

Journal of
Izumi City General
Hospital

和泉市立総合医療センター雑誌

第33巻
2022

和泉市立総合医療センター雑誌

2022. VOL.33

目 次

巻 頭 言	ハイテク・ハイタッチ (High Tech / High Touch) ……	総長 村上 城子	1
原 著	トモテラピ装置を用いた TBI (Total body irradiation) の 間質性肺炎に関する考察 ……	中央放射線科 穴井 重男 他	2
	当院における AMIS による 初回人工股関節全置換術の短期成績 ……	整形外科 黒田 貴顯 他	9
	チロシンキナーゼ阻害薬と薬物相互作用の可能性のある 併用薬の使用実態調査 ……	薬剤部 坂本 竜平 他	16
	緩和ケア病棟における臨床実践力向上と病棟スタッフの 知識向上にむけた関わり ～見えてきた今後の課題～ ……	看護部 野田 順子 他	21
	AIA-CL2400 (東ソー) による TSH 試薬の基礎的検討 ……	中央検査科 横森 駿 他	24
症 例	Tailgut cyst の 1 切除例 ……	外科 安 昌起 他	28
	アンピシリンの投与中に急性汎発性発疹性膿疱症と 腎障害を併発した 1 例 ……	皮膚科 岡林 綾 他	31
	A case of pulmonary artery intimal sarcoma diagnosed early using surgical biopsy ……	呼吸器外科 福田 祥大 他	35
	当科で経験した腎性低尿酸血症の 3 例 ……	小児科 古川 良樹	40
投稿規定	……………		45
編集後記	……………		46

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

市民の皆様の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

ハイテク・ハイタッチ (High Tech / High Touch)

総長 村上城子

スイスの国際経営開発研究所が毎年発表している世界主要各国のデジタル競争力ランキングによると、2022年の日本の順位は64カ国中、過去最低の29位と報告されました。総合ランキング1位のデンマークではコロナ禍においても全ての行政手続きがオンラインで完結できたようですが、日本では新型コロナウイルス感染症の患者情報が保健所と医療機関との間でさえ円滑に共有されず、医療のデジタル化は遅れていると言わざるを得ません。

このような背景を受けてでしょうか、政府は昨年の閣議決定で「医療DX 令和ビジョン2030」の実現に向けてデータヘルス改革推進本部に厚生労働省推進チームを設置しました。医療DXとは、保健・医療・介護の各段階において発生する情報やデータを最適化された基盤を介して、業務やシステム、データ保存の外部化・共通化・標準化を図り、予防を促進し、良質な医療やケアを受けられるように、社会や生活の形を変えることと定義されています。また、新型コロナウイルス感染症対応への反省として、平時からのデータ収集の迅速化や収集範囲の拡充、デジタル化による業務効率化やデータ共有を通じた医療の「見える化」の推進等により、次の感染症危機において迅速に対応できる体制を構築しておくこととしています。具体的には医療情報のクラウド間連携を実現し、情報を共有・交換できる全国的医療情報プラットフォームを構築、電子カルテ情報の標準化、診療報酬改定DXとしてソフトウェアの改修などです。

さらに進んで、国が唱えているSociety 4.0(情報社会)の次の段階のSociety 5.0とは、サイバー空間(仮想空間)とフィジカル空間(現実空間)を高度に融合させたシステムにより、経済発展と社会的課題の解決を両立する、人間中心の社会のことらしいです。Society 5.0を支える技術にはIoT(Internet of Things)、AI(Artificial Intelligence)、ビッグデータ、ロボット、5G等があります。IoTで全ての人とモノがつながり、

様々な知識や情報が共有され、今までにない新たな価値を生み出すことで、課題や困難を克服し、AIにより必要な情報が提供され、ロボットや自動走行車などの技術で、少子高齢化、地方の過疎化、貧富の格差などの課題の克服を目指すサイバー空間とフィジカル空間を高度に融合させた世界のこのようになります。

しかし私はSociety5.0の超スマート社会が世の中の隅々にまで広がった暁に、医療において最も大切なものが消滅してしまうことを心配しています。最も大切なもの、それは患者さんの心に寄り添った医療の実践です。いくらデジタル化が進んで便利になり効率化されても医療者の患者さんへの暖かい温もりがなければ、疾患の治癒力を高めることはできず、仮に体の疾患が軽快しても心まで癒やすことは出来ないのではないのでしょうか。患者さんはロボットではないのです。

ハイテク・ハイタッチ(High Tech / High Touch)とはジョン・ネズビッツの著書「ハイテクハイタッチ」に由来する言葉で、ハイタッチな対応とは物事を眺めるときに必要な「人間らしさ」というレンズであると述べています。テクノロジーだけでなく、信頼やコミュニケーションなどの人間的な部分との両立が大切だという意味で使用されます。医療におけるハイタッチな対応とは、医学的知識をバックボーンとして、患者さんの職業や生活背景なども理解して、専門的な視点から個別事情に合わせて患者さんの病気に取り組む姿勢を支援し、病気を癒やし、あるいは病気と共に生きる患者さんに寄り添うと言った人間にしかできない個別対応といったイメージです。テクノロジーが進めば進むほど、このハイタッチの心を忘れないようにしたいものです。

トモセラピー装置を用いた TBI (Total body irradiation) の間質性肺炎に関する考察

和泉市立総合医療センター 1)中央放射線科, 2)看護部

○穴井重男¹⁾, 峰享佑¹⁾, 柏原聡子¹⁾, 田中義人¹⁾, 谷川原竜乙¹⁾, 白江薫理²⁾

【要旨】

TBI (Total body irradiation)は X 線を全身に照射する放射線療法である。TBI の主な役割は白血病治療の前処置において腫瘍細胞の根絶と免疫抑制の効果が期待され、化学療法と同様の抗腫瘍効果が期待される。しかし、過去 X 線に由来する間質性肺炎の可能性が示唆されている。

近年、放射線治療装置の技術開発が進み、3次元の定位放射線治療や IMRT (画像誘導放射線治療: Intensity Modulated Radiation Therapy) が標準的な治療として導入され、同時に小さい腫瘍を高精度の位置情報を得るために IGRT (Image-Guided Radiotherapy) を使用することで高精度の放射線治療が可能となった。

放射線量の精度に関し 2018 年の ACR (American College of Radiology) -ASTRO (American Society for Radiation Oncology) PRACTICE PARAMETER FOR THE PERFORMANCE OF TOTAL BODY IRRADIATION の TBI ガイドラインでは、投与線量の均一性は $\pm 10\%$ 以内にすべきとしている。一方、TBI のガイドラインは長い距離で広い X 線照射野を得る Long-SSD 法を用いた TBI 症例が一般的であった¹⁾。この方法では全身各部位 (肺、腎臓、卵巣等) の線量制御が困難だけでなく、10-20% 超過の線量のバラツキとなる。他方、トモセラピー装置 (トモセラピー) では IMRT の最適化線量計算システムと画像照合システムの IGRT を用いることにより、全身各部位の線量制御と照射位置精度の二つが同時に可能となった。しかし、従来よりも多くの問題を解決できる反面、放射線の由来となる間質性肺炎の発生頻度は、照射方法の違いにより文献により異なる。

今回は TBI における従来手法とトモセラピーの照射技術的な比較を行い、間質性肺炎のリスクについて再検討した。

Keywords

TBI (Total body irradiation)

IP (Interstitial pneumonia)

IMRT (Intensity modulated radiation therapy)

IGRT (Image-guided radiotherapy)

【概要】

トモセラピーは 6MV X 線を用いた放射線治療装置 (Tomotherapy, Accuray, USA) であり、IMRT と IGRT の双方の機能を有する (図 1)。TBI を実施する場合において従来の放射線治療装置とトモセラピーの特徴と相違点について概要を述べる (表 1)。

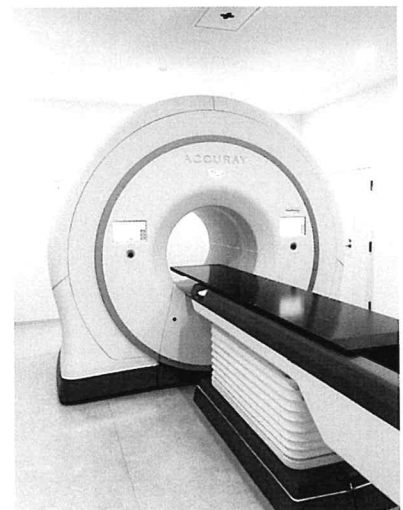


図 1 トモセラピー装置 (放射線治療装置)

表 1 TBI に関する従来装置とトモセラピー装置の比較

	従来装置(左右対向、前後対向)	トモセラピー装置
X線照射方法	広いX線照射野でのTBI	寝台移動によるスリット状X線照射
全身の線量分布	$\pm 10.0 \sim 15\%$	$\pm 5.0\%$
重要臓器の線量	臓器の線量制約が困難	肺・腎臓・卵巣等の線量制約可
継ぎ目照射	考慮必要なし	継ぎ目考慮
照射時間	約50 min	約40 min
線量率	10~20 cGy/min	30~40 cGy/min
患者固定	緩い	堅固
治療成績	44% / 5年	不明(TBI, TML)

1) 従来の放射線治療装置の特徴

従来装置で TBI を実施する場合、照射方向の制限を受けることから肺や腎臓などの臓器線量の制御は非常に困難であり、体厚さ補正を行わなければ線量分布は±10%以上となり、様々な補償方法あるいは照射方法が検討された。たとえば、全身総線量 12Gy 投与に対して、肺野線量は鉛などで X 線を減弱させて 8Gy 程度まで低減させる。あるいは、睾丸を鉛ブロックで防護した。照射技術として従来の放射線治療装置で TBI を行う場合、装置と患者間の長い距離を長くすることで X 線照射野を広く得て、全身を照射野に含める方法である。

過去、Long SSD法^{2,3)}、Moving table法⁴⁾、Sweeping beam法^{5,6)}などの照射手法が開発されたものの、投与線量の精度は±10%以上の変動があった。また、Esiashviliら⁷⁾は全身照射法を前後と左右方向の照射において 127 症例に対して、左右よりも前後方向の方が肺線量を 800cGy に抑えることで間質性肺炎の発生割合が低下することを示した。さらに、Aristeiら⁸⁾は造血幹細胞移植の TBI 患者 55 名において、1 回照射 (STBI) 26 名と分割照射 (HTBI) 29 名の比較を行った。無病生存率は HTBI 後の 67% と STBI 後の 37% であり、多変量解析の結果から再発率と無病生存率は HTBI の治療成績が良好であった。これらの結果から従来の TBI 照射では、HTBI にて肺線量を 800cGy に抑えることで間質性肺炎を抑制できることが示唆された。

2) トモセラピーの特徴

トモセラピーは X 線源を 360° 回転させつつ、寝台を一定方向に移動させたらせん軌道の X 線照射を行う。全身の各部位をバイナリコリメータで制御して照射する IMRT を使用することで、各臓器線量を任意に調整が可能である (図 3)。しかし、問題となるは装置の性能上、肺野の線量率が従来の線量率よりも高くなることである。

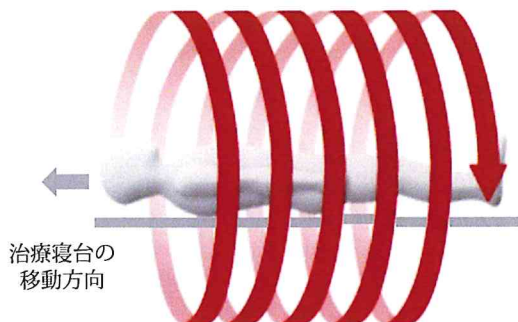


図 2 らせん状の X 線照射 (モセラピー)

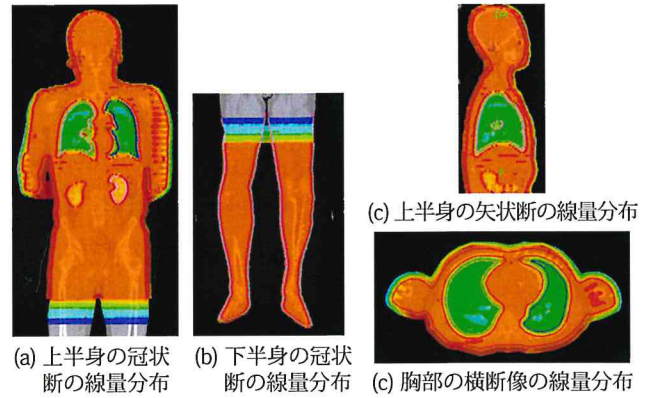


図 3 トモセラピーを用いた TBI の線量分布 (IMRT)

全身には処方線量 12Gy とし、リスク臓器の線量は肺野 8Gy・腎臓 11Gy に抑えた線量分布

さらに、IGRT は治療開始前に治療計画画像と現状の画像を照合することで、身体あるいは臓器を一致させる IGRT が可能となり高精度の治療ができる。IGRT の照射技術の導入によって従来よりも高精度の放射線治療が可能である反面、照射位置精度が治療成績を大きく左右するため患者の固定を±5.0mm 程度に抑えて、肺野の輪郭に線量分布を一致させる必要がある。

3) トモセラピーによる線量率

トモセラピーは、6MVX 線を用い、ガントリ中心で線量率 8.5Gy/分にて、64 枚のバイナリマルチリーフコリメータを開閉して X 線の強度変調を行い照射が実施される。

従来の線量率は照射後の間質性肺炎の発生を抑えるために 10～20cGy/min の程度が一般的であった。一方、トモセラピーの X 線出力線量率は 8.5Gy/min である。この出力の場合の肺野の線量率は次の通りである。治療計画では、Pitch=0.397 を選択して Field width 5.0 cm の場合、Gantry 1 周当り (rotation) の Couch 移動距離 (dcouch) が式 (1) の関係となる。

$$Pitch = \frac{d_{couch}/rotation}{field\ width} \quad (1)$$

一回転での Couch 移動距離は、5.0 cm (FW) × 0.397 (Pitch) = 1.985 (cm/rot)

一回転で約 2cm Couch が進み、約 20 秒で 1 回転照射すると 6cm/min 進む。全身には線量率 2Gy/min の場合、成人の肺野の長さを 30cm としたとき、胸部の線量率は 40cGy/min となり、さらに全身に 12Gy のとき肺野を 8Gy に低下させたときの肺野の線量率は $40 \times 8/12 = 26cGy/min$ となる。この値は従来の TBI

線量率 10～20cGy よりもやや高いことからトモセラピーの線量率の推定値を計算により求めた (表 2)。

表 2 式(1)の肺野線量を8Gyにて照射したときの線量率の目安

肺野の長さ(cm)	照射時間(min)	肺野線量率(cGy/min)
15	2.50	20.0
18	3.00	24.0
20	3.33	26.7
25	4.17	33.3
30	5.00	40.0

4)トモセラピーの線量率が間質性肺炎に影響を及ぼす可能性

TBIにおける間質性肺炎の発生率は、生存率に大きく及ぼすことから多くの研究がある。しかし、その原因を特定することは非常に困難である。特に、間質性肺炎に影響を及ぼす因子として、①全身総線量と②分割回数、そして、③肺野の総線量などが相互に影響する。一般的に総線量 12Gy、分割回数 6 回するとき、従来の放射線治療装置では患者の正中線上で線量率 10～20cGy/min である⁹⁾。一方、トモセラピーで照射したときの肺野の線量率は 26～45cGy/min とやや高くなる傾向にあることから過去の間質性肺炎の発生割合について文献より抽出した。

(1) 従来からの TBI の間質性肺炎の発生率

Sampath ら¹⁰⁾は患者 1096 症例の 25 の研究から線量—反応モデルを作成し、TBI の肺炎リスクを予測、分割、化学療法 (cyclophosphamide, busulfan) との肺炎のリスクを予測した。線量反応モデルにおいて分割効果、化学療法のリスクから肺炎発症のリスクを見積もった。その結果、化学療法と放射線療法の組み合わせを行ったところ放射線療法単独照射 8Gy のときの間質性肺炎の発生割合は、10% 以下に抑えられた。

Vogel ら¹¹⁾の Review 論文では、1960-2020 年の 40 年間の 119,686 件の文献から 118 件の TBI 文献を選択し、さらに 46 件 (39%) の放射線毒性を含めた肺炎の研究を抽出した。さらにグレード分類から 20 件の文献から平均肺線量 800cGy の肺遮蔽した研究を選択した。14 件 (12%) の患者の年齢による治療成績が報告され、TBI の肺毒性は 0-71% の範囲、間質性肺炎は 1-60% の範囲であった。間質性肺炎の共通するリスク要因はレジメ (総線量と分割回数) と線量率、無肺遮蔽が要因である。肺線量は 600cGy の低線量率 (7.5cGy/min) であった。

Paganetti ら¹²⁾は、TBI と間質性肺炎の発生率に関する 20 論文 (1090 症例) を用いた多変量ロジ

スティクス解析では、肺の総線量と化学療法の種類によって間質性肺炎との関連性が認められたものの、肺の線量率が 0.03～0.41Gy/分では間質性肺炎との因果関係はないと報告した。

Oya ら¹³⁾は、TBI 処方 12Gy にて肺を 8Gy まで低減した 25 例、線量率は 8cGy/分および 19cGy/分それぞれ 25 例および 23 例を比較した結果、間質性肺炎の頻度に差はないと報告した。

Abugideiri ら¹⁴⁾は、小児の同種造血幹細胞移植を対象とした 129 症例 (1～21 歳の小児) において TBI を実施した。TBI 線量は 10.5～14Gy、肺野の線量は 10Gy で部分的に X 線減弱材を使用した。TBI 線量率は 5.6～20.9cGy/min を使用した結果、間質性肺炎は 23.3% に認められたものの、生存率の低下には影響を及ぼさなかった。TBI 線量率は間質性肺炎のリスクとして 15cGy/min 以下にすることで肺毒性の低下となった。

Gao ら¹⁵⁾は、同種造血幹細胞移植において 2006～2016 年の患者 202 名、1～57 歳 (111 名の急性リンパ白血球、91 名の急性骨髄性白血球) の移植の前処置として TBI 総線量 13.2Gy、1.65Gy/回を 1 日 2 回照射で 4 日間の 8 回照射した。線量率は 8.7～19.2cGy/min の範囲で、高線量率 (HDR, >15 cGy/min, 56%) と低線量率 (LDR, <15cGy/min, 44%) の 8 回照射を仮定した。突発性肺炎の定義は臨床症状、画像診断、肺機能検査を同種造血幹細胞移植の 100 日以内で検査した。

その結果、同種造血幹細胞移植後 4～73 日後の突発性肺炎は患者 42 名 (21%) で認めた。HDR と LDR の突発性肺炎の比較は、29% と 10%; P<0.01 と有意差を認めた。

この結果より TBI における線量率を <15cGy/min にすることで突発性肺炎のリスクを減少させるだけでなく、生存率の向上につながると報告している¹⁶⁾。

Carruthers ら¹⁷⁾は、従来の照射法で 84 名の TBI を対象とした研究において、線量率が 7.5cGy/min と 15cGy/min では間質性肺炎のハザードリスクが 3 倍に上昇するとし、低線量率 (7.5cGy/min) を推奨している。

以上の文献では総線量 12Gy で肺線量 8Gy の 6 分割照射であり、肺の線量率が 10～20cGy/min であれば間質性肺炎の発生に大きな影響を及ぼさない報告がある一方、文献数は少ないが 15cGy/min を超える線量率では間質性肺炎のリスクを考

慮すべきとの結論となった。しかし、照射条件および患者状態により間質性肺炎の発生割合は変化する可能性があることを示唆している。

(2) スキャン方式のトモセラピーの間質性肺炎の割合

トモセラピーはスキャン方式の照射であることから全身の血液に照射されない可能性が指摘された。Malloy ら¹⁸⁾はトモセラピーを使用した TBI において、血液の線量の均一性は、治療時間の長さや連続照射の線量率を低下させることで、IMRT でも線量の均一性が改善できるとしている。このトモセラピーの照射時間は約 20 分のとき、その間の線量の均一性は $\pm 10\%$ 以下である。一方、血液は 2 分程度で全身を循環するため照射時間が 20min 程度であれば十分に全血液に照射されたと報告した。

トモセラピーにおける肺野の線量率は、瞬間線量率 (momentaneous /instantaneous dose rate) である。しかし、肺の場合は平均線量率 (average dose rate) で表すことが一般的となっている^{19,20,21)}。トモセラピーの肺野に 8Gy を照射すると仮定した場合、スキャン速度から肺野の線量率を推定した。式 (1) から肺野の長さ 6cm/min 進むときの線量率は表 2 の通りであり、平均の線量率は 20cGy/min 以上である。

トモセラピーの線量率に関して Gruen ら²²⁾は、子供と小児の 10 症例の 1～15 ヶ月においては、Grade の I と II のみ急性障害は観察されなかったと報告している。総線量 12Gy に対して肺平均線量 10Gy (最小 8Gy) であり、平均の線量率は Pitch (0.3-0.34) と Field width (5.0cm)、照射時間 (平均 34.2min) から予測される肺平均線量率は 25～50cGy であるが、小児でも比較的高い線量率であっても急性肺障害の重症化は認めなかったと報告した。

Sarradin ら²³⁾は、TBI において総線量 12Gy、平均肺線量 8.7Gy では間質性肺炎は発生しなかった。Corvò ら²⁴⁾は患者 15 名の TBI に総線量 12Gy 後、骨髄 2Gy のブースト照射を実施した結果、平均肺線量 11Gy の 7 分割照射において 6 ヶ月のフォローでは間質性肺炎の発生を認めなかったと報告した。

以上のことから平均線量率で評価した場合でも間質性肺炎のリスクは小さいと推察された²⁵⁾。しかし、症例数が従来と比べて圧倒的に少ないこと。また、間質性肺炎の原因については、肺胞と血管の間の壁に炎症を引き起こすことで発生し、その

原因は細胞から分泌される低分子のタンパク質である生理活性物質である炎症性サイトカインの放出と指摘されている^{26,27,28)}。詳細な挙動や働きは不明であることから、今後注意深く経過を観察することが重要である。トモセラピーでの間質性肺炎のリスクを低下させるためには、治療計画の分割回数を増やすことや 5 門以上の固定多門にすることで線量率を低下させることが可能である²⁹⁾。しかし、治療時間が 1 時間以上となる欠点がある。他方、装置メーカーに対して胸部領域のみテーブル移動速度を遅くすることで線量率を低下させるソフト改良が必要であり、今後の検討課題である。

5) 治療計画と患者固定

トモセラピーの TBI では、全身に 12Gy の照射に対し、肺野は 8.0Gy、その他のリスク臓器 (水晶体、肺野、腎臓、卵巣、睪丸など) に線量制約をつけることが一般的である。従来の TBI とは異なる照射方法であるトモセラピーでは、局所の線量不足による再発リスクがある。その原因は、第一に幾何学的な照射によって発生する皮膚線量の低下、第二に上下半身の継ぎ目照射による線量の過不足、第三に患者の動きが原因となる線量不足である。過去の全身照射でも鉛等で防護した陰囊や眼球の線量不足による再発のリスクがあり、治療目的に応じて局所の線量不足には注意を払う必要がある。皮膚線量の低下の原因となるノゴギリ状のスレッドは図 3 (a) の両上腕の外側に認められ、縞模様で体中心から外側に外れるほど顕著となる。通常 2～6 回の TBI では体軸方向のセットアップ誤差により均一化されると仮定している。Sarradin ら²³⁾のトモセラピーの TBI 治療計画では、高エネルギー X 線のビルドアップ領域である皮膚線量が低下することを指摘した。Moliner ら³⁰⁾は体輪郭外側の仮想空間に Virtual bolus (VB) を設定することで皮膚線量の低下を防止できる方法を導入した²⁵⁾。治療計画の方法は体輪郭 (皮膚) の内側 3mm にターゲットとなる PTV、その外側に 5～10mm VB、さらにその外側に 3mm の VB を設定した (図 4)。VB の密度は空気よりもやや密度の高い 0.4kg/m^3 を使用することで、線量の過不足を補正できる。VB を設定することは、体各部位の位置誤差がある場合に線量低下を防止できる利点もある。

Zevevino ら³¹⁾はトモセラピーの照射可能な範囲が 160cm と制限されるため、通常成人男性では上半身と下半身に分割されることによる継ぎ目の接合面の

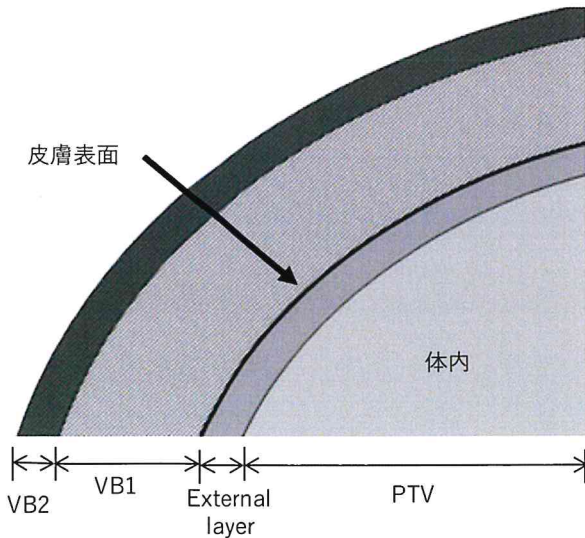


図4 PTVは治療計画体積を示し、皮膚表面から3.0mm内側をExternal layer(3.0mm)、皮膚表面より外側にVB1(5.0~10mm)とVB2(5.0mm)を設けた。

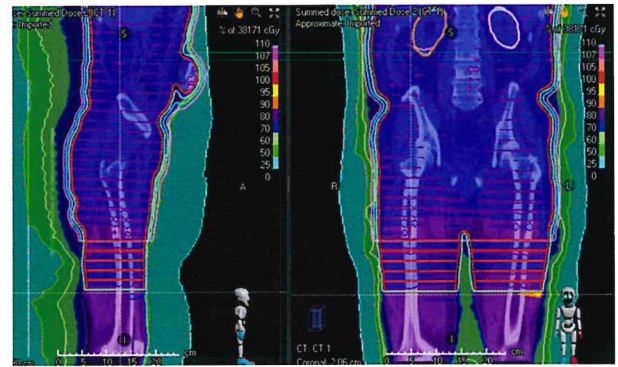
間隔の問題を解決した。線量分布の継ぎ目の均一性は、2Gy 毎の階段状に PTV を設定し、継ぎ目を上半身と下半身で逆ウエッジ状の線量分布とすることで解決が可能である³²⁾ (図3)。

セットアップ精度に関しては、CT撮影時と治療時、さらに毎回の治療時のセットアップ時だけでなく、治療中の患者の位置ずれが問題となる。この位置ずれを最小にして照射する技術がIGRTである。治療計画時と治療時の体位が一致していることをそれぞれの画像上で重ね合わせることで位置ずれを検出する。トモセラピーの患者照射位置精度は±5.0mm程度にすることが期待できる。継ぎ目の線量分布の確認は治療前にコンピューター上でシミュレーションすることで継ぎ目照射の重なり具合を評価できる(図5)。治療時のセットアップ精度に関しては、継ぎ目部分にフィルムを配置し確認する方法がある。治療の照射精度の再現性を高めるために、患者の固定は従来よりも±5.0mm程度にする必要があり、頭部・胸部・下肢部を専用の固定具を用いて実施される。治療計画と患者固定は各施設で様々な手法が提案されているが、トモセラピー TBI 治療成績の結果はまだ十分報告^{33,34)}されたとは言えないことから今後の課題である。

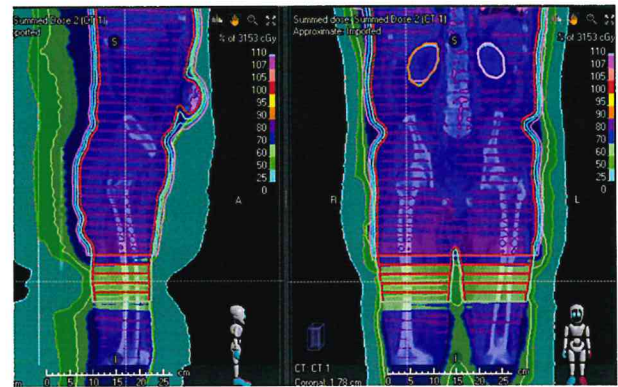
【まとめ】

トモセラピーを使用したTBIは、間質性肺炎に関する治験例が少なく、また、文献数も少ないことから今後も臨床的な追跡調査研究が必要である。

- 1) トモセラピーにおける肺野の線量率は成人男性の肺野の長さが18cm～30cmとすると25～40cGy/



(a) 理想的な照射位置 (重なりの線量 12Gy)



(b) 照射位置を2cmずらした継ぎ目 (重なりの線量 10Gy)

図5 全身に12Gy照射するときの継ぎ目照射シミュレーション線量分布

上半身と下半身を合成した線量分布 (RayStationTM, RaySearch laboratories, Accuray, USA)

左図 (a) の左大腿部の白丸は継ぎ目に線状の高線量部分、右図 (b) では継ぎ目部分は10Gy

minと従来の10～20cGy/minよりも高い。このことは、従来よりも間質性肺炎のリスクが高くなる可能性があることを示唆した。ただし、平均線量率を考慮するとリスクは小さいと考えられる。

- 2) トモセラピーは従来装置よりも全身各部位に最適な線量の投与が可能であった。特に、体動や呼吸の動きに対してはVirtual bolusを導入することで、全身の皮膚線量の低下を防止できる。
- 3) 全身各部位の照合したときの位置精度はIGRTを用いることで高精度の治療となった。トモセラピーにてTBIを実施する場合、患者位置合わせにおいてIGRTは不可欠である。

従来のTBIよりもトモセラピーは副作用が小さく、安全な治療が期待される一方、照射一連のレジメ作成(総線量/肺野線量/線量率/分割回数)がより重要である。

利益相反

著者および共著者全員に開示すべき利益相反はない。

【参考文献】

- 1) Wong JYC, Filippi AR, Dabaja BS, et al: Total body irradiation: Guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *IJROBP* 2018;101(3):521-529
- 2) 熊谷孝三: TBIにおける long SAD 法について. *日放技* 1991;47(12):2032-2042
- 3) 穴井重男, 泉 隆, 城戸五郎他: TBI(Total body irradiation)のための水補償フィルタの基礎的検討: 補償材厚さの検討. *日放技* 2000;56(6):826-833
- 4) 菊池 峻, ムービングビームによる全身照射法および継ぎ照射による全身照射法(全身照射法の技術的諸問題). *日放技* 1991;47(12):2049-2055
- 5) 岸 和史, 辻 孝, 前田真行他: Sweeping Beam 法による全身照射の試み X線および電子線による線量分布の測定. *放射線治療システム研究* 1987; Suppl4:77-80
- 6) Hussein S, el-Khatib E: Total body irradiation with a sweeping 60Cobalt beam. *IJROBP* 1995;33(2):493-7
- 7) Esiashvili N, Lu X, Ulin K, et al: Higher reported lung dose received during total body irradiation for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with inferior survival: A report from the children's oncology group. *IJROBP* 2019; 104(3):513-521
- 8) Aristei C, Carotti A, Palazzari E, et al: The total body irradiation schedule affects acute leukemia relapse after matched T cell-depleted hematopoietic stem cell transplantation. *IJROBP* 2016;96(4):832-839
- 9) Wong JYC, Filippi AR, Dabaja BS, et al: Total body irradiation: Guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *IJROBP* 2018;101(3):521-529
- 10) Sampath S, Schultheiss TE, Wong J: Dose response and factors related to interstitial pneumonitis after bone marrow transplant. *IJROBP* 2005; 63(3): 876-884
- 11) Vogel J, Hui S, Hua C-H, et al: Pulmonary toxicity after total body irradiation—Critical review of the literature and recommendations for toxicity reporting. *Front Oncol* 2021;11:26
- 12) Paganetti H: Changes in tumor cell response due to prolonged dose delivery times in fractionated radiation therapy. *IJROBP* 2005;63:892-900
- 13) Natsuo Oya, Keisuke Sasai, Seiji Tachiiri, et al: Influence of radiation dose rate and lung dose on interstitial pneumonitis after fractionated total body irradiation: acute parotitis may predict interstitial pneumonitis. *Int J Hematol* 2006;83:86-91
- 14) Abugideiri M, Nanda RH, Butker C: Factors Influencing Pulmonary Toxicity in Children Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Setting of Total Body Irradiation-Based Myeloablative Conditioning. *IJROBP* 2016;94(2):349-359
- 15) Gao RW, Weisdorf DJ, DeFor TE, et al: Influence of Total Body Irradiation dose rate on idiopathic pneumonia syndrome in acute leukemia patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *IJROBP* 2018;103(1):180-189
- 16) Abugideiri M, Nanda RH, Butker C, et al: Factors influencing pulmonary toxicity in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the setting of total body irradiation-based Myeloablative conditioning. *IJROBP* 2016;94(2):349-359
- 17) Carruthers SA and Wallington MM: Total body irradiation and pneumonitis risk: a review of outcomes. *British Journal of Cancer* 2004;90:2080-2084
- 18) Molloy JA: Statistical analysis of dose heterogeneity in circulating blood: implications for sequential methods of total body irradiation. *Med Phys* 2010;37:5568-78
- 19) Travis EL, Peters LJ, McNeill J, et al: Effect of dose-rate on total body irradiation: lethality and pathologic findings. *Radiother oncol* 1985; 4(4):341-51
- 20) Ozsahin M, Pène F, Touboul E, et al: Total-Body Irradiation before bone marrow transplantation: Results of two randomized instantaneous dose rates in 157 Patients. *Cancer* 1992;69(11):2853-2865
- 21) Quast U: Whole body radiotherapy: A TBI-guideline. *Med Phys* 2006;31(1):5-12
- 22) Gruen A., Ebell W., Włodarczyk W., et al: Total body irradiation (TBI) using Helical Tomotherapy

- py in children and young adults undergoing stem cell transplantation. *Radiat Oncol* 2013;8:1-8
- 23) Sarradin V, Simon L, Huynh A, et al: Total body irradiation using Helical Tomotherapy: Treatment techniques, dosimetric results and initial clinical experience. *Cancer Radiothérapie* 2018;22:17-24
- 24) Corvò R, Zeverino M, Vagge S, et al: Helical tomotherapy targeting total bone marrow after total body irradiation for patients with relapsed acute leukemia undergoing an allogeneic stem cell transplant. *Radiation oncology* 2011;98:382-386
- 25) 中村和正, 小西憲太, 小松哲也他: トモセラピーによる全身照射の疑問点と文献的考察. *臨床放射線* 2019;64:1041-1047
- 26) Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, et al: Hematology-Basic principles and practice-Chapter 109, Complications after hematopoietic cell transplantation. Elsevier Inc 2018;1669-1684
- 27) Johnston CJ, Manning C, Hernady E, et al: Effect of Total Body Irradiation on Late Lung Effects: Hidden Dangers. *IJRB* 2011;87(8):902-913
- 28) Schae D, Kachikwu EL, McBride WH: Cytokines in radiobiological responses: a review. *Radiat Res* 2012;178(6):505-23
- 29) Salz H, Bohrisch B, Howitz, et al: Intensity-modulated Total Body Irradiation (TBI) with TomoDirect™. *Radiat Oncol* 2015;10(58):1-9
- 30) Moliner G, Izar F, Ferrand R, et al: Virtual bolus for total body irradiation treated with helical tomotherapy. *JACMP* 2015;16(6):164-176
- 31) Zeverino M, Agostinelli S, Taccini G, et al: Advances in the implementation of helical tomotherapy-based total marrow irradiation with a novel field junction technique. *Med Dosim* 2012;37(3):314-20
- 32) Sun R, Cuenca X, Itti R, et al: First French experiences of total body irradiations using helical Tomotherapy. *Cancer radiother* 2017;21(5):365-372
- 33) Felice FD, Grapulin L, Musio D, et al: Treatment Complications and Long-term Outcomes of Total Body Irradiation in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Single Institute Experience. *Anticancer Res* 2016;36(9):4859-4864
- Wong JYC and Yahalom J, Barker CA: Total Body Irradiation. *Gunderson & Tepper's Clinical Radiation Oncology* 2019;23:388-407

当院におけるAMISによる初回人工股関節全置換術の短期成績

Short-term outcome of primary total hip arthroplasty used AMIS

和泉市立総合医療センター・整形外科・人工関節センター

黒田 貴顯, 伊東 祐紀

【要旨】

THA における前方系アプローチでレッグポジショナーを使用した手術方法である最小侵襲前方進入法: AMIS は, DAA と同様に internervous plane から進入する方法で, 術後早期の機能回復が期待できる手術方法である. AMIS で施行した初回 THA30 例 31 関節の術後成績について, 臨床的評価, X 線学的評価を行い調査した. 経過観察期間は術後 22.7 ヶ月と短期成績であるが, JOA score の平均は術前 47.4 点から術後 3 ヶ月で 81.6 点, 術後 6 ヶ月で 87.4 点と早期に回復した. 深部感染, 脱臼等の術後合併症を発生した症例もなく, 臨床的に良好な成績であった. また, 術後, インプラント周囲に異常な骨反応も認めず, X 線学的にも良好な成績であった.

【キーワード】

人工股関節全置換術(Total Hip Arthroplasty), 最小侵襲前方進入法(Anterior Minimally Invasive Surgery), レッグポジショナー(Leg Positioner)

【はじめに】

人工股関節全置換術(Total Hip Arthroplasty: 以下 THA)は, 変形性股関節症, 大腿骨頭壊死症, 関節リウマチ等の股関節変性疾患, 大腿骨頸部骨折等の外傷疾患に対し施行し, 股関節痛を取り除き, 歩行能力を改善させる手術である. 股関節内へのアプローチ方法として筋腱を切離さない最小侵襲手術(Minimally invasive surgery: 以下 MIS)が本邦では標準となっており, より早期に, より高度な機能改善が可能となってきた. その中でも前方進入法(Direct Anterior Approach: 以下 DAA)は, internervous plane から進入する方法で, 術後早期回復など多くの利点が報告されている.

今回, 当院で行っているレッグポジショナーを使用した最小侵襲前方進入法(Anterior Minimally Invasive Surgery: 以下 AMIS) (写真 1.2.) で初回 THA を行っ

た症例の短期成績を報告する.

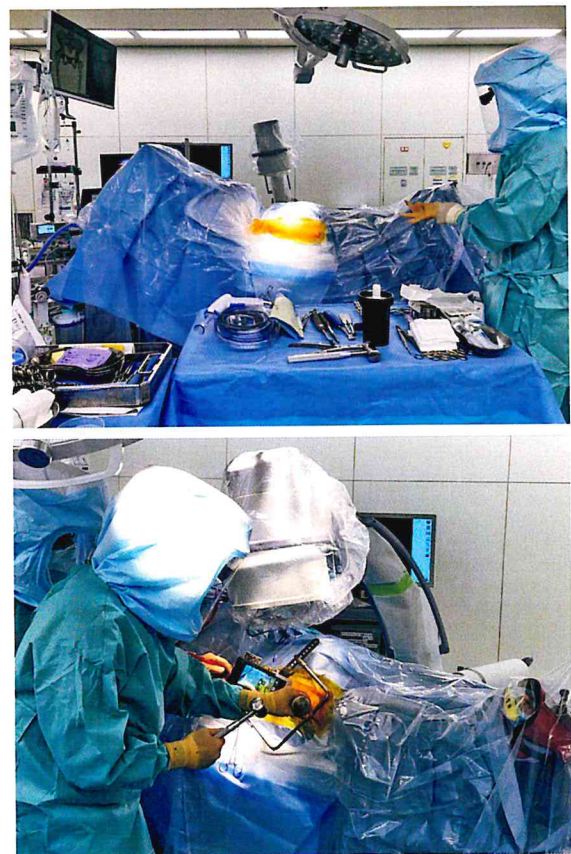


写真 1, 2. AMIS-THA 術中風景: 専用のレッグポジショナーを使用し手術を施行する. 術中に X 線透視装置を用いることにより, 術中にインプラント設置位置, 角度を確認することが可能である.

【対象と方法】

2020 年 4 月から 2022 年 1 月まで, AMIS で初回 THA を行い術後 1 年以上経過観察可能であった 31 例 32 関節の内, 幼少期の外傷による股関節自然固定状態に対し手術を施行した 1 例を除いた 30 例 31 関節を対象とした. 男性 5 例 5 関節, 女性 25 例 26 関節, 手術側は右側 14 関節, 左側 17 関節, 手術時平均年齢は 68 歳(42~85 歳), 手術時 Body mass index (BMI) の平均は 23.1kg/m²(18.7~33.0kg/m²), 平均

観察期間は 22.7ヶ月(12～35ヶ月)であった。

原疾患は、変形性股関節症 25 関節(一次性変形性股関節症 7 関節, 寛骨臼形成不全性股関節症 18 関節, 全例 Crowe 分類 type I), 特発性大腿骨頭壊死症 6 関節であった。

手術方法は術中に X 線透視装置を併用し, 専用のレッグポジショナー(AMIS モバイルレッグポジショナー, Medacta 社)を用いた AMIS で THA を行った。(各種 Navigation system は非使用である。) cementless THA 25 関節, hybrid THA 6 関節であった。本研究の症例は単一術者が手術を行っている。

使用インプラントは, カップは Trident PSL クラスタ (Stryker 社)5 関節, G7 PPS BoneMaster Acetabular Shell (ZIMMER BIOMET 社)26 関節, 摺動面は全例 ceramic on polyethylene, ヘッドサイズは 36mm 径が 8 関節, 32mm 径が 23 関節, ステムは AMIS-H (colored)23 関節, AMIS-H (colorless)2 関節, AMIS-C6 関節(すべて Medacta 社)であった。

術後 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18, 24 ヶ月の外来受診時の診療録の記録, およびその際に施行した画像検査を元に, 後ろ向きに調査を行った。

調査項目は, 臨床的評価として手術時間, 術中出血量, 術前および術後 3, 6, 12 ヶ月の日本整形外科学会股関節症判定基準(JOA score)と合併症(表層感染, 深部感染, 神経麻痺, 骨折, 脱臼, 肺塞栓症, 有症状の深部静脈血栓症)の有無を調査した。

X 線学的評価としてカップ設置角(術後 1 週で撮影した CT を用いて 3DCT テンプレートソフトウェア ZedHip (LEXI 社)で計測した角度(FFP 基準, Radiographic 定義)), ステム挿入位置(術直後 X 線大腿骨内旋像), カップ周囲の骨反応(radiolucent line, ゆるみの有無), ステム周囲の骨反応(radiolucent line, stress shielding, cortical hypertrophy, ゆるみの有無, さらにセメントステム使用症例については cancellization の有無) stem subsidence の有無について検討した。Radiolucent line は境界明瞭な骨硬化像を伴う 2mm 未満の透亮像とした。

【結果】

手術時間は平均 139.2 ± 28.1 分(105～222分)(表 1), 術中出血量は平均 524.9 ± 462.8 g(159～2190g)(表 2)であった。特に出血量が多く術中 DIC となった 3 関節(肝硬変で凝固機能異常があった症例 2 関節と前立腺がん で全身骨転移があり, 手術側の骨盤にも骨転移があった

症例 1 関節)を除いた 28 関節の術中出血量は, 平均 387.2 ± 159.8 g(159～743g)であった。JOA score の平均は, 術前 47.4 ± 14.7 点(17～73 点)から術後 3 ヶ月で 81.6 ± 9.5 点(54～96 点), 術後 6 ヶ月で 87.4 ± 8.6 点(64～100 点), 術後 12 ヶ月で 89.9 ± 8.1 点(63～100 点)と改善した(表 3)。

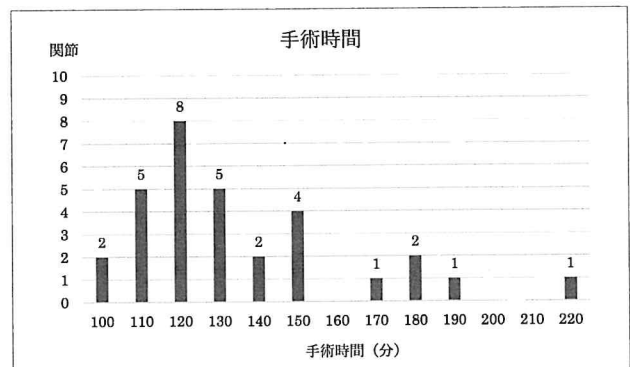


表 1. 手術時間: 平均 139.2 ± 28.1 分(105～222分) 横軸は 100 が 100～109 分, 110 が 110～119 分… 220 が 220～229 分, である。

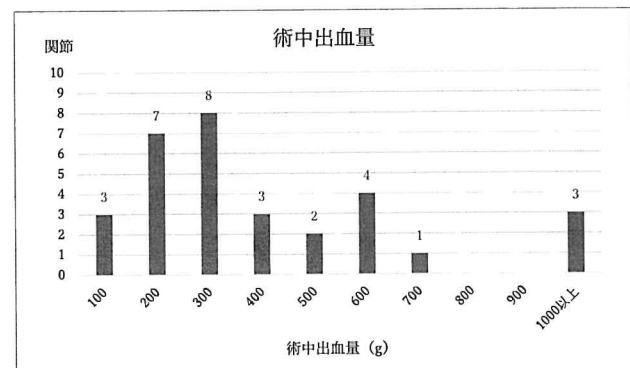


表 2. 術中出血量: 平均 524.9 ± 462.8 g(159～2190g) (1000g 以上出血した 3 関節を除いた術中出血量は, 平均 387.2 ± 159.8 g(159～743g)) 横軸は 100 が 100～199g, 200 が 200～299g… 700 が 700～799g である。

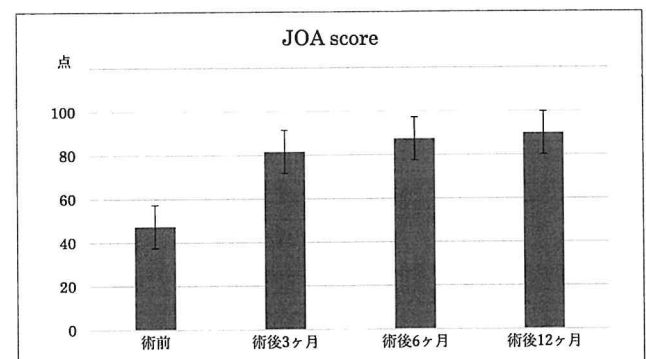


表 3. JOA score(平均)の推移: 術前 47.4 ± 14.7 点, 術後 3 ヶ月 81.6 ± 9.5 点, 術後 6 ヶ月 87.4 ± 8.6 点, 術後 12 ヶ月 89.9 ± 8.1 点と改善した。

術後合併症は, 深部感染, 脱臼, 肺塞栓症, 有症状の深部静脈血栓症は認めなかった。表層感染を 1 関

節(3.2%)、大腿神経麻痺を1関節(3.2%)、大腿骨大転子先端骨折を3関節(9.6%)で認めた。術後、ステム周囲骨折 Vancouver 分類 TypeB1 を1関節(3.2%)で認めたが、骨折部の転位を認めず、X線像の仮骨形成像により骨折が判明した症例で、観血的整復固定術は行わず経過観察のみで骨癒合が得られた。外側大腿皮神経麻痺は8関節(25.8%)で認め、いずれも知覚低下と軽度のしびれであり、追加で内服加療が必要な症例は認めなかった。症状消失までの期間は、2関節が術後約6ヶ月、4関節が術後約12ヶ月、1関節が術後約15ヶ月で症状消失し、残り1関節は術後24ヶ月経過観察時に残存しており、現在も経過観察中である。全例で thigh pain は認めず、最終経過観察時までに再置換術等の再手術が必要な症例は認めなかった。

カップ設置角について、前方開角(radiographic anteversion : RA)が平均 $22.2 \pm 4.5^\circ$ ($12.8 \sim 29.6^\circ$)、外方開角(radiographic inclination : RI)が平均 $41.6 \pm 3.3^\circ$ ($35.6 \sim 49.0^\circ$)であった。Cup 目標設置角 $RA20^\circ$ 、 $RI40^\circ$ としていたため、 $RA20 \pm 5^\circ$ 、 $RI40 \pm 5^\circ$ 内に19関節(61.3%)、 $RA20 \pm 10^\circ$ 、 $RI40 \pm 10^\circ$ 内に全例が設置できていた。また、Lewinnek の safe zone 内($5^\circ \leq RA \leq 25^\circ$ 、 $30^\circ \leq RI \leq 50^\circ$)に22関節(71%)が設置されていた(表4)。ステム挿入位置について、内外反 2° 以内を中間位設置とする26関節(83.9%)、内外反 3° 以内を中間位設置とすると29関節(93.6%)が中間位設置であった(表5)。

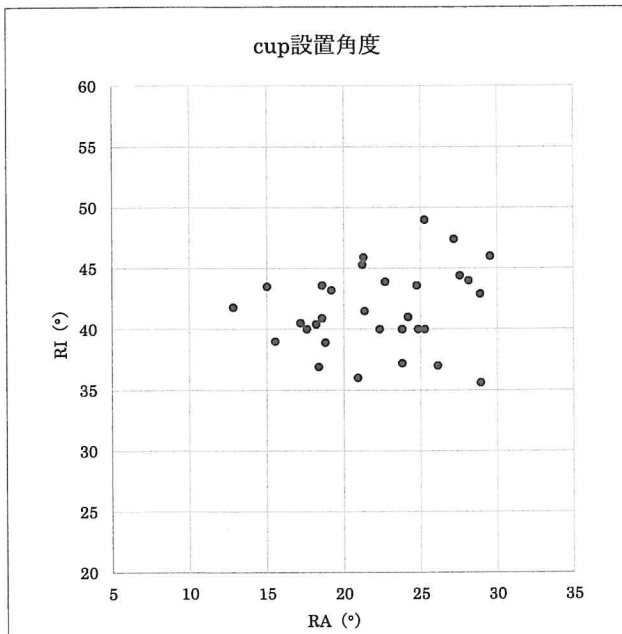


表4. Cup 設置角 : Radiographic Anteversion (RA) 平均 $22.2 \pm 4.5^\circ$ 、Radiographic Inclination (RI) 平均 $41.6 \pm 3.3^\circ$ 。Cup 目標設置角 $RA20^\circ$ 、 $RI40^\circ$ とし、 $RA20 \pm 5^\circ$ 、 $RI40 \pm 5^\circ$ 内に19関節(61.3%)、 $RA20 \pm 10^\circ$ 、 $RI40 \pm 10^\circ$ 内に全例設置できていた。

カップ周囲の骨反応について、全例で radiolucent line, ゆるみを認めなかった。ステム周囲の骨反応について、全例で radiolucent line, cortical hypertrophy, ゆるみを認めなかった。stress shielding も高度なものは認めなかった。1関節(3.2%)で術直後に2mmの stem subsidence を認めた。セメントステム使用症例について、cancellization は最終経過観察時まで認めなかった。

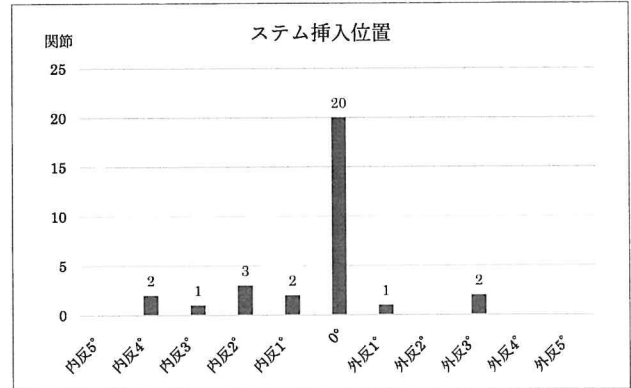


表5. ステム挿入位置 : 内外反 2° 以内を中間位設置とすると28関節(90.3%)、内外反 3° 以内を中間位設置とすると、26関節(83.9%)が中間位設置であった。 1° が $0.1 \sim 1^\circ$ 、 2° が $1.1 \sim 2^\circ$ 、 \dots 、 4° が $3.1 \sim 4^\circ$ である。

【症例提示1】

(写真1~3)

78歳 女性(BMI 19.6kg/m²)、右変形性股関節症に対し AMIS-THA を施行した。使用インプラントは G7 PPS BoneMaster Acetabular Shell 52mm 径、ヘッドサイズは 32mm 径、AMIS-H (colored) サイズ 4 standard neck であった。



写真1-1 : 症例1 術前X線正面像

手術時間は116分、術中出血量は252gであった。

JOA score は術前44点、術後3ヶ月88点、術後6ヶ月93点、術後12ヶ月98点と回復した。合併症は、表層感染、深部感染、大腿外側皮神経麻痺を含む神経麻痺、骨折、脱臼、肺塞栓症、有症状の深部静脈



血栓症等すべて認めなかった。

術後、インプラント周囲の異常な骨反応も認めず、radiolucent line, ゆるみ等も認めなかった。最終経過観察時、独歩が可能で、趣味の登山が可能な状態までADLは回復している。

写真1-2：症例1 術前X線右股関節軸写像



写真3-2：症例1
術後1年X線右股関節軸写像



写真2-1：症例1 術直後X線正面像,
Cup設置角：RA18.4°, RI36.9°,
ステム挿入位置：内反4°



写真2-2：症例1
術直後X線右股関節軸写像



写真3-1：症例1 術後1年X線正面像

【症例提示2】

(写真4～6)

42歳 男性(BMI 33.0kg/m²), 右特発性大腿骨頭壊死症(ステロイド関連性)に対しAMIS-THAを施行した。若年, 男性, 筋肉質な上, 肥満もあり, 手術に難渋し, 術後に表層感染と術側の大腿神経麻痺を発症した症例である。

使用インプラントはG7 PPS BoneMaster Acetabular Shell 50mm径, ヘッドサイズは32mm径, AMIS-H (colored)サイズ2 standard neckであった。

手術時間は196分, 術中出血量は632gであった。筋肉質で肥満なため, 術中切開した関節包を保持するAMIS用のBeckmann開創器, Charnley開創器を使用してもワーキングスペースが確保できなかった。関節内での操作が困難なため, 皮切を上前腸骨棘まで近位に延長し, 通常の大AAと同じように股関節前方をレトラクトするために(大AAの術中にコブラ鉤を挿入する位置と同じ位置に) Hohmann鉤を挿入し手術を施行した。

JOA scoreは術前45点, 術後3ヶ月70点, 術後6ヶ月70点, 術後12ヶ月76点と回復した。合併症は, 深部感染, 脱臼, 骨折, 肺塞栓症, 有症状の深部静脈血栓症は認めなかった。既往症にアトピー性皮膚炎があり, 手術時間も長かったため, 表層感染を術後2週で発症した。これに対し, 表皮, 皮下の感染部位の病巣搔爬を局所麻酔下に行い, 術後3ヶ月まで自己洗浄, 軟膏処置を行い治癒した。また, 術直後から術側の大腿神経麻痺を認めた。股関節前方に挿入し股関節前方をレトラクトしたHohmann鉤が原因と思われた。術後, 歩行時に右膝関節の膝崩れを認めたが, 本人の強い希望で膝関節固定装具は作成せず, リハビリテーションも継続せず経過観察のみとした。術後6ヶ月で大腿神経麻痺は改善した。(術前より右変形性膝関節症もあり, 術後12ヶ月のJOA scoreの改善は

悪かった。)

術後、インプラント周囲の異常な骨反応はなく、radiolucent line, ゆるみ等も認めなかった。最終経過観察時、独歩可能で日常生活に支障がない状態までADLは回復している。



写真4-1：症例2 術前X線 正面像

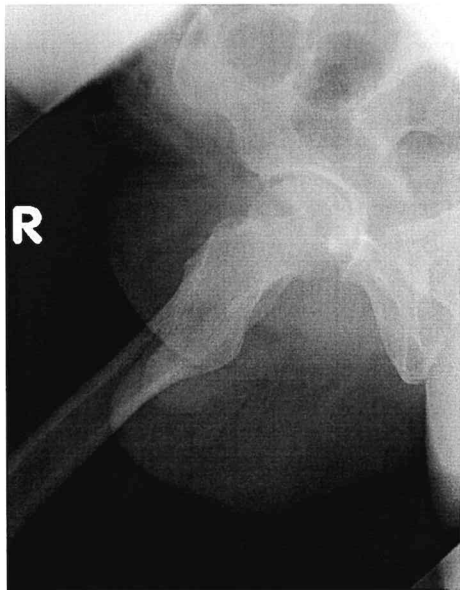


写真4-2：症例2 術前X線 右股関節側面像



写真5-1：症例2 術直後X線正面像。
Cup設置角：RA17.6°，RI40.0°，
ステム挿入位置：内反0°



写真5-2：症例2
術直後X線右股関節軸写像

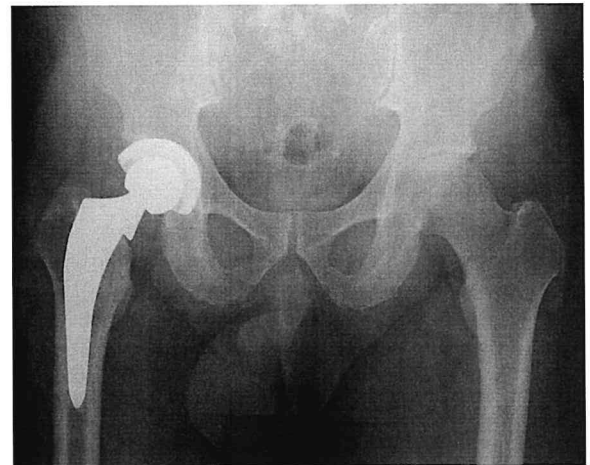


写真6-1：症例2 術後2年X線正面像



写真6-2：症例2
術後2年X線右股関節軸写像

【考察】

DAAは、大腿筋膜張筋と縫工筋の間から進入し前方から股関節を展開する方法である。前方から股関節を展開する方法は、1949年にSmith-Petersen¹⁾により報告されて以来、股関節に到達する標準的な方法の一つである。さらに1950年にJudetら²⁾によってJudetテーブルと呼ばれるレッグポジショナーを使用したアクリル製人工骨頭挿入術を報告している。1980年Lightら³⁾が前方進入法を用いたTHAを報告し、Direct Anterior Approach: DAAと命名した。1990

年代後半から 2000 年代初頭より THA 施行時に MIS が導入され、筋腱を切離せず、internavervous plane (神経支配領域の間)から進入する DAA が注目された。本邦でも通常の手術台を用いた DAA-THA の手術方法、その成績を老沼ら⁴⁾をはじめ多数の報告がある。

AMIS (Anterior Minimally Invasive Surgery: 最小侵襲前方進入法)は 2006 年に Laude⁵⁾により提唱された、より侵襲の少ない前方進入方法で行う手術方法である。その手術は DAA と同様、internavervous plane である大腿筋膜張筋と縫工筋の間から股関節に進入し、Beckmann 開創器、Charnley 開創器、Hohmann 鉤と専用のレッグポジショナーを使用する方法である。その特徴と利点は、①通常手術台に接続した専用のレッグポジショナーに患肢を固定することで、牽引・伸展・内外旋・内外転など様々な肢位で患肢を安定保持が可能な点、②レッグポジショナーを装着することで患側股関節下のスペースができ、術中に X 線透視装置の併用が容易である点、③前方関節包を V 字 flap 状に切開し、専用の開創器とラスポホルダーなどの手術器機を用いることで関節包内での操作が可能となり、最小限のレトラクター挿入で手術を行えるため、関節包周囲の組織間保護および後方関節包(坐骨大腿靭帯)の温存が可能となる点などがある。これらの特徴により、より侵襲が少なく、より正確なインプラント設置が可能とされている。⁵⁾⁶⁾本研究でも、インプラント設置位置について、カップは目標角度の $\pm 5^\circ$ 以内に 61.3%、 $\pm 10^\circ$ 以内に全例設置可能であり、またステムも内外反 2° 以内を中間位設置とすると 83.9%、内外反 3° 以内を中間位設置とすると 93.6%が設置可能であり、ともに良好な成績であった。これは仰臥位で手術を施行していることと、上記のとおり術中に X 線透視装置を併用していることが理由と思われる。

AMIS の特徴、利点はこれら以外にも、④レッグポジショナーにより患肢が保持されているため、助手が患肢を保持するよりも同じ肢位で安定的に、正確に下肢を保持できる。このため、スムーズな術中操作が可能で、大腿骨のラスピング中の助手の不意な動きにより、大腿骨近位の不顕性骨折を起こすリスクが低減できると思われる。また⑤レッグポジショナーを操作することにより下肢の牽引や内外旋するため、術中の整復操作に大きな力をかけずに、整復が簡単に可能である。これも不用意な軟部損傷、術中のインプラント周囲の不顕性骨折発症の低減につながると筆者は考える。本研究で調査した合併症でも、術中骨折を発症した症例

はなく、上記の利点によるものと思われる。

術後の機能回復について、本研究で JOA score の平均は術前 47.4 点から術後 3 ヶ月 81.6 点、術後 6 ヶ月 87.4 点、術後 12 ヶ月 89.9 点まで改善した。DAA の利点に術後早期の ADL 獲得が可能であるとされており、同じ進入路である AMIS も同様の利点がある上、DAA よりも股関節周囲筋の温存が可能であり、これが術後早期の ADL 改善に寄与していると思われる。相原は、DAA-THA15 関節、AMIS-THA15 関節に対し術前、術後 1 年で CT を撮影し、股関節周囲筋の筋量を測定、比較し報告している。術後 1 年で外閉鎖筋はともに 80%以上の症例で維持されていたが、内閉鎖筋萎縮は DAA-THA で 73%、AMIS-THA で 20%に認め、梨状筋萎縮は DAA-THA で 40%に認めしたが、AMIS-THA はほとんど認めなかった⁷⁾。このことより DAA より AMIS の方がより早期に高い機能回復が得られる可能性があると思われる。

合併症の術後の股関節脱臼について、本研究では認めなかった。その理由として、仰臥位で手術を行っていること、術中に X 線透視装置を併用しインプラント設置位置の精度が良いことと、AMIS の特徴である多くの症例で後方関節包(坐骨大腿靭帯)の温存が可能ながあげられる。通常 DAA では大腿骨の可動性を得るために後方関節包(坐骨大腿靭帯)の一部またはすべてを切離することが多いが、AMIS は専用のレッグポジショナーにより患肢を股関節伸展、外旋、内転で正確で安定的に保持できるため、最小限の後方関節包(坐骨大腿靭帯)切離で大腿骨にアプローチすることが可能で、通常 DAA よりもさらなる後方安定性が期待できる。また通常 DAA では前方関節包を広範に切除することが多いが、AMIS は腸骨大腿靭帯の一部を残し、前方関節包を V 字に切開し、閉創に切開した前方関節包を修復する⁶⁾。これらが術後の股関節安定性に寄与していると考えられる。

AMIS の欠点は通常前方系アプローチと同様、手術の習熟曲線が存在することである。石田らは、AMIS による人工骨頭挿入術 100 例を手術時期により前期、中期、後期の 3 群に分け、その成績により AMIS の習熟曲線を報告している。手術時間は中期群から後期群で短縮し、合併症の術中骨折は前期群に対し中期群以降で減少したとしている⁸⁾。その他の欠点として、通常 DAA よりも AMIS の方が大腿骨の展開が困難な点がある。大腿骨の展開が不良なままラスピングを行うと、術中に大腿骨近位部の骨折を発症する危険性がある。骨粗鬆症患者の大腿骨ラスピング

時の骨折を予防するために、必要に応じ関節包の一部を剥離し、大腿骨近位に過度な負担がかからないように注意することが必要であると報告している⁸⁾。

【結論】

AMISで初回THAを行った30例31関節の、平均観察期間が術後22.7ヶ月経過した短期成績について報告した。

術後成績は、術中にX線透視装置を用いて手術を行ったこともあり臼蓋側、大腿骨側ともにインプラント設置位置は良好であった。臨床的にJOA scoreの改善は術後早期から良好であり、X線学的にもインプラント周囲のradiolucent line、ゆるみを認めず良好な成績であった。

術後合併症として、深部感染、脱臼、肺塞栓症、有症状の深部静脈血栓症は認めなかった。表層感染を1関節、大腿神経麻痺を1関節、ステム周囲骨折を1関節で認めた。経過中、再置換術等の追加手術が必要な症例もなかった。

【謝辞】

DAA-THAをご指導頂きました、大阪府済生会中津病院 整形外科 大橋弘嗣先生、大阪市立総合医療センター 整形外科 松浦正典先生、AMIS-THAをご指導頂きました、相原病院 人工関節センター 相原雅治先生、大室整形外科 脊椎・関節クリニック 横山徳一先生にこの場を借りて深く感謝致します。

本論文について申告する利益相反はなし。

本論文は和泉市立総合医療センターの倫理審査を受け、承認済みである。(承認番号:22-J23)

【文献】

- 1) Smith-Petersen MN: Approach to and exposure of the hip joint for mold arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 1949;31:40-6.
- 2) Judet J, Judet R: The use of an artificial femoral head for arthroplasty of the hip joint. J Bone Joint Surg Br 1950;32:166-173.
- 3) Light TR, Keggi KJ: Anterior approach to hip arthroplasty. Clin Orthop Relat Res 1980;152:225-60.

- 4) 老沼和弘, 白土英明, 斉藤康文, 他: Direct anterior approachによる人工股関節置換術. MB Orthop 2006;19(7):1-6
- 5) Laude F: Total hip arthroplasty through an anterior Hueter minimally invasive approach. Interact Surg 2006; 1:5-11
- 6) 石田崇, Luc Kerboull, 牧田浩行, 他: レッグポジショナーを使用した最小侵襲前方進入法による人工股関節全置換術の手術手技. 臨床雑誌整形外科 2018;69 巻5号 :450-455
- 7) 相原雅治: AMIS, DAA, ALSA および PLA で行ったTHAにおける股関節周囲筋のCT評価. Hip Joint 2020; vol.46:169-176
- 8) 石田崇, 江畑功, 安原義昌, 他: レッグポジショナーを使用した最小侵襲前方進入法(AMIS)による大腿骨人工骨頭挿入術100例の習熟曲線. Hip Joint 2020; vol.46:159-164

チロシンキナーゼ阻害薬と薬物相互作用の可能性のある併用薬の使用実態調査

坂本竜平、向井淳治、小竹優希、竹原涼子、奥田広志

和泉市立総合医療センター 薬剤部

【要旨】

チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)を使用している患者の約26%の処方に、添付文書で相互作用の注意喚起が行われている薬剤が併用されていた。相互作用の種類では、TKIの有効性を低下させる併用が半数以上と最も多く、次いで併用薬の毒性の増加、QT延長に関連する併用であった。またTKI使用患者の約70%が65歳以上であり、高齢者ほど多剤併用(Polypharmacy)の状態であることが示された。TKI使用患者は外来処方が多く、相互作用の発現に早期対応し、患者に有益な薬物治療を提供するためには、保険薬局との緊密な連携を行っていくことが必要である。

【キーワード】

チロシンキナーゼ阻害薬、相互作用、高齢者、ポリファーマシー

【はじめに】

チロシンキナーゼ阻害薬(tyrosine kinase inhibitor; TKI)は、細胞内チロシンキナーゼを特異的に阻害し、細胞内シグナル伝達を抑制することで抗腫瘍効果を示し、肺がんをはじめ多くのがん腫に使用されている。すべてのTKIは経口で投与されるため、患者にとっての利便性が高くQOLを向上させることができる一方、種々の薬物相互作用が報告されている¹⁾。

薬物相互作用は、薬物動態学(PK)的相互作用と薬力学(PD)的相互作用の2つの機序に大別される。PK的相互作用は、薬物の吸収、分布、代謝または排泄が他の薬物により影響を受け、血中濃度の変動することで過剰な効果の発現や効果の減弱を引き起こす機序を示す。PK的相互作用は、薬物の体内動態(血中濃度)には変化はないが、受容体などの作用部位での相互作用や同様の薬効の重複などによって、効果の増強や減弱が起こる場合である²⁾。

TKIの主な相互作用は、消化管内pHの変化や薬物トランスポーター機能の変動による吸収、排泄の変化、

シトクロムP450(cytochrome P450:CYP)を介したバ イオアベイラビリティの変化、およびQT間隔の延長に関するものである³⁾。

薬物相互作用の発現は、重篤な有害事象や致命的な有害事象を発現させ、薬剤の治療効果を低下させる可能性が危惧される²⁾。

そこで、当院におけるTKIの処方状況を把握し、添付文書において相互作用の注意喚起が行なわれている薬剤の併用実態を知ることを目的に調査を行った。

【方法】

(1) 調査対象

2022年8月から2022年10月の間に、和泉市立総合医療センター(以下、当院)でTKIの投与を受けている患者の処方データを調査対象とした。

(2) 研究方法

- ① 薬剤部調剤監査システム(株ユヤマ)から調査期間中の全処方データを取り出し、その中からTKIが処方されている処方データを調査対象として抽出した。
- ② 抽出した処方データから、処方薬の剤数、処方されたTKIの薬品名および併用薬のうち添付文書の相互作用の項目に記載されている情報を基に相互作用が考えられる薬品の集計を行った。

(3) 倫理的配慮

本研究は、和泉市立総合医療センター倫理委員会の承認を得て行った(承認番号:22-J22)。

【結果】

(1) 調査対象

調査期間中の患者は18,603人で処方せん枚数は43,260枚(外来:30,337枚、入院:12,923枚)であっ

た。そのうちTKIが処方されていた患者は124人で処方せん枚数は359枚(外来:320枚, 入院:39枚)で、約90%が外来処方であった。

この124人の処方薬を調査対象として、患者ごとにTKIと併用薬の解析を行った。

(2) TKI 処方患者の特徴

TKIが処方されていた患者背景を表1に示した。

年齢の中央値(範囲)は73歳(24歳-93歳)で、女性が63.7%であった。処方されていた診療科は腫瘍内科(46.8%)が最も多く、次いで血液内科(21.8%)、呼吸器内科(16.9%)、肝胆膵内科(9.7%)であった。疾患では非小細胞肺癌(59.7%)が最も多く、次いで慢性骨髄性白血病(19.4%)、肝細胞癌(9.7%)であった。

調査期間中に17種類のTKIが処方されていた。処方数の多いTKIは、オシメルチニブ(38.7%)、レンバチニブ(10.5%)、ダサチニブ(8.1%)、ニロチニブ(7.3%)であった。

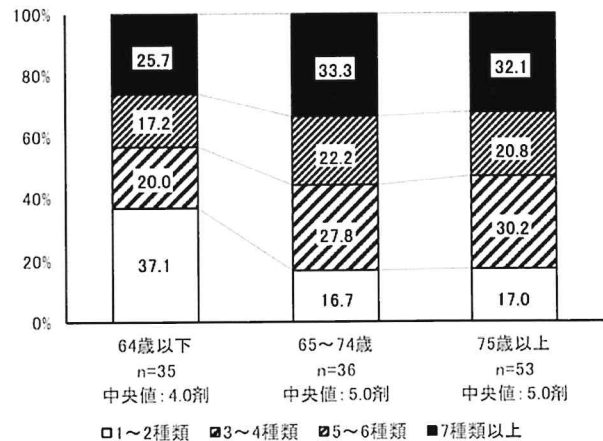
表1 TKI 処方患者の背景

	n	%
調査対象患者	124	100
年齢 中央値 (範囲)	73 (24-93)	
性別		
女性	79	63.7
男性	45	36.3
診療科		
腫瘍内科	58	46.8
血液内科	27	21.8
呼吸器内科	21	16.9
肝胆膵内科	12	9.7
外科	3	2.4
婦人科	3	2.4
疾患名		
非小細胞癌	74	59.7
胸線癌	2	1.6
結腸・直腸癌	1	0.8
消化管間質腫瘍	4	3.2
肝細胞癌	12	9.7
子宮体癌	4	3.2
慢性骨髄性白血病	24	19.4
急性リンパ性白血病	2	1.6
慢性リンパ性白血病	1	0.8
処方された主なTKI		
オシメルチニブ	48	38.7
レンバチニブ	13	10.5
ダサチニブ	10	8.1
ニロチニブ	9	7.3
アレクチニブ	8	6.5
エルロチニブ	7	5.6
ソラフェニブ	7	5.6
ボナチニブ	5	4.0
イマチニブ	5	4.0
クリゾチニブ	5	4.0
その他 (7品目)	10	8.1

(3) 年齢階級別の薬剤剤数の構成割合

年齢階級別に剤数の構成割合を図1に示した。65歳以上の患者は71.8%(89人)で、高齢になるほど処方薬数が多くなる傾向があり、65歳以上では半数以上の患者が5種類以上の薬剤を使用していた。

図1 TKI 使用患者の年齢階級別の使用薬剤数の構成割合



(4) TKI 処方における併用薬の相互作用の種類と件数

TKIが処方された124人のうち32人(25.8%)に、添付文書で相互作用の注意喚起が行われている薬剤(13品目, 40件)が併用されていた(表2)。これらの相互作用は全て「併用注意」で、「併用禁忌」の薬剤はなかった。そこで本論文では、TKIと併用されていたこれら薬剤を以下「併用注意薬」と呼ぶ。

併用注意薬40件の内訳で、最も多いのは「TKIの有効性の低下」24件で、次に「併用薬の毒性の増加」7件、「QT延長を起こす薬剤」6件、「TKIの毒性の増加」2件、「併用薬の有効性の低下」1件の順であった。

【考察】

今回の調査対象とした期間中にTKIが処方されていた患者の25.8%に併用注意薬が処方されていた。

薬物相互作用の約40%が代謝部位での薬物動態学的相互作用であることが報告されており、そのほとんどがCYPを介した機序であることが示されている⁴⁾。薬物の代謝は、第I相では水酸基が付加するなどの酸化反応、第II相は水酸基やアミノ基などに水溶性の高い低分子が結合する抱合反応を受ける。一般に薬物は、第I相代謝で薬理活性を消失するため相互作用の管理としては第I相代謝が重要で、第I相反応の多くはCYPによって触媒される²⁾。

TKIの代謝に関与する主なCYP分子腫はCYP3A4, CYP2D6, CYP2C9などで、これらの代謝酵素を誘導、

表2 TKI 別の併用薬とその相互作用の種類の件数

TKI	併用薬	QT 延長を 起こす薬剤	TKI の毒 性の増加	TKI の有効性 の低下	併用薬の毒性の増加				併用薬の 有効性の 低下
			CYP 3A 阻害剤	CYP 3A 誘導剤	胃内 pH 上昇	CYP3A4 の 基質となる薬 剤	P-gp の基質 となる薬剤	BCRP の基 質となる薬 剤	
イマチニブ	アムロジピン					1			
エルロチニブ	ボノブラザン, エソメプラゾール, ランソプラゾール, 酸化 Mg ワルファリン			6				1	
オシメルチニブ	フェキソフェナジン ガレノキサシン, レボフロキサシン, リスベリゾン デキサメタゾン サラソスルファピリジン	5					1		
クリゾチニブ	アムロジピン					1			
ゲフィチニブ	ボノブラザン, ファモチジン			2					
ソトラシブ	ラベプラゾール, ランソプラゾール, 酸化 Mg			3					
ソラフェニブ	デキサメタゾン			2					
ダサチニブ	アムロジピン, フルバスタチン ボノブラザン, ラベプラゾール, ランソプラゾール			4		2			
ニロチニブ	ボノブラザン, エソメプラゾール, ラベプラゾール, ランソプラゾール エシタロプラムシ	1		4					
ボスチニブ	アジスロマイシン		1						
ボナチニブ	アジスロマイシン		1						
レンバチニブ	デキサメタゾン			1					
ロラチニブ	アムロジピン								1
	合計件数	6	2	24		7			1

阻害する薬剤との併用は注意が重要となる³⁾。

今回の調査でも CYP が関連する併用注意薬が多く認められた。

がん薬物療法で使用される可能性のある制吐薬のアプレピタントは CYP3A4 の阻害・誘導作用および CYP2C9 の誘導作用を有する。アゾール系抗真菌薬のボリコナゾールやイトラコナゾール, フルコナゾール, ケトコナゾール, マクロライド系抗生物質のクラリスロマイシン, エリスロマイシンは CYP3A4 の強力な阻害作用を有し, 副腎皮質ステロイドのデキサメタゾンや抗結核薬のリファンピシンは CYP3A4 の誘導作用を有する⁵⁾。

例えば, ダサチニブの血中濃度は, CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールの併用で Cmax 及び AUC はそれぞれ 3.6 倍及び 4.8 倍に増加し, CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンを投与した後にダサチニブを投与すると Cmax 及び AUC はそれぞれ 83% 及び 86% 低下したとの報告がある⁶⁾。

やむをえず併用する場合は, これらの薬剤の副作用や効果についての十分なモニターが必要になる。

代謝酵素以外で問題となるのは, 薬物トランスポーターを介した相互作用である。代表的なトランスポーターとして消化管上皮細胞の管腔側に発現する P-糖蛋白質(P-glycoprotein (P-gp)) 及び breast cancer resistance protein (BCRP) で, いずれも排出トランスポ

ーターとして, 基質となる薬物の消化管吸収を低下させる。近位尿細管上皮細胞の血管側に発現する organic cation transporter (OCT)2 は, 薬物を血中から近位尿細管上皮細胞へ取込むトランスポーターである^{2,6)}。

P-gp の阻害薬にはイトラコナゾール, ベラパミルなど, 誘導薬にはリファンピシンなど, OCT2 の阻害薬にはシメチジンがあり, BCRP の基質薬にはスルファサラジン, ロスバスタチンが報告されている^{5,7)}。TKI がこれらの代謝酵素やトランスポーターの阻害薬, 誘導薬となる場合がある。

イマチニブは CYP3A4/5, CYP2D6 及び CYP2C9 の阻害作用, オシメルチニブは BCRP 及び P-gp の阻害作用, クリゾチニブは CYP3A4, CYP2B6, P-gp, OCT2 の阻害作用, ゲフィチニブは CYP2D6 の阻害作用, ソトラシブは CYP3A の誘導作用及び P-gp, BCRP の阻害作用, ソラフェニブは CYP2B6, CYP2C9 及び CYP2C8 の阻害作用, ダサチニブは CYP3A4 の阻害作用, ロラチニブは CYP3A 及び P-gp の誘導作用を有することが添付文書に記載されている。

例えば, BCRP の阻害作用を示すオシメルチニブやソトラシブを, BCRP の基質薬であるスルファサラジン, ロスバスタチンと併用すると, 基質薬の血中濃度が増加し副作用の発現が増強する恐れがある。

ワーファリンは一对の光学異性体(S-ワルファリン及

び R-ワルファリン)の等量混合物であるラセミ体だが、薬理活性の本体は CYP2C9 で代謝される S-ワルファリンである。そのため CYP2C9 の阻害作用を示すイマチニブやソラフェニブなどとの併用には注意を要し⁶⁾、INR などの抗凝固能の十分なモニターと出血などの観察や、副作用の可能性について患者への情報提供が必要不可欠である。

多くの TKI は pH 依存性の溶解度を示す弱塩基であるため、胃の pH を上昇させるプロトンポンプ阻害薬 (PPI) やヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬 (H₂ ブロッカー) を併用すると、TKI の溶解度と吸収を低下させ、バイオアベイラビリティに影響を及ぼす可能性がある^{1, 8)}。エルロチニブは PPI のオメプラゾールとの併用で AUC が 46% 低下し、H₂ ブロッカーのラニチジンとの併用で AUC が 33% 低下し、ラニチジンの投与は 4 時間以上胃の pH を 5 以上に上昇させるため、1 時間後に投与したゲフィニブの AUC を 47% 低下させたことと報告されている¹⁾。

そのためこれらの併用は、リスクとベネフィットを十分に考慮して行う必要があり、併用が避けられない場合は、併用薬のタイミングをずらすことで回避可能な場合もあるが、PPI は 24 時間にわたって胃酸分泌抑制作用が持続するため、投与間隔をあけても十分な回避は不可能であると考えられる⁵⁾。

H₂ ブロッカーのファモチジンやラニチジンは、一般用医薬品としてドラッグストアなどで購入可能な薬品であるため、処方薬以外に服用している薬がないかも確認することが重要である。

TKI の頻度の高いがん治療関連心機能障害 (CTRCD) として QT 間隔延長が報告されている。薬剤誘発性 QT 間隔延長の最も一般的なメカニズムは、心筋細胞の遅延整流カリウムイオンチャンネル (IK) の早い成分 (IK_r) の抑制である⁹⁾。この IK_r チャンネルは、その主要サブユニットの遺伝子の名前から hERG (human ether-a-go-go related gene) チャンネルと呼ばれている。TKI は、チロシンキナーゼの ATP binding domain を塞ぐ低分子化合物として設計されているため hERG チャンネルもブロックしてしまうことが考えられる¹⁾。

hERG チャンネル阻害作用の強い TKI には、ニロチニブ、オシメルチニブなどがある。抗不整脈薬や QT 間隔を延長させる可能性のある薬剤との併用は QT 間隔延長や致死的な心室性不整脈 (torsade de pointes) をおこすおそれがある。5HT₃ 拮抗薬のオンダンセトロン、抗生物質のクラリスロマイシン、抗精神病薬のリスペリドン、抗不整脈剤のアミオダロン、プロカインアミ

ドなどは QT 間隔を延長させるため併用する場合には注意が必要になる³⁾。そのため、定期的な心電図検査で QT 間隔延長の有無について評価を行うことが重要である。

今回の調査で TKI 使用患者は、70% 以上が 65 歳以上と非常に高齢であることが示され、使用薬剤数は高齢者になるほど多く、65 歳以上では半数以上が 5 剤以上を使用していた (図 1)。薬物有害作用は、老化に伴う薬物代謝や排泄の遅延で出現しやすくなり、多剤併用 (Polypharmacy) と有害作用の関係も明らかになっている。特に高齢者では投与薬剤を 5 剤以下にすることが有害事象を減少させる最も重要な方法であることが報告されている¹⁰⁾。

高齢者の Polypharmacy の主因は多病のためであり、処方薬の減薬は難しいことも考えられる。しかし、服用薬が多くなることで管理が難しくなり、飲み間違いや飲み忘れの原因となることや、相互作用に関連する薬剤数も増加する恐れがあり、これらのことに留意した併用薬の取捨選択が重要である。

本研究の限界として、調査では期間中に TKI が処方されていた患者の処方薬について集計したのみであり、他の施設での処方薬や一般医薬品の服用については調査していない。また、これらの薬剤の開始時期や投与の順序、間隔についても考慮しておらず、併用による副作用の発現、効果への影響なども検証していない。そのため、併用薬に関する実際調査としてはすべてが網羅できているわけではなく、今後の課題と考える。

実臨床における TKI の相互作用を「薬物相互作用検出プログラム (Lexicomp® Drug Interactions)」を用いて行った調査では、TKI を服用している患者の 47% が薬物相互作用を経験し、その 30% が重篤なレベルの相互作用であったとの報告があり¹¹⁾、そのため実際には今回の調査以上の相互作用のある薬剤が使用されている可能性も考えられる。

近年、がん化学療法の標準化が進められ有効な副作用対策が確立されていることから、がん化学療法の多くは外来で施行されるようになってきている。今回の調査を行った TKI は経口薬であり、ほとんどが外来患者に院外処方として投与されているため、薬剤部では直接患者と接しないことが多く処方実態を把握する機会も少ない。そのため、薬物相互作用を回避するためのマネジメントには限りがある。

そのため、TKI の薬物相互作用の早期対応には、院外処方せんを受け付ける保険薬局薬剤師がより適切に患者に係わることができるよう、保険薬局と病院間

での有効な情報共有手段が重要となる。

当院では、退院時に入院中の処方情報や副作用情報などをお薬手帳に貼付するなどにより保険薬局への情報提供を行っており、保険薬局からはトレーシングレポートにより副作用発現などの情報を受け取り、カルテに反映させることで保険薬局と病院間の情報共有を行っている。今後さらに、外来受診患者の情報提供と共有が必要で、これらを充実させ保険薬局と病院間の緊密な連携を行っていくことで、患者に有益な薬物治療を提供することができると思う。

【利益相反】

本論文について申告する利益相反はない

【引用文献】

- 1) ZY Xu, JL Li: Comparative review of drug-drug interactions with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small-cell lung cancer, *Onco Targets Ther* 2019; 12: 5467-5484
- 2) 日本医療薬学会：医療現場における薬物相互作用へのかかわり方ガイド
<https://www.jsphcs.jp/file/ascl.pdf> (参照：2023年1月13日)
- 3) van Leeuwen RWF, van Gelder T, Mathijssen RHJ, et al: Drug-drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. *Lancet Oncol*. 2014; 215: e315-326
- 4) 千葉寛：チトクローム P450 を介した薬物相互作用, *ファルマシア* 1995; 31: 992-996
- 5) 鈴木洋史：これからの薬物相互作用マネジメント 臨床を変える PISCS の基本と実践, じほう(東京), 2021
- 6) Chang M, Bathena S, Christopher LJ. et al: Prediction of drug-drug interaction potential mediated by transporters between dasatinib and metformin, pravastatin, and rosuvastatin using physiologically based pharmacokinetic modeling. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2022; 89: 383-392
- 7) Wind S, Schnell D, Ebner T, et al: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Afatinib. *Clin Pharmacokinet*. 2017; 56: 235-250
- 8) Eley T, Luo FR, Agrawal S, et al: Phase I study

of the effect of gastric acid pH modulators on the bioavailability of oral dasatinib in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2009; 49: 700-709

- 9) Roden DM.: A current understanding of drug-induced QT prolongation and its implications for anticancer therapy. *Cardiovasc Res*. 2019; 115: 895-903
- 10) 鳥羽 研二, 秋下 雅弘, 水野 有三, 他：薬剤起因性疾患. *日本老年医学会雑誌* 1999; 36: 181-185
- 11) Ergun Y, Ozdemir NY, Toptas S. et al: Drug-drug interactions in patients using tyrosine kinase inhibitors: A multicenter retrospective study. *J BUON*. 2019; 24: 1719-1726

緩和ケア病棟における臨床実践力向上と病棟スタッフの知識向上にむけた関わり ～ 見えてきた今後の課題 ～

野田順子 宮武望 長谷川喜一 岡野直美

【要旨】

和泉市立総合医療センター(以下、当センター)は、救命救急、国指定地域がん診療拠点病院、がんゲノム医療連携病院として承認をうける地域の中核的存在となる急性期病院である。医療、介護ニーズの増大、および医療の高度化、疾病の複雑化などにより看護の役割は拡大している。そのため、最良の医療やケアが提供できる看護師の育成が求められる。

緩和ケア病棟(以下 PCU)では、終末期の身体症状だけではなく、治療早期から出現する身体症状や精神症状の緩和、治療に伴う副作用への支持療法など幅広い知識が要求される。

2018年新病院移転時に PCU のスタッフが増員された。2020年3月地点でのスタッフ21名中11名が配属3年目以下であった。幅広い知識と経験が必要であるが、スタッフの経験年数が少なく、知識は座学で補えるが、経験は補うことができない。認定看護師として、病棟スタッフの実践向上力の底上げを行う必要があった。そのため、実事例に基づいた OJT (以下 On - The - Job Training) をスタッフ教育に取り入れた。その結果、OJT を取り入れた効果を評価し、見えてきた課題を、新たなスタッフ教育に取り入れ実践している。

【キーワード】

緩和ケア病棟、終末期医療、スタッフ教育、OJT : On - The - Job Training

OJT とは、実務における教育指導を意味する

【はじめに】

当センターでは 2010 年より腫瘍内科が中心となり、治療開始時からがん治療と緩和ケアを一体とした包括的がん医療を実践している。それは、PCU 創立当初からの『がん難民を作らず、がん患者を最期まで責任を持って医療を行うことにつながる』考えに基づいている。

PCU は、終末期だけではなく、身体症状や治療に伴う副作用の緩和や在宅医療支援など、がん医療の早期より PCU を利用していただける体制を整えている。そのため、終末期だけでなく身体症状や治療に伴う副作用の緩和など幅広い知識が要求される。業務を通してのスタッフ教育が重要と考えた。2020 年度の OJT を評価し、今後のスタッフ教育の課題を検討した。

【方法】

- 2020 年度緩和ケア病棟に在籍した看護師 15 名を対象に全 11 回 OJT を開催した。OJT は毎月第 3 木曜日の 17 時半に固定し、各回 30 分～60 分程度で毎月実施した。その日、参加出来なかったスタッフには、資料を配布して、後日分からないところは質問を受けた。(図 1)

《OJT スケジュール》

テスト(前)実施 2020年3月

第1回	2020年度病棟の展望と目標 緩和ケア概論	第7回	SVC 脊椎圧迫症候群 (オンコロジーエマーゼンシー)
第2回	カンファレンスを有効に!!	第8回	がん患者の疼痛コントロール
第3回	睡眠障害	第9回	がん患者の消化器症状
第4回	臨終前後の看護	第10回	呼吸困難/悪液質
第5回	がん患者の有する疼痛以外の 諸症状とそのマネジメント	第11回	医療用麻薬は怖いものではない!!
第6回	がん疼痛と分類		

テスト(後)実施 2021年3月

- OJT 前後で知識の習熟度をアンケート(全 50 問)で確認し、OJT の効果と問題点を抽出した。設問は、緩和ケア研修会(PEACE)のプレアンケートを参考に医師、薬剤師と作成した。OJT 前後で同じ問題を実施し習熟度を比較した。T.TEST により検定し、 $P < 0.05$ を有意差ありとみなした。(図 2)

図2

テスト内容 全50問/100点
 □50問の設問をテスト内容に応じて下記A~Iに分類

分類	内容	設問数
A	疼痛アセスメント	7問
B	疼痛に対する薬物療法(オピオイド以外)	2問
C	疼痛に対する薬物療法(オピオイド)	13問
D	オピオイド(副作用)	6問
E	疼痛(非薬物療法)	5問
F	オンコロジーエマージェンシー	1問
G	疼痛以外の症状マネジメント	9問
H	化学療法の有害事象、支持療法	4問
I	ACP/予後予測	3問

【結果】

1, アンケート結果から見た看護師背景

21名中、配属3年未満9名(以下3年未満群)は、看護師歴が平均9年であり、がん看護歴は平均5.6年であった。そのうちPEACE参加者は、1名であり、PCU看護師歴は平均1.6年であった。また、3年目以上(以下3年目以上群)6名は、看護師歴は平均16.5年であり、がん看護歴は平均6.7年であった。そのうちPEACE参加者は3名であり、PCU看護師歴は平均4.56年であった。21名中6名は、途中で退職したものや、部署移動もあった。そのため、15名スタッフの統計をとった。〈図3〉

図3

結果① 看護師背景

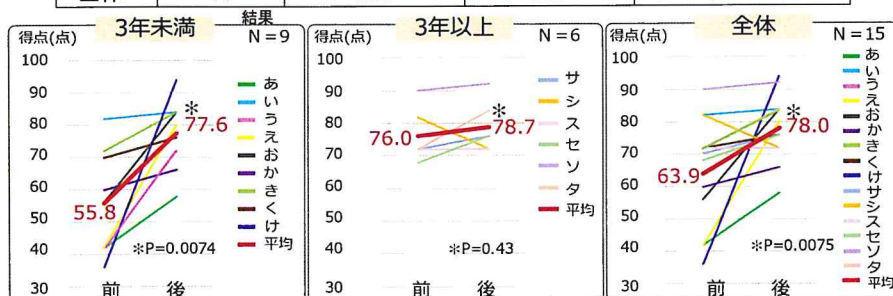
N = 15

	参加者(名)	看護師歴平均(年)【Min-Max】	がん看護歴平均(年)【Min-Max】	PEACE受講歴有(名)	PCU看護師歴平均(年)【Min-Max】
PCU配属 3年未満	9	9【4-14】	5.56【1-13】	1	1.56【1-2.3】
PCU配属 3年以上	6	16.5【6-25】	6.73【4-15】	3	4.56【3.2-8.1】
全体	15	12	6.14	4	3.06

図4

結果② 習熟度変化 結果

	参加者(名)	前正答率(%)	後正答率(%)	変化(%)
3年未満	9	55.8	77.6	+21.8 (P<0.05)
3年以上	6	76.0	78.7	+2.7 (P=0.43)
全体	15	63.9	78.0	+14.1 (P<0.05)



2, アンケート結果から見た習熟度変化

3年目未満群では、アンケート結果から55.8点から77.6点(100点満点)へ上昇した(P<0.05)。3年目以上群では、76.0点から78.7点(100点満点)であった(P=0.43)。習熟度は、2.7点増加し、P=0.43であった。全体的習熟度を3年目未満群と以上群で評価すると平均点は、63.9点であり、後期の平均点は、78.0点であった。14.1点増加し P<0.05であった。

〈図4〉

3, 設問別正答率変化

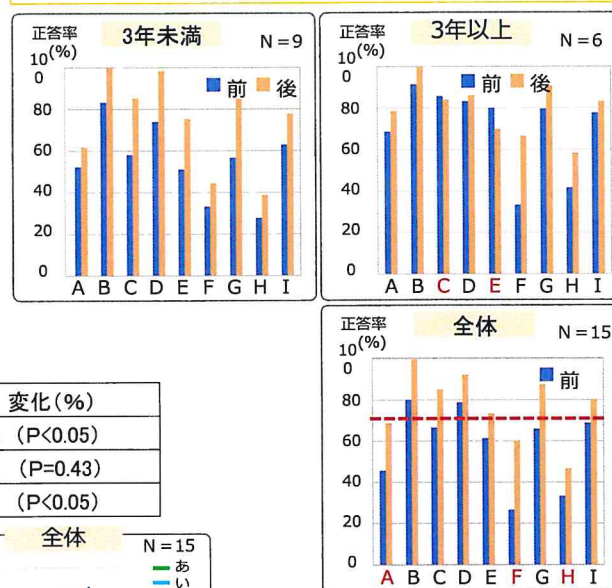
3年目未満群では、各分野で正答率が上昇していた。それに対し、3年目以上群では正答率が低下した分野(C,E)があった。全体群では分野(A:69%, F:60%,H:47%)で正答率が70%以下となったが、後期の正答率は全体的に上昇している。

〈設問分野〉 A:疼痛アセスメント B:疼痛に対する薬物療法(オピオイド以外) C:疼痛に対する薬物療法(オピオイド) D:オピオイド(副作用) E:疼痛(非薬物療法) F:オンコロジーエマージェンシー G:疼痛以外の症状マネジメント H:化学療法の有害事象、支持療法 I:ACP/予後予測〈図5〉

図5

結果③ 設問別正答率変化

□3年未満群では各分野で正答率が上昇
 □3年以上群では正答率が低下した分野(C,E)がある
 □全体群では分野(A,F,H)で正答率が70%以下となった



(設問分類)

- A:アセスメント
- B:オピオイド以外
- C:オピオイド
- D:副作用
- E:非薬物療法
- F:オンコロジーエマージェンシー
- G:疼痛以外の症状
- H:化学療法
- I:ACP/予後予測

【考察】

3年目未満群においては、OJTは有効であったと考える。実事例に基づいたOJTは、実践に直結する学習となり、知識だけでなく経験を習得したいという学習意欲につながったと考える。

3年目以上群では、OJTは有効とは言えなかった。経験があるが故に、普段の業務に支障を感じていないため、問題意識が持てず、学習意欲の向上に繋がらなかったと考える。OJT前より点数が低下したスタッフもおり、知識が常に一定ではないことが示唆される。知識が維持できる工夫が必要と考える。

正答率が以前から課題となっており、オンコロジーエマージェンシー(設問分類F)や化学療法の有害事象(設問分類H)は、今後も繰り返しOJTに取り入れる必要があると考える。疼痛アセスメント(設問分類A)の正答率は上昇したが、68.7%に留まっている。疼痛アセスメント力をつけることで、痛みの早急な緩和に繋がり、患者の苦痛を最小限にできると考える。そのため、今後さらなるOJTの強化が必要であると考える。スタッフの臨床実践力と自律度にむけた関わりは、スタッフを承認しそれぞれの自己肯定感を高める機会を作る必要がある。信頼関係の構築に繋げていきたいと考える。

11回のOJTも計画通りの日程でできなかった。その理由は、稼働率が高く、重症患者が増えたことにより、超過勤務が増えた事が原因と考える。その為、予定していた17時半からのOJT開始が困難となったためである。疲労も重なる為、集中力も減退しOJT中も居眠りがみられた。それを問題とし、1時間で行っていたOJTを30分に短縮した。その結果、スタッフのOJTに対する意識の変化があり、意欲的言動がみられた。メタ認知は、冷静で余裕があるときには機能するが、睡眠不足、体調不良や気がかりがあつて余裕がないときは、他者との交流やコミュニケーションの機会が乏しく、特に働きにくいとされている。メタ認知を活性化するためにOJTの中で、困難事例を用い経験的学習と反省的思考を繰り返し、会話形式を取り入れた。対話の中で問題を解決しようとする探求心は、経験が再構成され、学習意欲と達成感に繋がったと考える。多忙な業務後に、OJTを行う事は容易ではないため、工夫と配慮が必要であった。認定看護師としての私は、計画の中断時、原因を考え次の課題を見出し、修正し再びPDCAサイクルを回すことで2022年度の目標とモチベーションに繋がっていた。ピーター・センゲは「仕事はますます学習を要する局面が増え、トップの指示に従うというやり方では成り立たなくなっている。これ

が抜き出る組織はあらゆるレベルのスタッフの意欲と学習能力を活かすべを知っている。」と述べている。スタッフのニーズに合わせたOJTの内容にすることでスタッフの興味も引く内容に変えられたと考える。スタッフ全員の知識と意識の向上にむけたOJTは、今年度実施出来ていない内容も含め課題は残る。出来なかったことは、マイナスではなく、プラスに変えられる肯定的なものであると考える。また、指導側も学習者の肯定的なフィードバックがあり指導する動機付けになったと考える。

【結語】

現場で起こっている問題をタイムリーに事例に取り入れることを今後も継続する必要がある。スタッフの経験に応じ、個別性を取り入れることが今後の課題であるとする。また、新たな知識の習得や知識を維持するための動機付けに繋げるOJTを目指したいと考える。根拠を持ってケアの質を上げるべく知識の向上を目標に個別的な意識の向上に努める必要があり、個別指導も含め検証を継続する。2022年度は、各スタッフの得意分野を取り入れ、各スタッフでOJTの講師を担当し、月2回30分以内でOJTを行っている。今後もPDCAサイクルを回し継続することで、臨床実践力の向上と病棟スタッフの学習意欲が向上できるOJTを取り入れていきたいと考える。

【利益相反】

本論文について申告する利益相反はなし

【引用文献】

- 1) ピーター・M・センゲ訳：枝廣淳子他：学習する組織 システム思考で未来を創造する 英治出版：P132

【参考文献】

- 2) 三宮真智子著：メタ認知で(学ぶ力)を高める 北大路書房 2018/9/3
- 3) 村田由香 中堅ジェネラリスト看護師のリーダーシップに関連する影響要因 看護管理2022,2 P104～112vol,32No,2 医学書院

AIA-CL2400(東ソー)によるTSH試薬の基礎的検討

和泉市立総合医療センター 中央検査科

◎横森駿, 藤本裕子, 前田今日子, 大野憲一, 松本康平, 水島さゆり, 櫛引健一

【要旨】

血中 TSH 検査は, 測定キット間の測定値のばらつきにより, 同一検体でも検査の結果に無視できない差が生じる可能性がある. TSH ハーモナイゼーションは, このキット間差の縮小のために国際臨床化学連合 (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC) により提唱された補正法である. 我々は TSH 測定システムの変更時に基礎的検討ならびにハーモナイゼーションの効果を確認した結果, 補正効果が得られていないことがわかった.

【キーワード】

TSH, 国際標準化, ハーモナイゼーション, IFCC

【はじめに】

甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone, TSH) は, 下垂体前葉の甲状腺刺激ホルモン分泌細胞から分泌されるホルモンであり, α と β の 2 つのサブユニットからなる分子量 28,300 の糖タンパクである. TSH は甲状腺に働きかけ甲状腺ホルモンの分泌を促しており, その血中濃度は甲状腺機能の変化を敏感に反映するため, 甲状腺疾患の診断の第一選択としてきわめて重要な役割を果たしている. 検査法としては抗原抗体反応を用いるイムノアッセイが主流であり, 薬事法には平成 17 年 3 月 29 日 厚生労働省告示 第 120 号により「薬事法第 14 条第 1 項の規定により厚生労働大臣が基準を定めて指定する体外診断用医薬品」(承認及び認証が不要な体外診断用医薬品)として, 届出品目(クラス I)で甲状腺刺激ホルモンキットという一般的名称で, 各社の添付文書には校正用標準物質として「WHO International Standard Thyroid Stimulating Hormone, Human, for Immunoassay NIBSC code: 81/565 との記載になっている. 1)2) しかしながら, 各種精度管理調査報告や医療機関における導入時の相関性試験の結果をみると, 81/565 から値を移行してい

るのにもかかわらず, 実検体の測定キット間変動があり, 長い間問題となっていた. また, (独)産業技術総合研究所および, 日本臨床検査標準協議会(JCCLS)が実施した調査研究では, 標準物質を用いて各社試薬の測定値を標準化することは困難であり, 標準化に対しては, 実検体を基準として使用する方法に可能性が認められたと結んでいる.³⁾

国際臨床化学連合(IFCC)甲状腺機能検査標準化委員会(C-STFT)では, 標準化の手法として基準となる測定法がない. そこで, 基準値を, 各試薬メーカーの測定結果の平均値にそろえるよう定め, それに対して試薬毎に測定した結果を補正する方法(ハーモナイゼーション)をとった.⁴⁾ 今回我々は, 本ハーモナイゼーションに対応し, 試薬 AIA-パック CL TSH の基礎的検討を行ったので報告する.

【対象】

1. 分析装置

酵素免疫全自動化学発光酵素免疫測定装置 AIA-CL2400 (製造販売元: 東ソー株式会社) および, 相関性試験の比較対照法として日常検査法である CLIA 法を用いたアボットジャパン合同会社の ARCHITECT® アナライザー i 2000SR (製造販売元: アボットジャパン合同会社)を使用した.

2. 試薬およびキャリブレーター

評価対象として「AIA-パック CL TSH」および「AIA-CL用 TSH 校正試薬セット」(製造販売元: 東ソー株式会社, 販売元: 栄研化学株式会社)を用い, 比較対照は「アーキテクト・TSH」および「ARCHITECT TSH・キャリブレーター」(製造販売元: アボットジャパン合同会社)を使用した.

3. 試料

東ソー株式会社販売の東ソーマルチコントロールの

三レベル、プール血清および、同意(情報公開およびオプトアウト)の得られた当院受診の患者検体を用いた。
倫理委員会承認番号 22-J24・

【方法】

1. 併行精度

本装置は反応ユニットがA/Bと二つあり、それぞれのユニットにて、東ソーマルチコントロールの三レベルおよび、プール血清の四種類の試料を使用して実施した。

【結果】

変動係数 CV (%)は 1.0 % ~ 3.4 %と 5 % 以内で良好であり、F 検定の結果、標本(ユニット A・B)において有意差はなかった。(表 1)。

表 1 併行精度

	Aユニット				Bユニット			
	レベル1	レベル2	レベル3	プール血清	レベル1	レベル2	レベル3	プール血清
データ数	10	10	10	10	10	10	10	10
平均値	2.28	7.75	72.21	2.40	2.23	7.66	72.19	2.57
最大値	2.3	7.9	74.1	2.5	2.3	7.8	73.5	2.7
最小値	2.2	7.6	70.6	2.3	2.1	7.5	71.2	2.4
レンジ	0.1	0.3	3.5	0.1	0.1	0.3	2.3	0.2
標準偏差	0.03	0.08	1.00	0.04	0.05	0.09	0.86	0.09
変動係数 (%)	1.3	1.0	1.4	1.5	2.3	1.2	1.2	3.4

分散分析表

変動要因	変動	自由度	分散	測された分散	P-値	F境界値
標本	5.3915E-06	1	5.3915E-06	2.441E-05	0.99607161	3.97389699
列	69842.7343	3	23280.9114	105405.311	4.966E-131	2.73180701
交互作用	0.20559738	3	0.06853246	0.31028361	0.81787728	2.73180701
繰り返し誤差	15.9026676	72	0.22087038			
合計	69858.8426	79				

【方法】

2. 室内精度

併行精度同様に、5日間の室内精度を調べた。データ解析には日本臨床化学会のバリデーション算出用プログラム Validation-Support-V4.18 を用いた。

【結果】

変動係数 CV (%)は 2.1 % ~ 9.4 %と高濃度域での変動が大きかったが、10 % 以内であり良好な結果であった。尚、A ユニットにおいてはレベル 3 が、B ユニットにおいてはレベル 1・レベル 2 が、F 検体による日内変動と日間変動の分析検体を行った結果、日内精密度に対して有意な(p < 0.05)日間精密度を認めた。(表 2)。

表 2 室内精度

	Aユニット			Bユニット		
	レベル1	レベル2	レベル3	レベル1	レベル2	レベル3
日数	5	5	5	5	5	5
平均値	2.32	7.93	73.26	2.32	7.95	74.42
最大値	2.4	8.3	81.9	2.5	8.4	81.2
最小値	2.3	7.6	63.2	2.1	7.4	65.9
レンジ	0.2	0.7	18.8	0.3	1.0	15.3
日内 CV (%)	1.4	2.1	1.9	2.1	1.6	4.0
日間 CV (%)	1.6	2.7	9.2	4.4	4.6	5.7
総合 CV (%)	2.1	3.4	9.4	4.9	4.9	7.0

【方法】

3. 希釈直線性

TSH の高濃度試料をメーカー指定の専用希釈液にて 10 段階に希釈し、1 検体につき 2 回測定した。

【結果】

原点を通り添付文書記載の測定上限である 120 μIU/mL までの良好な希釈直線が得られた。(図 1) 免疫測定の場合ゼロの扱いは難しく、X を基準に Y を回帰すると、

$$\text{回帰直線 } Y = a + bX = 1.44701 + 11.9957X,$$

$a=1.44701(0.51752) [0.43269 \sim 2.46133] n=22()$ は標準誤差

$$b=11.9957(0.08748) [11.8242 \sim 12.1671] \text{ となる。}$$

y 切片の 95% 信頼区間は 0 を含まないが、臨床検査では問題無い範囲と考える。

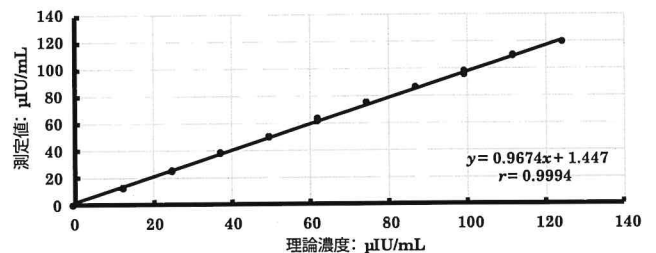


図 1 希釈直線性

【方法】

4. 測定限界 : LOQ (Limit of quantication)

低濃度の患者試料を用い、プレジジョンプロファイル法により求めた。

【結果】

近似式: $y = 0.0004 \times \hat{} - 1.01$ から求められた変動係数 CV (%)は、添付文書下限値が少数第三位までのため四捨五入とし、CV10% 点: 0.004(0.00422) μIU/mL, CV 20% 点: 0.002(0.00213) μIU/mL であり、添付文書記載の測定下限値: 0.002 μIU/mL と近似し

ている結果となった。(図2)

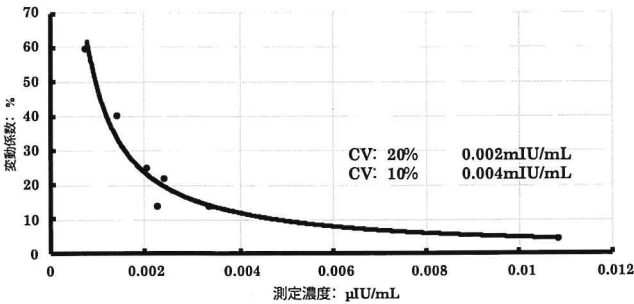
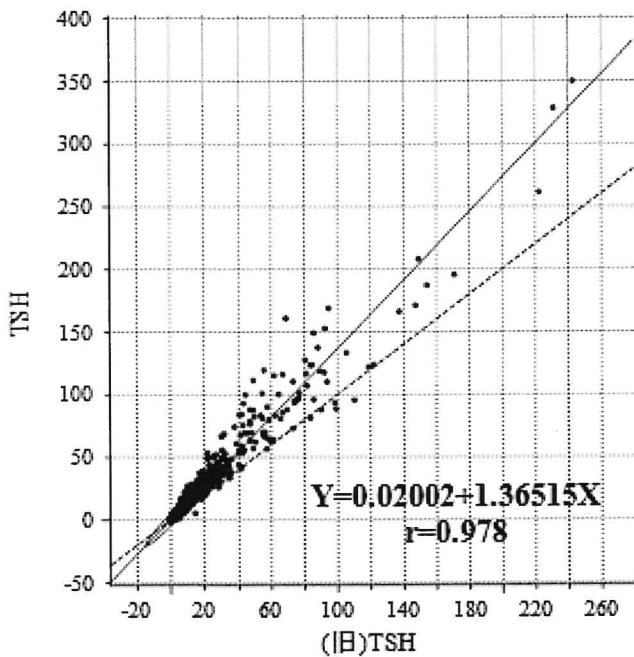


図2 測定限界: LOQ

【方法】

5. 日常検査法との相関

約一年間に 当院検査部で測定した 13,713 検体において、i2000SR と本法を比較した。



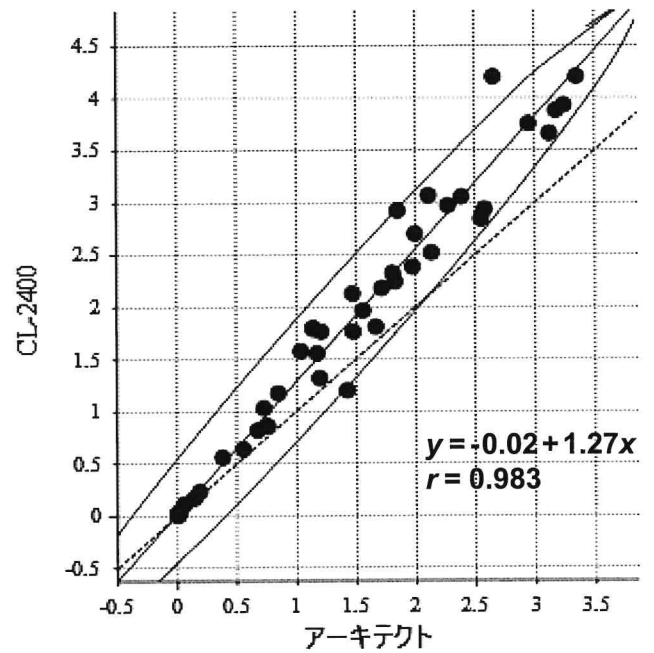
	i2000SR	CL-2400
データ数	13713	13713
平均値	2.8	3.8
標準偏差	7.319	9.991
最大値	243.0	350.0
最小値	0.005	0.004

図3-1 日常検査法との相関性: 全例

【結果】

日常検査法(i2000SR)と本法(AIA-CL2400)との相関係数は、 $r = 0.978$ 、標準主軸回帰式: $y = 1.3651x + 0.02$ とほぼ良好な相関関係が得られたが、比例系統誤差あり、測定値に有意な差を認める結果と

なった(図3-1)。また、基準範囲内で評価してみたところ、相関係数: $r = 0.983$ 、標準主軸回帰式: $y = -0.02 + 1.27x$ 、であり、i2000SRとCL2400の測定値に有意な差を認めた。(図3-2)



	アーキテクト	CL-2400
データ数	46	46
平均値	1.36	1.74
標準偏差	1.04	1.31
最小値	0.0	0.0
最大値	3.3	4.2

IFCC 換算値での相関を標準主軸回帰によって求めた結果回帰式: $y = -0.02 + 1.27x$ 、相関係数: $r = 0.983$ であった。

アーキテクトとCL2400の測定値に有意な ($p < 0.05$) 差を認めた。

図3-2 日常法検査法との相関性: 基準範囲内

【考察】

今回の基礎的検討結果は良好であり、本法は日常検査法としての試薬性能を十分維持できているものと考えられた、一方、相関性試験の結果をIFCC基準適合検査値(Phase IV)への補正係数、AIA-CL2400:1.00、i2000SR:1.09で補正しても測定値は現行法に比べ約3割程度高い結果となった。

【利益相反】

利益相反はありません。

【倫理的配慮】

本研究は和泉市立総合医療センター倫理委員会の承認を得て行った。(承認番号:22-J24)

【文献】

- 1) 平成17年3月29日 厚生労働省告示 第120号, 医薬品医療機器総合機構. <<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/ivd/0002.html>>, (参照 2023-1-8).
- 2) WHO International Standard Thyroid Stimulating Hormone, Human, for Immunoassay NIBSC code: 81/565. <<https://nibsc.org/documents/ifu/81-565.pdf>>, (参照 2023-1-8)
- 3) 日本甲状腺学会. 甲状腺刺激ホルモン(TSH)値のハーモナイゼーションについて. 日本甲状腺学会雑誌. 2020; 11 (1): 40 -42.
- 4) 千臨床検査用標準物質の研究開発 (独)産業技術総合研究所. <<https://manualzz.com/doc/4843707/臨床検査用標準物質の研究開発>>, (参照 2023-1-8).

Tailgut cyst の 1 切除例

外科

安 昌起 / 文元 雄一 / 森 拓哉 / 玉森 豊 / 雪本 清隆 / 澤田 隆吾

【はじめに】

Tailgut cyst は胎生初期に、仙骨前面に発生する後腸由来の尾腸 (Tailgut) の遺残物が嚢胞形成したものであり、比較的稀な疾患である¹⁾。本疾患は悪性化をきたすこともあり、治療は手術による完全切除が必要である²⁻⁵⁾。今回、われわれは成人女性に発症した tailgut cyst の 1 切除例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

【症例】

患者：41 歳，女性。

主 訴：尾骨周囲の疼痛。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：38 歳時に子宮筋腫に対して腹腔鏡下子宮全摘術。

現病歴：3 年前に他院での子宮筋腫に対する術前精査にて、尾骨先端付近に嚢胞状病変を指摘されていたが、無症状のため経過観察とされていた。しかし、1 年前から尾骨周囲に違和感や疼痛を自覚するようになり、徐々に症状が増悪するため当科受診となった。

入院時現症：身長 155cm，体重 52.5kg，尾骨周囲に明らかな腫瘍を触知しなかったが、軽度の圧痛を認めた。

血液検査：有意な異常値認めず。

腹部 CT 検査：尾骨下極周囲に長径約 35mm の境界明瞭な嚢胞性病変を認めた (図 1)。

腹部 MRI 検査：尾骨下極に T1 強調像で低信号，T2 強調像で高信号の内部信号均一な，34mm の分葉状単房性嚢胞性病変を認めた。充実成分は伴わず、直腸や脊柱管との連続性は認められなかった (図 2)。

上記の画像所見より Tailgut cyst と診断し、手術治療の方針とした。

手術所見：全身麻酔下，ジャックナイフ位で手術を開始した。尾骨上から肛門方向に約 6cm の縦切開をおいた。腫瘍は尾骨背側から尾骨先端部を回って尾骨腹側へ伸びており、直腸との連続性は認められなかった。尾骨先端部も合併切除して腫瘍を完全切除した。手術時間は 70 分，出血量は少量であった。

術後経過：術後経過は良好で、第 4 病日に退院となった。

切除標本肉眼所見：腫瘍は 35×25mm 大で、辺縁は整、内部に乳白色液を有する単房性嚢胞であった (図 3a)。病理組織学的所見：嚢胞腔の内側は重層扁平上皮による裏打ちされ、嚢胞壁の一部に束上の平滑筋がみられた。その他、嚢胞内に組織や皮膚付属器成分はみられず、Tailgut cyst に矛盾しない所見であった。悪性所見は認められなかった。(図 3b)



図 1 単純 CT
尾骨下極周囲に長径 35mm の境界明瞭な嚢胞性病変を認める。(矢印)

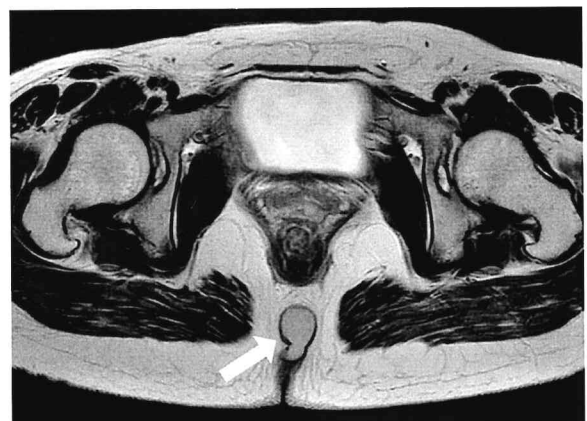


図 2 単純 MRI, T2 強調画像
尾骨下極に高信号，内部信号均一な 35mm 大の分葉状単房性嚢胞性病変を認める。充実成分は伴わず、直腸や脊柱管との連続性は認めない (矢印)



図 3a 切除標本の肉眼所見
35 × 25mm 大の単房性嚢胞

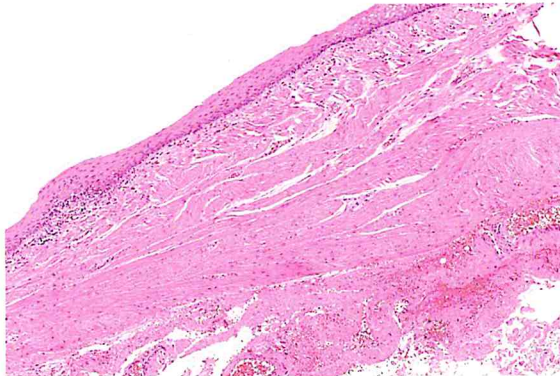


図 3b 病理組織学的所見 (HE 染色)
嚢胞は重層扁平上皮で裏装されている。
悪性所見を認めない。

【考察】

Tailgut cyst とは胎生期の尾腸(Tailgut)の遺残に由来する嚢胞性病変である¹⁾。胎生第4週～6週にかけて総排泄腔(Cloaca)は尿直腸間膜によって直腸と尿生殖洞とに分割され⁶⁾、本来であれば Tailgut は総排泄腔の背側から直腸が形成されるにつれて、通常は退行消失する。このような発生過程から Tailgut cyst の好発部位は直腸後腔・仙骨前面の仙骨前隙となる⁷⁾。

疫学的には若年成人女性に多いとされており、臀部疼痛や違和感、排便障害、出血などの症状を認めることもあるが、50%以上の患者では無症状で、他疾患の精査の際に偶発的に発見されることが多い⁸⁾。診断にはCT検査やMRI検査が有用ではあるが、確定診断を得るためには、切除した病変の組織学的検査が必要である⁹⁾。

医学中央雑誌で「tailgut cyst」をキーワードに検索(会議録を除く)したところ、1991年1月から2022年4月の期間で52例を確認することができ¹⁰⁻³¹⁾、このうち12例(23.1%)に悪性所見を認めた。Patsourasらも196例のsystematic reviewで悪性化の割合が26.6%と報告しており³²⁾、悪性化率が高いことが示唆され、治療法は手術による腫瘍の完全切除が必要である⁹⁾。

手術のアプローチ法には経仙骨的、経腹的、経腹経仙骨的の3通りがある。近年では腹腔鏡手術の進歩と普及に伴い、腹腔鏡下に切除が行なわれた例も報告されている。切除後に遺残部からの悪性化をきたした報告もあり¹¹⁾、病変の部位や大きさ、周辺臓器との関係、感染の併発などを考慮して、腫瘍を遺残なく切除するための適切なアプローチ法を選択しなければならない。Stewartら³³⁾は大きさが10cm以上の仙骨前面腫瘍は経腹的または経腹経仙骨的切除を考慮する必要があると報告している。特に経腹経仙骨的切除を必要とする症例は、第3仙椎をまたぐ腫瘍、第3仙椎より頭側仙椎への浸潤を認めるもの、第3仙椎よりも尾側であるが仙骨と骨盤側壁や臓器への浸潤が疑われる病変であると報告している³⁴⁾。本症例では腫瘍は3.5cm程度の大きさであったので、経仙骨のアプローチ法を選択し、尾骨の一部で合併切除することで腫瘍を遺残なく、かつ安全に切除することが可能であった。

【おわりに】

今回、われわれは成人女性に発症した Tailgut cyst の1切除例を経験した。病理組織学的には多くの症例が良性であるが、悪性所見を認める報告例も散見されるため、その診断と治療には注意を要すると考えられる。

本論文に関連する著者の利益相反なし。

症例報告として医の倫理審査委員会に届出済。

【文献】

- 1) Jao SW et al. Retrorectal tumors. Mayo Clinic experience, 1960-1979. Dis Colon Rectum 1985; 28: 644-652.
- 2) Hjermsstad BM et al. Tailgut cysts. Report of 53 cases. Am J Clin Pathol 1988; 89: 139-147.
- 3) Prasad AR et al. Retrorectal cystic hamartoma: report of 5 cases with malignancy arising in 2. Arch Pathol Lab Med 2000; 124: 725-729.
- 4) Sakr A et al. Single-center Experience of 24 Cases of Tailgut Cyst. Ann Coloproctol 2019; 35: 268-274.
- 5) Liang F et al. Tailgut Cysts with Malignant Transformation: Features, Diagnosis, and Treatment. Medical science monitor. Med Sci

- Monit 2020; 26: e919803_1- e919803_7.
- 6) Moore KL. ムーア人体発生学 原著第8版. 山村英樹, 医歯薬出版株式会社, 東京, 1997, p256-259
 - 7) 森谷行利: Tailgut cyst の1例. 日本大腸肛門病会誌 2002; 55: 27-31.
 - 8) 宮嶋公貴ほか. 座骨直腸窩を介し骨盤内から殿部皮下へ進展した尾腸嚢胞の1例. 臨放 1995; 40: 1509-1512.
 - 9) Glasgow SC et al. Retrorectal tumors: A diagnostic and therapeutic challenge. Dis Colon Rectum 2005; 48: 1581-1587.
 - 10) 河原直毅ほか. 腹腔鏡下経腹経仙骨的切除を施行した仙骨前面から臀部皮下に広がる tailgut cyst の1例. 日本大腸肛門病会誌 2022; 75: 170-175.
 - 11) 金佑吏ほか. 幼少期の手術の遺残から再発・悪性化した可能性のある tailgut cyst 由来の腺癌の1例. SKIN SURGERY 2018; 27: 138-143.
 - 12) Kono T et al. A Case of Tailgut Cyst Successfully Resected with Laparoscopic Approach. TWMUJ 2021; 5: 123-126.
 - 13) 吉本 皓一ほか. 尾骨前面に発生した Tailgut Cyst に対して後方アプローチで En Bloc に切除し得た1例. 癌と化療 2021; 48(3): 379-381.
 - 14) Kodera K et al. Laparoscopic resection of a neuroendocrine tumor that almost fully replaced tailgut cysts: a case report. Surg Case Rep 2020; 6: 1-6.
 - 15) 稲田 涼ほか. 坐骨直腸窩 tailgut cyst の1例. 日臨外会誌 2020; 81(9): 1866-1870.
 - 16) 真船 太一ほか. 術後7年4ヵ月無再発生存中の腺癌を伴う tailgut cyst の1例. 日臨外会誌 2020; 81(6): 1181-1186.
 - 17) Lee A et al. Neuroendocrine tumour developing within a long-standing tailgut cyst: case report and review of the literature. Clin J Gastroenterol 2019; 12(6): 539-551.
 - 18) 白川 智沙斗ほか. 経仙骨的に切除した tailgut cyst の一例. KKR 札幌医療セ医誌 2019; 16(1): 40-44.
 - 19) 鳥谷 建一郎ほか. Currarino 症候群との関与が疑われた tailgut cyst の家族内発生例. 日消外会誌 2018; 51(12): 800-805.
 - 20) 竹中 雄也ほか. 再発を繰り返した Tailgut cyst から発生した腺癌の1例. 日本大腸肛門病会誌 2017; 70(5): 325-329.
 - 21) 梅田 直樹ほか. Tailgut cyst の1例. 臨皮 2016; 70(11): 866-700.
 - 22) 小野澤 寿志ほか. Tailgut cyst が原発と考えられ急速に増大した粘液癌の1例. 日臨外会誌 2016; 77(4): 919-925.
 - 23) 藏田 能裕ほか. 粘液嚢胞腺癌を伴った仙骨前面嚢胞性腫瘍の1例. 日消外会誌 2015; 48(2): 132-137.
 - 24) 東 勇氣ほか. 術後早期に再発した tailgut cyst の1例. 臨外 2014; 69(7): 883-887.
 - 25) Tailgut cyst に発生した腺扁平上皮癌の1例. 日臨外会誌 2014; 75(1): 164-168.
 - 26) 武田 良祝ほか. 直腸癌に併存した tailgut cyat の1例. 日臨外会誌 2013; 74(8): 2250-2253.
 - 27) Misawa T et al. Coincidental Occurrence of a Presacral Tailgut and Epidermoid Cyst in the Retrorectal Space: A Rare Case Report. J.Jpn. P.R.S. 2012; 32(9): 690-694.
 - 28) 加茂 真理子ほか. Tailgut cyst の1例. 臨皮 2013; 67(2): 155-158.
 - 29) 金井 俊平ほか. 妊娠中に発見された tailgut cyst の1例. 日臨外会誌 2012; 73(3): 689-692.
 - 30) 村本 睦子ほか. 尾骨直下の後直腸部の tailgut cyst を有していた coccygeal pad の1例. 皮の科 2011; 10(2): 149-153.
 - 31) 竹本 研史ほか. 術前血清 CA19-9 値の上昇を認めた tailgut cyst の1例. 手術 2010; 64(7): 1073-1077.
 - 32) Patsouras D et al. Management of tailgut cysts in a tertiary referral centre: a 10-year experience. Colorectal Dis 2015; 17: 724-729.
 - 33) Stewart RJ et al. The presentation and management of presacral tumours. Br J Surg 1986; 73: 153-155.
 - 34) Woodfield JC et al. Algorithms for the surgical management of retrorectal tumours. Br J Surg 2008; 95: 214-221.

アンピシリンの投与中に急性汎発性発疹性膿疱症と腎障害を併発した1例

岡林綾¹, 平田央^{1,2}, 山名正樹³, 濱田征宏³, 和田裕介⁴, 覚道健一⁵

1. 和泉市立総合医療センター 皮膚科
2. 大阪公立大学大学院 医学研究科 皮膚病態学
3. 和泉市立総合医療センター 脳神経内科
4. 和泉市立総合医療センター 血液内科
5. 和泉市立総合医療センター 病理診断科

【要旨】

79歳, 男性. リステリアによる細菌性髄膜炎に対し, アンピシリン(ABPC)を用いて加療した(ABPCの開始日をDay 1とする). Day 31に皮疹が出現し, 小膿疱を伴う紅皮症に進展した. 39℃台の発熱と腎障害を伴った. Day 34・35に全ての薬剤を中止し, Day 35にプレドニゾロン(PSL) 20 mg/dayの投与を開始したが改善せず, Day 39にPSL 60 mg/dayに増量し, 発熱と皮疹は軽快した. 腎機能は以後も悪化し, Day 41より血液透析を要したが, Day 63に離脱し, 転院時はCre 2.8 mg/dlまで回復した. 急性汎発性発疹性膿疱症に薬剤性腎障害を併発したと考えた. 発症時に投与されていた薬剤のパッチテストと薬剤リンパ球刺激試験は全て陰性であったが, 頻度からはABPCが原因である可能性が高いと考えた.

【キーワード】

急性汎発性発疹性膿疱症, 薬疹, 腎障害, アンピシリン, 髄膜炎

【はじめに】

急性汎発性発疹性膿疱症(acute generalized exanthematous pustulosis, 以下AGEP)は, 高熱とともに全身に多数の無菌性小膿疱を伴う紅斑が出現する, 比較的稀な型の薬疹である¹⁾. 原因は抗菌薬が多く, なかでもアンピシリン(ampicillin, 以下ABPC)を含むペニシリン系抗菌薬の報告が多い²⁾. 約20%の症例に腎障害, 肝障害, 肺障害などの内臓病変を伴うと報告されている³⁾. 我々は, リステリアによる細菌性髄膜炎に対するABPCの投与中にAGEPを発症し, 腎障害を併発した例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する.

【症例】

患者: 79歳, 男性
既往歴: 糖尿病, 糖尿病性腎症(入院時Cre 1.7 mg/dl, eGFR 32 ml/min), 高血圧, 直腸癌術後(76歳)
皮膚疾患の既往はなし
家族歴: 特記事項なし

主 訴: 発熱, 全身の発赤
現病歴: *Listeria monocytogenes*による細菌性髄膜炎のため入院加療中であった. ABPC + ゲンタマイシンで加療し(ABPCの開始日をDay 1とする), Day 23からはABPC単剤としていた. Day 31に皮疹が出現し徐々に悪化した. Day 34からは発熱も伴い, 皮膚科受診となった. Day 37には紅皮症となり, 紅斑に多数の小膿疱を伴うようになった.

現 症:
(Day 34: 皮膚科初診時)体温 38.5℃, 血圧 154/80 mmHg, 脈拍 109回/分, SpO₂ 98%. 顔を含む全身に浸潤を触れる紅斑を認める(図1).
(Day 37)体温 39.1℃, 血圧 129/72 mmHg, 脈拍 105回/分, SpO₂ 98%. 紅斑は拡大し, 紅皮症に進展した. 毛孔に一致しない小膿疱を多数伴う(図2).

図1 Day 34(皮膚科初診時)の臨床写真(右胸部) 浸潤を触れる紅斑が多発する.

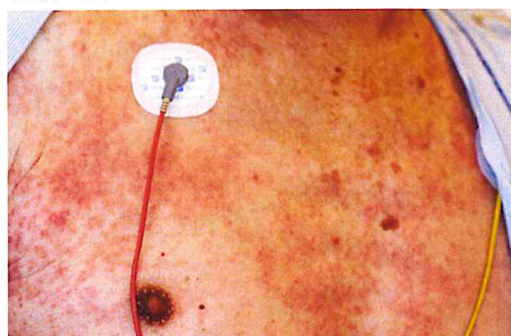


図2 Day 37の臨床写真(左胸部)
紅皮症に進展し、毛孔に一致しない小膿疱を多数認める。



皮疹発症時の使用薬剤：

ABPC (Day 1-Day 34) , オルメサルタン (Day 20-Day 35) , ランソプラゾール (Day 21-Day 35) , アムロジピン (Day 29-Day 35)

検査所見：

〈血液検査〉 WBC 17000/ μ l (好中球 12291/ μ l, 好酸球 1258/ μ l), Hb 14.5 g/dl, PLT 31.4 万/ μ l, T-Bil 0.41 mg/dl, AST 20 U/l, ALT 31 U/l, ALP 246 U/l, γ GT 51 U/l, TP 5.2 g/dl, Alb 1.9 g/dl, BUN 30.4 mg/dl, Cre 2.51 mg/dl, CRP 6.00 mg/dl, Na 140 mmol/l, K 3.4 mmol/l, Cl 103 mmol/l

〈尿検査〉 比重 1.019, pH 6.0, 潜血 3+, 蛋白 2+, 糖 +, 白血球 2+, 亜硝酸塩 -, ウロビリノーゲン normal, ビリルビン -, ケトン体 \pm , 細菌 \pm

〈胸～骨盤部単純 CT での腎の所見〉腎の萎縮はない。水腎症なし。

〈血液培養〉陰性

〈皮膚の小膿疱の培養〉陰性

〈皮膚生検〉表皮内に好中球からなる膿瘍形成があり、その周囲の表皮内にも好中球が浸潤する。表皮真皮境界部から真皮内の血管周囲にはリンパ球、好中球とともに好酸球が浸潤する。(図3)

〈薬剤リンパ球刺激試験〉 ABPC, オルメサルタン, ランソプラゾール, アムロジピン：すべて陰性

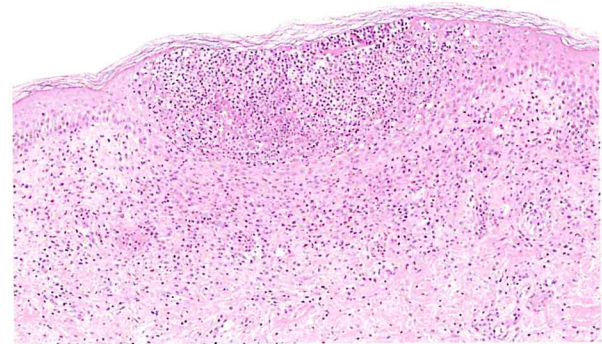
〈パッチテスト〉 ABPC, オルメサルタン, ランソプラゾール, アムロジピン：ワセリンで 1%, 10% に希釈し、

48 時間貼付した。貼付から 48 時間後, 72 時間後, 1 週間後に判定し, すべて陰性だった。

〈薬疹情報第 19 版による AGEP の報告例〉 ABPC 5 例, オルメサルタン・ランソプラゾール・アムロジピン報告なし

図3 皮膚生検の病理組織像(HE染色)

角層の直下から表皮内に好中球を主体とする表皮内膿瘍を形成する。真皮浅層には好酸球浸潤を伴う強い炎症細胞浸潤が存在する。血管炎は認めない。



経過：

Day 34 の皮膚科初診時には全身に浸潤を触れる紅斑を認めたが、小膿疱はなかった。入院時から腎障害は存在したが、さらに悪化していた。使用中の薬剤を全て中止変更し、Day 35 にプレドニゾロン (prednisolone, 以下 PSL) 20 mg/day を開始した。しかし、発熱は続き、腎障害は増悪し、皮疹も悪化し紅皮症となり、多数の小膿疱を伴うようになった。Day 39 に PSL 60 mg/day (0.86 mg/kg/day) に増量し、解熱と皮疹の改善が得られた。その後、1 週間毎に、PSL を 40 mg, 20 mg, 10 mg と減量し、皮疹の再燃なく終了した。AGEP 診断基準¹⁾(表 1)の主要所見・副所見を満たし、最終的に、AGEP であったと結論した。薬剤リンパ球刺激試験とパッチテストは全て陰性だったが、過去の報告からは ABPC が原因の可能性が高いと考えた。

腎障害は、当初血管内脱水による腎前性腎不全を疑い、補液とアルブミン投与を行ったが、改善しなかった。腎後性腎不全は考えにくく、心不全もなく、薬剤性の急性腎障害が疑われた。Day 39 から PSL 60 mg/day を投与したが、乏尿となった。Day 41 に Cre 6.6 mg/dl となり、同日から血液透析を行った。徐々に尿量が回復し、血中 Cre 値も改善し、Day 63 に血液透析を離脱できた。腎機能はその後も徐々に回復し、Day 131 の転院時には Cre 2.8 mg/dl であった。

表 1 : AGEP 診断基準¹⁾

概念：薬剤使用後，高熱とともに急速に出現する多数の無菌性小膿疱を有する汎発性の紅斑で，末梢血の好中球増多を伴う。

主要所見
① 急速に出現，拡大する紅斑
② 紅斑上に多発する無菌性の非毛孔性小膿疱
③ 末梢血の白血球中の好中球増多（7000/ μ l 以上）
④ 発熱（38℃以上）
副所見
① 皮膚病理組織学的に角層下膿疱あるいは表皮内膿疱
② 除外疾患：膿疱性乾癬，角層下膿疱症，中毒性表皮壊死症，汗疹，敗血疹

主要所見の全てを満たすものを急性汎発性発疹性膿疱症とする。

【考察】

AGEP は，薬剤の投与を契機に，発熱とともに紅斑と無菌性の膿疱を生じる比較的稀な疾患で，1991年に Roujeau らが確立させた疾患概念である⁴⁾。罹患率は1-5症例/100万人・年程度である⁵⁾。全ての年齢で発症しうが，成人発症例が多い。340例の検討では，平均年齢は57.8歳である⁶⁾。感染症が原因のこともあるが，90%の症例で薬剤の関与が推定されており，薬疹の一型と認識されている⁷⁾。原因薬剤の感作がすでに成立している場合は，薬剤の投与から数時間～数日以内に発症し，感作が成立していない場合は，薬剤の投与開始から数日～数週間後に発症する¹⁾。この時間経過も自験例で観察された。

AGEP の診断は，臨床症状，投薬歴，血液検査所見，皮膚病理組織学的所見，経過などを総合的に判断して行うが，敗血疹や膿疱性乾癬などとの鑑別を要し，診断に苦慮することは多い。診断の参考として，2009年に厚生労働省が「重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性汎発性発疹性膿疱症」¹⁾に診断基準を示している(表1)。自験例は，主要所見の全てと副所見の①を満たす。副所見の②については，臨床症状から角層下膿疱症・汗疹を否定し，明らかなびらん形成がなく，病理学的にも表皮の壊死がないので中毒性表皮壊死症も否定し，血液培養・膿疱内容の培養とも細菌の検出はなく敗血疹も否定した。膿疱性乾癬は，皮膚症状の再燃がないことから否定的であり，自験例は AGEP の診断が妥当であると結論した。

AGEP の原因薬剤として，抗菌薬，抗真菌薬，痛風治療薬，降圧薬などが報告されているが，そのなかでも ABPC やアモキシシリンなどのペニシリン系抗菌薬の報告が多い^{2,8)}。医中誌で渉猟しえた限りでは，

ABPC 投与中に生じた AGEP の報告例は6例であった。原因薬剤の検索として行われるパッチテストの陽性率は約50%であり⁷⁾，薬剤リンパ球刺激試験も有用とされる。自験例は，発症時に投与されたすべての薬剤に対し，パッチテスト・薬剤リンパ球刺激試験とも陰性であったが，使用中の薬剤で AGEP が報告されているのは ABPC のみであり，ABPC が原因薬剤である可能性が高いと考えた。

AGEP は，通常，原因薬剤の中止後，約2-3週間で速やかに軽快するとされている。原因薬剤の中止の他は，補液管理を中心に支持療法を行うことが多いが，重症例ではステロイドの全身投与が必要となる⁷⁾。自験例では，薬剤を中止し，PSL 20 mg/day の投与を行うも発熱・皮疹・腎機能とも改善なく，PSL 60 mg/day の投与を行った。発熱・皮疹は数日内に改善したが，腎機能はその後悪化し，血液透析を要した。腎機能が改善傾向となり，血液透析を離脱できるまで，治療介入から1か月程度を要した。

自験例では，発熱と皮膚症状だけでなく，急性腎障害も伴い，薬剤性腎障害の可能性が高いと考えた。一般的に，ペニシリン系抗菌薬による薬剤性腎障害はアレルギー機序による急性間質性腎炎が多いが，自験例では詳細な評価を行っておらず，腎障害の病型を特定できていない。また，急性間質性腎炎に皮疹を伴うことがしばしばあるが，Gonzalez ら⁹⁾は maculopapular rash と表現しており，播種状紅斑丘疹型の皮疹が多いと推測される。

Hotz らは AGEP の17% (58例中10例)³⁾に，Lee らは23% (51例中12例)¹⁰⁾に1つ以上の内臓病変を伴ったと報告しており，AGEP では20%程度の症例に内臓病変を伴うと考えられる。内訳は，どちらの報告でも肝障害と腎障害の頻度が高く，その他には肺障害や無顆粒球症が報告されている。予後に関しては，Lee らの報告¹⁰⁾では，AGEP に伴った腎障害は4例あり，全例で完全に回復している。また，我々が渉猟しえた範囲で，AGEP に急性腎障害を伴った症例報告は3例あり，そのうち2例は完全に回復している^{11, 12)}。もう1例は，自験例と同様に血液透析を要しているが，その後の転帰は不明である¹³⁾。自験例では，一時的に血液透析を要したが，ある程度の回復をみた。AGEP に関わらず，薬剤性腎障害一般では，その転帰は55.1%が回復，36.5%が非回復であり，高齢者では腎機能回復までの期間が長くなると報告されている¹⁴⁾。AGEP に伴う腎障害の予後は，薬剤性腎障害の一般的な予後よりも良い可能性はあるが，報告そのものが

非常に少なく、評価はまだ困難である。

【結語】

ABPCの投与中にAGEPと腎障害を併発した例を経験した。パッチテストと薬剤リンパ球刺激試験は陰性だったが、頻度からはABPCが原因の可能性が高いと考えた。ペニシリン系抗菌薬によるAGEP発症が多いこと、またAGEPの20%程度に内臓病変を伴うことを共有しておきたい。一般にAGEPの予後は良好とされるが、腎障害併発例の報告は稀であり、その疫学については今後の更なる症例の蓄積が待たれる。

症例報告として医の倫理審査委員会に届出済。

本文に関連する著者の利益相反：なし

【文献】

- 1) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性汎発性発疹性膿疱症 平成21年5月 厚生労働省
- 2) 川内康弘：急性汎発性発疹性膿疱症. 日本臨床 2019; 77: 24-28
- 3) Hotz C, Valeyrie-Allanore L, Haddad C, et al: Systemic involvement of acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective study on 58 patients. Br J Dermatol 2013; 169: 1223-1232
- 4) Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, et al: Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. Arch Dermatol 1991; 127: 1333-1338
- 5) Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, et al: Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) --a clinical reaction pattern. J Cutan Pathol 2001; 28: 113-119
- 6) Creadore A, Desai S, Alloo A, et al: Clinical Characteristics, Disease Course, and Outcomes of Patients With Acute Generalized Exanthematous Pustulosis in the US. JAMA Dermatol 2022; 158: 176-183
- 7) 古江増隆編：皮膚科臨床アセット2 薬疹診療のフロントライン. 中山書店, 東京, 2011, p139-153
- 8) 古江増隆編：皮膚科臨床アセット2 薬疹診療のフロントライン. 中山書店, 東京, 2011, p7-11
- 9) Gonzalez E, Gutierrez E, Galeano C, et al: Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. Kidney Int 2008; 73: 940-946
- 10) Lee YY, Chung WH: Acute generalized exanthematous pustulosis: A retrospective study of 51 cases in Taiwan. Dermatol Sin 2014; 32: 137-140
- 11) Brandenburg VM, Kurts C, Eitner F, et al: Acute reversible renal failure in acute generalized exanthematous pustulosis. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 1857-1858
- 12) 山本篤志, 後藤典子, 神吉晴久, 他：急性腎障害に合併した急性汎発性発疹性膿疱症の1例. 皮膚の科学 2009; 8: 546-550
- 13) 花房崇明, 小豆澤宏明, 片山一朗, 他：メトロニダゾールが被疑薬として疑われ, 急性腎不全を伴い, 間擦部に紫斑を強く認めた acute generalized exanthematous pustulosis の1例(会議録). J Environ Dermatol Cutan Allergol 2012; 6: 276
- 14) 薬剤性腎障害の診療ガイドライン作成委員会：薬剤性腎障害診療ガイドライン 2016. 日本腎臓学会誌 2016; 58: 477-555

A case of pulmonary artery intimal sarcoma diagnosed early using surgical biopsy

Shota Fukuda, MD; Masaya Nishino, MD; Katsuaki Sato, MD; Kenji Tomizawa, MD

Department of Surgery, Division of Thoracic Surgery, Izumi City General Hospital
4-5-1 Wake, Izumi, 594-0073, Japan

Corresponding author: Kenji Tomizawa, MD

Director, Department of Surgery, Division of Thoracic Surgery

Izumi City General Hospital 4-5-1 Wake, Izumi, Osaka 594-0073, Japan

Tel: +81 725 41 1331 (ext. 2441) Fax: +81 725 43 3350

Email: ktomizawa@med.kindai.ac.jp

Abstract

Background

Pulmonary artery intimal sarcoma (PAIS) is extremely rare and is very difficult to differentiate from pulmonary embolism (PE). Herein, we describe a case in which PAIS was strongly suspected based on clinical findings, and early definitive diagnosis was obtained.

Case presentation

A 70-year-old man was referred to our hospital for the investigation of multiple round shadows in the lung fields and an enlarged right pulmonary hilar vasculature on chest radiography. Chest enhanced-computed tomography showed multiple pulmonary nodules, and bilateral non-contiguous shadows in the main pulmonary arteries, extending from the main pulmonary arteries to the periphery on the right side. Pulmonary embolism was clinically excluded because there were no subjective symptoms and the D-dimer level was normal. Positron emission tomography showed abnormal accumulation in the intrapulmonary arterial shadows, pulmonary nodules, and left iliac bone. The patient was clinically diagnosed with a suspected PAIS with multiple pulmonary and bone metastases within 3 days of presentation at our hospital. We performed a thoracoscopic partial resection of the right upper lobe and obtained a histopathological definitive diagnosis of PAIS. As

the positive result for MDM2, we attempted to participate in the investigator-initiated clinical trial of anti-MDM2 antibody (DS-3032b) in patients with MDM2 amplified intimal sarcoma (JMA-IIA00402). However, he was not able to participate in the clinical trial due to the lack of MDM2 gene amplification by fluorescence in situ hybridization. He received drug therapy with cytotoxic anticancer agents, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor, or an immune checkpoint inhibitor but it was ineffective, and he died nine months after definitive diagnosis.

Conclusions

In actual clinical practice, it is important to make early clinical and histological diagnosis, always keeping in mind the possibility of rare lung malignancies.

Keywords: pulmonary artery intimal sarcoma, pulmonary embolism, MDM2, DS-3032b

Background

Pulmonary artery intimal sarcoma (PAIS) is extremely rare; it was first reported in 1923, and fewer than 250 patients have been reported to date¹⁾. Because chemotherapy and radiation therapy are not usually effective, surgical resection is indicated. However, complete resection is difficult because the

tumor is localized within the pulmonary artery. The overall survival time for the patients with unresectable tumor is reported to be 1.5 months²⁾. The patients with PAIS have no specific clinical symptoms, and it is necessary to be differentiated from pulmonary embolism (PE). Herein, we report a case with strong suspicious of PAIS on clinical findings, and early definitive histological diagnosis allowed to explore participation in clinical trials.

Case presentation

A 70-year-old man was referred to our hospital for further examination of an abnormal shadow on a chest radiograph. The patient had a history of hypertension and never smoked. He had no subjective symptoms such as weight loss, cough, hemoptysis, dyspnea, or chest pain. Blood biochemical tests showed elevation of inflammatory parameter. The value of D-dimer was 0.9 $\mu\text{g/ml}$, which was within the standard range. A chest radiograph showed multiple round shadows in the lung field and an enlarged right pulmonary hilar vasculature. Chest enhanced-computed tomography (CE-CT) showed multiple pulmonary nodules, and bilateral non-contiguous shadows in the main pulmonary arteries, extending from the main pulmonary arteries to the periphery on the right side (Figure 1B-D). We suspected neoplastic lesion, especially PAIS, because of lack of the subjective symptoms, including respiratory symptoms, and the normal value of D-dimer. An fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) scan for differential diagnosis showed an abnormal accumulation of FDG in the intrapulmonary arterial shadows, pulmonary nodules and left iliac crest (Figure 1E-G). Based on the above, patient was clinically diagnosed as PAIS with multiple pulmonary and bone metastases on the third day after initial medical examination. We performed a thoracoscopic partial resection of right upper lobe for definitive diagnosis. Histopathologically, hematoxylin and eosin staining showed oval nuclei with dark staining and enlargement, and proliferation of spindle-shaped cells with eosinophilic cytoplasm (Figure 2A). Immunostaining showed positivity for CD31, CD34, and MDM2 (Figure 2B-

Figure 1

(A-C) Contrast-enhanced computed tomography (CT) showing multiple marginal nodules in the pulmonary window, and continuous shadow defects to the periphery of the bilateral main pulmonary arteries in the mediastinum window. (D-F) Positron emission tomography-CT showing abnormal accumulation of fluorodeoxyglucose in both pulmonary arteries, pulmonary nodules, and the left iliac crest.

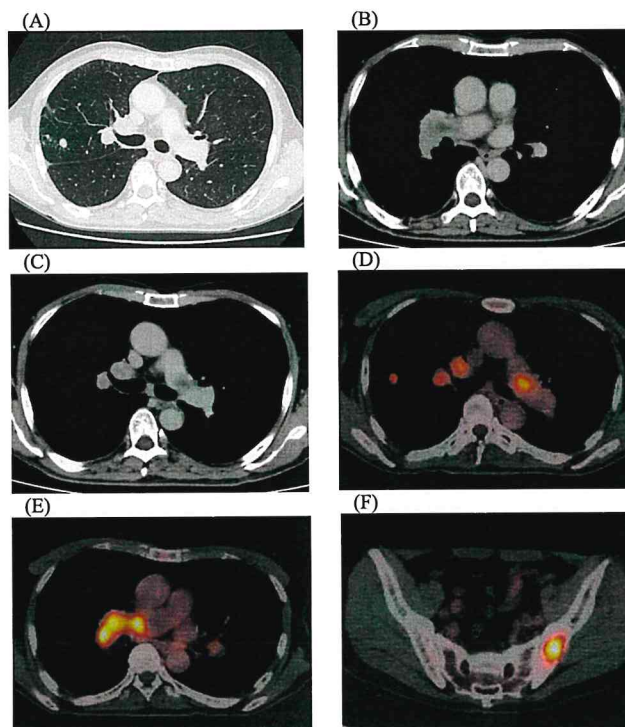
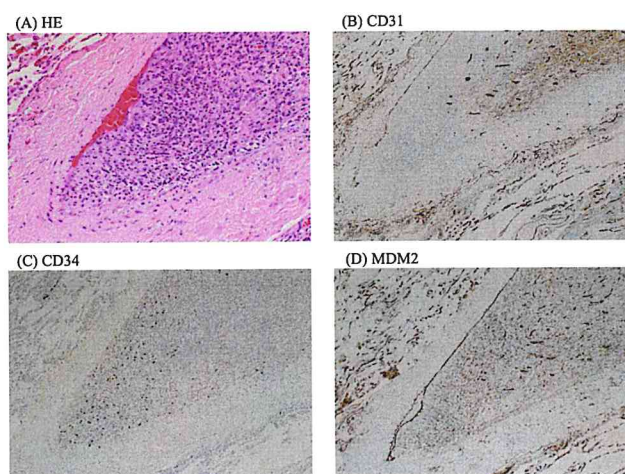


Figure 2

(A) Hematoxylin and Eosin (HE) staining shows immunostained proliferating spindle-shaped cells with slightly darkened and enlarged oval nuclei and eosinophilic cytoplasm. (B-D) Immunostaining showed positivity for CD31, CD34 and, MDM2.



D). Based on these findings, he was diagnosed with PAIS. As the positive result for MDM2, we attempted to participate in the investigator-initiated clinical trial of anti-MDM2 antibody (DS-3032b) for

MDM2 amplified intimal sarcoma (JMA-IIA00402). However, he was not able to participate in the clinical trial due to the lack of MDM2 gene amplification by fluorescence in situ hybridization. He received drug therapy with cytotoxic anticancer agents (paclitaxel or doxorubicin), multitargeted tyrosine kinase inhibitor (pazopanib) or immune checkpoint inhibitors (atezolizumab) but it was ineffective, and he died nine months after the definitive diagnosis.

Discussion

In this case, the clinical diagnosis of PAIS was made within 3 days of the patient's referral to our hospital. PAIS has few characteristic clinical symptoms and appears like PE on imaging. A comparison of the clinical features and imaging findings of PAIS and PE is shown in Table 1. Both diseases are thought to cause respiratory symptoms such as dyspnea and chest discomfort due to obstruction of the pulmonary artery, but are very rare in patients with PAIS. Peripheral pulmonary artery blood flow is often maintained in patient with PAIS^{2),3)}. In actually, the peripheral pulmonary arteries were clearly contrasted on CE-CT in the present case. Although there was no weight loss observed in the present case, weight loss is one of the symptoms suggestive of malignant disease; thus, a detailed medical history is diagnostically useful³⁾. D-dimer is a useful marker, as PAIS should be suspected if the D-dimer level is not elevated.

An imaging comparison of PAIS and PE is presented (Table 1). Transthoracic echocardiography is a useful differential diagnostic tool⁴⁾. PAIS shows internal heterogeneity, irregular contours, and a broad base. In contrast, PE has a homogeneous or laminar structure. In the present case, transthoracic echocardiography failed to identify an intravascular neoplastic lesion. CE-CT is also useful in differentiating PAIS from PE, as PAIS has heterogeneous contrasted shadows while PE has homogeneous shade defects. FDG-PET is a powerful diagnostic imaging tool that can exclude PE. As in the present case, a high degree of FDG accumulation in the shadows is a differential diagnosis from PE⁵⁾⁻⁷⁾. Ito et al. reported the mean maximum standardized uptake value of three patients with PAIS (7.63 ± 2.21) and 10 patients of PE (2.31 ± 0.41). PAIS was shown to be significantly higher ($p < 0.05$), and even slightly more accumulated in PE⁸⁾. However, PAIS without abnormal FDG accumulation has been reported, so careful clinical diagnosis is required⁹⁾. A clinical diagnosis of PE and failure of anticoagulation led to the diagnosis of PAIS, as previously reported^{4),10)}. An incorrect initial diagnosis delays appropriate therapeutic intervention. To differentiate PAIS from PE, it is important to make a comprehensive diagnosis based on subjective symptoms, laboratory findings, and diagnostic imaging.

In the present case, multiple intrapulmonary metastases were observed, and surgical biopsy provided sufficient tumor specimens to make definitive pathological diagnosis. Histological diagnosis of PAIS is often difficult due to factors such as tumor localization, and the condition is often discovered incidentally in autopsy or surgically resected specimens¹¹⁾. The definitive diagnosis of PAIS using biopsy was reported in only 10 patients, including the present case (Table 2)¹²⁾⁻¹⁹⁾. The diagnostic methods were performed using bronchoscopy in four patients, right heart catheterization in three patients, and surgical biopsy in two patients, including the present case. Radical surgical resection was performed in eight patients, one of whom was treated with interferon drug therapy, and he reportedly survived 84 months after the surgery.

Table 1. Clinical features of pulmonary artery intimal sarcoma and pulmonary embolism

	Pulmonary artery intimal sarcoma	Pulmonary embolism
Subjective symptoms		
Dyspnea	±	+
Weight loss	±	-
Diagnostic examination		
D-dimer	normal	high
Echocardiogram	heterogeneity	homogeneity
CE-CT	heterogeneous contrast effect	uniform contrast defect
FDG-PET (SUVmax)	very high	zero to low

Abbreviation: CE-CT: contrast enhanced-computed tomography, FDG-PET: fluorodeoxyglucose-positron emission tomography, SUVmax: maximum standardized uptake value

Table 2. Reported cases of pulmonary intimal sarcoma with definitive diagnosis.

Authors	Age Sex	Diagnostic methods	Radical Surgery	Drug therapy	Recurrence site	Survival outcome (month)
Han et al. ¹²⁾	52 F	EBUS-TBNA	PEA	not done	lung	alive (20)
Tanaka et al. ¹³⁾	61 M	surgical biopsy	PEA	done†	local	dead (84)
Inoue et al. ¹⁴⁾	30s F	TBB	Pn	not done	local	alive (14)
Shingyoji et al. ¹⁵⁾	63 M	EBUS-TBNA	Not done	not done	unknown	dead (2)
Park et al. ¹⁶⁾	79 F	EBUS-TBNA	Pn	not done	none	alive (6)
Coli et al. ¹⁷⁾	36 F	TVB	Pn	unknown	unknown	alive (20)
Yamada et al. ¹⁸⁾	72 F	TVB	Pn+PEA	not done	none	alive (15)
Winchester et al. ¹⁹⁾	51 F	TVB	Pn+PEA	not done	none	alive (7)
This case	70 M	surgical biopsy	not done	done‡	none	dead (9)

Abbreviation: EBUS-TBNA: endobronchial ultrasound-guided trans-bronchial needle aspiration, PEA: pulmonary endarterectomy, TBB: transbronchial biopsy, Pn: pneumonectomy, TVB: transvenous biopsy

†: six cycles of adjuvant chemotherapy with interferon and doxorubicin

‡: cytotoxic anticancer agents (paclitaxel or doxorubicin), multitargeted tyrosine kinase inhibitor (pazopanib) and immune checkpoint inhibitors (atezolizumab)

Immunohistochemical staining of PAIS is positive for vascular endothelial cell markers²⁰⁾. Cytokeratin may be positive²⁰⁾, making it difficult to differentiate from epithelial tumors. In the present case, immunohistochemical staining was negative for cytokeratin and positive for CD31 and CD34 markers of vascular endothelial cells, so the histological diagnosis of PAIS was readily made.

Recently, overexpression of MDM2, a negative regulator of the tumor suppressor gene p53, has been reported in PAIS²¹⁾. Amplification of the 12q13-14 region²¹⁾, involvement of the apoptotic protein BAX²²⁾, and overexpression of osteopontin, an intercellular matrix protein involved in metastasis²³⁾ have also been reported. There is currently no effective treatment for PAIS other than complete surgical resection, and no standard treatment has been established. A clinical trial (JMA-IIA00402) of anti-MDM2 antibody (DS-3032b) against MDM2 protein has been initiated for patients with sarcoma. DS-3032b activates p53 by inhibiting the binding of MDM2 to p53 and causes cell death in p53-bearing tumor cells. In this case, MDM2 expression was

slightly confirmed by immunohistochemical staining, and we sought to register the patient in the clinical trial. However, he was deemed ineligible for the clinical trial because he had no amplification of the MDM2 gene.

Conclusion

In actual clinical practice, it is important to make early clinical and histological diagnosis, always keeping in mind the possibility of rare lung malignancies.

Acknowledgments

We are grateful to Dr. Hisao Sano for providing pathological information regarding patients with PAIS.

Disclosure Statement

There are no conflicts of interest

Ethics approval and consent to participate: The consent of participate was obtained in writing. This study was approved by the Ethics Committee of Izumi City General Hospital. All methods were performed in accordance with the Declaration of Helsinki.

References

- 1) Blackmon SH, Rice DC, Correa AM, et al. Management of primary pulmonary artery sarcomas. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(3) :977-84.
- 2) Nakahira A, Ogino H, Sasaki H, et al. Long-term survival of a pulmonary artery sarcoma produced by aggressive surgical resection and adjuvant chemoradiotherapy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32(2) :388-90.
- 3) Dornas AP, Campos FT, Rezende CJ, et al. Intimal sarcoma of the pulmonary artery: a differential diagnosis of chronic pulmonary thromboembolism. *J Bras Pneumol.* 2009;35(8) :814-8.

- 4) Bai X, Ruan L. A case report of primary pulmonary artery intimal sarcoma. *Eur J Med Res.* 2021;26(1) :89.
- 5) Tueller C, Fischer Biner R, Minder S, et al. FDG-PET in diagnostic work-up of pulmonary artery sarcomas. *Eur Respir J.* 2010;35(2) :444-6.
- 6) Kim JH, Gutierrez FR, Lee EY, et al. Primary leiomyosarcoma of the pulmonary artery: a diagnostic dilemma. *Clin Imaging.* 2003;27(3) :206-11.
- 7) Thurer RL, Thorsen A, Parker JA, et al. FDG imaging of a pulmonary artery sarcoma. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(4) :1414-5.
- 8) Ito K, Kubota K, Morooka M, et al. Diagnostic usefulness of 18F-FDG PET/CT in the differentiation of pulmonary artery sarcoma and pulmonary embolism. *Ann Nucl Med.* 2009;23(7) :671-6.
- 9) Lee DH, Jung TE, Lee JH, et al. Pulmonary artery intimal sarcoma: poor 18F-fluorodeoxyglucose uptake in positron emission computed tomography. *J Cardiothorac Surg.* 2013;8:40.
- 10) Guo W, Zhang W, Huang X, et al. [Clinical characteristics of 9 patients with pulmonary artery sarcoma]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2014;42(1) :38-42.
- 11) Bacha EA, Wright CD, Grillo HC, et al. Surgical treatment of primary pulmonary sarcomas. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15(4) :456-60.
- 12) Han Y, Zhen Y, Liu X, et al. Surgical treatment of primary pulmonary artery sarcoma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;69(4) :638-45.
- 13) Tanaka A, Shirasaka T, Okada K, et al. Aggressive multiple surgical interventions to pulmonary artery sarcoma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;47(2) :384-5. 14) Inoue Y, Izumi Y, Sakaki K, et al. A case of pulmonary sarcoma with significant extension into the right lung. *Case Rep Med.* 2014;2014:279374.
- 15) Shingyoji M, Ikebe D, Itakura M, et al. Pulmonary artery sarcoma diagnosed by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(2) :e33-5.
- 16) Park JS, Chung JH, Jheon S, et al. EBUS-TBNA in the differential diagnosis of pulmonary artery sarcoma and thromboembolism. *Eur Respir J.* 2011;38(6) :1480-2.
- 17) Coli A, Parente P, Bigotti G. Pulmonary artery sarcoma: an insidious tumor still diagnosed too late. Analysis of the literature and report of a case. *J Exp Clin Cancer Res.* 2007;26(1) :151-6.
- 18) Yamada N, Kamei S, Yasuda F, et al. Primary leiomyosarcoma of the pulmonary artery confirmed by catheter suction biopsy. *Chest.* 1998;113(2) :555-6.
- 19) Winchester PA, Khilnani NM, Trost DW, et al. Endovascular catheter biopsy of a pulmonary artery sarcoma. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;167(3) :657-9.
- 20) Zhang PJ, Livolsi VA, Brooks JJ. Malignant epithelioid vascular tumors of the pleura: report of a series and literature review. *Hum Pathol.* 2000;31(1) :29-34.
- 21) Bode-Lesniewska B, Zhao J, Speel EJ, et al. Gains of 12q13-14 and overexpression of mdm2 are frequent findings in intimal sarcomas of the pulmonary artery. *Virchows Arch.* 2001;438(1) :57-65.
- 22) Gaumann A, Tews DS, Mayer E, et al. Expression of apoptosis-related proteins, p53, and DNA fragmentation in sarcomas of the pulmonary artery. *Cancer.* 2001;92(5) :1237-44.
- 23) Gaumann A, Petrow P, Mentzel T, et al. Osteopontin expression in primary sarcomas of the pulmonary artery. *Virchows Arch.* 2001;439(5) :668-74.

当科で経験した腎性低尿酸血症の3例

小児科 古川 良樹

【要旨】

腎性低尿酸血症は、腎臓近位尿細管における尿酸再吸収トランスポーターの遺伝子異常によって尿酸再吸収が低下し、血清尿酸値低値と尿中尿酸排泄亢進を認める疾患である。ユダヤ人や日本人に多く、有病率は成人及び小児で0.4%前後とされている。今回、小児の腎性低尿酸血症を3例経験した。1例は腎臓検診を契機に診断された無症状例であり、残り2例はそれぞれ合併症である尿路結石症及び運動後急性腎障害を契機に診断された。本疾患はほとんどが無症状だが、10%前後で尿路結石症または運動後急性腎障害を合併する。これらを認めた場合には、本疾患存在を考慮し、適切な指導による合併症の発症・再発を予防することが重要である。

【キーワード】

腎性低尿酸血症、運動後急性腎障害、尿路結石症

【はじめに】

腎性低尿酸血症は、腎臓近位尿細管における尿酸再吸収低下により、血清尿酸値の低値と尿中尿酸排泄率の増加を特徴とする疾患である。尿酸再吸収トランスポーターの遺伝子変異が原因とされており、世界では1950年にPraetoriusら¹⁾によって初めて報告され、日本では1975年にAkaokaら²⁾によって初めて報告された。健康診断等を契機に発見される無症状例が多いが、尿路結石症や運動後急性腎障害などの合併症を契機に発見されることもある。今回、小児科で経験した腎性低尿酸血症の3例を報告する。

【症例1】

患者：13歳、女児。

既往歴：特記すべき事項なし。

家族歴：特記すべき事項なし。

主訴：顕微鏡的血尿。

現病歴：学校の検尿にて尿潜血を指摘されたため、腎

臓検診として当院を受診した。

受診時現症：特記すべき異常所見なし。

受診時検査所見：尿検査にて尿潜血は認めず、尿蛋白弱陽性であったが、尿蛋白定量比の上昇は認めなかった。血液検査では血清尿酸値1.9mg/dLと低尿酸血症を認めた(表1)。

受診後経過：1ヵ月後の再検査にて血清尿酸値2.2mg/dLと低尿酸血症は持続していたが、尿酸排泄分画(FE_{UA})8.2%と上昇は認めなかった。尿蛋白陽性も持続していたが、腹部超音波検査では腎泌尿器系の異常所見は認めなかった。もう1ヵ月後の再々検査にて血清尿酸値1.9mg/dL、FE_{UA}19.0%と低尿酸血症及び尿中尿酸排泄亢進を認めており(表1)、腎性低尿酸血症に診断に至った。合併症である尿路結石症や運動後急性腎障害について説明し、これらの発症を予防するためにNSAIDs内服時の運動回避や、十分な水分摂取等の適切な指導を行い、定期的なフォローアップを提案したが希望されなかった。

表1 症例1の血液・尿検査結果

	初診時	再診時	再々診時
血液検査			
WBC	5,100 / μ L	4,500 / μ L	7,700 / μ L
Hgb	11.8 g/dL	12.8 g/dL	12.5 g/dL
Plt	16.9×10^4 / μ L	17.6×10^4 / μ L	17.7×10^4 / μ L
AST		13 U/L	13 U/L
ALT		7 U/L	8 U/L
LDH		135 U/L	148 U/L
TP	6.7 g/dL	6.8 g/dL	7.3 g/dL
ALB	4.6 g/dL	4.6 g/dL	5.0 g/dL
BUN	11.7 mg/dL	12.4 mg/dL	13.4 mg/dL
Cr	0.51 mg/dL	0.49 mg/dL	0.52 mg/dL
UA	1.9 mg/dL	2.2 mg/dL	1.9 mg/dL
Na	141 mmol/L	139 mmol/L	136 mmol/L
K	4.0 mmol/L	3.9 mmol/L	4.4 mmol/L
Cl	105 mmol/L	104 mmol/L	106 mmol/L
シスタチンC	0.6 mg/L		
尿検査			
尿比重	1.039	1.039	1.039
pH	6.0	5.5	6.5
尿蛋白	20 mg/dL (+)	30 mg/dL (1+)	20 mg/dL (+)
尿潜血	(-)	(-)	(-)
尿蛋白定量比	0.08		
B2MG	203 μ g/L		
FE _{UA}		8.2%	19.0%

【症例2】

患者：1歳1ヵ月，男児。

既往歴：特記すべき事項なし。

家族歴：特記すべき事項なし。

主訴：尿の色調変化。

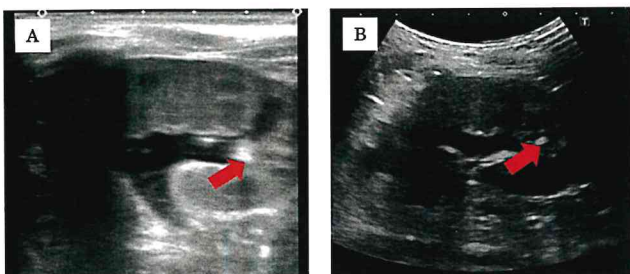
現病歴：1週間前にアデノウイルス感染症の罹患歴あり。おむつ内の排尿がピンク色であることに気づいたため近医を受診し，アデノウイルス感染症による出血性膀胱炎の可能性を指摘され，精査目的に当院を紹介受診となった。

受診時現症：特記すべき異常所見なし。

受診時検査所見：尿検査にて尿潜血3+，赤血球沈査 ≥ 100 /HPFと血尿を認めた。腹部超音波検査にて左腎盂下極に音響陰影を伴う3mm大の高輝度があり，腎結石症が疑われた(図1)。尿中Ca/Cre比1.19と尿中Ca排泄亢進を認めた。血液検査では貧血・腎機能障害・電解質異常は認めず，血清尿酸値2.2mg/dLと低尿酸血症を認めた(表2)。

受診後経過：血尿以外の症状を認めず全身状態良好であったため経過観察とし，1週間後に再評価する方針となった。再検査では尿中Ca/Cre比0.69と尿中Ca排泄は改善した一方で，血清尿酸値2.8mg/dLと低尿酸血症は持続し，FE_{UA}15.7%と尿中尿酸排泄亢進を認めた(表2)。腹部超音波検査にて左腎に音響陰影を伴う5mm大の高輝度を認めており(図1)，腎結石症を伴う腎性低尿酸血症の診断に至った。無症状のため治療介入は行わず経過観察とした。3ヵ月後の腹部超音波検査にて音響陰影を伴う高輝度は消失しており，自然排石されたと考えられた。その後，尿路結石症の再発は認めず経過している。

図1 症例2の腹部超音波検査



A) 初診時の所見。左腎盂内に音響陰影を伴う3mm大の高輝度あり。

B) 再診時の所見。左腎盂内に音響陰影を伴う5mm大の高輝度あり。

【症例3】

患者：14歳，男児。

既往歴：特記すべき事項なし。

家族歴：特記すべき事項なし。

表2 症例2の血液・尿検査結果

	初診時	再診時
血液検査		
WBC	11,900 / μ L	12,600 / μ L
Hgb	11.8 g/dL	12.5 g/dL
Plt	16.9×10^4 / μ L	17.7×10^4 / μ L
AST	47 U/L	40 U/L
ALT	32 U/L	28 U/L
LDH	358 U/L	289 U/L
TP	6.6 g/dL	6.7 g/dL
Alb	3.6 g/dL	3.9 g/dL
BUN	15.6 mg/dL	19.4 mg/dL
Cr	0.21 mg/dL	0.22 mg/dL
UA	2.2 mg/dL	2.8 mg/dL
Na	138 mmol/L	140 mmol/L
K	4.6 mmol/L	4.3 mmol/L
Cl	105 mmol/L	105 mmol/L
Ca	10.2 mg/dL	10.5 mg/dL
IP	4.6 mg/dL	5.5 mg/dL
シスタチンC	1.09 mg/L	
尿検査		
尿比重	1.015	1.019
pH	6.5	5.0
尿蛋白	15 mg/dL (±)	20 mg/dL (±)
尿潜血	(3+)	(-)
赤血球沈査	≥ 100 /HPF	
Ca/Cre比	1.19	0.63
$\beta 2$ MG		137 μ g/L
FE _{UA}		15.7 %

主訴：腹痛，経口摂取不良。

現病歴：体育の授業で800m走を行った後から腹痛が出現し，改善なく持続していたため夕方に救急要請して当院を受診した。発熱を認めたため血液検査と腹部画像検査を行い，炎症反応上昇は軽度であり，画像検査では便貯留以外に発熱及び腹痛の原因を指摘できなかったため，解熱鎮痛剤処方でも帰宅となった。その後も腹痛は持続し，経口摂取低下も出現したため第4病日に当院を再受診となった。

入院時現症：発熱はないが活気が乏しく，前傾姿勢を取っていた。腹部全体に間欠的な自発痛を認める。触診による腹痛の増強はなく，腸管蠕動音に亢進減弱を認めなかった。

入院時検査所見：腹部超音波検査にて，軽度の小腸壁壁厚及び腸管膜リンパ節腫大，両側腎浮腫性肥厚及び腎実質輝度亢進を認めた。血液検査にて血清BUN値24.6mg/dL，血清Cr値1.91mg/dL，血清シスタチンC

値 1.42mg/L, 血清尿酸値 1.7mg/dL と腎機能障害及び低尿酸血症を認めた。尿検査では FE_{UA} 48.9% と尿中尿酸排泄亢進を認めた(表 3)。

入院後経過：腎性低尿酸血症による運動後急性腎障害疑いとして、安静及び補液による治療を開始した。第 6 病日には腹痛が消失し、徐々に経口摂取量も改善を認めた。第 7 病日の血液検査及び尿検査では、血清尿酸値 0.7mg/dL, FE_{UA} 45.7% と低尿酸血症及び尿中尿酸排泄亢進は持続していたが、血清 BUN 値 7.8mg/dL, 血清 Cr 値 1.03mg/dL, 血清シスタチン C 値 1.15mg/L と腎機能障害の改善を認め(表 3)、同日に軽快退院となった。外来にて尿酸クリアランス・Cr クリアランス試験を施行し、血清尿酸値 0.7mg/dL, FE_{UA} 48.2%, 尿酸クリアランス 67mL/分, 尿中尿酸排泄量 1.029mg/kg/時 となり(表 4), 腎性低尿酸血症の診断に至った。再発予防の指導を行い、以降は再発なく経過している。

表 3 症例 3 の血液・尿検査結果

	入院時(第4病日)	第7病日
血液検査		
WBC	8,100 / μ L	6,300 / μ L
Hgb	13.8 g/dL	14.1 g/dL
PLT	20.0 \times 10 ⁴ / μ L	20.4 \times 10 ⁴ / μ L
AST	8 U/L	11 U/L
ALT	9 U/L	10 U/L
ALP	412 U/L	
γ -GTP	14 U/L	13 U/L
AMY	49 U/L	
LDH	205 U/L	172 U/L
CK	84 U/L	
TP	6.9 g/dL	7.0 g/dL
ALB	4.3 g/dL	4.3 g/dL
BUN	24.6 mg/dL	7.8 mg/dL
Cr	1.91 mg/dL	1.03 mg/dL
UA	1.7 mg/dL	0.7 mg/dL
Na	138 mmol/L	140 mmol/L
K	4.6 mmol/L	4.2 mmol/L
Cl	105 mmol/L	104 mmol/L
CRP	0.61 mg/dL	0.19 mg/dL
シスタチンC	1.42 mg/L	1.15 mg/L
尿検査		
尿比重	1.013	1.009
pH	5.5	7.0
尿蛋白	20 mg/dL (\pm)	(-)
尿潜血	(-)	(-)
β 2MG	270 μ g/L	
FE _{UA}	48.9 %	45.7 %

表 4 症例 3 の尿酸クリアランス・Cr クリアランス試験

60分間の全排尿量	174 mL	尿酸クリアランス	67 mL/分
血中尿酸値	0.7 mg/dL	Cr クリアランス	139 mL/分
血中Cr値	0.78 mg/dL	FE _{UA}	48.2 %
尿中尿酸値	12.8 mg/dL	尿中尿酸排泄量	1.029mg/kg/時
尿中Cr値	29.57 mg/dL		
体表面積	1.36 m ²		

【考察】

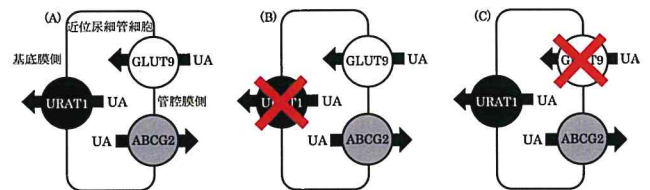
1. 腎性低尿酸血症の疫学と病態

腎性低尿酸血症は当初よりユダヤ人および日本人に多い疾患であることが指摘されており、日本における有病率は成人で 0.2 ~ 0.4%³⁾, 小児では 0.4%⁴⁾とされている。

尿細管における尿酸再吸収トランスポーターの遺伝子異常として、urate transporter 1 (URAT1) をコードする SLC22A12 と、glucose transporter 9 (GLUT9) をコードする SLC2A9 が同定されており、前者は腎性低尿酸血症 1 型、後者は腎性低尿酸血症 2 型に分類される。1 型では尿細管細胞の管腔膜側において、2 型では尿細管細胞の基底膜側において尿酸再吸収が障害されることにより、低尿酸血症および尿中尿酸排泄亢進をきたす⁵⁾(図 2)。

低尿酸血症自体による明らかな臨床症状は認めず、症例 1 のような無症状例が健康診断等で発見される。

図 2 腎臓近位尿細管における生理的な尿酸の輸送機能と、腎性低尿酸血症の病態



(A) 腎臓近位尿細管における生理的な尿酸の輸送機能。尿酸再吸収トランスポーターの URAT1 及び GLUT9 と尿酸排泄トランスポーターの ABCG2 が、尿酸の体内における輸送を担う。
 (B) 腎性低尿酸血症 1 型の病態。URAT1 の機能障害により、低尿酸血症及び尿中尿酸排泄亢進をきたす。
 (C) 腎性低尿酸血症 2 型の病態。GLUT9 の機能障害により、低尿酸血症及び尿中尿酸排泄亢進をきたす。

2. 腎性低尿酸血症の診断

腎性低尿酸血症の診断指針を表 5 に示す。今回の 3 症例ともに継続的な低尿酸血症および尿中尿酸排泄率亢進を認めていたため、腎性低尿酸血症を疑われた。尿酸クリアランス・Cr クリアランス試験(表 6, 7)を施行して診断するが、FE_{UA} は随時尿を用いて算出してもよい⁶⁾。

除外すべき他の低尿酸血症をきたす疾患を表 8 に示す⁶⁾。腎性低尿酸血症と鑑別が必要になる疾患として、尿酸排泄亢進型低尿酸血症をきたす疾患が挙げられ、全ての症例で除外診断を行った上で腎性低尿酸血症の診断に至った。

表5 腎性低尿酸血症の診断指針

必須項目：①および②を継続的に認め、③を満たすこと。

- ① 血清尿酸値(S_{UA}) 2.0mg/dL以下の低尿酸血症を認める*。
- ② 尿中尿酸排泄率(FE_{UA})または尿酸クリアランス(C_{UA})の上昇を認める**。
- ③ 他の低尿酸血症を否定できる。

* S_{UA} 2.1~3.0 mg/dLの場合も、軽度の腎性低尿酸血症の可能性は否定できない。特に、以下の参考項目(1)~(3)のいずれかを認めた場合には、腎性低尿酸血症の可能性を考慮して、必須項目①と②について再検査を行うことが望ましい。

** FE_{UA}およびC_{UA}の正常値はそれぞれ8.3 (6.5~11.1) %および11.0 (7.3~14.7) mL分である。

参考項目

- (1) 腎性低尿酸血症の病因遺伝子(URAT1/SLC22A12遺伝子, GLUT9/SLC2A9遺伝子)の変異を認める。
- (2) 運動後急性腎障害の既往がある***。
- (3) 腎性低尿酸血症の家族歴を認める。

*** 運動後急性腎障害発症時はS_{UA}の低値を認めないことがあるため、発症前や軽快後のS_{UA}を確認する。

表6 尿酸クリアランス・Cr クリアランス試験法

試験3日前~	高プリン食制限・飲酒制限
試験当日・起床後	絶食・飲水コップ2杯
	-30分：飲水300mL
試験当日・外来	0分：30分後排尿
	30分：中間時採血(血清尿酸値, 血清Cr値(S _{Cr})測定)
	60分：60分間の全尿採取(尿量測定, 尿中尿酸値(U _{UA}), 尿中Cr値(U _{Cr})測定)

表7 尿酸クリアランス (C_{UA}), Cr クリアランス (C_{Cr}), FE_{UA}, 尿中尿酸排泄量の計算方法

$$C_{UA} = \frac{[U_{UA} (mg/dL)] \times [60 \text{ 分間尿量 (mL)}]}{[S_{UA} (mg/dL)] \times 60} \times \frac{1.73}{[\text{体表面積 (m}^2\text{)}]} \quad \text{正常値} \quad 11.0 (7.3 \sim 14.7) \text{ mL/分}$$

$$C_{Cr} = \frac{[U_{Cr} (mg/dL)] \times [60 \text{ 分間尿量 (mL)}]}{[S_{Cr} (mg/dL)] \times 60} \times \frac{1.73}{[\text{体表面積 (m}^2\text{)}]} \quad 134 (97 \sim 170) \text{ mL/分}$$

$$FE_{UA} = \frac{[C_{UA}]}{[C_{Cr}]} \times 100 = \frac{[U_{UA}] \times [S_{Cr}]}{[S_{UA}] \times [U_{Cr}]} \times 100 \quad 8.3 (6.5 \sim 11.1) \%$$

※FE_{UA}は一対尿からも算出可能。空腹時に複数回の計測が望ましい。

$$\text{尿中尿酸排泄量} = \frac{[U_{UA} (mg/dL)] \times [60 \text{ 分間尿量 (mL)}]}{100 \times [\text{体重 (kg)}]} \quad 0.496 (0.483 \sim 0.509) \text{ mg/kg/時}$$

表8 低尿酸血症の鑑別疾患

尿酸排泄亢進型	尿酸産生低下型
腎性低尿酸血症	キサンチン尿症(タイプ I, II)
Fanconi症候群	モリブデンコファクター欠乏症
Wilson病	プリンヌクレオシドホスホリラーゼ候群
抗利尿ホルモン分泌不適合症候群	PRPP合成酵素活性低下症
悪性腫瘍	特発性尿酸低下型低尿酸血症
糖尿病	重症肝障害
薬物(ベンズプロマロン, プロベネド等)	薬剤(アロプリノール等)
妊娠	るい瘦(低栄養状態)
難治性下痢	

3. 腎性低尿酸血症の合併症

① 運動後急性腎障害(Exercise-induced acute kidney injury: EIAKI)

腎性低尿酸血症の6~9%程度にEIAKIの合併が認められる^{7,8)}。比較的短時間での高い強度の運動によって誘発され、血清CK値や尿中ミオグロビンを認めない急性腎障害を呈する。初発症状としては嘔気嘔吐が最も多く、次いで腰背部痛、腹痛となる⁹⁾。

EIAKIの発症機序は明らかにはなっていないが、抗酸化作用を有する尿酸が血中で少なくなることにより、高い強度の運動によって産生された活性酸素を処理することができず、血管内皮細胞のシクロオキシゲ

ナーゼが活性化されて、腎動脈が収縮することにより腎血流が低下して腎障害を呈する説が提唱されている^{8,9,10)}。運動によって尿酸産生が亢進し、尿細管内で尿酸結晶が産生されることにより急性尿酸腎症を呈する説も提唱されているが、過去の報告にある腎生検組織では同様の所見を認める例は少なく、EIAKI患者の造影CT検査では腎血管攣縮を示唆する楔形の造影剤残存(patchy renal vasoconstriction)を認めることから、前述の説が発症機序として有力視されている^{9,10)}。

治療は一般的な急性腎前性腎障害と同様に、腎血流増加を目的とした補液を行い、溢水が疑われれば利尿薬を併用する。上記では改善を認めず人工透析が必要となる症例が25~30%で認められる^{9,11,12)}。EIAKIは約25%が再発するため^{9,11)}、予防が重要となる。発症促進因子として無酸素運動や非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)使用などが挙げられるため、予防方法としてNSAIDs使用時の運動回避や、運動前後での水分摂取が挙げられる¹²⁾。

症例3では腹痛の主訴で受診されており、嘔気嘔吐や腰背部痛は認めなかったが、800m走という短時間での高強度な運動後に発症しており、入院1週間前にも同様のエピソードを認めていたことから、EIAKIが疑われた。

② 尿路結石症

腎性低尿酸血症の6~12%程度に尿路結石症を合併する^{7,8)}。腎性低尿酸血症では尿中尿酸排泄が亢進されるため、尿路結石症の成分としては尿酸結石が多いが、シュウ酸カルシウム結石も認められ、その理由として不均一核形成(尿酸結晶を核として、シュウ酸カルシウム結晶の形成が促進される)や塩析効果(尿中に尿酸が高濃度で存在することにより、シュウ酸カルシウムの溶解度が減少して結晶として析出される)が挙げられる¹³⁾。

画像検査としては超音波検査が有用であり、症例2のように結石は音響陰影を伴う高輝度として描出される。腹部単純X線検査はカルシウム含有結石の場合には結石を確認できるが、尿酸結石は放射線透過性であるため注意が必要である。尿検査は尿pHと尿沈渣から結晶成分を推測できるため有用である。尿酸結石の場合、酸性尿(pH<6.0)となることが多い。

症状出現から1か月経過しても自然排石されない場合は、腎機能障害や尿路感染合併を回避するために積極的治療が推奨されており、結石の大きさや部位によって体外衝撃波碎石術、経皮的腎尿管碎石術、経

尿道的尿管碎石術のいずれかが選択される¹⁴⁾。尿酸結石に対しては尿アルカリ化薬による結石溶解療法も有効であるが、完全溶解までには6か月～1年以上の長期間を要する¹⁵⁾。再発予防としては十分な水分摂取及び尿量の確保(成人で2,000～2,500mL/日の水分摂取と2,000mL以上/日の尿量)が推奨され、酸性尿の場合は尿アルカリ化も必要となる^{14, 15)}。

症例2では、尿路結石の成分評価はできていないが、尿pHおよび高Ca尿症からシュウ酸カルシウム含有結石であることが示唆された。また、血尿に関しては特発性高Ca尿症に起因するものも考えられるが、前述の通り腎性低尿酸血症で高Ca尿症も来し得るため、これらを鑑別することは困難と考えられる。本症例では診断基準を満たしたため、腎性低尿酸血症とそれに伴う尿路結石症を想定し、積極的な水分摂取を指導した。以降は尿路結石症の再燃なく経過している。

【結語】

小児における腎性低尿酸血症の3例を経験した。腎性低尿酸血症は基本的に無症状である。しかし、尿路結石症または運動後急性腎障害を合併することがあり、これらの短期予後は良好であるが、繰り返した際の長期予後は明らかになっていない。低尿酸血症を認めた場合は適切な検査によって診断を行い、適切な指導を行って合併症の発症・再発を予防することが重要である。

本論文は症例報告として医の倫理審査委員会に届出済である。

本論文に関連し、開示すべきCOI関係にある企業はなし。

【参考文献】

- 1) Praetorius E, Kirk J. E: Hypouricemia: with evidence for tubular elimination of uric acid. *J Lab Clin Med* 1950;35(6):865-868
- 2) Akaoka I, Nishizawa T, Yano E, et al: Familial hypouricemia due to renal tubular defect of urate transport. *Ann Clin Res* 1975;7(5):318-324
- 3) Wakasugi M, Kazama J. J, Narita I, et al: Association between hypouricemia and reduced kidney function: A cross-sectional population-based

- study in Japan. *Am J Nephrol* 2015;41(2):138-146
- 4) Aoki Y, Sofue T, Kawakami R, et al: Prevalence and factors related to hypouricemia and hyperuricemia in schoolchildren: results of a large-scale cross-sectional population-based study conducted in Japan. *Sci Rep* 2022;12(1):17848
- 5) 市田公美: 遺伝性低尿酸血症. *日腎会誌* 2011;53(2):142-145.
- 6) 日本痛風・核酸代謝学会: 腎性低尿酸血症診療ガイドライン. 第1版, メディカルレビュー社, 大阪, 2017
- 7) 四ノ宮成祥: 腎性低尿酸血症の全国的実態把握. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 2014
- 8) Ichida K, Hosoyamada M, Hisatomi I, et al: Clinical and molecular analysis of patients with renal Hypouricemia in Japan-influence of URAT1 gene on urinary urate excretion. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(1):164-173
- 9) Ohta T, Sakano T, Igarashi T, et al: Exercise-induced acute renal failure associated with renal hypouricemia: results of a questionnaire-based survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(6):1447-1453
- 10) 武輪鈴子, 谷口奈穂, 田中幸代, 他: 腎性低尿酸血症における運動後急性腎不全の発症機序に関する考察. *日兒腎誌* 2009;22(2):147-151
- 11) 石川勲: 運動後の急性腎障害. *日本内科学会雑誌* 2014;103(5):1101-1107
- 12) 石川勲: 運動後急性腎不全 (ALPE). *痛風と核酸代謝* 2010;34(2):145-157
- 13) 山口聡, 八竹直: 尿酸代謝と尿路結石症. *痛風と核酸代謝* 2002;26(1):1-11
- 14) 日本泌尿器学会, 日本泌尿器内視鏡学会, 日本尿路結石症学会: 尿路結石症診療ガイドライン. 第1版, 金原出版, 東京, 2013
- 15) 日本痛風・核酸代謝学会: 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン. 第3版, 診断と治療社, 東京, 2018

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。
- (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状結腸軸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。

2020年 11月 6日改訂

2021年 9月 17日改訂

〈 編集後記 〉

2022年も新型コロナウイルスに振り回された1年でした。より感染力の強いオミクロン株の出現により患者数が再増加し、今までほとんど感染しなかった小児に対しても感染するようになり、全国的に成人・小児とも発熱外来に患者があふれかえるようになってしまいました。その反面世界的にも with コロナの流れとなり、渡航制限の緩和やマスク着用などの感染対策の緩和が進んでいったことも印象的で、新型コロナウイルスに対する接し方も徐々に変化していきました。

このような中、和泉市立総合医療センター雑誌に今年も中央検査科、中央放射線科、看護部、薬剤師、医局の多職種から投稿をいただきありがとうございました。またお忙しい中査読をしてくださった先生方も大変お世話になりました。今後も本雑誌が発展していけるように尽力して参りますので今後ともよろしくお願いいたします。

学術委員 雑誌編集長：澤田智

和泉市立総合医療センター雑誌

第33号

令和5年3月25日 印刷

令和5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