, T. S., Gersh, B. J., Appleton, C. P., Tajik, A. J., *et al.*: Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol.*, **40** : 1636-44, 2002
  - 24) Binici, Z., Intzilakis, T., Nielsen, O. W., K ber, L., *et al.*: Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation.*, **121** : 1904-11, 2010
  - 25) Chong, B. H., Pong, V., Lam, K. F., Liu, S., *et al.*: Frequent premature atrial complexes predict new occurrence of atrial fibrillation and adverse cardiovascular events. *Europace.*, **14** : 942-7, 2012
  - 26) Soeki, T., Matsuura, T., Tobiume, T., Bando, S., *et al.*: Clinical, Electrocardiographic, and Echocardiographic Parameter Combination Predicts the Onset of Atrial Fibrillation. *Circ J.*, **82** : 2253-2258, 2018
  - 27) Niessen, F., Schaffner, F., Furlan-Freguia, C., Pawlinski, R., *et al.*: Dendritic cell PAR1-S1P3 signalling couples coagulation and inflammation. *Nature.*, **452** : 654-8, 2008
  - 28) Badeanlou, L., Furlan-Freguia, C., Yang, G., Ruf, W., *et al.*: Tissue factor-protease-activated receptor 2 signaling promotes diet-induced obesity and adipose inflammation. *Nat Med.*, **17** : 1490-7, 2011
  - 29) Hara, T., Fukuda, D., Tanaka, K., Higashikuni, Y., *et al.*: Rivaroxaban, a novel oral anticoagulant, attenuates atherosclerotic plaque progression and destabilization in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis.*, **242** : 639-46, 2015
  - 30) Hara, T., Phuong, P. T., Fukuda, D., Yamaguchi, K., *et al.*: Protease-Activated Receptor-2 Plays a Critical Role in Vascular Inflammation and Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Circulation.*, **138** : 1706-1719, 2018
  - 31) Antoniak, S., Rojas, M., Spring, D., Bullard, T. A.,

- et al.*: Protease-activated receptor 2 deficiency reduces cardiac ischemia/reperfusion injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, **30** : 2136-42, 2010
- 32) Matsuura, T., Soeki, T., Fukuda, D., Uematsu, E., *et al.*: Activated Factor X Signaling Pathway via Protease-Activated Receptor 2 Is a Novel Therapeutic Target for Preventing Atrial Fibrillation. *Circ J.*, **85** : 1383-1391, 2021
- 33) Odutayo, A., Wong, C. X., Hsiao, A. J., Hopewell, S., *et al.*: Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death : systematic review and meta-analysis. *BMJ.*, **354** : i4482, 2016
- 34) Marijon, E., Le Heuzey, J. Y., Connolly, S., Yang, S., *et al.*: Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation : a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. *Circulation.*, **128** : 2192-201, 2013
- 35) Batul, S. A., Gopinathannair, R.: Atrial Fibrillation in Heart Failure : a Therapeutic Challenge of Our Times. *Korean Circ J.*, **47**(5) : 644-662, 2017
- 36) Yamashita, Y., Hamatani, Y., Esato, M., Chun, Y. H., *et al.*: Clinical Characteristics and Outcomes in Extreme Elderly (Age $\geq$ 85 Years) Japanese Patients With Atrial Fibrillation : The Fushimi AF Registry. *Chest.*, **149**(2) : 401-412, 2016
- 37) Roy, D., Talajic, M., Nattel, S., Wyse, D. G., *et al.*: Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med.*, **358** : 2667-77, 2008
- 38) Al Halabi, S., Qintar, M., Hussein, A., Alraies, M. C., *et al.*: Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Heart Failure Patients : A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JACC Clin Electrophysiol.*, **1** : 200-209, 2015
- 39) Marrouche, N. F., Brachmann, J., Andresen, D., Siebels, J., *et al.*: Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med.*, **378** : 417-427, 2018
- 40) Agasthi, P., Lee, J. Z., Amin, M., Al-Saffar, F., *et al.*: Catheter ablation for treatment of atrial fibrillation in patients with heart failure with reduced ejection fraction : A systematic review and meta-analysis. *J Arrhythm.*, **35** : 171-181, 2019
- 41) 2021年日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドラインフォーカスアップデート版「不整脈非薬物治療」
- 42) Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., *et al.*: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) : The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.*, **42** : 373-498, 2021
- 43) Prabhu, S., Taylor, A. J., Costello, B. T., Kaye, D. M., *et al.*: Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction : The CAMERA-MRI Study. *J Am Coll Cardiol.*, **70**(16) : 1949-1961, 2017

## *Exploration of new diagnostic and therapeutic methods for atrial fibrillation*

*Takeshi Soeki*

*Department of Community Medicine and Medical Science, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Atrial fibrillation (AF) is one of the most common arrhythmia. Various tools such as portable electrocardiogram (ECG) and implantable cardiac monitor have been available for diagnosis of AF. In addition, the treatment for AF has progressed remarkably in accompany with the development of anticoagulant therapy and catheter ablation. However, it remains unknown about the pathophysiology of AF such as inflammation. In this regard, there is still room for the further progress in diagnostic and therapeutic methods for AF. We reported previously that local production of pentraxin (PTX) 3 in the left atrium might reflect the local inflammation of AF. In addition, we also reported that local production of microRNA (miR)-328 in the left atrium might be involved in the process of atrial remodeling in patients with AF. Based on these results, it is suggested that plasma concentrations of PTX3 or miR-328 might be used as a new biomarker for AF. For the development of preventive strategies, the ability to identify risk markers for new-onset AF is critical. We have shown that a new combined score including age, premature atrial contraction count, maximum RR interval, and left atrial diameter could help characterize the risk of new-onset AF. Activated factor X (FXa), which contributes to chronic inflammation via protease-activated receptor 2 (PAR-2), might play an important role in AF arrhythmogenesis. We have recently shown that angiotensin II-treated PAR-2 deficient mice had a lower incidence of AF and less atrial fibrosis compared to wild-type mice treated with angiotensin II. We also have shown that rivaroxaban, but not warfarin, reduced AF inducibility and collagen volume fraction in the atrium. These findings suggested the possibility of Xa inhibitors as therapeutic agents for the onset and progression of AF through the new mechanism. I would like to continue working on the development of new diagnostic and therapeutic methods for arrhythmia including AF.

Key words : atrial fibrillation, inflammation, biomarker, anticoagulant therapy, catheter ablation

## 総説（教授就任記念講演）

### 逆流性食道炎の現状と予防への取り組み ～自身の逆流性食道炎の研究から～

曾我部 正 弘

徳島大学キャンパスライフ健康支援センター保健管理部門

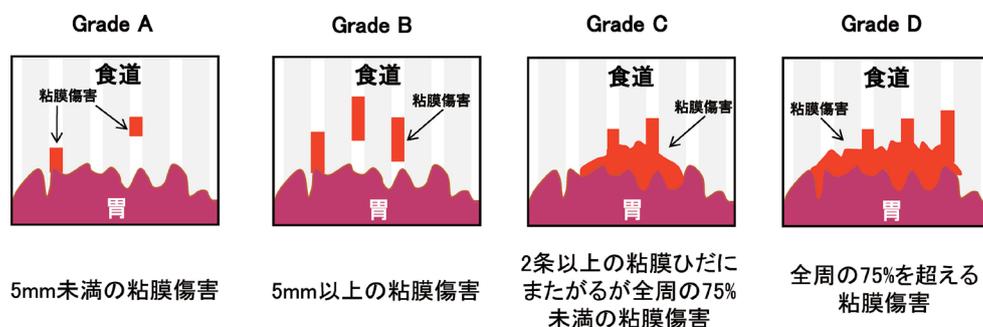
(令和5年3月6日受付) (令和5年3月27日受理)

はじめに

胃食道逆流症（Gastroesophageal Reflux Disease：以下、GERD と略）は胃食道逆流により引き起こされる食道粘膜傷害と煩わしい症状のいずれかまたは両者を引き起こす疾患と定義されている<sup>1)</sup>。GERD は内視鏡的に食道粘膜傷害を認める「びらん性 GERD」と内視鏡的に粘膜傷害を認めず症状のみを認める「非びらん性 GERD」に分類される。前者は一般的に逆流性食道炎（Reflux Esophagitis）として、後者は NERD (Non-Erosive Reflux Disease) として広く知られている。

逆流性食道炎を含む GERD の罹患者数は日本や欧米などの先進国では1970～1990年代頃にかけて急激に増加し、経済成長の著しい発展途上国においても近年増加傾向にある<sup>2-4)</sup>。本邦における逆流性食道炎を含む GERD 罹患者数は約1,000～1,500万人で、成人の5人に1人が GERD 罹患者と考えられている。逆流性食道炎は粘膜傷害の程度によりロサンゼルス分類（以下、LA 分類と

略）を用いて grade A から grade D に分類される<sup>5)</sup>（重症度：D > C > B > A）（図1）。食道粘膜傷害の主な原因は胃酸の胃食道逆流による食道内への過剰な胃酸曝露であり、その要因は食道裂孔ヘルニアの存在や肥満による腹腔内圧の上昇に伴う下部食道括約筋圧の低下や胃内の空気を排出する際の一過性の下部食道括約筋弛緩であり、食事や喫煙などの生活習慣などが、これらの要因に影響を及ぼしていると考えられている<sup>6-14)</sup>。また最近では、食道腺癌発症機序の一つに、逆流性食道炎→バレット食道→食道腺癌の経路が明らかとなり、欧米では最近30年間において *Helicobacter pylori* (以下、*H. pylori* と略) 感染率の低下とともにバレット食道からの食道腺癌発生率が数倍になっていることが報告されている<sup>15)</sup>（図2）。本邦においても肥満者の増加に加え、生活習慣の欧米化や *H. pylori* 非感染者の増加に伴い逆流性食道炎罹患者が増えていることから、今後 GERD 症状に悩まされる罹患者が増えるだけではなく、バレット食道からの食道腺癌患者の増加に繋がる可能性が懸念されており、食道



Armstrong, D., et al. Gastroenterology.1996;111:85-92. (一部改変)

図1 逆流性食道炎の改訂ロサンゼルス分類（LA分類）

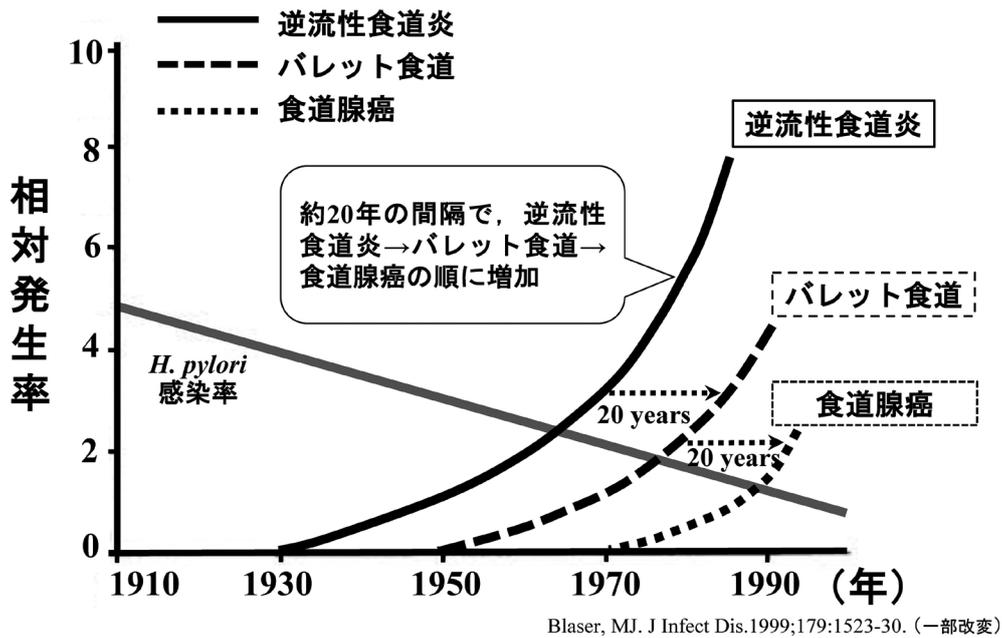


図2 *H. pylori* 感染率の低下と GERD 関連疾患の増加の推移

腺癌発症の観点からも逆流性食道炎の予防は極めて重要な課題である。そこで本稿では、著者らがこれまで行ってきた逆流性食道炎に関する幾つかの研究について紹介させていただく。

### ① 【逆流性食道炎と質的内臓脂肪に関する検討】

#### 1. 研究背景

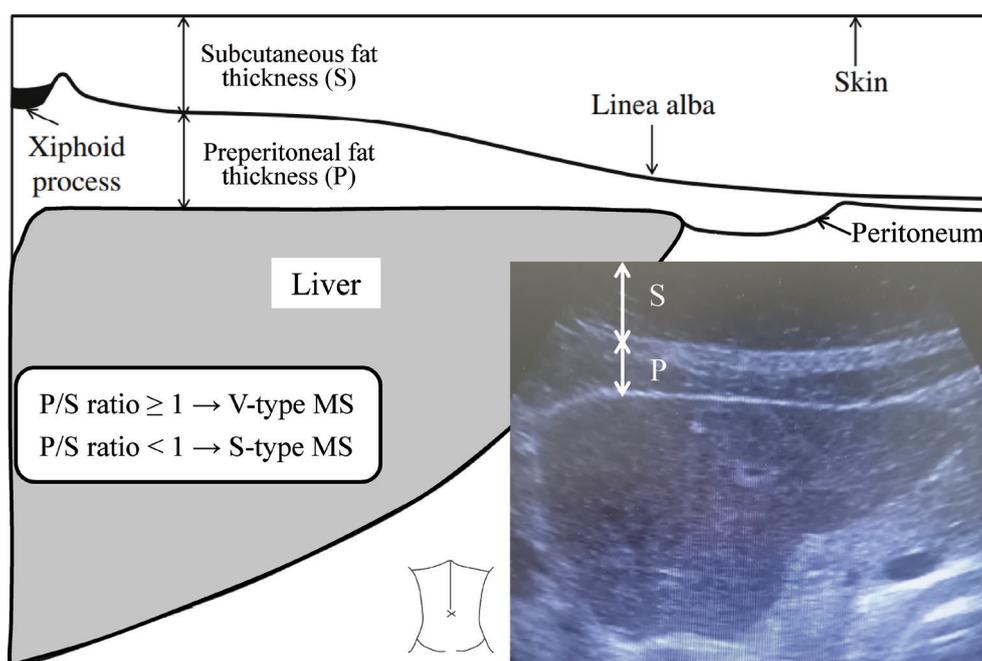
これまでのさまざまな研究から肥満が逆流性食道炎のリスク因子であることは知られているが、最近では肥満の質の重要性についても認識されるようになり、例えば内臓脂肪指標の一つとされるウエスト径（以下、WC と略）が大きい肥満者は非アルコール性脂肪性肝疾患や大腸ポリープなどの消化器疾患や生活習慣病などが多いことが明らかとなっている<sup>16-19</sup>。その中でも特に、内臓型肥満に生活習慣病を合併した Metabolic Syndrome (以下、MS と略) 該当者は逆流性食道炎発症のリスクが高いことが報告されている<sup>20-23</sup>。しかし、本邦における MS 該当者数は予備群を含めると約2,000万人を超え、逆流性食道炎の発見のために、これらの対象者全員に上部消化管内視鏡検査を実施することや逆流性食道炎予防のための保健指導などの介入を実施することは非現実的である。また MS 該当者に逆流性食道炎が多いことはわれわれの研究でも明らかとなっているが、逆に MS 該当者の約半

数以上は逆流性食道炎を伴っていないことも事実である。そこで限られたマンパワーを含めた医療資源を活用して、逆流性食道炎罹患者の発見や逆流性食道炎予防を実現するためには効率的な高リスクな対象者の絞り込みが不可欠であるとわれわれは考えた。

著者らは、これまでに肝臓領域での研究で質的内臓脂肪に着目し、腹部超音波検査法を用いて MS 該当者を内臓脂肪優位型 (Visceral type, 以下 V-type と略) MS と皮下脂肪優位型 (Subcutaneous type, 以下 S-type と略) MS に区分する方法 (図3) を考案し<sup>16</sup>、この方法が MS 該当者での高リスクの非アルコール性脂肪性肝疾患 (Non-alcoholic fatty liver disease, 以下 NAFLD と略) 罹患者の抽出に有用であることを報告してきた<sup>24,25</sup>。逆流性食道炎と NAFLD はどちらも生活習慣と深く関係し、更に肥満などの共通したリスク因子を持つことから、逆流性食道炎においても質的内臓脂肪の観点からアプローチする研究方法は理にかなっていると考えた。

#### 2. 対象と方法

対象は健診受診者43,262名の中で、日本内科学会など8つの学会により定められた MS 診断基準<sup>26</sup>を満たし、上部消化管内視鏡検査・腹部超音波検査を受け、上部消化管手術既往者、H<sub>2</sub>受容体拮抗薬やプロトンポンプ阻害薬などの胃酸分泌抑制薬の服用者ならびに内視鏡検査



Sogabe, M., et al. J Gastroenterol. 2012;47: 293-9. (一部改変)

図3 USによる V-type MS と S-type MS の区分

時に上部消化管癌と診断された者を除いた MS 該当者 875名である。上部消化管内視鏡検査は日本消化器内視鏡学会専門医により実施された。逆流性食道炎の重症度判定は LA 分類を用いて、grade A 以上を逆流性食道炎と定義した。質的内臓脂肪の評価は腹部超音波検査を用いて既報<sup>16,27)</sup>に基づいて実施し、MS 該当者を V-type MS と S-type MS に分類した。MS 該当者における質的内臓脂肪と逆流性食道炎の関連性を身体的所見、生活習慣、生活習慣病、血液生化学所見および超音波・内視鏡検査所見から検討した。

### 3. 結果

(1)MS 該当者における V-type MS と S-type MS での臨床的背景の比較 (表 1)

V-type MS は S-type MS に比べ男性が多く、年齢が低く、BMI が高かった (すべて  $p < 0.01$ )。生活習慣病に関連する因子である拡張期血圧、TG、脂質異常者の頻度、FPG、HbA1c、耐糖能異常者の頻度は V-type MS が S-type MS に比べ有意に高かった (すべて  $p < 0.01$ )。またトランスアミナーゼ (ALT, AST), GGT, 脂肪肝の頻度についても V-type MS が S-type MS に比べ有意に高かった (すべて  $p < 0.001$ )。V-type MS, S-type

MS の逆流性食道炎の頻度は、それぞれ 23.8%, 12.3% であり、有意に V-type MS が高かった ( $p < 0.001$ )。

同じ MS 該当者でも V-type MS と S-type MS では臨床的背景が異なり、V-type MS における逆流性食道炎の頻度は、S-type MS の約 2 倍であることが明らかとなった。

(2)MS 該当者における逆流性食道炎有無別での比較 (表 2)

逆流性食道炎有群は無群に比べ有意に男性が多く、年齢が低く、BMI が高かったが (すべて  $p < 0.05$ )、血圧・脂質・耐糖能に関する項目、WC、トランスアミナーゼは 2 群間で有意差は認められなかった。逆流性食道炎有群は無群に比べ脂肪肝、飲酒者、*H. pylori* 陰性、食道裂孔ヘルニア、V-type MS が有意に高かった (すべて  $p < 0.005$ )。

逆流性食道炎の有無からの検討でも逆流性食道炎有群では無群に比べ V-type MS 者が有意に多いことが明らかとなった。

(3)MS 該当者における逆流性食道炎発症に関する単変量・多変量解析 (表 3)

単変量解析では、性別、ALT, GGT, 脂肪肝、飲酒、*H. pylori*, 食道裂孔ヘルニア、MS タイプが有意な因子

表1 MS 該当者におけるV-type MS とS-type MS の比較

	V-type MS (n=412)	S-type MS (n=463)	P-value
Sex (Female/Male)	30/382	169/294	< 0.001
Age (years)	56.2 ± 8.8	58.7 ± 8.6	< 0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.3 ± 3.2	26.8 ± 3.2	< 0.01
WC (cm)	94.0 ± 7.2	93.1 ± 6.4	NS
SBP (mmHg)	132 ± 12	133 ± 16	NS
DBP (mmHg)	81 ± 9	78 ± 10	< 0.001
Hypertension, n (%)	356 (86.4%)	396 (85.5%)	NS
T-CHO (mg/dL)	202.6 ± 34.0	201.3 ± 34.8	NS
TG (mg/dL)	172.7 ± 84.7	149.1 ± 103.5	< 0.001
HDL-C (mg/dL)	51.5 ± 11.7	54.8 ± 13.5	< 0.001
LDL-C (mg/dL)	129.6 ± 30.7	127.7 ± 31.1	NS
Dyslipidemia, n (%)	328 (79.6%)	332 (71.7%)	< 0.01
FPG (mg/dL)	118.9 ± 28.0	113.0 ± 20.4	< 0.001
HbA1c (%)	6.3 ± 0.9	6.1 ± 0.8	< 0.01
IGT, n (%)	259 (62.9%)	238 (51.4%)	< 0.001
UA (mg/dL)	6.2 ± 1.3	5.8 ± 1.3	< 0.001
ALT (IU/L)	41.8 ± 21.0	29.0 ± 18.8	< 0.001
AST (IU/L)	29.9 ± 11.5	25.0 ± 12.1	< 0.001
GGT (IU/L)	79.4 ± 80.7	59.0 ± 82.7	< 0.001
Fatty liver, n (%)	332 (80.6%)	227 (49.0%)	< 0.001
Smoker, n (%)	70 (17.0%)	84 (18.1%)	NS
Drinker, n (%)	297 (72.1%)	270 (58.3%)	< 0.001
<i>H. pylori</i> positivity, n (%)	147 (35.7%)	193 (41.7%)	NS
Hiatal hernia, n (%)	94 (22.8%)	105 (22.7%)	NS
Reflux esophagitis, n (%)	98 (23.8%)	57 (12.3%)	< 0.001

Data represent the mean ± standard deviation (SD) and number for categorical variables. All *p*-values are based on the  $\chi^2$ -test or Mann-Whitney U-test.

であった。多変量解析では、飲酒、*H. pylori*、食道裂孔ヘルニア、V-type MS が逆流性食道炎発症の有意な因子であり、それぞれのオッズ比は飲酒：1.938 (95% CI 1.196-3.141；*p*<0.01)、*H. pylori*：0.589 (95% CI 0.385-0.901；*p*<0.05)、食道裂孔ヘルニア：4.481 (95% CI 3.008-6.675；*p*<0.001)、V-type MS：1.836 (95% CI 1.173-2.873；*p*<0.01)であった。

V-type MS はMS 該当者における逆流性食道炎発症の有意なリスク因子の一つであることが明らかとなった。

#### 4. 考察と結論

MS 該当者の逆流性食道炎発症に関連する因子は幾つかあるが、われわれの検討からV-type MS もリスク因子の一つであることが明らかとなった。これは同じMS

該当者でもV-type MS ではS-type MS に比べ、内臓脂肪組織における内臓脂肪細胞とそこに浸潤するマクロファージなどからのサイトカインやアディポサイトカインの産生により全身性の低レベルの炎症状態を引き起こしやすく、更にTNF- $\alpha$ やIL-6などの炎症性サイトカインが局所的に胃食道接合部にも影響を及ぼし、そこへ酸曝露が加わることで胃食道接合部に発生した炎症を増悪・遷延させている可能性が考えられる<sup>28)</sup>。

同じMS 該当者でもV-type MS とS-type MS では臨床的背景や逆流性食道炎の頻度が異なることから、健診やGERD 外来においてはMS 該当者だけに捉われるのではなく質的内臓脂肪評価も加味して対応する必要がある。

表2 MS 該当者における逆流性食道炎有無別での比較

	Patients with RE (n=155)	Patients without RE (n=720)	P-value
Sex (Female/Male)	20/135	179/541	< 0.005
Age (years)	56.3 ± 8.7	57.8 ± 8.7	< 0.05
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.6 ± 3.3	27.0 ± 3.1	< 0.05
WC (cm)	94.5 ± 7.7	93.3 ± 6.6	NS
SBP (mmHg)	132 ± 14	132 ± 14	NS
DBP (mmHg)	80 ± 10	80 ± 9	NS
Hypertension, n (%)	132 (85.2%)	620 (86.1%)	NS
T-CHO (mg/dL)	204.0 ± 31.4	201.4 ± 35.0	NS
TG (mg/dL)	167.6 ± 79.0	158.6 ± 99.0	NS
HDL-C (mg/dL)	54.0 ± 12.3	53.0 ± 12.9	NS
LDL-C (mg/dL)	129.7 ± 28.6	128.4 ± 31.4	NS
Dyslipidemia, n (%)	117 (75.5%)	543 (75.4%)	NS
FPG (mg/dL)	117.4 ± 25.2	115.4 ± 24.3	NS
HbA1c (%)	6.2 ± 0.8	6.2 ± 0.8	NS
IGT, n (%)	94 (60.6%)	403 (56.0%)	NS
UA (mg/dL)	5.9 ± 1.2	6.0 ± 1.4	NS
ALT (IU/L)	37.3 ± 21.0	34.5 ± 20.8	NS
AST (IU/L)	28.3 ± 11.7	27.1 ± 12.1	NS
GGT (IU/L)	77.2 ± 64.2	66.7 ± 85.7	NS
Fatty liver, n (%)	115 (74.2%)	444 (61.7%)	< 0.005
Smoker, n (%)	34 (21.9%)	120 (16.7%)	NS
Drinker, n (%)	122 (78.7%)	445 (61.8%)	< 0.001
<i>H. pylori</i> positivity, n (%)	38 (24.5%)	302 (41.9%)	< 0.001
Hiatal hernia, n (%)	73 (47.1%)	126 (17.5%)	< 0.001
V-type MS, n (%)	98 (63.2%)	314 (43.6%)	< 0.001

Data represent the mean ± standard deviation (SD) and number for categorical variables. All p-values are based on the  $\chi^2$ -test or Mann-Whitney U-test.

② 【逆流性食道炎とメタボリック症候群の重症度の関係  
およびメタボロミクスを活用した高リスク者抽出の検  
討】

1. 背景

内臓脂肪型肥満に生活習慣病を合併した MS 該当者は MS 非該当者に比べ逆流性食道炎罹患率が多いことに加え<sup>20-23)</sup>、これまでのわれわれの臨床研究から同じ MS 該当者でも V-type MS は S-type MS に比べ逆流性食道炎罹患率が約 2 倍多いことが明らかになっている<sup>29)</sup>。しかし MS の重症度別による逆流性食道炎の罹患頻度や逆流性食道炎の関連因子についてはこれまで十分に検討されていない。また、逆流性食道炎発症の予防を実現させるためには幾つかのハードルがある。例えば、逆流性食道

炎の高リスクである MS 該当者は予備群を含めると約 2,000 万人という莫大な人数であること、内臓型と皮下型の正確な鑑別には CT 検査や超音波検査による内臓脂肪評価が必要であること、逆流性食道炎診断には内視鏡検査が必須であること、逆流性食道炎の予防のための保健指導には詳細な生活習慣情報が必要であること、などである。これらの検査や指導を全員の肥満者や MS 該当者に実施をすることは現実的ではないことから、逆流性食道炎の予防の観点からは血液検査のような簡単な方法で効率的に高リスクな対象者を絞り込むことが重要であり、そのためには逆流性食道炎と MS の重症度との関連性ならびに MS 該当者における逆流性食道炎発症に関連した metabolite の探索が必要と考え、われわれは MS の重症度およびメタボロミクスに着目して研究をすすめた。

表3 MS 該当者における逆流性食道炎発症に関する単変量・多変量解析

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Patients with RE (n=155)	Patients without RE (n=720)	P-value	OR	95% CI	P-value
Sex (Female/Male)	20/135	179/541	< 0.005	1.426	0.754-2.697	NS
Age ( $\geq 60$ / $< 60$ years)	55/100	294/426	NS	1.198	0.793-1.810	NS
BMI ( $\geq 25$ / $< 25$ kg/m <sup>2</sup> )	123/32	516/204	NS	1.397	0.812-2.408	NS
WC (Male : $\geq 90$ / $< 90$ cm) (Female : $\geq 95$ / $< 95$ cm)	98/57	405/315	NS	1.053	0.671-1.651	NS
SBP ( $\geq 130$ / $< 130$ mmHg)	93/62	466/254	NS			
DBP ( $\geq 85$ / $< 85$ mmHg)	49/106	220/500	NS			
Hypertension (+/-)	132/23	620/100	NS	0.870	0.484-1.564	NS
T-CHO ( $\geq 220$ / $< 220$ mg/dL)	41/114	196/524	NS			
TG ( $\geq 150$ / $< 150$ mg/dL)	86/69	345/375	NS			
HDL-C ( $< 40$ / $\geq 40$ mg/dL)	18/137	101/619	NS			
LDL-C ( $\geq 140$ / $< 140$ mg/dL)	53/102	263/457	NS			
Dyslipidemia (+/-)	117/38	543/177	NS	0.672	0.406-1.113	NS
FPG ( $\geq 110$ / $< 110$ mg/dL)	92/63	393/327	NS			
HbA1c ( $\geq 6.5$ / $< 6.5$ %)	41/114	183/537	NS			
IGT (+/-)	94/61	403/317	NS	0.906	0.580-1.415	NS
UA ( $\geq 7$ / $< 7$ mg/dL)	28/127	179/541	NS			
ALT ( $\geq 31$ / $< 31$ IU/L)	87/68	323/397	< 0.05	0.889	0.565-1.399	NS
AST ( $\geq 31$ / $< 31$ IU/L)	51/104	181/539	NS			
GGT ( $\geq 70$ / $< 70$ IU/L)	58/97	184/536	< 0.005	1.417	0.911-2.203	NS
Fatty liver (+/-)	115/40	444/276	< 0.005	1.509	0.927-2.455	NS
Smoker (+/-)	34/121	120/600	NS	1.186	0.735-1.913	NS
Drinker (+/-)	122/33	445/275	< 0.001	1.938	1.196-3.141	< 0.01
<i>H. pylori</i> (+/-)	38/117	302/418	< 0.001	0.589	0.385-0.901	< 0.05
Hiatal hernia (+/-)	73/82	126/594	< 0.001	4.481	3.008-6.675	< 0.001
V-type MS/S-type MS	98/57	314/406	< 0.001	1.836	1.173-2.873	< 0.01

Parameters with  $p$ -values  $< 0.05$  by univariate analysis, age, BMI, WC, and factors associated with metabolic dysfunction were assessed using stepwise multivariate logistic regression analysis.

## 2. 対象と方法

本研究の登録者は関連施設における2017年4月から2019年3月の健診受診者14,227名である。登録者の中で上部消化管内視鏡検査およびMS診断を受け、①の研究時の除外基準に該当する者を除いた7,097名を解析対象者とした。上部消化管内視鏡検査は日本消化器内視鏡学会専門医が実施し、LA分類のgrade A以上を逆流性食道炎、grade B以上を重症逆流性食道炎と定義した。また対象者をMSの重症度からMS群(1,223名)、Pre-MS群(964名)、Non-MS群(4,910名)の3群に分けた。内視鏡所見、生活習慣関連因子、高血圧・脂質異常・耐糖能異常などの生活習慣病、血液検査などからMSの重

症度と逆流性食道炎との関係およびメタボロミクスによるMS群における逆流性食道炎に関連した代謝物質の解析を実施した。

## 3. 結果

(1)MSの重症度別での逆流性食道炎および重症逆流性食道炎の頻度(図4)

対象者のNon-MS群、Pre-MS群、MS群の割合はそれぞれ(4,910/7,097)69.2%、(964/7,097)13.6%、(1,223/7,097)17.2%であった。逆流性食道炎の頻度はNon-MS群で(722/4,910)14.7%、Pre-MS群で(278/964)28.8%、MS群で(348/1,223)28.5%であった(図4-A)。

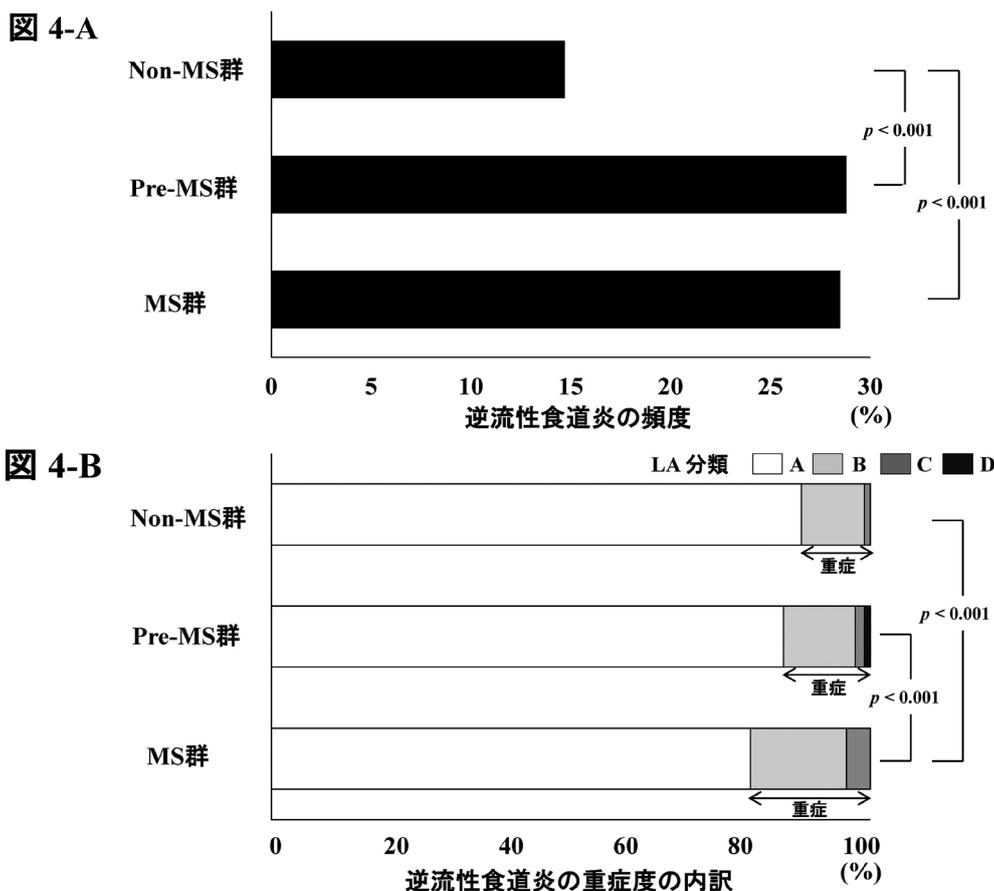


図4 MSの重症度別での逆流性食道炎および重症逆流性食道炎の頻度

逆流性食道炎の頻度は Non-MS 群に比べ、Pre-MS 群、MS 群の方が有意に高かった (ともに  $p < 0.001$ )。逆流性食道炎の重症度の検討では、grade A, B, C, D の割合は Non-MS 群で 88.7%, 10.5%, 0.8%, 0%, Pre-MS 群で 85.6%, 12.2%, 1.4%, 0.7%, MS 群で 79.6%, 16.1%, 4.3%, 0% であった (図 4-B)。また MS 群における重症逆流性食道炎の頻度は Non-MS 群や Pre-MS 群に比べ有意に高かった (ともに  $p < 0.001$ )。

(2) MS の重症度と逆流性食道炎発症の関係 (表 4)

逆流性食道炎発症についての多変量解析の結果、Non-MS 群では喫煙 (OR=1.616, 95% CI, 1.305-2.001,  $p < 0.001$ ), *H. pylori* (OR=0.281, 95% CI, 0.193-0.409,  $p < 0.001$ ) が有意な関連因子であった。Pre-MS 群では飲酒 (OR=1.413, 95% CI, 1.029-1.940,  $p < 0.05$ ), *H. pylori* (OR=0.508, 95% CI, 0.311-0.829,  $p < 0.01$ ), 食道裂孔ヘルニア (OR=1.480, 95% CI, 1.111-1.972,

$p < 0.01$ ) が有意な関連因子であった。MS 群では飲酒 (OR=1.468, 95% CI, 1.075-2.005,  $p < 0.05$ ), TG (OR=1.001, 95% CI, 1.000-1.002,  $p < 0.05$ ), *H. pylori* (OR=0.283, 95% CI, 0.176-0.456,  $p < 0.001$ ), 食道裂孔ヘルニア (OR=1.504, 95% CI, 1.154-1.961,  $p < 0.005$ ) が有意な関連因子であった。

*H. pylori* を除くと MS の重症度により逆流性食道炎発症に関連する因子は異なっていた。

(3) メタボローム解析による MS 該当者の逆流性食道炎に関連した代謝物質

101 の primary metabolites を測定し、52 の metabolites が MS 群の対象者から検出された。MS 群における逆流性食道炎についての解析ではプリン代謝やピリミジン代謝などに関係する幾つかの metabolite (hypoxanthine, lactic acid, glutamine) が逆流性食道炎と有意に相関していた (表 5)。

表4 MSの重症度別による逆流性食道炎発症に関する多変量解析

	Non-MS group (n=4, 910)			Pre-MS group (n=964)			MS group (n=1, 223)		
	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value
Sex(M/F)	2.147	1.716-2.687	< 0.001	1.446	0.965-2.166	0.074	1.269	0.824-1.954	0.280
Age(years)	1.011	1.000-1.021	< 0.05				0.974	0.957-0.992	< 0.005
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	1.041	0.984-1.101	0.163						
WC(cm)	1.014	0.993-1.035	0.203				1.015	0.997-1.033	0.097
Smoking	1.616	1.305-2.001	< 0.001						
Drinking	1.117	0.929-1.343	0.238	1.413	1.029-1.940	< 0.05	1.468	1.075-2.005	< 0.05
SBP(mmHg)	1.007	0.998-1.016	0.130						
DBP(mmHg)	1.006	0.994-1.018	0.304				1.002	0.990-1.015	0.708
Hypertension	0.893	0.690-1.156	0.391						
T-CHO(mg/dL)									
TG(mg/dL)	1.001	0.999-1.003	0.221				1.001	1.000-1.002	< 0.05
HDL-C(mg/dL)	1.003	0.998-1.009	0.272						
LDL-C(mg/dL)									
Dyslipidemia	0.999	0.779-1.283	0.995						
FPG(mg/dL)	1.000	0.993-1.008	0.943				1.111	0.995-1.242	0.062
HbA1c(%)									
IGT	1.008	0.731-1.389	0.963						
UA(mg/dL)	1.069	0.990-1.154	0.090						
AST(IU/L)							1.002	0.981-1.023	0.868
ALT(IU/L)	1.001	0.995-1.007	0.732	1.007	0.998-1.015	0.114	1.003	0.991-1.015	0.662
GGT(IU/L)	1.001	0.999-1.002	0.526				1.001	0.999-1.004	0.392
<i>H. pylori</i>	0.281	0.193-0.409	< 0.001	0.508	0.311-0.829	< 0.01	0.283	0.176-0.456	< 0.001
Hiatal hernia	1.083	0.918-1.278	0.346	1.480	1.111-1.972	< 0.01	1.504	1.154-1.961	< 0.005

All parameters with *p*-values < 0.05 by univariate analysis were assessed using stepwise multivariate logistic regression analysis.

#### 4. 結論と今後の課題

逆流性食道炎の頻度や重症度および逆流性食道炎発症の関連因子はMSの重症度により異なり、またMS該当者におけるメタボローム解析から幾つかの代謝物質が逆流性食道炎発症に関連している可能性が示唆された。今後は、逆流性食道炎発症におけるこれらの代謝物質の機序の解明と症例数を増やしたバリデーションスタディーでの検証が必要である<sup>30)</sup>。

#### ③ 【逆流性食道炎発症に及ぼす飲酒の影響】

##### 1. 背景

本邦におけるアルコール消費量は減少傾向にあるが、アルコール性消化器疾患の罹患率は減少していない。また有害な飲酒摂取は罹患率や死亡率の主要な危険因子として世界共通の認識となっている<sup>31)</sup>。食事や喫煙などの

生活習慣因子が逆流性食道炎と強く関連していることから一般的に外来や保健指導では、逆流性食道炎を予防するために生活習慣の一つである飲酒をやめるように指導している施設が多いが、飲酒の逆流性食道炎発症への影響についてのこれまでの報告は controversial であるのに加え<sup>32,33)</sup>、そのほとんどがエビデンスレベルの低い横断研究や症例研究によるものであり縦断的研究による報告は少ない。そのため飲酒の減量等の逆流性食道炎の改善効果は明らかではなく、本邦のGERDの診療ガイドラインの中の生活習慣に関する項にも飲酒に関する記載はない。更にわれわれの約7,000名の健診者を対象とした逆流性食道炎に関する検討では、健診者の約70%を占める非MS該当者において飲酒は逆流性食道炎発症のリスク因子ではなかった<sup>30)</sup>。このような背景からわれわれは、逆流性食道炎発症における飲酒の影響について縦断的研究を実施しようと考えた<sup>34)</sup>。

表5 逆流性食道炎と関連したmetabolitesと臨床パラメーターとの関係

	Glutamine	Hypoxanthine	Lactic acid
BMI	0.210	-0.114	-0.039
WC	-0.004	0.058	-0.109
Smoking	-0.051	-0.397*	-0.067
Drinking	-0.357*	-0.057	0.069
Hypertension	-0.208	0.106	0.028
Dyslipidemia	-0.256	0.015	-0.015
IGT	-0.192	-0.109	0.237
ALT	0.151	-0.278	-0.102
AST	0.637	-0.234	-0.098
GGT	0.102	-0.115	0.065
UA	-0.100	0.058	-0.008
<i>H. pylori</i>	-0.122	0.005	0.026
Hiatal hernia	-0.192	0.499**	0.192
RE	-0.412*	0.463*	0.374*

Correlations between variables were assessed by calculating Spearman rank correlation coefficients. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.005$ .

2. 対象と方法

対象は5年間に上部消化管内視鏡検査を受けた13,448名である。その中で1年以上の間隔をあけて2回以上の上部消化管内視鏡検査を受け、上部消化管手術既往者、上部消化管疾患の治療や経過観察のため通院して

いる者、H<sub>2</sub>ブロッカーやプロトンポンプ阻害薬などの胃酸分泌抑制薬の服用者、上部消化管内視鏡検査時に上部消化管癌と診断された者、初回上部消化管内視鏡検査時に逆流性食道炎と診断された者を除いた2,582名を解析対象者とした。逆流性食道炎はLA分類のGrade A以上とし、Grade B以上を重症逆流性食道炎とした。同一対象者のBaseline stageとMost recent stageにおける飲酒の有無・飲酒量・飲酒頻度から逆流性食道炎発症に及ぼす飲酒の影響について縦断的に検討した。

3. 結果

- (1)男性の15.0% (211/1,405)、女性の6.7% (79/1,177)に逆流性食道炎の発症が認められ、女性に比べ男性の方が有意に逆流性食道炎の発症頻度が高かった ( $p < 0.001$ )。
- (2)年代間における逆流性食道炎発症頻度については、男性では有意差は認められなかったが、女性においては有意差が認められ ( $p < 0.05$ )、特に40歳を超えると逆流性食道炎発症頻度が有意に増加した (図5)。
- (3)飲酒と逆流性食道炎発症の関係においては男女とも飲酒は逆流性食道炎発症の有意な因子ではなかったが、飲酒量と逆流性食道炎発症の関係において、50歳未満の男性の70g以上/週の飲酒 (OR=2.825, 95% CI, 1.428-5.542,  $p < 0.005$ )、女性の140g以上/週の飲酒 (OR=3.248, 95% CI, 1.646-6.410,  $p < 0.005$ ) が有

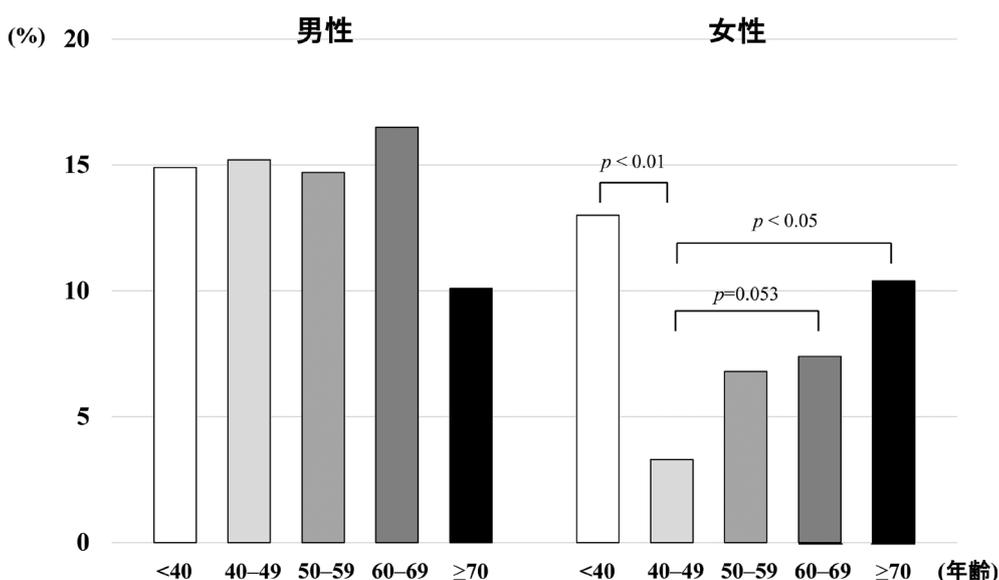


図5 年代別における逆流性食道炎の発症頻度

表6 飲酒量・飲酒頻度別での逆流性食道炎発症のオッズ比

	Alcohol quantity (g/week)					
	Non-drinkers	Drinkers	0.1-69.9	70-139.9	140-279.9	≥280
Men (n=1,405)	1	1.252(0.907-1.726)	0.971(0.609-1.547)	1.443(0.954-2.182)	1.255(0.875-1.799)	2.014(0.848-4.787)
<50 years (n=468)	1	2.312(1.171-4.564)	1.154(0.461-2.885)	2.878(1.302-6.361)	2.666(1.283-5.542)	4.549(1.228-16.85)
≥50 years (n=937)	1	1.009(0.694-1.466)	0.989(0.572-1.709)	1.134(0.682-1.883)	0.945(0.621-1.438)	1.227(0.354-4.255)
Women (n=1,177)	1	1.078(0.666-1.747)	0.692(0.353-1.356)	0.911(0.375-2.210)	3.040(1.504-6.146)	13.26(1.735-101.4)
<50 years (n=413)	1	1.764(0.736-4.231)	1.072(0.328-3.505)	1.873(0.481-7.299)	3.074(0.940-10.05)	30.87(3.693-258.1)
≥50 years (n=764)	1	0.853(0.461-1.581)	0.589(0.253-1.370)	0.619(0.182-2.110)	3.149(1.230-8.064)	(-)

	Drinking frequency		
	Non-drinkers	Occasional drinkers	Daily drinkers
Men (n=1,405)	1	1.294(0.896-1.867)	1.215(0.853-1.731)
<50 years (n=468)	1	2.051(0.986-4.268)	2.692(1.298-5.586)
≥50 years (n=937)	1	1.146(0.738-1.779)	0.917(0.609-1.381)
Women (n=1,177)	1	0.690(0.374-1.273)	2.444(1.320-4.524)
<50 years (n=413)	1	1.147(0.409-3.220)	4.030(1.404-11.57)
≥50 years (n=764)	1	0.553(0.249-1.230)	1.860(0.833-4.154)

OR (95% CI) was adjusted for age, BMI, WC, lifestyle habits, hypertension, dyslipidemia, impaired glucose tolerance, and *H. pylori*. (-) means the absence of participants.

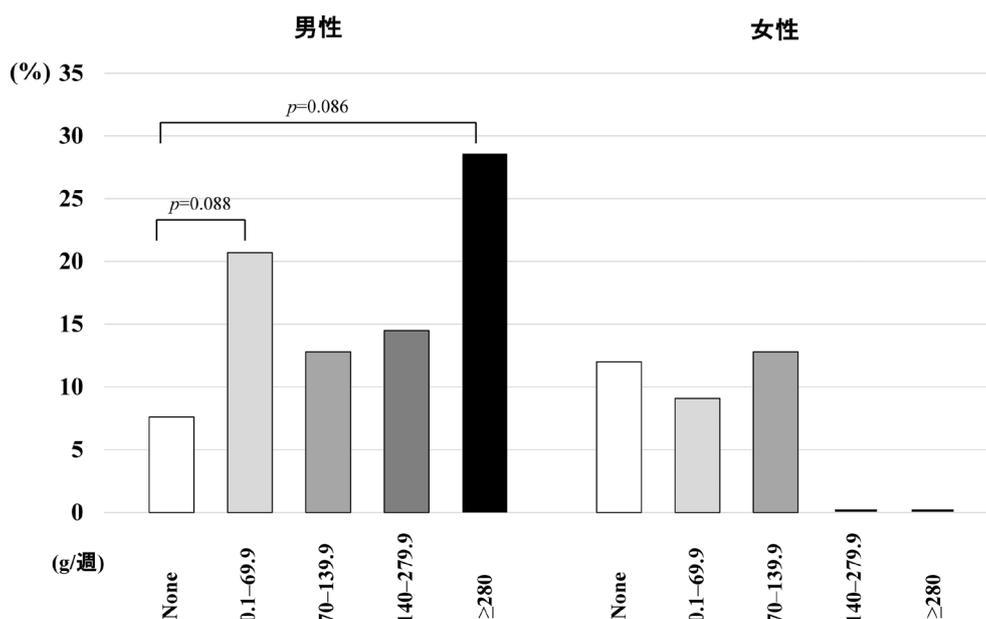


図6 飲酒量別での重症逆流性食道炎の頻度

意なりリスク因子であった (表6 上段)。

- (4) 飲酒頻度と逆流性食道炎発症の関係において、50歳未満の男女の daily drinking は有意なりリスク因子であった (男性: OR=2.692, 95%CI, 1.298-5.586,  $p < 0.01$  and 女性: OR=4.030, 95%CI, 1.404-11.57,  $p < 0.01$ ) (表6 下段)。

- (5) 飲酒量・飲酒頻度と逆流性食道炎の重症度との関係では

有意な相関は認められなかったが、男性において飲酒量の増加とともに重症逆流性食道炎の頻度が増加する傾向が認められた (図6)。

#### 4. 考察と今後の課題

今回の検討から50歳未満男性における70g以上/週の飲酒と daily drinking, 女性の140g以上/週の飲酒と50

歳未満女性の daily drinking は有意な逆流性食道炎発症のリスク因子であった。飲酒の影響は男女で異なり、個人差の影響を受けやすいことから性・年齢や飲酒状況などを考慮する必要はあるが、逆流性食道炎発症予防の観点からは50歳未満者への飲酒は推奨されるべきではないと考えられた。また少量飲酒は今回の検討ではリスク因子でも防御因子でもないことから、非飲酒者に飲酒を勧めるものではなく、逆に中等量以上の飲酒者への飲酒の減量への動機付けに今回の結果を活用すべきであると思われる。今後は、飲酒の種類、飲酒時間、飲酒時の食べ物などに加え、genotype of aldehyde dehydrogenase2 などによる個々のアルコール代謝についても検討が必要である。

#### おわりに

すでに欧米ではバレット食道からの食道腺癌患者が増加し、本邦においては肥満者の増加、生活習慣の欧米化、ヘリコバクター非感染者の増加に伴い、バレット食道のリスク因子である逆流性食道炎罹患者が増加している。そのためバレット食道に繋がる逆流性食道炎の発症予防は極めて重要である。しかし前述したように既存の逆流性食道炎のリスク因子を持つ対象者は極めて多く、限られた医療資源やマンパワーを活用して逆流性食道炎の予防を実現するには、対象者の絞り込み等の効率的な対策が不可欠となる。そのためには内視鏡検査以外の簡便な方法による逆流性食道炎の予備群者を抽出できる検査法の確立とバレット食道に繋がる高リスクな逆流性食道炎罹患者の識別が必要であり、今後もさまざまな観点から逆流性食道炎に関する研究を進め、将来の食道腺癌患者の減少に微力ながらも貢献したいと考えている。

#### 謝 辞

研究の御指導・御協力を賜りました岡久稔也教授、高山哲治教授ならびに地域総合医療学・消化器内科学の先生方に、この場を借りて深く御礼申し上げます。

#### 文 献

1) 日本消化器病学会編：胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン2021（改定第3版）。南江堂、東京、2021

- 2) Dent, J., El-Serag, H. B., Wallander, M. A., Johansson, S.: Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease : a systematic review. *Gut*, **54** : 710-717, 2005
- 3) Fujiwara, Y., Arakawa, T.: Epidemiology and clinical characteristics of GERD in the Japanese population. *J Gastroenterol*, **44** : 518-534, 2009
- 4) El-Serag, H. B., Sweet, S., Winchester, C. C., Dent, J.: Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease : A systematic review. *Gut*, **63** : 871-880, 2014
- 5) Armstrong, D., Bennett, J. R., Blum, A. L., Dent, J., *et al.*: The endoscopic assessment of esophagitis : a progress report on observer agreement. *Gastroenterology*, **111** : 85-92, 1996
- 6) 小泉英里子, 岩切勝彦: GERD 診療—現状と課題. GERD の病態. *臨牀内科*, **33** : 265-272, 2018
- 7) Sakaguchi, M., Oka, H., Hashimoto, T., Asakuma, Y., *et al.*: Obesity as a risk factor for GERD in Japan. *J Gastroenterol*, **43** : 57-62, 2008
- 8) Corley, D. A., Kubo, A.: Body mass index and gastroesophageal reflux disease : a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, **101** : 2619-2628, 2006
- 9) El-Serag, H. B., Graham, D. Y., Satia, J. A., Rabeneck, L.: Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol*, **100** : 1243-1250, 2005
- 10) Lee, S. J., Song, C. W., Jeon, Y. T., Chun, H. J., *et al.*: Prevalence of endoscopic reflux esophagitis among Koreans. *J Gastroenterol Hepatol*, **16** : 373-376, 2001
- 11) El-Serag, H. B., Ergun, G. A., Pandolfino, J., Fitzgerald, S., *et al.*: Obesity increased oesophageal acid exposure. *Gut*, **56** : 749-755, 2007
- 12) El-Serag, H. B., Tran, T., Richardson, P., Ergun, G.: Anthropometric correlates of intragastric pressure. *Scand J Gastroenterol*, **41** : 887-891, 2006
- 13) Kaltenbach, T., Crockett, S., Gerson, L. B.: Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med*, **166** : 965-971, 2006

- 14) Meining, A., Classen, M.: The role of diet and lifestyle measures in the pathogenesis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.*, **95** : 2692-2697, 2000
- 15) Blaser, M. J.: Hypothesis : the changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans : implications for health and disease. *J Infect Dis.*, **179** : 1523-1530, 1999
- 16) Sogabe, M., Okahisa, T., Hibino, S., Yamanoi, A.: Usefulness of differentiating metabolic syndrome into visceral fat type and subcutaneous fat type using ultrasonography in Japanese males. *J Gastroenterol.*, **47** : 293-299, 2012
- 17) Nakamura, Y., Sekikawa, A., Kadowaki, T., Kadota, A., *et al.*: Visceral and subcutaneous adiposity and adiponectin in middle-aged Japanese men : the ERA JUMP study. *Obesity.*, **17** : 1269-1273, 2009
- 18) Poirier, P., Despres, J. P.: Waist circumference, visceral obesity, and cardiovascular risk. *J Cardiopulm Rehabil.*, **23** : 161-169, 2003
- 19) Giovannucci, E., Ascherio, A., Rimm, E. B., Colditz, G. A., *et al.*: Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med.*, **122** : 327-334, 1995
- 20) Lee, Y. C., Yen, A. M., Tai, J. J., Chang, S. H., *et al.*: The effect of metabolic risk factors on the natural course of gastro-esophageal reflux disease. *Gut.*, **58** : 174-181, 2009
- 21) Ierardi, E., Rosania, R., Zotti, M., Principe, S., *et al.*: Metabolic syndrome and gastro-esophageal reflux : a link towards a growing interest in developed countries. *World J Gastrointest Pathophysiol.*, **15** : 91-96, 2010
- 22) Healy, L. A., Ryan, A. M., Pidgeon, G., Ravi, N., *et al.*: Lack of differential pattern in central adiposity and metabolic syndrome in Barrett's esophagus and gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus.*, **23** : 386-391, 2010
- 23) Park, J. H., Park, D. I., Kim, H. J., Cho, Y. K., *et al.*: Metabolic syndrome is associated with erosive esophagitis. *World J Gastroenterol.*, **14** : 5442-5447, 2008
- 24) Sogabe, M., Okahisa, T., Tsujigami, K., Fukuno, H., *et al.*: Visceral fat predominance is associated with non-alcoholic fatty liver disease in Japanese women with metabolic syndrome. *Hepatol Res.*, **44** : 515-522, 2014
- 25) Sogabe, M., Okahisa, T., Nakagawa, T., Fukuno, H., *et al.*: Influence of light alcohol consumption on lifestyle-related diseases : a predictor of fatty liver with liver enzyme elevation in Japanese females with metabolic syndrome. *BMC Gastroenterol.*, **16** : 17, 2016., doi : 10.1186/s12876-016-0431-6.
- 26) The Examination Committee of Criteria for Metabolic Syndrome.: The definition and criteria of metabolic syndrome. *J Jpn Soc Intern Med.*, **94** : 794-809, 2005
- 27) Suzuki, R., Watanabe, S., Hirai, Y., Akiyama, K., *et al.*: Abdominal wall fat index, estimated by ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen. *Am J Med.*, **95** : 309-314, 1993
- 28) Nam, S. Y., Choi, I. J., Ryu, K. H., Park, B. J., *et al.*: Abdominal visceral adipose tissue volume is associated with increased risk of erosive esophagitis in men and women. *Gastroenterology.*, **139** : 1902-1911.e2, 2010
- 29) 曾我部正弘, 岡久稔也, 高山哲治: メタボリック症候群における逆流性食道炎と質的内臓脂肪の関連性. *日本消化器がん検診学会雑誌*, **58** : 412-422, 2020
- 30) Sogabe, M., Okahisa, T., Kurihara, T., Kagawa, M., *et al.*: Differences in Several Factors in the Development of Erosive Esophagitis Among Patients at Various Stages of Metabolic Syndrome : A Cross-Sectional Study. *Diabetes Metab Syndr Obes.*, **14** : 1589-1600, 2021
- 31) World Health Organization.: Global Status Report on Alcohol and Health 2014. WHO., Geneva, Switzerland, 2014.
- 32) Zhang, M., Hou, Z. K., Huang, Z. B., Chen, X. L., *et al.*: Dietary and Lifestyle Factors Related to Gastroesophageal Reflux Disease : A Systematic Review. *Ther Clin Risk Manag.*, **17** : 305-323, 2021
- 33) Pan, J., Cen, L., Chen, W., Yu, C., *et al.*: Alcohol Consumption and the Risk of Gastroesophageal Reflux Disease : A Systematic Review and Meta-

- analysis. *Alcohol*, **54** : 62-69, 2019
- 34) Sogabe, M., Okahisa, T., Kagawa, M., Ueda, H.,  
*et al.*: Influence of Alcohol Consumption on the

Development of Erosive Esophagitis in Both Sexes :  
A Longitudinal Study. *Nutrients*, **14** : 4760, 2022.,  
doi : 10.3390/nu14224760.

## *Current status of reflux esophagitis and strategy for prevention*

*Masahiro Sogabe*

*Health Service Office, Health Service, Counseling and Accessibility Center, Tokushima University, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Gastroesophageal reflux disease (GERD), classified into reflux esophagitis (RE) and non-erosive reflux disease, is one of the most common upper gastrointestinal disorders worldwide and may decrease quality of life. Recently, the prevalence of GERD, including RE, has been increasing and was approximately 8-30% in the world, and there may be approximately 10-15 million patients with RE in Japan. RE is a major risk factor for Barrett's esophagus, which is the precursor to esophageal adenocarcinoma. Therefore, prevention of RE is important for the prevention of esophageal adenocarcinoma. Additionally, the effective countermeasure of RE is essential for the prevention of RE because there are many high-risk patients for RE, such as those with obesity, metabolic syndrome, metabolic dysfunction, and unfavorable lifestyle habits. We herein introduced our several research about the extraction of high-risk patients for the development RE. From our research, in addition to conventional reported risk factors related with RE, distinction of individuals based on the severity of metabolic syndrome, qualitative assessment of visceral fat, and several metabolites related with RE maybe important for the prevention of RE. As regards alcohol intake, although the influence of alcohol consumption on RE was different between men and women, age and drinking status such as quantity and frequency should be assessed when considering the prevention of RE. We want to contribute to a decrease of patients with esophageal adenocarcinoma by continuing study for RE.

Key words : reflux esophagitis, qualitative assessment of visceral fat, metabolomics, alcohol intake.

## 総説 (教授就任記念講演)

### PET を用いた肺癌画像診断と今後の展望

新家 崇 義

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

(令和5年3月13日受付) (令和5年3月27日受理)

#### はじめに

わが国でのCT装置の普及率は先進国と比較しても高く、日常診療において多くの肺病変が検出され、肺癌を念頭に精密検査や経過観察が行われている。本邦での原発性肺癌の罹患率は年々増加傾向であり、2018年には約12万3000人が新たに肺癌と診断されている<sup>1)</sup>。そのような中で、肺癌としては非典型的なCT像を呈するため良悪性の診断に難渋する肺結節や、病期診断に苦慮する肺癌症例にしばしば遭遇する。その他、肺癌治療後の再発評価や治療効果判定においても、CT画像での評価が難しい症例もしばしば経験される。

2002年4月より、肺癌診療でもF-18フルオロデオキシグルコース (fluorodeoxyglucose, 以下FDG) を用いた保険診療が行われている。PET/CT (Positron Emission Tomography/Computed Tomography) 検査は、骨シンチグラフィなどシンチグラフィ検査と同様の機能イメージングのひとつであり、FDGなど投与された放射性医薬品の性質に基づき機能・代謝評価が行える。その点がCTで得られる形態画像と大きく異なり、高分解能CTとはお互いを補完しながら発展を遂げてきた。PET診断用放射性薬剤として代表的なF-18FDGはブドウ糖を陽電子放出核種であるF-18で標識した放射線医薬品であり、ブドウ糖輸送担体により促進拡散として細胞膜を通過して糖代謝の亢進した細胞内に取り込まれる。このような集積機序を利用してF-18FDGを用いた腫瘍診断が行われている。

2005年10月徳島県で初めて徳島大学病院高度画像診断センターにPET/CT装置2台が導入され、現時点では徳島県内4施設でPET/CT検査が行われている。本稿ではFDG-PETの肺癌診療での有用性を中心に、PET診断の基礎から、開発研究が進んでいる新たな撮影法や

撮影機器、ポストF-18FDGの放射性腫瘍イメージングまで概説する。

#### 1. 肺癌診療におけるFDG-PETの役割

##### 1) PETによる肺癌原発巣診断

悪性腫瘍は一般に糖代謝が亢進しており、FDGを強く集積するものが多く、良性腫瘍は集積が弱いものが多い。原発性肺癌には多様な組織型があるが、頻度が高い組織型での比較では、腺癌に比べて扁平上皮癌や小細胞癌などに、より高度に集積する傾向がある<sup>2)</sup>。その他、腫瘍への集積は、病巣サイズや細胞密度、増殖能などの特性にも左右されるため、原発性肺癌でもFDG-PETでさまざまな集積程度を呈し得る。

肺結節の良悪性鑑別に対するFDG-PETの診断能は、感度90-96%、特異度74-80%と優れた成績が諸家より報告されている<sup>3,4)</sup>。しかし臨床においてはFDG-PETでの良悪性診断に苦慮することが少なくない。その原因として、高度のFDG集積を呈する良性病変の存在がある。そのような偽陽性の代表例として肺炎や抗酸菌感染症、サルコイドーシス、塵肺症、過誤腫や硬化性肺胞上皮腫などの良性腫瘍がある(図1)。また肺癌であっても高分化型腺癌などではFDG集積が低集積あるいは偽陰性となる病変が多く存在する(図2)。そのため、肺結節の診断ではFDG-PETでの集積程度以外にも、高分解能CTとの併用による総合的な画像診断を行うことが重要である。

##### 2) PETによるリンパ節転移診断

原発性肺癌の治療方針の決定と治療法選択において、リンパ節転移の診断は重要な因子である。肺癌診療にて標準的に行われるCTでは、短径1cm以上のリンパ節

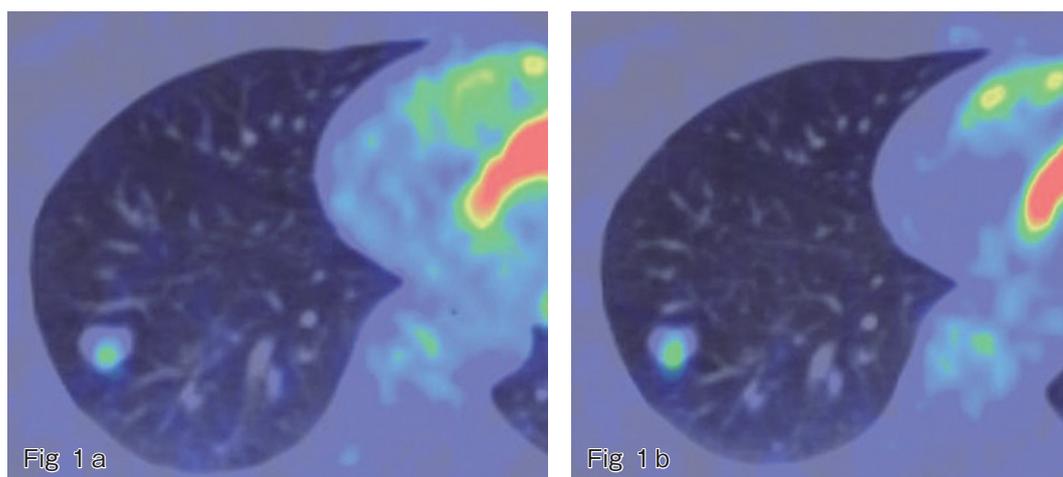


図1 硬化性肺胞上皮腫  
右下葉に15mm大の分葉状結節があり，早期相 SUVmax 3.0の FDG 集積を伴っている (Fig 1 a)。  
後期相では SUVmax 2.4とやや低下しており，良性パターンの経時的集積変化を呈している (Fig 1 b)。

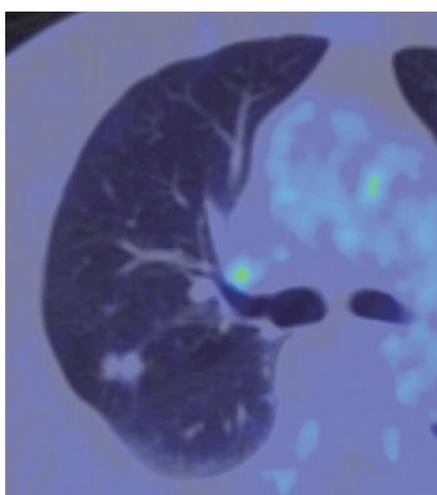


図2 粘液産生を伴う肺腺癌  
右上葉に17mm大の分葉状結節があり，肺癌が疑われる形態である。PET/CTでは SUVmax 2.6と軽度の集積である。

を転移と判定することが一般的である<sup>5)</sup>。肺癌のCT診断能は，諸家より感度52-79%，特異度62-78%，正診率63-79%と報告されている<sup>6-8)</sup>。しかし，その診断能は決して高くなく，FDG-PETに期待されるところが大きかった。

Gouldらの39論文のメタアナリシスでは，FDG-PETの感度は85%，特異度は90%で，CTの感度61%，特異度79%よりも有意に良好な診断能であった<sup>9)</sup>。ただしFDG-PETでは肺門・縦隔のリンパ節には慢性炎症や抗酸菌感染症による偽陽性が少なからず存在する (図3)。

そのため日常診療では，リンパ節へのFDG集積度を重視しつつも，肺病変のサイズや形態，FDG集積程度，リンパ節集積の分布などから総合的に画像診断される。また微小リンパ節転移などによる偽陰性もしばしば経験され，現時点での診断能の限界となっている<sup>10)</sup>。

### 3) PETによる遠隔転移診断

遠隔転移診断においてFDG-PETの有用性は高い。他の画像診断と比べて精度が高く，FDG-PETで予期せぬ転移巣が見つかり治療方針が変更されることも，日々の診療でしばしば経験される。造影CTと比べF-18 FDG PET/CTは感度・特異度ともに高いとされ，肝転移・副腎転移の陰性的中率95%，骨転移の陰性的中率90%との諸家からの報告がある<sup>11-16)</sup>。ただし脳組織への生理的集積が高度なため，脳転移の検出は困難であり，造影MRIが必要となる。

## 2. 新たな撮影方法と撮影機器

### 1) 新たなPET撮影法

肺癌のFDG-PET撮影では薬剤投与60-90分後の早期相に全身撮影が行われ，検査を終了するのが一般的である。ただ悪性腫瘍ではFDG集積は投与後60分以降も増加し，良性集積では低下する病変が多い<sup>17)</sup>。その経時的集積動態に着目し，投与後2時間以降の後期相撮影を行うことで肺結節やリンパ節の良悪性診断の精度向上を試みられており，諸家より良好な成績が報告されてい

る<sup>18-22</sup>。次に臨床例でFDG投与直後のダイナミック相での胸部PET撮影にて(図4, 5), 肺結節やリンパ節の集積動態変化を解析し, 精度の高い良悪性診断能が得られたとの研究が最近報告されている<sup>23-25</sup>。今後, 徳島大学病院にて整形外科および産婦人科の御協力のもと, 軟部腫瘍や卵巣腫瘍など肺癌以外の領域でもダイナミック相撮影とその診断能の検証を行う予定である。

## 2) 新たな撮影機器

近年, 体軸方向に約2m長の半導体PET検出器を有

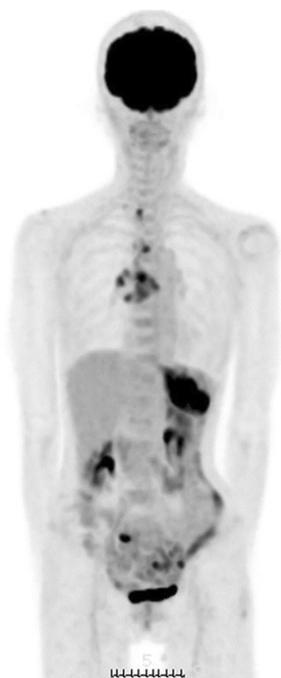


図3 胃癌術後に発症した結核性リンパ節炎  
全身MIP (maximum intensity projection) 像では, 右側優位に肺門・縦隔リンパ節への集積亢進があり, 胃癌転移も考えられるが, 病理学的に結核性リンパ節炎と診断された。

した Total-Body PET/CT 装置 uEXPLORER が登場し, 世界的な注目を集めている。同機器では薬剤投与直後より全身のPET撮影が可能であり, 時間経過に伴う薬剤の全身分布を観察することが可能である。その他, より少ない線量の放射線医薬品と短時間での撮影で高画質の画像が得られるという特性がある<sup>26, 27</sup>。

## 3. 新たな放射線腫瘍イメージング

悪性腫瘍での糖代謝亢進を画像化するFDG-PETに代わり, アミノ酸代謝, 拡散代謝, 細胞膜の脂質代謝, 低酸素領域など, 悪性腫瘍に特異的な生理・代謝活性をイメージングする放射線薬剤がいくつも開発され, 徳島大学病院を含むサイクロトロン保有施設で施行されている。これらの多くは腫瘍細胞自体のイメージング剤であるが, 近年では腫瘍細胞周辺環境のイメージングに注目が集まっている。

腫瘍細胞周辺イメージングとして血管新生イメージング剤であるGa-68 RGDやZr-89 bevacizumabのほか, 線維芽細胞活性化タンパク質阻害剤(FAPI: fibroblast activation protein inhibitor)に着目したFAPI-PETが代表的である。がん関連線維芽細胞イメージングであるFAPI-PETでは, 腫瘍組織内の微小循環に存在し悪性細胞の進展や転移を促進させる働きを持った細胞CAF (cancer-associated fibroblast) に発現している線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)に結合するPETプローブを静脈内投与することで画像が得られる<sup>28-30</sup>。線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)はさまざまな癌で高発現しておりPET画像でも確認されるが, 正常臓器への集積はほとんど認められないとされている。現在の腫瘍イメージングの主流であるFDG-PETでは正常組織への

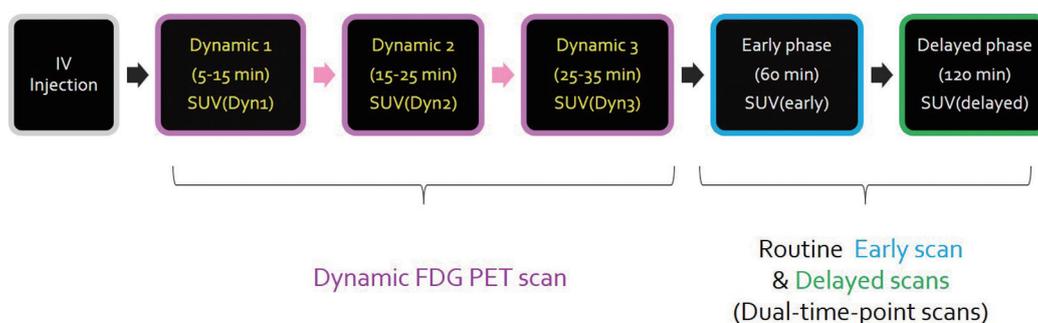


図4 ダイナミック相および早期相, 後期相のタイムテーブル  
ダイナミック相は薬剤投与5分後より30分間連続撮影し, 3分割して解析を行った。早期相は60分後, 後期相は120分後に撮影。一連の撮影の中で, FDG投与は1回のみであり, 追加のFDG投与は行わない。

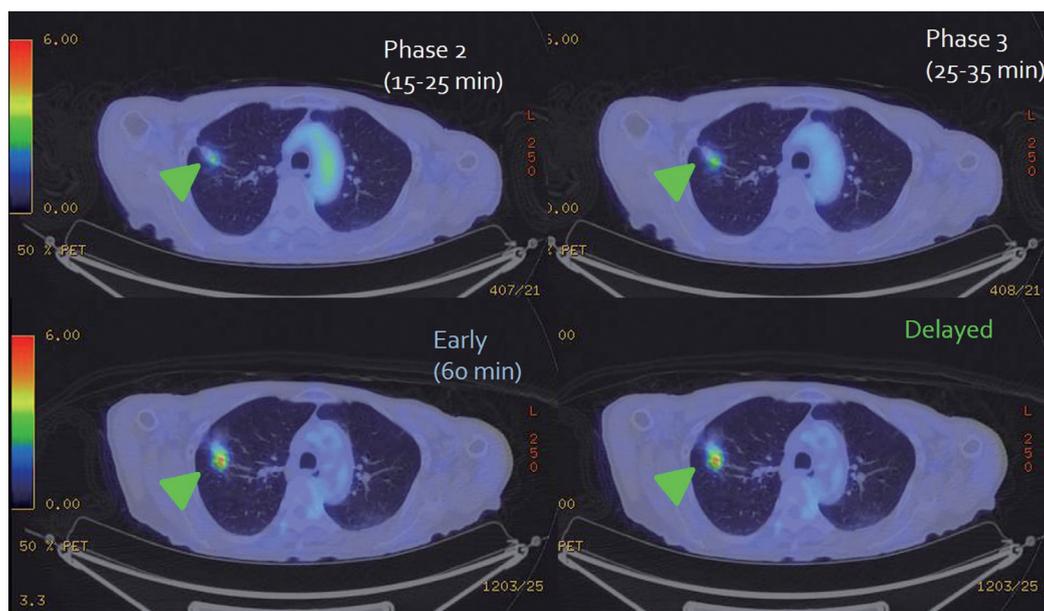


図5 肺癌のダイナミック相, 早期相, 後期相のPET/CT像  
ダイナミック3相目(右上)では右上葉肺癌は大動脈弓の生理的集積よりFDG集積が強く, 集積陽性と判断できる。早期相(左下)・後期相(右下)では集積はさらに増強しており, 悪性パターンの集積変化を呈している。

生理的集積によって悪性腫瘍の転移評価が難しい症例があるが, FAPI-PETによってより精度の高い画像診断法が確立されることが期待されている。

#### おわりに

現在の肺癌診断において, FDG-PETはCTとともに, 不可欠な画像検査となっているが, 決して万能な検査ではなく, その弱点も認識して総合的な画像診断を図る必要がある。現在その弱点を補填すべく, 新たな撮影方法や撮影機器, ポストFDGのPETイメージング剤の開発が進められている。それらは肺癌に限らず, あらゆる臓器由来の悪性腫瘍にも共通する課題を解決できる可能性を秘めており, 今後の新たな展開が期待される。今後も徳島大学病院の放射線部門スタッフと協力し, 最新かつ高精度の放射線診療を地域の皆様にお届けしつつ, 四国発の新たな放射線診断の技術開発を試み, 世界に向けた情報発信に努めていく所存である。

#### 文 献

- 1) がん研究振興財団: がんの統計2022. [https://ganjoho.jp/public/qa\\_links/report/statistics/pdf/cancer\\_statistics\\_2022.pdf](https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/pdf/cancer_statistics_2022.pdf)
- 2) Aquino, S. L., Halpern, E. F., Kuester, L. B., Fischman, A. J.: FDG-PET and CT features of non-small cell lung cancer based on tumor type. *Int J Mol Med.*, **19**(3): 495-9, 2007
- 3) Gould, M. K., Maclean, C. C., Kushner, W. G., Ryzak, C. E., *et al.*: Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA.*, **285**: 914-924, 2001
- 4) Ung, Y. C., Maziak, D. E., Vanderveen, J. A., Smith, C. A., *et al.*: <sup>18</sup>Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst.*, **99**: 1753-1767, 2007
- 5) 安光勉, 梁徳淳, 武田悦子, 深井幸司: 肺癌のリンパ節転移診断. *肺癌*, **49**: 1-7, 2009
- 6) Webb, W. R., Gatsonis, C., Zerhouni, E. A., Heelan, R. T., *et al.*: CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology.*, **178**: 705-713, 1991
- 7) McLoud, T. C., Bourgouin, P. M., Greenberg, R.

- W., Kosiuk, J. P., *et al.*: Bronchogenic carcinoma : analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology.*, **182** : 319-323, 1992
- 8) Dales, R. E., Stark, R. M., Raman, S.: Computed tomography to stage lung cancer. Approaching a controversy using meta-analysis. *Am Rev Respir Dis.*, **141** : 1096-1101, 1990
- 9) Gould, M. K., Kuschner, W. G., Rydzak, C. E., Maclean, C. C., *et al.*: Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer : a meta-analysis. *Ann Intern Med.*, **139** : 879-892, 2003
- 10) Nomori, H., Watanabe, K., Ohtsuka, T., Naruke, T., *et al.*: The size of metastatic foci and lymph nodes yielding false-negative and false-positive lymph node staging with positron emission tomography in patients with lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, **127** : 1087-1092, 2004
- 11) Antoc, G., Stattaus, J., Nemat, A. T., Marnitz, S., *et al.*: Non-small cell lung cancer ; dual-modality PET/CT in preoperative staging. *Radiology.*, **229**(2) : 526-33, 2003 Nov doi : 10.1148/radiol.2292021598. Epub 2003 Sep 25.
- 12) Cerfolio, R. J., Ojha, B., Bryant, A. S., Raghuvier, V., *et al.*: The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.*, **78**(3) : 1017-23 ; discussion 1017-23, 2004 Sep doi : 10.1016/j.athoracsur.2004.02.067.
- 13) De Wever, W., Ceyskens, S., Mortelmans, L., Stroobants, S., *et al.*: Additional value of PET-CT in the staging of lung cancer : comparison with CT alone, PET alone and visual correlation of PET and CT. *Eur Radiol.*, **17**(1) : 23-32, 2007 Jan doi : 10.1007/s00330-006-0284-4. Epub 2006 May 9.
- 14) Wu, Y., Li, P., Zhang, H., Shi, Y., *et al.*: Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer.*, **132**(2) : E37-47, 2013 Jan 15 doi : 10.1002/ijc.27779. Epub 2012 Sep 1.
- 15) Silvestri, G. A., Littenberg, B., Colice, G. L.: The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med.*, **152**(1) : 225-30, 1995 Jul doi : 10.1164/ajrccm.152.1.7599828. PMID : 7599828.
- 16) Silvestri, G. A., Tanoue, L. T., Margolis, M. L., Barker, J., *et al.*: American College of Chest Physicians : The noninvasive staging of non-small cell lung cancer : the guidelines. *Chest.*, **123**(1 Suppl) : 147S-156S, 2003 Jan doi : 10.1378/chest.123.1\_suppl.147s.
- 17) 日本核医学会:FDG PET, PET/CT 診療ガイドライン2020. [jsnm.org/wp\\_jsnm/wp-content/uploads/2018/09/FDG\\_PET\\_petct\\_GL2020.pdf](https://www.jsnm.org/wp_jsnm/wp-content/uploads/2018/09/FDG_PET_petct_GL2020.pdf)
- 18) Uesaka, D., Demura, Y., Ishizaki, T., Ameshima, S., *et al.*: *J Nucl Med.*, **49** : 1606-1612, 2008 doi : 10.2967/jnumed.108.051250. Epub 2008 Sep 15.
- 19) Shinya, T., Rai, K., Okumura, Y., Fujiwara, K., *et al.*: *Clin Nucl Med.*, **34**(4) : 216-221, 2009 doi : 10.1097/RLU.0b013e31819a1f3d.
- 20) Suga, K., Kawakami, Y., Hiyama, A., Sugi, K., *et al.*: *Ann Nucl Med.*, **23**(2) : 427-435, 2009 doi : 10.1007/s12149-009-0260-6. Epub 2009 May 13.
- 21) Suga, K., Kawakami, Y., Hiyama, A., Sugi, K., *et al.*: *Ann Nucl Med.*, **23**(6) : 523-531, 2009 doi : 10.1007/s12149-009-0268-y. Epub 2009 May 15.
- 22) Hu, M., Han, A., Xing, L., Yang, W., *et al.*: *Clin Nucl Med.*, **36**(6) : 429-433, 2011 doi : 10.1097/RLU.0b013e3182173810.
- 23) Huang, U. E., Lu, H. I., Liu, F. Y., Huang, Y. J., *et al.*: *J Radiat Res.*, **53**(2) : 306-312, 2012 doi : 10.1269/jrr.11089. Epub 2012 Feb 25.
- 24) Shinya, T., Otomi, Y., Kubo, M., Kinoshita, M., *et al.*: *Ann Nucl Med.*, **33**(6) : 414-423, 2019 doi : 10.1007/s12149-019-01350-z. Epub 2019 Mar 25.
- 25) Yamanaka, M., Shinya, T., Otomi, Y., Kubo, M., *et al.*: *Nucl Med Commun.*, **41**(11) : 1189-1198, 2020 doi : 10.1097/MNM.0000000000001271.
- 26) Cherry, S. R., Badawi, R. D., Karp, J. S., Moses, W. W., *et al.*: *Sci Transl Med.*, **9**(38) : eaaf6169, 2017 doi : 10.1126/scitranslmed.aaf6169.
- 27) Zhang, X., Xie, Z., Berg, E., Judenhofer, M. S., *et al.*: *J Nucl Med.*, **61**(2) : 285-291, 2020 doi : 10.2967/

- jnumed.119.230565. Epub 2019 Jul 13.
- 28) Prajapati, P., Lambert, D. W.: Cancer-associated fibroblasts – Not-so-innocent bystanders in metastasis to bone? *J Bone Oncol.*, **5**(3) : 128-131, 2016 doi : 10.1016/j.jbo.2016.03.008. eCollection 2016 Sep.
- 29) Giesel, F. L., Kratochwil, C., Lindner, T., Marschalek, M. M., *et al.* :  $^{68}\text{Ga}$ -FAP PET/CT : Biodistribution and Preliminary Dosimetry Estimate of 2 DOTA-Containing FAP-Targeting Agents in Patients with Various Cancers. *J Nucl Med.*, **60**(3) : 386-392, 2019 doi : 10.2967/jnumed.118.215913. Epub 2018 Aug 2.
- 30) Kratochwil, C., Flechsig, P., Lindner, T., Abderrahim, L., *et al.* : *J Nucl Med.*, **60** : 801-805, 2019 doi : 10.2967/jnumed.119.227967. Epub 2019 Apr 6.

## *Positron emission tomography imaging for lung cancer : current status and future prospects*

*Takayoshi Shinya*

*Department of Community Medicine and Medical Science, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

The presence of metastasis to lymph node and distant organ before lung cancer treatment has a great impact on the selection of an appropriate treatment strategy and on the prognosis. FDG-PET has been developed as a diagnostic imaging modality that can sensitively detect malignant lesions with accelerated glucose metabolism, and is now widely used not only for the stage diagnosis of lung cancer but also for the diagnosis of recurrence and evaluation of therapeutic effects. Chest CT is a common diagnostic imaging method for N-factor diagnosis, which is important in the diagnosis of lung cancer, but there are many false negatives. FDG-PET is considered to have a better ability to diagnose lymph nodes than CT, but nonspecific FDG accumulation of lymph nodes due to chronic inflammation of the hilum and mediastinum is often observed. Moreover, the presence of micro lymph node metastasis could reduce the ability of diagnosing lymph node metastasis. With the findings on FDG-PET, unexpected lymph node metastasis or distant metastasis may be found in clinical practices, and treatment plan may be changed. In recent years, the development and progress of PET devices such as total-body PET scanner have progressed, and dynamic imaging after FDG administration are in the spotlight. In this review article, I make an introduction for the research and future prospects aimed at clinical practical application, including my experiments.

Key words : PET (positron emission tomography), CT (computed tomography), lung cancer, lung carcinoma, FDG (fluorodeoxyglucose)

## 総説 (教授就任記念講演)

### 糖尿病性腎症から慢性腎臓病治療への新規治療戦略

脇野 修

徳島大学大学院医歯薬学研究部腎臓内科学分野

(令和5年3月22日受付) (令和5年4月24日受理)

#### はじめに

近年、糖尿病性腎症に対する新たな治療戦略として SGLT2阻害薬が脚光を浴びている。本薬剤は今まで腎臓病領域では不可能であった、透析、腎不全の進行、腎臓による死亡などのハードエンドポイントを抑制した薬剤である。この治療薬の開発とともに、糖尿病性腎症における尿細管の意義が注目されてきた。本稿では私の進めてきた尿細管を中心とした糖尿病性腎症の病態生理に関する研究とともにさらに昨年より糖尿病性腎症に使われるようになったミネラルコルチコイド受容体拮抗薬とそれにかかわる私の研究を述べる。

#### 1. 糖尿病性腎症における Sirt1 遺伝子 尿細管・糸球体 連関

この30年でわれわれが扱うべき腎臓病が様変わりしてきた。30年前、私が医学生であった頃は末期腎不全、透析導入の原因疾患として慢性腎炎が主体であった。しかし、その治療戦略が確立し、学校検尿の普及と相まって慢性腎炎による透析導入は年々減少している。その一方で、糖尿病による透析導入の患者が次第に増加し、1989年にはその割合は慢性腎炎によるものを凌駕した。その後増加の一途をたどってきたが、近年は頭打ちとなっている。その一方、この5年は腎硬化症による導入が増加している。腎硬化症は高血圧、動脈硬化を原因とする腎臓の傷害でこの糖尿病性腎症、腎硬化症はいわば、加齢に伴い罹患が増加する加齢性疾患といえる(図1)。また生活習慣病に伴う腎障害といえる。こうした疾患の背景に加齢に伴う NAD (nicotinamide adenine dinucleotide) の体内での枯渇があることが指摘されている。NAD の枯渇は体内、臓器のエネルギー利用障害

とともに NAD 依存性脱アセチル化酵素である Sirtuin の活性低下を引き起こす。Sirtuin は長寿遺伝子として有名であり、その哺乳類で最も重要とされている Sirt1 が脱アセチル化する標的の転写因子は各臓器に存在し多彩である。おもに糖・脂質、エネルギー代謝に重要な遺伝子の発現を調節する。腎臓ではわれわれは以前 Foxo3a の核内移行を Sirt1 が促進させ Foxo3a の下流にあるカタラーゼの発現を亢進させることを明らかにした<sup>1)</sup>。この腎臓における作用は近位尿細管細胞を用いた検討であり同部位での Sirt1 の働きの重要性が示唆された。近位尿細管は糸球体に直結しておりここでは再吸収が非常に活発に行われている。このためエネルギー獲得や活発な ATP 産生が必要で Sirt1 の重要性が示唆される。そして Sirt1 はエネルギー代謝の Master gene であるから血行動態や免疫異常ではなく代謝異常が主役の腎障害における重要性が示唆された。すなわちエネルギー代謝の破綻である糖尿病における腎障害すなわち、糖尿病性腎症に対する効果を遺伝子改変マウスを用いて検討した<sup>2)</sup>。近位尿細管特異的 Sirt1 過剰発現マウス (TG マウス) は近位尿細管に特異的に発現する sodium/phosphate transuporter NptII のプロモーターを用い作成した。これらの遺伝子改変マウスおよび通常マウスにストレプトゾトシン (STZ) を投与し糖尿病を誘発し、糖尿病性腎症を誘発させた。まず通常マウスに STZ を投与し、糖尿病腎症における Sirt1 の発現の変化を検討したところ Sirt1 の発現は STZ 投与 8 週で既に低下しており、24 週でさらに低下を認めた。一方で糸球体の Sirt1 は 24 週頃より低下を認めた。8 週はまだ糸球体病変であるアルブミン尿の認めない時期でありその時期より近位尿細管では Sirt1 の発現が低下していた。TG マウスに対しても STZ 誘発糖尿病による腎障害に与える影響を検討した。TG マウスでは 24 週においても近位尿細管の Sirt1 の発現

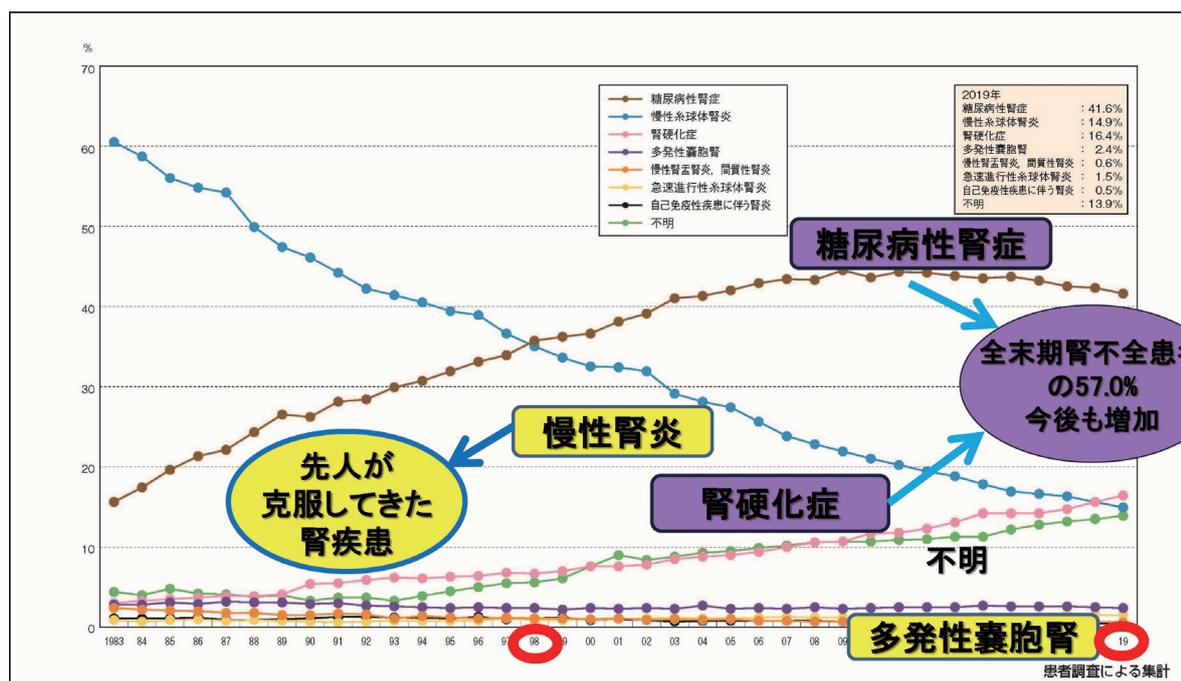


図1 年別透析導入患者の主要原疾患の割合推移  
 『一般社団法人日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の現況（2019年12月31日現在）」』

は保たれていた。そこでアルブミン尿を検討したところ、近位尿細管のみに Sirt1 を過剰発現したものの、野生型で認められるアルブミン尿が認められなかった。糸球体の分子変化を microarray で検討したが、さまざまな遺伝子の中でわれわれは STZ 投与で上昇し、TG マウスで発現低下する Claudin-1 遺伝子を発見した。Claudin-1 の podocyte に対する影響を検討する目的で、Claudin-1 の発現ベクターを培養ポドサイト遺伝子導入したところ、podocyte のアルブミン透過性を制御する蛋白である Podocin および synaptopodin といった蛋白の発現の低下が認められた。その結果 *in vitro* で測定するアルブミンの透過性が Claudin-1 の過剰発現で亢進した。以上の結果より糖尿病では早期より近位尿細管で Sirt1 の発現が低下するとその変化が podocyte に波及し podocyte の Sirt1 の発現が低下し、Podocyte の Sirt1 の発現の低下はその下流の Claudin-1 の発現を上昇させアルブミン尿を引き起こしたことが考えられた。この関連は尿細管からポドサイトへの Communication の存在が示唆され、尿細管・糸球体連関として報告した<sup>3)</sup>(図2)。

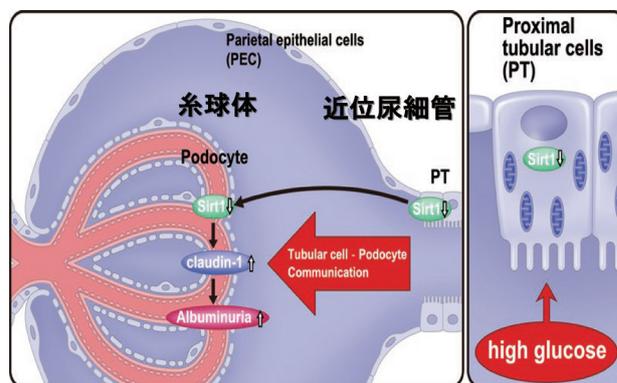


図2 糖尿病性腎症における尿細管・糸球体連関

## 2. 近位尿細管の代謝に対する治療戦略 SGLT2阻害薬

これまで近位尿細管の機能破綻は糖尿病性腎症の発症機序として重視されていなかった。図3は糖尿病、特に2型糖尿病の腎障害の進行を示したものである。糖尿病と診断されたのち5年ぐらい経過するとアルブミン尿が認められ腎症が発症し、しばらくアルブミン尿が30-300mg/g.creat 認められる早期腎症の時期が認められる。その後アルブミン尿が300mg/g.creat 以上となり、尿蛋白自体も試験紙で陽性となりこの時期が顕性腎症という

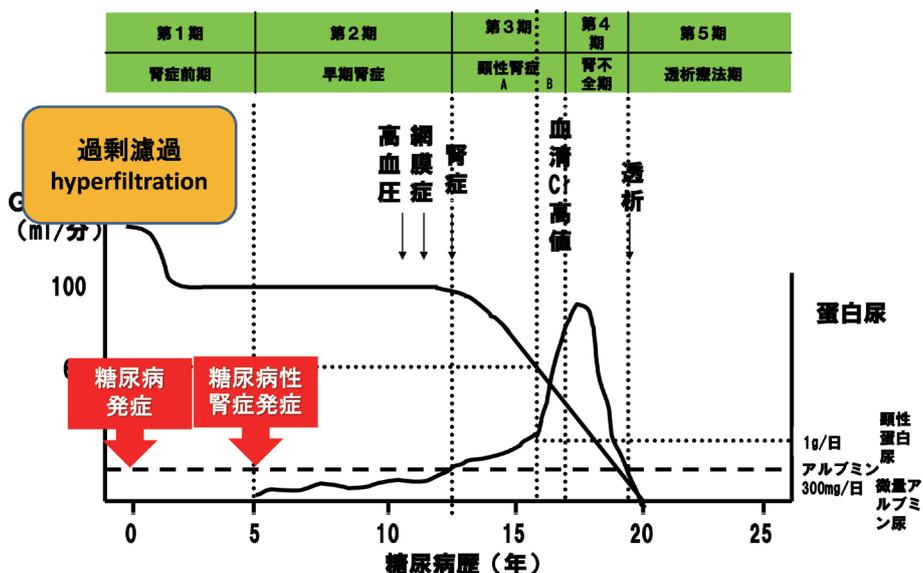


図3 2型糖尿病における糖尿病性腎症の臨床経過

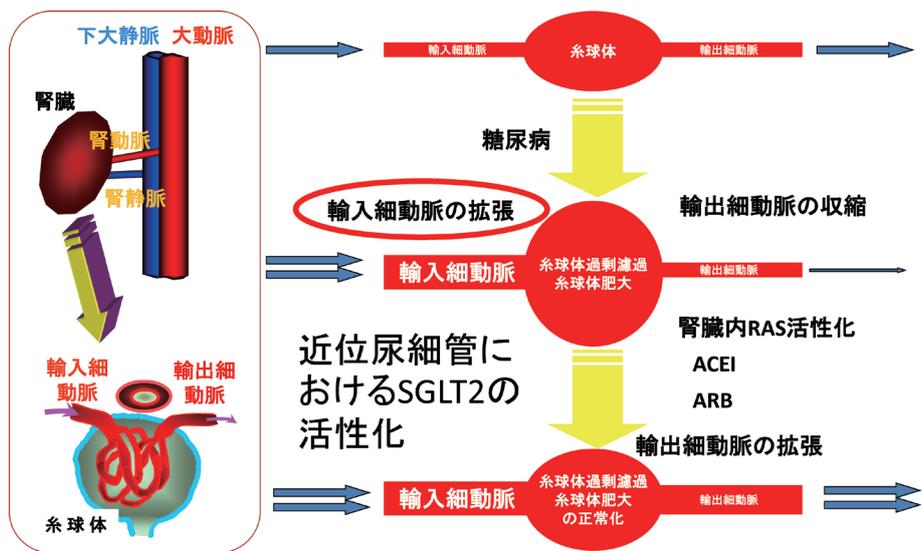


図4 糸球体過剰濾過  
糖尿病では輸入細動脈の拡張が存在する

時期となる。その頃より腎機能の指標である糸球体濾過量 (GFR) が低下し始め腎不全期となり最終的には血液透析へと移行する。この図における初期のアルブミン尿発症の前の段階では GFR が正常より高い過剰濾過という状態となっている。図4は腎臓の糸球体での濾過を模式した図であるが、正常の糸球体と比べ糖尿病の糸球体では輸入細動脈が拡張しており、さらに輸出細動脈が収縮しているということが知られている。その結果糸球体への血流が過剰となり濾過も過剰となる過剰濾過とい

う現象が認められる。過剰濾過は糸球体への圧負荷を上昇させ、アルブミン尿を引き起こす。この過剰濾過において輸出細動脈の収縮は腎臓内のレニン・アンジオテンシン系の亢進によるものでこれまでアンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬を投与することにより輸出細動脈が拡張し過剰濾過が是正され糸球体障害が軽減させることが明らかになっている。その一方で輸入細動脈の拡張は近位尿細管に発現しているグルコーストランスポーター SGLT2の活性化が関与して

いる。糸球体から濾過された原尿中の糖は近位曲尿細管で90%が再吸収され、SGLT2がこれを担っている。糖尿病ではこのSGLT2が活性化しており、それが尿細管・糸球体フィードバックのメカニズムを介して輸入細動脈を拡張させている。従って、SGLT2の活性を阻害する薬剤は過剰濾過を抑制することになり、糸球体の傷害が軽減することができる。初めは血糖降下薬として開発されたSGLT2阻害薬は糖尿病の腎臓の傷害を抑制することが多くの臨床試験で明らかになった。CREDESCENCE試験はその一つでSGLT2阻害薬カナグリフロジンが腎臓に関する主要評価項目である末期腎不全への移行、血清クレアチニン値の2倍化、腎臓もしくは心疾患による死亡の複合エンドポイントをプラセボと比べて有意に抑制することが明らかとなった<sup>4)</sup>。そして2020年にはSGLT2阻害薬が非糖尿病性腎症の慢性腎臓病にも同様に有効であることがDAPA-CKD試験で証明された<sup>5)</sup>。この臨床試験ではSGLT2阻害薬ダパグリフロジンが糖尿病および非糖尿病CKD患者に対し、プラセボと比べ、50%以上のeGFRの低下、末期腎不全への移行(維持透析の開始、腎移植、eGFR<15)、腎臓もしくは心血管事故による死亡という複合エンドポイントを抑制することが証明された。現在SGLT2阻害薬は糖尿病に限らず、慢性腎臓病の治療薬として盛んに投与されている。

### 3. 糖尿病性腎臓病とMR拮抗薬

レニン・アンジオテンシン経路(RAS経路)は糖尿病で活性化しており、高血圧、腎障害に寄与することが知られていた。RAS阻害薬であるアンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬は糖尿病性腎症の第一選択薬である。この薬剤は1990年頃より処方され、その有効性が10年後の2000年代に徐々に現れ、先述のように現在糖尿病による透析導入の割合は頭打ちか低下傾向である。しかしRAS阻害薬使用により副腎皮質ホルモンであるアルドステロンの血中濃度が再上昇する現象が報告され、アルドステロン拮抗薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRA)の糖尿病性腎症の治療薬としての意義が研究された。アルドステロンの作用は古典的には腎集合管上皮に対する作用、すなわちNaの再吸収の亢進が知られていたが、腎臓においては尿細管上皮細胞以外の細胞、podocyte、メサンジウム細胞、血管内皮細胞などにアルドステロンの受容体、ミネラルコルチコイド受容体が発現していることが明らか

かになり、腎障害へのアルドステロンの寄与が注目されてきた。そして近年FIDELIO-DKD試験でその効果が証明された<sup>6)</sup>。非ステロイド系のMRAであるフィネレノンがアルブミン尿以上を認める2型糖尿病性腎症患者の腎臓の主要評価項目である腎不全の発症、初期値からeGFR $\geq$ 40%低下の持続、腎臓が原因の死亡の複合評価項目の発症をプラセボと比べ有意に抑制したことを明らかにした。われわれは、以前よりアルドステロンの糖尿病性腎症に限らない慢性腎臓病の進行に関与することを検証する臨床試験行っていた<sup>7)</sup>。まず腎臓病外来患者185名を3年間経過観察したところアルドステロン値が140pg/ml以上の患者ほど3年間のeGFRの低下速度が速いことが明らかとなった。われわれは、MRAの長期的な効果を検討するために、プラセボ群20名、ステロイド系のMRAであるエプレレノン群20名の無作為化試験を行った。3年間試験を行い、尿中たんぱく排泄量、尿中 $\alpha$ 1ミクログロブリン排泄量に関して有意な低下が認められた。しかもeGFRの低下もエプレレノンが有意に抑制することが明らかとなった。今後MRAもSGLT2阻害薬同様非糖尿病患者への効果が証明され、慢性腎臓病一般に処方されることが期待される。

### 4. おわりに一腎臓病の未来図一

これからの腎臓病の様相はどのようになるであろうか。全国的にもそしてこの徳島県でも糖尿病性腎症による透析導入は減少傾向にある。今後10年前から処方されてきたSGLT2阻害薬、昨年より処方されているMRAにより糖尿病性腎症による透析導入は益々減少傾向となるであろう。そして慢性腎炎のような減少速度をたどるのである(図5)。しかしながら、重要なことは導入患者総数の年次推移は総数横ばいであるということである。すなわち非糖尿病性腎症による導入が重要となってきている。腎硬化症がその一つで、こうした腎障害に対するSGLT2阻害薬、MRAの処方が重要と思われる。その一方で、原因不明の透析導入患者の数が漸増している。10年後の透析導入原因疾患は糖尿病、高血圧、腎炎などはっきりとした腎疾患の原因のわからないCKDが多くなるであろう。そして、こうしたCKDは健診で拾い上げるしかない(図6)。今回演者は徳島県慢性腎臓病(CKD)病診連携紹介基準を作成し、慢性腎臓病を拾い上げるシステムとして二次健診機関の設置が実現できるよう医師会、行政に働きかけている。腎不全、透析は患者の健康

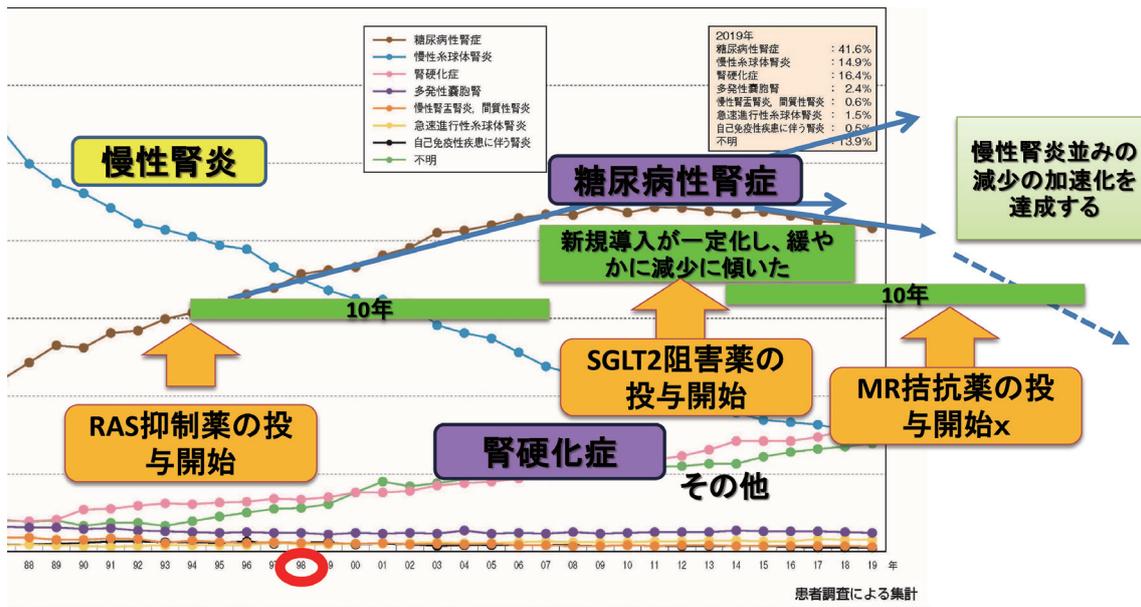


図5 年別透析導入患者の主要原疾患の割合推移  
『一般社団法人日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の現況（2019年12月31日現在）」』

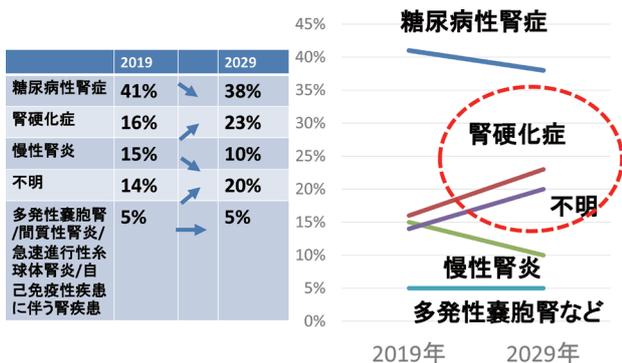


図6 10年後の透析導入原因疾患  
糖尿病、高血圧、腎炎などはっきりとした腎疾患の原因のわからないCKDは健診で拾い上げるしかない

寿命、QOLを損なう高齢化の日本にとって重要な問題である。徳島県を中心にこうした将来を見据えた慢性腎臓病対策が展開できればと思っている。

文 献

1) Hasegawa, K., Wakino, S., Yoshioka, K., Tatematsu, S., *et al.*: Sirt1 protects against oxidative stress-induced renal tubular cell apoptosis by the bidirectional regulation of catalase expression. *Biochem Biophys Res Commun.*, **372**(1) : 51-6, 2008 Jul 18

2) Hasegawa, K., Wakino, S., Simic, P., Sakamaki, Y., *et al.*: Renal tubular Sirt1 attenuates diabetic albuminuria by epigenetically suppressing Claudin-1 overexpression in podocytes. *Nat Med.*, **19**(11) : 1496-504, 2013 Nov

3) Wakino, S., Hasegawa, K., Itoh, H.: Sirtuin and metabolic kidney disease. *Kidney Int.*, **88**(4) : 691-8, 2015 Oct

4) Perkovic, V., Jardine, M. J., Neal, B., Bompont, S., *et al.*: Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.*, **380** (24) : 2295-2306, 2019 Jun 13

5) Heerspink, H. J. L., Stefánsson, B. V., Correa-Rotter, R., Chertow, G. M., *et al.*: Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.*, **383** : 1436-46, 2020

6) Bakris, G. L., Agarwal, R., Anker, S. D., Pitt, B., *et al.*: Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.*, **383**(23) : 2219-2229, 2020 Dec 3

7) Minakuchi, H., Wakino, S., Urai, H., Kurokuchi, A., *et al.*: The effect of aldosterone and aldosterone blockade on the progression of chronic kidney disease : a randomized placebo-controlled clinical

## *The novel strategy to treat diabetic nephropathy and chronic kidney disease*

*Shu Wakino*

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

### SUMMARY

Diabetic nephropathy (DN) has been a leading cause of the initiation of dialysis in Japan. We have concentrated on the research on the pathogenesis of DN and focused on the relevant role of proximal tubular (PT) cells based on the concept that DN is a metabolic disease on the kidney. We have identified Sirtuin molecule that was shown to be related to the lifespan of various organisms as a player in the initiation of DN in the early stage before the onset albuminuria. We have established the working hypothesis “Tubular-glomerular interaction”. Another important molecule which draws an attention in this field is sodium-coupled glucose co-transporter 2 (SGLT2) which is expressed in PT and reabsorbs glucose from primary filtrate from the glomerulus. The recent clinical trials using SGLT2 inhibitor demonstrated the renoprotective effects on the DN as well as non-DN chronic kidney disease (CKD). At present, SGLT2 inhibitor can be prescribed for the treatment to DN as well as non-DN CKD. Finally, mineralocorticoid receptor (MR) antagonist (MRA) is another reagent for the treatment of DN. Non-epithelial cells in the kidney expresses MR such as mesangial cells, podocytes, or glomerular endothelial cells. Last year it was published that MRA can retard the progression of DN and reduced the renal specific outcomes. MRA, finerenone, became available for the treatment of DN. Before that we have reported that the high serum aldosterone levels are an independent risk factors for the progression of CKD and MRA can reduce eGFR decline of CKD patients. The future picture of kidney disease will change profoundly owing to the newly developed drug, such as SGLT2 inhibitor or MRA. I have now challenged to develop new health-care system for the identification of CKD patients at the early stage.

Key words : diabetic nephropathy, proximal tubules, SGLT2 inhibitor, mineralocorticoid receptor antagonist, health-care system

---

## 原 著

---

# 急性期病院で治療を受ける認知症高齢がん患者に対する看護実践とその関連要因

杉本沙紀<sup>1)</sup>, 今井芳枝<sup>2)</sup>, 上田伊佐子<sup>3)</sup>, 近藤和也<sup>2)</sup>, 高開登茂子<sup>3)</sup>,  
長谷奈生己<sup>1)</sup>, 板東孝枝<sup>2)</sup>, 高橋亜希<sup>2)</sup>, 井上勇太<sup>2)</sup>, 森裕香<sup>2)</sup>,  
阪本朋香<sup>1)</sup>, 蔭山恵美<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> 徳島大学病院

<sup>2)</sup> 徳島大学大学院医歯薬学研究部

<sup>3)</sup> 徳島文理大学

<sup>4)</sup> 徳島大学保健科学教育部

(令和5年1月4日受付) (令和5年1月20日受理)

急性期病院で治療を受ける認知症高齢がん患者に対する看護実践とその関連要因を明らかにすることを目的とした。2021年5月～7月に認知症高齢がん患者の看護経験を有する400名に無記名自記式質問紙調査を行った。急性期病院で治療を受ける認知症高齢がん患者に対する看護実践を構成する因子は「患者が自分の状態の安全管理できないところを配慮する」「患者の日常性を維持させていくための工夫をする」が生成された。重回帰分析の結果、急性期病院で治療を受ける認知症高齢がん患者に対する看護実践には、「看護師経験年数」「認知症高齢がん患者の看護経験年数」「認知症に関する勉強会・研修会参加」「認知症に関する知識状況」,[認知症看護実践],[看護師としての倫理的行動力]が関連していた。

わが国の高齢者人口は、2025年には総人口の30%超に達する<sup>1)</sup>という推計がある。これに伴い、認知症有病率の増加<sup>2,3)</sup>が懸念されている。一方、がんも一般的に高齢になるほど罹患数、死亡数ともに多くなる<sup>4)</sup>ことから、高齢者人口増加に伴い、入院治療を受ける高齢がん患者が認知機能障害を併せもつケースの増加が予想される。実際、入院患者の2割が認知症を有しているという報告もある<sup>5)</sup>。入院治療を受ける高齢がん患者が認知症を併存している場合、特に急性期病院では、入院という慣れない環境に加え、治療・検査に伴う苦痛や制限によって行動・心理症状 (Behavioral and Psychological

Symptoms of Dementia : 以降BPSDとする)の出現や悪化をきたしやすい<sup>6)</sup>。しかしながら、認知症やそのケア方法について正しく知らない看護師にとって、認知症高齢がん患者への対応は容易ではない。とりわけ急性期病院では、介護老人福祉施設やグループホームとは異なり、認知症ケアの経験やノウハウの蓄積が少なく、治療の遂行に重点を置いてケアを実施してしまいがちで、依然十分なケアを行えていないのが現状である。認知症高齢がん患者は、認知機能の低下によって、入院や治療の必要性を理解することが難しく、ケアに非協力的な反応を示すことも多い。このことは、看護師に負担感や困難感を抱かせ<sup>7)</sup>、認知症ケアに対する抵抗感が生じることに繋がる。また、認知症に対する知識不足は、ケアを提供する側にもストレスを感じさせ、ケアを受ける認知症高齢者の苦痛も増すという悪循環を生むという報告もある<sup>8)</sup>。認知症ケアは仕事量の増加につながり負担となることや、認知症高齢者のケアにかかる時間や精神的余裕がもてないという現状も報告されている<sup>9)</sup>。このように、急性期病院では依然十分な認知症ケアができていないと言い難い現状があり、入院患者が認知症を併せもつことで生じるケア上の困難感に焦点を当てた研究<sup>7,10-14)</sup>は多いが、認知症を併せもつがん患者の看護ケアの実践についての報告は限られている。そこで、急性期病院で治療を受ける認知症高齢がん患者に対する看護実践と関連要因を明らかにすることで、認知症高齢がん患者の看護ケ

アの質の向上のための示唆を得る。

## I. 研究目的

急性期病院で治療を受ける認知症高齢がん患者に対する看護実践とその関連要因を明らかにする。

## II. 用語の定義

認知症高齢がん患者：医師の指示書に認知症と記載のある患者、または専門医に認知症と診断された患者、または厚生労働省が作成した「認知症高齢者の日常生活自立度」の判定を基に「I」から「M」相当と看護師が判断した患者とした。

急性期病院：療養型施設ではなく、がんの集学的治療を中心とした診療を行う病院施設とした。

## III. 本研究の枠組み

図1に本研究の枠組みを示す。急性期病院で治療を受ける認知症高齢がん患者に対する看護実践に関連するものは大きく4つである。基本属性として年齢、看護師経験年数、職位、資格のほか、認知症の患者に長期間関わった看護師の方が認知症ケアの能力が優れていた<sup>15)</sup>との報告から、認知症高齢がん患者の看護経験年数、グルー

プホーム・老人ホームでの看護経験、さらに、認知症ケアについて研修を受け実務を積んだ経験の長い看護師は実践力が高かった<sup>15)</sup>とされていることから、研修会・勉強会への参加を関連要因とした。次に、認知症患者に対する看護職者の知識不足が認知症症状に影響する<sup>16)</sup>ことや、認知症に関連する知識不足のせいでBPSDの予防ケアのスキルが不足していた<sup>15)</sup>ことから「認知症に関する知識状況」を加え、認知症看護実践が、認知症高齢がん患者に対する看護実践のベースになることより「認知症看護実践」を関連要因とした。また、認知症高齢者に対する看護実践では、認知症高齢者の人格を尊重して人間としての尊厳を守るための倫理的配慮を十分に行った看護実践ができる看護職の卓越性の必要性も報告されている<sup>17)</sup>。このことから、認知症高齢がん患者に対する看護実践には、「看護師としての倫理的行動力」が関連すると考えた。

## IV. 研究方法

### 1. 対象者

A県がん診療連携拠点病院1施設に勤務する看護職者。

### 2. 調査方法および調査期間

2021年5月～7月に無記名自記式質問紙法による調査を実施した。

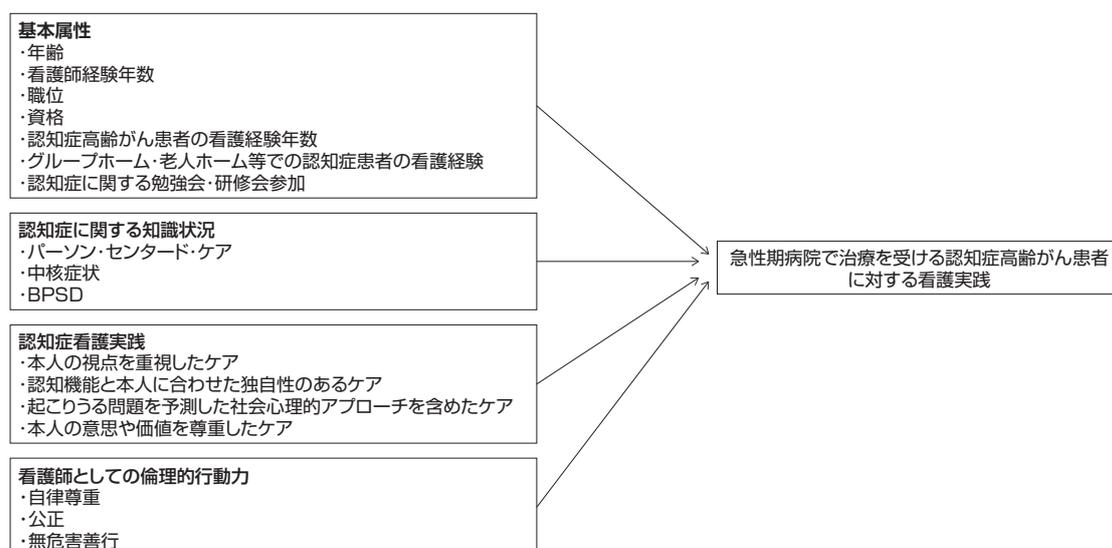


図1 本研究の枠組み

### 3. 調査内容

#### 1) 急性期病院で治療を受ける認知症高齢がん患者に対する看護実践

今回、研究者が作成した「急性期病院で治療を受ける認知症高齢がん患者に対する看護実践自己評価尺度」を使用する。『認知症 plus がん看護』<sup>18)</sup> で必要なケアとして挙げられている看護ケアより〔急性期病院で治療を受ける認知症高齢がん患者に対する看護実践〕として13のケア項目で作成した。回答は<かなりできている：5>から<全然できていない：1>の5件法とし、得点が高いほど認知症を併せもつがん患者に対する入院中のケアが実践できているという自己評価を示すようにした。本尺度の内容の妥当性を保つために、がん看護と高齢者看護分野の専門家複数名と協議した。

#### 2) 急性期病院で治療を受ける認知症高齢がん患者に対する看護実践の関連要因

##### ①基本属性

「年齢」「看護師経験年数」「職位」「資格」「認知症高齢がん患者の看護経験年数」「グループホーム・老人ホーム等での認知症患者の看護経験」「認知症に関する勉強会・研修会参加」を多項選択法で調査した。

##### ②認知症に関する知識状況

〔認知症に関する知識状況〕として「パーソン・センタード・ケア」「中核症状」「BPSD」の用語について、<知っている><知らない>の2択で回答してもらった。

##### ③認知症看護実践

〔認知症看護実践〕は鈴木ら<sup>19)</sup>によって信頼性、妥当性が検証された「急性期病院の認知障害高齢者に対する看護実践自己評価尺度」を用いた。この尺度は、「本人の視点を重視したケア」「認知機能と本人に合わせた独自性のあるケア」「起こりうる問題を予測した社会心理的アプローチを含めたケア」「本人の意思や価値を尊重したケア」の4下位尺度、19の質問項目から構成され、<常にしている：6>から<全くしていない：1>の6件法で回答し、得点が高いほどパーソン・センタード・ケアに沿った看護実践をしていることを示す。

##### ④看護師としての倫理的行動力

〔看護師としての倫理的行動力〕は、大出<sup>20)</sup>が作成した「看護師の倫理的行動尺度2020Ver.」を用いた。「自律尊重」「公正」「無危害善行」の3因子18項目からなる尺度で、各項目は、<非常に当てはまる：6>から<全く当てはまらない：1>の6段階で評価し、各因子

の合計点が高いほど倫理的行動力が高いことを示す。

### 4. 分析方法

全ての調査項目の記述統計量を算出し、量的データの正規性の評価として Shapiro-Wilk 検定を行った。欠損値の多いデータは分析対象から除外した。急性期病院で治療を受ける認知症高齢がん患者に対する看護実践の信頼性と妥当性の確認については、まず項目分析として13項目の天井効果とフロア効果がないことを確認したのち、一貫性を測定する手段として I-T 相関を確認し、項目の信頼性を低下させる基準として .3未満を削除対象とした。その後、因子分析（最尤法、プロマックス回転）し、得られた因子が文献検討の構成概念と相違がないかを確認した。Cronbach の  $\alpha$  係数により内的一貫性を確認した。次に、「年齢」「看護師経験年数」「認知症高齢がん患者の看護経験年数」の項目に関しては、全体の分布状況より2群に分け、〔認知症に関する知識状況〕の「パーソン・センタード・ケア」「中核症状」「BPSD」は知識の有無で2群に分け、〔認知症看護実践〕の「本人の視点を重視したケア」「認知機能と本人に合わせた独自性のあるケア」「起こりうる問題を予測した社会心理的アプローチを含めたケア」「本人の意思や価値を尊重したケア」、〔看護師としての倫理的行動力〕の「自律尊重」「公正」「無危害善行」に関しては、中央値より2群に分け、各群別に急性期病院で治療を受ける認知症高齢がん患者に対する看護実践の総点を Mann-Whitney  $U$  検定した。単変量解析で有意な関連がみられた変数において多重共線性が確認されなかった項目および仮説をもとに独立変数を再検討し、急性期病院で治療を受ける認知症高齢がん患者に対する看護実践の総点を従属変数とした強制投入法による重回帰分析を行った。多重共線性のリスクについては、独立変数間のスピアマンの順位相関係数 ( $p>.7$ ) および VIF 統計量 ( $VIF<10$ ) により確認した。有意水準は、5%未満とした。分析には統計ソフト IBM SPSS Statistics 27を使用した。

### 5. 倫理的配慮

個人情報保護と匿名化、データの管理について、データは対象者個人が特定されることのないよう処理を行うこと、研究への参加は自由な意思によるものであり参加・不参加による不利益はないこと、研究結果は個人が特定される形で公表しないことを対象者に十分説明した。また、研究参加への同意の意思は、研究説明文書を

用いて研究の概要，目的，方法を説明し，同意の意思を示すチェック欄を設け，そのチェックをもって確認した。回収した調査票は匿名化し，鍵のかかる場所に保管した。尺度はそれぞれ開発者の承諾を得て使用した。本研究は，徳島大学病院医学系研究倫理審査委員会より承認を得て実施した（承認番号：3957）。利益相反はない。

## V. 結果

調査票の配布数809名に対して回収数は620名（回収率：76.6%）で，このうち，同意の意思が確認できなかったものと欠損値が5%以上のものを除外すると，有効回答数は590名（有効回答率：95.1%）であった。さらにこの中から，認知症高齢がん患者の看護の経験を有する400名（67.8%）を分析対象とした。

### 1. 基本属性

基本属性は表1に示すように，「年齢」の中央値は37歳であった。「看護師経験年数」の中央値は12年で，5年未満が75名（19.0%），5年以上10年未満が76名（19.3%），10年以上が243名（61.7%）であった。「職位」は，副師長または師長以上の管理職が65名（16.4%），スタッフが332名（83.6%）であった。「資格」（認定看護師・専門看護師・特定看護師）の有無については36名（9.1%）が「あり」と回答した。「認知症高齢がん患者の看護経

表1 基本属性

項目	人数	%	中央値(四分位範囲)
年齢(n=395)			37(29-46)
看護師経験年数(n=394)			12(6-22)
5年未満	75	19.0	
5年以上10年未満	76	19.3	
10年以上	243	61.7	
職位(n=397)			
副師長・師長以上	65	16.4	
スタッフ	332	83.6	
資格(n=394)			
なし	358	90.9	
あり	36	9.1	
認知症高齢がん患者の看護経験年数(n=384)			
5年未満	210	54.7	
5年以上	174	45.3	
グループホーム・老人ホーム等での認知症患者の看護経験(n=397)			
なし	366	92.2	
あり	31	7.8	
認知症に関する勉強会・研修会参加(n=399)			
なし	215	53.9	
あり	184	46.1	
病態生理*	108		
診断・治療*	96		
ケアの方法*	160		
意思決定支援*	76		
倫理的課題*	79		
認知症ケア加算*	79		
国への取り組み*	36		

\*重複回答

表2 急性期病院で治療を受ける認知症高齢がん患者に対する入院中の看護実践の実態

質問項目
1 注意集中を維持しやすいように工夫している(n=399)
2 場の雰囲気や表情をとらえやすいように配慮している(n=400)
3 飲水量の確認，定期的な飲水の励行など，脱水予防に配慮している(n=400)
4 ポリファーマシー(多重薬剤)への対応に配慮している(n=400)
5 早期離床できるように工夫をしている(n=400)
6 疼痛ケアには工夫をしている(n=399)
7 見当識の強化ができるように工夫をしている(n=400)
8 睡眠リズムへのサポートができるように工夫をしている(n=400)
9 痛みの評価では，身振りや顔つきを手がかりとして対応している(n=400)
10 摂取不良からの脱水・低栄養を防ぐため，入院早期に食事場を観察するようにしている(n=399)
11 アパシーは，早期発見に努め，積極的に対応するようにしている(n=397)
12 身体拘束は，その必要性を十分検討したうえで，過剰な身体拘束はしないようにしている(n=399)
13 退院時には，退院後を支援するなどのスタッフにどの情報を伝えるのか，伝達方法および内容を確認し，情報の脱落を防ぐようにしている(n=399)

注釈：\*p<.05 \*\*p<.01

験年数」が5年未満と回答した者は210名（54.7%）で、174名（45.3%）が5年以上と回答した。「グループホーム・老人ホーム等での認知症患者の看護経験」があると回答した者は31名（7.8%）のみであった。「認知症に関する勉強会・研修会参加」の有無については、＜参加経験あり＞が184名（46.1%）であり、対象者の過半数である215名（53.9%）が＜参加経験なし＞であった。

2. 急性期病院で治療を受ける認知症高齢がん患者に対する看護実践を構成する因子、信頼性、妥当性の検討

〔急性期病院で治療を受ける認知症高齢がん患者に対する看護実践〕の平均値とSDは、2.8~3.6±0.70~0.94であった。各項目の平均値と分布を表2に示した。特に低かった項目は「アパシーは、早期発見に努め、積

表3 急性期病院で治療を受ける認知症高齢がん患者に対する入院中の看護実践の因子分析

項目	因子負荷量	
	第1因子	第2因子
第1因子：患者が自分の状態の安全を管理できないところを配慮する（ $\alpha=.901$ ）		
1 注意集中を維持しやすいように工夫している	.98	
2 場の雰囲気や表情をとらえやすいように配慮している	.78	
10 摂食不良からの脱水・低栄養を防ぐため、入院早期に食事場を観察するようにしている	.62	
11 アパシーは、早期発見に努め、積極的に対応するようにしている	.62	
3 飲水量の確認、定期的な飲水の励行など、脱水予防に配慮している	.56	
4 ポリファーマシー（多重薬剤）への対応に配慮している	.50	
13 退院時には、退院後を支援するどのスタッフにどの情報を伝えるのか、伝達方法および内容を確認し、情報の脱落を防ぐようにしている	.45	
第2因子：患者の日常性を維持させていくための工夫をする（ $\alpha=.911$ ）		
5 早期離床できるように工夫をしている		.95
6 疼痛ケアには工夫をしている		.84
7 見当識の強化ができるように工夫をしている		.66
12 身体拘束は、その必要性を十分検討したうえで、過剰な身体拘束はしないようにしている		.65
8 睡眠リズムへのサポートができるように工夫をしている		.63
9 痛みの評価では、身振りや顔つきを手がかりとして対応している		.47
	寄与率（%）	57.0 4.4
	累積寄与率（%）	61.4

注釈：因子分析：最尤法，プロマックス回転

平均値±SD	かなり できている n(%)	できている n(%)	少し できている n(%)	あまり できていない n(%)	全然 できていない n(%)	I-T 相関
3.1±0.74	5(1.3)	106(26.6)	213(53.4)	67(16.8)	8(2.0)	.750**
3.3±0.70	11(2.8)	141(35.3)	216(54.0)	26(6.5)	6(1.5)	.742**
3.3±0.81	18(4.5)	153(38.3)	177(44.3)	42(10.5)	10(2.5)	.807**
3.0±0.94	15(3.8)	110(27.5)	143(35.8)	113(28.2)	19(4.8)	.750**
3.5±0.86	30(7.5)	181(45.3)	141(35.3)	38(9.5)	10(2.5)	.817**
3.4±0.84	25(6.3)	178(44.6)	151(37.8)	35(8.8)	10(2.5)	.784**
3.2±0.82	12(3.0)	138(34.5)	178(44.5)	62(15.5)	10(2.5)	.849**
3.3±0.81	14(3.5)	165(41.3)	170(42.5)	40(10.0)	11(2.8)	.834**
3.6±0.77	29(7.2)	195(48.8)	152(38.0)	16(4.0)	8(2.0)	.764**
3.2±0.88	11(2.8)	143(35.8)	158(39.6)	72(18.0)	15(3.8)	.808**
2.8±0.90	4(1.0)	77(19.4)	169(42.6)	112(28.0)	35(8.8)	.754**
3.5±0.84	39(9.8)	179(44.9)	144(36.1)	28(7.0)	9(2.3)	.653**
3.2±0.94	22(5.5)	128(32.1)	163(40.9)	65(16.3)	21(5.3)	.727**

極的に対応するようにしている」(2.8±0.90)であった。各項目には天井効果・フロア効果はなく、I-T 相関においても削除すべき項目はなかったため13項目すべてを分析対象とし、最尤法・プロマックス回転による探索的因子分析を行い、表3に示した。固定値は1、因子負荷量は.4以上としたが、削除すべき項目はなかった。累積寄与率は61.4%であった。第1因子は7項目で構成され、「注意集中を維持しやすいように工夫している」「摂取不良からの脱水・低栄養を防ぐため、入院早期に食事場面を観察するようにしている」「飲水量の確認、定期的な飲水の励行など、脱水予防に配慮している」といった認知症高齢がん患者が自分のがんの状態に対してマネジメントできない状況に対して注意を払うような項目が高い負荷量を示した。そこで、「患者が自分の状態の安全を管理できないところを配慮する」とした。第2因子は6項目で構成され、「早期離床できるように工夫をしている」「疼痛ケアには工夫をしている」「見当識の強化ができるように工夫をしている」のように認知症高齢がん患者の日常生活を整えていくためのアプローチに関する項目が高い負荷量を示した。そこで、「患者の日常性を維持させていくための工夫をする」と命名した。これらの2因子は『認知症 plus がん看護』で必要なケアとして挙げられている看護ケアの構成概念と類似していた。 $\alpha$  信頼性係数は、第1因子 .901、第2因子 .911、尺度全体で .942であり、内的整合性を確認できた。以上のことから認知症高齢がん患者に対する入院中の看護実践は2因子構造からなり、ある程度の信頼性・妥当性を備えた調査用紙であることを確認した。

### 3. 急性期病院で治療を受ける認知症高齢がん患者に対する看護実践の関連要因

急性期病院で治療を受ける認知症高齢がん患者に対する看護実践の総点を従属変数とした重回帰分析を行った。投入する独立変数を特定するために、看護師の[基本属性]と[認知症に関する知識状況]、[認知症看護実践]、[看護師としての倫理的行動力]の群別に[急性期病院で治療を受ける認知症高齢がん患者に対する看護実践]の総点を Mann-Whitney  $U$  検定した(表4)。その結果、有意でなかった「職位」「資格」「グループホーム・老人ホーム等での認知症患者の看護経験」を除いた14項目が特定された。さらに独立変数間の相関(表5)で共線性が予測された「年齢」と「看護師経験年数」( $r=.946$ ,  $p<.01$ )の「年齢」を除外し、独立変数13項目の強制投

入法による重回帰分析を行った。なお、「看護師経験年数(10年未満; 0, 10年以上; 1)」「認知症高齢がん患者の看護経験年数(5年未満; 0, 5年以上; 1)」「認知症に関する勉強会・研修会参加(無; 0, 有; 1)」「認知症に関する知識状況(知らない群; 0, 知っている群; 1)」「認知症看護実践(中央値未満; 0, 中央値以上; 1)」「看護師としての倫理的行動力(中央値未満; 0, 中央値以上; 1)」をダミー変数化して分析した。結果、急性期病院で治療を受ける認知症高齢がん患者に対する看護実践の総点に対して「看護師経験年数」「認知症高齢がん患者の看護経験年数」「認知症に関する勉強会・研修会参加」「認知症に関する知識状況」「認知症看護実践」「看護師としての倫理的行動力」による決定係数  $R^2$  は .411 (調整済み  $R^2$  .390) であり、5%未満の水準で有意であった。さらに、各重相関係数  $R$  から母集団の重相関係数の有意性を  $F$  検定した結果、 $F_0=19.786$ ,  $p<.001$  であった(表6)。VIF が10以上の多重共線性は確認されなかった。

## VI. 考察

### 1. 対象者の特性

本研究の対象者は、年齢37歳、看護師経験年数12年の人生および臨床経験のあるスタッフであることが示されていた。その一方で、「認知症高齢がん患者の看護経験年数」は、5年未満が半数以上であり、「グループホーム・老人ホームでの認知症患者の看護経験」「認知症に関する勉強会・研修会参加」の回答から見ても認知症に関連する知識や看護経験は半数以上の者が少ないことがうかがえた。[認知症看護実践]の結果は、単純比較はできないが、先行研究の結果<sup>17,21-23)</sup>と比べるとほぼ同程度かやや低く、パーソン・センタード・ケアを目指した認知症看護ケアが十分にできているとはいえないと考えられた。[看護師としての倫理的行動力]は、先行研究<sup>24)</sup>の結果とほぼ同程度であった。

以上より、本研究の対象である看護職の特性として、認知症に関する知識や実践は低いが、倫理的行動力は持ち合わせている看護職集団であることがうかがえた。

### 2. 急性期病院で治療を受ける認知症高齢がん患者に対する看護実践を構成する因子と関連要因について

[急性期病院で治療を受ける認知症高齢がん患者に対する看護実践]を構成する因子として、「患者が自分の状態の安全を管理できないところを配慮する」「患者の

表4 急性期病院で治療を受ける認知症高齢がん患者に対する看護実践との関連要因

認知症高齢がん患者に対する入院中の看護実践の自己評価

要因		n (%)	総点 中央値 (IQR)	合計点
<b>基本属性</b>				
年齢 (n=395)	～30歳代	228	42.0(37.0-47.0)	.010**
	40歳代以上	167	44.0(39.0-50.0)	
看護師経験年数 (n=394)	10年未満	151	40.0(35.5-46.5)	<.001**
	10年以上	243	44.0(39.0-50.0)	
職位 (n=397)	師長・副師長	65	44.0(37.5-50.5)	.097
	スタッフ	332	42.0(37.0-48.0)	
資格 (n=394)	有り	36	44.5(37.0-50.8)	.315
	無し	358	42.0(37.0-48.0)	
認知症高齢がん患者の看護経験年数 (n=384)	5年未満	210	40.0(35.0-45.3)	<.001**
5年以上	174	45.5(40.0-51.0)		
グループホーム・老人ホーム等での認知症患者の看護経験 (n=397)	有り	31	42.0(35.0-50.0)	.961
無し	366	42.5(37.0-48.0)		
認知症に関する勉強会・研修会参加 (n=399)	有り	184	44.0(39.0-50.0)	<.001**
無し	215	40.0(35.0-47.0)		
<b>認知症に関する知識状況</b>				
パーソン・センタード・ケア (n=400)	知らない群	277	42.0(36.0-48.0)	<.001**
	知っている群	123	44.0(39.0-51.0)	
中核症状 (n=397)	知らない群	91	41.0(33.0-46.0)	.003**
	知っている群	306	43.0(38.0-50.0)	
BPSD (n=400)	知らない群	168	42.0(35.0-46.0)	<.001**
	知っている群	232	43.0(39.0-50.0)	
<b>認知症看護実践の自己評価</b>				
本人の視点を重視したケア (n=400)	中央値23未満	214	39.0(34.0-43.0)	<.001**
	中央値23以上	186	47.5(43.0-51.0)	
認知機能と本人に合わせた独自性のあるケア (n=400)	中央値25未満	236	39.0(34.3-44.0)	<.001**
	中央値25以上	164	48.0(43.0-52.0)	
起こりうる問題を予測した社会心理的アプローチを含めたケア (n=400)	中央値24未満	216	39.0(34.0-43.0)	<.001**
	中央値24以上	184	48.0(43.0-51.0)	
本人の意思や価値を尊重したケア (n=400)	中央値15未満	170	39.0(33.0-43.0)	<.001**
	中央値15以上	230	45.0(40.0-50.3)	
<b>看護師としての倫理的行動力</b>				
自律尊重 (n=400)	中央値4.3未満	194	39.0(34.0-44.0)	<.001**
	中央値4.3以上	206	46.0(40.0-51.0)	
公正 (n=400)	中央値4未満	185	41.0(36.0-47.0)	.028*
	中央値4以上	215	44.0(38.0-50.0)	
無危害善行 (n=400)	中央値4.5未満	172	39.0(34.0-44.0)	<.001**
	中央値4.5以上	228	45.5(39.3-51.0)	

Mann-WhitneyU 検定 P<.05\* P<.01\*\*

IQR : inter quartile range

日常性を維持させていくための工夫をする」2因子が生成された。

急性期病院における認知症のある高齢者の状況に関して、鈴木らは体調の変化を自分から伝えられないことが多く、症状が悪化することや、入院による環境の変化

より混乱や焦燥、興奮などが生じやすいと述べている<sup>25)</sup>。加えて、高齢者へのがん治療の侵襲は、薬物動態の変化、臓器機能、予備能の低下などが指摘されており<sup>26)</sup>、急性期病院で治療を受ける高齢がん患者は全身状態が不良な状況が予測できる。認知症高齢がん患者が自分のがん

表5 独立変数間の相関

N=379

影響要因	要因1	要因2	要因3	要因4	要因5	要因6	要因7	要因8	要因9	要因10	要因11	要因12	要因13	要因14
<b>基本属性</b>														
要因1：年齢	1													
要因2：看護師経験年数	.946**	1												
要因3：認知症高齢がん患者の看護経験年数	.218**	.341**	1											
要因4：認知症に関する勉強会・研修会参加	.314**	.330**	.202**	1										
<b>認知症に関する知識状況</b>														
要因5：パーソン・センタード・ケア	.208**	.156**	.091*	.354**	1									
要因6：中核症状	-.116**	-.179**	-.107**	.211**	.323**	1								
要因7：BPSD	-.011	-.142**	-.068	.233**	.445**	.610**	1							
<b>認知症看護実践の自己評価</b>														
要因8：本人の視点を重視したケア	.135**	.261**	.182**	.288**	.248**	.057	.122**	1						
要因9：認知機能と本人に合わせた独自性のあるケア	.194**	.254**	.174**	.282**	.173**	.103*	.142**	.608**	1					
要因10：起こりうる問題を予測した社会心理的アプローチを含めたケア	.129**	.202**	.166**	.229**	.172**	.067	.107*	.613**	.623**	1				
要因11：本人の意思や価値を尊重したケア	.157**	.182**	.131**	.216**	.149**	.043	.116*	.599**	.537**	.584**	1			
<b>看護師としての倫理的行動力</b>														
要因12：自律尊重	.147**	.169**	.122**	.196**	.202**	.136**	.196**	.492**	.416**	.444**	.479**	1		
要因13：公正	.157**	.159**	.021**	.085*	.178**	-.013	.102*	.285**	.179**	.280**	.343**	.366**	1	
要因14：無危害善行	.088*	.131**	.085*	.128**	.048	.057	-.010	.424**	.348**	.377**	.482**	.574**	.344**	1

\* $p < .05$  \*\* $p < .01$ 

の状態に対してマネジメントできない状況に対して注意を払うような項目が高い負荷量を示した。「患者が自分の状態の安全を管理できないところを配慮する」という因子は、このような高齢がん患者と認知症の状態を重ね合わせた支援としてみる事ができた。

また、認知症の人が認知症以外の疾患の目的で入院すると、治療のために規制される生活が理解できず興奮することが指摘されるように<sup>27)</sup>、特に、周術期アプローチでは術後せん妄への対策は主な課題であることが指摘されている。そのため、活動低下を防ぐためのケアとして、痛みなどの苦痛を予測し、ADLを低下させない先回りケアを行うことが提示されている<sup>28)</sup>。認知症高齢がん患者の日常生活を整えていくためのアプローチとして、見当識や疼痛、身体拘束など早期離床を目指し、「患者の日常性を維持させていくための工夫をする」という因子は急性期病院で治療を受ける認知症高齢がん患者に対する看護実践となる事が予測できた。

今回、関連要因として「看護師経験年数」「認知症高齢がん患者の看護経験年数」「認知症に関する勉強会・研修会参加」「認知症に関する知識状況」「認知症看護実践」「看護師としての倫理的行動力」が示された。これより、看護師経験年数だけでなく、認知症に関する知識と実践、倫理が認知症高齢がん患者に対する看護実践に影響する

ことが示された。先行文献では認知症高齢者のケアに関する臨床判断や実践において、認知症ケア経験年数や研修回数、知識が影響することが報告されており、経験と学習が実践に影響することが示されている<sup>29,30)</sup>。また、認知症高齢者に対するパーソン・センタード・ケアを目指した看護実践には、道徳的感受性が強く影響し、看護師への倫理教育の質の向上が重要であることが報告されている<sup>31)</sup>。本調査もこれらがん以外の認知症看護と同様の結果であった。認知症高齢がん患者に対する看護実践においてもその基盤となるのは認知症に対する知識である。そして看護師としての倫理を踏まえた上での実践であることが示された。たとえ急性期病院であっても今後は認知症を伴った高齢がん患者が増加することが推測される。認知症の知識や倫理感を高めるための研修等の充実が、急性期病院の認知症高齢がん患者のよりよい支援につながる事が示唆された。

## VII. 本研究の限界と実践への示唆

本研究では、1施設の看護職を対象としており、急性期病院の高齢がん患者の看護実践の実態全体を把握できてはいないため一般化には限界がある。引き続き、対象者数を増やして検討していく必要がある。

表6 急性期病院で治療を受ける認知症高齢がん患者に対する看護実践の関連要因の検討

要因	総点	
	標準偏回帰係数 $\beta$	p値
<b>基本属性</b>		
看護師経験年数 <sub>a</sub>	.173	.832
認知症高齢がん患者の看護経験年数 <sub>b</sub>	3.620	<.001**
認知症に関する勉強会・研修会参加 <sub>c</sub>	.508	.522
<b>認知症に関する知識状況</b>		
パーソン・センタード・ケア <sub>d</sub>	.432	.623
中核症状 <sub>d</sub>	1.950	.066
BPSD <sub>d</sub>	1.884	.048*
<b>認知症看護実践の自己評価</b>		
本人の視点を重視したケア <sub>e</sub>	1.836	.070
認知機能と本人に合わせた独自性のあるケア <sub>e</sub>	2.570	.009**
起りうる問題を予測した社会心理的アプローチを含めたケア <sub>e</sub>	4.051	<.001**
本人の意思や価値を尊重したケア <sub>e</sub>	.823	.397
<b>看護師としての倫理的行動力</b>		
自律尊重 <sub>f</sub>	.090	.923
公正 <sub>f</sub>	1.343	.081
無危害善行 <sub>f</sub>	2.239	.013*
	R	.641
	R <sup>2</sup>	.411**
	F 値	19.786**

強制投入法による重回帰分析 P<.05\* P<.01\*\*

- a : 「看護師経験年数(10年未満 ; 0, 10年以上 ; 1)」
- b : 「認知症高齢がん患者の看護経験年数(5年未満 ; 0, 5年以上 ; 1)」
- c : 「認知症に関する勉強会・研修会参加(無 ; 0, 有 ; 1)」
- d : 「認知症に関する知識状況(知らない群 ; 0, 知っている群 ; 1)」
- e : 「認知症看護実践の自己評価(中央値未満 ; 0, 中央値以上 ; 1)」
- f : 「看護師としての倫理的行動力(中央値未満 ; 0, 中央値以上 ; 1)」

## VIII. 結論

急性期病院で治療を受ける認知症高齢がん患者に対する看護実践の自己評価と影響要因を明らかにした結果、「患者が自分の状態の安全を管理できないところを配慮する」「患者の日常性を維持させていくための工夫をする」2因子が抽出され、その影響要因として「看護師経験年数」「認知症高齢がん患者の看護経験年数」「認知症に関する勉強会・研修会参加」, [認知症に関する知識状況], [認知症看護実践の自己評価], [看護師としての倫理的行動力] が示された。

## 文 献

- 1) 内閣府：高齢化の現状と将来像. 令和2年度版高齢社会白書

[https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2020/html/zenbun/sl1\\_1\\_1.html](https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2020/html/zenbun/sl1_1_1.html) (2022年3月20日検索)

- 2) 浅田隆, 泰羅雅登, 石合純夫, 清原裕 他：都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応. 総合研究報告書 厚生労働科学研究費補助金(認知症対策総合研究事業) H24Report\_Part1.pdf(tsukuba-psychiatry.com) (2022年3月20日検索)
- 3) 二宮利治, 清原裕, 小原知之, 米本孝二：日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究. 平成26年度厚生労働科学研究費補助金特別研究事業 201405037A0001.pdf (niph.go.jp) (2022年3月20日検索)
- 4) 国立がん研究センターがん情報サービス HP：最新がん統計  
[https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/)

- summary.html (2022年3月20日)
- 5) 厚生労働省：入院医療等の調査・評価分科会（令和3年度第3回）  
Microsoft Word - 01\_議事次第.docx (mhlw.go.jp)  
(2022年3月20日)
  - 6) 山下真理子, 小林敏子, 藤本直規：一般病院における認知症高齢者のBPSDとその対応 一般病院における現状と課題. 老年精神医学雑誌, 17(1) : 75-78, 2006
  - 7) 松尾香奈：一般病棟において看護師が体験した認知症高齢者への対応の困難さ. 日本赤十字看護大学紀要, 25 : 103-110, 2011
  - 8) 鈴木みずえ, 桑原弓枝, 吉村浩美：急性期病院の看護師が感じる認知症に関連した症状の対処困難感と看護介入の関連. 日本早期認知症学会誌, 6 : 52-57, 2013
  - 9) 小山尚美, 流石ゆり子, 渡邊裕子, 森田祐代 他：一般病棟で集中的な医療を要する認知症高齢者のケアにおける看護師の困難. 日本認知症ケア学会誌, 12(2) : 408-418, 2013
  - 10) 乙村優, 徳川早知子：一般病棟で認知症高齢者とかわる看護師の困難. 日本精神科看護学会誌, 54(3) : 114-118, 2011
  - 11) 小山尚美, 流石ゆり子, 渡邊裕子, 森田祐代：中規模病院の一般病棟で認知症高齢者のケアを行う看護師の困難. 老年看護学, 17(2) : 65-73, 2013
  - 12) 川村晴美, 三村洋美, 俵積田ゆかり：急性期病院で認知症高齢者をケアする看護師の困難. 昭和学術会誌, 80(6) : 491-498, 2020
  - 13) 吉武亜紀：一般病院において認知症高齢者をケアする看護師の困難感に関する文献検討. 川崎医療福祉学会誌, 26(2) : 274-283, 2017
  - 14) 森本恵り子, 平田弘美：急性期病棟における認知症高齢者看護に関する文献検討. 人間看護学研究, 17 : 77-86, 2019
  - 15) Yueh-Ying, Yang.: Exploring dementia care competence of nurses working in acute care settings. Journal of Clinical Nursing, 31(13-14) : 1972-1982, 2020
  - 16) 天木伸子, 百瀬由美子, 松岡広子：一般病院で入院治療する認知症高齢者への看護実践における認知症看護認定看護師の判断. 日本看護研究学会雑誌, 37(4) : 63-72, 2014
  - 17) 神谷美保, 鈴木みずえ：中小規模病院に勤務する看護職の認知症高齢者に対する看護実践と看護実践の卓越性の関係. 日本早期認知症学会誌, 14(1) : 46-54, 2021
  - 18) 小川朝生：認知症患者のがん診療. 癌と化学療法, 41(9) : 1051-1056, 2014
  - 19) 鈴木みずえ, 吉村浩美, 宗像倫子, 鈴木美恵子 他：急性期病院の認知障害高齢者に対するパーソン・センタード・ケアをめざした看護実践自己評価尺度の開発. 老年看護学, 20(2) : 36-46, 2016
  - 20) 大出順：看護師の倫理的行動尺度の高次因子分析モデルと階層的因子分析モデルの検討. 帝京科学大学紀要, 16 : 81-88, 2020
  - 21) 鈴木みずえ：急性期病院の看護師が実践する身体拘束の関連要因 看護師の自己評価調査を用いた分析. 日本老年医学会雑誌, 56(2) : 146-155, 2019
  - 22) 鈴木みずえ, Brooker, D., Bray, J., 澤木圭介 他：パーソン・センタード・ケアをめざした看護実践自己評価尺度による看護実践の英国と日本のWEB調査による比較. 日本老年医学会雑誌, 57 : 484-488, 2020
  - 23) 曾根真璃苗, 鈴木みずえ：医療療養病床における看護職のせん妄知識度合による看護実践の検討～せん妄知識高群と低群間での看護実践自己評価尺度(SSNP-PCC)の比較～. 日本早期認知症学会誌, 13(2) : 32-39, 2020
  - 24) 大出順：看護師の倫理的行動と組織風土がバーンアウトに与える影響の検討. 帝京科学大学紀要, 17 : 23-31, 2021
  - 25) 鈴木みずえ：急性期病院でのステップアップ認知症看護. 1版, 日本看護協会出版会, 東京, 2016, pp. 18
  - 26) 小川朝生：がん患者のこころを支える-各ライフステージの特徴を理解した支援に向けて-高齢者のがん診療における支援. ストレス科学, 36(1) : 44-53, 2021
  - 27) 高山成子：認知症の人の生活行動を支える看護. 1版, 医歯薬出版会, 東京, 2019, pp. 23
  - 28) 小川朝生, 田中登美：認知症 plus がん看護. 1版, 日本看護協会出版会, 東京, 2019, pp. 11, 60
  - 29) 中川孝子, 藤田あけみ, 西沢義子：認知症高齢者グループホームにおける「その人らしさを尊重したケア」の実態と影響要因. 弘前医学, 69(1-4) : 57-65,

2019

- 30) 後藤有紀：認知症病棟に勤務する熟練看護師が食事場面において患者に対して行う臨床判断と技術. 医療法人財団青溪会駒木野病院看護研究集録, 2 : 21-30, 2016
- 31) 前田優貴乃, 勝野とわ子：急性期病棟における認知障害高齢者に対するパーソン・センタード・ケアをめざした看護実践に関連する要因. 老年看護学, 25 (2) : 71-79, 2021

## *Self-evaluation of Nursing Practice for Elderly Cancer Patients with Dementia Receiving Treatment in Acute Care Hospitals and Factors Influencing It*

*Saki Sugimoto<sup>1)</sup>, Yoshie Imai<sup>2)</sup>, Isako Ueda<sup>3)</sup>, Kazuya Kondo<sup>2)</sup>, Tomoko Takagai<sup>3)</sup>, Naomi Hase<sup>1)</sup>, Takae Bando<sup>2)</sup>, Aki Takahashi<sup>2)</sup>, Yuta Inoue<sup>2)</sup>, Yuka Mori<sup>2)</sup>, Tomoka Sakamoto<sup>1)</sup>, and Megumi Kageyama<sup>4)</sup>*

<sup>1)</sup>*Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>2)</sup>*Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

<sup>3)</sup>*Tokushima Bunri University, Tokushima, Japan*

<sup>4)</sup>*Tokushima University Faculty of Medicine, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

The purpose of this study was to clarify the current status of nursing practice for elderly cancer patients with dementia receiving treatment in acute care hospitals and related factors. An anonymous, self-administered questionnaire survey was conducted from May to July 2021, involving 400 people with experience of providing nursing care for elderly cancer patients with dementia. Factor analysis identified <considering situations where patients have difficulty in managing their own safety> and <making arrangements to help patients maintain ordinariness> as factors of self-evaluation of nursing practice for elderly cancer patients with dementia receiving treatment in acute care hospitals. Such evaluation was influenced by <years of nursing experience>, <years of providing nursing care for elderly cancer patients with dementia>, <participation in study groups/training seminars on dementia>, <knowledge of dementia>, <status of nursing practice for dementia>, and <ethical behavior>.

Key words : elderly cancer patients with dementia, acute-phase hospitals, nursing care

---

**原 著**

---

## Process of parenting a child with retinoblastoma while guiding him or her toward disease acceptance

Yoshie Imai<sup>1)</sup>, Yoshie Murakami<sup>2)</sup>, Yuko Takeda<sup>3)</sup>, Yuko Kawasaki<sup>4)</sup>, Megumi Kishino<sup>1)</sup>, Yuka Mori<sup>1)</sup>, Megumi Kageyama<sup>5)</sup>, Tomoka Sakamoto<sup>6)</sup>, Takae Bando<sup>1)</sup>, and Kazuya Kondo<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

<sup>2)</sup>Toho University, Tokyo, Japan

<sup>3)</sup>Keio University, Tokyo, Japan

<sup>4)</sup>University of Hyogo, Hyogo, Japan

<sup>5)</sup>Tokushima University Faculty of Medicine, Tokushima, Japan

<sup>6)</sup>Tokushima University hospital, Tokushima, Japan

(Received : January27, 2023) (Accepted : March1, 2023)

### SUMMARY

Background :

Retinoblastoma (RB) occurs at a very young age. Since the disease is diagnosed at an early age, the family is responsible for the care of the child's disease acceptance.

Objective : This study aims to explore the parenting process of children with RB toward disease acceptance.

Methods : Parents of eleven children with RB living in Japan were interviewed, and the data were analyzed using the Modified Grounded Theory Approach of Kinoshita (M-GTA).

Results : There were twenty-one concepts representing the process of parenting a child with RB while guiding him or her toward disease acceptance, and nineteen of them were classified into ten categories based on semantic similarities. The two other concepts showed similar interpretability to categories. These categories and concepts were summarized into two core categories : "Helping the child develop a positive mindset to define the disease as a part of him/herself" and "Paving the way in advance for the child to live comfortably when his or her living space expands".

Conclusions : In a cyclical framework of parenting, consisting of two core categories described in Results, the parents coordinated these two approaches while maintaining balance by "Avoiding saying anything that does not need to be said" and established their process of parenting a child with RB while guiding him or her toward disease acceptance, according to their household situation. The results suggest the necessity of recognizing that in childhood-onset cancers, such as RB, and diseases involving genetic issues, problems tend to occur not only during the treatment period but also at the time of life events and providing support from a comprehensive perspective.

Key words : Experience, Family nursing, Genetic, Parenting, Retinoblastoma

## 1. INTRODUCTION

Retinoblastoma (RB) is known as the most intrusive intraocular cancer in children, with an incidence of approximately one in 15,000 globally<sup>1)</sup>. RB is a genetic disease, 75% of which has been reported to develop unilaterally and the remaining 25% being bilaterally<sup>2)</sup>. Specifically, 80-100% of bilateral RB and 10-15% of unilateral RB are considered heritable<sup>3)</sup>. Patients are treated by either enucleation or conservative treatment on the basis of multiple factors such as the size of the tumor, condition of the other eye, and systemic complications<sup>4,5)</sup>. In general, bilateral RB is often treated by enucleation of the eye affected more severely. The other less-affected eye is treated by conservative methods which specifically target the tumor<sup>6)</sup>. Prognosis of RB has best cure rates among childhood cancer with more than 95% and approximately 90% of them survive into adulthood. However, patients with bilateral RB are at a high risk of secondary cancer; the risk for secondary cancer increases with age, and 35.2% of patients with bilateral RB develop cancer within 40 years of the initial diagnosis<sup>7)</sup>. Since secondary cancer site is not specific, there is no effective screening strategy, and patients need to be monitored throughout their lifetime<sup>8)</sup>. Treatments for RB are often performed at specialized institutions where pediatric oncologists and ophthalmologists are engaging, which will require most patients to travel far from their residence for treatment. After treatment they have to receive local follow-up examinations to check whether recurrence and metastasis develops or not. Thus, after the treatment during early childhood, they tend to lose connection with specialized physicians and hospitals. These treatment patterns are also reflected in the limited number of studies focusing on the care and support of patients after the treatments. In fact, most of the studies involve inpatients during hospital admission and include topics such as nursing practice during chemotherapy and radiation therapy<sup>9,10)</sup>, nursing practice in perioperative care<sup>11)</sup> and enucleation<sup>12,13)</sup>, general nursing practice<sup>12)</sup>, and education in genetics<sup>14)</sup>.

As RB is a childhood-onset disease, parents need to make decisions on which treatments should be chosen immediately after the onset. Many of them tell their children with RB about the disease after several years to ensure that the children have mentally grown up. During this period, it is necessary for parents to teach the children how to live with their disease, which includes telling them about their disease, showing the method to appropriately handle their artificial eye/eyes, and addressing genetic issues because of limited connections with specialized physicians and medical institutions by that time. Currently it is not too much to say that peer support networks supported by families' associations mainly follow the families of children with RB. Under these situations it has been shown that parenting of patients too much burden their parents, which indicates the necessity of nursing in long-term family follow-up<sup>15,16)</sup>. Specifically, support systems specializing in RB are required because of high probability of secondary cancer in case of bilateral RB and transmission of mutation to the next generation even if a complete cure was achieved in childhood. By exploring the parenting process of children with RB in view of how their parents guide patients toward acceptance of intrusive disease during early childhood, it may be possible to make clear the current status of parenting and to develop frameworks for the above-mentioned support. This study aims to explore the parenting process of children with RB toward disease acceptance.

## 2. MATERIALS AND METHODS

### 2.1. Study design

This is a qualitative descriptive study using Kinoshita's Modified Grounded Theory Approach (M-GTA)<sup>17,18)</sup>. In the M-GTA, data-based analysis is conducted to generate a substantive theory. It is suitable for a region that is characterized by a process-like phenomenon of the participants within the limited range<sup>17,18)</sup>. The phenomenon that is clarified in this study is a series of processes for parenting of children with RB through their parent's guiding them toward acceptance of

disease. In addition, considering that the data were limited to children with RB who took parenting at home after hospitalized treatment, an analytical procedure with M-GTA was thought to be suitable for our study.

## 2. 2. Participants

Subjects were included in this study if they met the following inclusion criteria : parents whose children under the age of 20 with unilateral or bilateral RB that had told their children about the intrusive disease. Such subjects were excluded if their children were in unstable condition under the treatment, or if the parents were unable to understand the purpose of the study.

## 2. 3. Data collection

The researchers contacted parents who belonged to a family group for children with RB. Data were collected through individual semi-structured interviews from November 2013 to April 2018. The interviews were conducted at the participants' workplaces or homes. The interviews lasted 95 min on average, ranging from 65 to 165 min. A semi-structured interview guide with open-ended questions was used to facilitate reminding them of past events. Interviewers were nurses with long experience of having written qualitative research papers. The interview guide was developed based on previous research and was pilot-tested. The guide covered the following topics : parents' emotions, thoughts, and reasons why they think or perceive so in the process of parenting of their children with RB in view of how they guided their children toward acceptance of the disease. The interviews were audio-recorded and transcribed verbatim by the first researcher. Field notes were taken to supplement the recordings.

## 2. 4. Analysis

To analyze the data, we used the M-GTA<sup>18)</sup>, which is a tool for data analysis developed by Kinoshita in Japan based on the Glaser and Strauss<sup>19)</sup> grounded theory approach (GTA). In the analytical procedures of M-GTA, an analysis focus and analysis theme are established before data analysis. Kinoshita explained that 'an analysis focus and analysis theme were to indicate the direction that the person would clarify

by an analysis'<sup>17, 18)</sup>. We collected data based on the study theme and established and adjusted the analysis focus and theme while confirming all the collected data. Our study's analytic focus was how parents who had told their children about their disease bring up their children. The analytic theme was the process of parenting of children with RB in view of how they guide their children toward acceptance of the disease. In addition, Kinoshita explained that 'data collection would end when we reached saturation (i.e., there was no further concept, category, [or] relationship between categories to be added in the analysis process)' <sup>17, 18)</sup>. In our study, we judged that the data had achieved saturation when data collection from eleven participants was completed, and therefore, we ended data collection.

Data was analyzed by (a) carefully and repeatedly reading and interpreting the meaning of the data, focusing on that which is relevant to the analytical theme and analytical focus to generate concepts using the analysis worksheet. One worksheet was prepared per concept, including the definition of the generated concept and the specific examples. (b) Considering the cases with generated similar or opposing concepts, we generated the next concept while continuously comparing them. (c) The data collected from the viewpoint of generated concepts were confirmed. The data that were judged as specific examples of the generated concept were added to the field of specific examples on the analysis worksheet. (d) Confirmation of the relationship between the generated concepts and generated categories. (e) Concepts that were unclassifiable as categories based on semantic similarities were classified as concepts <sup>17, 18)</sup> with similar interpretability to categories. (f) The mutual relation among the categories was examined, and a relationship diagram and storyline were prepared. (g) Core categories were generated to summarize the multiple original categories. All the transcription, categories, and concepts were initially provided and analyzed in Japanese. We then translated them into English and discussed and verified the comprehensibility and accuracy of the translation with a native English-speaking researcher.

## 2. 5. Trustworthiness

We confirmed the accuracy of the data by having the members check whether the captured articulations matched what the informants intended. In addition, the actual situations investigated and the contexts surrounding them were described in detail. The first researcher conducted all the analyses and discussed the interpretation and completeness of the data with the second researcher, who was a specialist in cancer care. Furthermore, the cancer care specialists were continuously committed to peer review using the generation method of concept and categories, along with assessments of the adequacy and relationships between the categories.

## 2. 6. Ethical considerations

Ethics approval for the study was obtained through the ethics review board of the University of Tokushima (1735–4). Before the study, we informed each participant verbally and in writing about the study purpose and assured them of independence and confidentiality. We removed identifying characteristics of participants, and potential participants were assured that nonparticipation would not disadvantage them in any way and that they could stop the interview at any

time. If they decided to withdraw consent, they could do so. None of the participants chose to do this.

## 3. RESULTS

### 3. 1. Participant

As shown in Table 1, the participants were parents of eleven children with RB. Mainly mothers participated in the interviews, and their age was approximately 35 to 50. In many cases, the mother told the child about the disease when they were in kindergarten. Six of them were unilateral RB and five were bilateral, and a further five among them were recurrent. Nine children had undergone enucleation operations and were equipped with an artificial eye or eyes. By the time of the present study, all children had completed treatment for RB. Their past treatments other than enucleation were chemotherapy, photocoagulation, thermotherapy, and intravitreal injection.

### 3. 2. Core categories and categories

As shown in Table 2, twenty-one concepts were generate, and nineteen concepts were classified into eight categories based on semantic similarities. The remaining two concepts were regarded as independent

Table 1 Participant characteristics

Interviewees	Disclosed Time	Disclosure	Part	Recurrent	Artificial eye	Treatment	
A	Mother, Father	Kindergarten	Mother	Unilateral	×	○	Enucleation of eye, Chemotherapy
B	Mother	Primary School	Doctor	Bilateral	○	-	Radiotherapy, Photocoagulation
C	Mother	Kindergarten	Mother	Unilateral	×	○	Enucleation of eye
D	Mother	Kindergarten	Mother	Bilateral	×	○	Enucleation of eye, Radiotherapy, Photocoagulation, Thermotherapy
E	Mother	Kindergarten	Mother	Unilateral	×	○	Enucleation of eye
F	Mother	Kindergarten	Mother	Unilateral	○	-	Radiotherapy, Chemotherapy, Photocoagulation, Thermotherapy
G	Mother	Kindergarten	Mother, Father	Bilateral	○	○	Enucleation of eye, Radiotherapy, Intravitreal injection, Photocoagulation, Thermotherapy
H	Mother, Father	Primary School	Mother	Unilateral	×	○	Enucleation of eye
I	Father	Primary School	Father	Bilateral	○	○	Enucleation of eye, Thermotherapy
J	Mother	Kindergarten	Mother, Father	Bilateral	○	○	Enucleation of eye, Radiotherapy, Intravitreal injection, Photocoagulation
K	Mother	Kindergarten	Mother	Unilateral	×	○	Enucleation of eye

Table 2 Categories and concepts

Core categories	Categories	Concepts
Helping the child develop a positive mindset to define the disease as a part of him/herself	Explaining to the child that enucleation was the inevitable choice to save his or her life	Explaining that it was a life-threatening, critical situation
		Teaching that nothing is more important than life
	Telling the child about his or her eye condition as a part of daily life	Mentioning the child's eye in ordinary scenes of daily life
		Handling the child's artificial eye as part of his or her body
	Helping the child understand the disease in a natural manner according to his or her growth stage	Considering the possible genetic influences of the disease, as the child grows
		Considering its impact on siblings
	Letting the child take care of him/herself as much as possible	Believing that the child will realize
		Neither hiding anything from the child nor regarding him or her as different
	Telling the child about the disease for his or her own sake	Telling the truth when answering questions
		Explaining to the child until he or she fully understands
	Showing differences between the child and other children	
	Avoiding saying anything that does not need to be said	
Paving the way in advance for the child to live comfortably when his or her living space expands	Bearing the cross of having made the decision themselves	Feeling distressed and blaming oneself for not having given birth to a child with healthy eyes
		Only parents can protect their children
		Seeking knowledge to appropriately manage the child's disease for his or her benefit
	Facing the idea on impairment	
	Taking proactive actions for the child to lead his or her social life comfortably	Creating comfortable environments for children with visual impairment
		Helping the child become mentally prepared not to get hurt by others
	Using this experience to raise awareness of RB in society	
Telling the child to seek help when having difficulty in doing something by him/herself	Allowing the child to tell his or her parents even trivial matters	
	Creating an environment for the child to learn from his or her peer friends	

categories. These categories and concepts were summarized into two core categories. A relationship among these ten categories and two core categories is comprehensively illustrated in Figure 1.

### 3.2.1. Core categories ; "Helping the child develop a positive mindset to define the disease as a part of him/herself"

This core category explains that in the process of parenting of children with RB while they guide their children toward acceptance of the disease, the parents hoped that the children would accept their current situation as positively understanding their disease and conditions rather than negatively perceiving differences

from other children.

### 3.2.2. categories ; "Explaining to the child that enucleation was the inevitable choice to save his or her life"

This category consists of explaining that the disease was a life-threatening, critical situation and teaching them that nothing is more important than life. It also explains that the parents kept explaining to the children that their lives had been saved by sacrificing their eyes. Therefore, they did not need to feel ashamed of their visual impairment.

*I carefully explained to my child that he wouldn't have survived if his eye had not been removed, and his eye had been sacrificed for his precious life. (K)*

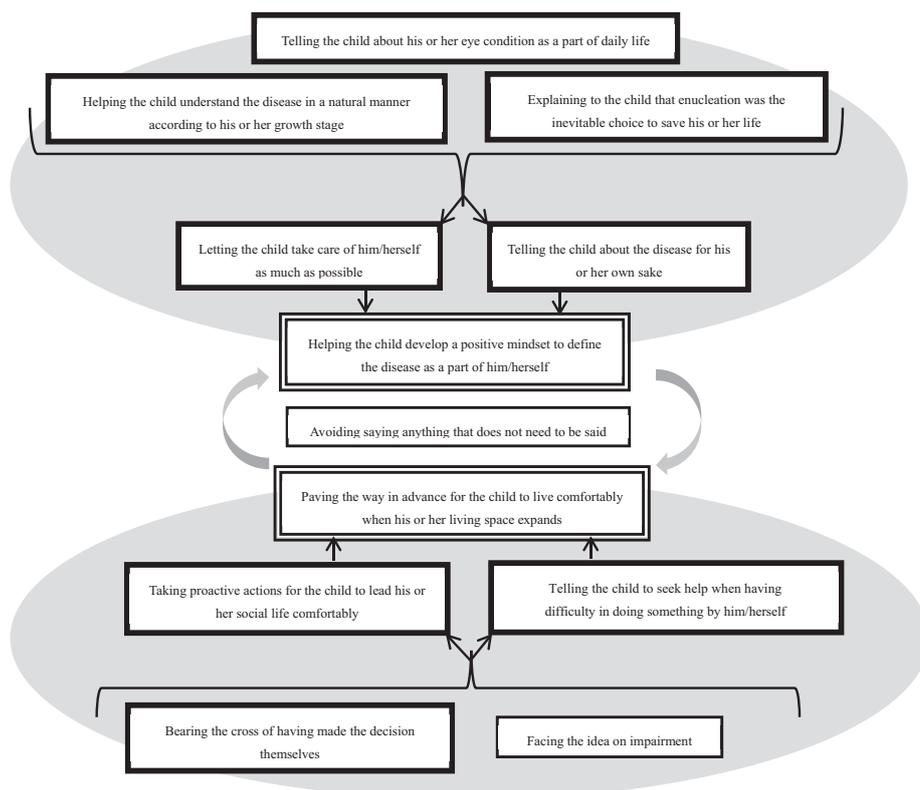


Figure Legend

▣ core categories, ■ categories, □ concepts with similar interpretability to categories, ← influencing direction, → circulating direction

Figure 1 Process of parenting a child with retinoblastoma while guiding him or her toward disease acceptance

3.2.3. categories ; “Telling the child about his or her eye condition as a part of daily life”

This category consists of mentioning the child’s eye in ordinary scenes of daily life and making them handle the child’s artificial eye as a part of his or her body. It explains that the parents guided the children toward the acceptance of their impaired eyes without a sense of resistance, making connections with everyday life activities.

*I have begun to wash his eye when we take a bath, considering that if he takes his eye out at another place, he might do the same at preschool. I hope he may learn to take his eye out only in the bathroom and never to do the same when he doesn’t take a bath. (A)*

3.2.4. categories ; “Helping the child understand the disease in a natural manner according to his or her growth stage”

This category consists of considering the possible genetic influences of the disease according to the child’s

growth and its impact on siblings. It explains that the parents helped the children understand the disease according to their growth stages considering the psychological influences given that RB is a hereditary disease and a form of cancer.

*I have been choosing topics according to the growth stage of my child. I have already told him that it is a bad thing. I pay attention to making sure that he understands what I tell him. When I found that he was too young to understand some topic, I decided to wait until he became old enough to understand it. (K)*

3.2.5. categories ; “Letting the child take care of him/herself as much as possible”

This category consists of believing that the child will realize and neither hiding anything from the child nor regarding him or her as different. It explains that the parents kept an appropriate distance from the children and watched over them believing in their strengths and tried to bring them out.

*I suppose that he will take care of himself. If he has a problem, he will say something to me. Therefore, I dare to leave it to him. (C)*

3.2.6. categories ; “Telling the child about the disease for his or her own sake”

This category consists of telling the truth when answering questions, explaining to the child until he or she fully understands, and showing differences between the child and other children. It shows the parents’ thoughts that it was their responsibility to help the child understand the disease for his or her own life and that they tried to face the child sincerely.

*For the sake of the child’s future and fulfilling my responsibility as a parent who made the decision to remove his eye, I think I should tell him why I made such a decision. (E)*

3.2.7. Core categories ; “Paving the way in advance for the child to live comfortably when his or her living space expands”

As the child grows, his or her living space will expand in parallel to kindergarten, elementary and junior high school, which means that children spend more time away from their parents, and need to take care of themselves. This core category explains that the parents took proactive actions for the children to lead their social lives without worrying about their disease while taking care of themselves.

3.2.8. categories ; “Bearing the cross of having made the decision themselves”

This category consists of feeling distressed and blaming themselves for not having given birth to the child with a healthy body, and seeking knowledge to manage the child’s disease appropriately for his or her benefit. It explains that even though the onset of the disease had occurred in early childhood, the parents continued to have a sense of guilt and felt responsible for making all treatment decisions for the children.

*I felt conflicted about making treatment decisions without consulting my child. I kept questioning myself, “Is this correct?” (G)*

3. 2. 9. categories ; “Facing the idea on impairment”

This category explains that as the parents were shocked when facing the fact of their children

becoming visually impaired, the parents realized that they had been prejudiced against impairment, and then they began to reflect their attitudes toward visual impairment and accepted the presence of such impairment in their children.

*To be honest, it took me a while to accept the fact that my child’s eye had been removed and that he had become visually impaired. It was not six months or a year. Actually, for the first couple of years, the thought that he was going to have an artificial eye for the rest of his life kept lingering somewhere in my mind, even though I tried to look cheerful. It was not easy for me to truly accept it, and I think it took me a while. (H)*

3.2.10. categories ; “Taking proactive actions for the child to lead his or her social life comfortably”

This category consists of creating comfortable environments for the child with visual impairment, helping the child become mentally prepared not to get hurt by others, and using this experience to raise awareness of RB in society. It explains that as anticipating difficulties in social life with visual impairment, the parents worked on the social environment in advance to create comfortable environments for the children to lead their daily lives.

*After all, I told the mothers around me about my child’s visual impairment first. If I clearly explained to other parents before they asked me about it, there would be no misunderstanding, I supposed. (A)*

3.2.11. categories ; “Telling the child to seek help when having difficulty in doing something by him/herself”

This category consists of allowing the child to tell his or her parents even trivial matters and creating an environment for the child to learn from his or her peer friends. It explains that the parents taught the children how to rely on the people around them, rather than keeping the disease-related problems to themselves, to prevent their loneliness.

*I said to my child, “You can seek help from your friends. If you tell them about your condition and ask them to help you, they will surely do so. You can also do the same with your teacher. All you need is to do this without feeling frustrated or ashamed of your difficulties. (B)*

### 3.2.12. categories ; “Avoiding saying anything that does not need to be said”

This concept helped keep the balance between “Helping the child develop a positive mindset to define the disease as part of him/herself” and “Paving the way in advance for the child to live comfortably when his or her living space expands”. It also created the uniqueness of each household based on the child’s condition, age, values, family structure, and regional characteristics.

*I thought, if I tell people that my child has cancer, they might be worried, so it would be better to avoid saying anything that doesn’t need to be said than causing unnecessary worries. (C)*

## 4. DISCUSSION

Based on the results, this section discusses the characteristics of the process of parenting a child with RB while guiding him or her toward disease acceptance.

### 4. 1. Process of parenting a child with RB while guiding him or her toward disease acceptance

Coordinating “Helping the child develop a positive mindset to define the disease as a part of him/herself” and “Paving the way in advance for the child to live comfortably when his or her living space expands” as a cyclical framework of parenting, while keeping balance by “Avoiding saying anything that does not need to be said”, the parents established their process of parenting a child with RB while guiding him or her toward disease acceptance according to their household situation.

“Helping the child develop a positive mindset to define the disease as a part of him/herself” indicates the necessity for patients with childhood cancers, which develop without subjective symptoms, to face their diseases as part of themselves. The process of facing one’s disease was also reported in a previous study examining the experiences of pediatric cancer patients, who tended to be unsatisfied with their current situation due to physical influences that remained even after treatment<sup>20)</sup>. Particularly, in

childhood-onset diseases, such as RB, parents make decisions, and treatments are performed based on them, as the patients are still very young. When these patients reach the age of reason, they have already returned to social life. Therefore, many of them grow up without understanding their diseases. In addition, in the case of eye diseases that others and patients themselves easily notice, the latter begins to wonder why they are different from others. Considering such difficulties, in the present study, the parents helped the children with RB accept their current situation as part of themselves and live their own lives with the disease. At the same time, as parents cannot protect their children forever, “Helping the child develop a positive mindset to define the disease as a part of him/herself” may be important for these patients to become able to take care of themselves when their social lives expand and establish the life task of establishing the ego as they grow up<sup>21)</sup>. Facing oneself as a person with a disease is also important to live independently and in his or her way both as a person and as a patient<sup>20)</sup>. This core category suggests that the parents attempted to prevent the children with RB from developing negative emotions by helping them accept their disease as part of themselves. Patients with RB as a hereditary disease also need to accept the possible future influences of the disease on the next generation and their current physical conditions due to their past cancer treatments. From a future perspective, the ability to manage one’s own body with concern is indispensable for accurately detecting and reporting secondary cancers that have occurred. In this respect, and to become able to take care of themselves, disease acceptance may be essential for children with RB. Some issues should be taught to these children at an early stage, as arrangements for them have been made based on their parents’ decisions thus far, and their eye disease influences their appearance. In contrast, other issues that are still difficult for them to understand, such as heredity, should be told to them according to their age. In the present study, the parents examined appropriate topics on the disease to convey to the children according to their growth stage. They waited

until the children became old enough while considering the necessity of continuously telling them about these issues and desiring to nurture their independence through parenting.

The other core category, "Paving the way in advance for the child to live comfortably when his or her living space expands", represents the parents' proactive actions to prevent the children from getting hurt in new social settings as their social lives expanded. It may have been based on the parents' desire to prevent further distress in the children, as they felt sorry and heavily responsible for these children, who had been suffering from RB, receiving treatment from early childhood, enduring inconvenient situations due to eye disease, compared with other children, and facing an increased risk of heredity.

Parents keep questioning whether what they are doing to their children is truly right and desire to be a good, full-fledged parent. Parenting is recognized as a matter of course and priority for everyone<sup>22)</sup>. Therefore, it is common to all the world that parents are regarded as responsible for the problems faced by their children, and parents tend to feel anxious and unsure about whether what they are doing is appropriate or hurting their children<sup>23,24)</sup>. The parents' concern over increased burdens on their children observed in the present study is not limited to RB but common to parenting cases. It may have arisen from the abovementioned parental responsibility as a characteristic of parenting.

Being concerned about their children, parents improve their parenting approaches, and they develop ideas for the early identification of abnormalities/illnesses and attentive care. For these reasons, worry is said to be the driving force for parenting<sup>25)</sup>. However, it has been reported that the parents of children with disabilities tend to be overburdened<sup>26)</sup>. Such burdens can be reduced by using highly specialized medical services. It has been reported that such services can be attained only through improving the quantity and quality of education among the healthcare professional team<sup>27)</sup>. Continuous support may be essential for these parents to make the most of their inherent parenting

abilities without an excessive feeling of guilt or anxiety. "Helping the child develop a positive mindset to define the disease as a part of him/herself" as an approach to promote disease acceptance and independence in the children and "Paving the way in advance for the child to live comfortably when his or her living space expands" representing the parents' proactive actions to protect the children seem to be contrary to each other. However, it was important for the parents to coordinate these to help the children accept themselves on a step-by-step basis, and the cyclic framework consisting of the two approaches was indispensable for the parents to support the children to live with the disease from early childhood. The parents controlled such circulation by "Avoiding saying anything that does not need to be said". When considering the children's levels of understanding RB as a hereditary disease, in addition to their status of disease acceptance, the parents needed to consider appropriate topics for them according to their growth stage. Therefore, they coordinated the two approaches according to the children's growth status, and such coordination may have been a background factor in the parenting differences among households of children with RB. Kujiraoka<sup>28)</sup> examined parents' independence from the perspective of parent-child relationships and noted that closed independence and open independence interact, maintaining an ambiguous, inseparable relationship. According to him, parents coordinate two parenting approaches: one based on closed independence, where parents regard themselves as responsible for actions and make parental decisions, and the other based on open independence, where parents recognize children's independence and keep their parent-child relationships in balance. This may be similar to the cyclic framework of parenting, consisting of "Helping the child develop a positive mindset to define the disease as a part of him/herself" and "Paving the way in advance for the child to live comfortably when his or her living space expands" observed in the present study.

#### 4. 2. Implementations for practice

The core category "Paving the way in advance for the child to live comfortably when his or her living

space expands” suggests that helping children with RB expand their social lives at the time of life events is an effective intervention approach. Specifically, as there are various issues related to this disease, such as cancer, artificial eye/eyes, and heredity, parents need to tell the children about their disease once and at various times, according to their age. Therefore, it may be important to provide information for these parents, such as the children’s learning ability levels and understanding at each developmental stage. Moreover, “Paving the way in advance for the child to live comfortably when his or her living space expands” indicates the necessity of considering anxiety and a sense of guilt in parents as a background factor.

More importantly, in RB as a childhood-onset disease involving issues related to heredity, nurses themselves should recognize that problems tend to occur at the timing of life events and provide support from a comprehensive perspective, rather than focusing only on the treatment period.

## 5. Limitations of the study

More extensive RB research should be collected to generalize the results. Additional data collected during each period based on the children’s age will also be required to examine changes according to growth stage, as the parents’ approaches also changed with the children’s growth in the study. In addition, the influence of being heredity or not should be taken into account in the future.

## 6. Conclusion

By analyzing the process of parenting a child with RB while guiding him or her toward disease acceptance, twenty-one concepts were created, and nineteen concepts were classified into ten categories based on semantic similarities. The two other concepts showed similar interpretability to categories. These categories and concepts were summarized into two core categories : “Helping the child develop a positive mindset to define the disease as a part of him/herself”

and “Paving the way in advance for the child to live comfortably when his or her living space expands”. These two core categories constituted a cyclical framework of parenting, where the parents coordinated these two approaches while keeping balance by, “Avoiding saying anything that does not need to be said” and established their process of parenting a child with RB while guiding him or her toward disease acceptance, according to their household situation. The results suggest the necessity of recognizing that in childhood-onset cancers, such as RB, and diseases involving genetic issues, problems tend to occur not only during the treatment period but also at the time of life events and providing support from a comprehensive perspective.

The researchers confirm that there is no conflict of interest related to the manuscript.

## References

- 1) Isabelle, A., Livia, L. R., Marion, G. V., Hervé, Brisse., *et al.*: Retinoblastoma. Orphanet J Rare Dis., **1**(31) : 2006 doi : 10.1186/1750-1172-1-31
- 2) Servodidio, C. A., Abramson, D. H., Romanella, A. : Retinoblastoma. Cancer Nursing., **14**(3) : 117-123, 1991
- 3) AlAli, A., Kletke, S., Gallie, B., Lam, W. C. : Retinoblastoma for pediatric ophthalmologists. Asia-Pacific journal of ophthalmology (Philadelphia, Pa.), **7**(3) : 160-8, 2018 doi : 10.22608/APO.201870
- 4) Suzuki, S.: White pupil and retinoblastoma. The Japanese journal of Child Nursing., **31**(13) : 1740-1745, 2008 [in Japanese]
- 5) Leclerc, R., Olin, J. : An Overview of Retinoblastoma and Enucleation in Pediatric Patients. AORN J., **111**(1) : 69-79, 2020 doi : 10.1002/aorn.12896
- 6) Suzuki, S., Kaneko, A. : Management of intraocular retinoblastoma and ocular prognosis. Int J Clin Oncol., **9**(1) : 1-6, 2004 doi : 10.1007/s10147-003-0366-0
- 7) Temming, P., Arendt, M., Viehmann, A., Eisele, L., *et al.*: Incidence of second cancers after

- radiotherapy and systemic chemotherapy in heritable retinoblastoma survivors : A report from the German reference center. *Pediatr Blood Cancer.*, **64**(1) : 71-80, 2017 doi : 10.1002/pbc.26193
- 8) Kamihara, J., Bourdeaut, F., Foulkes, D. W., Molenaar, J. J., *et al.*: Retinoblastoma and Neuroblastoma Predisposition and Surveillance. *Clin Cancer Res.*, **23**(13) : e98-e106, 2017 doi : 10.1158/1078-0432.CCR-17-0652
  - 9) Davis, M. E., Guarini, E., Eibeler, L., Salvaggio, K. A.: Ophthalmic Artery Chemosurgery : A Nursing Perspective. *Asia Pac J Oncol Nurs.*, **4**(3) : 205-208, 2017 doi : 10.4103/2347-5625.207737
  - 10) Servodidio, C. A., Abramson, D. H.: Acute and long-term effects of radiation therapy to the eye in children. *Cancer Nursing.*, **16**(5) : 371-381, 1993
  - 11) Leclerc, R., Olin, J.: An overview of retinoblastoma and enucleation in pediatric patients. *AORN Journal.*, **111**(1) : 69-79, 2020 doi.org/10.1002/aorn.12896
  - 12) Brady, G.: Retinoblastoma : care and support of the pediatric patient and family. *Insight.*, **28**(3) : 67-9, 2003
  - 13) Hamama-Raz, Y., Rot, I., Buchbinder, E.: The coping experience of parents of a child with retinoblastoma-malignant eye cancer. *Journal of Psychosocial Oncology.*, **30**(1) : 21-40, 2012 doi : 10.1080/07347332.2011.633977
  - 14) Servodidio, C. A., Abramson, D. H.: Genetic teaching for the retinoblastoma patient. *Insight.*, **19**(4) : 20-23, 1994
  - 15) Nagayoshi, M., Hirose, Y.: Literature review of nursing for infants with retinoblastoma and their families in english literature. *Japanese Journal of Research in Family Nursing.*, **20**(2) : 125-135, 2015 [in Japanese]
  - 16) Willard, V. W., Qaddoumi, I., Zhang, H., Huang, L., *et al.*: A longitudinal investigation of parenting stress in caregivers of children with retinoblastoma. *Pediatric Blood & Cancer.*, **64**(4) : 1-7, 2017 doi : 10.1002/pbc.26279
  - 17) Kinoshita, Y.: Live lecture of M-GTA- based practical qualitative study method ; All about Modified Grounded Theory Approach, 1st ed, Koubundo Publishers Inc, Tokyo, 2007 [in Japanese]
  - 18) Kinoshita, Y.: Practical Grounded theory approach ; invitation to a qualitative study, 1st ed, Koubundo Publishers Inc, Tokyo, 2003 [in Japanese]
  - 19) Glaser, B. G., Strauss, A. L.: The discovery of grounded theory ; strategies for qualitative research, 1st ed, Aldine Publishing Company, New York, NY, 1967
  - 20) Miyagishima, K., Omi, S., Takahashi, Y.: The self-reflection process on having a disease among survivors of childhood cancer : A focus on adapting to life with disease physically and psychologically through their lives from adolescence to adulthood. *Journal of Japan Society of Nursing Research.*, **40**(5) : 747-757, 2017 doi.org/10.15065/jjsnr.20170405006 [in Japanese]
  - 21) Erikson, E. H., Erikson, J. M.: The life cycle completed, 1st ed, W. W. Norton & Company, New York, 1997
  - 22) Tsudome, H.: Parent-child relationship, 11th ed, Fukumura Shuppan Inc, Tokyo, 1954, pp. 52, 260 [in Japanese]
  - 23) Kashiwagi, K.: Social and family psychology, 1st ed, Minerva Shobo Inc, Kyoto, 1999, pp. 138, 151 [in Japanese]
  - 24) Crettenden, A.: 'Time to care' : Relationship between time spent caring for pre-school children with developmental delays and psychological, social and physical well-being of parents. *Adelaide Research & Scholarship.*, 2008 <https://hdl.handle.net/2440/50513>
  - 25) Mouri, T.: From the paediatrician's desk, 1st ed, Tikuma Shobo Inc, Tokyo, 1975, pp. 177, 219 [in Japanese]
  - 26) Damhnat, M. C., Rosalind, B., Tania, W.: The daily patterns of time use for parents of children with complex needs : a systematic review. *Review J Child Health Care.*, **16**(1) : 26-52, 2012 doi : 10.1177/1367493511420186. Epub 2012 Feb 3
  - 27) Lennox, N., Diggins, J.: Medical education and intellectual disability : a survey of Australian

medical schools. *Journal of Intellectual & Developmental Disability*, **24**(4) : 333-340, 1999 doi.org/10.1080/13668259900034091

28) Kujiraoka, T. : *Understanding people*, 7th ed, Minerva Shobo Inc, Kyoto, 2006, pp. 9-110 [in Japanese]

## 原 著

### コロナ禍における腹腔鏡シミュレーターを用いた医学教育への取り組み

河北 貴子, 加藤 剛志, 門田 友里, 白河 綾, 木内 理世,  
吉田 加奈子, 岩佐 武

徳島大学産科婦人科学教室

(令和5年3月8日受付) (令和5年3月23日受理)

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の流行により医学生の臨床実習は大きく変化し, 院内での実習が制限されることとなった。少しでも学生実習を有意義なものにするために腹腔鏡シミュレーターによる医学教育を導入した。本実習の有用性について学生のアンケートを行い, 理解度の評価や今後の課題について検討した。院内実習が可能であった学生に腹腔鏡シミュレーター (Lap Mentor™) を用いた実習を導入し, 実習後に腹腔鏡手術の知識, 手術手順, 手技の上達, 骨盤内の解剖の理解度, 産婦人科手術に興味を持てるようになったか, 腹腔鏡実習で何が良かったかなどの項目についてアンケート調査を行った。腹腔鏡手術の知識については理解が深まったが100%であった。手術手順について理解できたは91%, 手技の上達は91%, 骨盤内の解剖の理解度は97%などであった。Lap Mentor™での実習は, 骨盤内画像を見ながら手術手技を経験することが可能であり, 手術や産婦人科に興味を持たせる手段として有用であった。

近年, COVID-19の流行によりわれわれの生活スタイルは大きく変化した。教育の現場でも多くがオンライン授業となり, 動画を含めたさまざまな教材が導入されるようになった。座学においては, オンライン授業の導入もスムーズではあったが, 臨床実習への応用においては困難な面も多い。外科系診療科において術野での体験は, 実際の解剖を目にする場であり, その後の診療選択にも大きく貢献するが, 地域の感染状況によっては術野に入る事が制限され, 院内での実習が制限されることとなった。そのような状況において少しでも学生に実体験として腹腔鏡手術に触れ, 実習を有意義なものにするために, 2021年度は腹腔鏡シミュレーターによる医学教

育を導入した。当院では5年時に約6名の学生が産婦人科にローテイトで実習に来る。実習の際に, 腹腔鏡トレーニングボックス, Lap Mentor™を用いた手術手技の実習を取り入れた。本実習の有用性について学生のアンケートを行い, 理解度や満足度について評価した。

#### 方 法

2021年1月から2021年12月まで腹腔鏡トレーニングを行った学生を対象とした。実習数日前にシミュレーターを用いて腹腔鏡下付属器摘出術を行うので, 術式を勉強してもらうように指導した。1グループ6名の班で, 2人は腹腔鏡シミュレーター (Lap Mentor™) を用いての両側付属器摘出術を行い, 残りの4名はドライボックスにて訓練を行った (図1)。Lap Mentor™での訓練者は30分ごとに交代した。ドライボックスでは, ① 容器にあるおはじきを別の容器に移す手技 ② ハサミ鉗子で下の布を傷つけないように不織布を円に切る。③ 縫合練習。を順に行った。Lap Mentor™での訓練とドライボックスの訓練を交代しながら行い, 全員が全訓練を体験した。実習終了後に学生全員に Google Forms を用いてアンケート調査を行った。アンケートは, 腹腔鏡手術の知識, 手術手順, 手技の上達, 骨盤内の解剖の理解度, 産婦人科手術に興味を持てるようになったかについてを3件法 (はい, どちらともいえない, いいえ) で, 腹腔鏡実習で何が良かったか, 要望の項目についてを自由回答形式で後日入力してもらい回収した。回収率は97.14%であった。

#### 結 果

腹腔鏡手術の知識については理解が深まったと回答し

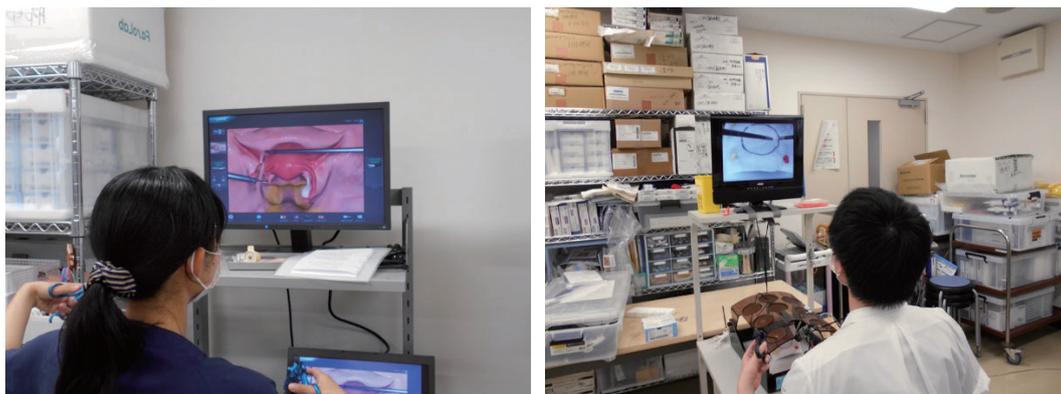


図1 実習風景  
Lap Mentor™での附属器摘出術プログラムの実習風景とトレーニングボックスで円を切除している様子

た学生が100%であった。手術手順について理解できたと回答した学生は91%と高評価であった。手技については2時間の実習で91%が上達したと回答した。続いて骨盤内の解剖の理解度は97%であり、解剖学の知識の復習においても有用であると考えられた。産婦人科手術に興味を持てるようになった97%と高評価であった(図2)。腹腔鏡実習で何が良かったかは、Lap Mentor™での手術体験が59%と最も多い結果となった。Lap Mentor™の良かった点としては、「解剖構造が立体的に体感として理解できたのでイメージがしやすかった。」「リアルな解剖を学べた。」「体内での鉗子の動きの制限を体感することができた点。」「実際に出血点などを確認できた点。」「奥行き等の難しさもよくわかった。」というものであった。続いて、高評価だったのは、縫合実習であり、良かった点としては、「縫合のコツを教えていただき、大変有意義だった。」「少しずつ難しい手技に進んでいったので、上達を実感できたことが良かった。」というものであった。その他にも「1人1台ずつシミュレーターが与えられ、練習できたこと。」「器具の挿入箇所が固定されているので、想像の10倍くらい腹腔鏡手術の手技が難しいことがわかった。」「みている分には簡単だがやってみると全くできないことに気づけた。」といった腹腔鏡実習全般に関する意見があった(表1)。要望として多かったのは、「実習のはじめに、今日の到達目標(何をしたらノルマクリアかの説明)と先生のお手本を見せて欲しい。」「卵巣摘出は最初に先生の手本を見せて欲しかった。」というものであった(表2)。

## 考 察

COVID-19感染症の流行により、教育の現場では多くがオンライン授業となり、座学においては一定の補完効果が得られている。一方で、医学教育で重要なウエイトを占める臨床実習においては、オンラインによる擬似体験では実習として不十分な面も多い。特に外科系診療科において、実際に手術スタッフとして術野に入ることは、動画視聴や書籍による座学に替えがたい経験であり、その後の診療選択にも大きく貢献する。COVID-19感染症対策として病院実習が制限されるなかで、少しでも手術参加に近い経験が得られるよう、Lap Mentor™による実習を導入した。Lap Mentor™は、3DSYSTEMS-SIMBIONIX社の腹腔鏡手術トレーニングシミュレーターであり、2本のインストゥルメントハンドルとカメラを使用して、バーチャル空間でさまざまな術式を実際に進行するものである。インストゥルメントハンドルはさまざまな鉗子やエネルギーデバイスを選択することができ、実際の手術に近いシミュレーションが可能である。今回は学生向けであることから、比較的難易度の低い附属器摘出術でトレーニングを行った。また、学生であることを考慮し、ドライボックスによる腹腔鏡手術の基礎トレーニングと合わせて行った。

今回のアンケート結果では、Lap Mentor™での手術シミュレーションは非常に高い満足感を得ていたことがわかった。自由記載の回答をみると、術者を疑似体験したことで、腹腔鏡手術独特の空間認識や動作の制約を体感できたことを利点として挙げている意見が多かった。これは従前の術野参加による手術実習では得られない経

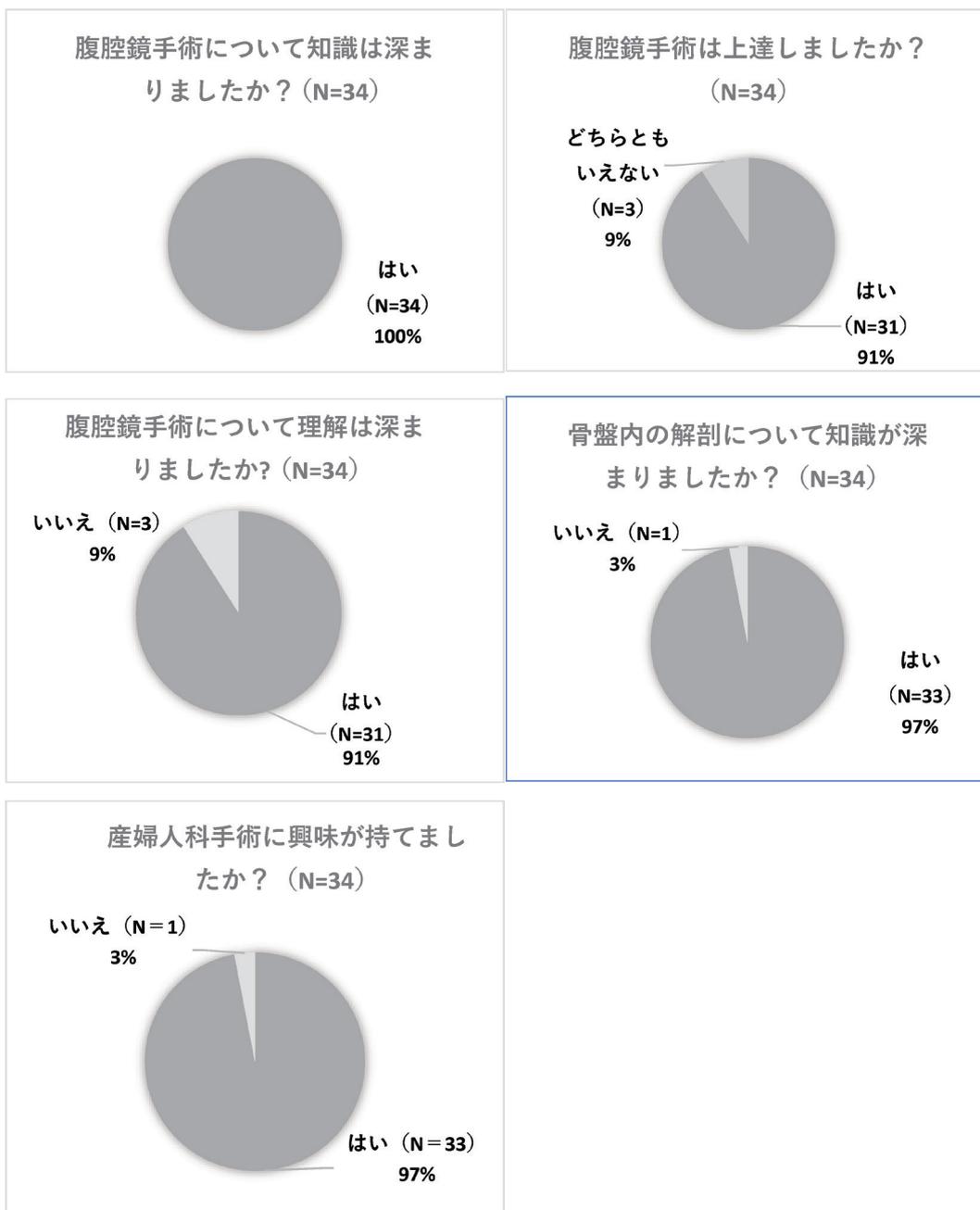


図2 アンケート結果

験であり、コロナ禍後の通常実習でも継続を検討する価値があると思われた。また、基礎トレーニングによる縫合実習を良かった点として挙げている学生も多く、見学ではなく実際に手を動かす実習が特にコロナ禍による制限環境下では新鮮であったものと推測される。骨盤内解剖の理解が深まったとする回答が多く、これらの実習では基礎知識の理解を深めた可能性がある。ただし、アン

ケートの回答を根拠としており、実習が本当に知識を深め記憶に残ったか否かは客観的評価を待たなければならない。

今回の腹腔鏡シミュレーターを用いた実習により、コロナ禍による制限の中でも、臨床現場を疑似体験できるよう配慮した。これにより臨床実習として腹腔鏡手術や解剖の理解が深まることで、満足感を得てもらうことを

表1 本実習で良かった点

腹腔鏡実習で何が一番良かったですか？
1人1台ずつシミュレーターが与えられ、練習できたこと
両側付属器摘出術のシミュレーション
付属器摘出のシミュレーターです
解剖構造が立体的に体感として理解できたのでイメージがしやすかったです
リアルな解剖を学べた
実際に出血点などを確認できた点
シミュレーターで行う付属器摘出術
シミュレーターで実際に手術を体験できて理解が深まりました
シミュレーターを実際に操作することで、体内での鉗子の動きの制限を体感することができた点
シミュレーターを用いて、実際に付属器摘出術ができたこと
ラパロのシミュレーター
シミュレーター
シミュレーターにて、模擬的に付属器摘出術を体験できたこと
シミュレーター
すぐリアリティのある機械で、奥行き等の難しさもよくわかった
シミュレーター
シミュレーター
少しずつ難しい手技に進んでいったので、上達を実感できたことが良かったです
縫合
腹腔鏡下の縫合
器具の挿入箇所が固定されているので、想像の10倍くらい腹腔鏡手術の手技が難しいことがわかった
腹腔鏡手術の難しさや面白さを、実際に体験して感じる事ができたところ
みてる分には簡単だがやってみると全くできない、先生の普段の手技の凄さに気づけた
モデル実習
縫合実習
縫合のコツを教えていただき、大変有意義な時間を過ごすことができました
腹腔鏡下縫合結紮

表2 今後の要望

要望
実習のはじめに、今日の到達目標（何をしたらノルマクリアかの説明）と先生のお手本を見せて頂ける時間があればより嬉しいです。
卵巣摘出は最初先生のお手本を見せて欲しかったです。

目的とした。コロナ禍で実習に制限がかかる状態であったが、手術体験を通して皆で楽しく実習している印象であった。産婦人科実習全体を通して腹腔鏡実習は満足度が高い実習評価であった。また、婦人科への興味を持ってもらうことも重要な目的であった。以前の報告においてもトレーニングボックスを使用した試みは、産婦人科への興味を持ってもらう一助になると述べている<sup>1,2)</sup>。本調査のアンケート結果からも腹腔鏡トレーニングボックスを用いた実習、Lap Mentor™を使用した実習は、医学部生にとって産婦人科ないしは内視鏡手術

への興味を持ってもらう一助になると考えられた。

Lap Mentor™を用いた練習は、実際の外科手術者の技術向上に役立つことが報告されている<sup>3,4)</sup>。また、VRトレーナーで術前の短い「ウォームアップ」を行うだけでも、外科医のパフォーマンスが向上することが示されている<sup>3)</sup>。これらの報告からもわかるようにLap Mentor™での練習は、実際の手術時と近いものを体験することが可能であると考えられる。Lap Mentor™での実習は、骨盤内画像を見ながら手術手技を経験することが可能であり、骨盤内の解剖の理解度を高めることが

できる。学生は臍部のカメラから骨盤内を観察した際の解剖と、教科書で学んだ解剖が一致しておらず、まず見る角度からの解剖について学ぶ機会となった。学生の中には、附属器摘出時に尿管損傷を起こし、実体験として尿管の走行の理解をすることが可能となった。

今回は術野に入ることを制限された学生を中心に同取り組みを行ったが、学内施設に入れず自宅学習となった学生達もいた。このような遠隔実習となった際には、動画による教育を行った。以前に斎藤らは30分程度の手術動画は医学教育において解剖の知識整理や手術実習の学びの促進に有用であると報告している<sup>5)</sup>。ただし、一方のみでの動画教材で学習意欲を向上させるのは難しいかもしれない。また、ある程度手術するようになってから、手術動画を見ると理解を深めることが可能であるが、手術自体を体験していない学生においては、動画だけで理解するのは困難である。Schmittらによると、腹腔鏡の動画を見るだけでも技術向上ははかれるが、Lap Mentor™での実体験はより技術向上に影響を与えると報告している<sup>6)</sup>。このようにLap Mentor™での体験は、動画とともに手術前の事前学習に有用と思われる。一方で先に述べたように実際に手術スタッフとして術野に入り、手術時のチームワークやリアルな体験は、動画視聴や書籍による座学に替えがたい経験である。

ポストコロナ禍においては、シミュレーターと動画を組み合わせて、手術手順や解剖を確認してから術野に参加するというように、事前実習と手術研修を組み合わせることでより理解を深める手段になると考えられる。

術野に入ることができない状況においても手術や産婦人科に興味を持たせる手段として、腹腔鏡実習は有用であった。要望を基に今後の実習を改善していく予定である。

## 謝 辞

本実習に関しご協力いただいた医学教育開発センター

の皆様にご挨拶いたします。

## 利益相反の開示

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はありません。

## 文 献

- 1) 寺田幸弘, 八重樫伸生, 結城広光, 立花真仁 他: 産婦人科医学教育における腹腔鏡トレーニングボックスの導入の経験. 日本産科婦人科内視鏡学会雑誌, 24: 345-348, 2008
- 2) 鈴木彩子, 小谷泰史, 山本貴子, 藤島理沙 他: 腹腔鏡トレーニングボックスを用いた医学教育実習の導入と経験. 近畿大医誌, 42: 105-108, 2017
- 3) S. M. Lucas., I. S. Zeltser., K. Bensalah., A. Tuncel., *et al.*: Training on a virtual reality laparoscopic simulator improves performance of an unfamiliar live laparoscopic procedure. The Journal of Urology., 180: 2588-2591, 2008
- 4) S. Ganai., J. A. Donroe., M. R. St. Louis., G. M. Lewis., *et al.*: Virtual-reality training improves angled telescope skills in novice laparoscopists. The American Journal of Surgery., 193: 260-265, 2007
- 5) 斎藤和毅, 衣斐凜子, 小野瀬萌子, 大野晴子 他: 腹腔鏡動画をを用いた医学教育の有用性. 日本産科婦人科内視鏡学会雑誌, 37: 37-42, 2021
- 6) Schmitt, F., Mariani, A., Eyssartier, E., Granry J. C., *et al.*: Learning Laparoscopic Skills: Observation or Practice? J Laparoendosc Adv Surg Tech A., 28: 89-94, 2018

## *Approach to medical education using laparoscopic simulator in covid-19 pandemic*

*Takako Kawakita, Takeshi Kato, Yuri Kadota, Aya Shirakawa, Riyo Kinouchi, Kanako Yoshida, and Takeshi Iwasa*

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

### SUMMARY

The COVID-19 pandemic has profoundly changed medical student clinical practice and limited hospital clinical practice. In order to make student training more meaningful, we have introduced medical education using a laparoscopic simulator. We conducted a student questionnaire on the usefulness of this training and evaluated the degree of understanding. For students who were able to practice at the hospital, they practiced using a laparoscopic simulator (Lap Mentor™). A questionnaire survey was conducted on the presence or absence of interest in surgery. Student understanding of laparoscopic surgery improved 100%. 91% understood the surgical procedure, 91% improved technique and 97% understood pelvic anatomy. In the training at Lap Mentor™, medical students were able to experience surgery while viewing images of the inside of the pelvis, which served as a means to increase their interest in surgery and obstetrics and gynecology.

Key words : COVID-19, medical education, laparoscopy, simulator

## 症例報告

### 術前に甲状腺癌リンパ節転移との鑑別が困難であった頸部神経鞘腫の1例

倉石佳奈, 監崎孝一郎, 藤本啓介, 久保尊子, 澤田 徹,  
法村尚子, 三浦一真

高松赤十字病院胸部・乳腺外科

(令和4年5月31日受付) (令和5年4月10日受理)

症例は60歳代女性。7年前より徐々に増大する右頸部腫瘍と右甲状腺腫瘍を認めた。画像検査所見から甲状腺癌+頸部リンパ節転移の可能性が否定できなかったため、確定診断と根治治療を目的に、甲状腺右葉切除術+右頸部腫瘍切除術+D1uniを施行した。右甲状腺腫瘍はfollicular adenoma, 頸部腫瘍は神経鞘腫と診断された。

神経鞘腫は神経鞘の Schwann 細胞から発生する良性腫瘍で、頭頸部全体に発生頻度が高く、25~45%が頭頸部に発生する。迷走神経、腕神経叢、交感神経の刺激症状を呈することが特徴であるが、本症例のように無痛性の頸部腫瘍のみを呈する例も多い。穿刺吸引細胞診で診断できる症例もあるが、十分な検体が得られないことも多く、術前に診断される症例は約半数である。

前頸部腫瘍の鑑別診断は悪性リンパ腫、悪性腫瘍の頸部リンパ節転移、顎下腺腫瘍、結核性リンパ節転移などが挙げられる。本症例では、甲状腺癌の頸部リンパ節転移が鑑別に挙げられたが、組織学的検査では甲状腺、頸部腫瘍ともに悪性腫瘍は検出されず、甲状腺濾胞腺腫と頸部神経鞘腫が独立して発生した症例と考えられた。

頸部神経鞘腫と甲状腺腫瘍を合併し、術前に甲状腺癌リンパ節転移を疑われた症例を経験したため報告する。

はじめに

神経鞘腫は神経鞘中の Schwann 細胞から発生する良性腫瘍で、頭頸部全域に発生頻度が高く、25~45%が頭頸部に生じるとされる。頸部神経鞘腫では迷走神経や腕神経叢、交感神経の刺激症状が特徴的であるが、無痛性の頸部腫瘍のみを主訴として受診する例も多い。穿刺吸引細胞診で診断可能なこともあるが十分な検体が得られないことも多く、術前に診断されるのは約半数とされる。前頸部腫瘍の鑑別診断は悪性リンパ腫、悪性腫瘍の頸部リンパ節転移、顎下腺腫瘍、結核性リンパ節転移などが挙げられる。頸部神経鞘腫と甲状腺腫瘍を合併し、術前に甲状腺癌リンパ節転移を疑われた症例を経験したため報告する。

症例：60歳代 女性

主訴：右頸部腫瘍

現病歴：7年前より右頸部腫瘍を自覚し、徐々に増大したため前医を受診。画像検査所見から甲状腺癌の頸部リンパ節転移を疑われ当科紹介受診となった。

既往歴：虫垂炎（12歳）

家族歴：特記事項なし

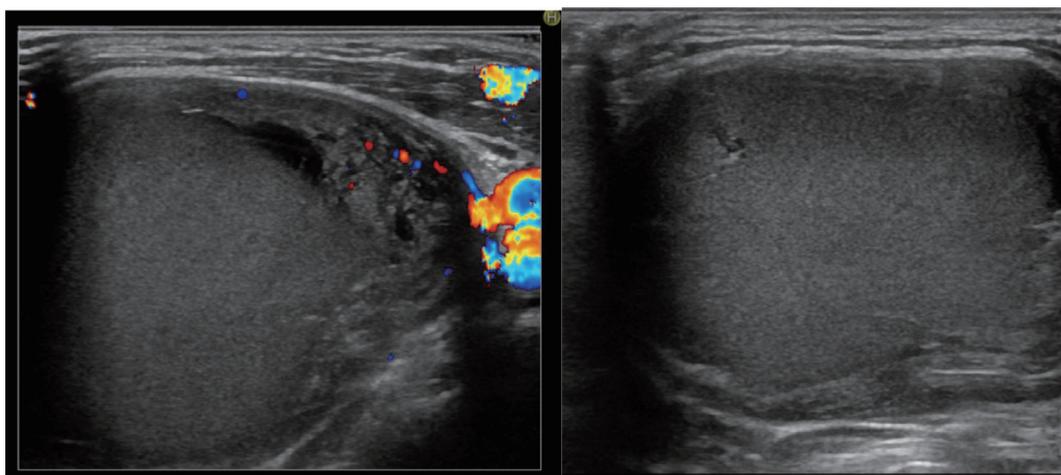


図1 A 初診時超音波検査  
右頸部に境界明瞭，内部均一な5 cm 大の充実性腫瘍を認めた。

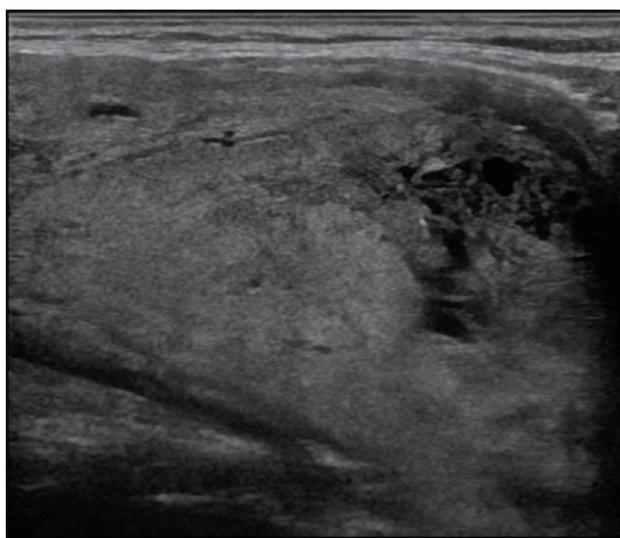


図1 B 初診時超音波検査  
甲状腺は右葉を主体に両葉が腫大しており，内部に結節構造や嚢胞様病変を認めた。

初診時現症：右頸部に5 cm 大の腫瘍を触知。甲状腺右葉の腫大あり。

血液生化学検査：TSH：0.274 $\mu$ IU/mL，F-T4：1.52 ng/mL，F-T3：3.17 pg/mL

他特記すべき異常所見なし

超音波所見：右頸部に境界明瞭，内部均一な5 cm 大の充実性腫瘍を認めた。神経への移行を示唆する索状構造は認めなかった。(図1 A) 甲状腺は右葉を主体に両葉が腫大しており，右葉の内部に結節構造や嚢胞様病変を認めた。(図1 B)

頸部 CT：甲状腺右葉に6.7cm 大の腫瘍を認めた。腫瘍は血管や気管を圧排しながら上縦隔まで進展していた。腫瘍は境界明瞭で被膜外浸潤を示唆する所見は認めなかった。内部は不均一な低濃度を示し，一部に石灰化を伴った。(図2 A)

右内深頸領域に5.5cm 大の腫瘍を認めた。腫瘍辺縁に造影効果を認めた。右総頸動脈の一部と約1/3周に渡り接していた。(図2 B)

術前細胞診検査：甲状腺右葉腫瘍からは血液成分+コロイド+わずかな濾胞上皮を認めた。右頸部腫瘍からは血液を背景にリンパ球や組織球を認めた。いずれも悪性所見は認めなかった。

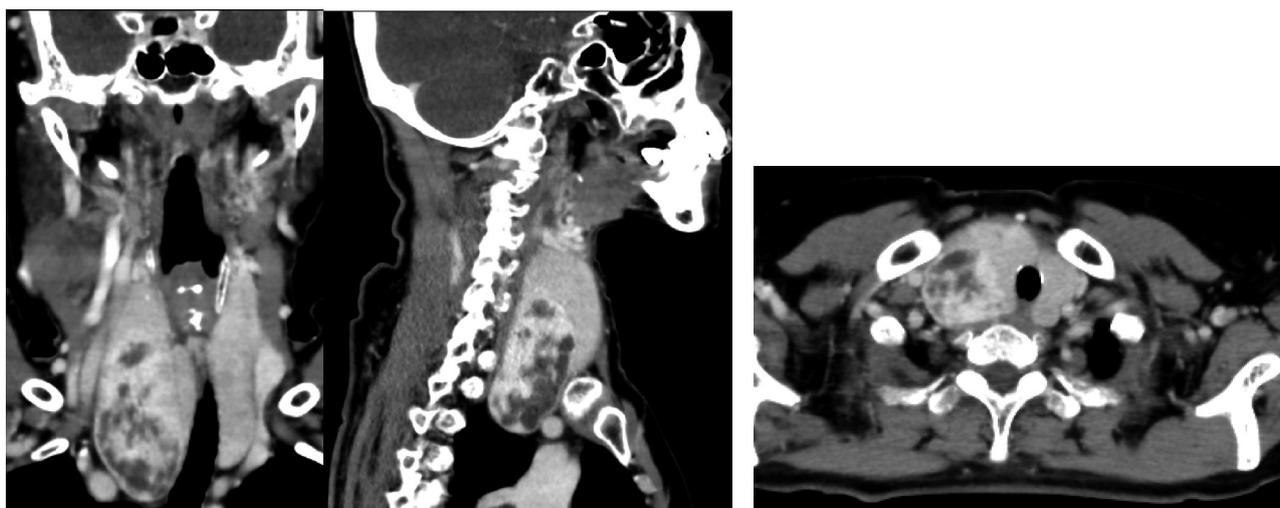


図2 A 初診時造影CT (甲状腺腫瘍)  
甲状腺右葉に6.7cm大の腫瘍を認めた。腫瘍は境界明瞭で被膜外浸潤を示唆する所見は認めなかった。



図2 B 初診時造影CT (頸部腫瘍)  
右内深頸領域に5.5cm大の腫瘍を認めた。腫瘍辺縁に造影効果を認めた。

#### 手術所見：

画像検査所見からは甲状腺癌＋頸部リンパ節転移の可能性が否定できなかったため、確定診断と根治治療を目的に、甲状腺右葉切除術＋右頸部腫瘍切除術＋D1uniを施行した。右頸部腫瘍が甲状腺癌の転移巣との診断がつけば甲状腺全摘術＋D2aとする方針であったが、頸部腫瘍は術中迅速組織検査で神経鞘腫と診断された。

#### 肉眼所見，病理組織学的所見：

##### ・甲状腺腫瘍

被膜形成を有する最大径6.5cmの境界明瞭な結節であった。(図3A)

主として正常大の濾胞から構成され、一部に小濾胞の集簇巣が散見された。核腫大は部分的に認めるも、高度の核異型やすりガラス状核は認めず、follicular

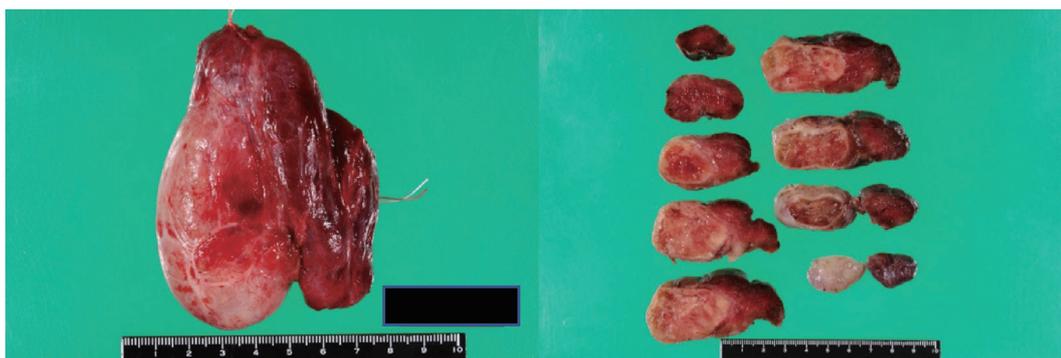


図3 A 甲状腺右葉  
最大径6.5cmの境界明瞭な腫瘤を認めた。

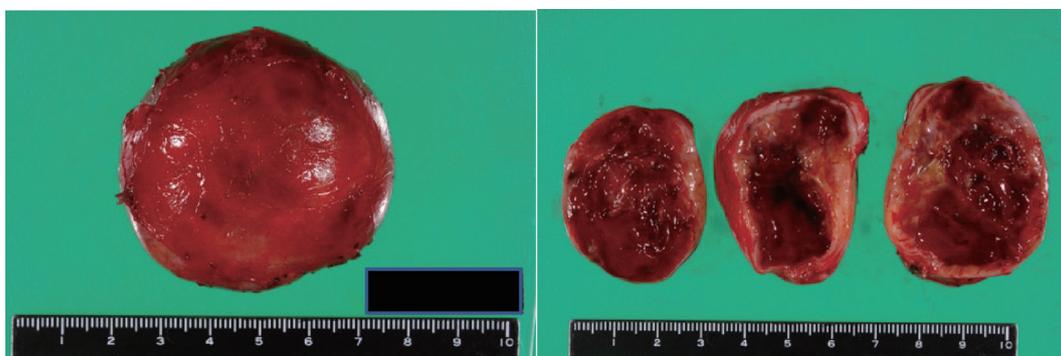


図3 B 右頸部腫瘍  
直径5 cmの明瞭平滑な腫瘤を認めた。内部は嚢胞様であった。

adenoma の所見であった。(図4 A)

#### ・頸部腫瘍

直径5 cmの明瞭平滑な腫瘍であった。(図3 B)

嚢胞状病変の壁の一部に紡錘形細胞の増殖が見られ、核の柵状配列や介在血管の一部に壁肥厚を認めた。嚢胞化と嚢胞内出血を示す神経鞘腫の所見であり、Antoni type A と Antoni type B が混在する所見であった。リンパ節構造は確認できなかった。(図4 B)

#### 術後経過：

術後第3病日に一過性に右耳介下部の痺れを認めた。術後経過は良好であり、数年間フォロー後終診となった。

#### 考察：

神経鞘腫は神経鞘中の Schwann 細胞から発生する良性腫瘍である。

頸部神経鞘腫は、頸部に発生する神経原性腫瘍のうち90%以上を占め、頭頸部においてはほとんどが傍咽頭間隙や頸動脈鞘周囲に発生する<sup>1)</sup>とされている。

頭頸部腫瘍の3～4%が神経原性腫瘍であり、そのうち神経鞘腫の頭頸部領域での発生頻度は25～45%で比較的多いとされている<sup>2)</sup>。起源神経は迷走神経、腕神経叢、頸神経、交感神経であり、迷走神経を由来とするものが30%以上を占めるとされている<sup>3)</sup>。頸部神経鞘腫では迷走神経や腕神経叢、交感神経の刺激症状が特徴的であるが、本症例のように無痛性の頸部腫瘍のみを主訴として

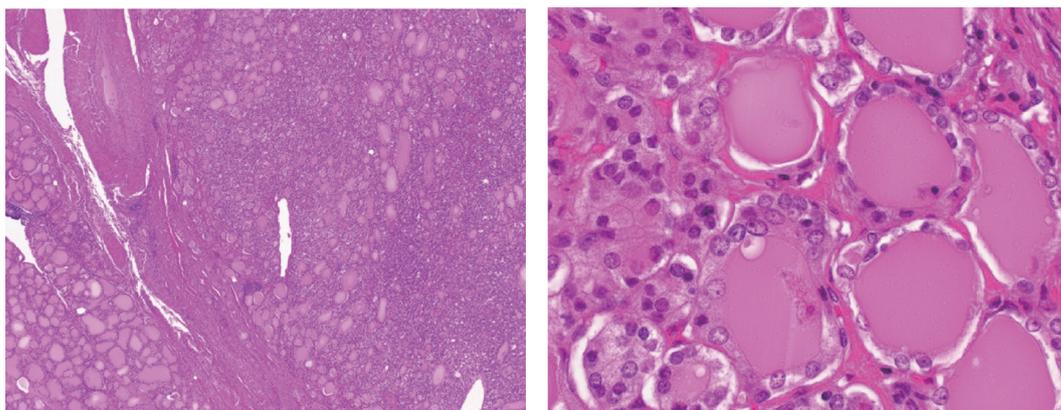


図4 A 病理組織像（甲状腺腫瘍）  
主として正常大の濾胞から構成され、一部に小濾胞の集簇巣が散見された。

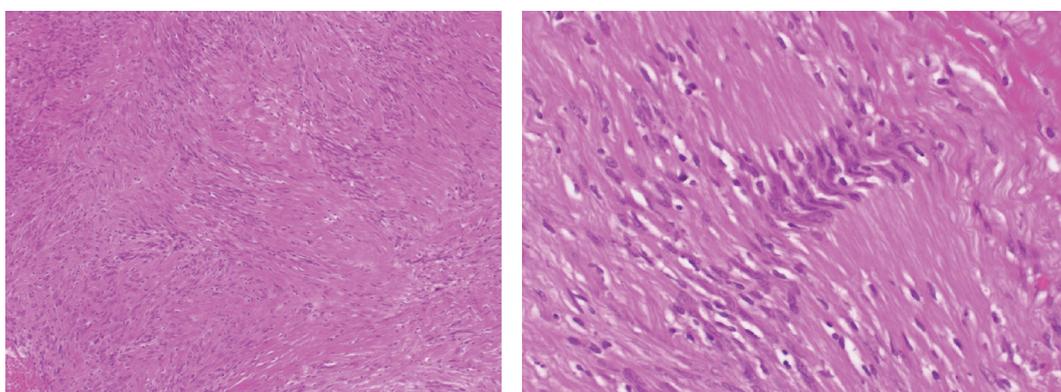


図4 B 病理組織像（右頸部腫瘍）  
嚢胞状病変の壁の一部に紡錘形細胞の増殖が見られ、核の柵状配列や介在血管の一部に壁肥厚を認めた。  
リンパ節構造は認めなかった。

受診する例も多い。

超音波検査では内部エコーは均一、不均一、嚢胞タイプとさまざまであり、腫瘍が由来神経に移行する部分を描出することが診断のポイントとなる<sup>4)</sup>。本症例においては境界明瞭、辺縁平滑な腫瘍として認めたが、超音波検査で神経と腫瘍の繋がりは描出できなかった。

CTでは辺縁明瞭で内部が不均一な腫瘍として描出され、造影CTでは①irregular peripheral enhancementタイプと②uniform enhancementを示すタイプの2種類の見え方があるとされている<sup>5-7)</sup>。本症例では①irregular peripheral enhancementに相当する像を認め、神経鞘

腫の特徴と合致する所見を認めたが、鑑別診断には至らなかった。

頸部神経鞘腫と他の頸部腫瘍との鑑別にはMRIも有用であり、卵円形、T1強調にて筋肉と等信号、T2強調で高～等信号が特徴とされる<sup>8)</sup>。

迷走神経、交感神経由来病変はいずれも頸動脈鞘に沿った縦長の腫瘍として認められるが、迷走神経由来病変は頸動静脈の間に介在し、両者を押し広げるように認められる一方、交感神経由来病変は頸動静脈の後方に位置し、両者を前側方に圧排するように認められるのが典型である。頸神経由来病変は側頸部腫瘍として認められ、多くは内側・深部で前・中斜角筋の間に連続性を認める<sup>9)</sup>。

穿刺吸引細胞診は、神経鞘腫は細胞が少なく間質が多いため十分な細胞を採取できず、細胞診での診断は難しいとする意見も見られるが<sup>10)</sup>、紡錘型の細胞集団が認められればリンパ節などは除外される<sup>11)</sup>ので、本症の推測が可能となる。

治療としては外科的切除が選択されることが多いが、頸部神経鞘腫の切除は神経麻痺をきたすことが多いため、術前診断を正確に行い、切除の適応を慎重に検討する必要がある。しかし、実際には術前診断は困難であり、多くは摘出標本の組織学的検査により診断される<sup>12)</sup>。過去の症例報告でも、画像所見からはリンパ節腫大が疑われ、悪性リンパ腫や他部位からの癌の転移を疑われた報告が散見される。本症例では同側に甲状腺腫瘍を合併していたことから、甲状腺癌リンパ節転移との鑑別が困難であった。

手術所見からも発生母地となる神経の同定が困難な症例もあり、35例中、術中神経の走行を確認できず術後神経脱落症状により推定した症例が3例、起源が判明しなかったのは20症例であったとの報告もある<sup>13)</sup>。本症例においても術中に神経の走行は確認できず、術後右耳介下部の痺れを認めたものの一過性であり神経切断による脱落症状とは考えにくく、神経鞘腫の起源を同定することはできなかった。

神経鞘腫であることを想定せずに手術を行った場合、術後の神経脱落症状の可能性もあるため、頸部腫瘍の鑑別として神経鞘腫も念頭におき、超音波検査、CT、MRIで特徴的な所見を確認しようと試みる必要があると共に、術前に十分なインフォームドコンセントが重要であると考えられる。

## 結 語

頸部神経鞘腫と甲状腺腫瘍を合併し、術前に甲状腺癌

リンパ節転移との鑑別が困難であった症例を経験したため報告する。

## 文 献

- 1) 石井清, 長沼廣, 津田雅志, 香取幸夫 他: 頭頸部の稀な部位に発生した神経鞘腫—画像と病理の対比—. 仙台市立病院医誌, 33: 13-19, 2013
- 2) 渡邊大樹, 足立直子, 大西俊範, 四ノ宮隆 他: 内視鏡下に摘出し得た副鼻腔神経鞘腫の1例. 松仁会医学誌, 54: 28-32, 2015
- 3) 鹿野真人: 頸部神経鞘腫. 今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療方針, 487: 2008
- 4) 宮崎梨那, 野田哲平, 瀬川祐一, 安松隆治 他: 術前診断が困難であった頸部神経鞘腫症例. 耳鼻, 59: 25-30, 2013
- 5) 鈴木光也, 広田圭治: 悪性腫瘍の転移を思わせた頸部神経原性腫瘍の2例. 耳喉頭頸, 66: 707-711, 1994
- 6) 松下智人: 末梢型神経鞘腫のCT像—病理組織像との対比—. 臨放, 35: 1391, 1990
- 7) Chui, M., Briant, T. D.: CT evaluation of carotid sheath lesions. Br J Radiol., 55: 813-816, 1982
- 8) 原口秀俊, 奥野秀次: 頸部迷走神経鞘腫例. 耳鼻臨, 89: 229-235, 1996
- 9) 尾尻博也: 頸部神経鞘腫の画像所見と臨床. 耳展, 54: 44-45, 2011
- 10) 木原圭一, 中之坊学, 松永毅, 盛川宏 他: 穿刺吸引細胞診の検討. 耳鼻臨, 91: 1283-1287, 1998
- 11) 古川政樹: 頸部の超音波検査法. JONES, 9: 1665-1672, 1993
- 12) 宮本康二, 瀬戸口誠, 清水保延, 村岡紀昭 他: 穿刺吸引細胞診により術前診断が可能であった頸部神

経鞘腫の1例. 外科, **64**: 604-606, 2002

頸部神経原性腫瘍症例の検討. 頭頸部外科, **4**: 195-

13) 橋本典子, 佐藤武男, 吉野邦俊, 馬谷克則 他: 頭

200, 1994

## *A case of cervical schwannoma combined with thyroid tumor*

*Kana Kuraishi, Koichiro Kenzaki, Keisuke Fujimoto, Takako Kubo, Toru Sawada, Shoko Norimura, and Kazumasa Miura*

*Thoracic and Breast Surgery, Takamatsu Red Cross Hospital, Kagawa, Japan*

### SUMMARY

A female patient in her 60s visited her previous doctor because of a right cervical mass that exist for 7 years and gradually increased in size. As she was suspected of cervical lymph node metastasis of thyroid cancer, she was referred to our hospital. At the initial visit, a 5-cm right cervical mass and enlargement of the right lobe of the thyroid gland were observed. Fine needle aspiration cytology was performed on both, but no malignant findings were observed. To confirm the diagnosis and improve the patient's appearance, a right lobectomy of the thyroid gland and resection of the right cervical mass were performed. A rapid intraoperative histological examination of the cervical mass revealed a schwannoma. The right thyroid tumor was diagnosed as follicular adenoma. Her postoperative course was good, and after several years of follow-up, patient consultation was terminated.

Neurolemmoma is a benign tumor arising from Schwann cells in the nerve sheath, and it occurs frequently throughout the head and neck region, with 25%-45% of cases occurring in this region. Cervical schwannomas are characterized by irritation of the vagus nerve, brachial plexus, and sympathetic nerves. However, many patients present with only a painless neck mass, as in this case. Although the mass can be diagnosed by puncture aspiration cytology in some cases, sufficient specimens are often unavailable, and the diagnosis is made preoperatively in about half of all cases.

Differential diagnoses of an anterior cervical mass include malignant lymphoma, cervical lymph node metastases of malignant tumors, submandibular gland tumors, and tuberculous lymph node metastases. In this patient, we also considered lymph node metastasis of thyroid cancer. However, a histological examination did not detect malignancy in either the thyroid gland or neck mass, and we considered that the thyroid follicular adenoma and the cervical schwannoma occurred independently.

We report our experience of cervical schwannoma combined with thyroid tumor which was suspected of lymph node metastasis of thyroid cancer.

Key words : cervical schwannoma, thyroid tumor

## 症例報告

### 拡張型心筋症を伴った中毒性多結節性甲状腺腫の1例

法村尚子<sup>1)</sup>, 監崎孝一郎<sup>1)</sup>, 藤本啓介<sup>1)</sup>, 久保尊子<sup>1)</sup>, 澤田徹<sup>1)</sup>,  
橋本新一郎<sup>2)</sup>, 紺谷桂一<sup>2,3)</sup>, 三浦一真<sup>1)</sup>, 寒川睦子<sup>4)</sup>, 矢島俊樹<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 高松赤十字病院胸部・乳腺外科

<sup>2)</sup> 香川大学医学部呼吸器乳腺内分泌外科

<sup>3)</sup> 大樹会回生病院乳腺内分泌外科

<sup>4)</sup> 高松赤十字病院循環器内科

(令和5年2月17日受付) (令和5年4月24日受理)

症例は80歳代女性。既往歴に拡張型心筋症あり。4年前に心不全を発症したが治療により病状は安定していた。1年前より無症状の甲状腺腫瘍と潜在性甲状腺機能亢進症のため当院内科にて経過観察を行っていた。バセドウ病関連自己抗体のTSAb, TRAbは正常範囲であった。超音波検査, 造影CTで甲状腺両葉に多数の充実性結節を認め, 99mTc甲状腺シンチグラフィで甲状腺両葉に複数のhot noduleを認めたため中毒性多結節性甲状腺腫と診断した。高齢であること, 無症状であることから経過観察が行われていたが, 甲状腺機能の軽度悪化を認め, 拡張型心筋症に伴う心不全の既往があることを考慮して甲状腺全摘術を行った。切除組織の病理検査では, 最大径2mmの複数個の腺腫様甲状腺腫を認めた。偶発的に2mm大の乳頭癌1個も認めた。術後, 甲状腺ホルモンは速やかに正常化し, 現在2年経過した。

本症例は高齢患者で拡張型心筋症の既往もあったため, 速やかに甲状腺機能制御が可能な外科的治療が必要と考えられた。

甲状腺腫瘍の中で, 甲状腺ホルモンを産生・分泌する結節があり, autonomously functioning thyroid nodule (AFTN) と称する。ヨード不足があまりないわが国では比較的まれな病態である。AFTNは甲状腺結節病変の0.7%, 甲状腺中毒症の0.3%を占めると報告されている<sup>1,2)</sup>。結節が複数ある場合はToxic multinodular goiter (TMNG) と称される。今回, 心不全の既往を有する高齢のTMNG症例に対して甲状腺全摘術を行ったので

報告する。

#### 症例

80歳代女性。

主訴および受診理由: 無症状, 血液検査にて甲状腺機能亢進

現病歴: 4年前に咳, 呼吸苦で受診し, 精査にて心拡大, 両側胸水貯留を指摘された。心臓超音波検査では, 左室拡大, 左室収縮能低下 (LVEF25%), 右心負荷を指摘され (図1), 拡張型心筋症に伴う心不全と診断された。1年ほど前より当院内科で甲状腺腫瘍と潜在的甲状腺機能亢進症で経過観察されていた。自己抗体陰性でバセドウ病は否定的であり無症状であったが, 甲状腺機能の軽度悪化を認め, 将来的に甲状腺機能亢進症増悪の可能性があったため, 手術治療適応目的に当科紹介となった。

既往歴 S状結腸癌で手術, 拡張型心筋症

家族歴 特記すべきことなし

現症 身長157.7cm, 体重50.8kg, 血圧128/68mmHg, 脈拍71/min, 整, 呼吸音 no rale

頸部に腫瘤は触知せず。自覚する症状は特になかった。

超音波検査 (図2 A, B): 甲状腺両葉に, 最大径21.7mmの多数の嚢胞や結節を認めた。

造影CT (図3 A, B): 超音波検査と同様に甲状腺両葉に約2cm程度までの多数の嚢胞と充実性結節の混在病変を認めた。周囲リンパ節腫大は認められなかった。

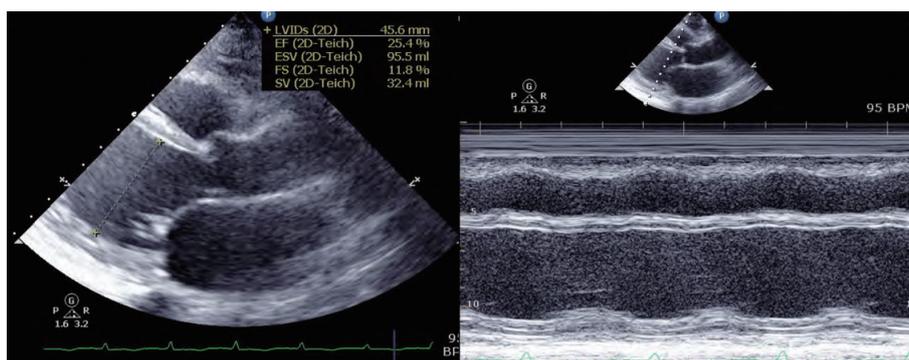


図1 心臓超音波検査 左室拡大, 左室収縮能低下, 右心負荷を認めた。

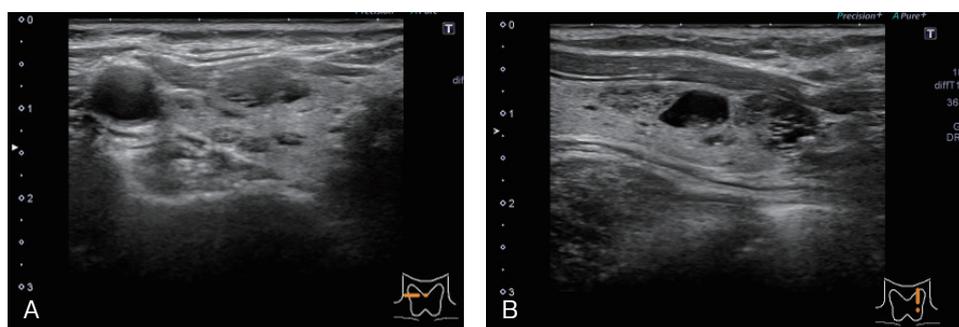


図2 A, 図2 B 甲状腺超音波検査, 甲状腺両葉に, 最大径21.7mmの多数の嚢胞や結節

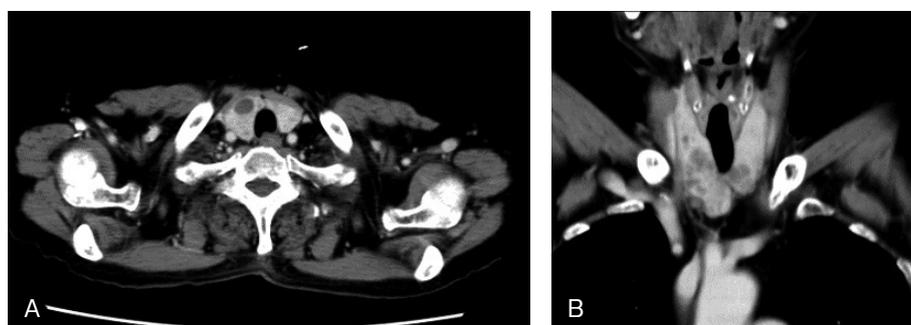


図3 A, 図3 B 造影CT検査, 甲状腺両葉に約2cm程度までの多数の嚢胞と充実性結節

99mTc 甲状腺シンチグラフィ (図4): 甲状腺両葉に複数個の hot nodule を認めた。

血液検査: TSH 0.005 $\mu$ IU/ml, F-T4 1.73ng/dl, F-T3 5.23pg/ml

TSAb 100%, TRAb 0.3IU/L 自己抗体は陰性。サイログロブリン値, 抗サイログロブリン抗体価, 抗 TPO 抗体価は正常。他特記すべき所見なし。

以上より, 甲状腺機能亢進症を伴う TMNG と診断し, また拡張型心筋症に与える影響を速やかに減らす必要が

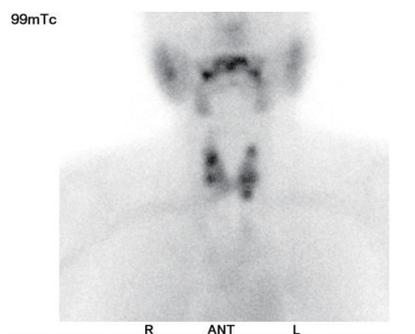


図4 99mTc 甲状腺シンチグラフィ, 甲状腺両葉に複数個の hot nodule

あると考え、甲状腺全摘術を行った。

肉眼所見, 病理所見 (図5 A, B, C) : 肉眼的に両葉に多数の結節があった。組織学的には, 病変部では大小の甲状腺濾胞が増生しており, 腺腫様甲状腺腫の像であった。Sanderson polster も認めた。甲状腺右葉中部に偶発的に2 mm の乳頭癌も認められた。

術後経過 : 術後, 甲状腺ホルモン剤の補充で甲状腺ホルモン値は正常化し, 現在術後2年経過したが全身状態は安定している。

## 考 察

甲状腺腫瘍の中で, 甲状腺ホルモンを産生・分泌する結節は, ヨードが欠乏している地域で有意に頻度が高く逆にヨード不足のあまりないわが国では比較的まれな病態である<sup>3)</sup>。TMNG とは, 甲状腺内に複数の結節がありその中の1~複数の結節が自律的に甲状腺ホルモンを分泌する病態であり, 一つの結節が甲状腺ホルモンを分泌する場合, AFTN と言われることが多い<sup>4)</sup>。甲状腺結節病変のうち, AFTN は数%, さらに中毒症状を伴うものはその数分の1, 多結節であるものはさらに少ない<sup>1,5)</sup>。

本症例では, 多結節性の甲状腺腫瘍があり, 甲状腺機能亢進, TSH が低値, 自己抗体陰性, 99mTc 甲状腺シンチグラフィで複数の hot nodule を認めたため, TMNG と診断した。甲状腺機能亢進症の鑑別診断の際, AFTN, TMNG の頻度はまれではあるが, バセドウ病との鑑別は必要である。特に画像所見で甲状腺内腫瘍性病変が認められた場合には甲状腺シンチグラフィは必須の検査である。治療としては, 手術の他, <sup>131</sup>I 内用療法, インターベンション, 抗甲状腺薬等がある。多発病変に対してはインターベンションが困難なことが多い。甲状腺機能亢進症が軽度であり増悪速度が緩余である場合, あるいは手術侵襲に懸念がある症例には, 抗甲状腺薬, <sup>131</sup>I 内用療法を考慮すべきであると思われる。抗甲状腺薬による治療は困難な例も多く, 寛解は期待できず長期投与の必要がでてくる<sup>4)</sup>。甲状腺機能亢進が顕著である場合, あるいは早急確実に甲状腺機能を低下させる必要がある場合には手術療法は最も確実な根治療法と思われる<sup>6)</sup>。

本症例は自覚症状のない潜在性甲状腺機能亢進症であった。一般的に機能性甲状腺結節は中毒症状を生じる

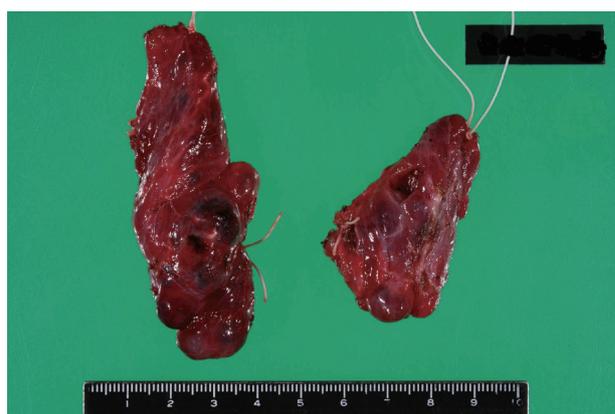


図5 A 切除組織マクロ標本, 両葉に多数の結節

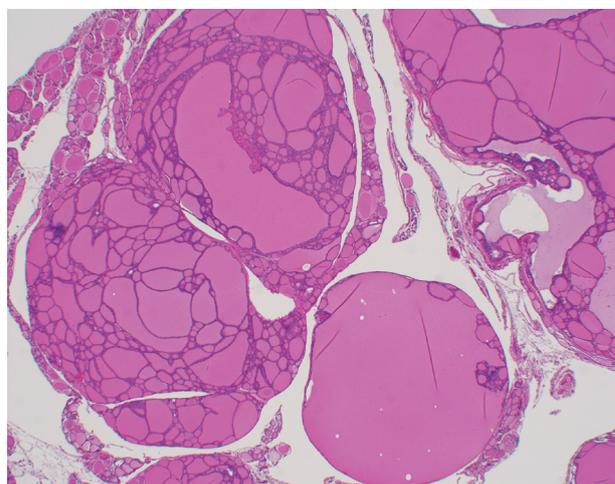


図5 B 甲状腺結節性病変 HE 染色 弱拡大, 病変部では大小の甲状腺濾胞が増生

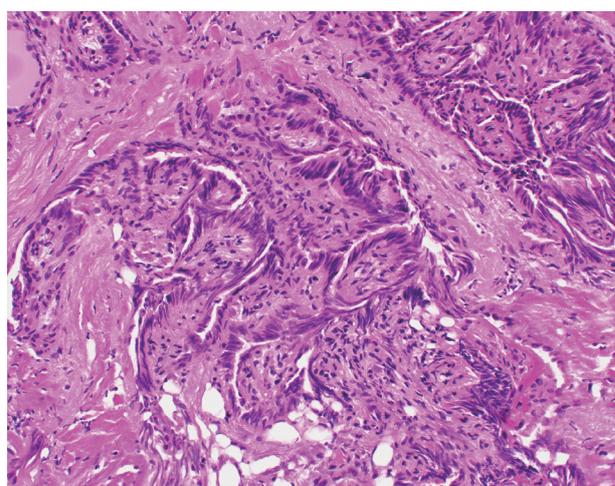


図5 C 癌病巣 HE 強拡大, 甲状腺右葉中部に偶発的に2 mm の乳頭癌

ことが少なく、数年単位で徐々に出現してくるため自覚がされにくく、全般として甲状腺ホルモンの上昇が軽度のものも多い<sup>4,7)</sup>。本症例では経過のなかで、甲状腺機能の軽度悪化を認め、今後さらに増悪することが予想された。さらに高齢であり拡張型心筋症を合併していたため、軽度の甲状腺機能亢進症でも心機能に与える影響は大きいと考えた。甲状腺ホルモンの上昇により、全体的な代謝の亢進で酸素需要が高まり頻脈で過収縮傾向となったり、肺の血管リモデリングや肺高血圧に関与したり、イオンチャンネルに作用し、心房細動等の不整脈も生じやすくなる。また、交感神経やレニンアルドステロン系の亢進を通じて体液貯留傾向となることで左室拡張末期圧の上昇をきたし、慢性的に影響が持続すると、左室機能低下を生じ拡張型心筋症の状態をきたすことがある。甲状腺機能亢進が増悪した場合、合併症である拡張型心筋症をさらに悪化させ、心機能低下を招く可能性があり、速やかな甲状腺機能正常化が必要と考えた<sup>8-10)</sup>。本疾患の治療法としては、エタノール注入療法等のインターベンション、<sup>131</sup>I内用療法、抗甲状腺薬、手術療法が考えられるが、両葉に広がる多発結節に対してはインターベンションは適応外と思われた。また抗甲状腺薬は寛解は期待できず、そして永続的に飲む必要がある。また高齢患者に無顆粒球症や肝障害等の副作用が起こった場合についても懸念された。放射線内用療法は甲状腺機能正常化や腫瘍縮小まで時間を要すること、必ず奏功するとは限らないことなどの理由から、治療効果が確実に迅速に甲状腺機能正常化が可能である手術療法が最も適切であると判断した。術式に関しては、①複数ある腫瘍をすべて取り除き、甲状腺ホルモンを低下させ拡張型心筋症へ与える影響を減らす必要があること、②腫瘍が複数あるため、確認できているもの以外にも、潜在性の機能結節もある可能性があること、③手術を選択するのであれば、腫瘍が癌である可能性あるいは、癌の合併も考慮し、今回は甲状腺全摘術を選択した。Zanellaらは、AFTNでは19.5%、TMNGでは1.6%の症例に癌が合併していたと報告している<sup>11)</sup>。また機能性結節自体が癌であったものが5.1%、結節は良性だが癌を合併していたものが、21.2%等との報告もあり、決して低いとは言えない数値である<sup>12)</sup>。本症例に対して甲状腺全摘術を行った結果、偶発的に2mmの乳頭癌も認められた。ただし甲状腺全摘術後の甲状腺ホルモン低下に対しては今後の甲状腺ホルモン剤の内服継続が必要となった。

術後2年経過したが、今後も長期的な follow をして

いく予定である。

## 結 語

TMNGの1例を経験した。高齢患者で心機能障害があるTMNGに対して、甲状腺全摘術が最も適切で効果的な治療法であると考えられた。

## 文 献

- 1) 栗原英夫：中毒性結節性甲状腺腫の統計的観察. 日内分泌会誌, 43 : 257-258, 1967
- 2) 伊藤国彦, 三村孝：甲状腺機能性腺腫. 日本臨床, 41(6) : 1197-1202, 1983
- 3) Belfiore, A., Sava, L., Runello, F., Tomaselli, L., *et al.*: Solitary autonomously functioning thyroid nodules and iodine deficiency. J Clin Endocrinol Metab., 56 : 283-287, 1983
- 4) 深田修司：中毒性多結節性甲状腺腫. 日本臨床, 64(12) : 2227-2232, 2006
- 5) 尾崎修武, 真鍋嘉尚, 伊藤国彦：甲状腺機能亢進症を伴う腺腫様甲状腺腫. ホルモンと臨床, 33 : 635-640, 1985
- 6) 穂積康夫, 山田茂樹, 葛谷信明, 島貫公義：多彩な臨床症状を呈した中毒性多発結節性甲状腺腫（機能性腺腫様甲状腺腫）の3例. ENDOCRINE SURGERY., 12(4) : 365-368, 1995
- 7) 三橋知明：バセドウ病以外の甲状腺機能亢進症. 総合臨床, 58 : 1548-1551, 2009
- 8) 栗山洋, 川本俊治, 大屋健, 吉野孝司 他：頻回の高心拍出性心不全を呈し肥厚心筋の菲薄化を認めた甲状腺機能亢進症の1例. 医療(0021-1699), 49(6) : 485-488, 1995
- 9) 今井靖子, 椎名一紀, 武井康悦, 橋村雄城 他：甲状腺機能亢進症に合併した頻脈誘発性心筋症の1例. 心臓 (0586-4488), 45(11) : 1436-1441, 2013
- 10) Cappola, A. R., Desai, A. S., Medici, M., Cooper, L. S., *et al.*: Thyroid and Cardiovascular Disease : Research Agenda for Enhancing Knowledge, Prevention, and Treatment. Circulation., 139 : 2892-2909, 2019
- 11) Zanella, E., Rulli, F., Muzi, M., Sianesi, M., *et al.*: Prevalence of thyroid cancer in hyperthyroid

patients treated by surgery. World J Surg., 22 :  
473-478, 1998

12) 内野真也, 渋谷寛, 野口志郎 : 甲状腺良性腫瘍の診  
断と治療戦略. 外科治療, 105(4) : 325-331, 2011

## *A case of toxic multinodular goiter with dilated cardiomyopathy*

*Shoko Norimura<sup>1)</sup>, Koichiro Kenzaki<sup>1)</sup>, Keisuke Fujimoto<sup>1)</sup>, Takako Kubo<sup>1)</sup>, Toru Sawada<sup>1)</sup>, Shinichiro Hashimoto<sup>2)</sup>, Keiichi Kontani<sup>2,3)</sup>, Kazumasa Miura<sup>1)</sup>, Mutsuko Sangawa<sup>4)</sup>, and Toshiki Yajima<sup>2)</sup>*

<sup>1)</sup>*Thoracic and Breast Surgery, Takamatsu Red Cross Hospital, Kagawa, Japan*

<sup>2)</sup>*Department of Thoracic, Breast and Endocrine Surgery, Kagawa University Faculty of Medicine, Kagawa, Japan*

<sup>3)</sup>*Breast and Endocrine Surgery, Taijukai Kaisei Hospital, Kagawa, Japan*

<sup>4)</sup>*Cardiology, Takamatsu Red Cross Hospital, Kagawa, Japan*

### SUMMARY

A woman in her 80s who was diagnosed with multiple thyroid tumors and subclinical hyperthyroidism 1 year previously was referred to our outpatient clinic due to deteriorated hyperthyroidism. She was diagnosed with dilated cardiomyopathy 4 years ago. Her cardiac function has been stabilized with medical conservative treatment. Blood autoantibody levels, including TSAb and TRAb, were within normal ranges. Ultrasonography and computed tomography revealed multiple tumor lesions in both thyroid lobes. Tc-99m scintigraphy showed multiple hot nodules in both thyroid lobes. Because the patient's thyroid function had deteriorated, we selected surgical total thyroidectomy rather than radioisotope treatment as the most appropriate treatment. Histopathological examination of the resected specimen demonstrated multiple nodular lesions with a maximum size of 23 mm and a microlesion of papillary carcinoma 2 mm in diameter in the thyroid. A few days after surgery, thyroid function blood levels declined to the normal range.

Key words : toxic multinodular goiter, TMNG, surgical operation, autonomously functioning thyroid nodule, AFTN

## その他（留学体験記）

### 国立保健医療科学院研修中のフィリピン留学体験記

吉本 奈央<sup>1)</sup>, 森岡 久尚<sup>2)</sup>, 笹 聡一朗<sup>1)</sup>, 門田 宗之<sup>1)</sup>, 津田 恵<sup>1)</sup>,  
西 京子<sup>1)</sup>, 岩田 貴<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 徳島大学病院卒後臨床研修センター

<sup>2)</sup> 徳島大学医学部公衆衛生学分野

(令和5年3月16日受付) (令和5年3月28日受理)

#### 要 旨

徳島大学病院2年目研修医として国立保健医療科学院の研修でフィリピンの海外研修を経験したので報告する。国立保健医療科学院は、保健・医療・福祉に関する教育・調査及び研究を行う機関で、専門課程Ⅲ地域保健臨床研修専攻科で2ヵ月間研修した。厚生労働省・千葉県庁・国立感染症研究所などでの院外研修に加え、フィリピン（マニラ）での1週間の海外研修は、主にフィリピン大学、Philippine General Hospital、郊外ヘルスセンターやWHO西太平洋事務局で蚊媒介性感染症や、人畜共通感染症、寄生虫感染症について講義・研修を受けた。日本と大きく乖離しているフィリピンの生活環境の衛生

面が原因で狂犬病や寄生虫感染症が猛威を振るっていることは実際の視察で理解できた。海外の医療現場で医療制度について学ぶことで、日本の医療制度のメリットや、今後目指すべき方向性などをさまざまな視点から改めて深く考えることができた。

この度、徳島大学病院2年目研修医として国立保健医療科学院で研修を行い、フィリピンで1週間の海外研修を経験しましたので報告いたします。

国立保健医療科学院は、保健・医療・福祉に関する教育訓練や調査及び研究を行う機関で、研修施設として全国から応募のある施設で、毎年14名程度の研修医を受け入れています（図1）。私は専門課程Ⅲ地域保健臨床研



図1 国立保健医療科学院専門課程Ⅲ地域保健臨床研修専攻科で2ヵ月間研修を受けた同期とともに（筆者：下段右から3人目）

修専攻科で本年10月から11月末までの2ヵ月間お世話になりました。2ヵ月の研修では、さまざまな公衆衛生分野に携わる先生方の講義を受講し、厚生労働省・千葉県庁・国立感染症研究所などでの院外研修に加えて、フィリピン（マニラ）での1週間の海外研修を経験しました。

フィリピンでは、主にフィリピン大学での講義や Philippine General Hospital の見学、郊外のヘルスセンターや WHO 西太平洋事務局（WPRO）への訪問を経験しました（図2）。

2022 NIPH Japan INFECTIOUS DISEASE CONTROL MODULE November 14-18, 2022			
SCHEDULE OF ACTIVITIES			
VENUE	TIME	ACTIVITIES/ TOPICS	PERSON/S –IN-CHARGE
<b>Day 1: Nov. 14, 2022, Monday</b>			
CPH Library Mezzanine	8:30 - 8:40	Opening Remarks	Dean Fernando B. Garcia, Jr.
	8:40 - 8:55	Introduction to the Course	Dr. Maria Margarita M. Lota
	8:55 – 9:10	Photo Opportunity	
	9:10 - 10:10	Neglected Tropical Diseases (Soil Transmitted Helminthiasis, Schistosomiasis) and Filariasis	Dr. Vicente Y. Belizario, Jr.
	10:10 - 10:30	BREAK	
	10:30 - 11:30	Malaria	Dr. Pilarita T. Rivera
	11:30 - 12:30	Dengue and Japanese Encephalitis	Dr. Maria Margarita M. Lota
	12:30 - 13:30	LUNCH BREAK	
	13:30 – 14:30	TB and MDRTB	Dr. Evalyn A. Roxas
	14:30 – 15:30	Measles and Polio	Dr. Maria Margarita M. Lota
<b>Day 2: Nov. 15, 2022, Tuesday</b>			
Room 102	9:00 – 10:00	Leptospirosis	Dr. Sharon Yvette Angelina M. Villanueva
	10:00 - 10:20	BREAK	
CPH Library Mezzanine	10:20 – 11:00	Rabies	Dr. Sheriah Laine De Paz-Sllava
	11:00 – 12:00	ERID (COVID19 and Monkeypox)	Dr. Evalyn A. Roxas
	12:00 - 13:30	LUNCH BREAK	
PGH	13:30 – 16:30	Visit to Philippine General Hospital	Dr. Evalyn A. Roxas Prof. Marohren Altura Ms. Micaella Dato
<b>Day 3: Nov. 16, 2022, Wednesday</b>			
WHO- WPRO Office	AM	Visit to World Health Organization- Western Pacific Regional Office	Prof. Geraldine B. Dayrit Ms. Loisse Loterio
		LUNCH BREAK	
CPH Library Mezzanine	13:30 - 14:30	The Philippine Public Health System; Health and Development	Dr. Susan Yanga - Mabunga
Rm 102	14:30 - 16:00	MOA Signing	Dr. Tomofumi Sone NIPH President Dr. Fernando B. Garcia, Jr, Dean UPCPH
<b>Day 4: Nov. 17, 2022, Thursday</b>			
	Whole day	Visit Provincial and Municipal Health Offices: Manganate Community (Cavite)	Dr. Sharon Yvette Angelina Villanueva Prof. Azita Racquel Lacuna
<b>Day 5: Nov. 18, 2022, Friday</b>			
RITM	AM	Visit to Research Institute for Tropical Medicine	Dr. Maria Margarita M. Lota Dr. Sharon Yvette Angelina M. Villanueva
		LUNCH BREAK	
CPH Library Mezzanine	PM	Closing Ceremonies Awarding of Certificates	DMM Faculty and REPS

図2 フィリピン（マニラ）での研修スケジュール

フィリピン大学では、実際に現地の最前線で活躍されている医師から主に感染症についての講義を受けました。感染症の中でも、蚊媒介性感染症や、人畜共通感染症、寄生虫感染症について講義をしていただきましたが、その中でも日本ではすでに制圧されていると考えられている狂犬病や寄生虫感染症について学んだことはとても新鮮であると同時に、いまだに同じ世界でこのような感染症が起る地域があるということに驚きました。なぜそのような感染症がいまだに残っているかということを一週間の滞在で身をもって理解できたように思います。私たち研修生はフィリピン大学からすぐ近くのマラテという地域に宿泊しておりそこで過ごすことが多かったのですが、日本でずっと生まれ育った私には衝撃的なことばかりでした。トイレは自動ではなく桶を使って排泄物を流す手動での水洗、人通りの多い道に野良犬がたくさんいたり、一本裏路地に入ると分別されていないゴミがあちこちに散らし異様な臭気が立ち込めていたりしました。Philippine General Hospital の見学の時には短時間のスクールで敷地内を含めた病院周囲の道路が冠水していますが、汚物混じりの雨水は病院の敷地内にも侵入する状況で、私たちはブロック塀を並べた上を渡って帰ることがあり、病院といえども衛生面で大変厳しい状況にあることを感じました(図3)。日本で暮らしていると意識することのない、衛生状態やインフラ整備が健康に及ぼす影響について身をもって考えさせられました。

Philippine General Hospital では、感染症フェローによる担当患者のプレゼンを聞いた後、実際に院内へと案内していただきました。感染症フェローからのプレゼン内容を伺うと提供されている診療内容は世界標準レベルと思われましたが、病室は一部屋が体育館並みの広さで男女混合、仕切りもなく、気温が30度以上の蒸し暑さのなかエアコンもないという、決して整っているとは言えない療養環境でした。フィリピン国内の病院は、Public Hospital と Private Hospital に分かれており、今回見学させていただいた Philippine General Hospital は Public Hospital であり、最新設備が整った綺麗な病院の多くは Private Hospital だそうです。Private Hospital は Public Hospital と比較して入院費が高くなっており、貧富の格差が大きいフィリピンでは富裕層しか入院することができません。日本のように国民皆保険制度も浸透しておらず、医療格差が起きているのが現状のようでした。また、人材の海外流出による医療従事者不足も深刻であるようで、患者に必要な薬剤や点滴を家族が買いにいており、



図3 短時間のスクールで Philippine General Hospital の敷地内を含めた病院周囲の道路が冠水した

家族のための待機テントが病院の外に設置されていました。海外の医療現場をみて、医療制度について学ぶことで、日本の医療・制度のメリットや今後目指すべき方向性などをさまざまな視点から改めて深く考えることができるようになったと思います。

4日目の郊外のヘルスセンター研修では、マニラから車で2時間ほど南にいったところにある、キャビテ地方のヘルスセンターを見学させていただきました。フィリピンでは、バラングイという村規模の自治体単位でヘルスセンターが設置されており、そこには医師が在申し、保健センターと診療所が合体したような役割を担っていました。そこには、医師の他に、地元の主婦が1カ月の研修を受けながらヘルスセンター職員としての業務をするコミュニティヘルスワーカーが在住しており、ボランティアでコロナワクチン前の問診や、診察前のバイタル測定などを行っていました(図4)。新型コロナワクチンの接種が開始した際には、ヘルスワーカーが住宅を一

軒一軒回り，接種を呼びかけていったそうです。新型コロナウイルス感染症対策の研修として，徳島県庁入院調節課で患者さんの電話対応の経験をした後で，フィリピンの新型

コロナ対応を見ると，日本では保健所のような公的機関と診療所は別々に対応していますが，フィリピンの様に一体化することでより手厚い保健指導を行うことができ



図4 村規模の自治体単位でヘルスセンターであるバラングイでの実習



図5 フィリピン大学の学生たちとの交流（右端：筆者）

るのではないかと感じました。また、同時にヘルスセンターに実習に来ていたフィリピン大学の学生とも交流することができ、医学教育のカリキュラムやフィリピンの文化についてなど、色々な話で盛り上がりました（図5）。

WPRO 訪問では、実際の国際会議で使われている部屋でご講義いただき、今後の国際保健の動向や、WPROと各国がどのように連携されているかについて講義していただき、これまでイメージの付きづらかった国際機関と国際保健との関連について理解が深まりました。また、実際に WPRO で働く先生方のキャリアについてもお話を伺うことができ、半日の訪問と短い時間ではありましたが大変貴重な経験ができ、国際保健に対する興味も大変変わりました。

1週間という短い期間での海外研修ではありましたが、現地での講義や説明は基本全て英語でした。もちろん研修以外でもレストランでの注文、マーケットでの買い物の時など、留学経験もなく英語の苦手な私は苦勞しましたが、そんな中でもなんとか頑張ってコミュニケーション

ンをとるのはとても楽しかったですし、必要に迫られるとこちらの言いたいことは伝わりますし、相手の会話の内容も理解できるようになるものだと痛感しました。そして、百聞は一見に如かずとはいいますが、自分で異国の土地を訪れ、見聞きすることで、自国についても改めてみつめるよい機会になることを実感しました。この海外研修で感じ、インスパイアされたことを忘れずに、今後も世界に目を向けることを忘れないようにしたいと思います。

## 謝 辞

最後になりますが、研修を企画・実行していただいた国立保健医療科学院の皆様、渡航が緩和された直後にもかかわらず、快く送り出してくださった徳島大学病院の皆様、そしてたくさん気にかけてくださった卒後臨床研修センターの皆様にこの場をかりて感謝申し上げます。ありがとうございました。

## *Experience of studying in the Philippines during training at the National Institute of Public Health*

*Nao Yoshimoto<sup>1)</sup>, Hisayoshi Morioka<sup>2)</sup>, Soichiro Sasa<sup>1)</sup>, Muneyuki Kadota<sup>1)</sup>, Megumi Tsuda<sup>1)</sup>, Kyoko Nishi<sup>1)</sup>, and Takashi Iwata<sup>1)</sup>*

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

<sup>2)</sup>*Department of Public Health, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

As a second-year resident at the University of Tokushima Hospital, I report on my experience of overseas training in the Philippines under the training program of the National Institute of Health Sciences. The National Institute of Health Sciences is an institution that conducts education, investigation, and research related to health, medical care, and welfare, and I trained for two months in the Department of Clinical Training in Community Health, Specialty Course III. In addition to the out-of-hospital training at the Ministry of Health, Labour and Welfare, Chiba Prefectural Government, and National Institute of Infectious Diseases, the one-week overseas training in the Philippines (Manila) consisted mainly of lectures and training on mosquito-borne infectious diseases, zoonosis, and parasites at the University of the Philippines, Philippine General Hospital, Suburban Health Center, and WHO Western Pacific Office. Infectious diseases are very different from those in Japan. The actual observation made us understand that rabies and parasitic infections are raging in the Philippines due to the sanitary conditions of the living environment, which is very different from that of Japan. By learning about the medical system at overseas medical facilities, we were able to rethink deeply about the merits of the Japanese medical system and the direction it should take in the future from various perspectives.

Key words : the National Institute of Health Sciences, Public health, studying abroad, Philippine

## 学会記事

### 第50回徳島医学会賞及び第29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50回徳島医学会賞および第29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267回徳島医学会学術集会（夏期）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：田中杏奈  
出身：徳島大学  
所属：医歯薬学研究部代謝栄養学分野

研究内容：高脂肪食が記憶学習能力に与える影響とそのメカニズムの解明

受賞にあたり：

この度は、第50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。選考いただきました先生方、ならびに関係者各位の皆様に深く御礼申し上げます。

高脂肪食の継続的な摂取は肥満および2型糖尿病の発症を誘導し、糖尿病に伴う高血糖や血管障害は脳機能に障害を与えることが知られています。一方で、高脂肪食をはじめとする食事が脳機能に与える影響については十分に明らかではありません。本研究では、老化促進マウスを用いて高脂肪食が脳機能に与える影響について検討

しました。

老化促進を示す Senescence Accelerated Mouse-Prone 8 (SAMP8) マウス（雄、8週齢）に高脂肪食（60 kcal%脂質）を7日間給餌しました。Y字型迷路試験および新規物体認識試験において記憶学習能力の低下を認め、老化度評点 Grading score においても老化の促進が確認されました。さらに、老化関連病態である CD4陽性リンパ球の減少と海馬におけるアミロイドβ蓄積が確認されました。次に、高脂肪食による記憶学習能力の低下に腸管バリア機能の変化が影響していると仮説立て、腸管機能を評価しました。高脂肪食摂餌群では大腸腸管長の短縮を認め、さらに腸内細菌叢解析では Lipopolysaccharide (LPS) から成る外膜を持つ *Proteobacteria* 門の増加を認めました。また、高脂肪食摂餌群では血清 LPS 濃度高値が示されたことより、リーキーガット (Leaky Gut, 腸管壁侵漏) の発症による腸管からの LPS 流入増加が脳機能に影響している可能性が示唆されました。

上記の結果より、短期間の高脂肪食は SAMP8マウスの記憶学習能力と老化形質に影響を与え、その機序には腸内細菌叢の変化が影響している可能性が考えられました。本研究より、腸内環境の変化を介した高脂肪食誘導性の認知機能低下モデルマウスを確立し、今後の認知症予防食への開発に有効なツールになると考えています。

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您てくださり、ご指導賜りました阪上浩教授、堤理恵講師をはじめとする徳島大学代謝栄養学分野の皆様にご心より感謝申し上げます。

#### (医師会関係者)



氏名：森建介  
生年月日：平成5年10月20日  
出身大学：徳島大学医学部医学科  
所属：JA 徳島厚生連阿南医療センター内科

研究内容：高齢2型糖尿病患者における GNRI スコアと骨格筋異常病態の検討

受賞にあたり：

この度は第50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ご心より御礼を申し上げます。

超高齢社会である日本において、高齢患者のADLと生命予後を維持するためにサルコペニアを始めとした骨格筋異常病態の予防が重要であることは日常診療の現場においても広く知られているところですが、高齢2型糖尿病患者の骨格筋異常病態に栄養指標がいかに関与するか、あるいは栄養学的な介入等により骨格筋異常病態を予防できるかどうかについては過去に大規模な検討がなされておらず不明な点がありました。

今回の研究では、阿南医療センター内科に通院中の2型糖尿病患者346名の体組成測定と筋力測定を行い、高齢者の栄養状態指標である Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) とサルコペニアを含む骨格筋異常病態の相関の有無および、臨床因子や使用薬剤との相関を検討しました。結果として、GNRIはプレサルコペニア群とサルコペニア群で有意に低値を示し、ロジスティック解析でもGNRI高値はプレサルコペニアとサルコペニアの罹患と負の相関を示しました。この結果から、2型糖尿病患者における骨格筋異常病態の発症予防には栄養学的な介入が必要であると考えますが、本研究では筋力、筋肉量、GNRI等の各パラメーターの追跡を行っていないため因果関係は不明であり、今後の研究においてはこれらのデータの追跡を行い、GNRIスコア高値を維持することが骨格筋病態の発症を予防するかの検討が望まれます。

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、ご指導賜りました栗飯原賢一先生をはじめとする徳島大学大学院実践地域診療・医科学分野および阿南医療センター内科の先生方にこの場をお借りして心より感謝申し上げます。

#### 若手奨励賞



氏名：中西颯斗  
生年月日：平成9年2月21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：切除不能・再発膵神経内分泌腫瘍 (pancreatic neuroendocrine neoplasm : P-NEN) に対し放射性核種標識ペプチド治療 (PRRT) を行った4症例の有効性及び安全性についての検討

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第29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。

消化器に発生するNENは、年間人口10万人に3～5人の新規患者が発生する比較的まれな腫瘍で、近年の疫学調査では増加傾向にあります。PRRTの一つであるルテチウムオキソドトロオチド ( $^{177}\text{Lu-oxodotretotide}$ ) がソマトスタチン受容体陽性である神経内分泌腫瘍 (NET) に対する適応が2021年6月に承認されました。有効性については、膵NETに関してPRRTの良好な腫瘍抑制効果に言及している前向き・後ろ向き報告が多くあり、JNETSの膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドラインにおいてもSSTR陽性膵・消化管NETに対して二次治療以降の他剤無効例に対する代替治療としてPRRTが推奨されています。本検討における4症例においては、PRRTの奏効率 (ORR) は25%であり、従来の報告 (ORR45%) と比較しやや低い傾向でありましたが、病勢のより進行した症例や4次治療以降の症例であること、現在も治療途中である症例が含まれていることなどが影響していると考えられました。しかしながら、2例については腫瘍の縮小を認めており、有効な治療であると考えられました。重大な副作用として骨髄抑制や腎障害、長期の副作用として白血病や骨髄異形成症候群などがありますが、本検討においてはPS不良の1症例を除き、治療の継続が可能でありました。その他の問題点としては放射線治療病室や特別措置病室を利用するため、治療可能な施設が限られることがなどもあり治療の時期等については十分な検討が必要と考えます。

今回、本症例を発表させていただくにあたり、希少なNENの背景や治療法、最新のPRRTの適応など、内科的に貴重な分野について深く学ぶ機会を得ることができました。有効性が高く、副作用の少ない治療法が実用化されていることは、今後のNENの診療に当たって有意義なことだと考えます。

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消化器内科の平田圭市郎先生、高山哲治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：新居寛子  
 出身大学：近畿大学  
 所 属：徳島大学病院卒後臨  
 床研修センター

お借りして心より感謝申し上げます。

研究内容：周期性の発熱，胸背部痛をきたした家族  
 性地中海熱の女性例 -AYA 世代患者  
 における多職種連携の重要性 -

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第29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。選考してくださいました先生方、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、AYA 世代に発症した家族性地中海熱 (FMF : familial mediterranean fever) の女性例です。FMF は、反復する周期的な発熱、漿膜炎を主徴とする自己炎症性疾患で、主に常染色体潜性遺伝形式をとります。コルヒチン内服により生命予後は良好ですが、恒久的な服用が必要であり、また遺伝性疾患に対する偏見やコルヒチン内服による不妊など医学的・社会的課題も多い疾患です。症例は10代女性で、周期性の発熱と片側性の胸背部痛を反復するため近医小児科から当院に紹介されました。当科初診時、症状は消失しており、血液検査、胸腹部 CT、心臓超音波検査などに異常はなく、臨床経過から自己炎症性疾患が疑われました。患者本人、保護者同意のもと、遺伝子検査を施行し、FMF と診断しました。コルヒチン内服を開始し、発熱や胸背部痛は消失しましたが、就職後に生活習慣の乱れからコルヒチン内服が不規則となり、胸背部痛が再燃しました。さらに本例は結婚し、コルヒチン内服による不妊や催奇形性を危惧し、患者本人とご家族がセカンドオピニオン受診や遺伝カウンセリングを行いました。以後、内服コンプライアンスは改善し、周期性の発熱や胸背部痛は消失しています。AYA 世代の本例において、進学、就職、結婚、妊娠などに対する心理的ストレスや将来への不安が強く、また患者家族のケアも重要です。今後は本症の疾患認知度の向上と内科、小児科、産婦人科、看護師、薬剤師、臨床遺伝部門、臨床心理士など多職種連携による診療支援体制の早急な構築が望まれます。

最後になりましたが、この度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三木浩和先生、安倍正博先生をはじめとする先生方に、この場を

## 学会記事

第266回徳島医学会学術集会（令和4年度冬期）  
令和5年2月12日（日）：於 徳島県医師会館

### 教授就任記念講演 1

逆流性食道炎に関する研究と医療機器研究開発の経験  
曾我部正弘（徳島大学キャンパスライフ健康支援  
センター 保健管理部門）

私は、平成7年に徳島大学医学部第二内科（現：消化器内科）に入局して以降、徳島大学病院及び関連病院で臨床・研究・教育に携わってきた。研究については、主に実際の診療の現場でたくさんの患者さんが困っている消化器疾患について行ってきた。その中でも、特に個々のQOLが損なわれるだけでなく、将来の癌に繋がる疾患である逆流性食道炎や非アルコール性脂肪性肝疾患の研究を中心に行ってきた。また2013年からは肝硬変患者や消化器癌患者の末期に伴うことの多い難治性腹水の治療を行うことのできる腹水濾過濃縮専用装置や過敏性腸症候群患者の腸蠕動音解析システムなどの医療機器研究開発のプロジェクトにも参加している。

逆流性食道炎は最近では生活習慣病の一つと認識され、本邦においては約1,500万人が罹患し、多くの患者さんが胸やけや呑さんなどの胃食道逆流症状を伴い、個々のQOLや社会生産性を低下させる疾患である。また、食道腺癌発症機序の一つに、逆流性食道炎→バレット食道→食道腺癌という経路が明らかとなり、逆流性食道炎は食道腺癌発症の観点からもその重要性が認識されている。実際に欧米では最近25年間においてバレット食道からの食道腺癌発症の頻度が急速に増加しており、今後本邦においても生活習慣の欧米化やヘリコバクター未感染者の増加に伴い、逆流性食道炎罹患率が更に増えることが予想され、将来の食道腺癌患者の増加が懸念されている。そこで本日の講演では、これまで行ってきた逆流性食道炎に関する研究と医工・病学・多職種連携による研究開発で腹水濾過濃縮専用装置を完成させ上市することができたので、その中で培ったプロジェクトマネジメントについても一部講演できればと考えている。

### 教授就任記念講演 2

PETを用いた肺癌画像診断と今後の展望  
新家 崇義（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）

肺癌治療前にリンパ節や遠隔臓器への転移の有無を知ることが、適切な治療方針の選択や予後に大きな影響を与える。FDG-PETは糖代謝が亢進した悪性病変を鋭敏に検出できる検査として発展し、現在では肺癌症例の病期診断のみならず再発診断、治療効果判定においても、広く臨床応用されている。

肺癌診療において重要なN因子診断の一般的な画像診断法は胸部CTであるが、短径1cm以上のリンパ節を転移と判定するために炎症性腫大や微小リンパ節転移などによる偽陽性・偽陰性が少なからず存在する。現時点ではFDG-PETはCTよりも良好なリンパ節診断能を有するとされるが、肺門や縦隔の慢性炎症による非特異的なリンパ節集積を認めることが多く、微小リンパ節転移の存在とともに、リンパ節転移診断能を減少させる原因となっている。FDG-PETの利点の一つは全身評価が容易に行えることであり、遠隔転移診断における有用性は高い。日常的にもFDG-PETを加えることにより、予期せぬリンパ節転移や遠隔転移が見つかり、治療方針変更となることがある。また腫瘍に対する治療効果判定においても、形態的变化よりも先に代謝や血流の変化が起こるといわれており、FDG-PETにより早期の治療効果判定が可能とする報告が多数ある。

近年、PET/MRIやTotal-body PET scannerなどのPET装置の開発・進歩が進んでおり、FDG投与後ダイナミック撮影が再注目されている。またポストFDG放射性腫瘍イメージング剤の開発研究も進んでおり、肺癌診療への応用が期待されている。これら臨床実用化を目指して進められている研究や今後の展望について自験例も含めてご紹介する。

### 教授就任記念講演 3

糖尿病性腎症から慢性腎臓病治療への新規治療戦略  
脇野 修（徳島大学大学院医歯薬学研究部 腎臓内科学分野）

糖尿病の合併症の一つに糖尿病性腎症（DN）があり、本邦の透析導入原因疾患の第一位である。DN に対する治療標的として我々は NAD 依存性脱アセチル化酵素 Sirtuin 遺伝子の重要性を発表し、その早期での一過性の活性化が、その後の腎症の発症を抑制することを証明した（memory effect）。さらに非糖尿病のマウスモデルでもこの現象を証明した。近年 DN の治療薬として処方される SGLT2 阻害薬にはこの Sirtuin 遺伝子の活性化効果があり、したがって、非糖尿病においても SGLT2 阻害薬が有効であることを示している。さらにミネラルコルチコイド受容体拮抗薬も DN に有効な治療薬として臨床応用されているが、我々は非糖尿病でも有効であることを臨床試験で証明している。HIF/PH 阻害薬は CKD に認められる、エリスロポエチン分泌低下と鉄利用障害状態を改善する新規の腎性貧血治療薬である。我々は HIF/PDH 経路の活性化が腎機能に影響を及ぼしか近位尿細管特異的誘導型 PHD 欠損マウス（CKO）を用い検討した。そして PHD の発現の消失に伴い、HIF の活性化、その下流の VEGF の発現上昇が認められた。この CKO マウスでは肥満による傍尿細管周囲毛細血管の減少が抑制され、肥満の肥大した腎臓に認められた腎組織虚血を改善し、尿蛋白、尿細管マーカーの改善が認められた。今後 HIF/PH 阻害薬の腎保護効果の有無が検証されると思われる。さらに腎肥大に係る Rho キナーゼの経路を抑制すると腎障害の軽減が認められることを報告した。この経路の阻害薬の臨床応用が待たれる。こうした研究途上のものもあるが、新薬の登場により DN による透析導入は減少傾向であるが、今度非糖尿病でも有効な薬剤が開発されることにより、腎臓内科医療は充実するものと考えられる。

#### 合同シンポジウム

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の現状と対策

座長 池田 康将（徳島大学大学院医歯薬学研究  
部薬理学分野）

久保 宣明（徳島大学大学院医歯薬学研究  
部皮膚科学分野）

1. 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の現状と  
対策

東 桃代（徳島大学病院 感染制御部 部長）

2022年の冬季では COVID-19 とインフルエンザ同時流行が懸念されるなか、これからの入院・外来診療の逼迫を想定した対応の準備がなされている。これまで COVID-19 の終息への切り札として期待された mRNA ワクチンは自然免疫にも匹敵する液性免疫、細胞性免疫を誘導し高いワクチン効果が示されてきた。mRNA ワクチン接種における重症化予防効果は明らかである。しかし変異を繰り返す毎に、ワクチン接種だけではパンデミックを終わらせるには不十分であることも理解されつつある。その理由として①免疫回避現象、②免疫力低下などが挙げられる。またウイルスの感染力は大きく増大し初発患者の有症状から速やかに隔離したとしても、同じ空間の患者に高率に感染して病院や高齢者施設等でのクラスター対策は感染制御するのは非常に困難を極める。

こういった現状を踏まえると世界的にもパンデミックを抑制するのは極めて難しいと思われる。しかし重症化率や死亡率が低下するにともない、5 類感染症への移行が議論されている。我々医療従事者で重要なことは、COVID-19 の効果的な感染対策や診療で得た多くの教訓やエビデンスを共有することであろう。これまで徳島大学病院・感染制御部で行ってきた感染対策を中長期的に見直すことも今後必要となってくることが予想される。COVID-19 流行初期から最近までユニバーサルマスクのエビデンスは多く出されてきた。しかしパーテーションやビニルカーテンなど、新たなアイテムも登場し、黙食という習慣も新たにできた。しかし、これまで様々な感染症、特にインフルエンザでもアウトブレイクは毎年のように散発してきたが、これだけ多くの感染対策を現場の医療従事者やスタッフに依頼したことはない。おそらく今後も継続して重要な COVID-19 感染防止のポイントは“①：有症状者をいかに早く発見するか？”“②：疑似症状のエアゾル発手技と咳症状診療では N95 を装着”“③：入院前の健康観察の徹底”の 3 ポイントであると考ええる。しかし、これらの項目は COVID-19 流行前から結核を含む多くの呼吸器感染症のアウトブレイクを防止するための基本的な重要項目である。医療介護保険施設などのクラスター介入の経験や、自院での経験も踏まえながらエビデンスを提示しながら、今後の新たな局面における COVID-19 感染対策につき述べる。

2. 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の現状と  
対策 in 徳島

鎌村 好孝（徳島県保健福祉部 感染症・疾病予防統括監）

令和4年1月から、第6波・第7波という大きな感染拡大があり、徳島県において、第6波では、2月23日に、新規陽性者がピークの403人/日となり、第7波では、お盆明けに急激に増加し、8月24日に、新規陽性者がピークの3182人/日、9月1日に病床利用率70.3%となるなど、1週間の人口当たりの陽性者が全国一多いという状況がしばらく続いた。

県内では累計10万人を超え、県民の7人に1人以上が罹患したことになる。11月下旬において、全国的には、第8波の入口か、と言われ、新規陽性者数も平日では10万人以上/日が続き、中でも、北海道と東京では、毎日1万人以上となっている。徳島県においても、令和4年11月、500人を超える日が2回あるなど、11月23日は、COVID-19入院受入医療機関への入院が88人、宿泊療養者が61人、自宅等療養中の方が1400人を超える状況となっている。入院受入医療機関、県医師会、県看護協会、県薬剤師会等含め、地域の医療関係者の皆様に、療養支援等、多大なご協力を頂いている。

先の2シーズンは、インフルエンザの大流行がなかったものの、南半球での流行を受けて、この冬は、「第8波」の拡大とともに、「インフルエンザとCOVID-19の同時流行」を想定した備え・対応について、県と県都市医師会等の地域の医療関係者の皆様と協議を重ね、準備を進めている。その一つとして、先日、「外来医療体制整備計画」を厚労省へ提出した。あわせて、とくに年末年始の対応・体制確保についても、関係者のご協力を頂きながら、検討しているところである。

令和4年9月7日に、療養期間の見直しにより、多くの場合、解除までの期間が短縮となった。また、9月26日以降、全数届出が見直され、「①65歳以上、②入院を要する方、③重症化リスクがありコロナ治療薬や酸素投与が必要と診断された方、④妊婦」の「4類型」以外は、保健所への届出が必要なくなり、ご自身で、「とくしま健康フォローアップセンター」へ登録頂く仕組みとなった。また、セルフチェックによる陽性判明については、ご自身でセンターへ申請頂き、センターで陽性者と診断された場合、重症化リスクのある場合は、センターから保健所へ届出され、ない場合にはセンターで登録される。自宅療養中に症状悪化した場合、まずは電話にて、センターの専用窓口で対応している。県民の皆様、医療

機関へも広く周知をしてきたところである。

県として対策に取り組むと共に、県民の皆様方への普及啓発もしてまいります。今後とも、関係者の皆様のご理解・ご協力のほど、どうぞよろしくお願いいたします。

### 3. 重症コロナ診療の現状

大藤 純（徳島大学大学院医歯薬学研究部 救急集中治療医学分野 教授）

2019年に中国の武漢で発生した新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、瞬く間に世界中に蔓延した。世界各国で、多数の重症患者が発生し、医療体制は崩壊し、多くの犠牲者を生み出した。本邦でも、第4、5波までは、国民へのワクチンが十分に普及しておらず、全国的に重症患者数が増加した。本邦のICUに準ずる病床数は、人口10万人あたり7床程度（米国35床、ドイツ29床程度、2020年当時）と世界的にも少なく、医療は逼迫した。徳島大学病院でも、多くの人工呼吸管理を要する重症COVID-19患者を受け入れ、病床は満床状態が続いた。患者の多くは、肥満、高血圧、糖尿病などの基礎疾患を有した働き盛りの中高年男性であったが、普段は健康に生活していた患者がSARS-CoV-2感染を契機に重症のARDSを発症し、連日搬送されてくる現状を目の当たりにすると、とても季節性インフルエンザ感染症と同程度の重症化リスクとは思えなかった。

搬送された患者の多くは重度の低酸素血症と努力呼吸を呈していた。陰圧室という隔離空間で、感染防護服（PPE）を着用した状態での気管挿管やルート確保、高度な医療機器を用いた呼吸・循環管理は困難を極めた。筋弛緩薬併用下での肺リクルートメント手技や高PEEPを用いた肺保護戦略、1日16時間にも及ぶ腹臥位療法を連日実施することで、致命的低酸素血症を回避した。その他、エアロゾル発生を最小限とする挿管・抜管手技、多臓器障害患者での体外式膜型人工肺（ECMO）や持続的腎代替療法（CRRT）、免疫抑制による二次感染症や遷延する肺線維症への対応など、多くのタスクを実施し、救命に繋げることができた。また、重症患者管理ができる医療従事者の育成や陰圧室内外での医療安全を支える設備面の充実、多職種連携を強化できたことも重症COVID-19診療において重要であった。

第6、7波では、重症化リスクが低いとされるオミクロン株に置き変わった結果、重症患者の搬送件数は低下

したものの、爆発的な感染者数の増加により、臓器移植後や化学療法中などの免疫不全患者にも感染が及んだ。搬送された重症患者は、従来までの薬物治療や呼吸管理戦略の効果は少なく、呼吸機能の回復が遅かった。また、二次感染症や圧損傷などの合併症の頻度も高く、治療に難渋する傾向にある。

重症 COVID-19 管理には、高度な呼吸管理を含む全身管理の技術と原疾患に対する薬物療法は当然ながら、重症管理に見合った設備や医療機器の整備、多くのマンパワーと多職種連携、患者受け入れと後方支援機関の体制整備などが必要である。本講演では、徳島大学病院で実践してきた重症 COVID-19 診療の経緯と最新の呼吸管理を紹介し、重症 COVID-19 診療における今後の展望と課題について考察したい。

#### 4. 当院におけるコロナ後遺症外来の現状と課題

大串 文隆 (医療法人平成博愛会 博愛記念病院 院長)

2019年12月に中国で新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 患者が発生してから、またたく間に世界的大流行へと発展した。我が国においても累計患者数は2000万を超え、5万人近くが死亡している。この間何度か流行の波を経て現在8波に入ったといわれている。COVID-19患者の症状としては発熱、呼吸器症状 (咳嗽、咽頭痛)、頭痛、倦怠感などのインフルエンザ症状や消化器症状も知られている。また、感染性が消失し主な症状は回復したにもかかわらず、後遺症とよばれるような症状あるいは新たな、または再び生じて持続する症状などに悩む患者もみられることも明らかになってきた。後遺症が出現した患者では日常生活や仕事・学業などに支障が生じることもあり、重要な臨床的課題となっている。これらの症状は時間経過とともに大半は改善すると考えられているが残存した症状がどのように推移するか、感染株の違いによる影響についても検討が必要である。当院では2021年5月に後遺症外来を開設し診療を行ってきたので受診症例について検討を行った。

目的：感染株による違いをみるため感染者数のピーク時の外来受診時の患者の特徴を比較することを目的とした。  
対象：2021年7月から2022年10月までに当院を受診したコロナ感染患者401名である。この患者を2021年7月～12月 (I期)、2022年1月～5月 (II期)、2022年6月～

10月 (III期) に分けて検討した。

I期 45名 (男21名, 女24名) 11歳から94歳 (平均35歳)  
II期 178名 (男70, 女108) 9歳から80歳 (平均42.7歳)  
III期 178名 (男74, 女104) 10歳から90歳 (平均42.8歳)。  
結果：受診患者はII期, III期の患者が80%以上をしめた。ワクチンは殆どの症例が実施し、未接種は22例 (I期+II期: 5例, III期: 17例) 男女比は女性が多い傾向があった。年齢分布では20歳から60歳が多数をしめていた。診断後の療養場所についてみると入院症例はI期に多くII期, III期は殆どが自宅あるいは宿泊施設であった。症状を比較すると咳痰は全期にみられたがII期, III期が少し多いようにおもわれた。倦怠感は全期でみられた。味覚嗅覚異常はII期III期に比しI期に多く見られた。息切れも少数ながらI期に多く見られた。症状発現日から受診までの日数をみるとI期が長い傾向がみられた。肺病変 (間質性肺炎) を有した症例は12例中8例がI期であった。症状が長期持続した症例では倦怠感、集中力低下、記憶障害を訴えた症例が多かった。また、軽症例にも患者は多く含まれていた。

まとめ 当院後遺症外来を受診した症例について検討した。15か月間に401名が受診した。感染者数のピーク期間で分類すると時期によって後遺症の症状がすこし異なることが想定された。今後症状が持続している症例の推移について経過観察を行うことが必要で、また、訴える症状は多岐にわたり、多くの専門医が診療に参加することが必要であると思われた。

#### 5. COVID-19感染症でみられる皮膚病変

仁木真理子 (徳島大学大学院医歯薬学研究部 皮膚科学分野 助教)

新型コロナウイルス感染症では様々な皮膚病変が報告されています。皮膚病変とCOVID-19の関係、詳しい発症機序はまだ不明な点が多く、はっきりとは分かっていません。今回は、COVID-19関連皮疹、コロナ後遺症としての皮膚病変、コロナワクチンによる皮膚病変を中心にお話します。

COVID-19関連皮疹は、COVID-19を発症した成人患者の0.2～20.4%にみられます。典型的な皮疹としては、海外では“GROUCH”という概念が提唱されています。すなわち Generalized maculo-papular (全身の斑状丘疹), Grover's disease (丘疹水疱性発疹), livedo

Reticularis (網状皮斑), Other eruptions (その他の発疹), Urticarial (蕁麻疹, 蕁麻疹様紅斑), CHilblain-like (凍瘡様皮疹) の頭文字をとったものです。特に凍瘡様皮疹である COVID-toe (コロナのつま先) は有名ではありますが, 日本での報告例は少なく人種差や地域差があるとされています。皮疹の発症機序に関しては, ウイルス自身の感染による皮膚や血管内皮細胞への直接的な傷害と, 宿主側の免疫応答によるサイトカインストームによる炎症によって起こる可能性が示唆されています。

コロナ後遺症は, “long COVID” または “COVID 後症候群” などとも呼ばれ, 内科領域や精神科領域でも様々な症状が報告されています。後遺症の5大症状としては, 疲労 (58%), 頭痛 (44%), 注意力障害 (27%), 脱毛 (25%), 呼吸困難 (24%) であり, 脱毛はコロナ後遺症の4番目に多い症状です。主に休止期脱毛が出現しますが, 円形脱毛症や AGA (男性型脱毛症) の報告もみられます。詳しい機序は不明です。

COVID-19感染症に対する予防策として新型ワクチン (mRNA ワクチン) が世界的に使用されるようになり, ワクチンによる皮膚副反応の報告も増えています。有名なのは注射局所の紅斑, 腫れ, 痛みなどが生じる “COVID arm” ですが, 局所反応以外にも先に述べたコロナ関連皮疹を思わせるような, 凍瘡様皮疹, 麻疹様皮疹, びまん性紅斑の報告も多く, また帯状疱疹や蕁麻疹がワクチン投与後に起こった例や, ワクチン投与後の皮膚フィラー使用部位局所の腫れなどの例も報告されており, 今後も世界的規模で長期的な調査研究が必要と考えられています。

## 6. COVID-19と心疾患

船本 雅文 (徳島大学大学院医歯薬学研究部 薬理学分野 助教)

新型コロナウイルス感染症2019年 (COVID-19) は, 2020年に日本に感染拡大し, 感染者数は累計2400万人を超え, COVID-19関連の死者は4万人を超えた。重症急性呼吸器症候群-コロナウイルス-2 (SARS-CoV-2) は無症状の段階でも伝染する能力があり感染力が高いため, このウイルスは地域を超えて急速に伝染し, パンデミックにつながった。COVID-19の主要な臨床症状は, 軽微な症状がほとんどであるが致命的な急性呼吸窮迫症候群または重篤な呼吸障害を生じることがある。また, 他

の気道感染症と同様に, 既存の心疾患および心疾患を発症する危険因子を有する場合にCOVID-19は心疾患の発症や重症化のリスクを高める。重篤化したCOVID-19の患者の多くは, 基礎となる心血管疾患を持っているか, 病気の経過中に新規の急性心臓損傷を発症しており, 世界中で感染を回復した人々の心臓血管後遺症に影響を及ぼしている。SARS-CoV-2の心血管への影響はより顕著であり, COVID-19疾患の重症度および死亡率と関連している。心筋細胞へのウイルスの関与と全身性炎症の影響による直接的な心筋損傷は, 心臓損傷の原因となる最も一般的なメカニズムである。COVID-19の病原体であるSARS-CoV-2は, 宿主細胞の受容体であるACE2 (アンジオテンシン変換酵素2) を介して, 心臓, 血管組織, および循環細胞に影響を与える可能性がある。急性心臓損傷は, COVID-19の一般的な肺外症状であり, 慢性的な結果をもたらす。本講演では, COVID-19の心血管系への関与, 臨床症状, 心血管系に影響を与える間接的な免疫応答メカニズム, および急性COVID-19感染からの回復期について述べる。

COVID-19に対して伝統的な薬である漢方薬が用いられている。漢方薬は複数の生薬の組み合わせで構成されており, それぞれの組み合わせに対して複数の薬効成分が含まれる。この無数の薬効成分の組み合わせが体に多面的に作用することで複雑な症候に対して有益な効果をもたらしている。漢方薬は免疫系や内分泌系などの生体システムの異常に対し, 自己治癒力を高めることで改善していく。一方で, 漢方薬は循環器疾患, 呼吸器疾患, 消化器疾患や疼痛など様々な疾患の症状に対する治療に用いられている。循環器疾患に用いられる漢方薬は多くはないものの, 近年では循環器疾患への漢方薬の応用が盛んに進められている。本講演では, 漢方薬が持つ抗炎症, 抗酸化作用による心保護作用についても述べる。

## ポスターセッション

1. ロボット支援体腔内回腸導管造設時の尿管ステント留置を円滑にするための新規デバイス「アシステントガイド」の開発  
佐々木雄太郎, 堀 克仁, 角陸 文哉, 大豆本 圭, 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 (徳島大学病院泌尿器科)

塩崎 啓登, 井崎 博文(徳島県立中央病院泌尿器科)

ロボット支援体腔内回腸導管造設術の複雑なステップに、回腸導管に尿管ステントを通す操作があり、各施設で様々な工夫がされている。これには主に2つの手法が知られている。1つは、術者が回腸導管にロボット鉗子を通す手法である。触覚のないロボット鉗子を回腸導管に通すこの手法は、エキスパートにはさほど難しくないが、ビギナーには危険を伴う。もう1つは、助手が回腸導管に吸引管を通す手法である。この手法はビギナーでも比較的安全に施行できる。しかし、吸引管は専用デバイスではなく、①吸引管先端が扁平で回腸導管内の輪状ヒダにひっかかりやすい、②吸引管先端には側孔を含む複数の孔があるため、ガイドワイヤーやステントが側孔に通ってしまう、③持ち手がなく操作性が悪いなどの問題点があった。そこで、誰もが安全・円滑に尿管ステントを留置できる新規デバイス「アシテントガイド」を開発した。本デバイスは、①先端が鈍・盲端で、導管内へやさしくスムーズに挿入できる、②出口孔を側面に設けることで口径が大きくなり、助手が容易に操作できる、③グリップにはローレット加工を施し、高い操作性をほこる、という特長を持つ。2020年9月、株式会社ウミヒラと共同開発を開始した。2021年1月、PMDAクラスIの医療機器として承認を得た。同年3月、臨床使用を開始、同年10月、一般販売を開始した。開発の経緯、手術動画、使用成績について報告する。

## 2. 徳島県内における不妊治療による多胎発生の状況と多胎発生を減少させるための啓発活動について

野口 拓樹, 山本 由理, 武田明日香, 内芝 舞実, 山本 祥太, 湊 沙希, 鎌田 周平, 谷口 友香, 河北 貴子, 苛原 稔, 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)  
山本 祥太(北海道大学大学院医学研究院腎泌尿器外科学教室)  
松崎 利也(JA 徳島厚生連吉野川医療センター産婦人科)

【目的】多胎妊娠は母児ともにハイリスクであり、生殖医療の普及に伴う多胎の急増が周産期・新生児医療を逼迫し社会問題となった。生殖補助医療(ART)による多胎発生の状況は日本産科婦人科学会への症例登録制度

により把握可能であるが、一般不妊治療(卵巣刺激・排卵誘発)には登録制度はなく現状を把握できていない。そこで徳島県内における不妊治療による多胎発生の状況を調査し、多胎を減少させるための啓発活動を10年間継続してきたので報告する。

【方法】徳島県下で不妊治療を行っている全施設を対象に、2011年から2020年までの各年の不妊治療別の多胎発生の状況、妊娠・分娩転帰等をアンケート調査した。

【成績】いずれの治療法においても2011年の多胎率は6-8%前後と高率であった。その後、単一胚移植(SET)の普及によりARTでの多胎率は低下し2016年以降は2%未満を維持した。一般不妊治療では卵巣刺激での多胎率は低下したが、排卵誘発での多胎率は5-10%前後で推移し品胎以上の多胎発生も散見された。本調査開始以降、徳島県の複産率は低下傾向となり2017年は0.69%と全国で最も低い複産率であった。また多胎妊娠の約半数が早産に至り、多胎児の20%程度はNICU入院を要した。

【結論】本調査活動を通じて徳島県内の不妊治療による多胎発生は減少し複産率の低下に寄与している可能性が示唆された。2022年4月から不妊治療が保険適用になり、今後も多胎発生の状況を注視し更なる啓発活動を行っていきたい。

## 3. Webアプリケーションによる認知機能評価の有用性に関する研究

瀬山真莉子, 藤原奈津美, 尾崎 和美(徳島大学大学院医歯薬学研究部口腔保健支援学分野)  
吉田 佳世, 芽形 真奈(同 口腔科学研究科口腔保健学専攻)

医療機関などで認知機能評価の一つとして紙媒体を使い行われている“かなひろいテスト”(以下、現行テスト)を、タッチパネルPCで行え、かつ正答率などテストの判定指標を電算処理できるWebアプリケーション(以下、本アプリ)として開発し、その有用性を検証した。課題遂行文として、現行テストの物語に加え認知度が高い物語文を数種設定し、ボランティア67名の協力を得て本アプリによるかなひろいテストを実施した。併せて、全般的知能検査として汎用される改訂長谷川式簡易知能評価スケールを用いた評価(以下、HDS-R)を行った。そして、かなひろいテストおよびHDS-Rの結果を用いて各種解

析を行うとともに、先行研究（現行テスト）の結果と比較した。その結果、本アプリで得られるテストの結果は先行研究の結果と有意差を認めなかった。また、高齢者群では母音数の多寡や既知物語の使用、同一物語の連続使用といった観点でいずれも正答率に有意差を認めなかった。さらに、読字速度という指標で成績を解析したところ、年齢との間に負の相関を認めたことから、加齢に伴う読字速度の低下が示唆された。以上から、既知物語を用いた本アプリが現行テストの代用となり得ることが示され、読字速度をフレイル兆候の一つとして捉えようことが示された。また、成績判定に人的作業を要する現行テストと比較して、瞬時性および正確性の観点から本アプリの有用性が示された。

#### 4. 多発腹腔内リンパ節腫脹を契機に診断に至った PSA 正常進行前立腺癌の一例

金子 遥祐, 河田 沙紀, 森 建介, 辻 誠士郎, 湯浅 智之, 乙田 敏城, 栗飯原賢一 (JA 徳島厚生連阿南医療センター内科)

湯浅 智之, 乙田 敏城, 中村 信元, 栗飯原賢一 (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)

井上 善雄 (JA 徳島厚生連阿南医療センター泌尿器科)

【症例】73歳, 男性【現病歴】これまで前立腺肥大症の指摘はなく, X-2年の胸部 X 線検査では特に異常は指摘されなかった。X 年 3月に撮像された腹部 CT で, 偶発的に30mm 大までの多発する腹腔内リンパ節腫脹や20mm 大までの多発肺腫瘍を指摘され, 原発巣精査目的に当科紹介となった。腫瘍マーカーの上昇はなく, PSA も3.47ng/mL と正常範囲内であった。上下部内視鏡検査で原発巣となる腫瘍病変は認められず, 造影 CT でも肝胆道系や膵臓などに明らかな腫瘍性病変は指摘できなかったが, 前立腺左葉に造影効果を有する腫瘍が検出された。直腸診では前立腺はクルミ大で明らかな肥大は認めなかったが, 左葉は石様硬であり,  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT では同部位に SUVmax 7.7の局所的集積を認め, 原発巣として前立腺癌が疑われた。前立腺生検を施行したところ, 左葉10か所の生検部位すべてで GS 4+4の低分化型腺癌が認められ, 前立腺癌 T3bN1M1と診断された。骨シンチグラフィで骨転移は指摘されず, 悪性度高リスクであったが, ゴセレリン+エンザルタミド併用に

よる抗アンドロゲン療法が奏功した。【考察】本症例では前立腺癌の家族歴もなく, 5- $\alpha$ 還元酵素阻害薬などの PSA が低下することが報告されている薬剤の服薬歴もなかったことから, PSA を用いたスクリーニング検査での発見は困難と考えられた。悪性腫瘍の原発巣を探索する際には, PSA が正常範囲の場合でも, 前立腺癌を否定せずに全身の精査を行う必要があると考えられた。

#### 5. コロナ禍における腹腔鏡シミュレーターを用いた医学教育への取り組みと今後の課題

河北 貴子, 加藤 剛志, 門田 友里, 木内 理世, 吉田加奈子, 岩佐 武 (徳島大学産科婦人科学教室)

#### 背景

Covid-19の流行により医学生の臨床実習は大きく変化している。外科系診療科において術野での体験がその後の診療選択にも大きく貢献するが, 院内での実習が制限されることとなった。そのような現状において実習を有意義なものにするために2021年度は, 腹腔鏡シミュレーターによる医学教育を導入した。本実習の有用性について学生のアンケートを行い, 理解度の評価や今後の課題について検討した。

#### 方法

2021年 1 月から2021年12月まで院内実習が可能であった学生に腹腔鏡トレーニングを行い, アンケート調査に協力が得られた34名を対象とした。腹腔鏡シミュレーター (Lapmentor<sup>TM</sup>) を用いての両側附属器摘出術とドライボックスにて訓練を行い, 実習後にアンケート調査を行った。

#### 結果

腹腔鏡下手術の知識については理解が深まったとの回答が100%であった。手術手順について理解できたとの回答は93%, 手技の上達は91%, 骨盤内の解剖の理解度は91%, 産婦人科手術に興味をもてるようになった97%であった。要望として多かったのは, 手本を見せて欲しかったというものであった。

#### 考察

Lapmentor<sup>TM</sup>での実習は, 骨盤内の解剖の理解度を高めることができる。また, 手術や産婦人科に興味を持たせる手段としても有用であった。しかし, 手本を見せてほしいという要望においては, 実際の手術を見ていない弊害とも考えられた。ポストコロナにおいては, 手術

実習とシミュレーターを併用した実習が効果的であると  
考えられた。

#### 6. ドキソルピシン誘発心筋障害の予防薬探索

西内 栞, 合田 光寛, 新村 貴博, 生田 賢治,  
八木 健太, 相澤 風花, 濱野 裕章, 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)

西内 栞, 合田 光寛, 生田 賢治, 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)

濱野 裕章, 座間味義人 (岡山大学病院・薬剤部)

石澤 有紀 (徳島大・院医歯薬・薬理学)

【目的】ドキソルピシン (Dox) は累積投与量に依存し  
て重篤な心筋障害を発現し, 生命予後を著しく悪化させ  
ることが報告されているが, 有効な対策は確立されてお  
らず, 予防薬の開発が喫緊の課題である。そこで, 本  
研究では, ビッグデータ解析を活用したドラッグリポジ  
ショニング研究によってDox誘発心筋炎に対する予防  
薬を探索した。

【方法・結果】はじめに, 遺伝子発現データベース (GEO)  
を用いてDox投与後の心筋組織における発現変動遺伝  
子を抽出し, 創薬ツール (LINCS) を用いて, Doxに  
よる遺伝子発現変動を打ち消す既存承認薬を探索した結  
果, Dox誘発心筋障害予防薬候補として既存承認薬3  
剤が抽出された。さらに, 有害事象自発報告データベー  
ス (FAERS) を解析し, 抽出した薬剤がDox誘発心筋  
障害の副作用報告数に及ぼす影響を検討した。FAERS  
解析においても有効性が示唆された薬剤に関して, Dox  
誘発心筋炎モデルマウスを用いた検討において, 心筋組  
織の炎症およびアポトーシス関連タンパク質・線維化  
マーカーのmRNA発現が予防薬候補の併用によって減  
少する傾向が認められた。

【結論】本研究の結果から, 創薬ツールおよび大規模医  
療情報データベース解析により見出された既存承認薬が  
Dox誘発心筋障害に対する新規予防薬となる可能性が  
示唆された。

#### 7. 5-FUの膵がん細胞増殖抑制効果に対する低酸素—

#### PARP活性化シグナルの役割

近藤 宏祐, 今西 正樹, 山下 竜介, 中山 涼,  
常松保乃加, 井上 貴久, 後藤 廣平, 土屋浩一郎  
(徳島大学薬学部医薬品機能生化学分野)

福島 圭穂, 藤野 裕道 (同 生命薬理学分野)

宮本 理人 (神奈川工科大学健康医療科学部)

船本 雅文, 池田 康将 (徳島大学医学部薬理学分野)

#### 【背景・目的】

膵がんが存在するがん低酸素微小環境は, 治療抵抗性  
発現やがん悪性化等に寄与する。低酸素はポリ ADP リ  
ボースポリメラーゼ (PARP) の活性化を誘導させるが,  
PARP活性化のがん治療抵抗性発現に対する役割は不明  
なままである。本研究では, 5-FUの膵がん細胞増殖抑  
制効果が低酸素により減弱することに対するPARP活  
性化の役割を検討した。

#### 【方法・結果】

ヒト膵がん細胞 MIA-PaCa2を用いてMTT法により細  
胞増殖活性を測定したところ, 低酸素下では5-FUに  
よる細胞増殖抑制効果は減弱した。低酸素による5-FU  
の効果の減弱はPARP阻害薬Olaparib (Ola) 処置に  
より回復した。次に, The Cancer Genome Atlasがん  
ゲノムビッグデータとGene Expression Omnibusマ  
イクロアレイデータの統合解析により, 膵がん悪性化  
に寄与する候補遺伝子を抽出した。MIA-PaCa2細胞を  
低酸素刺激してリアルタイムPCRによりmRNA発現  
を確認したところ, いずれの遺伝子も上昇が認められ,  
Connexin 31 (CX31) をコードするGJB3についてはそ  
の上昇がOla処置により抑制された。

#### 【考察】

低酸素下においてPARP活性化-CX31シグナルは5-FU  
の膵がん細胞増殖抑制効果の減弱に寄与する可能性が示  
唆された。

#### 8. 下部直腸癌に対するホログラムを駆使した新たな経 肛門手術

徳永 卓哉 (徳島大学病院地域外科診療部)

徳永 卓哉, 島田 光生, 吉川 幸造, 中尾 寿宏,

西 正暁, 柏原 秀也, 高須 千絵, 和田 佑馬,

良元 俊昭 (同 消化器・移植外科)

【はじめに】近年, 下部直腸癌に対する経肛門的全直

腸間膜切除 (TaTME : transanal total mesorectal excision) の有用性が報告されている。しかし経肛門アプローチでは特有の空間的解剖の理解が必要である。MR (複合現実) によるホログラムシミュレーションの有用性ならびに経肛門アプローチを用いた側方リンパ節郭清の短期成績を報告する。【対象・方法】2017年11月から2022年8月までに経腹アプローチのみで側方郭清を行った30例 (Lap 群) と経肛門アプローチを併用した15例 (Hybrid 群) を比較検討した。ホログラム: 術前 CT, MRI 画像を SYNAPSE VINCENT に取り込み, ポリゴンデータ STL file として空中に表示できる MR アプリを作成した。ウェアラブルゴーグルの HoloLens2 にインストールし, 経肛門アプローチの際に術中シミュレーションを行った。【結果】出血量は Lap 群で137ml, Hybrid 群で40ml あった ( $p=0.01$ )。側方郭清 (片側) の手術時間は有意に Hybrid 群で短く (Lap 群103分, Hybrid 群70分:  $p<0.01$ )。郭清リンパ節個数 (片側) は両群で差はなかった (Lap 群8.4個, Hybrid 群7.9個:  $p=0.58$ )。内陰部動脈合併切除症例に対し, ホログラムシミュレーションを行い, 安全に施行可能であった症例を提示する。ホログラムによりチーム全体で解剖の把握が容易となり, 安全に血管の同定が可能であった。【結語】ホログラムを駆使した経肛門アプローチを併用することで出血量の減少, 手術時間の短縮に有用であり, 空間認識力の向上にはホログラムシミュレーションが有用である。

#### 9. 当院脳卒中センター (SCU) における早期栄養介入の現状と栄養管理方法の分析

筑後 桃子, 山田 静恵, 小笠 有加, 藤本 紗織, 鈴木 佳子, 阪上 浩 (徳島大学病院栄養部)  
堤 理恵, 藤本 紗織, 阪上 浩 (徳島大学大学院医歯薬学研究部代謝栄養学分野)  
細川 美香 (徳島大学病院看護部)  
山本 伸昭, 和泉 唯信 (同 脳神経内科)  
兼松 康久, 高木 康志 (同 脳神経外科)  
筑後 桃子, 細川 美香, 山本 伸昭, 兼松 康久, 高木 康志 (同 脳卒中センター)

【目的】令和4年度の診療報酬改定で脳卒中ケアユニットでも早期栄養介入管理加算が算定可能となり, 当院でも2022年5月より SCU での加算算定を開始した。2022年6~10月の早期栄養介入の実態を分析し, 48時間以内

に経腸栄養が開始できなかった原因を解析した。

【方法・結果】当該期間, SCU に入室した症例は133例 (脳梗塞74例, 脳出血24例, くも膜下出血14例, 術後及びその他21例) であり, 400点算定53例, 250点のみ算定12例, 算定なし25例であった。経腸栄養開始内容は, 48時間以内に経腸栄養が開始できた症例では, 普通食35例, 嚥下調整食34例, 経鼻経管栄養13例であり, 48時間以内に開始できなかった症例では, 嚥下調整食7例, 経鼻経管栄養13例であった。また, 48時間以内に経腸栄養を開始できなかった原因は, 嚥下評価後の食事開始を検討していることによる経腸栄養開始の見送りが53.8%を占めた。

【結論】当院では早期に経腸栄養を開始できなかった症例の5割は嚥下障害が原因であった。脳卒中ガイドラインでも嚥下障害のある患者では禁食とし補液を行うこと, 脳卒中発症後7日以上にわたって十分な経口摂取が困難な患者では, 経腸栄養を行うことは妥当とされており, ガイドラインに即した栄養管理が行われていた。今後も脳卒中発症後7日以上十分な経口摂取が困難と判断される場合, 早期に経腸栄養が開始できるよう, 取り組んでいく必要がある。

#### 10. 高脂肪食が記憶学習能力に与える影響とそのメカニズムの解明

田中 杏奈, 堤 理恵, 山本 菜帆, 三島 優奈, 黒田 雅士, 阪上 浩 (徳島大学大学院医歯薬学研究部代謝栄養学分野)  
阪上 浩 (徳島大学先端酵素学研究所糖尿病臨床・研究開発センター)

【目的】高脂肪食の継続的な摂取は肥満および2型糖尿病の発症を誘導し, 糖尿病に伴う高血糖や血管障害は脳機能に障害を与える。一方で, 高脂肪食をはじめとする食事が脳機能に与える影響については十分に明らかでない。本研究では, 老化促進マウスを用いて高脂肪食が脳機能に与える影響について検討した。【方法・結果】老化促進を示す Senescence Accelerated Mouse-Prone 8 (SAMP8) マウス (雄, 8週齢) に高脂肪食 (60kcal % 脂質) を7日間給餌した。Y字型迷路試験及び新規物体認識試験において記憶学習能力の低下を認め, 老化度評点 Grading score においても老化の促進が確認された。さらに, 老化関連病態である CD4陽性リンパ球の

減少と海馬におけるアミロイドβ蓄積が確認された。次に、高脂肪食による記憶学習能力の低下に腸管バリア機能の変化が影響していると仮説立て、腸管機能を評価した。高脂肪食摂餌群では大腸腸管長の短縮を認め、さらに腸内細菌叢解析ではLipopolysaccharide (LPS) から成る外膜を持つProteobacteria門の増加を認めた。また、高脂肪食摂餌群では血清LPS濃度高値が認められ、リーキーガット(Leaky Gut, 腸管壁侵漏)が生じ、これが脳機能に影響している可能性が示唆された。【結論】短期間の高脂肪食はSAMP8マウスの記憶学習能力と老化形質に影響を与え、その機序には腸内細菌叢の変化が影響している可能性が考えられた。腸内環境の変化を介した高脂肪食誘導性の認知機能低下モデルマウスを確立した。

#### 11. 巻き爪・陥入爪の考え方, 治し方

野田 利紀(徳島市民病院皮膚科)

「巻き爪」と「陥入爪」について、混同されていることが多い。巻き爪は「巻いている爪」「カーブが強くなった爪」で、陥入爪は「爪が刺さって炎症を起こしている状態」である。これらが合併していると治療が難しくなるが、爪を本来の形に戻すことを目標に、巻いているものは平らにする、食い込んでいるものはそれを解消することでそれぞれ対応できる。

巻き爪について、爪にはそもそも巻く性質があることを認識すると理解しやすい。普段物をつかむ、歩くなどゆびの腹側からかかる力を爪が受け、平らになるが、寝たきりで歩けないなど、ゆびに力がかからない状態が続くと爪が巻きやすくなる。

陥入爪は外傷や深爪、合わない靴といった外的要因により爪が皮膚に食い込んだ結果であり、細菌感染が原因ではない。これに誤って消毒や抗生剤内服・外用が行われる例を時々見るが、たいてい効果は無い。

陥入爪に対する手術療法は従来、爪母を含めて切除・縫合したり、部分抜爪ののちにフェノール等の薬品で爪母を変性させたりしていたが、爪の変形ほか様々なトラブルが生じうる。

この発表では、巻き爪に対するマチワイヤを用いた爪下埋没法と、陥入爪に対し爪母に侵襲を加えない手術、塩之谷法について概説する。

#### 【参考文献】

- ・塩之谷香(監修). NHK あさイチ 女性の大敵! 足のトラブル解消術. NHK 出版, 2011
- ・是枝哲(編纂). 外来で役立つ爪診療ハンドブック. 中外医学社, 2018

12. COVID-19外来診療における病院薬剤師の活躍－パキロビッド®の薬物相互作用マネジメントを中心に－  
小林 真也, 米田 和夫, 田村 克也, 福家 麻美, 近藤 彰(医療法人若葉会近藤内科病院)  
阿部 真治, 佐藤智恵美(徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬学実務教育学分野)  
松浦 大輔(新浜調剤薬局)

#### 【背景】

COVID-19パンデミックにおいて薬剤師の役割は大きく、当院ではワクチン接種・PCR検査・抗ウイルス薬処方に深く関与している。特にパキロビッド®パック(以下NMV/r)の薬物相互作用マネジメントは重要である。

経口抗ウイルス薬の国内投与実績はラゲブリオ®(以下, MOL)約56万, NMV/r約4万であり、重症化リスク低減効果の高いNMV/r処方が進んでおらず、院外処方では27%と特に少ない。障壁となる要因として薬物相互作用マネジメントの困難さと、調剤薬局との連携不足が考えられる。

当院ではこの課題を解決すべくNMV/r外来院外処方時に、病院薬剤師が処方医および薬局薬剤師と連携して薬物相互作用マネジメントを実施している。本発表ではこの成果について報告する。

#### 【方法】

後ろ向き観察研究

#### 【結果】

2022年7月11日から11月15日にNMV/rが外来処方された139症例に病院薬剤師が関与した。薬剤師は1患者あたり平均3.1剤の薬物相互作用をレビューし、合計108の相互作用を検出した。薬剤師から医師への提案内容として、併用薬の用法・用量変更が66症例、減量投与が27症例、MOLへの変更が6症例であった。治療の効果と安全性については、重症化・死亡・重篤な有害事象は0症例だった。

#### 【考察】

医師・薬剤師が連携しNMV/rの薬物相互作用をマネ

ジメントすることで、より安全かつ効率的な治療成果を得られる。

### 13. 徳島総合診療研究会17年の軌跡

本田 壮一（美波町国民健康保険美波病院内科）

本田 壮一，新谷 保実（徳島総合診療研究会）

新谷 保実（徳島県赤十字血液センター）

【目的】生活習慣病をはじめとする内科診療に関する最新の話題・治療などの勉強や討議を通じて、徳島県下での総合内科診療の発展・改善に貢献する。そして、若手医師、研究者および医療従事者の交流や育成に努めるため、2005年10月に当会は発足した。その意義をまとめる。

【方法】2022年10月（最終回）までの全28回の研究会や活動を振り返る。【結果】1）徳島大学の旧第一内科（血液・内分泌代謝内科学分野）の同門14名で世話人会を組織した。年2回の頻度で、当番世話人による研究会を開催した。2）《第9回（2009）》一般演題は、倉橋清衛先生（徳島大学）による「一酸化炭素中毒を契機に発見された急性心筋梗塞の一例」。特別講演は、谷憲治先生（徳島大学）の「膠原病およびその類縁疾患の薬物療法について」。3）《第22回（2017）》鈴記好博先生（東京都）が「マイコプラズマ肺炎との鑑別を要した急性好酸球肺炎の1例より、CT画像のポイント」。特別講演は、和泉唯信先生（徳島大学）の「認知症治療の今後」。4）糖尿病合併高血圧の多施設臨床研究を行った（239回本学会，2009）。【考察】市中病院での内科では総合的な診療が必要となる。提示症例の討論や最新の知識を得る特別講演は、有益であった。17年が経過し、一般演題を発表した若手医師が中堅となり頼もしい。【結論】一般病院においても、多施設で研究会を開催することは有益である。

世話人：金川泰彦，木村建彦，鶴尾美穂，栗飯原賢一，山口普史，白神敦久，藤中雄一，豊田健二，橋本年弘，柴田泰伸，大島康志，三浦眞司

### 14. 在宅看取りを行った造血器悪性腫瘍症例の検討

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）

【背景】造血器悪性腫瘍患者は、出血や感染症等の急変のリスクが高い、輸血依存がある、緩和的治療法が選択肢となり得る、専門医以外で診療経験のある医師が少ない、等の理由から、終末期の在宅療養が困難とされている。一方で、負担があっても在宅での療養を希望する患者も多い。徳島県立海部病院では2009年から在宅医療を開始し、年間約30名を在宅で看取っている。これまでに経験した造血器悪性腫瘍の在宅看取り症例をまとめ、報告する。

【方法・結果】海部病院で在宅看取りを行った造血器悪性腫瘍症例7名について検討を行った。年齢は69～92歳（平均80.2歳，中央値82歳），性別は男性4名，女性3名。疾患は、急性白血病3名，悪性リンパ腫2名，多発性骨髄腫2名であった。3名には輸血依存があり，このうち2名には外来輸血を，1名には在宅輸血（血小板輸血）を行った。悪性リンパ腫の2名には症状緩和および腫瘍縮小目的でステロイドを，急性骨髄性白血病の1名には経口抗腫瘍薬（Venetoclax）を投与した。出血性合併症をきたしたのは2名（脳出血，消化管出血），重篤な感染症を併発したのは2名（肺炎，熱源不明）であった。在宅療養期間は15～156日（平均42.9日，中央値27日）だった。

【まとめ】造血器悪性腫瘍患者でも，在宅で支持療法を継続することで，最期を家で迎えたいという想いに沿うことができた。在宅輸血療法の問題点等の考察を加えつつ，報告する。

### 15. HIV-1 matrix タンパク質のウイルス粒子集合初期過程における役割解明

駒 貴明，土肥 直哉，近藤 智之，野間口雅子（徳島大学大学院医歯薬学研究部微生物病原学分野）

駒 貴明，野間口雅子（徳島大学ポストLED フォトニクス研究所）

新規エイズ治療薬開発を踏まえた HIV-1 感染機構の解明が望まれている。HIV-1 Gag 前駆体は粒子の主要な構造タンパク質である。粒子集合過程において Gag

前駆体は細胞膜で多量体化するが、この集合過程がどのように開始するのかわからない。Gag 前駆体は matrix (MA), capsid (CA), nucleocapsid, p6から構成され、MA は N-ミリスチル化による Gag 前駆体の膜局在を、CA は Gag-Gag 相互作用を介した多量体化を担っている。集合初期過程を解明するために *in silico* 構造解析を行なった結果、MA S9残基が Gag-Gag 相互作用部位であることが予測された。そこで本研究では、MA 9番目のアミノ酸残基の集合過程における役割を明らかにすることを目的とした。MA S9を F, W, I などの疎水性側鎖を持つアミノ酸に置換した場合、粒子産生能、二量体/多量体形成能、膜局在能が著減した。また膜移行能が低下していた変異体では Gag のミリスチル修飾が顕著に阻害されていた。従って、MA S9残基は Gag-Gag 相互作用に直接的または間接的に関与していることが明らかとなった。今後 Gag のミリスチル修飾と二量体化 (Gag-Gag 相互作用) のどちらが先に起こるのかわかることを明らかにする。本研究は国立感染症研究所の小谷治博士、横山勝博士、佐藤裕徳博士、関西医科大学の足立昭夫博士との共同研究である。

#### 16. 視線解析技術を用いた統合失調症模擬患者における精神科看護師の観察技術の検討

千葉 進一, 堤 理恵, 友竹 正人 (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)

【目的】統合失調症模擬患者の観察場面で、精神看護の熟練看護師と看護学生の視線情報を分析し、看護師の観察技術の特徴を検討する。【方法】対象は精神科病院に勤務する看護師21名と、精神看護学実習が終了した学生20名とした。瞳の間の距離や角膜の曲率などを捉えるキャリブレーションを視線解析システム (QG-PLUS, DITECT 社製) で行い、統合失調症患者の動画 (DVD で学ぶ精神科医療の基本, 中島映像教材出版) を観察している最中の視線運動をアイトラッキングカメラで記録し、重要観察領域における注視時間、注視回数を分析した。注視とは眼球運動速度が5deg/sec 以下が300ms 以上続く状態と定義した。また患者の顔、身体、手、医師の顔の領域を重要観察領域に設定した。統計解析は、看護師と学生で、各重要観察領域において注視時間と注視回数の総和を求め Mann-Whitney の U 検定で差を検定した。本研究は徳島大学病院生命科学・医学系研究倫理

審査委員会の承認を得て実施した (承認番号3233)。【結果】上肢の領域の注視時間において、看護師は中央値 7147.90msec, 学生は中央値2447.54msec であり有意差がみられた (U=98.00, p=0.01)。注視回数についてはどの重要観察領域においても有意差は見られなかった。

【考察】看護師は学生に比べ、上肢の観察で一回の観察に長い時間をかけ複数回に分けて観察していることが分かった。精神科看護師において、暴力の危険予測や精神症状、向精神薬の副作用を観察するため、時間をかけて観察していることが示唆された。

#### 17. 慢性腎臓病に対する五苓散の効果

末永あおい (徳島大学医学部 Student Lab)

末永あおい, 船本 雅文, 池田 康将 (徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野)

【背景】慢性腎臓病 (Chronic Kidney disease ; CKD) は日本に1300万人以上の患者がいるとされているにも関わらず、根本的な治療法や治療薬は存在していない。漢方薬の1つである五苓散は利尿作用を目的として心不全患者に投与されることがある一方で、腎臓に対する効果は明らかにされていない。そこで本研究では、CKD に対する五苓散の作用を検討した。

【方法】CKD モデルマウスに対して五苓散を投与した投与群、非投与群で比較検討した。腎臓、血清のサンプルを用いて、遺伝子とタンパク質発現、病理組織像、腎機能血清クレアチニン値を用いて、炎症、線維化、腎機能を評価した。

【結果】炎症性サイトカインである TNF- $\alpha$ , CD68, MCP1の mRNA 発現量は非投与群で増加したが、五苓散投与群で増加が抑制された。線維化マーカー *Col1* も同様に非投与群で増加したが、五苓散投与群では有意に抑制された。またピクロシリウスレッド染色を用いた腎線維化評価では、非投与群では線維化領域が増加していたが、五苓散投与群ではそれが半分近くに抑制されていた。加えて、腎機能については、非投与群での血清クレアチニン値と *Lcn2* の遺伝子発現の増加も五苓散投与群において抑制された。

【結論】五苓散は、炎症と線維化を抑制することで CKD 治療薬となる可能性が示された。

## 18. 急性腎障害に対するマクロファージ鉄ストレスの役割の検討

伊藤 達紀 (徳島大学医学部 Student Lab)  
池田 康将, 船本 雅文 (徳島大学医歯薬学研究部薬理学分野)

【背景】急性腎障害(AKI)に対する効果的な治療法はなく、AKIの病態機序の解明が盛んに行われている。鉄は必須ミネラルである一方、鉄過剰は酸化ストレスの原因となる。過去の研究で、様々な腎障害モデルマウスを用いて鉄除去による腎障害抑制効果を報告してきた。しかし、従来の鉄キレート薬、鉄摂取制限による非特異的な鉄除去は貧血が生じる。以前の報告で鉄由来の炎症と酸化ストレスの中心がマクロファージであることを報告した(=マクロファージ鉄ストレス)。本研究では、マウスのAKIモデルを用いてマクロファージ鉄ストレスの役割を検討した。

【方法】LysM-CreマウスとFth floxedマウスを交配し、マクロファージ特異的Fth欠損マウス(FthKO)を複製した。FthKOマウスと野生型マウス(WT)を用いて、AKIモデルとして葉酸誘発性AKIモデルを用いた。葉酸誘発性AKI群(FA-AKI群)と対照群について、葉酸投与48時間後に血液、組織をサンプリングして比較・解析した。

【結果】WTのFA-AKI群におけるBUNと血清クレアチニンの増加はFthKOマウスで抑制された。病理組織での腎障害の程度ならびに腎障害マーカーKIM-1、LCN-2の遺伝子発現の増加はKOマウスで軽度だった。炎症性サイトカインマーカーTNF- $\alpha$ 、MCP-1、IL-6、CD68の遺伝子発現の増加はKOマウスで抑制された。酸化ストレスマーカー4-HNEのタンパク発現の増加はKOマウスで軽減された。

【結論】マクロファージ鉄ストレスは葉酸誘発性AKIに関与することが示唆された。

## 19. 黄連解毒湯を用いたドキソルビシン誘導性心毒性に対する検討

瀬戸 靖幸 (徳島大学医学部 Student Lab)  
瀬戸 靖幸, 船本 雅文, 池田 康将 (徳島大学医歯薬学研究部薬理学分野)

【背景】アントラサイクリン系の抗がん剤の一種である

ドキソルビシン(DOX)は、心筋細胞のアポトーシス誘導や、酸化ストレスによる傷害によって心毒性の副作用を引き起こすことが知られている。近年、がん支持療法において漢方薬が注目されており、アポトーシス抑制や抗酸化ストレス作用を示す漢方薬が報告されている。そこで、本研究ではドキソルビシン誘導性心毒性を抑制する漢方薬を探索した。

【方法】DOXを前処理したH9c2細胞に、熱水抽出した漢方薬を投与し、MTSにて細胞生存率を確認した。次に黄連解毒湯を投与した細胞のタンパク質を回収し、ウェスタンブロッティングにてアポトーシス関連タンパク質について検討した。また、Control群、DOXを投与したDOX群と、DOX投与と黄連解毒湯を経口投与した黄連解毒湯群に分け、その心重量、心重量/体重比、心重量/脛骨長比を測定した。またRT-PCRにて発現遺伝子の検討を行った。

【結果】MTSによりスクリーニングを行った結果、DOXによる細胞生存率の低下を黄連解毒湯が最も回復させた。H9c2細胞におけるウェスタンブロッティングでは、黄連解毒湯がアポトーシスとDNA損傷を抑制する傾向がみられた。マウスモデルでの検討では、DOXによる心重量、心重量/体重比、心重量/脛骨長比の低下は、黄連解毒湯で抑制される傾向がみられた。加えてDOXによる心臓の炎症性サイトカイン増加が黄連解毒湯で抑制される傾向がみられた。

【考察】黄連解毒湯はドキソルビシン誘導性心毒性を抑制し、がん支持療法となり得る可能性が示唆された。

## 20. 山間部地域での90歳以上超高齢者の大腿骨転子部骨折治療

林 二三男, 大歯 浩一, 新田 晃弘, 岡田 諒,  
高原 茂之, 酒井 紀典(徳島県立三好病院整形外科)  
西良 浩一(徳島大学大学院運動機能外科学)

【はじめに】当院は徳島県の山間部に存在する三次救急の病院であり、大腿骨転子部骨折患者は高齢化に伴い年々増加し、近隣住民はほぼ当院に搬送される。合併症が多いとされる、90歳以上の大腿骨転子部骨折患者の実態を調査した。

【対象と方法】2018年から当院を受診した大腿骨転子部骨折患者321例中、90歳以上の患者は131例(全体の40.7%)。うち、手術125例、保存療法6例、調査項目は

骨折型（3DCT 評価）、手術までの待機日数、手術時間、出血量、合併症、受傷後1か月後、3か月後の歩行レベル、認知症とその程度である。

【結果】骨折型は手術群、保存療法群ともに不安定型が多く、周術期合併症は、遠位型 DVT10例、尿路感染症18例、腸炎4例であった。保存療法の理由は、100歳以上 2例、洞不全症候群1例、嚥下機能低下2例、認知症があり、家族の希望無し2例であった。保存療法群は術後3か月時の歩行能力がきわめて低下していた。手術群で受傷後1か月後、3か月後の歩行レベルは維持されていた。

【考察】2022年4月より大腿骨近位部骨折に対し、受傷後48時間以内の緊急整復固定加算が導入され、早期手術を要するようになってきている。合併症の多い超高齢者ではより早期手術を要する。90歳以上の超高齢者で、特に認知症例に対しては、三次救急を要する当院であってもやはり保存療法にならざるを得ないことがあった。

## 21. 2型糖尿病による心筋症モデルマウスの検討

廣瀬 駿次（徳島大学薬学部薬学科）

廣瀬 駿次，船本 雅文，池田 康将（徳島大学医歯薬研究部薬理学分野）

廣瀬 駿次，今西 正樹，土屋浩一郎（同 医薬品機能生化学分野）

【目的】2型糖尿病による心筋症モデルマウスは、既存の糖尿病モデルである高脂肪食とストレプトゾトシン（STZ）誘発性糖尿病モデルマウスでは心臓における炎症や線維化の表現型が乏しいため、新たなモデルを検討する必要がある。本研究では、既存の糖尿病モデルにNO合成酵素阻害剤であるL-NAMEを加えることにより心臓に負荷をかけ、心筋症を起こす新規モデルの作成を目的とした。

【方法】C57BL6/N系統マウス（8週齢，雄性）に、既存の糖尿病モデルとして1週目から高脂肪食を給餌し、4週間後にSTZ（50mg/kg/day）を5日間連続投与し、さらに4週間高脂肪食を給餌した。新規モデルでは、1週目から自由飲水でL-NAME（1g/L）を与え、高脂肪食を給餌し、4週間後にSTZ（50mg/kg/day）を5日間連続投与し、さらに4週間高脂肪食を給餌した。また、L-NAME（1g/L）のみ自由飲水で与えた群とL-NAME（1g/L）を自由飲水で与え、高脂肪食を給餌した群も

作成した。

【結果】L-NAME+HFD+STZ（LHS）群、HFD+STZ（HS）群で、L-NAME単独（L）群、Control群と比べて体重は減少した。L群、LHS群、L-NAME+HFD（LH）群ではControl群と比べて血圧が上昇し、LHS群、HS群ではControl群と比べて血糖値が上昇した。Western Blottにおいて、LHS群では、Control群と比較して、 $\alpha$ SMAとTGF- $\beta$ のタンパク量が増加した。また、ピクロシリウスレッド染色においても、LHS群でHS群と比較して血管周囲と間質の線維化が亢進した。

【考察】L-NAME+HFD+STZ投与モデルは、9週間の短期間で糖尿病による心筋の線維化の新規モデルになる可能性が示された。

## 22. 集学的治療にて救命し得た未治療糖尿病合併咽後膿瘍の1例

河田 沙紀，金子 遥祐，森 建介，谷 彰浩，

辻 誠士郎（JA徳島厚生連阿南医療センター内科）

湯浅 智之，乙田 敏城，中村 信元，栗飯原賢一

（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）

戸田 直紀（阿南医療センター耳鼻咽喉科）

【はじめに】咽後膿瘍は小児に多く、成人での発症は稀である。しかしながら縦隔炎・縦隔膿瘍を併発すると死に至る予後不良の疾患である。我々は未治療糖尿病に咽後膿瘍を発症するも集学的治療で救命し得た症例を経験したので報告する。【症例】87歳，女性。糖尿病を指摘されたことはなかった。発熱と喀痰貯留，構音障害を主訴に当院受診した。WBC 19,200/ $\mu$ Lと増多あり，CRP 16.95mg/dlと上昇を認めた。さらに随時血糖279 mg/dL，HbA1c 7.8%と2型糖尿病を認めた。気管支炎を疑い，入院後速やかに抗菌薬の投与を開始したが，翌日に頸部腫脹と呼吸困難感あり，MRI画像では中咽頭から喉頭周囲にT1強調画像で低信号，T2強調画像で高信号の軟部陰影を認め，咽後膿瘍を疑った。病状重症化のため，第3病日に膿瘍切開排膿術及び人工呼吸管理を開始したが，咽頭浮腫は改善なく，第11病日に気管切開術を行った。膿汁培養は陰性であったが，低血糖を回避しつつインスリンでの血糖管理下に抗菌薬治療継続し，第14病日には人工呼吸器を離脱し，咽頭浮腫も改善した。第35病日より食事を再開し，第65病日に自宅退院した。

【考察】成人での咽後膿瘍発症は稀であるが、血糖管理不良の糖尿病は、深頸部膿瘍の重症化の危険因子として報告されており予後不良であることから、迅速な確定診断と適切な血糖管理を背景とした集学的治療が重要である。

### 23. 高齢2型糖尿病患者におけるGNRIスコアと骨格筋異常病態の検討

森 建介, 河田 沙紀, 金子 遥祐, 辻 誠士郎, 湯浅 智之, 乙田 敏城, 栗飯原賢一 (JA 徳島厚生連阿南医療センター内科)

湯浅 智之, 乙田 敏城, 中村 信元, 栗飯原賢一 (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)

【背景】高齢2型糖尿病患者では筋力低下や筋量の減少を来しやすく、転倒・骨折などの頻度が増加することでADLの低下や生命予後の悪化の要因となる。Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) は高齢者の栄養状態指標で、ADLや生命予後の予測指標となるが、高齢2型糖尿病患者の骨格筋異常病態に、栄養指標がいかに関与するかについては不明な点がある。本研究では、高齢2型糖尿病患者におけるGNRIと骨格筋異常病態の相関の有無について検討した。【方法】阿南医療センター内科にて加療中の2型糖尿病患者346名(平均年齢67.3歳、平均HbA1c7.2%)の体組成と筋力測定を行い、正常(robust)、プレサルコペニア、ダイナペニア、サルコペニアの4群に分類してGNRIとの相関を解析した。【結果】robust 223名、プレサルコペニア21名、サルコペニア35名、ダイナペニア67名において、GNRIはrobust>ダイナペニア>プレサルコペニア=サルコペニアの順に大きく、ロジスティック解析では、GNRI高値はプレサルコペニアとサルコペニアの罹患と負の相関を示した。【結論】2型糖尿病患者におけるプレサルコペニアとサルコペニアの罹患にGNRIが関与した。これらの病態予防には栄養学的な介入が必要であると考えられる。

### 24. Deep-learningを用いた尿管癌についての検討

石原 玲央, 大豆本 圭, 堀 克仁, 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)

西村 良太 (同 社会産業理工学研究部 知能情報系)

【目的】近年、画像診断技術が進化しているが、尿管癌描出や深達度についての診断精度は低い。特に尿管癌深達度診断技術は、薬物療法前に重要であり早期の開発が求められている。そこで今回我々はDeep Learning(深層学習)によるAI(人工知能)による画像学習を利用してCT画像から尿管癌の深達度を予測するシステムの構築を行うためのパイロットスタディを行ったので報告する。

【方法】2009年から2020年に徳島大学病院で尿管癌に対して腎尿管全摘除術を施行された157例のうち下部尿管癌30例のCT画像をAIに学習させ画像分類を行い、学習の適合率を評価した。抽出標本のマクロ画像での癌の位置とCTの位置を照らし合わせて、癌領域を決定し、各CTスライスを「癌を含む」と「癌を含まない」に分類した。

【結果】AIによるCT画像の下部尿管癌の判定正解率は、学習回数が100回の時点での学習済みデータを用いてテストした場合は99.94%、未学習のデータでテストした場合は99.15%となった。今回の学習では過学習は認められなかった。

【結論】AIによるCT画像の下部尿管癌の評価を行った。今回の設定でCT画像から癌の有無の判定の学習が可能であると考えられた。今後はAIによってCT画像から尿管癌の場所の特定や深達度予測の評価を行い、実臨床で応用可能な評価モデルの確立を目指す。

### 25. 心不全療法指導士を中心とした心不全再入院改善の試み

齋藤 美香, 竹中 香織, 藤井 太智, 大西 裕衣, 大山 友希, 藤本 卓, 矢野 勇人, 日浅 芳一 (碩心館病院)

【背景】近年、心不全は激増しパンデミックの様相を呈している。心不全は急性増悪を生じ入院を繰り返すことにより患者の身体的、精神的負荷のみならず経済的にも大きな悪影響を及ぼしている。

【目的】当院では現在5人の心不全療法指導士が勤務している。毎週1回約30分のカンファレンスを開催し、心

不全患者の情報共有，治療ゴールの設定，各々の役割分担，経過報告等を行っている。その結果，再入院の頻度，再入院までの在宅期間に従来と比し差異があったかを検討した。

#### 【方法・結果】

1) 2021年5月から2022年11月までの19か月に対象となった心不全患者は男性19例，女性6例の25例であった。年齢は37歳から102歳，平均79歳であった。

2) 対象25例のうち退院後 再入院したのは8例(32%)であった。

3) 複数の入院歴のある患者は8人であり，前回の入院と比し在宅期間が延長した例は4人(50%)であった。

【結論】専門知識を持った心不全療法指導士がグループで患者に関与することにより再入院に好影響を及ぼした。

#### 26. 眼痛・視力低下で発症した眼窩骨膜下血腫に対し開頭術を施行した1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, 中島 公平, 藤原 敏孝, 安積 麻衣,  
原 慶次郎, 高木 康志(同 脳神経外科)  
板東 康司(高知赤十字病院脳神経外科)

【はじめに】眼窩骨膜下血腫は頭部外傷や副鼻腔炎に合併する稀な病態として報告されている。今回我々は前頭洞炎に起因した眼窩骨膜下血腫に対し開頭血腫除去術を施行した1例を経験したので文献的考察を加え報告する。

【症例】49歳，女性。1週間前より軽度の左前頭部痛を自覚。受診前日深夜より左眼痛，左眼瞼腫脹出現し改善しないため，同日朝に当院紹介となった。来院時，意識清明，左眼瞼腫脹，左眼球突出，左眼瞼下垂，左眼球運動障害，左視力低下を認めた。CT，MRIでは左眼窩骨膜下に凸レンズ型の血腫を認め，前頭洞には液体貯留を認めた。急性発症で視力低下をきたしていることから，緊急で血腫除去を行う方針とした。手術では左前頭側頭開頭を行い眼窩上壁を削除し血腫を除去した。血腫直下に眼窩骨膜が確認され眼窩骨膜上の微小血管より出血を認めた。術後6日目，前頭洞の慢性副鼻腔炎の関与を考え当院耳鼻咽喉科にて経鼻内視鏡下に前頭洞開放を行った。術後2週間後，症状軽快し独歩退院となった。

【考察】眼窩骨膜下血腫の原因は外傷性，充血性，突発性が挙げられ外傷性が最も多い。前頭洞に生じた副鼻腔炎が波及し眼窩骨膜下出血きたした例も稀ながら報告さ

れており，副鼻腔手術やドレナージ術などが施行されている。本例のように視機能低下をきたした例においては開頭血腫除去術が有用であると考えられた。

#### 27. 腸石嵌頓を伴った十二指腸憩室穿孔の1例

阿部 勇人(JA 徳島厚生連吉野川医療センター)  
杉本 光司, 岩川 陽介, 高田 厚史, 鷹村 和人,  
佐藤 宏彦(同 外科)

背景：

十二指腸憩室は大腸憩室に次いで消化管憩室の中では比較的頻度が高い疾患である。ほとんどが無症状であるが，Lemmel症候群，憩室炎，出血，穿孔などの原因となりうる事が報告されている。

症例：

70歳代男性，糖尿病加療中。総胆管結石内視鏡治療歴，胃潰瘍の既往あり。当院紹介前日夜から右季肋部痛持続あり。意識清明，独歩にて来院。右季肋部に圧痛あるが，痛みは限局的で腹膜刺激症状は乏しかった。血液検査ではWBC 15,110/ul，T-bil 1.49mg/dlと軽度上昇を認めた。腹部CT検査で十二指腸下行脚側壁から背側の穿孔が疑われ，後腹膜に沿ってairを認めたため当科紹介され，緊急手術の方針となった。術中所見では十二指腸を授動したところ背側に憩室，穿孔部があり周囲の汚染を認めた。憩室周囲を全周性に剥離し，穿孔部を含む十二指腸憩室を切除した。憩室内には2cm程度の腸石嵌頓を認めた。切除部を縫合閉鎖並びに大網被覆を行い，胆嚢摘出してC-tubeを総胆管内に留置し，肝下面にドレーンを留置した。術後経過は良好であり，C-tube造影，ガストロ胃透視でリークしないことを確認し，術後2週間で抜去した。術後3週間で自宅退院し，以後経過良好である。

結語：

腸石嵌頓を伴った十二指腸憩室穿孔に対して手術施行した症例を経験したので，手術所見，臨床経過ならびに文献的考察を加えて報告する。

#### 28. 当院におけるアーメド緑内障バルブを用いた手術の報告

井上 隼斗(徳島大学卒後臨床研修センター)  
井上 隼斗, 山中 千尋, 近藤 広宗, 三田村佳典  
(徳島大学病院医歯薬学眼科学分野)

目的：当院におけるアーメド緑内障バルブ（以下、AGV）挿入術の短期成績と一般的な経過、術後管理や合併症等について報告する。

対象と方法：2019年11月～2022年10月で当院においてAGV挿入術を受け、術後3か月以上経過観察できた25例25眼を対象とした。術前・術後の眼圧、薬剤スコア、生存率、術後合併症について検討した。

結果：原発開放隅角緑内障4眼、続発緑内障5眼、血管新生緑内障4眼、落屑緑内障10眼、混合緑内障2眼であった。緑内障手術歴は平均0.8回（0～3回）であり、濾過手術が7眼、流出路再建術が9眼であった。平均眼圧は術前 $27.9 \pm 8.4$ mmHg、術後3か月 $15.6 \pm 6.0$ mmHg、術後6か月 $13.1 \pm 4.4$ mmHgであり、いずれの時点でも下降した。薬剤スコアは術前5.2、術後3か月1.6、術後6か月2.1となった。生存率は86%、術後合併症はチューブ閉塞、低眼圧、前房出血がみられた。

結論：AGV挿入術の短期成績において、眼圧および薬剤スコアは改善した。

#### 29. 偶発的に発見された無症候性巨大左房粘液腫の一例

後藤 大貴（徳島県立中央病院医学教育センター）  
仁木 敏之、宮本 亮太、原田 貴文、飯間 努、  
川田 篤志、岡田 歩、山本 浩史（同 循環器内  
科）  
加納 正志、筑後 文雄（同 心臓血管外科）

症例は70歳女性。尿潜血を主訴に他院を受診した際、腹部エコーにて膀胱腫瘍が疑われ、精査目的で施行した腹部造影CTにて左房内腫瘍を指摘されたため、当科を紹介された。経胸壁心エコーおよび経食道心エコーで左房中隔に茎を持つ38mm大の腫瘍を認めたが、その他に明らかな構造異常や心機能異常は認めなかった。無症状ではあったが、巨大腫瘍であり塞栓症などの合併症予防目的に当院心臓血管外科にて左房腫瘍摘除術を施行した。摘出された腫瘍は45mm大であり、病理学的診断は心臓粘液腫だった。経過は良好で、術後1日目で人工呼吸器を離脱し、術後11日目で自宅退院となった。

径が大きく可動性に富む左房粘液腫では、僧帽弁の開口部に腫瘍が陥入することで呼吸困難や失神などの症状が出現し、突然死を来すこともある。さらに腫瘍の一部が脱落したり、付着した血栓が飛散した場合は四肢の急性動脈閉塞、腸管虚血、脳梗塞などを来す。本症例は

無症候であったが、その理由の一つとして腫瘍の可動性が比較的乏しく、僧帽弁や左室への陥入等による血行動態への影響が認められなかったことが挙げられた。

今回我々は無症状で経過し、偶発的に発見された巨大左房粘液腫の一例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

#### 30. 切除不能・再発膵神経内分泌腫瘍（pancreatic neuroendocrine neoplasm：P-NEN）に対し放射性核種標識ペプチド治療（PRRT）を行った4症例の有効性及び安全性についての検討

中西 颯斗（徳島大学病院卒後臨床研修センター）  
中西 颯斗、平田圭市郎、岡田 泰行、宮本 弘志、  
三宅 孝典、藤野 泰輝、和田 浩典、友成 哲、  
谷口 達哉、岡本 耕一、佐藤 康史、高山 哲治  
（徳島大学大学院医歯薬学研究部消化器内科学分野）  
笠井 嘉人、川中 崇、生島 仁史（同 放射線医学分野）

【目的】切除不能・再発P-NENに対して、2021年6月にPRRTのひとつである $^{177}\text{Lu}$ -oxodotreotide（ルタテラ<sup>®</sup>）が保険承認された。しかし、PRRTの本邦における成績及び安全性は不明である。当院でPRRTを施行した4症例の有効性及び安全性を検討した。【方法】P-NENと診断され、分子標的薬やソマトスタチンアナログ等に不応となりPRRT治療を行った4症例を対象とした。【結果】男性4例、平均年齢：59.8歳（50～77）、NEN-G2 4例、転移部位は肝転移4例、骨転移1例、遠隔リンパ節転移1例、非機能性4例。P-NEN診断後の平均観察期間は93.5ヶ月で、4例中4例にエベロリムス、ストレプトゾシン、ランレオチドを投与した。3例にスニチニブ、2例にはIRI/CDDPを投与した。3例については肝動脈塞栓療法を行った。PRRTは現時点で4コース完遂1例、3コース1例、2コース1例、1コース1例であり、現時点での効果判定ではPR 1例、SD 2例、PD 1例である。4例の奏効率は25%、無増悪生存期間中央値は5カ月（95%CI 4-NA）、全生存期間中央値は121カ月（95%CI 27-NA）であった。1例では1コース投与後にGrade2の血小板減少を認め、2コース目を半量投与（3.7GBq）とした。その他の副作用は認められなかった。【結論】症例数は少ないものの、PRRTでは既にPR例が認められ、副作用は比較的軽度

の血小板減少のみであった。従来の治療法に比べて高い有効性と安全性が期待される治療と考えられた。

### 31. COVID-19ワクチン接種後に心筋炎を発症した若年男性の3例

吉田 慧司（徳島県立中央病院医学教育センター）  
森川 史野, 原田 貴文, 飯間 努, 川田 篤志,  
岡田 歩, 仁木 敏之, 山本 浩史（同 循環器内科）

【背景】COVID-19ワクチン接種後の心筋炎が稀ではあるが報告されており、16-20歳前後の若年男性に好発し、一般的に軽症が多いとされている。当院でワクチン接種後の心筋炎を3例経験したので報告する。【症例1】20歳男性。2回目のワクチン（モデルナ）接種後2日目に胸痛出現し救急搬送。心電図はⅠ,Ⅱ,V4-6でST上昇あり。血液検査でCK 845U/L, CK-MB 39U/L, トロポニンT 0.866ng/mlと上昇を認めた。左室壁運動異常はなく、症状や心筋逸脱酵素は改善し第10病日に退院した。退院後に心臓MRIで左室前壁の遅延造影所見を認めた。

【症例2】20歳男性。3回目のワクチン接種後4日目に胸痛出現し紹介。心電図変化や心エコーでの異常は認めず、CK 241 U/L, CK-MB 39U/L, トロポニンT 0.336ng/mlと上昇あり、心臓MRIでは下壁の遅延造影、T2脂肪抑制画像での高信号を認めた。自然に改善し第6病日に退院した。【症例3】17歳男性。3回目のワクチン（ファイザー）接種後4日目に胸痛出現し紹介。心電図はⅡ,Ⅲ,V4-6でST上昇あり。CK 1266U/L, CK-MB 97U/L, トロポニンT 1.930ng/mlと上昇を認めた。左室壁運動異常は認めず、心臓MRIでは下後壁の遅延造影、T2脂肪抑制画像での高信号を認めた。自然に改善し第8病日に退院した。【考察】自験例は3例とも1週間程度の経過で改善し、心エコーでの左室壁運動異常は認めず、心臓MRIで遅延造影または心筋浮腫の所見を認めた。MRIは胸痛症状や心筋逸脱酵素上昇とあわせ心筋炎の診断・経過フォローに有用と思われた。

### 32. 中枢性尿崩症を合併した骨髓異形成症候群の1例

野崎 雅弘（徳島県立中央病院医学教育センター）  
野崎 雅弘, 岡本 恵暢, 柴田 泰伸, 水口 慎子,  
八木ひかる, 賀川久美子, 尾崎 修治（同 血液内科）

安井 沙耶（同 糖尿病・代謝内科）

【背景】骨髓異形成症候群（MDS）は造血細胞の遺伝子異常により、血球の形態異常や分化増殖異常をきたす腫瘍性疾患である。一方、中枢性尿崩症はバソプレシンの合成や分泌の低下によって多尿を来す疾患である。我々はMDSの治療中に中枢性尿崩症を合併した1例を経験した。【症例】73歳, 男性。【主訴】発熱, 多飲, 多尿。【既往歴】心房細動, 狭心症, 糖尿病, 高血圧。【現病歴】X年6月にMDS（IPSS-R: High）と診断され、同年11月よりアザシチジンによる化学療法が開始された。X+1年8月までに計11コースの治療が施行されたが、Hb 9.1 g/dl, 白血球数1300/ $\mu$ L, 血小板数2.2万/ $\mu$ Lと血球減少は進行し、WT1 mRNA 8100/ $\mu$ gRNAと上昇を認めた。同年10月、発熱をきたし入院した。発熱性好中球減少症と診断し、抗生物質による治療で炎症反応は改善した。一方、以前から認めていた多飲, 多尿（尿量6800 ml, 尿浸透圧160mOsm/Kg）、高ナトリウム血症（155 mEq/L）、バソプレシン感度未満、バソプレシン負荷試験での尿量減少、尿浸透圧上昇の所見から中枢性尿崩症と診断した。デスモプレシン治療により尿量は減少し、ナトリウム値も正常化した。【考察】中枢性尿崩症の原因として、頭蓋内腫瘍に加えて白血病やリンパ腫などの造血器腫瘍が知られている。MDSにおいても多飲, 多尿の訴えがあった際には中枢性尿崩症の合併に留意する必要がある。

### 33. 周期性の発熱, 胸背部痛をきたした家族性地中海熱の女性例 - AYA世代患者における多職種連携の重要性 -

新居 寛子（徳島大学病院卒後臨床研修センター）  
三木 浩和（同 輸血・細胞治療部）  
高橋真美子, 住谷 龍平, 大浦 雅博, 曾我部公子,  
丸橋 朋子, 原田 武志, 藤井 志朗, 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）  
岩佐 武（徳島大学病院産科婦人科）  
西小森隆太（久留米大学病院小児科）

【緒言】家族性地中海熱は、反復する周期的な発熱、漿膜炎を主徴とする自己炎症性疾患で、主に常染色体潜性

遺伝形式をとる。コルヒチン内服により生命予後は良好だが、恒久的な服用が必要であり、遺伝性疾患に対する偏見やコルヒチン内服による不妊など医学的・社会的課題も多い。【症例】10代女性【主訴】発熱、胸背部痛【既往歴・家族歴】特記事項なし【現病歴・経過】X年から、2-3日持続する38度台の発熱と片側性の胸背部痛が1カ月に1回出現するようになった。近医小児科を受診するも症状は自然消退するため経過観察されていた。X+4年5月に発熱と右側胸部痛をきたし、WBC 9,500/μl, CRP 5.9 mg/dlと異常を認め当科に紹介。受診時、症状は消失しており、血液検査（血算、凝固系、生化学）、胸部CT、心臓超音波検査などに異常はなかった。臨床経過から自己炎症性疾患が疑われ、患者本人、保護者同意の上、遺伝子検査を施行し、MEFV遺伝子の変異（M694I）を認め、家族性地中海熱と診断した。同年11月からコルヒチン内服を開始し、発熱や胸背部痛は消失したが、X+7年に就職後、生活習慣の乱れからコルヒチン内服が不規則となり、胸背部痛が再燃した。またコルヒチン内服による不妊や催奇形性を危惧しセカンドオピニオン受診や遺伝カウンセリングを行い、内服コンプライアンスは改善した。【考察】AYA世代の本例において、進学、就職、結婚、妊娠などに対する心理的ストレスや将来への不安が強くなり、また患者家族のケアも重要である。今後は本症の疾患認知度の向上と内科、小児科、産婦人科、臨床遺伝部門、臨床心理士など多職種連携による診療支援体制の構築が求められる。

#### 34. 両側フレイルチェストに対し両側肋骨固定術を行った1例

箕手 鴻（徳島県立中央病院医学教育センター）  
大村 健史，井川 浩一，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，荒川 悠佑，広瀬 敏幸（同 外科）

【背景】フレイルチェストは、2本以上の連続する肋骨が少なくとも2カ所で骨折している場合に臨床的に診断される。胸壁の連続性が損なわれることによる奇異呼吸だけでなく、換気不良、肺の挫滅、無気肺による呼吸不全を呈する。今回交通外傷を契機に発症したフレイルチェストに対し肋骨固定術を行うことで良好な経過を辿った症例について報告する。

【症例】68歳男性 自動二輪車運転中に四輪車との接触

事故を起こし受傷し、両側胸部にフレイルチェスト、気胸を認めた。前医にて挿管・人工呼吸器管理が行われたが、呼吸状態の改善が乏しく頸椎骨折に対する手術困難のため受傷4日目にフレイルチェストに対する手術及び全身管理目的で当院に搬送された。受傷5日目に右第2-5、左第2-7肋骨骨折に対し肋骨固定を行った。術後呼吸管理は良好で術後5日目に第1-2頸椎骨折に対し頸椎後方固定術、6日目に人工呼吸器から離脱し、9日目にICUから一般病棟に転棟、18日目にリハビリ目的で転院した。

【考察】フレイルチェストに対する肋骨固定術は、非手術療法と比較して肺炎発症率、ICU滞在期間、人工呼吸器管理期間、死亡率等を低下させると報告されている。本症例でも受傷5日目に肋骨固定術を行うことで術後6日目に人工呼吸器から離脱出来、呼吸機能に対して良好な経過を得られている。現時点で肋骨固定術の適応に対する明確なエビデンスはないが、早期に行うメリットは大きいと考えられる。

#### 35. 大腸癌術後11年目に切除しえた孤立性リンパ節再発の1例

別宮 彰起（徳島県立三好病院医学教育センター）  
石橋 佳奈，安藤 勤（同 外科）  
吉川 雅登，徳永 卓哉，川上 行奎（徳島大学地域外科診療部）

#### 【背景】

大腸癌根治切除後5年以降の再発は全体の0.63%でありフォローアップ期間は5年間が目安とされている。今回我々は、大腸癌術11年目に孤立性腹腔内腫瘍として切除を行い、大腸癌リンパ節再発と診断された症例を経験したので報告する。

#### 【症例】

症例は77歳男性。X-10年6月にS状結腸癌、S状結腸穿孔、限局性腹膜炎 {T3, N0, M1a (PUL), StageIVa} に対してハルトマン手術、D3郭清を施行。X-10年8月より術後化学療法（mFOLFOX6+Bev）開始。X-9年6月に肺転移増大傾向あり、腹腔鏡下右肺部分切除術施行。術後UFT/LVを半年間内服し終了。以後5年間フォローアップされ終診。X-2年4月腹部大動脈瘤に対してステントグラフト内挿術を施行され、以後血管外科にてフォローされていた。X年4月、定期検査のCT

にて胆嚢近傍に直径15mm大の孤立性の充実性腫瘤を指摘、経時的に増大傾向がみられPET-CT精査、同部位にSUVmax3.2のFDG集積を認めた。悪性の可能性が否定できず、大腸癌播種再発の疑いで腹腔鏡下試験切除の方針とした。術中所見では腫瘤は右胃大網動脈沿いリンパ節領域に存在する2.5cm大の孤立性腫瘤であり、摘出を行った。術後合併症はなく術後2日目退院となった。病理診断では、癒合管状構造をとる高円柱細胞の増殖像とCDX2陽性所見を認め、大腸癌リンパ節転移と診断された。

#### 【結語】

大腸癌根治術後10年以上を経過してのリンパ節再発を切除しえた報告は極めて稀であり、文献的考察を加えて報告する。

#### 36. 当院で経験した糖尿病性ケトアシドーシスの治療中

に非閉塞性腸管虚血症を発症した3症例の検討

葉久 鈴菜（徳島県立中央病院医学教育センター）

白神 敦久, 安井 沙耶（同 糖尿病・代謝内科）

大村 健史（同 外科）

中瀧恵美子（同 集中治療科）

工藤 英治（同 病理診断科）

【背景】糖尿病ケトアシドーシス（Diabetic Ketoacidosis DKA）にて加療中に非閉塞性腸管虚血症（Non-Occlusive Mesenteric Ischemia NOMI）を発症したと考えられる3症例を検討した。症例1は51歳女性、1型糖尿病患者でインスリン治療中に意識障害を来し搬送された。DKAと診断され入院加療開始。血糖値徐々に改善していたが、第2病日に急に意識状態悪化、腹部CTにて腸管の広範な壁在ガス像を認めNOMIと診断した。全身状態不良にて外科治療の適応無く、集学的な治療を行うも第13病日に死亡した。症例2は44歳男性、未治療の2型糖尿病を有した。意識障害を来し搬送され、DKAと診断。入院後改善していたが、来院8時間後より意識状態増悪した。腹部CTにて腸管の広範な壁在ガス像を認めNOMIと診断、緊急小腸切除術施行した。症例3は59歳男性、未治療の2型糖尿病を有した。意識障害にて搬送、DKAと診断し治療開始。血糖値などは緩やかに改善したが、来院4時間後より乳酸値が上昇、10時間後に下血を認めた。緊急CTにて左上腹部空腸に壁内ガス、門脈内ガス像を認め外科にて腹腔鏡下試験開腹術を

施行、腸管壊死は認めず、保存的に加療した。【考察】DKA時にNOMIの合併は多数報告があるが、未だに早期の段階での治療は困難である。DKAの治療では常にNOMIの合併を念頭におき乳酸値測定や腹部CTを行うことで、NOMIを早期発見する必要がある。

#### 37. 球麻痺と上肢筋力低下を合併し免疫治療を要したフィッシャー症候群の1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, 花田 健太, 武藤 浩平, 山本 雄貴,

山崎 博輝, 大崎 裕亮, 藤田 浩司, 和泉 唯信

（同 脳神経内科）

【背景】フィッシャー症候群は外眼筋麻痺、運動失調、腱反射消失を特徴とする疾患で、典型例は自然経過による回復が良好である。今回球麻痺と上肢筋力低下を合併し免疫治療を要したフィッシャー症候群の1例を経験した。【症例】58歳女性。2022年10月X日鼻汁が出現した。X+3日ふらつきが出現し、X+4日歩行困難となった。前医を受診し外眼筋麻痺、顔面神経麻痺、運動失調を認めた。神経伝導検査、髄液検査および頭部MRIで異常を認めなかった。四肢腱反射は保たれていたため不全型フィッシャー症候群と考えられ、同日免疫グロブリン療法が開始された。X+6日、球麻痺による舌根沈下、唾液貯留を高度に認めたため、人工呼吸管理が開始された。X+9日、当院に転院した時点で両上肢筋力低下を伴っていた。計5回の血漿交換を行ったところ、徐々に顔面神経麻痺、球麻痺、両上肢筋力低下は改善し、X+16日抜管した。治療前の血清抗GQ1b IgG抗体は陽性と判明した。【考察】フィッシャー症候群は、咽頭筋・頸部・上肢優位の脱力をきたす咽頭・頸部・上腕型ギラン・バレー症候群を重層することがある。両者とも抗GQ1b IgG抗体陽性例が多く、スペクトラムと考えられる。そのため本例のように経過中に球麻痺や上肢筋力低下を合併し積極的な免疫治療を要することがあり、注意が必要である。

#### 38. 抗MAC抗体陽性を呈した肺*M. abscessus* species 症の一例

梅田穂奈美（徳島県立中央病院医学教育センター）

柿内 聡司, 村上 尚哉, 香川 仁美, 坂東 紀子,

今倉 健, 葉久 貴司 (同 呼吸器内科)

【背景】抗 MAC (*Mycobacterium avium* complex) 抗体は、非結核性抗酸菌の細胞壁を構成する GPL-core を抗原とする血清中の IgA 抗体である。GPL-core は結核菌、*M.kansasii* には存在せず、非結核性抗酸菌の大半を占める MAC 症の補助的診断として頻用されている。【症例】74歳、女性。持続する咳嗽、労作時呼吸困難のため、X-1年10月当科に紹介された。胸部 CT で右肺上中葉に気管支拡張を伴う多発浸潤影を認めた。気管支洗浄液抗酸菌塗抹± (gaffky 1号相当) で抗酸菌感染が示唆されたが、Tb/MAC PCR、培養陰性で診断には至らなかった。抗 MAC 抗体陽性であったため、X-1年12月、MAC 症として CAM, RFP, EB 併用療法を開始したが、X年8月発熱、右上葉の空洞を伴う浸潤影の増悪を認めため、菌種同定目的で気管支鏡検査を再検した。抗酸菌塗抹 2+ (5号相当)、培養で *M.abscessus* species が検出され、肺 *M.abscessus* species 症と診断した。IPM/CS, AMK, CAM 併用療法を開始したところ、速やかに症状、陰影の改善を認めた。【考察】抗 MAC 抗体陽性の非 MAC 非結核性抗酸菌症を経験した。検出された *M.abscessus* species 症は *M.chelonae* などとともに迅速発育菌群に分類され、MAC 症に対する標準的薬物療法に対して耐性であることが知られている。抗 MAC 抗体は非結核性抗酸菌症のスクリーニングに有用だが、診断、治療選択には喀痰もしくは気管支洗浄液での菌種同定が重要である。

#### 39. 心タンポナーデで発症した縦隔原発大細胞型 B 細胞リンパ腫の一例

折野由布子 (徳島県立中央病院医学教育センター)  
折野由布子, 水口 槇子, 岡本 恵暢, 八木ひかる,  
賀川久美子, 柴田 泰伸, 尾崎 修治 (同 血液内科)  
飯間 努 (同 循環器内科)

縦隔原発性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (PMBCL) は、悪性リンパ腫の 0.25% と稀な病型で、若年女性に好発する。我々は心タンポナーデで発症した PMBCL を経験したので報告する。【症例】32歳、女性【主訴】動悸、呼吸困難【既往歴】特記事項なし【現病歴】X年12月頃から動悸が出現し、X+1年1月から2月にかけて呼吸困難感や発熱が出現した。近医を受診し、心不全、肺炎

を疑われ当院へ紹介された。心エコー検査で著明な心嚢液貯留、造影 CT で前縦隔に最大径10cm の周囲に浸潤を伴う腫瘤と肝臓に多発腫瘤影を認めた。血液検査にて CRP 14.97 mg/dl, sIL2-R 1418 U/ml, BNP 40.2 pg/ml と上昇を認めた。縦隔悪性腫瘍の心膜浸潤による心タンポナーデが疑われ、同日緊急入院し心嚢ドレナージを施行した。心嚢液は血性で滲出性、心嚢液中の sIL2-R は 2422 U/ml と上昇していた。第3病日に前縦隔腫瘤に対し CT ガイド下生検を施行し、PMBCL と診断した。第10病日より DA-EPOCH 療法を開始し、2コース目より Rituximab を併用した。3コース目終了後の PET-CT では腫瘍病変は著明に縮小し、FDG の集積は認めなかった。R-EPOCH 療法を計5コース実施後、自家末梢血幹細胞移植を施行し CR に至り、その後は再燃を認めず、経過観察中である。【結語】PMBCL は周囲臓器へ浸潤し、重篤な呼吸循環不全を来すことがあり、迅速な診断と治療が重要と考えられた。

#### 40. 皮膚病変を生じた芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍の4例

國方 江実 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)  
國方 江実, 柿本 拓海, 上原 久典, 坂東 良美  
(同 病理部)  
松本 穰, 尾矢 剛志 (徳島大学大学院医歯薬学研究部分子病理学分野)  
村尾 和俊 (同 皮膚科学分野)

【背景】芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍 (blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: BPDCN) は、形質細胞様樹状細胞の前駆細胞に由来するとされる極めて稀な腫瘍であり、本邦では年間10~20例診断されているのみである。高い頻度で皮膚病変および全身性播種を起こすことが特徴であり、全年齢層にみられるが高齢者に多く、診断時年齢中央値は61~70歳である。今回、2018年から2022年に徳島大学病院で診断された4例の BPDCN について臨床病理学的検討を行った。【症例】全例が男性。平均年齢は44.5歳 (12-81歳) で、2例が10代であった。全例で皮膚病変が認められ、3例では血液疾患が疑われていたが、1例では血液疾患は疑われていなかった。いずれの症例でも病理組織学的にリンパ腫を疑うリンパ球様異型細胞の浸潤が認められた。免疫組織化学染色では CD3, CD20 が陰性であり、CD4, CD56

が種々の割合で陽性であった。形質細胞様樹状細胞のマーカーである CD123は全例で陽性であり、BPDCNと診断された。【結語】BPDCNは極めて稀な疾患であるが予後不良であり、早期の治療介入が必要であるため、鑑別診断に含めることが重要と考える。

#### 41. 腸管感染による上腸間膜静脈血栓症の一例

坂本光士郎（徳島県立中央病院医学教育センター）

太田 昇吾, 山下 祥子, 松下 健太, 松本 大資,  
川下陽一郎, 坪井 光弘, 宮谷 知彦, 荒川 悠佑,  
大村 健史, 井川 浩一, 広瀬 敏幸, 八木 淑之  
(同 外科)

太田 昇吾, 川下陽一郎, 大村 健史, 井川 浩一  
(同 救急外科・外傷センター)

【はじめに】上腸間膜静脈を含む門脈系の急性血栓症は比較的まれだが原因は多岐にわたり、鑑別にしばしば苦慮することがある。今回、腸管感染が原因と思われる上

腸間膜静脈血栓症の一例を経験したので報告する。

【症例】60代男性。2日前からの間欠的腹痛を訴え当院救急外来受診。38度台の発熱と下腹部に圧痛を認めた。CTでは末梢から門脈合流部付近までの上腸間膜静脈に血栓形成を認めた。腸管は一部で壁肥厚・浮腫状変化を認めたが、造影効果あり、血液検査データからも腸管の壊死はないと判断した。抗凝固療法を行いながら原因検索を行う方針で入院とした。血液凝固系の異常はなく、近医の消化管内視鏡では悪性所見なし。CTでも他悪性所見は認めなかったが、3回提出した血液培養のうち2回でグラム陽性球菌が検出された。アンピシリンを投与開始したところ、速やかに症状や炎症所見は改善、CTでも血栓がほぼ消失したため、24日目に退院となった。CTで浮腫を認めた小腸に関しては外来で内視鏡的評価を予定している。心エコーで疣腫は認めなかった。

【まとめ】腸管感染が原因の可能性が考えられる上腸間膜血栓症の1例を経験した。その病態等について若干の文献的考察を加え報告する。

---

## 表紙写真コラム

---

### 【写真の説明】

左：ロボティックシステム（Stealth Autoguide）

右上：ターゲティングユニットとコントロールユニット

右下：術前の手術計画

### 解説文

今回、Stealth autoguide を中国四国では初めて導入した。この機器は薬剤抵抗性てんかんに対し、てんかんの原因となる焦点を診断するために使用するロボットシステムである。また、脳腫瘍生検術でも使用できる。

てんかんに対する治療の主役は抗てんかん発作薬による薬物治療で、現在の医療で適切に診断し、適切に薬物治療を行うと70%で発作を抑制することが可能である。しかし、30%の方は薬物治療のみでは発作が抑制されない薬剤抵抗性てんかんとよばれる。その場合に外科的治療を行うことで発作を抑制、あるいは緩和することができるが、てんかん焦点を詳細に検討する必要がある。

脳波やMRI、脳血流検査などさまざまな検査を行っても、てんかん焦点を断定できない場合には脳へ電極を入れて評価する必要がある。これまでは硬膜下電極留置が行われてきたが、開頭術が必要である。この方法は開頭を伴うために患者さんの身体的な負担が大きく、脳の深部領域の判定が困難であった。欧米では脳深部に挿入した電極から脳波を測定する定位的頭蓋内脳波植込術（stereotactic electroencephalography : SEEG）という手法が主流になりつつある。脳深部に複数本の電極を正確に挿入することが必要であり、国内でも少しずつ普及しはじめている。Stealth autoguide は、術前に作成した手術計画に基づいて、ナビゲーションシステムと連動することで、高い精度で脳へ電極を挿入する際に、ロボット制御により自動で行う。このロボットを使用することで多数の電極を短時間かつ高い精度で三次元的に実施できる。欧米では、このようなロボットを用いた手法が普及している。専用の細いドリルがあるので、皮膚切開も小さく、頭蓋骨も非常に小さい穴をあけ、その部位から電極をより正確に差し込むことができるので、患者さんの負担を大きく減らすことが可能である。また、手術時間も短くなる。

さらに、脳腫瘍の治療方針を決定する際に、腫瘍組織の一部を採取する生検術でも使用できる。正確に異常と考えられる部位を採取し、これまでよりも患者さんへの負担も少なくなる。

徳島大学病院 てんかんセンター・脳神経外科 多田 恵曜

# 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



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79巻 第1, 2号

令和5年6月7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



# Vol. 79, No. 1, 2

## Contents

<i>Special Issue : Current status and measures against the novel coronavirus disease (COVID-19)</i>	
Y. Ikeda and Y. Kubo : Preface to the Special Issue .....	1
M. Azuma : The current situation and countermeasures for COVID-19 .....	3
Y. Kamamura : Current trends and issues of COVID-19 in Tokushima .....	7
J. Oto : Severe COVID-19 : current challenges and future perspectives .....	13
F. Ogushi : Current status and issue regarding Long COVID .....	25
M. Niki and Y. Kubo : Cutaneous manifestations associated with COVID-19 .....	33
M. Funamoto and Y. Ikeda : The association between COVID-19 and cardiovascular diseases .....	37
<i>Reviews :</i>	
T. Soeki : Exploration of new diagnostic and therapeutic methods for atrial fibrillation .....	43
M. Sogabe : Current status of reflux esophagitis and strategy for prevention .....	53
T. Shinya : Positron emission tomography imaging for lung cancer : current status and future prospects .....	67
S. Wakino : The novel strategy to treat diabetic nephropathy and chronic kidney disease .....	73
<i>Originals :</i>	
S. Sugimoto, et al. : Self-evaluation of Nursing Practice for Elderly Cancer Patients with Dementia Receiving Treatment in Acute Care Hospitals and Factors Influencing It .....	79
Y. Imai, et al. : Process of parenting a child with retinoblastoma while guiding him or her toward disease acceptance .....	91
T. Kawakita, et al. : Approach to medical education using laparoscopic simulator in covid-19 pandemic .....	103
<i>Case reports :</i>	
K. Kuraishi, et al. : A case of cervical schwannoma combined with thyroid tumor ...	109
S. Norimura, et al. : A case of toxic multinodular goiter with dilated cardiomyopathy ...	117
<i>Opinion (Study abroad experience) :</i>	
N. Yoshimoto, et al. : Experience of studying in the Philippines during training at the National Institute of Public Health .....	123

# 79巻 1, 2号

## 目次

### 特集：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の現状と対策

巻頭言 .....	池田康将	久保宜明	...	1
新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の現状と対策 .....	東	桃代	...	3
COVID-19の現状と課題 in 徳島 .....	鎌村好孝	...	...	7
重症 COVID-19診療の現状と今後の課題 .....	大藤純	...	...	13
コロナ後遺症の現状と課題 .....	大申文隆	...	...	25
COVID-19感染症でみられる皮膚病変 .....	仁木真理子	久保宜明	...	33
COVID-19と循環器疾患との関連について .....	船本雅文	池田康将	...	37

### 総説：教授就任記念講演

心房細動の新しい診断・治療法の開発を目指して .....	添木武	...	...	43
逆流性食道炎の現状と予防への取り組み ～自身の逆流性食道炎の研究から～ .....	曾我部正弘	...	...	53
PET を用いた肺癌画像診断と今後の展望 .....	新家崇義	...	...	67
糖尿病性腎症から慢性腎臓病治療への新規治療戦略 .....	脇野修	...	...	73

### 原著：

急性期病院で治療を受ける認知症高齢がん患者に対する看護実践とその関連要因 .....	杉本沙紀他	...	...	79
Process of parenting a child with retinoblastoma while guiding him or her toward disease acceptance .....	Y. Imai, et al	...	...	91
コロナ禍における腹腔鏡シミュレーターを用いた医学教育への取り組み .....	河北貴子他	...	...	103

### 症例報告：

術前に甲状腺癌リンパ節転移との鑑別が困難であった頸部神経鞘腫の1例 .....	倉石佳奈他	...	...	109
拡張型心筋症を伴った中毒性多結節性甲状腺腫の1例 .....	法村尚子他	...	...	117

### その他（留学体験記）：

国立保健医療科学院研修中のフィリピン留学体験記 .....	吉本奈央他	...	...	123
-------------------------------	-------	-----	-----	-----

### 学会記事：

第50回徳島医学会賞受賞者紹介 .....	田中杏奈	森建介	...	129
第29回若手奨励賞受賞者紹介 .....	中西颯斗	...	...	130
第266回徳島医学会学術集会（令和4年度冬期） .....	新居寛子	...	...	131
第266回徳島医学会学術集会（令和4年度冬期） .....	...	...	...	132

### 投稿規定：