

Journal of
Izumi City General
Hospital

和泉市立総合医療センター雑誌

第31巻
2020

和泉市立総合医療センター雑誌

2020. VOL.31

目次

巻頭言	われら共通の未来 (Our Common Future) のために	総長 村上 城子	1
症例	血液疾患を合併した腎性貧血に対する ESA療法の有効性について	血液内科 浦瀬 文明 他	2
症例	Stanford A 型急性大動脈解離に 両側頸動脈閉塞を合併した一例	循環器内科 重永 真梨子 他	6
症例	TKA 術後に疼痛改善するも Stiff-knee gait が残存し、 治療に難渋した症例	リハビリテーション科 城村 直人 他	11
症例	成人発見された先天性気管支閉鎖症の 2 切除例	呼吸器外科 富沢 健二 他	14
症例	A case of endobronchial zygomycosis with obstructive plug, identified by matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry	呼吸器内科 柳生 恭子 他	18
原著	当院での血漿交換療法について	臨床工学科 鈴木 和也	22
原著	医薬品副作用データベースを用いた SGLT2 阻害薬の有害事象発現の解析	薬剤部 向井 淳治 他	24
投稿規定		31
編集後記		32

病院の理念

1. 患者さんの視点に立った安心・安全な医療の実践に努めます。
2. 患者さんに最適な医療を提供できるように努めます。
3. 新しいことにもチャレンジし、医療の質の向上に努めます。
4. 思いやりのある医療人の育成に努めます。

病院の基本方針

市民の皆様健康を守る信頼される病院をめざします。

1. 市民の皆様が安心できる、患者様本位の医療を実践するよう努めます。
2. 患者様の権利を尊重した思いやりのある医療人の育成に努めます。
3. 地域の中核病院として、質の高い医療を提供できるように努めるとともに、地域医療機関との連携を図ります。
4. 市民の皆様が安心して生活できるよう、救急医療の充実に努めます。

患者の権利

- * 良質な医療を受ける権利があります。
- * 人格を尊重される権利があります。
- * 自己決定ができる権利があります。
- * プライバシーを保護される権利があります。
- * 情報を知る権利があります。

◆ 巻頭言

われら共通の未来 (Our Common Future) のために

総長 村上城子

最近、SDGs (エスディーズ) という言葉を耳にする機会が増えています。これは Sustainable Development Goals (持続可能な開発目標) の略称ですが、この言葉が使われ出した契機は 2015 年 9 月に開かれた国連サミットです。このサミットで、加盟国は「われわれの世界を変革する：持続可能な開発のための 2030 アジェンダ」を採択しました。このアジェンダとは 2030 年を達成目標期限と定めた人間、地球、繁栄のための行動計画です。経済、社会および環境の三つの側面からの持続可能な開発を目標とし、その中核として、SDGs の達成を目指すことになりました。SDGs は 17 の目標 (Goals) を設定し、統合的に問題を解決しながら持続可能な、よりよい未来を築くことを目指しています。17 の目標とは、1 貧困をなくそう、2 飢餓をゼロに、3 全ての人に健康と福祉を、4 質の高い教育をみんなに・・・、17 パートナリーシップで目標を達成しようとなっています。そのいくつかを以下に紹介します。

Goal 3「全ての人に健康と福祉を」

地球には医療制度、保険制度が未整備で、基礎的な医療保険サービスを受けられない人が約 36 億人いると言われていています。Goal 3 のターゲットには「すべての人々に財政保障、ヘルスケア・サービスへのアクセス、および必須医薬品とワクチンの提供を含むユニバーサル・ヘルス・カバレッジ (UHC) を達成する」とあります。UHC とは、誰もがどこでも保健医療を受けられる社会 (Universal health coverage: everyone, everywhere) を目標としています。日本は、1961 年 4 月に国民健康保険法が全面的に改正され、国民皆保険制度が確立しました。その後全都道府県に医学部を設置して保健医療へのアクセスを改善し、早期に UHC を達成しました。そのことが日本の世界有数の健康寿命につながったと言えるのかもしれませんが。一方世界をみると UHC とはほど遠く、妊産婦、幼児、新生児の死亡率、交通事故死亡率、有害物質、大気・水質・土壌の汚染による死亡など課題が山積です。

Goal 4「質の高い教育をみんなに」

すべての人々に、だれもが受けられる公平で質の高い教育を提供し、生涯学習の機会を促進するとされ、その中のターゲットには「2030 年までに、性別を問わない全ての人々が、低価格で質の高い技術教育や職業

教育、高等教育を平等に受けられるようにする」とあります。Goal 1「貧困をなくそう」にも関係しますが、日本は先進国であるものの、子どもの貧困という側面からみまると 7 人に 1 人の子どもが貧困状態にあるといわれています。この場合の「子どもの貧困」とは「相対的貧困」を指します。相対的貧困とは、その国の等価可処分所得 (世帯の可処分所得を世帯人員の平方根で割って調整した所得) の中央値の半分に満たない世帯のことを指し、子どもの貧困とは相対的貧困にある 18 歳未満の子どもの存在及び生活状況を指します。こういった子どもたちは、毎日の衣食住に事欠く「絶対的貧困」とは異なりますが、経済的困窮を背景に教育や体験の機会に乏しく、地域や社会から孤立し、様々な面で不利な状況に置かれてしまう傾向にあります。日本の子どもの貧困率は今、OECD 加盟国の中で最悪の水準にあることをご存じでしょうか。日本は戦後の高度経済成長の時代に子どもの教育費を低く抑え、意欲のある学生は奨学金を得たり、アルバイトをしながら大学を卒業することができ、Japanese Dream のある時代でした。現在の日本は全体として裕福ですが、富める者と富まざる者の格差は大きくなり、教育の機会を十分に保障されていない子どもたちがいることに心が痛みます。さらに新型コロナ禍の現在、親の仕送りも頼めず、アルバイトも失った大学生が一日一食で飢えを忍んでいるとの報道もあります。日本のこれまでの繁栄は国民の高い教育水準に支えられてきたはずで、教育水準の低下が今後の日本の繁栄へ及ぼす影響が心配になります。

SDGs は、一見発展途上国の目標にみえますが、脱炭素によるクリーンエネルギーの推進、海洋汚染の防止なども含み、先進国の課題でもあります。各国政府は目標の実現にむけて政策を立案し、また民間企業は国の政策に合わせた事業の展開を進めつつあります。われら共通の未来 (Our Common Future) のために、地球が存続するために、各国政府と国民には世界と歩調を合わせて有効な政策を実現していただきたいものです。さてわれわれ地球人にできることは何でしょう。皆さん考えてみませんか。

血液疾患を合併した腎性貧血に対する ESA療法の有効性について

和泉市立総合医療センター

血液内科

浦瀬文明, 和田裕介, 波江野高大, 三宅義昭,
大山泰世, 村上晴郎

腎臓透析内科

田中久夫, 長谷川廣文

【要旨】

ESA (erythropoiesis stimulating agent)療法は、腎性貧血と血液疾患である骨髄異形成症候群(MDS)のみに適応が認められている。今回我々は、腎障害による腎性貧血の病態を併発した骨髄線維症発症後15年の76歳男性(症例1)、赤芽球癆発症後1年の80歳女性(症例2)、本態性血小板血症発症後24年の80歳女性(症例3)の3症例に対してESA療法を行う機会を得た。いずれも原疾患による血液疾患のため定期的に赤血球輸血を必要とする輸血依存症例であった。症例1ではESA療法開始3か月後、症例2では6か月後、症例3では10か月後に輸血依存から脱却できた。このことからMDS以外の血液疾患においてもESA療法が有効である可能性が示唆された。

【キーワード】

ESA療法, 血液疾患の貧血, 輸血依存, 腎性貧血

【はじめに】

腎性貧血におけるESA(erythropoiesis stimulating agent)療法は広く行われている¹⁾。一方で、血液疾患では骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome:MDS)のみに保険適応があり、広く使用されている²⁾が、MDS以外の血液疾患については、その有効性等については不明である。

病初期の特発性骨髄線維症や本態性血小板血症などの骨髄増殖性疾患の骨髄細胞を用いたin vitroの造血幹細胞実験系では、エリスロポエチン(erythropoietin:EPO)反応性の赤芽球系造血細胞コロニー形成能がむしろ対照の正常骨髄細胞と比較して増加していることが示されている³⁾が、進行期には骨髄に線維化等がおこり、造血巣の縮小、その反応として髄外造血を呈し汎血球減少症を呈するようになる。また、後天性赤芽球癆では、その病因は胸腺腫との合併が多く、貧血の原因としてT細胞を介した赤芽球系細胞の分化増殖抑制が示唆されており³⁾、治療は免疫抑制剤が主である。このような異なった病態を基礎疾患に

もつ貧血患者にEPO投与(ESA療法)による赤血球造血の影響については興味あるところである。

今回、腎障害による腎性貧血の病態を併発した輸血依存の血液疾患にESA療法を行い、貧血改善効果が得られた。回復に要する時間経過は通常の腎性貧血より時間を要したが、これは基礎疾患である血液疾患によるものと推定された。同時に3症例全例輸血依存から脱却できた。症例2では腎機能障害の改善もみられ、心機能の改善にもつながった。

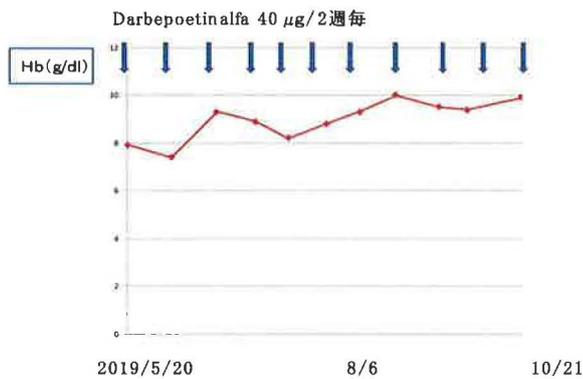
MDS以外の血液疾患におけるESA療法の有効性が示唆された最初の報告と考えられたので、ここに提示する。

【症例】

症例1:原発性骨髄線維症(idiopathic myelofibrosis:IMF)を合併した76歳男性

2004年発症のIMFの患者。発作性心房粗細動、慢性心不全、腎機能低下を有していた。Hb8g/dl以下になると息切れが出現し、心不全傾向になるため、定期的な輸血を施行していた。2018年4月当院へ紹介となり、輸血の継続とRuxolitinib phosphate, Metenolone acetateの投薬にて治療を行っていた。2019年5月BUN(mg/dl)/CRE(mg/dl)/eGFR(ml/min/1.73m²)42.2/1.54/35と腎機能障害が進行し、BNP(pg/ml)235.8も上昇した。WBC(/ μ l)/Hb(g/dl)/PLT(万/ μ l)3800/7.9/65.7と貧血がみられていた。血中EPO(mIU/ml)1210は上昇していた。腎障害による腎性貧血の病態を併発したと考えられ、腎性貧血時に使用する通常量のDarbepoetin alfa40 μ g/2週毎で開始したところ、貧血が改善し、おおよそ1か月ごとに施行していた輸血が、2019年8月5日を最後に不要となった。ESA療法が有効を示すまでの輸血は31回(62単位)であった。図①のIMF合併例にESA療法後のヘモグロビン値(Hb g/dl)の推移を示した。

症例1:IMF合併例(図1)

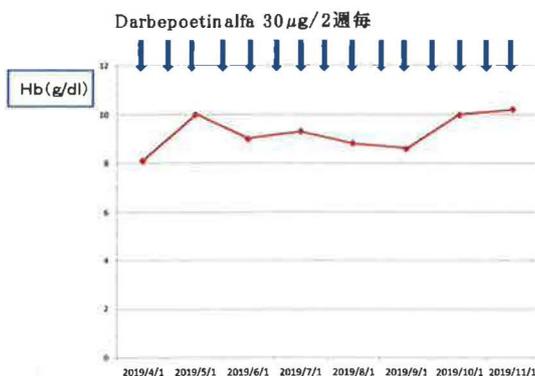


症例2:赤芽球癆(pure red cell aplasia:PRCA)を合併した80歳女性

2018年9月,貧血のため,当院へ紹介された。慢性心不全,心房細動にて循環器内科通院中であった。WBC(μ l)/Hb(g/dl)/PLT(万/ μ l) 4200/7.1/36.3で,骨髓検査の結果,赤芽球癆(PRCA)と診断された。CiclosporinとPrednisoloneの治療を開始した。血中EPO1900, BUN/CRE/eGFR 13.8/0.64 /89 BNP235.8であった。

2019年4月BUN/CRE/eGFR; 28.0/1.11/36, Hb/Ret(%) 8.1/0.7と,貧血と慢性心不全による有効な腎血流量の減少, CiclosporinとPrednisoloneの効果不十分ならびにCiclosporinによる腎機能低下が考えられた。同月からDarbepoetin alfa 30 μ g/2週毎を開始し,症例2のグラフのように経過し,貧血が改善した。その結果2019年10月から輸血を離脱した。輸血量は22回(44単位)であった。貧血が改善したため,現病が改善したと考えられ, CiclosporinとPrednisoloneも中止することができた。2019年11月BUN/CRE/eGFR18.3/0.91/44 Hb/Ret10.2/2.1 BNP319.2となり,腎機能と貧血の改善も認めている。(図②PRCA合併例)

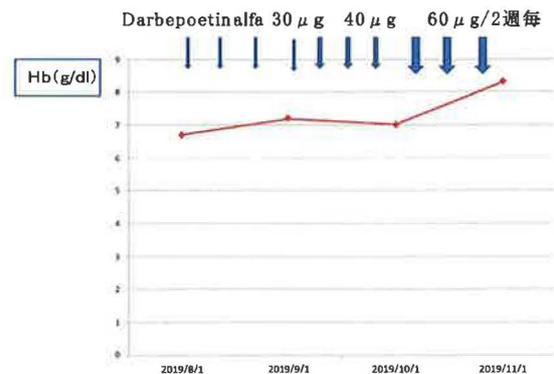
症例2:PRCA合併例(図2)



症例3:本態性血小板血症(essential thrombocythemia:ET)を合併した80歳女性

2008年発症の本態性血小板血症(ET)で,Hydroxycarbamideにて血小板数がコントロールされていたが,貧血が進行してきた症例。2018年4月当院紹介され,貧血に対して輸血を行っていた。2019年2月BUN/CRE/eGFR15.9/0.90/46, Hb7.3 血中EPO濃度40.9で,貧血の原因の再精査を行ったが,他の血液疾患は除外された。2019年8月BUN/CRE/eGFR 25.6/1.17/34, Hb7.6であり,腎性貧血合併と判断され, Darbepoetin alfa 30 μ g/2週毎から開始した。9月から40 μ g, 10月から60 μ gへ増量した。その結果2019年6月から輸血は離脱した。輸血は8回(16単位)であった。(図③ET合併例)

症例3:ET合併例(図3)



【考察】

腎性貧血とは,ヘモグロビンの低下に見合った十分量のEPOが腎臓において産生されないことによって引き起こされる貧血であり,貧血の主因が腎障害以外に認められないものと定義されている⁴⁾。今回の3症例は,もともと基礎疾患に血液疾患を有しており,純粹には腎性貧血の定義には当てはまらないが,腎障害によるEPO産生低下によって引き起こされる貧血という病態は一致している。基礎疾患である血液疾患の病態を考察すると,症例1の原発性骨髓繊維症や症例3の本態性血小板血症では発症後10年以上経過し,そのような場合,骨髓増殖性疾患は総じて骨髓に線維化がおり,造血細胞の減少,そしてその反応として髓外造血巣が形成される。末梢血は,汎血球減少症を呈するようになり,消耗期と呼ばれる状態となる。症例1,3とも髓外造血巣と考えられる脾腫もあった。症例2の後天性赤芽球癆では,胸腺腫との合併が多く,病因はT細胞を介した赤芽球系細胞の分化増殖が抑制された状態と考えられている。これらの病態を

考慮したうえで、腎機能低下が進行し、EPO 産生低下によって引き起こされる貧血という病態、つまり腎性貧血の診断のもと ESA 療法を施行した。症例1では ESA 療法開始3か月後、症例2では6か月後、症例3では10か月後に輸血依存から脱却できるほど貧血が改善した。

基礎疾患がない腎性貧血の頻度が急激に増加する GFR 低下の目安は、血清クレアチニン値 2mg/dl 以上、またはクレアチニン・クリアランス値 20 ~ 30ml/min 以下程度とされており⁵⁾、一般にこのあたりの血液検査結果を根拠に ESA 療法が開始されている。非透析腎機能障害に使用された Darbepoetin alfa の市販後調査では、ESA 療法を開始するとおおよそ2週後に貧血の改善が見られている¹⁾。今回の3症例の ESA 療法開始時期の BUN/CRE/eGFR は、一般の腎性貧血の開始時期とほぼ同じであった。しかし、貧血の改善効果発現時期は各症例(①IMF合併例、②PRCA合併例、③ET合併例)の図のようにやや遅延していた。そして、輸血離脱までの期間は先述のように数か月を要した。輸血離脱までに通常の腎性貧血に比べて時間を要した理由は血液疾患を基礎疾患に有していたからであると考えられた。病態的に考えると、今回の症例は ESA 療法によって十分量の EPO が補充され、腎機能障害による EPO 産生低下を補っていたと考えられる。そして、我々の想定は、進展した原発性骨髄繊維症と本態性血小板血症の貧血は EPO の標的である赤血球造血前駆細胞の数が少ないのではないかと、あるいは後天性赤芽球癆では造血前駆細胞の機能である分化増殖能が低下しているのではないかとということ、このような状態であっても、ESA 療法下で高濃度の EPO による刺激によって血液細胞の分化増殖が促されるのではないかとということであった。今回の3症例の臨床経過はこのような想定を裏付ける結果であった。骨髄の造血前駆細胞の減少や分化増殖能低下が比較的軽度であったことが幸いした可能性が高いと考えられた。

血液疾患に対する ESA 療法については、腎性貧血に続いて、2014年に MDS における貧血に対して保険適用となり、使用可能となっている。その効果は、白血病化していないような病状が進行していない低リスク MDS 例において多くみられ、奏効率は 71% であると報告されている²⁾。つまり骨髄の正常造血(赤血球造血前駆細胞)が多く残っている症例ほど貧血の改善度が高いと考えられている。この報告においては、2点目として、治療前血清 EPO 濃度 500mU/ml 未

満の症例において反応が良好の傾向があり、MDS 症例においても体内の EPO 血中濃度の動態が貧血に影響を与えていることが示唆されている。したがって本症例でも同様なことが考えられ、ESA 療法による血中 EPO 濃度上昇が貧血を改善させているのではないかと推察される。

血液疾患患者では、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群を含めていくつかの白血病などで保存療法である輸血が Best support therapy と称され、汎用されている。そして数か月から数年にかけて輸血療法を施される患者もいる。輸血による輸血後鉄過剰症やウイルス感染症などは、対処法の改善の進歩がみられるが、その他種々の負担がある。このような意味で輸血から解放される意義は大きい。そして、さらに十分な貧血の改善は、輸血の回避以外に腎保護作用、生命予後改善効果、QOL・ADL の向上、心機能の改善、入院日数の激減、腎不全の進行抑制など多岐にわたって報告されている⁶⁾。

今後さらに他の血液疾患においても、貧血に対する ESA 療法の有用性の症例蓄積が待たれる。

【結語】

腎障害による EPO 産生低下によって引き起こされる貧血、いわゆる腎性貧血に対して ESA 療法を行い、基礎疾患である血液疾患の貧血が改善し、輸血依存状態から脱却した3症例を報告した。血液疾患の貧血と ESA 療法に関して示唆に富む症例報告であると考えられた。

本疾患の要旨は、第82回日本血液学会学術集会に於いて報告した。

開示すべき COI 関係にある企業などはありません。少数例の報告であり、匿名化にての発表である。

なお、和泉市立総合医療センター医の倫理審査委員会に症例報告の届出をしている。

【文献】

- 1) Tanaka T, Nangaku M, Imai E et al: Safety and effectiveness of long-term of darbepoetin alfa in non-dialysis patients with chronic kidney disease: a post-marketing surveillance study in Japan. Clin Exp Nephrol 2019; 23: 231-243
- 2) 市川 幹: 低リスク MDS のマネージメント. 臨床血液 2020; 61 (9) ;1212-1217

- 3) 浅野茂隆, 池田康夫, 内山卓 監修: 三輪血液病学. 文光堂, 2006年2月2日発行, p944-950, p960-966
- 4) 2015年版 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン. 日本透析医学会雑誌 2016: 49巻2号:89-158
- 5) Kohaguro K, Tomiyama N, Kinjo K et al: Prevalence of anemia according to stage of chronic kidney disease in a large screening cohort of Japanese. Clin Exp Nephrol 2009; 13: 614-620
- 6) Tsubakihara Y, Geiyo F, Nishi S et al: High target hemoglobin with erythropoiesis-stimulating agents has advantages in the renal function of non-dialysis chronic kidney disease patients. Ther Apher Dial 2012; 16 (6) : 529-540

Stanford A型急性大動脈解離に 両側頸動脈閉塞を合併した一例

循環器内科 重永真梨子 村田恵理子 中村友香 梶尾啓子
笠松慶子 松本健嗣 中村泰浩 河瀬吉雄

【要旨】

症例は、54歳男性。胸背部痛を訴えた後、心肺停止および意識障害をきたし、救急搬送された。Stanford A型急性大動脈解離に両側頸動脈閉塞を合併し、広範囲脳血流障害をきたしていた。外科治療による脳機能回復の見込みは乏しく、保存的治療を行う方針とした。ICUにて血圧コントロール含めた全身管理を行ったが、血圧コントロール不良となり、発症翌日に死亡した。急性大動脈解離において解離腔が両側頸動脈に及び閉塞をきたすことは非常に稀である。病態解明のため病理解剖に至った症例を経験したので報告する。

【キーワード】

大動脈解離、頸動脈閉塞、胸背部痛

【はじめに】

Stanford A型急性大動脈解離は極めて予後不良な疾患であり、大動脈人工血管置換術などの緊急外科治療の適応となる。しかし、脳虚血を合併した症例においては、通常の体外循環を用いた大動脈置換術は、脳出血（梗塞後脳出血）や広範な脳浮腫が危惧される。そのため、重篤な脳障害を有する症例に対する外科治療は推奨されておらず、脳障害の程度等によって治療を決定する必要がある。今回われわれはStanford A型急性大動脈解離に両側頸動脈閉塞を合併した症例を経験したので報告する。

【症例】

患者：54歳，男性。
主訴：胸背部痛。

現病歴：X年5月午前9時40分頃職場で胸背部痛を訴え、痙攣が出現し倒れた。目撃した会社の同僚が救急要請した。Bystander CPRはなく、到着時は心肺停止であった。救急車内でROSCを得たが、意識障害は遷延した状態で当院へ救急搬送となった。

既往歴：高血圧症（未治療）。

嗜好品：喫煙歴あり（本数や年数不明）。飲酒歴あり（摂取量不明）。

家族歴：心血管疾患なし。

来院時現症：身長163cm，体重61.7kg，BMI 23.2，JCSⅢ-300，GCS3（E1,V1,M1），脈拍77回/分，整，血圧97/57mmHg，呼吸数31回/分，SpO₂92%（10L酸素投与下）。Marfan体型なし，発汗多量あり，除脳硬直あり，死戦期呼吸あり，末梢冷感なし，浮腫なし。頭頸部：両側頸動脈拍動触知困難。胸部：傍胸骨抬起なし。心音：心雑音を聴取せず，Ⅲ音（-），Ⅳ音（-）。呼吸音：清。腹部：平坦・軟，総腸骨動脈分岐部に血管雑音聴取。四肢：橈骨動脈触知，左右差あり（左>右）。足背動脈触知，左右差なし。神経学的所見：瞳孔5mm，左右差なし，対光反射消失（両側），ping-pong gazeを認めた。

12誘導心電図検査：洞調律，心拍数77回/分，心室性期外収縮，変行伝導，不完全右脚ブロックを認めた。

胸部レントゲン写真：肺野に異常陰影なし，縦隔陰影拡大，気管内挿管・経鼻胃管の位置異常なし。

血液検査所見：

血液ガス：(FiO₂:100%)

pH 7.356, PaCO₂ 36.4 mmHg, PaO₂ 194.0 mmHg, HCO₃⁻ 19.8 mmol/l, SaO₂ 99.4 %, BE -4.5 mmol/l, 乳酸 58 mg/dl

<生化学検査>

T-Bil 1.04 mg/dl, D-Bil 0.23 mg/dl, AST 38 U/l, ALT 28 U/l, LDH 366 U/l, γ -GTP 95 U/l, TP 6.8 g/dl, ALB 4.1 g/dl, BUN 14.5 mg/dl, CRE 0.89 mg/dl, UA 10.1 mg/dl, Glu 200 mg/dl, HbA_{1c} 5.5 %, T-cho 245 mg/dl, HDL-C 92 mg/dl, LDL-C 119 mg/dl, TG 220 mg/dl, Na 145 mEq/l, K 3.6 mEq/l, Cl

102 mEq/l, Ca 9.0 mg/dl, BNP 29.7 pg/ml, トロポニンI 0.02 ng/ml, CK 118 U/l, CPK-MB 34 U/l

<血液学検査>

WBC 9100/ μ l, RBC 502 万/ μ l, Hb 15.9 g/dl, Ht 47.4%, Plt 18.9 万/ μ l, PT 89.6%, APTT 26.8 sec, Fib 101 mg/dl, D-dimer 92.7 μ g/ml

<免疫血清学検査>

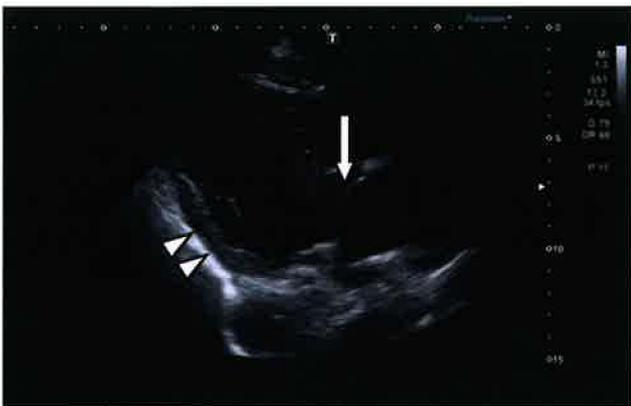
CRP 0.02 mg/dl

尿検査所見：潜血反応 (1+), 尿蛋白 300mg/dl, 尿糖 70mg/dl, ウビリノーゲン (1+), 尿白血球 (-), ケン体 (-), ビリルビン (1+)

尿沈渣：赤血球 5~9/HPF, 白血球 1~4/HPF, 扁平上皮 1~4/HPF, 移行上皮 1 未満 /HPF, 細菌 (+)

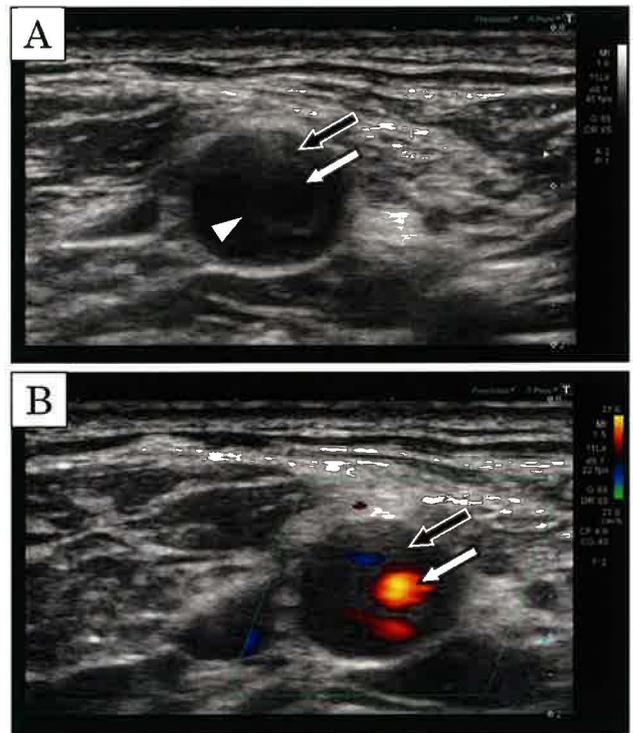
経胸壁心エコー図検査 (救急外来にて施行)：左室収縮能は良好で、軽度のびまん性左室肥大を認めた。心タンポナーデ、右心系拡大、右心負荷所見は認めなかった。大動脈基部に線状の構造物を認め、フラップと考えられ大動脈解離が疑われた (図1)。カラードプラで観察したところ大動脈弁閉鎖不全症等の弁膜症は認めなかった。同時に頸部血管エコーを施行し、両側総頸動脈に血管解離所見を認め、真腔は偽腔により高度に圧排されており、右総頸動脈はわずかな真腔血流を認めたが (図2)、左総頸動脈の真腔は圧排されて血流は認められなかった (図3)。

図1 救急外来施行の経胸壁心エコー図



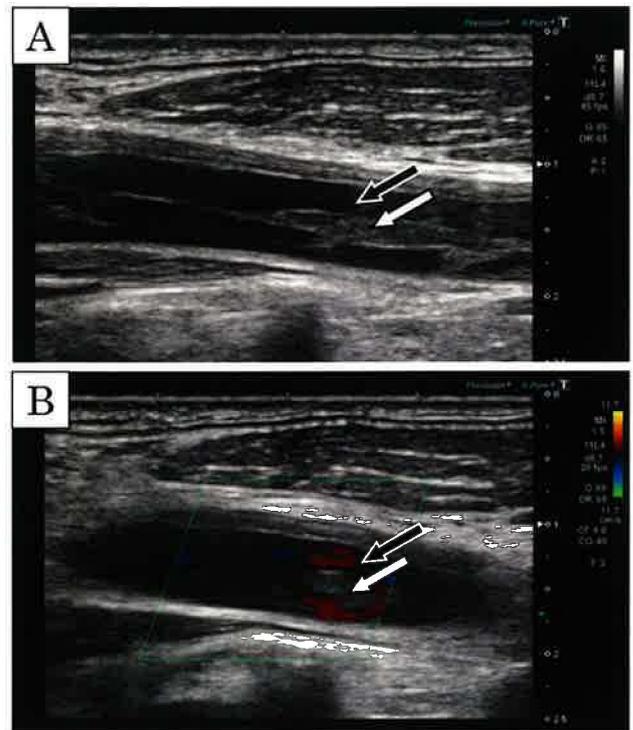
軽度の左室肥大を認めた (矢頭)。
大動脈基部にフラップを認めた (矢印)。

図2 救急外来施行の頸部血管エコー (右総頸動脈短軸像 A:2D, B:カラードプラ)



A：血管腔にフラップ (矢頭) を認め、真腔 (白矢印) が偽腔 (黒矢印) に圧排されていた。
B：わずかに真腔血流を認めた (白矢印)。

図3 救急外来施行の頸部血管エコー (左総頸動脈長軸像 A:2D, B:カラードプラ)



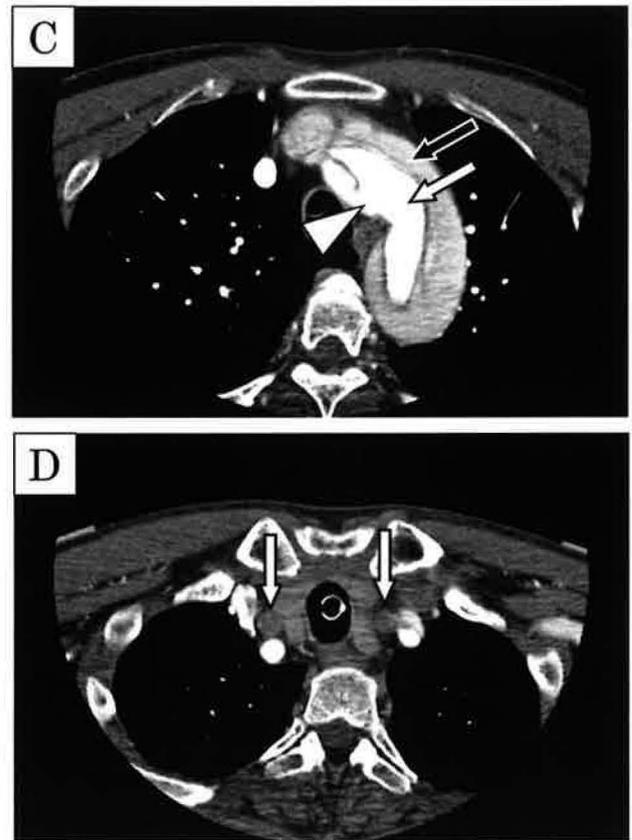
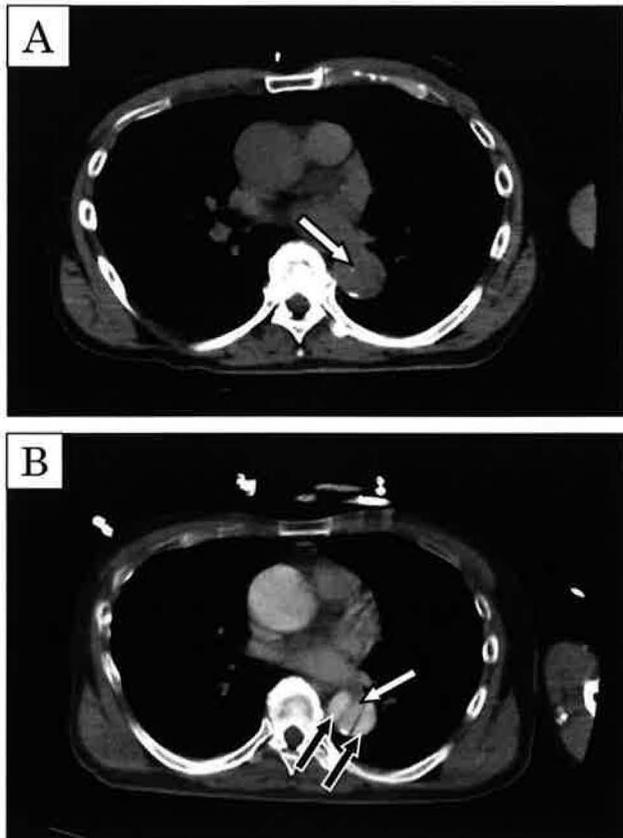
A：真腔 (白矢印) が偽腔 (黒矢印) に高度に圧排されていた。
B：真腔に血流を認めなかった (白矢印)。

頭頸部・胸腹部 CT 所見 (単純・造影) : 単純 CT で石灰化した大動脈内膜が内方に偏移しており, 大動脈解離と考えられた (図 4A). 気管内挿管されており, 気胸は認めなかった. 肺炎や肺うっ血を示唆する肺野病変は認めず, 胸水貯留も認めなかった. 左右気管支に誤嚥物貯留を認めた.

造影 CT では, 上行大動脈から腎動脈分岐下レベルの腹部大動脈にかけて, 大動脈解離を認めた. 偽腔にも造影効果がみられ偽腔は開存していた (図 4B). 腹腔動脈, 上腸管膜動脈, 左腎動脈, 下腸間膜動脈は真腔から, 右腎動脈は偽腔から分岐していた. 腹腔内臓器の造影効果は保たれていた.

左総頸動脈と左鎖骨下動脈の間の大動脈に亀裂を認めエントリーと考えられ, この付近では偽腔も造影効果が強かった (図 4C). 腕頭動脈ないし右総頸動脈, 左総頸動脈にはいずれも解離が及び, 各血管とも内腔はほぼ偽腔で占められていた. 両側総頸動脈は起始部のみわずかに真腔の造影効果を認めるものの, 両側内頸動脈は造影効果を認めず閉塞していた (図 4D). 右鎖骨下動脈に解離は認めないが, 起始部は偽腔により高度に圧排されていた. 左鎖骨下動脈に解離を認めるが, 真腔・偽腔ともに血流は保持されていた. 両側椎骨動脈に解離は及んでいなかった.

図 4 頭頸部・胸腹部 CT (単純・造影)

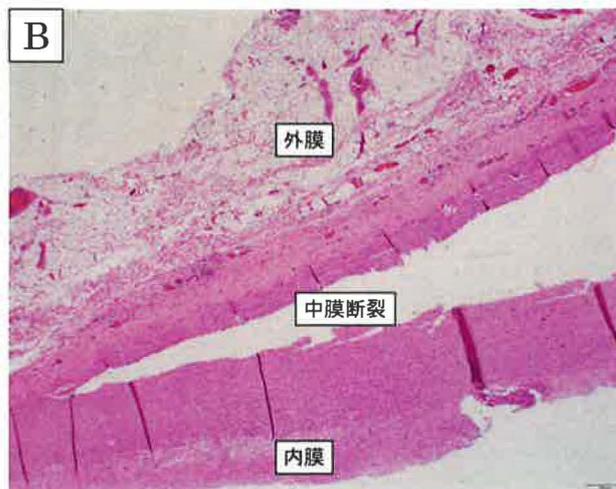
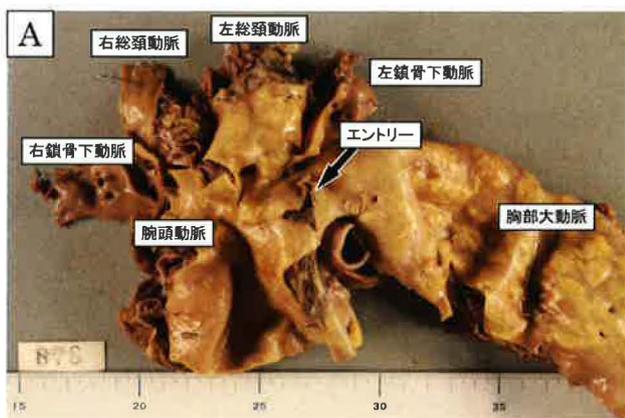


- A : 胸部下行大動脈の石灰化した内膜が内方に偏移していた (矢印)
- B : 胸部下行大動脈に解離を認め, 真腔 (白矢印) 及び偽腔 (黒矢印) を認めた. 偽腔にも造影効果があり偽腔開存していた.
- C : 大動脈弓部に解離を認め, 真腔 (白矢印) 及び偽腔 (黒矢印) を認めた.
- D : 両側総頸動脈が偽腔により圧排され閉塞し, 偽腔内にもほとんど造影効果を認めなかった (矢印).

経過 : 造影 CT の所見より, Stanford A 型急性大動脈解離および両側頸動脈閉塞と診断した. 来院時には心拍再開するも死戦期呼吸であり, 気管内挿管を行い人工呼吸器管理とした. Bystander CPR の施行が無く, 急性大動脈解離に伴う広範囲脳血流障害を合併した経過であり, 外科治療による脳機能回復の見込みは乏しく, 保存的治療を行う方針となった. 入院後に右上肢血圧 193/76 mmHg と高値となり, ニカルジピンの静脈内投与を開始した. 上肢血圧は左右差 (左>右) があり, 圧較差が 40 mmHg 程度認められた. ニカルジピン投与開始後血圧低下のため一旦中止とし, 左上肢血圧を参考にしながらも, 右上肢血圧を下げすぎないように血圧コントロールを行った. 入院時より全身のけいれんが強く, 人工呼吸器と非同期の自発呼吸を認め, 頻呼吸で換気状態が悪化したため, プロポフォール投与を開始し鎮静を

行った。鎮静にもかかわらず血圧コントロールは不良で左上肢血圧 200mmHg 程度まで上昇し、ニカルジピンを再度投与開始したが、発症翌日の 15 時頃より急激に血圧が低下した。心電図で不整脈や ST 変化は認めず、ベッドサイド心エコーでは左室収縮能は保たれており、心嚢液貯留はなく、弁膜症や右心負荷所見も認めなかった。この時点で、心筋梗塞や心タンポナーデ、大動脈弁閉鎖不全症などの合併症は否定的であった。直ちに降圧薬および鎮静中止し、ノルアドレナリン投与するも反応はみられず、発症翌日に死亡した。大動脈解離に伴う広範囲脳虚血が死因と考えられたが、死因解明のため病理解剖施行となった。

病理解剖所見：肉眼的所見では、主病変として上行大動脈から腹部大動脈に偽腔形成を認めた。大動脈起始部より約 8cm 遠位の大動脈にエントリー、腎動脈より約 1cm 遠位部にリエントリーが認められた(図 5A)。大動脈に明らかな拡張はなかったが、非解離部に軽度の粥状硬化が認められた。心嚢および胸腔・腹腔への穿破は認められなかった。急性循環虚脱により、肺、腎臓、肝臓にうっ血を認めた。組織学的所見では、エントリーに中膜断裂と内膜フラップが認められた。また両総頸動脈にも中膜断裂が認められた(図 5B)。アルシアンブルー染色では嚢胞性中膜壊死や酸性ムコ多糖沈着は認めなかった。また両側冠動脈に有意な狭窄や解離はなく、心筋虚血所見も認めなかった。頭部解剖は施行しておらず、その他臓器に致命的な虚血や壊死所見は認めなかった。



A：マクロ標本にて、上行大動脈から下行大動脈にかけて広範囲に解離を生じ、偽腔形成を認めた。大動脈起始部より約 8 cm 遠位の大動脈に菲薄化したエントリーを認めた。
B：右総頸動脈の HE 染色像、中膜断裂を認めた。

【考察】

大動脈解離とは「大動脈壁が中膜のレベルで 2 層に剥離し、大動脈の走行に沿ってある長さをもち 2 腔になった状態」で、大動脈壁内に血流または血腫が存在する動的な病態である。大動脈解離の発症メカニズムは不明な点が多く、時間をかけて作られた中膜病変(脆弱な中膜)を背景にして、血行力学的な負荷が加わって発症すると考えられている。中膜病変とは、弾性板の減少と弾性板間架橋線維の減少であると想定され、その原因は高血圧、Marfan 症候群を代表とする遺伝性結合織疾患などである¹⁾。組織学診断で嚢状中膜壊死と指摘される病変は、大動脈解離の剖検例中 10-20% 程度と出現頻度は高くないが、Marfan 症候群などの結合織疾患では約 80% と多く認められる²⁾。本症例の組織学診断では、明らかな嚢状中膜壊死の所見は認められず、結合織疾患以外が原因であった可能性が高いと考えられた。

急性大動脈解離は何もない正常の大動脈に突然起こるわけではない。発症は突然であるが、それ以前にいわゆる解離の準備状態が時間をかけて作られており、それが大動脈壁の中膜病変であることがすでに 1958 年の論文に書かれている³⁾。さらに大動脈解離の発症には、解離の発症の引き金となる血行力学的ストレスが必要となる。その最も重要な要因として高血圧があげられる。高血圧患者には軽度ではあるが弾性線維の減少などの中膜病変が存在することが知られている。また高血圧では中膜外側 1/3 の栄養血管である vasa vasorum の血流低下を介して虚血を引き起こし、中膜外側 1/3 の弾性を低下させる。

また血行力学的な大動脈壁の負荷によって解離のエントリーを作成することとして、長軸方向への壁圧と関連するずり応力を作り出している⁴⁾。本症例でも未治療高血圧が背景としてあったことが最大の要因であると示唆された。

解離により引き起こされる病態として、破裂によるものと、分枝還流障害によるものとその他の大きく3つに分けられる。破裂には、心タンポナーデと胸腔・腹腔内への破裂が主要なものとして挙げられる。心タンポナーデは、上行大動脈における心膜翻転部まで大動脈壁の破綻が生じ、心膜腔へ大動脈血流が流入して血液が貯留することで生じる。Stanford A型急性大動脈解離における死因の最も高率の病態で、検死となった症例の85%程度を占める。胸腔・腹腔内への破裂は残りのおよそ15%を占める。分枝還流障害は、解離によって大動脈の分枝動脈への血流が低下することにより臓器虚血が生じることにより発症する。発生機序として、解離が直接分枝に及んで分枝そのものの真腔血流が低下する static obstruction, 分枝への上流からの供給が狭小化した真腔によって低下する dynamic obstruction がある。冠動脈や頸動脈、肋間・腰動脈 (Adamkiewicz 動脈)、腹腔動脈、上腸間膜動脈、腎動脈、総腸骨動脈などに分枝還流障害が生じた場合、心筋梗塞、脳梗塞、対麻痺、肝障害、腸管虚血、腎機能障害・高血圧・腎梗塞などの主要臓器障害や下肢虚血が生じ、急性大動脈解離の死因となることがある。その他としては、解離が大動脈基部に及んだ場合、大動脈弁閉鎖不全が生じ、重篤な心不全の原因となりうる。また解離によって大動脈が拡張し大動脈瘤となれば、破裂の原因になり得る。さらに偽腔内に大量の血栓が形成されれば播種性血管内凝固症候群や炎症反応の上昇がみられる¹⁾。

Stanford A型大動脈解離はきわめて予後不良の疾患で、発症後に致死率が1時間あたり1-2%上昇すると報告されており、緊急外科手術の適応である。しかしながら、緊急手術を施行するにあたり、意識障害、心タンポナーデによるショック、心筋虚血、臓器血流障害は周術期死亡の重要な因子となるため、手術が予後を改善するか、手術自体をするべきかどうかは議論があり、なかでも脳虚血合併症は予後不良であることが多く、手術がためらわれることが多い。急性大動脈解離において、弓部分枝に解離閉塞が及び脳虚血を合併する症例は4.7-6.0%であり、その多くが片側の弓部分枝閉塞である^{5,6)}。本症例のように

両側の内頸動脈が閉塞する例は非常に稀であるが起こると致命的である。弓部分枝に解離が及んでも、脳血流障害がみられていない場合や早期再灌流が可能である場合には、神経学的予後が期待される報告もあるため⁷⁾、慎重かつ迅速な判断が求められる。

【結語】

Stanford A型急性大動脈解離に両側内頸動脈閉塞を合併した、非常に稀な症例を経験した。大動脈解離の原因として高血圧が大多数を占めており、治療介入可能な危険因子として挙げられる。本症例でも、未治療高血圧が既往にあり、発症予知はいまだ困難な緊急疾患であるため、高血圧に対する生活習慣の改善や薬物療法などの早期管理の重要性を再確認した。

本論文に関連する著者の利益相反：なし

【文献】

- 1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン、大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン (2020年改訂版)、日本循環器学会
- 2) Nakashima Y: Pathology of Aortic Dissection. J. Jpn. Coll. Angiol 2003; 43: 725-731
- 3) Hirst AE Jr, Johns VJ Jr, Kime SW Jr: Dissecting aneurysm of the aorta: a review of 505 cases. Medicine (Baltimore) 1958; 37: 217-279
- 4) 坏宏一：大動脈解離の病因。心臓 2013; 45: 1078 - 1084
- 5) Di Eusanio M, Parel HJ, Nienaber CA, et al: Patients with type A acute aortic dissection presenting with major brain injury: Should we operate on them? J Thorac Cardiovasc 2013; 145: S213-212
- 6) Bassone E, Corterille DC, Harris KM, et al: Stroke and Outcomes in Patients With Acute Type A Aortic Dissection. J Thorac Cardiovasc Circulation 2013; 128: S175-179
- 7) Tsukube T, Hayashi T, Kawahira T, et al: Neurological outcomes after immediate aortic repair for acute type A aortic dissection complicated by coma. Circulation 2011; 124: S163-167

(((症 例)))

TKA術後に疼痛改善するも Stiff-knee gait が残存し、 治療に難渋した症例

リハビリテーション科 城村 直人, 橋口 伸

【要旨】

Stiff-knee gait (以下 SKG) とは人工膝関節全置換術 (Total Knee Arthroplasty: 以下, TKA) 術後の異常歩行の1つで、足を棒のように固めて歩くことである。今回左 TKA 術後に大腿直筋・ハムストリングスの過緊張による SKG を呈し、治療に難渋した症例を経験した。症例は術前から左遊脚期の膝関節屈曲角度が小さく、SKG を認めた。術後は疼痛が改善し、膝関節屈曲角度も比較的良好であったが、SKG が残存した。そこでボールを使用し自動運動による膝関節屈曲伸展運動を行うと SKG が改善した。ボールを使用し自動運動することにより各筋の筋緊張が改善し SKG が改善したと考えられる。

【キーワード】

stiff-knee gait, TKA, 疼痛

【はじめに】

TKA 術後の歩行特徴として、歩行速度の低下や Double knee action の消失、SKG が挙げられる。SKG とは歩行において遊脚期の最大膝関節屈曲角度 (約 60 度) の減少と遅延が起こることであり、いわゆる足を棒のように固めて歩くことを意味する¹⁾。また SKG は歩行中の筋エネルギー消費増大²⁾ やクリアランス低下³⁾ が認められる。そのことから転倒のリスクも考えられ、退院後の日常生活における一つの問題になると考えられる。Benedetti ら⁴⁾ は健常者と比較して TKA 術後 6 か月～2 年の間は遊脚期の膝関節屈曲角度が低下していると報告しており、術後早期から SKG に対してアプローチを行う必要があると考えられる。

今回我々は、大腿直筋・ハムストリングスの過緊張による SKG に対してボールを使用し早期に SKG が改善した症例を経験したのでここに報告する。

【症例】

症例は 80 歳代女性、数年前から両側膝関節痛を認め、右 TKA 施行から 1 ヶ月の間隔をあけて左 TKA を施行した (図 1)。

また本症例には報告に際して十分な説明を行い、同意を得た。

図 1 X線正面像



術前評価にて疼痛は VAS で 40mm。関節可動域 (以下 ROM) は膝関節屈曲自動 115 度、他動 125 度、伸展 -5 度であり、徒手筋力検査法 (以下 MMT) は膝関節伸展 4、膝関節屈曲 4。10m 歩行テストは杖歩行にて秒数 15.16 秒、歩数 24 歩、歩行スピード 0.66 (m/秒)。歩行能力は杖歩行自立であったが、SKG を認めた (図 2)。

図 2 歩行 (術前)



術後翌日より理学療法開始。安静時・運動時ともに疼痛の訴え少なく術創部のVASは20mmであった。ROMは膝関節屈曲90度。MMTは膝関節伸展3レベルであった。歩行は歩行器にて30m近位監視レベルで可能であり、左遊脚期にて大腿直筋とハムストリングスの過緊張が触知でき、SKGが残存していた。

術後2週目より杖歩行自立はできていたが、歩行中のSKGは残存していた。継続してきた可動域訓練や筋力訓練、歩行訓練ではSKGの改善には至らないと判断した。そこでボールを自己にて転がし、自動の膝関節屈曲伸展運動を実施した。最初は背臥位にて疼痛のない範囲で運動を実施した(図3)。その際、股関節内外旋中間位で骨盤の側方挙上などの代償動作は起こさないように注意した。次に平行棒内立位で運動を実施した(図4)。立位ではボールを前後真っ直ぐに転がすよう指示した。代償運動として膝関節を固定し、骨盤の挙上や下部体幹の屈曲伸展運動を認めた。その際、骨盤をセラピストの手で固定し、下部体幹を動かさないよう指示しながら運動を実施した。最終的には膝関節屈曲角度を調節するためボールを小さくし(図5)、大腿直筋・ハムストリングスの筋緊張の軽減を確認しながら行った。

ボールの大きさとして最初は直径約15cm、最終では直径約8cmのボールを使用した。



図3 膝関節屈曲伸展運動(背臥位)



図4 膝関節屈曲伸展運動
(立位 ボール:大)



図5 膝関節屈曲伸展運動
(立位 ボール:小)

術後3週目の最終評価ではVAS7mm。ROMは膝関節屈曲125度、伸展-5度。MMTについて膝関節伸展4、屈曲4。10m歩行テストは杖歩行にて秒数11.22秒、歩数20歩、歩行スピード0.89(m/秒)と改善し、左遊脚期の膝関節屈曲角度も改善を認めた(図6)。

図6 歩行(術後3週目)



前遊脚期

遊脚初期

遊脚中期

【考察】

本症例は術前からSKGを認めたが、術後疼痛や可動域は改善されるも、SKGの改善は認めなかった。Pageら⁵⁾は疼痛により運動パターンが障害され、その障害された運動パターンが学習され各関節に負荷がかかり、また疼痛が増強するという神経学的な見方の慢性筋骨格系疼痛によるサイクルを挙げている。SKGの原因としてKirsten³⁾は前遊脚期と遊脚初期における膝関節屈曲制限の原因を、底屈筋群あるいは膝関節伸展筋群の過緊張、ハムストリングスの過緊張などがあると挙げている。また齊木ら⁶⁾は前遊脚期中の大腿直筋の過活動および外側広筋と大腿二頭筋の過剰な同時活動がSKGの原因になる可能性があると挙げている。

本症例も術前から疼痛により大腿直筋・ハムストリングスの過緊張によるSKGを認めたが、術後疼痛が改善するも術前からの疼痛による障害された運動パターンと運動学習が残存してしまい、SKGが残存していたと考えられる。

本症例は、疼痛による誤学習の運動パターンが残存しているため、ボールを転がすような普段経験していない運動を行わせる必要性があると考えた。ボールに限らず、ものを介した操作では対象物の特性を認知しそれに合う関節の動きを選択し、その関節が安定し

て動作できる姿勢を調整する過程が含まれる。今回、ボールを足先で操作する課題は足趾・足部に意識が向かい、膝・股関節はむしろ無自覚的な姿勢調整の役割を担う。普段経験している動作は誤学習の運動パターンが無自覚的に出力されやすいと考えられ、また複雑な動作は過剰努力を誘発することが予測される。しかし今回のボールを転がすという動作はイメージしやすく単純な動作なため当該関節を意識しない分、同名筋・拮抗筋の筋収縮タイミングが誘導しやすく過剰な筋活動が調整できたと考えられた。関節術後の症例は術関節に隣接する関節の動きも不自然な場合が多く見られ、本症例のように術後痛みが軽減しても運動パターンの変化がない場面では、ボールなどのものを介した自動運動が有効であったと考えられた。

歩行時の遊脚期 膝関節屈曲角度と前遊脚期膝関節周囲筋活動との関係. 理学療法科学 2019; 34:277-282

【結語】

本症例の経験からボールを用いて各肢位で自動運動による膝関節の屈曲伸展運動が SKG の治療の一つとして有用であると示唆された。

今後の治療として膝関節だけではなく股関節や足関節などの隣接している関節などにも注目し評価治療を行う必要がある。

本論文に関連する著者の利益相反：なし

【文献】

- 1) 齊藤秀之, 加藤浩, 山田英司, 他: 極める変形性膝関節症の理学療法 - 保存的および術後理学療法の評価とアプローチ. 文光堂, 2016, 191 - 193
- 2) Lewek MD, Osborn AJ, Wutzke CJ: The Influence of Mechanically and Physiologically Imposed Stiff-Knee Gait Patterns on the Energy Cost of Walking. Arch Phys Med Rehabil 2012; 93:123-128
- 3) Kirsten Gotz-Neumann: 観察による歩行分析. 医学書院, 2012, 129 - 130
- 4) Benedetti MG, Catani F, Bilotta TW, et al: Muscle activation pattern and gait biomechanics after total knee replacement. Clin Biomech 2003; 18: 871-876
- 5) Page P, Frank CC, Lardner R: ヤンダアプローチ - マッスルインバランスに対する評価と治療. 三輪書店, 2013, 46-47
- 6) 齊木理友: 人工膝関節置換術術後早期における

成人発見された先天性気管支閉鎖症の2切除例

和泉市立総合医療センター
呼吸器外科
呼吸器内科

富沢健二, 福田祥大, 佐藤克明
小林真晃, 上西力, 古瀬秀明, 中辻優子,
石井真梨子, 田中秀典, 松下晴彦

【要旨】

【症例1】前胸部違和感の24歳男性。左B6気管支閉鎖症に対して胸腔鏡下左肺S6区域切除を施行。【症例2】検診異常の50歳男性。左S6肺結節と左B6気管支閉鎖症に対して胸腔鏡下左肺下葉切除術を施行。【病理】2例とも閉鎖気管支は拡張して軟骨を伴う盲端となり、背景肺は大小の嚢胞状変化を伴い、気道周囲にリンパ球浸潤と粘液貯留を認めた。症例2では多量に粘液が充満し、腫瘍性病変を同定できなかった。【結語】症例1は前胸部違和感、症例2は腫瘍組織診断を主な手術適応としたが、感染予防も1つの治療根拠であった。気管支閉鎖症に対する外科的介入の時期に定まった見解はなく、症例ごとに外科手術の適応を判断する必要がある。

牽引用語：気管支閉鎖症，先天性，気管支拡張
倫理審査委員会申請：2020/11/20 症例報告として申請・承認

【はじめに】

先天性気管支閉鎖症は気管支拡張、粘液貯留と気腫性変化を特徴とする。これまで、難治性肺感染症を機に発見された報告が散見されている。近年の画像診断技術の向上により無症状で発見されることもある。胸部CT検査と気管支鏡で左B6気管支閉鎖症と診断した2切除例について報告する。

症例1 24歳男性

主訴：前胸部違和感

既往歴・並存疾患：化膿性髄膜炎(0歳)

家族歴：特記事項なし

喫煙歴：20-24歳，10本/日

現病歴：前胸部違和感のため当院呼吸器内科へ紹介受診となった。胸部単純CT検査で左B6気管支閉鎖症と左肺S6区域の含気増強が確認された。気管支鏡検査で左B6入口部を確認できなかった。前胸部違和感は気管支閉鎖症に伴う含気増強による可能

性と将来的な感染症の可能性を考慮して呼吸器外科紹介となった。本人・家族と相談の上、症状改善と感染予防を兼ねて経過観察ではなく外科切除を行う方針とした。

入院時現症：身長171cm，体重83kg，体温36.7度，血圧129/80mmHg，脈拍75回/分，咳嗽，喀痰，呼吸苦などの呼吸器感染症状を認めなかった。

検査所見：血液・生化学検査に異常なく，白血球6800/ μ l，CRP 0.12mg/dlと炎症反応も正常であった。心電図は正常範囲で，呼吸機能は%肺活量80%，1秒率85%と閉塞性，拘束性換気障害を認めなかった。

胸部単純CT検査：B6気管支と下葉気管支の連続性はなく，S6肺実質の透過性低下を認めた(図1A)。気管支の3D-CTでもB6気管支の途絶と拡張を認めた(図1B)。

気管支鏡検査：下葉気管支入口部において，B6気管支の開口を認めなかった(図1C)。気管支内の培養検査では一般・抗酸菌培養陰性であった。

術前診断・外科治療：先天性気管支閉鎖症の診断のもと，胸腔鏡下左肺S6区域切除術を施行した。底区気管支をメルクマールとして，B6気管支を含んでいると思われる肥厚した組織をテーピングした。区域間の含気虚脱ラインを確認してから自動縫合器でB6気管支を周囲組織とともに切離し，区域間の肺実質を自動縫合器で切離した。

切除標本：著明な気腫性変化と拡張した気管支を認めた(図1D)。

病理組織学的所見：HE染色では拡張した気管支は軟骨と筋層を伴い盲端となり，著明な粘液貯留を認めた(図1E-F)。背景肺には大小バラつきのある肺胞を認め、気道周囲には中等度のリンパ球浸潤を認めた。肺胞内には粘液貯留が目立ち，肺胞マクロファージの出現を認めた。嚢胞部と正常肺組織が小葉間隔壁で隔たれている部分と，なだらかに嚢胞部から正常肺組織へ移行する部分があった。

術後経過：術後経過良好で第8病日に退院となった。

創部痛に対する鎮痛薬は術後 2 か月で不要となり、術後 3 か月で終診、前胸部違和感は認めていない

3700/ μ l, CRP 0.03mg/dl と炎症反応も正常であった。心電図は正常範囲で、呼吸機能は % 肺活量 95%、1 秒率 83% と閉塞性、拘束性換気障害を認めなかった。

胸部単純 CT 検査：B6 気管支と下葉気管支の連続性はなく、左肺 S6 区域に 2.5cm の不整な浸潤影を認めた(図 2A)。気管支の 3D-CT でも B6 気管支の途絶と拡張を認めた(図 2B)。縦隔・肺門リンパ節腫大を認めなかった。

気管支鏡検査：下葉気管支入口部において、B6 気管支の開口を認めなかった(図 2C)。気管支内の培養検査では一般・抗酸菌培養陰性であった。

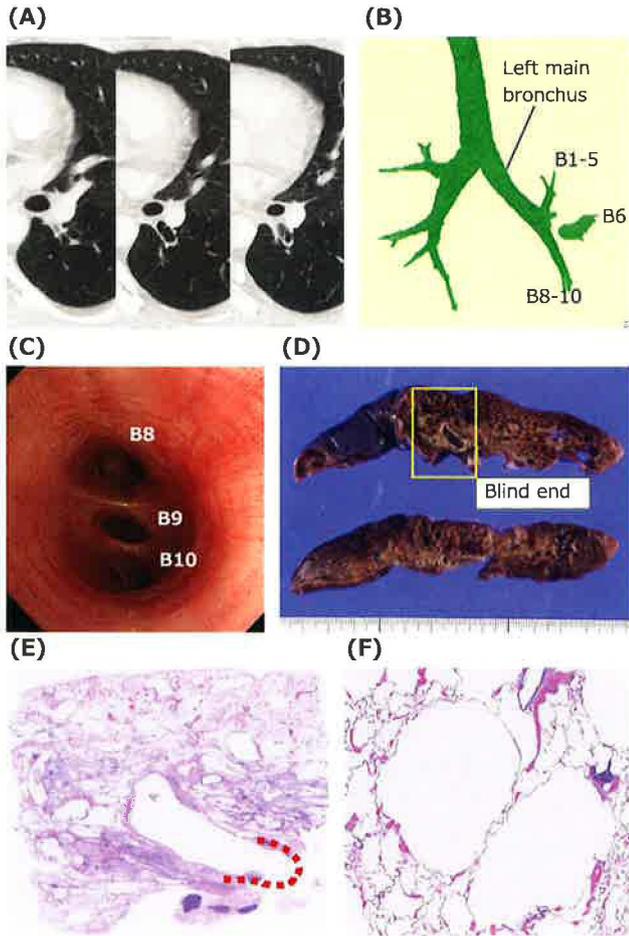


図 1 (A) 胸部CT 検査, (B)3D-CT, (C) 気管支鏡検査, (D) 切除標本の断面, (E-F)HE 染色

症例 2 50 歳男性

主訴：なし

既往歴・並存疾患：アルコール依存症に対して通院治療中、虫垂炎手術(25 歳)

家族歴：特記事項なし

喫煙歴：20-45 歳、20 本 / 日

現病歴：検診の胸部単純 X 線写真で異常を指摘され、当院呼吸器内科へ紹介された。胸部単純 CT 検査で左肺 S6 結節と左 B6 気管支閉鎖症を認めた。気管支鏡検査では B6 入口部を確認できず、肺結節への組織診断を行うことができないため呼吸器外科へ手術目的で紹介となった。悪性腫瘍の可能性を否定できないことから、診断と治療目的に切除を行う方針とした。入院時現症：身長 176cm、体重 76kg、体温 36.7 度、血圧 121/84mmHg、脈拍 74 回 / 分、咳嗽、喀痰、呼吸苦などの呼吸器感染症状を認めなかった。

検査所見：血液・生化学検査に異常なく、白血球

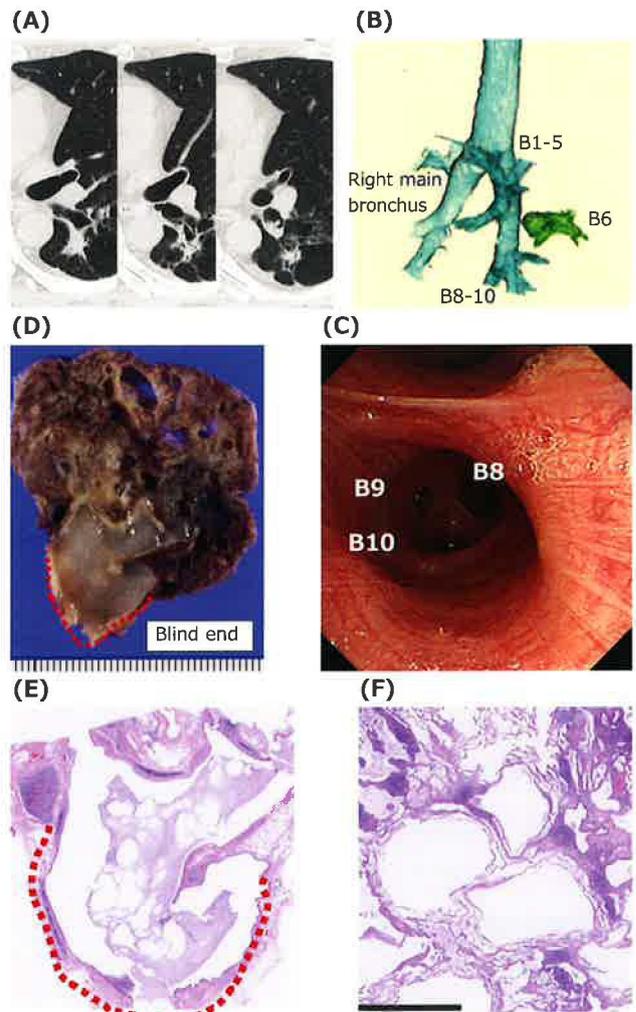


図 2 (A) 胸部CT 検査, (B)3D-CT, (C) 気管支鏡検査, (D) 切除標本の断面, (E-F)HE 染色

術前診断・手術治療：先天性気管支閉鎖症および原発性肺癌疑い(cT1cN0M0 stageIA3)と診断した。肺結節に対しては気管支鏡による組織学的診断は不可能であった。将来的な感染予防と肺結節の診断・治療を目的として胸腔鏡下左肺下葉切除術を施行し

た。術中迅速病理診断は病変の局在から困難であり、未診断での肺葉切除となった。

切除標本：左 S6 肺実質は著明な気腫性変化を呈していた。B6 気管支は拡張し、その内腔に粘液貯留を認めた(Fig.2D)。

病理組織学的所見：HE 染色では、拡張した気管支は軟骨と筋層を伴う盲端となっていた(図 2E-F)。背景肺において、大小の肺胞が混在し、終末細気管支は嚢胞状に大きく拡張していた。気道周囲には中等度のリンパ球浸潤をみとめ、肺胞内には粘液貯留が目立ち、肺胞マクロファージの出現を認めた。S6 区域内に腫瘍性病変を同定できなかった。

術後経過：術後経過良好で第 4 病日に退院となった。肺陰影は腫瘍でなく、粘液貯留によるものと判断した。その後の経過に問題なく、術後 2 か月で終診となった。

【考察】

1953 年、Ramsay らが初めて本疾患を気管支が中枢側と交通を断たれた病態として報告した。その原因から先天性と後天性に分けられている¹⁾。先天性の主な原因は血流障害である。胎生期 15 週以降において気管支動脈の血流障害が発生して気管支が虚血状態に陥る。これにより中枢気管支との交通が途絶することに起因すると考えられている²⁾。後天性の原因としては結核などの感染性肉芽腫性病変や気管支損傷などがあげられる^{3,4)}。本報告の 2 例は、いずれも気管支盲端に軟骨と筋上皮を認めていたことから先天性と考えられた。本疾患の定義としては、Ramsay らが以下のように報告している¹⁾。肺門からの気管支分岐に欠損が認められること、欠損した気管支の末梢側は拡張し、この気管支に支配される肺野領域が存在すること、肺動脈が閉鎖末梢気管支の支配領域に分布すること、大循環から分岐する異常動脈が存在しないことである。本報告の 2 例とも、この 4 項目をすべて満たしていた。

本疾患による症状はほとんどが罹患部位の局所の感染に起因するものであり、難治性の感染症に対して切除を行った後に偶然に本疾患であることが診断されているが⁵⁾、本報告の 2 例ともに感染症状・所見を認めてなかった。症例 1 は前胸部違和感の精査で診断に至っているが、これは肺組織の Kohn 孔や Lambert 管の側副換気により流入した空気が排出されにくくなる、いわゆるチェックバルブ構造による気管支拡張や気腫性変化の進行が原因であると推察される。症例 1 では実際に術後から前胸部違和感は消失

している。

正常肺構造の破綻により、本疾患には肺感染症が成立し、気管支閉鎖によるドレナージ不良とともに治療抵抗性の肺感染症となると考えられる。益田ら⁶⁾によると抗酸菌や緑膿菌、真菌といった治療抵抗性の原因微生物を閉鎖気管支から認めたと報告し、感染により膿瘍を生じた部位からは側副換気路を通じて正常肺への感染の波及も起こると考察している。本疾患において局所の感染を繰り返す場合や難治性の場合には外科的切除が望ましいと考察されているが⁶⁾、無症状で診断された例における治療方針については一定のコンセンサスは得られていない。感染症状のない先天性気管支閉鎖症の切除例^{7,8)}において、培養検査で細菌を検出できなかったものの、PCR 法で細菌の存在を同定した報告もある⁸⁾。

症例 2 では閉塞気管支末梢に気腫性変化とともに結節を認め、組織診断困難であった。本疾患の画像的特徴は、胸部 CT 検査での気管支閉鎖、末梢気管支の拡張変化と粘液貯留、その支配領域の気腫性変化である⁹⁾。腫瘍影は 80%、気腫像は 90%に認め、両者の合併は約 70%に認められると報告されている^{10,11)}。腫瘍影は閉鎖部位より末梢の気道から分泌された粘液が貯溜し、中枢側に送られて粘液栓や粘液瘤となったものと考えられている¹²⁾。また、Kohn 孔・Lambert 孔などの側副換気路の発育は約 8 歳までに成人の総路数に達する。これにより閉鎖された気管支の支配領域はチェックバルブ機構により限局性な気腫化を生じるため、小児例では気腫性変化が強く粘液瘤が少ない。反対に、成人例では粘液瘤が多く気腫性変化が少ないと報告されている¹³⁾。症例 2 で認めた結節は粘液瘤であったと考えられ、病理学的に腫瘍として認識できなかった。これまでの報告を検索しても、肺悪性腫瘍を閉鎖気管支の責任領域に合併したとの報告はない。本例において結果として外科切除は不要な侵襲であったと判断できる。

結語：左 B6 気管支閉塞症の 2 例に対して経過観察せずに外科切除を行った。1 例目は前胸部違和感、2 例目は肺腫瘍疑いを外科切除の主な理由としたが、感染予防についても 1 つの治療根拠としていた。気管支閉鎖症に対して、外科的介入の時期に定まった見解はないが、症例ごとに経過観察を行い外科手術の適応を慎重に判断する必要がある。

利益相反：本論文について申告する利益相反なし

【文献】

- 1) Ramsay BH, Byron FX : Mucocele, congenital bronchiectasis, and bronchiogenic cyst. J Thorac Surg 1953;26:21-30
- 2) Lacquet LK, Fornhoff M, Dierickx R, et al : Bronchial atresia with corresponding segmental pulmonary emphysema. Thorax 1971;26:68-73
- 3) 平田世雄, 鈴木正義 : 気管支閉鎖症—長期観察の1 成人例の報告と後天性閉鎖の可能性の検討一. 日胸外誌 1994;53:266-272
- 4) 中野智之, 金井義彦, 手塚憲志, 他 : 無症候性の後天性左上葉気管支閉鎖症の1 手術例. 気管支学 2010;32:314-318
- 5) 飯干宏俊, 迎寛, 永田十和子, 他. : 左上葉の腫瘤様無気肺を契機に発見された気管支閉鎖症の1 例. 日呼吸会誌 2000;38:870-873
- 6) 益田貞彦 : Bronchial atresia の6 例. 日胸外誌 1989;48:99-107.
- 7) 山口学, 古川欣也, 石田順造, 他 : 長期間経過観察されていた先天性気管支閉鎖症の1 手術例. 日呼外会誌 2009;23:613-616
- 8) 井手口周平, 城戸貴志, 赤田憲太郎, 他 : 健診で発見された先天性気管支閉鎖症の1 例. 気管支学 2017;39:48-52
- 9) Cohen AM, Solomon EH, Alfidi RJ : Computed tomography in bronchial atresia. Am J Roentogol 1980;135:1097-1099
- 10) Meng RL, Jensik RJ, Faber LP, et al : Bronchial Atresia. Ann Thorac Surg 1978;25:184-192
- 11) 高橋均, 岡崎宣夫, 中村正 : 気管支鏡にて発見された非定型的気管支閉鎖症の1 例. 気管支学 1990;12:304-310
- 12) Schuster SR : Bronchial atresia associated with a bronchogenic cyst: evidence of early appearance of atretic segment. Chest 1985;87:396-398
- 13) 市橋匠, 酒井哲夫 : 気管支閉鎖症の4 例. 気管支学 1998;20:472-480

A case of endobronchial zygomycosis with obstructive plug, identified by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry

Kyoko Yagyu¹, Masaaki Kobayashi¹, Takahiro Ueda¹, Riki Uenishi¹, Hideaki Furuse¹, Hidenori Tanaka¹, Haruhiko Matsushita¹, Sayuri Mizushima²

¹Department of Respiratory Medicine

²Department of Central Laboratory

Abstract

Mucor infections have high fatality rate in patients with hematological malignancies. We reported a case study of a 56-year-old woman with endobronchial mucormycosis who developed dyspnea receiving induction chemotherapy for acute lymphoid leukemia. Chest radiography showed massive consolidation, expanding from the right upper lobe. Her sputum of smear and culture was negative for bacterium, acid-fast bacillus, and fungi. Flexible bronchoscope was performed from the right upper bronchi. Bronchoscopic findings revealed a white saprophagous endobronchial lesion on a plug obstructing the right upper bronchus. The pathological examination of transbronchial sample reported broad hyphae with irregular branching, suggesting fungus. *Rhizomucor pusillus* was identified by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) with rapidity. We experienced a rare endobronchial mucormycosis. Compared with the conventional method, MALDI-TOF MS showed the identification rate of the non-*Aspergillus* filamentous fungi with a 31–61% increase¹⁾, it is useful tool that MALDI-TOF MS allows a rapid identification of molds in clinical practice.

Keywords

Endobronchial zygomycosis, Obstructive plug, Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry, Acute lymphoid leukemia

1. Introduction

Pulmonary mucormycosis is an uncommon and life-threatening infectious disease under immunologically deficient state caused by recipients of stem cell or organ transplant, and worse outcomes in the patients with hematologic malignancy or neutropenia²⁾. Prospective surveillance among 16,808 transplant recipients (Transplant-Associated Infection Surveillance Network, 2001 to 2006) described that mucormycosis is the third most common type of invasive fungal infection in stem cell transplant recipients and accounted for 8% of all invasive fungal infections³⁾. Additionally, the mortality rate was 76% for pulmonary mucormycosis⁴⁾.

It is difficult to confirm the definite diagnosis of mucormycosis because its clinical symptoms and radiological findings are nonspecific, furthermore few biomarkers exist to aid laboratory diagnosis. The diagnosis of mucormycosis can only be determined by histopathological examination and culture method of biopsy specimens. Therefore, it is usually impossible to accurately diagnose infectious disease in the general hospital. It is generally difficult to cultivate Mucoraceous moulds from clinical specimens with the isolation/growth rate being only 25%. Then aggressive character of mucormycosis might leads to death shortly afterwards if not treated properly.

Case

A 56-year-old woman was admitted to the Department of Hematology, Izumi City General Hospital for acute lymphoma. She was diagnosed with

acute lymphoid leukemia and received first induction chemotherapy following the JALSEG ALL213 protocol (Vincristine iv 1.3 mg/m² on day 1.8.15.22, Daunorubicin iv 45 mg/m² on day 1.2.3, Cyclophosphamide 1,200 mg/m² on day 1, l-Asparaginase iv 5,000 U/m² on day 8.10.12.14.16.18.20.22 with prephase prednisolone 60 mg/m² orally). For infection prevention, Sulfamethoxazole: 400 mg/Trimethoprim: 80 mg 2 tablets on every other day and Meropenem iv 3 g/day were medicated prophylactically. On day 15, she had a high fever due to pneumonia with a right upper lobe consolidation. Complete blood count revealed a white blood cell count of 100/mm³, hemoglobin of 8.0 g/dl, and platelet count of 61,000/mm³ due to myelosuppression. Meropenem was changed to Tazobactam/Piperacillin Hydrate iv 13.5 g/day, and Linezolid iv 1200 mg/day. The laboratory tests for Aspergillus antigen, Aspergillus precipitating antibody, serum IgA antibody to Glycopeptidolipid-core antigen, β -D-glucan, and Mycobacterium-specific interferon- γ were negative. On day 21, she developed dyspnea, and worsening consolidation was detected with right upper lobe volume loss (Fig.1). On physical examination, she was found to be

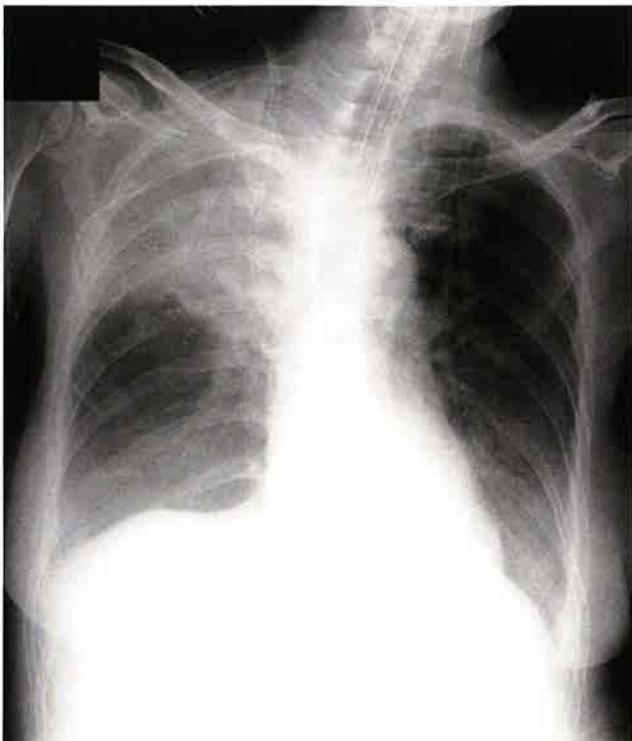


Fig. 1 Chest X-ray showing expanding consolidation at the right upper lung field.

exhausted with tachycardia and tachypnea. There was marked accessory muscle use and decrease of thoracic mobility. Inspiratory coarse crackles with rhonchi in auscultation and percussive dullness were detected at right upper lung field. Body temperature, 36.8 °C; heart rate, 112 beats/min; blood pressure, 110/58 mmHg; respiratory rate, 20/min; and blood oxygen saturation level (SpO₂), 90% on room air. Laboratory data were as follows: significant leukopenia of $6 \times 10^2/\mu\text{l}$ with 86.4% neutrophil, 12.2% lymphocyte, 0.7% monocyte, and 0.7% others. Furthermore, hemoglobin concentration of 8.0 g/dL, platelet count of $2.8 \times 10^4/\mu\text{l}$, and lactate dehydrogenase of 233 U/l, and C-reactive protein level of 14.8 mg/dL with no renal or liver function failure. Because of worsening respiratory failure overnight, the patient was transferred to the High Care Unit for closer monitoring and respiratory support. Flexible bronchoscopy was performed, revealing a white endobronchial material on a plug obstructing the right upper bronchus (Fig.2). Bronchial biopsies were performed from the mucous plugs and bronchial washings were carried out the distal right upper bronchus. Direct microscopic examination of this preparation revealed numerous string-like structures. Histopathological examination of the tenacious plugs showed broad hyphae consistent with *Aspergillus* or *Mucor species* (Fig.3). The sample which was cultured for one

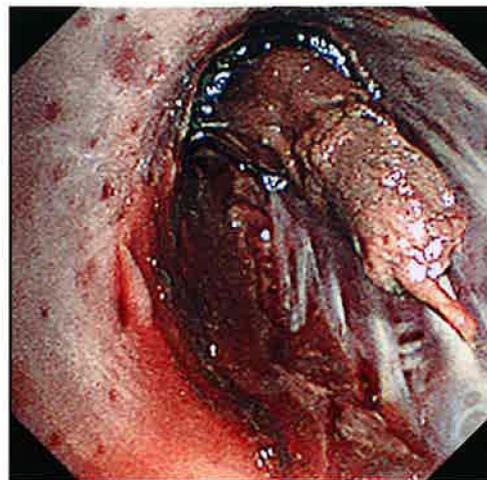


Fig. 2 Flexible bronchoscopic view of the right upper bronchus. Exudation of a tenacious white plug obstructing the right upper bronchus.

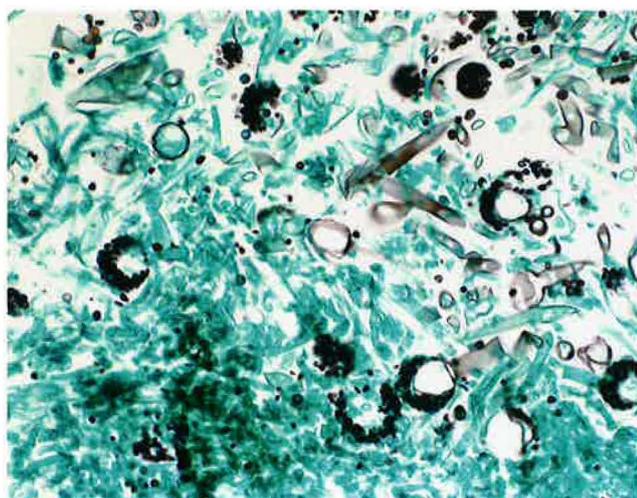


Fig. 3 Histological findings of transbronchial biopsy specimen with Grocott methenamine silver stain revealing numerous aseptate hyphae branching irregularly and numerous round-to-oval spores are seen.

week was identified as *Rhizomucor pusillus* by MALDI-TOF MS directly. The patient received systemic liposomal amphotericin B therapy (iv 250 mg/day) since she transferred to the High Care Unit. Unfortunately, the patient died of advanced acute lymphoid leukemia at day 69.

2. Discussion

In mucormycosis, pulmonary radiographic finding comprises consolidation of 66% and cavitation of 40%⁶⁾. Homogeneous lobar or segmental consolidation is the most common abnormality seen on the initial radiographs⁷⁾. The presence of bronchial mucormycosis is uncommon. According to the 12 reported cases with tracheobronchial mucormycosis, the most common site of bronchial mucormycosis is the upper lobe main bronchus of 51%⁸⁾. Bronchoscopic findings are commonly described as an obstructed airway (95%) with a grey-white mucoid material with surrounding mucosal edema and necrosis⁹⁾. These reports are compatible with our case.

Basically, the diagnosis of mucormycosis is performed by the culture of clinical sample and the morphology of histopathological examination. However, the diagnosis of mucormycosis is difficult and the most of patients might not be diagnosed accurately. *Mucors* from clinical samples are

generally difficult to cultivate⁵⁾. Diagnosis is mostly based on histopathological analysis (85.7%)⁵⁾. Moreover, there is no established serological diagnostic marker for mucormycosis such as galactomannan antigen and β -D-glucan against aspergillosis. Distinguishing aspergillosis from mucormycosis is clinically important because *mucor* has a poorer prognosis than aspergillosis. A deteriorative condition in most patients could not allow to have sufficient examination. It is common to be diagnosed mucormycosis after death. If the fungal infection is suspected, it is important to identify the fungus as soon as possible because the effect to treatment and prognosis depends on the species of the fungus. That is, flexible bronchoscopy should be performed for observation and biopsy of the lesion before the deterioration of the patients' condition.

Recent study showed the potential value of quantitative real-time polymerase chain reaction (qPCR) testing for circulating Mucorales DNA (cmDNA) in human serum and plasma samples for early diagnosis¹⁰⁾. However, these methods are not standardized and are performed in a laboratory specialized to infectious diseases. In our case, considering about cost-saving, rapid, easy, and high-quality, MALDI-TOF MS was carried out for the identification of *Rhizomucor pusillus*. In microbial identification by MALDI-TOF MS, bacteria and fungi are identified by acquiring mass spectra within the range of 2,000 to 20,000 Da, a range containing peaks derived from proteins of microbial cells^{11,12)}. Especially, the time for identification of microbes with this method is shorter, compared to other microbial examination¹³⁾. As other issues requiring special attention, this method is not so chemical sensitivity test. Moreover, it might be influenced by culture conditions, sample preparation, and differences in strains of the same species.

This report described a case of pulmonary mucormycosis receiving induction chemotherapy for acute lymphoid leukemia. Bronchoscopic findings showed an endobronchial material on the right upper bronchus. Specimens obtained from

bronchoscopy was confirmed as *Rhizomucor pusillus* by MALDI-TOF MS. Medical oncologists should have a high level of suspicion for invasive fungal disease to make the early accurate diagnosis of the disease.

Funding : The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

Patient consent:

Informed consent for publication of this report was obtained from the patient.

Ethics committee approval:

This study has been approved by the research ethics committee of izumi city general hospital.

Acknowledgments:

The authors thank Dr. Kenichi Kakudou; Department of Diagnostic Pathology, Izumi City General Hospital for Pathological Diagnosis, Dr. Takako Ota; Department of Medical Oncology, Izumi City General Hospital, and Enago (www.engo.jp) for the English language review.

Reference

- 1) S Ranque, AC Normand, C Cassagne, et al. MALDI-TOF mass spectrometry identification of filamentous fungi in the clinical laboratory. *Mycoses*. 2014, 57(3) 135-140.
- 2) DP. Kontoyiannis, KA. Marr, BJ. Park, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis*. 2010, 50(8) 1091-1100.
- 3) MM. Roden, TE. Zaoutis, WL. Buchanan, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005, 41(5) 634-653.
- 4) A. Vaezi, M. Moazeni, MT. Rahimi, et al. Mucormycosis in Iran: a systematic review. *Mycoses*. 2016, 59, 402-415.
- 5) TD. Bigby, ML. Serota, LM. Tierney, et al. Clinical spectrum of pulmonary mucormycosis. *Chest*. 1986, 89(3) 435-439.
- 6) HP. McAdams, MR. Christenson, DC. Strollo, et al. Pulmonary mucormycosis: Radiologic findings in 32 Cases. *AJR*. 1997, 168, 1541-1548.
- 7) R. He, C. Hu, Y. Tang, et al. Report of 12 cases with tracheobronchial mucormycosis and a review. *Clin. Respir. J*. 2018, 12(4) 1651-1660.
- 8) AW. Husari, WA. Jensen, CM. Kirsch, et al. Pulmonary mucormycosis presenting as an endobronchial lesion. *Chest*. 1994, 106(6) 1889-1891.
- 9) M. Legrand, M. Gits-Muselli, L. Boutin et al. Detection of circulating Mucorales DNA in critically ill burn patients: preliminary report of a screening strategy for early diagnosis and treatment. *Clin Infect Dis*. 2016, 63(10) 1312-1317.
- 10) E. Deak, CL. Charlton, AM. Bobenchik, et al. Comparison of the Vitek MS and Bruker Microflex LT MALDI-TOFMS platforms for routine identification of commonly isolated bacteria and yeast in the clinical microbiology laboratory. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis*. 2015, 81(1) 27-33.
- 11) JH. Chen, WC. Yam, AH. Ngan, et. al. Advantages of using matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry as a rapid diagnostic tool for identification of yeasts and mycobacteria in the clinical microbiological laboratory. *J. Clin. Microbiol*. 2013, 51(12) 3981-3987.
- 12) M Ge, AJ Kuo, KL Liu, et al. Routine identification of microorganisms by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry: Success rate, economic analysis, and clinical outcome. *J. Immunol. Infect*. 2017, 50(5) 662-668.
- 13) C Wattal, JK Oberoi, N Goel, et al. Matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) for rapid identification of micro-organisms in the routine clinical microbiology laboratory. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2017, 36, 807-812.

当院での血漿交換療法について

臨床工学科 鈴木 和也

【はじめに】

アフエリシスとは、ギリシャ語で「分離」を意味する言葉である。プラズマアフエリシス療法は、血液から血漿を分離し、その分離血漿を直接あるいは膜分離や吸着の二次的処理によって病因物質を除去する治療法である。プラズマアフエリシス療法は以下の3つの方法に分けられる。

- ・単純血漿交換療法(PE:Plasma Exchange)
- ・二重濾過血漿交換療法(DFPP:Double Filtration Plasma Pheresis)
- ・血漿吸着療法(PA:Plasma Adsorption)

今回はこれらの中で当院において最も実施頻度の高いPEについて述べていく。

【キーワード】

プラズマアフエリシス療法、単純血漿交換療法、置換液、血液凝固因子

【PE について】

1. 適応疾患

PE の主な適応疾患を示す(表 1)

表 1. PE の主な適応疾患

薬物中毒	閉塞性動脈硬化症 (ASO)
劇症肝炎 (FH)	巣状糸球体硬化症 (FGS)
術後肝不全 (POHF)	原発性マクログロブリン血症
急性肝不全 (AHF)	多発性骨髄腫 (MM)
全身性エリテマトーデス (SLE)	血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)
悪性関節リウマチ (MRA)	溶血性尿毒症症候群 (HUS)
重症筋無力症 (MG)	重度血液型不適合妊娠
ギラン・バレー症候群 (GBS)	天疱瘡 (PV)
多発性硬化症 (MS)	類天疱瘡 (BP)
慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP)	血友病
家族性高脂血症 (FH)	スティーブンス・ジョンソン症候群

当院では血液内科、脳神経内科からの PE オーダーが多い。2020 年の PE 実施件数の内訳は以下の通りである。

表 2. 当院の 2020 年 PE 実施件数

疾患名	実施人数/実施件数	オーダー科	置換液
重症筋無力症	4 名/32 件	脳神経内科	5%アルブミン溶液
スティーブンス・ジョンソン症候群	1 名/6 件	皮膚科	新鮮凍結血漿
血栓性血小板減少性紫斑病	2 名/6 件	血液内科	新鮮凍結血漿
抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎	1 名/6 件	脳神経内科	5%アルブミン溶液
溶血性尿毒症症候群	1 名/4 件	血液内科	新鮮凍結血漿
肺胞出血	1 名/3 件	リウマチ内科	新鮮凍結血漿
血球貪食症候群 (サトウイノストーム改善目的)	1 名/3 件	血液内科	新鮮凍結血漿
顕微鏡的多発血管炎	1 名/2 件	血液内科	新鮮凍結血漿

2. 原理と置換液について

PE は血漿分離器で赤血球、白血球、血小板などの血球成分と病因(関連)物質を含む血漿成分とに分離し、血漿成分を破棄し、新鮮凍結血漿 (FFP) や 5%アルブミン溶液などの血液製剤を等量補充する治療法である。

血漿分離器は、血球成分と血漿成分を確実に分離することが求められる。血球成分を通過させず、血漿成分を通過させる孔径は $0.2 \sim 0.5 \mu\text{m}$ 程度とされているが、平均膜孔径は $0.3 \mu\text{m}$ である。膜面積は大きくなれば分離速度は増大するが、 $0.2 \sim 0.8\text{m}^2$ が用いられており、一般的には小児には 0.2m^2 、成人では体格や状態によって 0.5m^2 と 0.8m^2 が使い分けられる。当院では 0.8m^2 の血漿分離器を採用している。膜分離療法の原理は膜間圧力差 (TMP: Trans Membrane Pressure) で血漿を濾過することである。TMP は膜型血漿分離器の中空糸内側と外側の圧力差であり、この圧力差によって血漿が分離される。

$$\text{TMP} = \{\text{血漿分離器入口圧(動脈圧)} + \text{血漿分離器出口圧(静脈圧)}\} / 2 - \text{血漿濾過圧}$$
より算出され、溶血を起こさず安全に体外循環を施行するためには、TMP は 60mmHg 以下に維持することが求められる。

血液ポンプ流量と血漿分離ポンプ流量は患者やバスキュラーアクセスの状態に合わせて設定される。当院では脱血流量である血液ポンプ流量を $100\text{mL}/\text{min}$ 、置換流量である血漿分離ポンプ流量を血液ポンプ流量の $20 \sim 30\%$ ($20 \sim 30\text{mL}/\text{min}$) に設定している。

・新鮮凍結血漿(FFP)

FFPは採血後6時間以内の血漿を急速凍結し、-20℃以下で保存した血漿製剤である。血液凝固因子や免疫グロブリンが含まれているため補充が可能であるが、アルブミン溶液と比較して、合併症の発症頻度が約2倍といわれており¹⁾、アナフィラキシーショックを含む致命的副作用がある。そのため当院では置換速度を抑えるため血漿分離ポンプ流量を20mL/min(血液ポンプ流量の20%)に設定し、副作用をより注意深く観察している。PEにおいてFFPが用いられるのは主に凝固因子が低下する以下の3つのケースである。

- ①血液凝固因子の補充が必要とされる場合(肝不全を呈する疾患)
- ② Von Willebrand 因子切断酵素(ADAMTS13)の補充が必要とされる場合(血栓性血小板減少性紫斑病)
- ③血液凝固因子・正常免疫グロブリンの低下が重篤な病態をきたす可能性がある場合(肺泡出血など臓器内の active な出血や、敗血症など感染症を合併する症例)

・5%アルブミン溶液

5%アルブミン溶液は血漿からアルブミンを分離・精製した血漿分画製剤である。アルブミン溶液は感染症などの輸血副作用の危険がFFPに比べて低い。そのため病因物質の除去のみが問題となる疾患で血液凝固因子が低下していない症例(自己免疫疾患など)にはアルブミン溶液の使用が強く推奨されている²⁾。FFPと比較して副作用のリスクが低いことから当院では血漿分離ポンプ流量を30 mL/min(血液ポンプ流量の30%)に設定している。一方でアルブミン溶液には血液凝固因子や免疫グロブリンが含まれないため、頻回・大量置換を行う場合は、易出血や易感染症に注意が必要となる。当院では週2回までのアルブミン置換ならば出血傾向などの副作用の出現は無く、安全性が示唆されている。

表3. 新鮮凍結血漿(FFP)と5%アルブミン溶液の比較

置換液	メリット	デメリット
新鮮凍結血漿(FFP)	・血液凝固因子及び免疫グロブリンの補充が可能	・アナフィラキシーやTRALIのリスク ・感染のリスク ・クエン酸による低Ca血症 ・施行が決定してから取り寄せる為、準備に時間がかかる
5%アルブミン溶液	・ウイルスの除去&不活性化 ・抗原となるタンパク成分も少なくアレルギー反応が起きにくい	・血液凝固因子及び免疫グロブリンの補充なし

【おわりに】

PEの適応疾患においては、病態をコントロールするために病因物質の産生を抑える治療法(重症筋無力症に対する免疫グロブリン療法など)との併用療法が基本となる。そのため疾患の特徴やPEのメリット・デメリットを正しく理解することが必要となる。当院の臨床工学技士(CE)はPEの知識及び経験がまだまだ浅いため、院内での勉強会の実施や他施設のCEと積極的に情報交換するなどしてスキルアップしていくことが必要であると考えます。

本論文に関連する著者の利益相反：なし

【引用・参考文献】

- 1) Mokrzycki M.H:Journal of clinical apheresis 2011;26:243-248
- 2) 「血液製剤の使用指針」厚生労働省医薬・生活局 2019年3月
- 3) 旭化成メディカル株式会社 This is plasmapheresis 血漿交換療法について(概要・原理編) 2018
- 4) 岡戸丈和, 大久保淳:アフェレシスのエキスパートに聞く 血漿交換の基礎と実際(JBスクエア 日本血液製剤機構 医療関係者向け情報). https://www.jbpo.or.jp/med/jb_square/aph/expert/ex01/01.php (閲覧日:2020年1月8日)
- 5) 竹澤真吾, 出淵靖志:生体機能代行装置学 血液浄化療法装置. 第1版, 医歯薬出版株式会社, 東京, 2015,p264-270
- 6) 増田亜希子, 鈴木隆浩, 岡田賢, 他:病気がみえる vol5 血液. 第1版, 医療情報科学研究所, 東京, 2008

医薬品副作用データベースを用いた SGLT2阻害薬の有害事象発現の解析

向井淳治¹, 名徳倫明², 奥田広志¹

和泉市立総合医療センター薬剤部¹, 大阪大谷大学薬学部²

【要旨】

PMDA が公開している医薬品副作用データベース JADER を用いて SGLT2 阻害薬の有害事象の解析を行った。報告件数の多い有害事象の発現の有無または件数について、性別および年齢をカテゴリーとしてロジスティック回帰および対応分析を行ったところ、尿路感染や発疹は女性、心筋梗塞や脳梗塞は男性、脱水は高齢者など、それぞれの有害事象と性別・年齢との関連が示された。有害事象の発現時期を Weibull 分布に当てはめ解析を行った結果、発疹や薬疹は初期故障型、低血糖は偶発故障型、尿路感染症は摩耗故障型であることが示され、有害事象の発現プロファイルが明らかになった。JADER のデータを用いて有害事象の発現傾向を知ることは薬剤管理指導での有用な適正使用情報となると考えられる。

【キーワード】

SGLT2 阻害薬, JADER, 有害事象, 対応分析, Weibull 分布

【緒言】

SGLT2 阻害薬は、腎近位尿細管における主要な糖再吸収機構である SGLT2(sodium glucose cotransporter 2, ナトリウム・グルコース共役輸送体 2) を選択的に阻害し、尿糖排泄を増加させることにより血液中への糖の再吸収を低下させる^{1,2)}新しい作用機序を有する経口 2 型糖尿病治療薬として 2014 年 4 月に発売され、現在 6 成分が臨床使用され、他の経口糖尿病治療薬との配合剤を含めると 10 製剤が上市されている。

本薬剤は、治験時から低血糖など糖尿病治療薬に共通する副作用に加えて、尿路・生殖器感染症など本薬剤に特徴的な副作用が認められていた。これら予想された副作用に加えて重症低血糖、ケトアシドーシス、脳梗塞、全身性皮膚疹などの重篤な副作用が発現しているとして発売 2 ヶ月後には、日本糖尿病学会から「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation」

(以下, Recommendation) が公表され、高齢者への慎重投与など適正使用に関する注意喚起が行われた³⁾。

Recommendation は、その後の副作用報告や高齢者の特定使用成績調査の結果を踏まえ 2019 年 8 月までに 4 回改訂され、有害事象防止のための適正使用情報が頻繁に追記されている。また、一部の SGLT2 阻害薬が成人 1 型糖尿病や慢性心不全への適応が追加承認されたことや、心臓や腎臓に対する臓器保護作用が確認されていることなど今後使用頻度の増加が予測されることから、薬剤管理指導時にはさらなる安全性の検証と情報提供が重要になると考えられる。

そこで、SGLT2 阻害薬の有害事象の発現傾向を知り、今後の薬剤管理指導に活用することを目的に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下, PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) が公開している医薬品副作用データベース(以下 JADER: Japanese Adverse Drug Event Report database)を用いて調査、検討を行ったので報告する。

【方法】

1. 解析対象の有害事象の抽出方法

本研究では、2019 年 11 月に公開された JADER のデータを PMDA ウェブサイトよりダウンロードして用いた。JADER は、「症例一覧」、「医薬品情報」、「副作用情報」、および「原疾患」の 4 つのテーブルから構成され、それぞれのファイルは症例毎の識別番号でリンクされている。

我が国で臨床使用されている 6 成分の SGLT2 阻害薬(イブラグリフロジン L-プロリン, ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物, ルセオグリフロジン水和物, トホグリフロジン水和物, カナグリフロジン水和物, エンパグリフロジン)が、JADER の「医薬品情報テーブル」で有害事象の『被疑薬』として報告されている“症例”および“投与開始日”について、「副作用情報テーブル」から対応する“有害事象”および“発現日”, および「症例一覧テーブル」から“性別”お

よび“年齢”を解析対象として抽出した。

抽出した有害事象は、配合剤を含め成分で区別せず“SGLT2 阻害薬”として症例ベースで報告件数を集計した。同一症例で複数回の報告が登録されている重複報告については、症例情報をもとに除外した。

2. 有害事象と年齢・性別の関連性の評価

抽出した“有害事象”および症例の“性別・年齢”をカテゴリーとして対応分析を行い、散布図を作成した。対応分析は、クロス集計表で行と列からなるカテゴリー間の関係を散布図で視覚的に示す分析方法である。散布図上では、偏りのない(平均的な)カテゴリーは原点近くに布置され、偏りの大きい(特徴的な)カテゴリーは原点から遠くに、互いに関連の強いカテゴリーの同士は原点からみて同一方向に布置される⁴⁾。

有害事象の発現の有無を目的変数、性別および年齢を説明変数として、ロジスティック回帰分析をおこなった。年齢の区分は“70歳代以上”の「高齢者」、および“60歳代以下”の「非高齢者」とした。

3. 有害事象発現時期プロファイルの評価

SGLT2 阻害薬の有害事象の発現時期プロファイルについて Weibull 分布に当てはめ検討を行った⁵⁾。Weibull 分布は、尺度パラメータ(a)および形状パラメータ(β)を持つ分布で、これらのパラメータの推定値を評価することで故障時期の傾向を知ることができる。時点 t におけるハザードを式 1 に示した。

$$\lambda(t) = \frac{\beta}{a\beta} t^{\beta-1} \quad (\text{式 1})$$

形状パラメータ(β)は、時点によるハザード変化を示すパラメータであり、1 の場合は時点によらずハザードが一定になる「偶発故障型」、 < 1 の場合はハザードが早期に高く、以後減少する「初期故障型」、 > 1 の場合は時期が進むにつれハザードが増加する「摩耗故障型」に分類される。また、尺度パラメータ(a)は、累積故障確率が約 63% となる時期を表している。

有害事象の発現時期は、SGLT2 阻害薬の投与開始日および有害事象の発現日から算出し、発現までの日数が特定できない症例は除外した。また、有害事象発現までの期間が 365 日以上の場合は 365 日とした。

4. 統計解析

対応分析、ロジスティック回帰分析、および Weibull 分布の解析には JMP®12.2.0(SAS Institute

Inc)を用い、 $p < 0.05$ を有意水準とした。

5. 倫理規定

本研究は、個人の識別につながる情報は含まない状態でデータベース化されており「人を対象とする医学研究に関する倫理規定」に該当しないため、当センターの倫理委員会の承認は得ていない。

【結果】

1. SGLT2 阻害薬 SOC 別有害事象報告件数

JADER の総報告件数は 654,795 件であった。このうち重複する報告を削除すると SGLT2 阻害薬の総報告症例数は 4,233 例、有害事象の総報告件数は 5,666 件であった。

報告件数の多い有害事象を表 1 に示した。

表 1 JADER において報告件数の多い SGLT2 阻害薬の有害事象

有害事象	報告数
脳梗塞	411
脱水	295
糖尿病性ケトアシドーシス	250
腎盂腎炎	137
正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス	124
低血糖	123
急性心筋梗塞	117
ケトアシドーシス	109
尿路感染	102
発疹	91
心筋梗塞	87
腎機能障害	75
薬疹	70
ラクナ梗塞	67
急性腎盂腎炎	61
急性腎障害	53
狭心症	52
乳酸アシドーシス	48
死亡	43
心不全	43
血栓性脳梗塞	42
敗血症	41
ケトアシドーシス	40
結腸癌	40
肝機能異常	38
心房細動	37
類天疱瘡	37
肺炎	35
意識変容状態	34
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	34
浮動性めまい	33
発熱	31
食欲減退	30
一過性脳虚血発作	29
嘔吐	29
痔瘻	29
高血糖	28
紅斑	27
脳幹梗塞	27
コントロール不良の糖尿病	26
報告総計	5,666

報告件数の多い有害事象は、脳梗塞、ラクナ梗塞などの「神経障害」、脱水、糖尿病性ケトアシドーシス、低血糖などの「代謝および栄養障害」、腎盂腎炎、尿路感染、急性腎盂腎炎などの「感染症」、急性心筋梗塞、心筋梗塞、狭心症などの「心臓障害」、発疹、薬疹などの「皮膚および皮下組織障害」、腎機能障害、急性腎障害などの「腎および尿路障害」などであった。有害事象は、ICH 国際医薬用語集(MedDRA/J)の基本語(Preferred Terms ; PT)、グループ分類は器官別大分類(System Organ Class ; SOC)に従った。

有害事象の報告件数上位 20 までの合計は全体の 41.6% (2,358 件 / 5,666 件)であった。本研究では、これら上位 20 の有害事象を検討対象とした。

2. 有害事象と年齢・性別の関連性の評価

“有害事象”および“性別・年齢”をカテゴリーとして対応分析を行った結果を散布図に示した(図1)。

散布図から、30歳代以下の男女、40歳代女性は糖尿病性ケトアシドーシスとの関連、50歳代以上の女性は尿路感染や腎盂腎炎との関連、また40歳代～60歳代の男性は心筋梗塞や狭心症、急性腎障害の報告との関連、70歳代以上の男性は脳梗塞、脱水との関連が示された。薬疹や低血糖は原点近く布置され、性別・年齢に偏りなく発現していることが示された。

“有害事象”と“性別”および“年齢”との関連性についてロジスティック回帰分析を行った結果を表2に示した。

図1 SGLT2阻害薬の有害事象と性別・年齢の関係(対応分析) ■:男性 ●:女性 □:有害事象

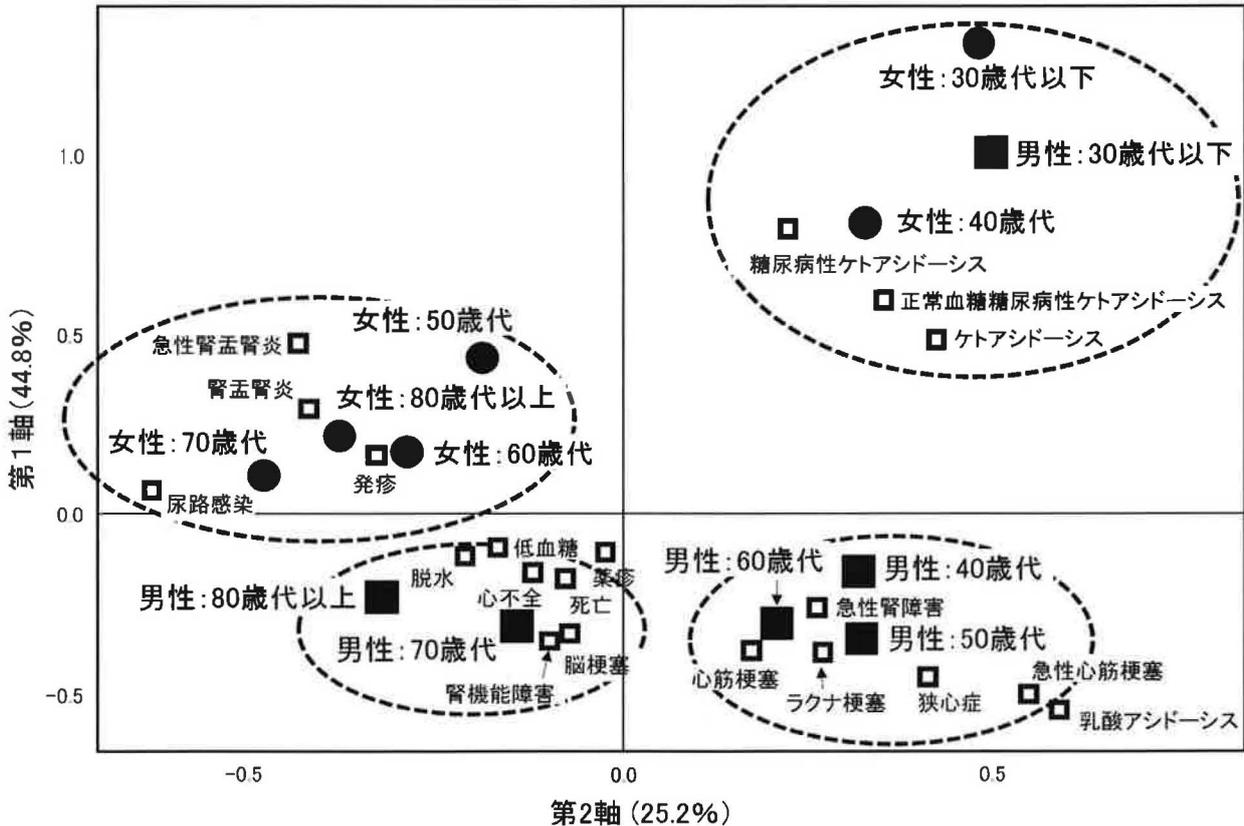


表2 SGLT2阻害薬阻害薬の有害事象に対する性別または年齢の影響

器官別大分類	有害事象	男性 (vs. 女性) オッズ比 (95%CI)	70歳代以上 (vs. 60歳代以下) オッズ比 (95%CI)
感染症	尿路感染	0.47 (0.31-0.71)*	2.72 (1.81-4.10)*
	腎盂腎炎	0.27 (0.18-0.39)*	0.82 (0.56-1.20)
	急性腎盂腎炎	0.23 (0.13-0.40)*	1.00 (0.58-1.70)
代謝および栄養障害	脱水	1.14 (0.89-1.46)	1.75 (1.37-2.22)*
	低血糖	0.96 (0.67-1.39)	1.41 (0.97-2.04)
	ケトアシドーシス	0.86 (0.58-1.27)	0.54 (0.33-0.85)*
	糖尿病性ケトアシドーシス	0.37 (0.28-0.48)*	0.44 (0.32-0.61)*
	正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス	0.61 (0.42-0.88)*	0.38 (0.24-0.61)*
	乳酸アシドーシス	4.23 (1.79-10.0)*	0.23 (0.09-0.59)*
神経障害	脳梗塞	1.80 (1.43-2.27)*	1.20 (0.97-1.49)
	ラクナ梗塞	2.66 (1.44-4.90)*	0.74 (0.42-1.27)
心臓障害	心不全	1.35 (0.71-2.58)	1.50 (0.80-2.79)
	狭心症	2.92 (1.42-6.02)*	0.38 (0.17-0.82)*
	心筋梗塞	2.26 (1.34-3.78)*	0.89 (0.56-1.43)
	急性心筋梗塞	4.75 (2.71-8.34)*	0.38 (0.23-0.63)*
皮膚および皮下組織障害	発疹	0.49 (0.32-0.56)*	1.10 (0.71-1.72)
	薬疹	1.14 (0.69-1.87)	0.94 (0.56-1.60)
腎および尿路障害	腎機能障害	1.72 (1.01-2.94)*	1.41 (0.84-2.34)
	急性腎障害	1.93 (1.02-3.63)*	0.66 (0.35-1.25)
一般・全身障害	死亡	1.31 (0.69-2.50)	0.98 (0.51-1.89)

表3 SGLT2阻害薬阻害薬の有害事象発現時期プロファイル

器官別大分類	有害事象 (PT)	解析件数	尺度パラメータ (α) 推定値 (95%CI)	形状パラメータ (β) 推定値 (95%CI)	故障パターン
感染症	尿路感染	55	277.4 (234.1-326.8)	1.68 (1.32-2.12)	摩耗故障型
	腎盂腎炎	86	273.2 (236.7-314.4)	1.57 (1.28-1.89)	摩耗故障型
	急性腎盂腎炎	49	302.6 (264.6-344.4)	2.3 (1.76-2.94)	摩耗故障型
代謝および栄養障害	脱水	179	175.0 (146.4-208.3)	0.88 (0.77-1.00)	偶発故障型
	低血糖	53	228.5 (170.9-302.4)	1.01 (0.78-1.27)	偶発故障型
	ケトアシドーシス	44	117.8 (70.7-191.4)	0.64 (0.49-0.81)	初期故障型
	糖尿病性ケトアシドーシス	122	126.8 (95.5-166.9)	0.68 (0.58-0.79)	初期故障型
	正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス	29	76.3 (36.9-151.5)	0.58 (0.42-0.76)	初期故障型
	乳酸アシドーシス	11	105.5 (29.8-340.5)	0.57 (0.33-0.91)	初期故障型
神経障害	脳梗塞	274	305.9 (288.2-324.6)	2.07 (1.85-2.30)	摩耗故障型
	ラクナ梗塞	52	297.0 (254.8-344.6)	1.95 (1.50-2.49)	摩耗故障型
心臓障害	心不全	30	339.8 (307.2-375.4)	3.87 (2.69-5.35)	摩耗故障型
	狭心症	36	360.9 (347.8-375.4)	9.05 (6.44-12.28)	摩耗故障型
	心筋梗塞	55	338.4 (311.9-366.8)	3.44 (2.64-4.39)	摩耗故障型
	急性心筋梗塞	89	320.6 (286.5-358.4)	1.93 (1.57-2.34)	摩耗故障型
皮膚および皮下組織障害	発疹	72	30.4 (16.9-53.3)	0.48 (0.39-0.58)	初期故障型
	薬疹	54	25.5 (13.0-48.6)	0.52 (0.40-0.65)	初期故障型
腎および尿路障害	腎機能障害	42	270.8 (218.1-334.4)	1.53 (1.14-2.00)	摩耗故障型
	急性腎障害	38	221.8 (171.3-284.0)	1.38 (1.02-1.79)	摩耗故障型
一般・全身障害	死亡	27	339.0 (302.4-378.7)	3.68 (2.51-5.19)	摩耗故障型

それぞれのオッズ比から、男性との関連が強く示された有害事象は、脳梗塞やラクナ梗塞、狭心症や心筋梗塞で、女性との関連が強く示された有害事象は、尿路感染や腎盂腎炎、糖尿病性アシドーシス、発疹であった。

70歳以上の高齢者に関連性の強い有害事象は、尿路感染、脱水で、60歳以下の非高齢者は、糖尿病性ケトアシドーシス、狭心症や心筋梗塞と関連の強いことが示された。

3. 有害事象発現プロファイルの評価

有害事象発現時期について Weibull 分布に当てはめ解析を行った結果を表3に示した。

発疹や薬疹、糖尿病ケトアシドーシスは、形状パラメータの推定値および上側95%信頼区間(Confidence interval, CI)が1より小さいことから有害事象時期プロファイルは“初期故障型”である可能性が示唆された。脱水、低血糖は、95% CIに1を含むことから“偶発故障型”と考えられた。他の有害事象は、推定値および下側95% CIが1を上回ることから“摩耗故障型”と考えられた。

【考察】

今回、SGLT2 阻害薬の有害事象の発現傾向について把握し、薬剤管理指導に活用することを目的に有害事象自発報告データベースの JADER を用いて検討を行った。

対応分析およびロジスティック回帰分析の結果、有害事象の発現は、性別や年齢によって関連の強さに違いのあることが示唆された。

SGLT2 阻害薬は、尿中グルコース排泄促進作用により尿浸透圧が上昇し、浸透圧利尿作用を発揮することで尿量が増加⁶⁾、二次的な変化として体液量が減少し、脱水を引き起こす。SGLT2 阻害薬が脳梗塞を発現させるエビデンスはないが、この脱水が起因となり血栓・塞栓症を発症し、脳梗塞だけでなく、心筋梗塞や狭心症などの心血管イベントを発現する可能性が指摘されている³⁾。

一方、2015 年に SGLT2 阻害薬が心血管イベント発症リスクの高い 2 型糖尿病患者に対し、心血管イベントの発症リスクを有意に抑制するというデータが発表された (EMPA-REG OUTCOME 試験)⁷⁾。また、実臨床のリアルワールドデータを用いた CVD-REAL 試験 (海外 6 か国の健康記録 (health records))⁸⁾ でも、SGLT2 阻害薬は他の糖尿病薬と比べて心血管リスクを低下させることが認められている。これらの試験で示されている改善効果のメカニズムについては十分な解明されていないが、SGLT2 阻害薬の心血管イベント抑制効果に強い期待がよせられている⁹⁾。そのため、心血管イベント抑制効果に対する期待から冠動脈疾患罹患率の高い男性患者¹⁰⁾や、Recommendation で慎重投与が求められている高齢者を避けた中年期以下の患者への SGLT2 阻害薬の使用が増え、心筋梗塞や狭心症の有害事象としての報告件数が増加したのと思われ、脱水に対する予防対策の情報提供が重要であると考えられる。

SGLT2 阻害薬は、インスリン分泌を促進させることなく、腎糸球体で濾過されたブドウ糖の近位尿細管における再吸収を抑制して血糖の上昇を抑制するため、体内の脂肪がエネルギー源として代謝を受けた際にケトン体の産生増加が起こりやすい。そのため、血糖コントロールが良好な場合でも尿中ケトン体陽性又は血中ケトン体増加がみられることがあり、高血糖を伴わない糖尿病性ケトアシドーシスの発症が報告されている¹¹⁾。一部の SGLT2 阻害薬で 1 型糖尿病への適応が承認されたことに伴うケトアシドーシスの増加の報告も関連していると考えられる。しかし、SGLT2 阻

害薬におけるケトアシドーシスの発現リスクと性別、年齢との関連はないとの報告¹²⁾もあり、今回の結果の関連性は明らかではない。

腎盂腎炎や尿路感染症などの感染症は、対応分析では 50 歳代～70 歳代の女性と強い関連が示された。糖尿病患者は一般的に免疫力が低下する易感染性であり、感染リスクが増加している。特に尿路と性器周囲は直接尿糖に曝される部位であるため、細菌が附着して増殖しやすい環境といえる¹³⁾。特に糖尿病女性においては腎盂腎炎や膀胱炎などの尿路感染症の発症率が高いことが報告されているが¹⁴⁾、SGLT2 阻害薬でも治験時から尿路・性器感染症の発現は女性に多いことが報告されている。薬剤管理指導では特に女性に対し、尿路・性器感染症発現の可能性について十分な説明を行い、注意を払うことが重要である。

Weibull 分布は、材料強度の研究において材料の破損確率を表す分布関数で、今日では、製品の寿命に係る信頼性データの分野で広く用いられている¹⁵⁾。形状パラメータ (β) の値を評価することで製品の故障率がどのような傾向を持つかを知ることができ、尺度パラメータ (α) は累積故障率を基準化したときの製品の寿命の尺度を示している。今回この分布関数を医薬品の有害事象発現時期プロファイルの解析に当てはめ、検討を行った。

初期故障型の有害事象は服薬開始初期に有害事象の発現率が高く、時間の経過とともに減少するパターンを示す。摩耗故障型は長期服用により次第に発現率が高くなり、偶発故障型は服用期間に関係なく一定に近い発現率を継続するパターンを示す。そのため、これらの発現時期プロファイルを考慮して、有害事象のモニタリングをする必要がある。

本研究から、皮疹、薬疹の形状パラメータは初期故障型であり、尺度パラメータは 25～30 日であるため、服用開始 1 か月間は特に注意が必要であることが示された。心臓障害、腎機能障害は摩耗故障型のため長期使用時に注意が必要であり、脱水や低血糖は偶発故障型のため服薬開始初期だけでなく長期にわたり継続的な有害事象モニタリングが重要であることが示唆された。しかしながら本調査では、尿路感染症は摩耗故障型であると判定されたが、Recommendation では「尿路・性器感染症は投与開始から 2、3 日および 1 週間以内に起こる例もあれば 2 ヶ月程度経って起こる例もある」と注意が行われているように、Weibull 分布で示された時期以外でもモニタリングを怠らないことを配慮しなければならない。

また、本研究で用いたJADERの日付データは、全てが統一した様式で記載されているわけではなく、年のみ、年月のみなど有害事象発現までの日数を特定できない報告は本研究では除外しており、JADERを用いる場合の限界と考えられる。発現時期プロファイルが適切に推定されていない可能性にも注意すべきである。

JADERの情報源は、主として企業からの個別症例報告、研究報告症例および医療機関からの直接報告といった自発報告である。自発報告を用いて検討を行う場合、副作用と認識された事象の一部しか報告されないこと、発現割合を算出する「分母」は存在しないこと、市販後に収集される情報には過小報告をはじめ診断・治療の進歩やメディアの影響等による報告バイアスが含まれることなど、自発報告の限界を考慮して判断しなければならない^{16,17)}。そのため、本研究においてもSGLT2阻害薬の有害事象の報告に偏りのあることを考慮して評価する必要があると考えられる。

しかし今回、検討を行った報告件数の多かったJADERの有害事象は、Recommendationで「事例と対策」として注意喚起が行われている「重症低血糖」、「ケトアシドーシス」、「脱水・脳梗塞等」、「皮膚症状」、「尿路・性器感染症」とほぼ同じであった。そのため本研究の結果をそのまま臨床判断に適用されるべきものではないが、有害事象の現状と傾向を把握することができ、薬剤管理指導の適正使用情報として有用なデータになり得ると考えられる。

SGLT2阻害薬を服用中の新入院患者に対し行った理解度調査では、薬効について正しく理解していた患者は50%、副作用で最も理解されていた“脱水”でも23%、「尿路感染」や「皮疹」についてほとんどの患者が説明を受けていないと回答していることが報告されており¹⁸⁾、基本的な情報さえ理解しないままSGLT2阻害薬を服用している現状が明らかになっている。

SGLT2阻害薬は今後使用頻度の増加が予測されるが、服用している患者には今回検討した頻度が高く関連性の明らかな有害事象以外にも、骨折、悪性腫瘍、下肢切断などのように関連性の疑われている有害事象¹⁹⁾に注意が必要である。そのため、薬剤管理指導においては継続的な観察と、適切な時期に適切な情報提供を行うことが重要であると考えられる。

【利益相反】

本論文の全ての著者は、開示すべき利益相反はない。

【引用文献】

- 1) Kasichayanula S, Chang M, Hasegawa M, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a novel selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2, in Japanese subjects without and with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:357-365
- 2) DeFronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S, et al: Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:3169-3176
- 3) 日本糖尿病学会: SGLT2 阻害薬の適正使用に関する recommendation. <http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?page=article&story-id=48.pdf>. (2020年11月27日参照)
- 4) 君山由良: コレスポンデンス分析の利用法一般対応分析モデル, データ分析研究所, 札幌, 2014, p2-19
- 5) 山田雅之, 半田 淳: 2. 自殺または糖尿病関連副作用における各種インターフェロン製剤間の発現時期プロファイルの比較. *薬剤疫学* 2014;19:23-30
- 6) Kimura G: Diuretic Action of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Its Importance in the Management of Heart Failure. *Circ J*. 2016;80:2277-2281
- 7) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128
- 8) Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al: Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study. *Circulation* 2017;136:249-259
- 9) 田中敦史, 野出孝一: EMPA-REG OUTCOME 試験の解釈と循環器疾患への応用. *Heart View* 2017;8:867-874
- 10) 久松隆史, 三浦克之: わが国における心疾患の死亡率・罹患率の動向. *日本循環器病予防学会誌* 2018;53:1-8
- 11) Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al: Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose

- Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care* 2015;38:1687-1693
- 12) Douros A, Lix LM, ralick M, et al: Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and the Risk for Diabetic Ketoacidosis : A Multicenter Cohort Study. *Ann Intern Med* 2020;173:417-425
 - 13) Benfield T, Jensen JS, Nordestgaard BG: Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalisation and outcome. *Diabetologia* 2007;50:549-554
 - 14) Zhanel GG, Harding GK, Nicolle LE: Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus. *Rev Infect Dis* 1991;13:150-154
 - 15) 鈴木和幸: 信頼性データ解析. 日科技連, 東京, 2017, p68-73.
 - 16) 高橋行雄: 日本の公開医薬品副作用データベースの活用. *薬剤疫学* 2014;19:14-22
 - 17) 前田玲: 医薬品安全性監視の観点からJADERについて考える. *薬剤疫学* 2014;19:51-55
 - 18) 平野陽子, 渡瀬友貴, 大岡由朋, 他: SGLT2 阻害薬服用患者への服薬指導に対する患者理解度調査. *医薬品情報学* 2019;20:232-237
 - 19) フォシーガ錠 5mg, 10mg に係る医薬品リスク管理計画書. https://www.pmda.go.jp/RMP/www/670227/8584b150-0d8a-4443-910e-a5e8509fcd-d1/670227_3969019F1027_003RMP.pdf. (2020年11月27日参照)

和泉市立総合医療センター雑誌投稿規定および投稿要領

1. 投稿資格

本誌への投稿は原則として和泉市立総合医療センターに勤務または勤務歴のある職員に限る。ただし、編集委員会が特に依頼したものはこの限りではない。

2. 倫理

- (1) 投稿原稿は他紙に未発表であり、かつ投稿中でないものに限る。
- (2) 人を対象とした研究は世界医師会ヘルシンキ宣言（1964年採択、2013年修正）「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号、平成29年2月28日一部改正）および関連法規や指針を遵守して行われたものでなければならない。そのため当院の倫理委員会に指定の投稿申請書で届け出を行い、審査が必要である。
- (3) 本誌に掲載された論文の著作権は和泉市立総合医療センターに帰属し、無断掲載を禁ずる。
- (4) 当該論文に会する著者・共著者の利益相反状態について開示する。記載場所は論文内（引用文献の前）とする。開示すべき利益相反状態がない場合においても、その旨を同部分に記載する。

3. 投稿原稿の様式

- (1) 題名はなるべく簡潔かつ的確につける。
- (2) 論文の長さは、A4判に1頁あたり1行32文字×25行とし、20頁以内にまとめる。日本語はMS明朝体、英文はCenturyで記載する。句読点は「.」「,」を使用する。
- (3) 原稿には題名、所属部署名（科名）、著者名を明記する。
- (4) 原著、症例には要旨（300字以内）を付ける。
- (5) 本文の項目は以下の順に記載する。
 - ① 総説（特定の研究領域に関して、特定の視点に基づいて体系的にまとめたもの）
：はじめに、本文、おわりに、文献。
 - ② 原著（独創性に富み、目的・結論などが明確な研究論文）
：要旨、はじめに、対象、方法、結果、考察、文献。
 - ③ 症例（学術的意義のある調査または興味深い重要な症例の報告）
：要旨、はじめに、症例、考察、結語、文献。
 - ④ それ以外の「講演」については項目の指定はない。
 - ⑤ 3から5個のキーワードを、はじめに、または要旨の最後に付ける。
- (6) 図・表の番号、表題および説明文は一括して別項に記載する。本文中には挿入箇所を明記する。また、「Fig. やTable」とせず「図、表」に統一する。^(*)図、表は製本後に白黒表示となるため、不鮮明にならないようあらかじめ配色には配慮する。
- (7) 引用文献は本文中の引用箇所に、引用した順序に従い肩番号を1) 2) 3) …の番号を付し、引用順に末尾に一括して記載する。著者名は3名まで記し、それ以上は「他」または「etal」とする。
- (8) 引用誌名は医学雑誌略語表にもとづき、以下のように記載する。
 - ① 雑誌の場合
著者名：題名、雑誌名発行年；巻：項—項
発行年は西暦を用いる。
例) 管隼人、鈴木英之、鶴田宏之、他：S状結腸捻転症に対し腹腔鏡補助下前方切除術を行った1例。日臨外会誌2008；69：1145—1150
 - ② 書籍、単行本の場合
著者名：書名。（巻）、（版）、発行所、発行地、発行年、項—項
発行年には西暦を用いる。
例) 坪田紀明：イラストレイテッド肺癌手術。第2版、医学書院、東京、2007、p13—16

4. 論文の受付

初回の論文投稿時は、原稿のコピーを2部（図、表も含む）提出する。編集委員による査読後、査読結果を参考に修正し、最終原稿をCD、USBなどの記録媒体にて提出する。

5. 審査

受け付けた論文は院内の学術委員会が指名した複数の査読者によって慎重かつ厳正に審査される。原稿の採否は、査読者の意見を参考にして学術委員会で決定する。

6. 改廃

この規定の改廃は院内の学術委員会の承認によって行う。

(※) 今回より 図・表はカラー表示とした。

2020年11月6日改訂

〈 編集後記 〉

和泉市立病院から和泉市立総合医療センターと名称変更されたことに伴い、本雑誌名は2019年度巻から英名を Journal of Izumi City General Hospital と変更、本年度の2020年度巻から和名を和泉市立総合医療センター雑誌に変更しております。本年度で第31巻目になります。掲載内容につきましては、統計・業績部分は年報として別冊子でご報告することになり、本巻は学術のみの掲載になりました。また、本巻から医中誌に収載依頼および国立国会図書館に納本する予定です。病院ホームページにも掲載予定であり、今後は幅広くwebで閲覧可能となります。

2020年は人類にとって歴史に刻まれる特別な年でした。言うまでもなく、世界中に感染が拡大した新型コロナウイルスが発生したことです。緊急事態宣言も発令されました。人の移動が制限され、経済は混乱しました。医療現場も混乱し、当院でも感染対策を行いながらの業務となりました。例年にも増して各診療科や各部署では多忙であったと思います。

そんなコロナ禍で、論文投稿については特にご負担も大きかったものと感じています。年々業務量が増加していく中、快く執筆依頼を受けて頂いた皆様、査読や雑誌編集にご協力頂いた学術委員の皆様には深甚なる謝意を表します。和泉市総合医療センターの今後の発展とともに、和泉市総合医療センター雑誌もより一層の発展ができるよう努力してまいります。今後ともご指導、ご鞭撻のほどよろしくお願ひ申し上げます。

学術委員 雑誌編集長：中村 泰浩

和泉市立総合医療センター雑誌

第31号

令和3年3月25日 印刷

令和3年4月1日 発行

発行所 和泉市立総合医療センター
〒594-0073 大阪府和泉市和気町四丁目5番1号
電話 (0725) 41-1331

編集者 和泉市立総合医療センター雑誌
編集委員会

印刷所 藤原印刷株式会社
〒594-1102 大阪府和泉市和田町279-1番地
電話 (0725) 55-3480