

Journal of
Izumi City General
Hospital

和泉市立総合医療センター雑誌

第34巻
2023

和泉市立総合医療センター雑誌

2023. VOL.34

目 次

巻 頭 言	2025年問題、2035年問題、2045年問題	病院長 松下 晴彦	1
原 著	自発報告データベースを用いたベバシズマブにおける 蛋白尿発現の薬物相互作用の検討	薬剤部 小竹 優希 他	2
	急性胆嚢炎に対する合併症回避手術としての 腹腔鏡下胆嚢全摘術の有用性について	消化器外科 田中 章博 他	8
症 例	心エコー図検査にて可動性左室内腫瘍を認め 早期外科的介入を行った2症例	循環器内科 坂上 太紀 他	12
	整復時の回腸への造影効果不良から診断した Meckel 憩室を 病的先進部とする回腸回腸結腸型腸重積症の1例	小児科 末澤 理玖 他	17
	A群溶連菌による骨盤腹膜炎で発症した 劇症型溶連菌感染症の1例	婦人科 瀬川 美雪 他	22
	外来心臓リハビリテーションの継続で 心肺運動負荷試験での運動時周期性呼吸の改善を 認めた心不全の1症例	リハビリテーション科 當尊 哲也 他	27
投 稿 規 定			33
編 集 後 記			34

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

2025年問題、2035年問題、2045年問題

病院長 松下 晴彦

皆さん ChatGPT はご存じかと思います。こちらは OpenAI 社が2022年11月に公開したテキスト生成 AI です。その実力は相当なもので ChatGPT-4 が日本の医師国家試験合格レベルであるとか米国司法試験合格レベルであるとか言われています。では Stable Diffusion をご存じでしょうか。こちらは Stability AI 社が2022年8月に公開した画像生成 AI です。この機能は公開当時から素晴らしいのですが、多くの画像を生成するのに少し時間がかかるのが難点でした。しかしその欠点もすでに解消されつつあり、短時間でプロが作成するようなイラストを簡単にいくらかでも生成することが可能となりました。10年後に振り返ると2022年、2023年は生成 AI におけるエポックメイキングな年となっているのかもしれません。

さて、この生成 AI はタイトルの2025年、2035年問題とはあまり関連がなく2045年問題と深く関わっています。2025年問題は、国民の約3人に1人が65歳以上、約5人に1人が75歳以上となる問題です。引き続き団塊の世代が85歳以上となるのが2035年問題であり、介護・医療人材の不足や経済の縮小、企業への影響などの社会課題の総称です。つまり若い世代が減少すると同時に高齢化が進むため世の中が回らなくなる現象であるとも言えます。ここではロボット工学の進歩には触れていません。現時点で単純作業は今後10～20年の間に代替されていくと予測されており医師や美容師、学校教員は代替されにくいとされています。おそらく看護師や介護士の仕事も同様でしょう。この1年の人工知能の進歩を考えると頭脳的には十分可能かもしれませんが、ロボット工学の飛躍的な進歩がない限り2035年では医師、看護師、介護士のような医療福祉分野での代替は難しいと考えます。となると医療機関、介護機関の生き残りはいかにして人材を集めるかにかかってきます。すでに容易に人材を集められる時代は終わっています。よい人材を集めるためのあらゆる工夫をすぐに始める必要があります。

では2045年問題とは何でしょうか。ここでの2045年問題はシンギュラリティ2045年問題のことであり、シンギュラリティとは、日本語では「技術的特異点」と訳される言葉です。AI（人工知能）をはじめとする技術が「人間よりも賢い知能を生み出せるようになる時点」を指します。アメリカの数学者ヴァーナー・ヴィンジ氏によって広められました。イギリスの物理学者であるスティーブン・ホーキング氏は、「完全な人工知能の開発は、人類の終焉を意味するかもしれない」と、シンギュラリティの到来に危機感を示す発言を残しています。ホーキング氏の指摘するように人類の終焉かもしれないし、反対にパラダイスの到来かもしれません。知能的なレベルだけであれば人を超えているので、人が介在する意味は全くなじでなくリスク要因となります。このように考えると無くなる職業があるのではなく、ほとんどの職業が無くなるのです。医師、看護師、介護士も例外ではなく、ロボット工学が進歩していれば無くなる職業であり、そうでなければAIの指示の通りに動く存在として残るのかもしれません。

しかしあまり先のことを考えても現実的な病院運営はできません。人材を確保できないために病院規模を小さくすることは、和泉市の基幹病院である和泉市立総合医療センターには許されません。当センターは2024年4月から大阪府の難病診療連携拠点病院の指定を受けました。これからはがん医療、呼吸器医療とともに難病医療にも力を注いでまいります。当然よい人材の確保には全力で取り組んでまいります。

自発報告データベースを用いた ベバシズマブにおける蛋白尿発現の薬物相互作用の検討

小竹優希, 向井淳治, 坂本竜平, 堀口涼子, 奥田広志

和泉市立総合医療センター 薬剤部

【要旨】

添付文書は臨床試験の情報を基に作成されており実臨床との差異が考えられる。そこでベバシズマブ (Bev) との併用時に蛋白尿発現リスクのある薬剤を探索することを目的に、有害事象自発報告データベース JADER を解析対象として、加法モデルと乗法モデルを用いて解析を行った。両モデルのいずれかで Bev との併用により蛋白尿発現に正の相互作用を示し統計的に有意差の認められた薬剤は、アムロジピン、タクロリムス、アテゾリズマブ、Atezo+nab-PTX+CBDCAであった。これらの相互作用は添付文書に記載はなく、蛋白尿発現のモニタリングの一助となる一方で、シグナルの妥当性についての検証が必要である。

【キーワード】

ベバシズマブ, 蛋白尿, 薬物相互作用, 加法モデル, 乗法モデル

【はじめに】

ベバシズマブ (bevacizumab; Bev) は血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor; VEGF) に対するヒト化モノクローナル抗体であり、VEGF に特異的に結合することによって悪性腫瘍の血管新生を阻害する¹⁻³⁾。

Bev の代表的な有害事象に高血圧や蛋白尿がある。これらの有害事象は高頻度に発現し、放置すればいずれ重度の腎障害を引き起こす可能性があるため¹⁻³⁾、定期的血圧測定と尿検査を行うことが大切である。

VEGF 阻害によって誘発される蛋白尿には複数の経路が起因している。VEGF は、糸球体毛細血管内皮細胞上の VEGF 受容体2を活性化する機能を有するポドサイトによって構成的に産生され、その阻害は内皮細胞間小孔およびポドサイトの消失、内皮細胞の増殖低下を引き起こし、内皮症と膜増殖性変化を特徴とする亜急性糸球体血栓性微小血管症を発現する⁴⁾。高血圧は VEGF 阻害によって引き起こされ、糸球体内圧の上昇と

蛋白濾過をもたらすが、コンディショナルノックアウトマウスを用いた研究では、糸球体障害が高血圧に先行して発現することから、血圧上昇と血栓性微小血管症の関係については不明とされている⁵⁾。

Bev は種々のがん種に適応があり、様々な症例で使用されているため、他の蛋白尿発現リスクのある薬剤の併用により、薬物相互作用によるリスクの増加が危惧される。しかし、Bev の医療用医薬品添付文書 (以下、添付文書) には抗凝固剤による出血リスクの増強以外の薬物相互作用に関する情報は記載されていない⁶⁾。

添付文書の情報の基となる臨床試験は厳格な適格基準のもと、限られた患者集団を対象に実施されるため、併用される薬剤にも限りがあり、実臨床での発現リスクとは差異が生じていることが考えられる。

そこで本研究では、我が国の有害事象自発報告データベース (Japanese Adverse Drug Event Report database: JADER) を用いて、Bev との薬物相互作用により蛋白尿発現リスクのある薬剤について検討を行った。

【対象】

1. データソース

本研究は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA) の Web サイト (<https://www.pmda.go.jp/>) で、2023年8月に公開された JADER から入手したデータを用いた。

2. 解析対象薬剤・有害事象

解析対象の薬剤は、Bev および Bev との併用薬剤および汎用されるレジメン (腫瘍用薬3剤以上の併用) とした。レジメンは、表1に示した「がん化学療法レジメン管理マニュアル」⁷⁾に記載されている Bev を含む併用療法のレジメンを解析対象とした。

表1. ペバシズマブとの併用療法を検討した主なレジメン(腫瘍用薬3剤以上の併用)

医薬品名	略号
• ペメトレキセド+カルボプラチン+ペバシズマブ	PEM+CBDCA+Bev
• アテゾリズマブ+ペバシズマブ+パクリタキセル(アルブミン懸濁型)+カルボプラチン	Atezo+Bev+nab-PAX+CBDCA
• カペシタビン+オキサリプラチン+ペバシズマブ	CapeOX±Bev
• イリノテカン+オキサリプラチン+フルオロウラシル+ペバシズマブ	FOLFOXIRI±Bev
• パクリタキセル+カルボプラチン+ペバシズマブ	TC+Bev

演 敏弘(監修): がん化学療法レジメン管理マニュアル 第4版; 2023, 医学書院, 東京 から

また, JADERに登録されている薬剤は, 有害事象への関与の位置づけに応じ「被疑薬」, 「相互作用」, 「併用薬」の3種類のカテゴリーに分類されているが, 本研究では, 有害事象への関与が低いと考えられる「併用薬」を除いた, 「被疑薬」および「相互作用」として登録されている薬剤を解析対象とした。

また, 本研究における「併用薬剤」とは, 同じ識別番号(症例)で登録されている薬剤とした。

解析対象とした有害事象は, 表2に示した医薬品規制用語集(Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA(Ver26.0))のMedDRA標準検索式(Standardised MedDRA Queries: SMQ)で狭域検索を行った場合の「蛋白尿」を構成する基本用語(Preferred Term: PT)を対象とした(以下, 蛋白尿)。

表2. 「蛋白尿」を定義するMedDRA標準検索式(SMQ)の狭域検索を構成する基本語(PT)

アルブミン・グロブリン比増加 (Albumin globulin ratio increased)
アルブミン尿 (Albuminuria)
グロブリン尿 (Globulinuria)
ベンスジョーンズ蛋白尿 (Bence Jones proteinuria)
ミオグロビン尿 (Myoglobinuria)
尿中β2ミクログロブリン増加 (Beta 2 microglobulin urine increased)
尿中アルブミン陽性 (Albumin urine present)
尿中アルブミン/クレアチニン比増加 (Urine albumin/creatinine ratio increased)
尿中ベンスジョーンズ蛋白陽性 (Bence Jones protein urine present)
尿中蛋白陽性 (Protein urine present)
尿中蛋白/クレアチニン比増加 (Urine protein/creatinine ratio increased)
尿中蛋白/クレアチニン比異常 (Urine protein/creatinine ratio abnormal)
尿蛋白 (Protein urine)
微量アルブミン尿 (Microalbuminuria)
蛋白尿 (Proteinuria)
起立性蛋白尿症 (Orthostatic proteinuria)

【方法】

1. 一般化線形モデルを用いた薬物相互作用の解析

薬物相互作用の検討は, Thakrarらが提案した加法相互作用モデル(Additive Interaction model: 以下, 加法モデル)および乗法相互作用モデル(Multiplicative Interaction model: 以下, 乗法モデル)を用いた⁸⁾。

2. 加法モデル

加法的仮定のもとにおいて薬剤Aに関連する相対リスクが, 薬剤Bが存在しない場合と薬剤Bが存在する場合が同じ場合は, 相互作用は確立されないため, 次式で表すことができる。

$$risk_{(A,not\ B)} - risk_{(not\ A,not\ B)} = risk_{(A,B)} - risk_{(not\ A,B)}$$

$risk_{(A,B)}$ は, 2つの薬剤AおよびBを同時に投与した場合に関連する有害事象のリスク(特定の有害事象を発現する割合)を表すものとする。 $risk_{(A,not\ B)}$ は薬剤Aのみに関連するリスク, $risk_{(not\ A,B)}$ は薬剤Bのみに関連するリスク, および $risk_{(not\ A,not\ B)}$ は薬剤AとBの両方が存在しない場合のリスクを示している。

この等式は, 次のことを意味している。

$$RD_{AB} = RD_A + RD_B$$

RD はリスク差を表している。すなわち, 併用に関連する相対リスクは, 他方が存在しない場合の各曝露に関連する相対リスクの合計と同じである。

例えば, $RD_{AB} = risk_{(A,B)} - risk_{(not\ A,not\ B)}$ は, 2つの薬剤を併用した場合の相対リスクであり, RD_A と RD_B についても同様である。

加法モデルの相互作用(リスク差)は, 図1に示す2×2の分割表から以下の式で計算される。薬剤A, 薬剤Bの存在の有, 無をそれぞれ1, 0で表すと,

加法モデル(リスク差)

$$= RD_{11} - (RD_{10} + RD_{01})$$

$$= (p_{11} - p_{10}) - \{(p_{10} - p_{00}) + (p_{01} - p_{00})\}$$

$$= p_{11} - p_{10} - p_{01} + p_{00}$$

と示すことができる。

また、加法モデルの相互作用は、二項分布線形回帰モデル（発現率を直線線形モデル化）が対応し、下記の回帰式の交互作用項の傾き（ α_3 ）として示される。

$$P(\text{Event} = 1 | X = x, Y = y) = \alpha_0 + \alpha_1 x + \alpha_2 y + \alpha_3 xy + \varepsilon$$

$$\alpha_3 = p_{11} - p_{10} - p_{01} + p_{00}$$

α_3 が正の値をとる時、蛋白尿の発現に関して正の相互作用が、 α_3 が負の値をとる時、負の相互作用がありとした。

		因子 X	
		X=0(無)	X=1(有)
因子 Y	Y=0(無)	p_{00}	p_{10}
	Y=1(有)	p_{01}	p_{11}

図1 加法モデルと乗法モデルの計算のための2×2の分割表。

p_{XY} : XYの条件下でイベントが起きる確率。例えば p_{11} は表2の「X=1, Y=1」で示した確率を表す。本研究では薬剤Xはペバシズマブ、薬剤Yはペバシズマブの併用薬剤である。

3. 乗法モデル

乗法モデルにおいて相互作用がない場合、薬剤Aに関連する相対リスクは、薬剤Bが存在しない場合も同じである。

$$risk_{(A, not B)} / risk_{(not A, not B)} = risk_{(A, B)} / risk_{(not A, B)}$$

この等式は、次のことを意味する

$$RR_{AB} = RR_A \times RR_B$$

RR はリスク比を表している。乗法モデルの相互作用（リスク比）は図1に示す2×2の分割表から以下の式で計算される。薬剤A、薬剤Bの存在の有、無をそれぞれ1, 0で表すと、

$$\begin{aligned} \text{乗法モデル (リスク比)} &= \frac{RR_{11}}{RR_{10} \times RR_{01}} \\ &= \frac{\frac{p_{11}}{p_{00}}}{\frac{p_{10}}{p_{00}} \times \frac{p_{01}}{p_{00}}} = \frac{p_{11} \times p_{00}}{p_{10} \times p_{01}} \end{aligned}$$

と示すことができる。

また、乗法モデルの相互作用は、対数線形回帰モデル（発現確率をリスク比でモデル化）が対応し、下記の回帰式の交互作用項の傾き（ β_3 ）の指数関数として示される。

$$\log \{P(\text{Event} = 1 | X = x, Y = y)\} = \beta_0 + \beta_1 x + \beta_2 y + \beta_3 xy + \varepsilon$$

$$e^{\beta_3} = \frac{RR_{11}}{RR_{10} \times RR_{01}}$$

e^{β_3} が1より大きい時は、蛋白尿の発現に関して正の相互作用が、 e^{β_3} が1より小さい時は、負の相互作用がありとした。

4. 統計解析とシグナルの検出

解析では、蛋白尿発現の報告症例を目的変数、BevおよびBevの併用薬剤（又はレジメン）の使用症例、さらにこれらの交互作用の項を説明変数とし、手法を一般化線形モデルにあてはめ、観測された比率が二項分布に従うという仮説のもと、加法モデルの恒等リンク関数および乗法モデルの対数リンク関数を使用した。統計解析ソフトはJMP®Pro17.0.0 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いた。

本研究では、Bevとの併用により蛋白尿の発現件数が3件以上で、蛋白尿の発現に関して正の相互作用があり、有意水準が5%未満の場合を相互作用のシグナルありとした。

5. 倫理規定

本研究は、既に学術的な価値が定まり、研究用として広く利用され、かつ一般に入手可能な試料・情報を用いてデータベース化及び公表されているJADERのデータを用いている。

【結果】

JADERの総登録識別番号（登録総症例数）は852,537例で、調査対象とした蛋白尿（SMQ）の報告症例数は1,874例、蛋白尿（SMQ）の被疑薬または相互作用として報告されていた医薬品は372種類（のべ報告件数：2,947件）であった。

蛋白尿（SMQ）の報告件数の多かった薬剤はBevの659例で、次にアテゾリズマブの283件、ラムシルマブ137件、レンバチニブ121件、カボザンチニブ103件などであった。

薬効別では、がん分子標的薬の抗体製剤が823件、低分子型が473件、免疫チェックポイント阻害薬は366件、化学療法薬が287件と腫瘍用薬がのべ報告件数の約7割を占めた。また、カルシニューリン阻害薬は62件、抗リウマチ薬は52件、非ステロイド性抗炎症薬は41件などであった。

表3にBevとの併用で蛋白尿が3件以上の発現した薬剤の件数と割合を薬剤別に示した。例えば、表中の「X=1, Y=1」は、Bev (X) と薬剤 (Y) が併用された場合の蛋白尿の報告割合（図1の p_{11} ）を分数で表しており、分子は蛋白尿の件数、分母は全有害事象の件数を示している。

Bevとの併用で蛋白尿の報告件数の多かった薬剤は、アテゾリズマブの276件、次にパクリタキセルの60件、カルボプラチンの29件で、レジメンではAtezo+nab-PTX+CBDCAの296件、TCの67件であった。表4に、加法モデル(リスク差)と乗法モデル(リスク比)における相互作用の検討結果を示した。

表3. ペバシズマブと併用薬剤に関する蛋白尿の発現件数と割合

X: ペバシズマブ		X=1, Y=1	X=1, Y=0	X=0, Y=1	X=0, Y=0
Y	アムロジピンベシル酸塩	4 / 24	655 / 16282	6 / 4206	1209 / 832025
	レボホリナートカルシウム	4 / 1461	655 / 14845	7 / 3571	1208 / 832660
	タクロリムス水和物	3 / 7	656 / 16299	31 / 15529	1184 / 820702
	テモゾロミド	8 / 133	651 / 16173	3 / 1198	1212 / 835033
	カベシタピン	16 / 1218	643 / 15088	3 / 3666	1212 / 832565
	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤	4 / 443	655 / 15863	2 / 7983	1213 / 828248
	フルオロウラシル	8 / 1852	651 / 14454	20 / 8462	1195 / 827769
	ペメトレキセドナトリウム水和物	11 / 612	648 / 15694	0 / 3337	1215 / 832894
	ドキソルビシン塩酸塩	3 / 92	656 / 16214	0 / 6498	1215 / 829733
	イリノテカン塩酸塩水和物	8 / 1117	651 / 15189	21 / 6216	1194 / 830015
	ドセタキセル水和物	3 / 145	656 / 16161	2 / 6412	1213 / 829819
	パクリタキセル	60 / 1847	599 / 14459	14 / 7054	1201 / 829177
	アテゾリズマブ (遺伝子組換え)	276 / 3144	383 / 13162	7 / 2981	1208 / 833250
	エルロチニブ塩酸塩	19 / 286	640 / 16020	9 / 2935	1206 / 833296
	オキサリプラチン	10 / 2198	649 / 14108	3 / 8118	1212 / 828113
	カルボプラチン	29 / 1376	630 / 14930	3 / 8926	1212 / 827305
	シスプラチン	4 / 303	655 / 16003	4 / 11169	1211 / 825062
	ラムシルマブ (遺伝子組換え)	7 / 47	652 / 16259	130 / 3566	1085 / 832665
	PEM+CBDCA	33 / 1691	626 / 14615	3 / 11115	1212 / 825116
	Atezo+nab-PTX+CBDCA	296 / 4073	363 / 12233	12 / 13284	1203 / 822947
	CapeOX	25 / 2903	634 / 13403	4 / 11055	1211 / 825176
	FOLFOXIRI	17 / 3138	642 / 13170	24 / 18024	1191 / 818207
	TC	67 / 2259	592 / 14047	16 / 13074	1199 / 823157

数値はXYの条件下(1:医薬品が存在する, 0:医薬品が存在しない)でのそれぞれの有害事象の件数。(分子は蛋白尿の報告件数, 分母は全有害事象の報告件数)

表4. 一般線形化モデルにあてはめた加法モデルと乗法モデルによる相互作用の評価

ペバシズマブとの併用薬剤	加法モデル			乗法モデル		
	リスク差	95%CI [下限, 上限]	p 値	リスク比	95%CI [下限, 上限]	p 値
※ アムロジピンベシル酸塩	0.126	-0.023, 0.276	0.097	4.220	1.266, 14.057	0.019
レボホリナートカルシウム	-0.042	-0.046, -0.037	<0.001	0.046	0.013, 0.157	<0.001
※ タクロリムス水和物	0.388	0.021, 0.754	0.038	7.695	3.037, 19.492	<0.001
テモゾロミド	0.019	-0.022, 0.059	0.363	0.866	0.232, 3.236	0.831
カベシタピン	-0.029	-0.036, -0.022	<0.001	0.548	0.159, 1.885	0.340
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤	-0.031	-0.040, -0.022	<0.001	1.278	0.234, 6.977	0.777
フルオロウラシル	-0.042	-0.046, -0.037	<0.001	0.059	0.026, 0.134	<0.001
ペメトレキセドナトリウム水和物	-0.022		NA			NA
ドキソルビシン塩酸塩	-0.006		NA			NA
イリノテカン塩酸塩水和物	-0.038	-0.044, -0.032	<0.001	0.071	0.031, 0.161	<0.001
ドセタキセル水和物	-0.019	-0.042, 0.005	0.116	2.389	0.401, 14.223	0.339
パクリタキセル	-0.009	-0.018, -0.001	0.034	0.572	0.318, 1.030	0.063
※ アテゾリズマブ(遺伝子組換え)	0.058	0.047, 0.068	<0.001	1.863	0.874, 3.971	0.107
エルロチニブ塩酸塩	0.025	-0.004, 0.054	0.094	0.785	0.356, 1.728	0.548
オキサリプラチン	-0.040	-0.045, -0.036	<0.001	0.392	0.108, 1.427	0.155
カルボプラチン	-0.020	-0.028, -0.012	<0.001	2.177	0.662, 7.164	0.201
シスプラチン	-0.027	-0.040, -0.013	<0.001	1.322	0.331, 5.277	0.693
ラムシルマブ(遺伝子組換え)	0.074	-0.028, 0.176	0.157	0.133	0.065, 0.270	<0.001
PEM+CBDCA	-0.022	-0.029, -0.015	<0.001	2.480	0.758, 8.107	0.133
※ Atezo+nab-PTX+CBDCA	0.044	0.035, 0.052	<0.001	3.963	2.202, 7.133	<0.001
CapeOX	-0.038	-0.043, -0.033	<0.001	0.738	0.256, 2.129	0.575
FOLFOXIRI	-0.043	-0.048, -0.039	<0.001	0.121	0.065, 0.228	<0.001
TC	-0.012	-0.020, -0.004	0.002	0.838	0.482, 1.455	0.529

※: リスク差またはリスク比のいずれかで正の相互作用のシグナルが示された医薬品, NA: セルに0が含まれるために値は推定されない

加法モデルにおいて、正の相互作用を示し、統計的有意差の認められた薬剤は、タクロリムス、アテゾリズマブ、Atezo+nab-PTX+CBDCAの2つの医薬品、1つのレジメンであった。

乗法モデルにおいて正の相互作用を示し、統計的有意差の認められた薬剤は、アムロジピン、タクロリムス、Atezo+nab-PTX+CBDCAの2つの医薬品、1つのレジメンであった。

【考察】

本研究の結果、加法モデル又は乗法モデルのいずれかでBevとの併用により蛋白尿発現のシグナルが検出された薬剤は、アムロジピン、タクロリムス、アテゾリズマブ、Atezo+nab-PTX+CBDCAであり、これらの薬物相互作用は、添付文書に記載されていない情報であった。

タクロリムスやカルボプラチン、アテゾリズマブなどは、単剤で投与後、薬剤性腎障害として糸球体障害や尿細管間質障害を発症することが報告されており⁹⁻¹³⁾、Bevとこれらの併用薬剤による蛋白尿の発現は、腎の障害部位における薬力学的な相互作用であると考えられた。

また、Bevとアテゾリズマブの併用時の乗法モデルのリスク比は1.863 (95% CI: 0.874-3.971, $p=0.107$) であるが、Atezo+nab-PTX+CBDCAの併用療法では3.963 (95% CI: 2.202-7.133, $p<0.001$) に増加し、蛋白尿発現リスクのある併用薬剤が増えるほど相互作用による発現リスクも増加することが明らかになった。

これまでのBevと併用薬剤による蛋白尿発現に関する研究では、併用薬剤の種類によってリスクが異なることは報告されているが^{1,14)}、本研究では、単剤の併用より多剤のリスクのある併用剤数が増えるほど蛋白尿の発現リスクが増加することが明らかとなった。この結果は、進行がん患者における薬物相互作用を検討した研究での、併用剤数が多くなるほど臨床的に重大なリスクが大きくなるため、ポリファーマシに一層の注意が必要であるという報告と一致している¹⁵⁾。

腎障害のために有効な薬物治療が妨げられ、薬剤の減量や中断を余儀なくされることのないよう、蛋白尿発現リスクのある薬剤の管理は重要であり、特に多剤併用時は有害事象の頻度と重症度が高くなることを十分留意しなければならない。そのためには本研究のような臨床情報に基づくデータベースを用いた未知の相互作用の探索的研究は重要であると考えられる。

本研究の限界として、JADERの情報源は、主として

企業からの個別症例報告、研究報告症例および医療機関からの直接報告といった自発報告である。自発報告を用いて検討を行う場合、副作用と認識された事象の一部しか報告されないこと、発現割合を算出する「分母」は存在しないこと、市販後に収集される情報には過小報告をはじめ、診断・治療の進歩やメディアの影響等による報告バイアスが含まれることなど、自発報告の限界を考慮して判断しなければならない¹⁶⁻¹⁸⁾。

従って、本研究で得られた知見は、Bevを用いた治療に際し、蛋白尿発現のモニタリングの一助となる一方で、それぞれの相互作用について因果性の評価が必要である。

本研究で、Bevの有害事象である蛋白尿の発現には薬物相互作用を示す薬剤があり、併用薬が増えるほどリスク比が増加することが明らかになった。そのため、Bevによる治療ではリスクの低い薬剤の併用を選択するなどの注意が必要であると考えられる。しかしながら、これらの相互作用の情報は、Bevの添付文書⁵⁾には記載されていないため、今後、実臨床において検出されたシグナルの妥当性を検証することが重要である。

また、Bevによる蛋白尿の発現リスクには併用薬剤の種類や数だけでなく、Bevの投与量やがん種が関連していることも報告されているが¹⁾、本研究ではこれらの検討は行っておらず、今後これらのリスク因子を含めたシグナルの検討が必要である。

【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) Zhao T, Wang X, Xu T, et al: Bevacizumab significantly increases the risks of hypertension and proteinuria in cancer patients: A systematic review and comprehensive meta-analysis. *Onco-target* 2017;8:51492-51506
- 2) Zhu X, Wu S, Dahut WL, et al: Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney* 2007;49:186-193
- 3) Wu S, Kim C, Baer L, et al: Bevacizumab increases risk for severe proteinuria in cancer patients. *Am Soc Nephrol* 2010;21:1381-1389
- 4) Izzedine H, Massard C, Spano JP, et al: VEGF

- signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer* 2010;46:439-448
- 5) Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al: VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *New Engl J Med* 2008; 358: 1129-1136
- 6) 中外製薬：アバスタチン®点滴静注用. 医療用医薬品添付文書 2022 年 6 月改定
- 7) 濱 敏弘監修：がん化学療法レジメン管理マニュアル. 第 4 版, 医学書院, 東京, 2023, p1-748
- 8) Thakrar BT, Grundschober SB, Doessegge L: Detecting signals of drug-drug interactions in a spontaneous reports database. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:489-495
- 9) 坂井宜彦, 和田隆志：特集：薬剤性腎障害 免疫抑制薬による腎障害. *日腎会誌* 2016;58:1073-1078
- 10) 小松康宏, 石井太祐：特集：薬剤性腎障害 抗がん薬による腎障害. *日腎会誌* 2016;58:1064-1068
- 11) 松原 雄, 柳田素子：特集 腎疾患領域における薬剤管理今注目されるポイント 抗がん薬と急性腎障害. *日内会誌* 2018;107:865-871
- 12) Horino T, Eguchi T, Inotani S, et al: Overlap of Thrombotic Microangiopathy and Mesangial Proliferative Glomerulonephritis Caused by Combination Therapy with Atezolizumab and Bevacizumab. *Intern Med* 2023;62: 91-94
- 13) Ando Y, Kawaoka T, Kosaka M, et al: Risk Factors for Early Onset of Proteinuria in Patients Receiving Atezolizumab Plus Bevacizumab for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2022;29:251-261
- 14) Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al: Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23: 792-799
- 15) Hoemme A, Barth H, Haschke M, et al: Prognostic impact of polypharmacy and drug interactions in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019;83:763-774
- 16) 石澤啓介：データ駆動型薬理学・臨床薬理学研究 有害事象自発報告データベースを活用した抗がん剤副作用に対する予防法の探索. *臨床薬理* 2021; 52:47-49
- 17) 須々田寛, 高橋行雄：PMDA の自発報告データベースの新たな活用と今後の課題 重篤な薬疹を引き起こす薬剤相互作用の探索. *薬剤疫学* 2014;19:39-49
- 18) 前出 玲：医薬品安全性監視の観点から JADER について考える. *薬剤疫学* 2014;19:51-55

急性胆嚢炎に対する合併症回避手術としての 腹腔鏡下胆嚢亜全摘術の有用性について

消化器外科

田中章博, 森拓哉, 岡田拓真, 田中肖吾, 玉森豊,
文元雄一, 雪本清隆, 澤田隆吾, 阪本一次, 辻仲利政

【要旨】

近年急性胆嚢炎に対して腹腔鏡下あるいは開腹移行胆嚢摘出術にかわり, 合併症回避手術として腹腔鏡下胆嚢亜全摘術を施行する症例が増えている. 当院での腹腔鏡下胆嚢亜全摘症例(29例)について検討したところ, 亜全摘群は全摘群(81例)に比べ有意に発症から手術までの日数が長く($p=0.005$), 術前CRP高値($p<0.001$), 手術時間延長($p<0.001$), 合併症発症率増加($p=0.011$), 在院日数延長($p<0.001$)を認めた. またCRP 10.9mg/dl以上が亜全摘となる独立したリスク因子であった. 亜全摘後の断端処理については自動縫合器による閉鎖7例, reconstituting(遺残胆嚢壁縫合閉鎖)19例, fenestrating(胆嚢管開口部縫縮)3例であった. 開腹移行は1例, 総胆管損傷は認めなかった. 術後胆汁漏漏は7例に認めた. 術後胆汁漏のリスクはあるものの, 総胆管損傷という重大な合併症回避に亜全摘は有用であり, 炎症高値症例などでは術中所見により早期に亜全摘へ切り替えることも念頭に置く必要があると考えられた.

【キーワード】

急性胆嚢炎, 腹腔鏡下胆嚢亜全摘術, 回避手術

【はじめに】

急性胆嚢炎に対する治療として早期の腹腔鏡下手術は標準的となってきたが, 炎症の程度によっては高い技術が要求され, 難渋することもしばしば経験する. Tokyo guideline2018(以下TG18)では腹腔鏡下胆嚢摘出困難症例に対して回避手術が提示されており, その手段として胆嚢の大部分を切除したり, 可及的に胆嚢壁を切除する, 胆嚢亜全摘が有用であるという報告も増えてきている^{1,2)}. 今回我々は当院で施行した腹腔鏡下胆嚢亜全摘症例について検討を行った.

【対象および方法】

1, 対象患者

当科で2020年1月から2023年3月に緊急で施行した腹腔鏡下での急性胆嚢炎症例110例を対象とした. 通常の胆嚢摘出を施行した全摘群は81例(74%), 亜全摘群は29例(26%)であった.

2, 患者背景の評価

全摘群と亜全摘群間の患者背景を以下の項目で評価した. 性別, 年齢, 体重, BMI, Charlson Comorbidity Index(以下CCI)(6未満/5以上/6以上), American Society of Anesthesiologists physical status(以下ASA)(1+,2/3以上), 腹部手術歴, 抗凝固薬の内服歴の有無, 発症から手術までの日数(2日以下/3日以上), 術前WBC値, 術前CRP値, TG18重症度分類Grade(Grade1/Grade2+, 3).

3, 手術短期成績の評価

全摘群, 亜全摘群間の手術短期成績について比較検討した. 検討項目を, 開腹移行の割合, 手術時間, 出血量, 術後合併症の有無, 在院日数とし, 亜全摘群29例については, 2020年から2021年までの前期13例(45%)と, 2022年から2023年までの後期16例(55%)に分け, 手術時間, 出血量, 合併症の有無についての評価も行った. 合併症有に関しては, Clavien-Dindo分類(以下CD分類)Ⅲ以上のものとした.

4, 亜全摘術となるリスク因子の評価

亜全摘術となるリスク因子について, 年齢(75歳未満/75歳以上), 性別, 腹部手術歴の有無, CCI(5以下/6以上), ASA(1+,2/3), TG18重症度分類(Grade1/Grade2+3), 発症からの日数(2日以下/3日以上), 術前WBC値(18000/ μ l未満/18000/ μ l以上), 術前CRP値(10.9mg/dl未満/10.9mg/dl以上)でに関して単変量解析・多変量解析を行った. CRPのカットオフ値はROC曲線を用いて算出した.(曲線下面積は0.681(図1))

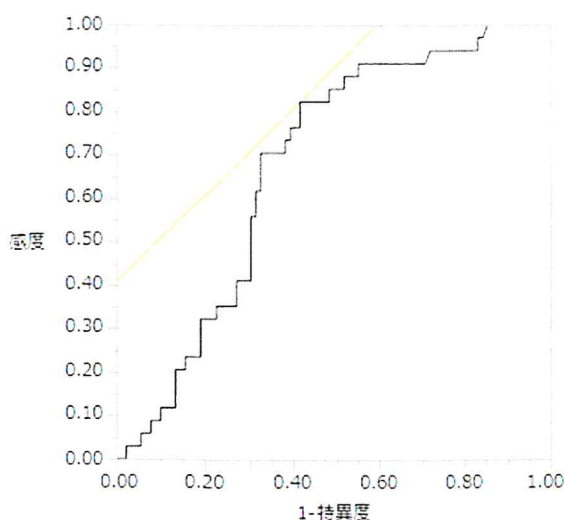


図1 ROC 曲線 (Area Under Curve=0.681)

5. 統計検定法

統計学的有意差検定には χ^2 検定およびMann-Whitney U検定を用い、単変量・多変量解析はロジスティック回帰分析COXの比例ハザードモデルを用いた。p<0.05を有意差ありと判定した。

n=110	全摘群(n=81)	亜全摘群(n=29)	p値
性別	男 / 女	18 / 11	0.621
年齢(歳)	71 [59-81]	74 [65-79]	0.592
体重(kg)	60.0 [50.4-70.6]	60.6 [52.9-69.6]	0.855
BMI(kg/m ²)	24.1 [21.3-26.9]	23.8 [21.0-26.2]	0.558
CCI (5 $\geq$ / 6 $\leq$)	59 / 22	21 / 8	0.965
ASA	1 + 2 / 3	47 / 34	0.722
腹部手術歴あり/なし	16 / 65	5 / 24	0.768
抗凝固・血栓薬内服あり/なし	18 / 63	8 / 21	0.560
発症～手術 (2日 $\geq$ / 3日 $\leq$)	64 / 17	15 / 14	0.005
術前WBC (/ μ l)	12700 [9000-17050]	13400 [9750-19700]	0.555
術前CRP(mg/dl)	9.1 [1.44-21.7]	16.9 [11.7-24.8]	<0.001
TG18 重症度 (Grade1/2+3)	36 / 45	4 / 25	0.011

図2 患者背景

数値は中央値 [四分位範囲] を記載

【結果】

1. 患者背景の違い

患者背景を図2に示す。全摘群は81例で、男性46人(56%)、女性35人(43%)であった。亜全摘群は男性18人(62%)、女性11人(38%)であった。年齢の中央値は71歳[59-81歳]と74歳[65-79歳]であった。患者背景で有意差を認めた項目は、発症から3日以上経過している割合(全摘群:81例中17例(21%), 亜全摘群:29例中14例(48%); p=0.005)と、術前のCRP値(全摘群:の中央値9.1 mg/dl [1.44-21.7mg/dl], 亜全摘群:の中央値16.9 mg/dl [11.7-24.8 mg/dl]; p<0.001), TG18重症度分類におけるgrade(全摘群:Grade1 / Grade2+, 3 = の割合は36 / 45例, 亜全摘群:Grade1 / 2+, 3 = では4 / 25例; p=0.011)であった。

2. 手術短期成績の評価

短期成績について図3に示す。開腹率や、出血量に関しての有意差は認めなかった。手術時間は亜全摘群が全摘群と比較して有意に長かった(中央値112分[89-148分] vs 184分[147-225分]; p<0.001)。CD分類でGrade 3以上の合併症は亜全摘群に有意に多く、(4例(5%) vs 7例(24.1%); p=0.011), 在院日数の中央値も亜全摘群の方が有意に長かった(6日[4-8日] vs 10日[6-22日]; p<0.001)。亜全摘症例の2020年から2021年までの前半13例(45%)と、2022年から2023年までの後半16例(55%)で比較すると、手術時間の中央値は減少傾向で(216分[170-254分] vs 158分[118-191]), 出血量の中央値に関しても減少傾向であった(60ml[10-210ml] vs 30ml[6-50ml]) (図4)。亜全摘後の閉鎖方法は、図5に示す。自動縫合器閉鎖は7例, reconstituting (遺残胆嚢壁縫合閉鎖)は19例, fenestrating (胆嚢管開口部縫縮)は3例であった。それぞれ胆汁漏は0例, 5例, 2例で、全例保存的加療のみで改善し、再手術や術関連死は認めなかった。また術中総胆管損傷は認めなかった。

n=110	全摘群(n=81)	亜全摘群(n=29)	p値
開腹 / 腹腔鏡	4 / 77	1 / 28	0.741
手術時間(分)	112 [89-148]	184 [147-225]	<0.001
出血量(ml)	10 [5-146]	50 [10-150]	0.254
合併症あり(CD $\geq$ 3) / なし	4(5.0%) / 77(95.0%)	7(24.1%) / 22(75.9%)	0.011
胆汁漏	2	7	
腹腔内膿瘍	2	0	
胆管損傷	1	0	
在院日数(日)	6 [4-8]	10 [6-22]	<0.001

図3 全摘群・亜全摘群の短期成績比較
数値は中央値 [四分位範囲] を記載

	2020-2021 (n=13)	2022-2023 (n=16)
手術時間(分)	216 [170-254]	158 [118-191]
出血量(ml)	60 [10-210]	30 [6-50]
合併症	3 (23.1%)	4 (25.0%)

図4 亜全摘症例の手術時間・出血量・合併症の変化
数値は中央値 [四分位範囲] を記載

亜全摘後の閉鎖方法	症例数	術後胆汁漏例(合併率)
自動縫合器閉鎖	7例(24%)	0例(0%)
reconstituting	19例(66%)	5例(26.3%)
fenestrating	3例(10%)	2例(66.7%)

図5 亜全摘症例の断端閉鎖の方法

3. 亜全摘術となるリスク因子の評価

亜全摘術となるリスク因子を、単変量解析・多変量解析を用いて解析した。単変量解析で有意差を認めた項目は、TG18重症度分類、発症からの日数、術前CRP値10.9mg/dl以上であった。多変量解析では術前CRP値10.9 mg/dl以上のみが独立したリスク因子であった(ハザード比 4.031, 95%信頼区間(1.077-15.09); p=0.028) (図6)。

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
年齢 (<75 / ≥75歳)	1.227 (0.524-2.872)	0.638		
性別 (男 / 女)	0.803 (0.337-1.916)	0.62		
腹部手術歴 (- / +)	1.181 (0.390-3.578)	0.766		
CCI (≤5 / ≥6)	1.022 (0.395-2.642)	0.965		
ASA 1+2 / 3	1.290 (0.551-3.023)	0.558		
TG2018grade (1/2+3)	5.000 (1.595-15.68)	<0.001	1.516 (0.345-6.656)	0.580
発症～手術 (2日 ≤ / 3日 ≤)	3.514 (1.423-8.673)	0.006	2.101 (0.787-5.612)	0.138
WBC (<18000 / ≥18000 / μ l)	1.372 (0.539-3.496)	0.51		
CRP (<10.9 / ≥10.9mg/dl)	6.309 (2.188-18.20)	<0.001	4.031 (1.077-15.09)	0.028

図6 亜全摘リスク因子

【考察】

急性胆嚢炎は日常の診療で頻繁に遭遇する急性腹症の一つであり、その治療として、腹腔鏡下胆嚢摘出術は標準的な手術となっており、近年は胆嚢摘出術の92%が腹腔鏡下での手術との報告もある¹⁾。腹腔鏡下胆嚢摘出術時の重大な合併症の一つに胆管損傷があり、最も避けるべき合併症の一つで、生命予後も不良である²⁾。胆管損傷を避け、安全に腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行するため、一般に提唱されているCritical View of Safety (以下CVS)を確認することは非常に有用である¹⁾。ただ、中には炎症性癒着の程度、Calot三角の線維化や瘢痕化、肝硬変に伴う側副血行路の発達などにより、CVSを確認できず、安全な胆嚢摘出術が困難な症例も見受けられる¹⁾。このような定型的に手術が施行できない場合、以前のTokyo Guideline 2013では開腹手術への移行を提唱するのみであったが、TG18で新たに胆嚢亜全摘を代表とする回避手術を選択するべきであると強く推奨されるようになった^{3,4)}。当院でも2020年から回避手術としての腹腔鏡下胆嚢亜全摘術を開始しており、ここ数年CVSが描出できない症例では積極的に導入している。断端閉鎖の方法としては、肝床部胆嚢が肝床より剥離可能であれば、自動縫合器での縫合を第一選択に、剥離が難しければ、barbed suture糸を用いてreconstitutingを行い、それも難しければfenestratingを行うこととしている。導入当初は亜全摘移行までに時間を要した結果、手術時間が長くなり、出血量も多かったが、ここ数年は手術時間短縮・出血量減量傾向であり、手技の定型化、亜全摘に移行するタイミングが早くなっていることが示唆される。TG18での重症度分類は生命予後や在院日数、開腹手術への移行率、術中胆管損傷などを予測するものとして有用であるとの報告がされており^{5,6)}、本検討でも亜全摘群で重症度Grade2以上の割合が有意に多かったことから、術前に重症度を評価することは重要と考えられる。腹腔鏡下胆嚢亜全

摘術における本検討では、全例総胆管損傷はなく、CVSの描出が困難な場合は亜全摘への移行は有用な手技であると考えられたが、課題は胆汁漏の発症が多かった点である。胆汁漏に関して、自動縫合器で胆嚢断端を処理している症例では認めておらず、reconstitutingやfenestratingの腹腔鏡下縫合処置をした症例のみに認めていた。自動縫合器が使える症例であれば、使用するべきと考えられるが、自動縫合器が使えない症例、すなわち肝床部から胆嚢壁が剥離できない症例は亜全摘症例の中でも特に炎症の程度が強い症例である。強い炎症による壁構造の破壊や壊死により、縫合閉鎖しても癒合不良により胆汁漏発生につながる可能性があると考えられた。胆汁瘻をきたした症例の中には胆嚢壁が壊死しており、reconstitutingしたものの術中から胆汁漏出が確認され、術後のドレナージ加療のため入院期間が長期化した症例もあった。日々の鍛錬による縫合の技術レベルの向上はもちろんのこと、縫合の難易度が高い症例に関しては、生駒ら⁷⁾の勧める補助ポートの追加や、あらかじめポート配置を変更しておくことが必要である。Matsuiら⁸⁾は、亜全摘術時の胆嚢縫合部を大網で被覆することで有意に胆汁漏の発生が減少すると報告し、森ら⁹⁾は、胆嚢亜全摘後の胆汁漏予防にomentum plugging technique(OPT)が有用であると報告している。これらの手技も胆汁漏予防には有用であると考えられる。

以前より、亜全摘術となるリスクとしては、TG18重症度分類Grade2以上、炎症反応高値、十二指腸の浮腫、胆嚢壁の肥厚、術前PTGBD症例、高齢、慢性胆嚢炎、男性などが報告されてきた^{10,11,12)}。今回の検討で胆嚢亜全摘となる独立したリスク因子としては、CRP 10.9 mg/dl以上であることが分かった(図6)。このようなリスク因子がある急性胆嚢炎手術の場合は、亜全摘への移行率が高いことを念頭に置くことで、術中に手術方針を

早期決定することができ、今後さらなる手術時間短縮、合併症防止につながることが期待される。

【まとめ】

急性胆嚢炎に対する、腹腔鏡下胆嚢全摘術は術後胆汁瘻合併のリスクはあるものの、比較的安全に施行できている、総胆管損傷回避に有用であった。炎症高値の症例などでは術前から全摘へと移行する可能性を念頭に置いて手術に臨むことで、より安全に手術が行えると考えられる。

【倫理審査】

承認済 (承認番号: 23-J09)

【利益相反】

なし

【文献】

- 1) 梅澤昭子: 腹腔鏡下胆嚢摘出術における危険回避手技と回避手術. 胆道 2022;36:37-46
- 2) 渡邊学, 浅井浩司, 森山穂高, 他: 腹腔鏡下胆嚢摘出術困難症例に対する bailout procedures. 臨外 2022; 77: 699-703
- 3) 急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン改訂出版委員会 編: 急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン 2018. 第3版, 医学図書出版, 東京, 2018, p205-209
- 4) Törnqvist B, Zheng Z, Ye W, et al: Long-term effects of iatrogenic bile duct injury during cholecystectomy. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:1013-1018
- 5) Törnqvist B, Waage A, Zheng Z, et al: Severity of Acute Cholecystitis and Risk of Iatrogenic Bile Duct Injury During Cholecystectomy, a Population-Based Case-Control Study. World J Surg 2016;40:1060-1067
- 6) Iwashita Y, Ohyama T, Honda G, et al: What are the appropriate indicators of surgical difficulty during laparoscopic cholecystectomy? Results from a Japan-Korea-Taiwan multinational survey. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2017;24:591-602
- 7) 生駒久視, 大辻英吾: Mirizzi 症候群に対する胆嚢摘出術. 臨外 2022;77: 704-710
- 8) Matsui Y, Hirooka S, Kotsuka M, et al: Use of a piece of free omentum to prevent bile leakage after subtotal cholecystectomy. Surgery 2018; 164:419-423
- 9) 森治樹, 飯田洋也, 前平博充, 他: 胆嚢全摘後の胆汁瘻予防に omentum plugging technique (OPT) を施行した胆嚢炎の 1 例. 手術 2020;74: 1065-1068
- 10) Kuroki T, Kitasato A, Yamashita M, et al: Morbidity and mortality after minor bile duct injury following laparoscopic cholecystectomy. Endoscopy 2015; 47:40-46
- 11) Tang A, Cohan CM, Beatti G, et al: Factors that Predict the Need for subtotal cholecystectomy. Am Surg 2020;35:1014-1024
- 12) Tomoyuki A, Oshita A, Fujikuni N, et al: Efficacy of bailout surgery for preventing intraoperative biliary injury in acute cholecystitis. Surg Endosc 2023;37:2595-2603

心エコー図検査にて可動性左室内腫瘍を認め 早期外科的介入を行った2症例

循環器内科

坂上太紀, 白山友香, 児玉侑香, 伊藤信治, 藤原良亮
梶尾啓子, 笠松慶子, 松本健嗣, 村田恵理子, 河瀬吉雄

【要旨】

心臓腫瘍は原因に応じて外科的手術が考慮されるが、侵襲度が大きいことからその判断は慎重を要する。今回、心エコー図検査所見に基づき早期に外科的手術の方針となった2症例を経験したので報告する。

症例1: 66歳男性。動悸、呼吸苦を主訴に近医を受診し、投薬加療を受けるも症状改善なく当科紹介となった。心エコー図で左室心尖部に可動性腫瘍が認められた。

症例2: 49歳男性。左肺癌術後の経過観察目的で施行した胸部CT検査で左室内腫瘍を指摘され、当科紹介となった。心エコー図で左室内に可動性腫瘍が複数認められた。

2症例とも開心術可能施設へ転院となり、腫瘍摘出術を受けた。摘出標本より前者は血栓、後者は転移性腫瘍(肺癌)と診断された。

【キーワード】

心臓腫瘍 心エコー図検査 血栓
転移性心臓腫瘍 開心術

【はじめに】

心臓腫瘍は比較的稀ではあるが、脳梗塞などの全身塞栓症、心不全、突然死などの原因となり得る。治療はその原因に応じて外科的手術が考慮されるが、侵襲度が大きいことからその判断には慎重を要する。種々の画像診断モダリティの中でも経胸壁心エコー図検査は無侵襲かつ簡便であり、大きさや可動性など得られる情報量も多く、心臓腫瘍の評価に有用な検査である。今回、経胸壁心エコー図検査を用いて塞栓リスクが高いと判断し、外科的手術の方針となった心臓腫瘍の2症例を経験したので報告する。

【症例 1】

患 者: 66歳, 男性

主 訴: 動悸, 呼吸困難感

現病歴: 2週間以上持続する動悸, 労作時呼吸困難感にて近医を受診した。心不全の診断にて内服加療を受けるも症状が改善しないため、精査加療目的に当院循環器内科に紹介となった。

併存疾患: 高尿酸血症

嗜好歴: 喫煙 20-25本/日×10年 飲酒なし

来院時現症: 意識清明, 血圧179/147mmHg, 脈拍110回/分, 体温36.2度, SpO2 96% (room air), 頸静脈怒張あり, 心音: I音II音正常, III音IV音聴取, 心雑音聴取せず, 呼吸音: ラ音聴取せず, 右下肺野で呼吸音減弱, 四肢: 両側下腿に圧痕性浮腫著明

12誘導心電図: 洞調律, 心拍数115bpm, R波の増高不良あり, V4-6で陰性T波を認める

血液検査所見: WBC 5400/ μ L, RBC 500 $\times$ 104/ μ L, Hb 15.9g/dL, PLT 15.4 $\times$ 104/ μ L, AST 36U/L, ALT 41U/L, LD 278U/L, γ GTP 205U/L, CK 163U/L, TP 6.4g/dL, ALB 3.9g/dL, LDL-C 79mg/dL, BUN 16.7mg/dL, CRE 1.16mg/dL, UA 12.1mg/dL, BNP 2856.4pg/mL, Na 140mmol/L, K 3.6mmol/L, Cl 106mmol/L, APTT 28.5秒, PT-INR 1.27, FDP 9.3 μ g/mL, D-dimer 5.1 μ g/mL

経胸壁心エコー図検査: 左室拡張期末期径 50mm, 左室収縮期末期径 49mm, 心室中隔壁径 11mm, 左室後壁径 12mm, 左室駆出率 7%, びまん性に左室壁運動異常が認められ, 心尖部はびまん性に無収縮に近い状態であった。左房拡大, 右室拡大が認められた。mild TR, TRPG 64mmHg, 心尖部に可動性を有する異常構造物が認められた。大きさは27mm $\times$ 27mm, 内部は不均一で境界は明瞭, 低輝度と高輝度が混在しており, その腫瘍に付着する可動性のある異常構造物が付着していた。(図1 A,B)

冠動脈CT検査: 明らかな有意狭窄は認められず。

経 過: 心エコー図検査の所見から低心機能による血

栓の可能性を考えた。低心機能の至った原因として虚血性心疾患や弁膜症は否定的であった。飛散し塞栓による突然死のリスクが高いと判断し心臓血管外科紹介とした。転送先で、左室内血栓除去術および左室形成術を施行された。摘出組織は血栓の診断であった。(図2)術後経過は良好であり、ワルファリンによる抗凝固療法が開始された。内服開始から約1年後にエドキサバンに変更となった。現在も継続となっており、左室内血栓の再発及び心不全増悪は認められていない。

図1 症例1の心エコー図検査

A:心尖部長軸像 B:心尖部四腔像
腫瘍性病変が認められる(矢印)

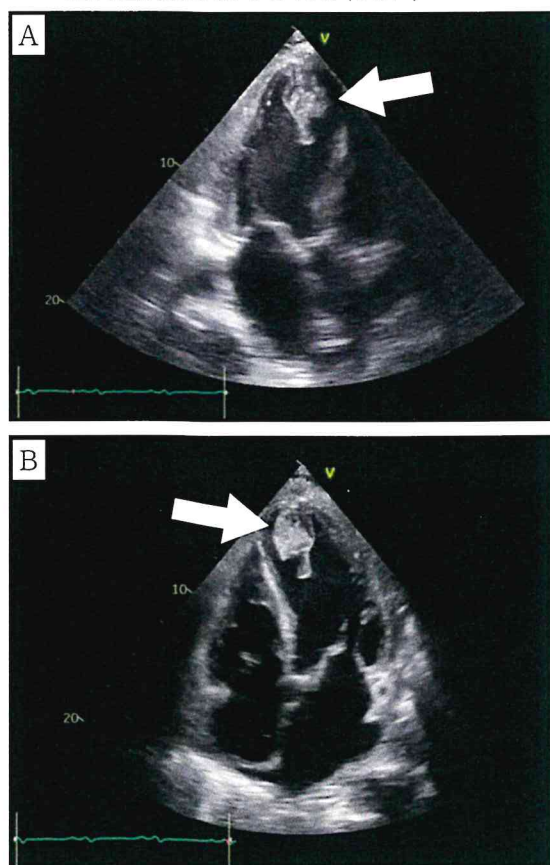
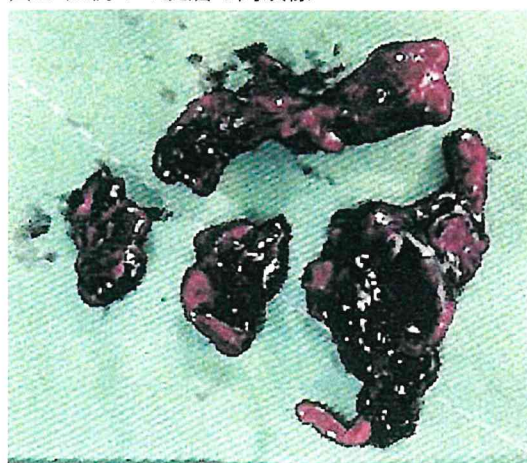


図2 症例1の腫瘍の肉眼像



【症例 2】

患者:49歳, 男性

主訴:なし

現病歴:左上葉非小細胞肺癌にて当院で化学放射線療法後に開胸左肺上葉切除術+胸壁合併切除の手術を施行された。術後のフォロー目的に撮影された胸腹部造影CT検査にて左室壁に腫瘤を指摘されたため当科紹介となった。

既往歴・併存症:非小細胞性肺癌, 腎転移, 糖尿病

内服歴:ボグリボース 0.9mg, シタグリブチン 50mg, ミロガバリン20mg, ヒドロモルフォン 24mg, ランソブ ラゾール 15mg

嗜好歴:喫煙20本/日×30年 飲酒なし

来院時現症:意識清明, 血圧126/84mmHg, 脈拍70回/分, SpO2 94%(room air), 心音:I音II音正常, III音IV音聴取せず, 心雑音聴取せず, 呼吸音:清, ラ音聴取せず

12誘導心電図検査:洞調律, 心拍数88bpm, III・aVF・V3-6で陰性T波

血液検査所見:WBC 6300/ μ L, RBC 321 $\times$ 104/ μ L, Hb 8.6g/dL, PLT 55.1 $\times$ 104/ μ L, T-Bil 0.57mg/dL, AST 8U/L, ALT 6U/L, LD 197U/L, γ GTP 82U/L, TP 6.0g/dL, ALB 2.9g/dL, BUN 9.2mg/dL, CRE 0.69mg/dL, Na 138mmol/L, K 3.9mmol/L, Cl 103mmol/L

経胸壁心エコー図検査:左室拡張期末期径 47.2mm, 左室収縮期末期径 33.9mm, 心室中隔壁径 10.3mm, 左室後壁径 10.4mm, 左室駆出率 54%, 壁運動異常は認められず。左房拡大が認められた。明らかな弁膜症や肺高血圧は認められず。下壁側心尖部に可動性を有する23mm $\times$ 29mm大の境界不明瞭な腫瘤が認められ、その腫瘤に有茎性構造物が複数付着していた。(図3 A,B)

胸腹部造影CT検査:心尖部心外膜から心腔内に連続する造影不良域が認められた。(図4)

経過:基礎疾患として腎転移を伴う肺腺癌があることから、胸腹部造影CT検査における心臓内の造影不良域は、肺腺癌の心臓転移および血栓が疑われた。心エコー図検査における腫瘤の可動性から、飛散し塞栓による突然死のリスクが高いと考えられた。原疾患の予後を考慮すると開心術の適応は乏しい状況であったが、患者の希望も踏まえて、最終的に外科的手術の方針となった。心臓血管外科へ転送となり緊急で左室内腫瘤摘出術を施行された。術中の肉眼的所見から心筋の一部が腫瘍組織に置換されており、腫瘤の全摘出や左室形成術は困難であったため、心腔内に突出した腫瘤のみの

摘出となった。摘出組織は転移性腫瘍の診断であった。(図5 A,B) 術後2週間で一旦独歩退院となり、2ヶ月の自宅養生が可能であった。その後、原疾患の悪化により再入院となり緩和医療介入され死亡退院された。

図3 症例2の心エコー図検査

A: 心尖部長軸像 B: 心尖部四腔像
腫瘍性病変が認められる(矢印)

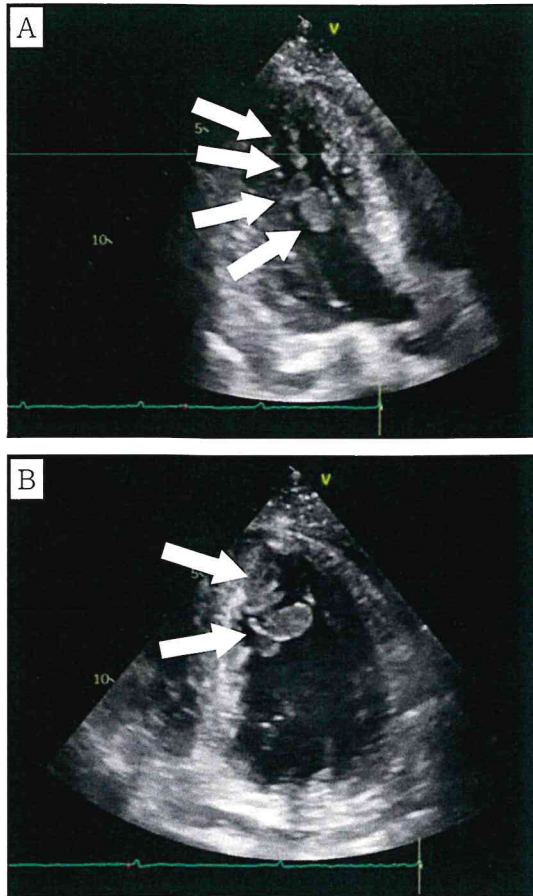


図4 症例2での胸部造影CT

心尖部心外膜から心腔内に連続する造影不良域が認められる(矢印)

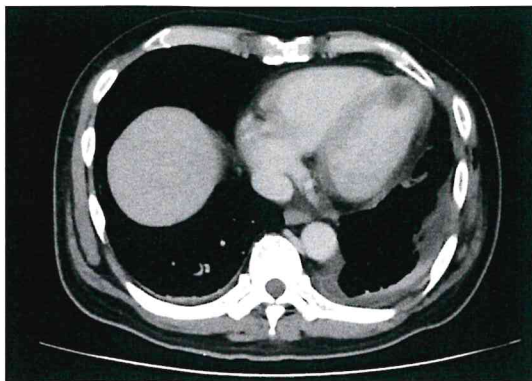
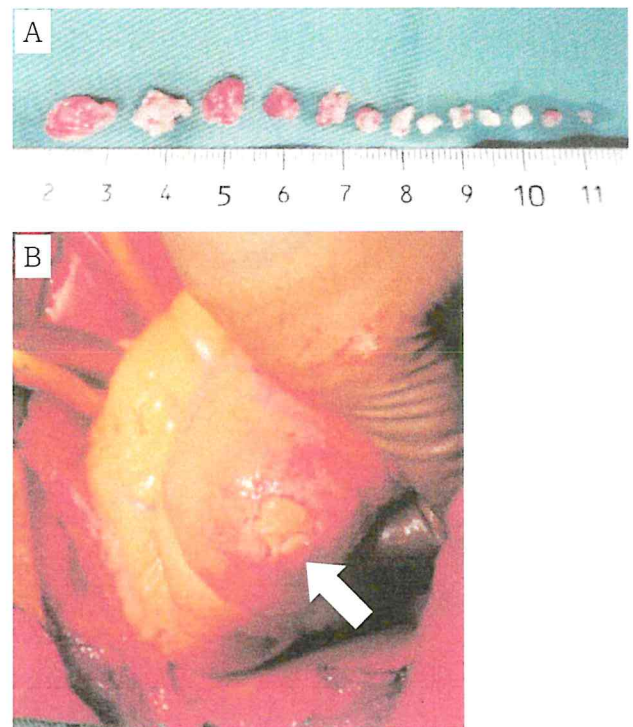


図5 症例2の腫瘍の肉眼像

A: 摘出した腫瘍 B: 術中での肉眼像
心外膜から見て腫瘍性病変が認められる(矢印)



【考察】

心臓腫瘍は比較的稀であり、血栓・腫瘍・疣贅が大半を占める。臨床的には90%が無症状と言われているが、¹⁾心不全や不整脈・心筋梗塞などの虚血性変化を指摘されて初めて発見されることもある。^{1,2)}心臓腫瘍の検査として、CT検査では位置関係、組織の特徴や周囲組織への進展、栄養血管の有無など詳細な情報が得られ、冠動脈の状態も評価することができる。²⁾またPET-CTであれば腫瘍の多臓器への転移の有無も評価することができる。²⁾しかし一方で、CT、PET-CT共に被爆するというデメリットがある。MRI検査ではCT検査と同様に大きさや位置、形態、栄養血管の有無など腫瘍の詳細な情報が得られ、さらに造影剤を用いて特異的な増強パターンを観察し、腫瘍の鑑別を行うことも可能である。^{3,4)}しかしながら、撮像や読影に技術を要することから撮像可能な施設は限定される。経胸壁心エコー図検査は侵襲がなく簡便であり、腫瘍の位置や大きさ・可動性・腫瘍の局在が速やかに評価可能である。^{1,2,5,6)}症例1では心不全の精査のために行った経胸壁心エコー図検査で偶然心臓腫瘍を指摘された。症例2でも胸部造影CT検査で偶然心臓腫瘍を指摘されたために経胸壁心エコー図検査で評価するに至った。どちらも可動性を有する腫瘍であったことから塞栓の可能性が高いと考えられ、外科手術の方針となった。治療方針の決定において、経胸壁心エコー図検査は特に有用な検査であったといえよう。

症例1では腫瘍は血栓であった。赤色血栓であり、低心機能に伴うフィブリン血栓で矛盾なかった。血栓ができる原因として、心機能低下による血流のうっ滞・心内膜損傷・炎症や凝固能亢進が挙げられる。³⁾血栓の多くは心尖部の壁運動異常がある領域で認められる。³⁾塞栓の最も重要な危険因子は壁在性血栓よりも隆起性血栓や移動性血栓であり、大きさが危険因子となることは稀である。³⁾心内血栓の治療の原則はワルファリンを主体とした抗凝固療法である。また外科的手術はデータが少なく侵襲度も大きいため、抗凝固療法に耐えられない場合や、行ったとしても塞栓症や心筋梗塞のリスクが高いと考えられる場合などの限定的な状況で考慮される。^{1,3,6)}本症例では左室収縮能低下による血流のうっ滞が原因でできた血栓と考えられる。抗凝固療法が原則であるものの、治療を行うことで血栓が溶け、可動性のある部分がちぎれて塞栓を起こす可能性が高いと判断し、外科的手術の方針とした。またワルファリンの代替薬としてのDOACはエビデンスが少ないものの、メタ解析⁷⁻¹⁰⁾ではワルファリンと比較して脳卒中や全身塞栓、全死亡率に有意差はなく非劣性であるという結果であった。ワルファリンの容量調整が困難で頻回の受診が必要であることや食事嗜好の問題もあり、DOACに変更となった。

症例2では腫瘍は転移性腫瘍であった。転移性腫瘍の原発巣は肺癌や悪性黒色腫が多い(表1)。⁵⁾転移経路としては血行性、リンパ行性、経静脈性、直接浸潤の4つがある(表2)。²⁾転移性腫瘍の臨床症状としては心嚢液貯留や心タンポナーデ、不整脈や心不全の症状を呈する場合もあるが、無症状であることも多い。^{2,5,11)}治療は原発巣に対しての管理が基本であり、深刻な血行動態の破綻が認められる場合や原発巣がコントロールされており良好な予後が期待される孤発性転移などの限定的な状況以外は原則として手術適応は乏しい。^{5,11)}本症例は可動性のある腫瘍であり、腫瘍転移に加えて塞栓リスクの高い血栓の付着が疑われた。これらを踏まえて治療方針につき検討を行い、最終的に「塞栓症による突然死はしたくない」という患者の強い希望があったことから外科的手術の方針となった。術中所見として左室心外膜から心腔内に連続する腫瘍浸潤が認められた。心筋浸潤も広範囲にわたるため、術後の心機能を考慮すると腫瘍の全摘出は困難であった。

【結語】

エコー図検査にて可動性左室内腫瘍を診断し、早期外科的介入を行った2症例を経験した。

表1 転移性腫瘍における原発巣の頻度

原発巣	転移性心臓腫瘍の割合
肺癌	36-39%
悪性黒色腫	28-56%
乳癌	10-12%
血液悪性腫瘍	10-12%
腎癌・膀胱癌	数%

表2 転移性腫瘍の転移経路

転移経路
1. 血行性：悪性黒色腫やリンパ腫に多く、心筋や心内膜に転移する。
2. リンパ行性：肺癌に多い。心膜や心外膜に転移する。
3. 経静脈性：腎細胞癌などで多く、下大静脈から右房へ浸潤する。
4. 直接浸潤：乳癌や縦隔腫瘍に多い。

症例報告として医の倫理審査委員会に届出済。

本論文に関連する著者の利益相反はない。

【文献】

- 1) Dinesh Kumar US, Shetty SP, Sujay KR, et al. Left ventricular mass: A tumor or a thrombus diagnostic dilemma. *Ann Card Anaesth*. 2016 Oct-Dec;19(4):728-732.
- 2) Burazor I, Aviel-Ronen S, Imazio M, et al. Metastatic cardiac tumors: from clinical presentation through diagnosis to treatment. *BMC Cancer*. 2018 Feb 20;18(1):202.
- 3) PLevine GN, McEvoy JW, Fang JC, et al. Management of Patients at Risk for and With Left Ventricular Thrombus: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146:e205-e223.
- 4) Bussani R, Castrichini M, Restivo L, et al. Cardiac Tumors: Diagnosis, Prognosis, and Treatment. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(12):169.
- 5) Goldberg AD, Blankstein R, Padera RF. Tumors metastatic to the heart. *Circulation*. 2013 Oct 15;128(16):1790-4.
- 6) Massussi M, Scotti A, Lip GYH, et al. Left ventricular thrombosis: new perspectives on an old problem. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021 Mar 15;7(2):158-167.
- 7) Sayed A, Ghonim M, Ghonim M, et al. Are direct oral anticoagulants preferable to warfarin for the treatment of left ventricular thrombi? A bayesian meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J Plus Cardiol Res Pract*. 2021;12:1-3.

- 8) Kido K, Ghaffar YA, Lee JC, et al. Meta-analysis comparing direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with left ventricular thrombus. PLoS One. 2021 Jun 4;16(6):e0252549.
- 9) Dalia T, Lahan S, Ranka S, et al. Warfarin versus direct oral anticoagulants for treating left ventricular thrombus: a systematic review and meta-analysis. Thromb J. 2021;19:7.
- 10) Salah HM, Goel A, Saluja P, et al. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Left Ventricular Thrombus: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Ther. 2021 Aug 2.
- 11) Tyebally S, Chen D, Bhattacharyya S, et al. Cardiac Tumors: JACC CardioOncology State-of-the-Art Review. JACC CardioOncol. 2020 Jun 16;2(2):293-311.

整復時の回腸への造影効果不良から診断した Meckel 憩室を病的先進部とする回腸回腸結腸型腸重積症の1例

小児科

末澤理玖, 赤井結衣, 上角亮介, 秦直樹, 澤田智, 坂東賢二, 村上城子

【要旨】

症例は10ヵ月男児. 第一病日の夕方から嘔吐, 第二病日の朝から血便あり腸重積症疑いで当院紹介. 超音波検査で腸管壁肥厚と回盲部に重積所見認め, アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン液 (ガストログラフィン®) 整復では横行結腸部にカニ爪状陰影を認めた. 数回の整復で回盲部を造影剤が通過したが, その先は造影効果不良. 小腸病変を疑い再度超音波検査施行したところ, 重積残存認め, 回腸回腸型を疑い高次医療機関へ転院. 高圧浣腸による整復困難で, 外科的整復施行し, Meckel 憩室を病的先進部とする回腸回腸結腸型腸重積症と診断. 造影剤が回盲部を通過してもその先の造影効果不良時は, 病変残存も考慮し整復後に再評価することが重要である.

【キーワード】

回腸回腸型腸重積, Meckel 憩室, 超音波検査

【はじめに】

腸重積症は乳幼児の急性腹症の代表疾患で, 多くが器質的疾患のない回腸結腸型である. 約90%の症例は非観血的治療により治癒するが¹⁾, 器質的疾患を原因とする症例では観血的治療が必要となることが多い. 重積状態が持続すると腸管の血流障害や通過障害によって腸管壊死, 腸穿孔, 腸閉塞を引き起こす, 生命に関わる非常に緊急性の高い疾患であり, できるだけ早期に適切に診断することが重要となる. 今回, 回腸結腸型腸重積症を疑い整復を施行したが, 整復困難であり, 超音波検査で再評価したことで早期に高次医療機関へ搬送でき, 結果的に重篤な合併症なく治療できた症例を経験したので報告する.

【症例】

患 者: 月齢10か月, 男児

主 訴: 嘔吐, 血便, 活気不良

現病歴: 受診前日の夕方より嘔吐・活気不良あり, 当日午前より血便を認めたため前医受診し, 腸重積症の疑いで当院紹介受診となった.

既往歴: 特記既往なし

出生歴, ワクチン接種歴: 特記すべき事項なし

来院時身体所見:

体重: 9.7kg, 体温: 37.3℃, 脈拍: 111回/分, SpO₂: 97% (room air)

全身状態: ぐったりしており診察時も啼泣なし

眼瞼結膜: 蒼白なし

呼吸音: 清, 呼吸音に左右差なし

腹部: 平坦, 軟, 右上腹部やや正中よりに腫瘤を触知する, 触診による逃避行動なし

肛門部: 肉眼的な亀裂なし

その他: 持参のおむつ内に一部塊状になった鮮血便あり

血液検査所見, 便検査所見:

【血 算】

WBC	11000	/μL
RBC	485	×10 ⁴ /μL
Hb	11.5	g/dL
Ht	36.1	%
Plt	44.7	×10 ⁴ /μL

【便 検 査】

便ヘモグロビン	(+)
便中ロタ抗原	(-)
便中アデノ抗原	(-)
便中ノロ抗原	(-)

【生化学】

T-Bil	0.34	mg/dL
AST	37	U/L
ALT	16	U/L
LD	301	U/L
γ-GTP	11	U/L
CK	114	U/L
AMY	15	U/L
TP	7.0	g/dL
ALB	4.7	g/dL
BUN	11.3	mg/dL
Cre	0.17	mg/dL
Na	140	mmol/L
K	4.4	mmol/L
Cl	108	mmol/L
CRP	0.72	mg/dL
PCT	0.21	ng/mL
Glucose	112	mg/dL

画像検査所見：腹部レントゲンでは、遊離ガス像やニボー所見はなく、右側腹部でガス像に乏しい所見を認めた(図1)。超音波検査では、回盲部にtarget signを認め(図2a)、周囲小腸に限局性に著明な壁肥厚を認めた(図2b)。

図 1

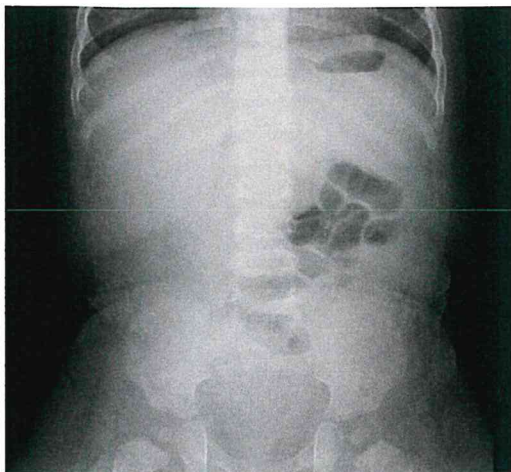


図 2a



図 2b



経過：画像所見より腸重積と診断し、透視下で高圧浣腸を施行した。生理食塩水500mlとアミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン液(ガストログラフィン®) 100mlを混合し、100cm溶液柱の高さから整復を開始した。横行結腸左側にカニ爪状陰影を認めた(図3a)が、上行結腸起始部までは容易に造影された(図3b)。その後、110cm溶液柱の高さまで上げた後、複数回の整復で回盲部は通過したが、回腸の一部分までしか造影されず、回腸や結腸の腸管拡張は改善しなかった(図3c)。透視室での超音波検査では整復前に認めていたtarget signは

消失していたが、回盲部より口側の造影効果が不良であったことから残存病変の可能性を考慮し、再度検査室での超音波検査にて詳細に評価を行った。正中左側から肝下面にかけて小腸小腸重積像を認め(図4a, b)、回腸回腸結腸型腸重積症と診断した。緊急的な外科的加療が必要であると判断し高次医療機関へ転院搬送とした。転送先でも回盲部の重積は解除されていたが小腸小腸重積は残存していた(図5)ため、再度高圧浣腸による整復を施行した。重積部は口側へと移動するが(図6a)、高圧浣腸の圧を解除すると先進部は容易に肛門側へと戻され(図6b)、重積は解除されず外科的整復を施行した。手術所見では小腸小腸重積がさらに結腸側へと重積しており、回腸回腸結腸型腸重積症に矛盾しない所見を認め(図7)、病的先進部には腸管内腔へ反転したMeckel憩室を認めた。重積解除に伴い、重積腸管とその周囲の腸間膜の色調不良は改善し、Meckel憩室の切除のみで手術終了となった。術後2日目に術後イレウスとなり一時的にイレウス管を挿入したが速やかに改善し、術後4日目より経口摂取開始となった。経過良好であり、術後10日目に軽快退院となった。

図 3a



図 3b



図3c



図6a

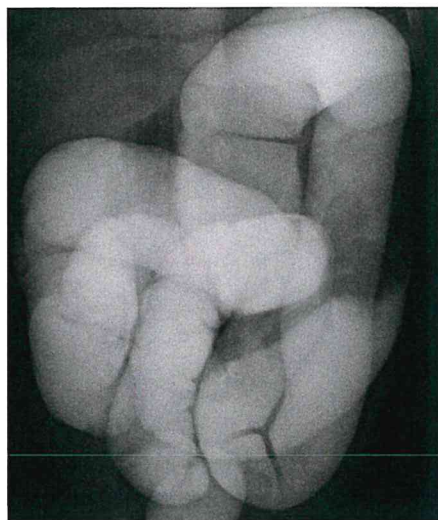


図4a



図6b

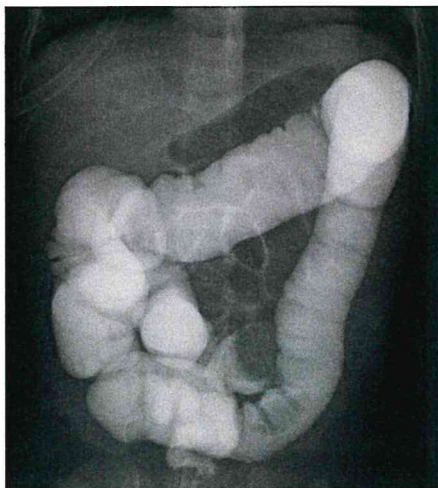


図4b



図7

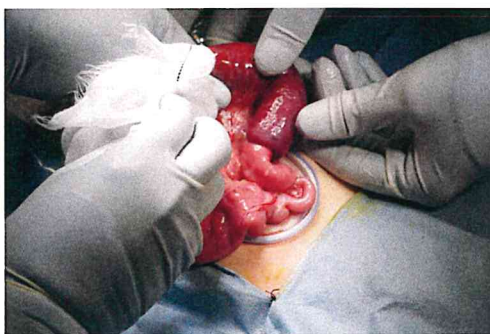


図5



【考察】

腸重積症は小児において生後6か月前後に好発し、1歳未満の乳児が半数以上を占め、男女比は約2:1とされている²⁾。日本では腸重積症の全国統計は存在しないが、星野ら³⁾によれば、病型として、回盲部型が最も多く、全体の66.0%を占め、次いで回腸回腸結腸型(11.3%)、小腸小腸型(5.0%)、結腸結腸型(5.0%)の順に多いとされている。2007年までの日本での報告例の集計と星野らの自験例を合わせた腸重積症6681例のうち183例(2.7%)に病的先進部を認め、最も頻度の高いものがMeckel憩室(55例, 30.0%)であったとも報告している³⁾。Meckel憩室は卵黄腸管遺残によって形成される先天性

奇形であり、回腸末端から口側20-100cm(平均59.2cm)の回腸の腸間膜対側に存在することが多いとされる⁴⁾。消化管の先天異常として最も頻度が高く、頻度は1~4%とされる⁴⁾が、ほとんどが無症候性であり、約6.4%で合併症を伴うとされている⁵⁾。山口ら⁶⁾の報告によればMeckel憩室に伴う合併症は腸閉塞、憩室炎、腸重積、出血、穿孔の順に多く、腸重積の合併率は13.2%と報告されている。超音波検査では、腸重積所見であるtarget signの近傍にMeckel憩室由来の小さなtarget signをもう1つ認めるdouble target signが特徴とされており⁷⁾、腹部CTでは腫瘍となった重積腸管の中心部に脂肪組織がlow densityに描出されることが特徴とされているが⁸⁾、これらの所見は必ずしも認めるわけではない。その他にも腹部MRIや^{99m}TcシンチグラムなどもMeckel憩室の診断には有用との報告がある⁹⁾。成人での症例ではあるが、高橋ら¹⁰⁾は1983年から2012年までの間でMeckel憩室を病的先進部とする腸重積症例43例のうち、術前診断でMeckel憩室に起因するものと診断できた症例はわずか4例(9.3%)のみであったと報告している。本疾患は緊急疾患であり、超音波検査でtarget signを認めた場合はその他の画像検査を実施する時間的余裕がなく、整復前にMeckel憩室を病的先進部とする腸重積症と診断することは困難であると考えられる。

非観血的整復の成功率は特発性の腸重積症と比較して病的先進部が存在する症例で低いとする報告¹¹⁾と、病的先進部が存在していても非観血的整復が有効であったとする報告¹²⁾のいずれも存在している。ただ、病型でみれば、回盲部型や結腸結腸型で観血的治療が必要であった症例は10%以下であったのに対し、回腸回腸結腸型や小腸小腸型では半数以上が観血的治療が必要であったとする報告がある¹³⁾。

本症例においては、複数回の非観血的整復後も小腸小腸重積が残存しており、観血的整復を必要とし、高橋ら¹³⁾の報告と矛盾しない結果となった。高橋ら¹³⁾は発症から治療開始までの時間が12時間以内の症例では92%が非観血的治療で整復可能であったのに対し、48時間以上の症例では約半数の症例で観血的治療が必要であったとも報告している。本症例では、発症から約18時間後と早い段階で整復を開始することができた症例であった。病的先進部の存在により観血的治療が必要ではあったものの、当院での非観血的整復後の超音波検査で早期に残存病変を評価し、速やかに高次医療機関へ搬送できたことで、切除範囲を最小限に留めることができたと考えられる。

【結語】

整復時の造影効果不良が診断の一助となった、Meckel憩室を病的先進部とする腸重積症の一例を経験した。小腸小腸重積例は観血的整復が必要となる症例が多いため、適切な診断と速やかな高次医療機関への搬送が必要である。造影剤が回盲部を通過しても、その先の造影効果も確認し、造影効果不良時は必ず超音波検査にて詳細に再評価することが重要である。

【文献】

- 1) 神保教広, 内田広夫, 田中裕次郎, 他: 腸重積症に対する腹腔鏡下整復術の有用性. 日小外会誌, 2013, 49: 25-28.
- 2) 小児腸重積症の診療ガイドライン 2012.
- 3) 星野真由美, 浅井陽, 井上幹也, 他: 小児腸重積症の臨床的検討. 日本小児外科学会雑誌, 2007, 43: 23-31.
- 4) 橋詰直樹, 鶴知光, 朝川貴博, 他: 当科で経験した小児症候性メッケル憩室の臨床的検討, 日小外会誌, 2014, 50: 1087-1091.
- 5) JJCullen, KAKelly, CRMoir, et al: Surgical management of Meckel's diverticulum. An epidemiologic, population-based study. Annals of Surgery, 1994, 220: 564-569.
- 6) 山口宗之, 竹内節夫, 村国均, 他: ^{99m}Tcにより診断し得た Meckel 憩室の1例と本邦報告例 580 例の統計的観察. 日臨外会誌, 31: 1647-1651.
- 7) Itagaki A, Uchida M, Ueki K, et al: Double targets sign in ultrasonic diagnosis of intussuscepted Meckel diverticulum. Pediatr Radiol, 1991; 21: 148-149.
- 8) Pantongrag-Brown L, Levine MS, Elsayed AM, et al: Inverted Meckel's diverticulum: clinical, radiologic, and pathologic findings. Radiology, 1996, 199: 693-699.
- 9) 吉本貴宣, 鈴木克昌, 中村晃, 他: 下血にて発症し腹腔内出血をきたしたメッケル憩室穿孔の1例. 三田市民病院誌, 2000; 12: 33-37.
- 10) 高橋大五郎, 夏目誠治, 加藤岳人, 他: 内翻した Meckel 憩室による成人腸重積の1例. 日臨外会誌, 2013, 74: 2188-2193.
- 11) Ein SH: Leading points in childhood intussusception. JPediatr Surg, 1976, 11: 209-211.
- 12) Rangsan Niramis, Sukawat Watanatittan, An-

chalee Kruatrachue, et al: Management of recurrent intussusception: Nonoperative or operative reduction? JPediatr Surg, 2010, 45:2175-2180.

- 13) 高橋良彰, 宗崎良太, 永田公二, 他: 当科における過去10年間の腸重積症例の検討. 日小外会誌, 2013, 49:904-908.

A群溶連菌による骨盤腹膜炎で発症した 劇症型溶連菌感染症の1例

婦人科

瀬川美雪, 深山雅人, 松原裕明, 千菊智紀, 梅咲直彦

【要旨】

症例は71歳, 女性. 来院3日前に子宮内膜細胞診が施行され, 直後からの下腹部痛を主訴に救急来院した. 腹部は硬く, 腹部全体に強い圧痛を認め, 血液検査では著明な炎症反応上昇を認めた. 画像検査では原因は同定できず, 原発性腹膜炎にて緊急手術となった. 帯下迅速検査でA群溶連菌陽性を示し, 血液, 膣, 腹腔内膿苔培養よりA群溶連菌が同定されたためA群溶連菌を起因菌とした骨盤腹膜炎と診断した. 術中より血圧低下を来し, 劇症型溶連菌感染症を考え, Penicillin G投与を中心に治療を行った. 全身状態は改善し, 術後25日目に軽快退院となった. 原因不明の腹膜炎に遭遇した際は, A群溶連菌の可能性を念頭に置く必要がある.

【キーワード】

劇症型溶連菌感染症(STSS), A群溶連菌感染症,
骨盤腹膜炎

【はじめに】

A群溶連菌(Group A *Streptococcus pyogenes*)は咽頭炎, 扁桃炎などの局所性炎症を惹起するほか, 猩紅熱や産褥熱などの全身性炎症の起因菌ともなる. A群溶連菌を起因菌とした骨盤腹膜炎は稀な疾患であり, 特徴的な検査所見, 画像所見がないことから診断に難渋することが多い. 一方で, 劇症型溶連菌感染症(*Streptococcal Toxic Shock Syndrome*: STSS)のように突発的に発症し, 急速に多臓器不全などをきたす敗血症性ショックの病態に進行することもある. 今回われわれはA群溶連菌による骨盤腹膜炎で発症したSTSSの1例において, 帯下迅速検査を行うことでA群溶連菌の関与を想起し, 速やかな治療開始につながったため, 若干の文献的考察を加えて報告する.

【症例】

患者: 71歳, 女性

主 訴: 下腹部痛

既往歴: 性器ヘルペス(来院12日前発症, 近医にて内服加療中), 高血圧症, 高脂血症

現病歴: 来院3日前に近医産婦人科にて子宮頸部細胞診と子宮内膜細胞診が施行された. 直後より下腹部痛が出現し, 疼痛の増悪を主訴に当院へ救急来院した.

入院時現症: 意識清明, 体温36.1℃, 血圧97/66mmHg, 脈拍数114/分, 呼吸数39回/分, SpO₂ 95% (room air). 腹部所見は平坦, 硬であり, 腹部全体に強い圧痛を認めた.

血液検査所見: WBC 24,800/ μ L (Neu 24,155/ μ L), Hb 12.4g/dL, PLT 30.6×10^4 / μ L, T-Bil 1.09mg/dL, AST 25U/L, ALT 22U/L, ALP (IFCC) 323U/L, CK 183U/L, CRP 44.27mg/dL, PCT 20.54ng/dL, BUN 38.6mg/dL, Cr 3.22mg/dL, PT 58.3%, APTT 33.3秒と, 著明な炎症反応上昇, 胆道系酵素上昇, 腎機能障害, 凝固能異常を認めた.

画像検査所見: 小腸壁の浮腫性変化と腹腔内脂肪組織濃度上昇, 少量の腹水貯留を認めた(図1). 虫垂腫大や腹腔内遊離ガス像は認めなかった. 汎発性腹膜炎による炎症波及により小腸壁に浮腫性変化を生じていた.

入院後経過: SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) スコア(表1, 2)は初療時 quick SOFA スコア2点, 入院時 SOFA スコア3点であり, 敗血症と診断した¹⁾²⁾. 淋菌・クラミジアPCR検査はどちらも陰性であった. 重症の骨盤内炎症性疾患 (pelvic inflammatory disease: PID) を疑い, 緊急手術を施行した. 手術所見: 腹腔鏡下に手術を開始した. 腹腔内を観察すると, Douglas窩に混濁を伴う膿性腹水が少量貯留しており(図2a), 肝十二指腸靱帯周囲に白苔を伴う膿瘍形成を認めた(図2b). 白苔は腹腔内広汎に散在していたが, 特にDouglas窩の汚染が強かった. 白苔を採取して培養検査に提出した. 腸穿孔を疑う所見は認めなかった. 温生食10,000mLで腹腔内を洗浄し, Douglas

窩にドレーンを留置し手術を終了した。

術後経過：術中より血圧低下を認め、ノルアドレナリン 0.2 μ gで血圧を維持した。術後は呼吸・循環動態ともに安定せず、人工呼吸器管理下でICUへ入室した。ICU入室時のSOFAスコアは8点（鎮静下での人工呼吸器管理下のためGCSは術前と同様の15と仮定した）と急激な悪化を認め、血中乳酸値は4.55mmol/Lと高値を示したため敗血症性ショックと診断した。経験的治療として術後よりTazobactam/Piperacillin 4.5g $\times$ 3/日とAzithromycin 500mg/日の投与を開始した。術後1日目の帯下迅速検査にてA群溶連菌陽性で、血液グラム染色にて連鎖球菌を認めたため、骨盤腹膜炎を伴うSTSS

項目	点数
血圧 収縮期血圧100mmHg以下	1点
呼吸数 22回/分以上の頻呼吸	1点
意識 意識障害あり(GCS15未満)	1点
2点以上で敗血症を疑う	

表1 quick SOFA score

と考えた。抗菌薬をTazobactam/PiperacillinからPenicillin G 2400万単位/日に変更し、7日間投与した。それと並行して、5%アルブミン製剤、トロンボモジュリン製剤、免疫グロブリン製剤を使用した。平均血圧維持のためにノルアドレナリンを0.4 μ gに増量し、ドパミン 5.5 μ gを追加した。術後3日目に血液・腔・腹腔内膿苔培養検査からStreptococcus pyogenes (Group A)が同定された。術後3日目よりAzithromycinをClindamycin 1800mg/日へ変更した。次第に呼吸・循環動態は改善し、術後5日目に昇圧剤を中止し、術後7日目に人工呼吸器を離脱した。術後7日目の血液検査においてWBC 18, 100/ μ L (Neu 16, 290/ μ L), CRP 8.79mg/dLと炎症反応の再上昇を認め、喀痰培養・便培養からPseudomonas aeruginosaが同定されたことから二次感染と考え、Tazobactam/Piperacillin 4.5g $\times$ 3/日を7日間投与した。術後9日目にICUを退室し、その後、全身状態の増悪なく経過したため術後25日目に軽快退院となった。

項目	点数				
	0点	1点	2点	3点	4点
呼吸器 PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	≥ 400	< 400	< 300	< 200 +呼吸補助	< 100 +呼吸補助
凝固能 血小板 ($\times 10^3/\mu$ L)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
肝機能 ビリルビン (mg/dL)	< 1.2	1.2~1.9	2.0~5.9	6.0~11.9	> 12.0
循環機能 平均動脈圧 (mmHg)	MAP ≥ 70	MAP < 70	DOA $< 5\mu$ あるいは DOB使用	DOA 5.1~15 μ あるいは Ad $\leq 0.1\mu$ あるいは NOA $\leq 0.1\mu$	DOA $> 15\mu$ あるいは Ad $> 0.1\mu$ あるいは NOA $> 0.1\mu$
中枢神経系 GCS	15	13~14	10~12	6~9	< 6
腎機能 クレアチニン (mg/dL) 尿量 (mL/日)	< 1.2	1.2~1.9	2.0~3.4	3.5~4.9 < 500	> 5.0 < 200

表2 SOFA score

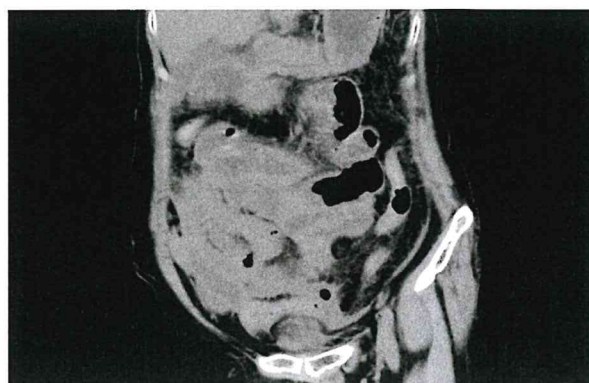
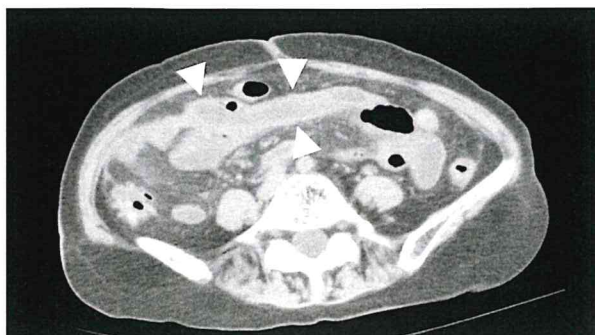


図1 1腹部単純CT：水平断 (a)、冠状断 (b)

小腸壁の浮腫性変化と腹腔内脂肪組織濃度の上昇（矢頭）、少量の腹水貯留を認める。（画像差し替えあり）

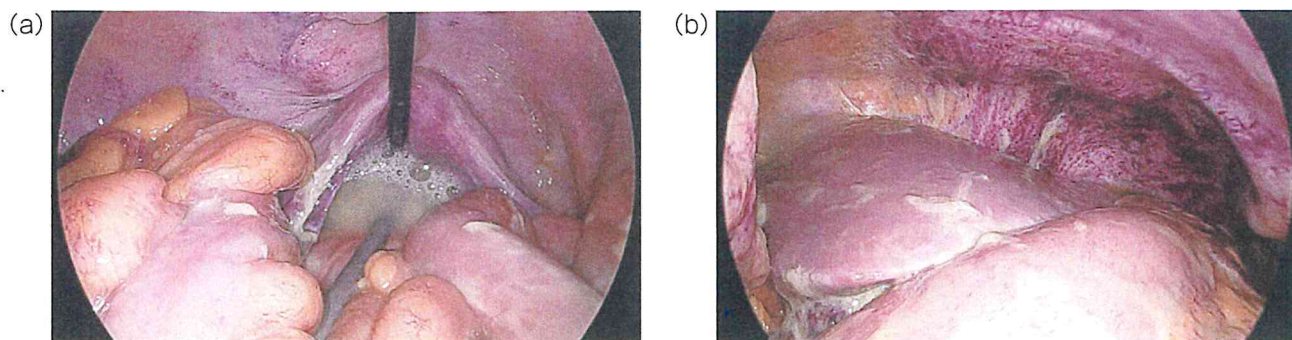


図2 Douglas 窩に強い混濁を伴う、少量の膿性腹水貯留 (a).
および肝十二指腸靱帯周囲に白苔を伴う膿瘍形成を認める (b).

【考察】

STSSの初期症状としては四肢の疼痛、腫脹、発熱、血圧低下などで、発病から病状の進行が非常に急激かつ劇的で、発病後数十時間以内には軟部組織壊死、急性腎不全、成人型呼吸窮迫症候群 (ARDS)、播種性血管内凝固症候群 (DIC)、多臓器不全 (MOF) を引き起こし、ショック状態から死に至ることも多いとされている。近年では妊産婦の症例も報告されている³⁾。STSSは1992年に本邦で最初の典型的症例が報告されてから⁴⁾、毎年100～200人が罹患しており、このうち約30%が死亡している非常に予後不良な疾患である。主な病原体としてはA群溶連菌が最も頻度が高く、次いでG群、B群となっている。A群溶連菌の感染経路は約35%が皮膚、20%が粘膜で、45%が不明である⁵⁾。本症例では血液、腔、腹腔内膿苔培養からA群溶連菌が検出され、急性腎障害、凝固障害を伴う敗血症性ショックを呈しており、アメリカ疾病管理センター (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) による診断基準表 (表3) ではSTSSに合致する⁶⁾。

医学中央雑誌において、腹膜炎として発症したA群溶連菌感染症について、本邦での最近10年間の報告を検索したところ、続発性のものを除いて、本症例を含めて21例^{9)～25)}であった (表4)。21症例のすべてが女性であり、腔からの上行性感染が疑われる症例は11例と約半数を占め、原発性腹膜炎を呈するSTSSはPIDの波及など性器からの上行性感染が多いことが示唆される。産婦人科領域では出産後や子宮内避妊具挿入例、手術後などの報告が多い^{26) 27)}。子宮内膜細胞診を契機としたA群溶連菌による腹膜炎も報告されており、子宮内や腔内にA群溶連菌が増殖している場合に子宮内腔に細胞採取用器具を挿入することで子宮内膜が損傷し、A群溶連菌の骨盤内波及が生じるとされている¹⁶⁾。本症例でも腔、腹水、血液培養検査のすべてからA群溶連菌が同定されており、発症前に子宮内操作が施行されていたことから、A群溶連菌感染が上行性に骨盤内へ波及

したと考えられた。一般的なSTSSの死亡率は約30%と報告されているが、報告例における死亡例は1例のみであった⁹⁾。原発性腹膜炎を呈したSTSSでは著明な腹部所見を伴い早期発見されやすく、外科的介入が速やかに行われることが多いため、原発性腹膜炎を呈するSTSSは他の原因によるSTSSより予後良好であると考えられる²⁸⁾。本症例でも早急にドレナージ術を施行したことによって感染制御に繋がったと考えられる。

A群溶連菌による原発性腹膜炎は特徴的な検査所見や画像所見がないため、診断に難渋する。しかし、急速な経過をきたすSTSSでは起因菌の同定が重要となる。表4に示す報告において、迅速検査を施行した症例は、澤井ら²³⁾による術前に腹水迅速検査を行った1例のみであり、帯下に対して迅速検査を施行した例は本症例のみであった。A群溶連菌による骨盤腹膜炎の診断には腹水培養検査が重要となるが、培養検査はある程度の時間を要する。一方、A群溶連菌迅速検査は培養検査と比較して検査時間が短く簡便であり、特異度も95%以上と高い検査であるため、早期に起因菌を同定できる可能性がある。今回われわれは急激な経過からSTSSを想起し、術後1日目に帯下迅速検査を施行した。帯下に対する迅速検査だけではA群溶連菌による骨盤腹膜炎の診断には至らないが、腹水迅速検査に追加して行うことで感染経路の同定に繋がると考えられた。女性における原因不明の骨盤腹膜炎において、急激な経過を辿る症例ではSTSSの可能性を視野に入れ、腹水培養検査、血液培養検査に加えて、帯下および腹水のA群溶連菌迅速検査を応用することで、起因菌や感染経路の同定に有用であると考えられた。

I : A群溶連菌の分離検出

- A. 正常ならば無菌部（血液、腹水など）から検出
 B. 正常でも菌の存在する部位（咽頭、膣など）から検出

II : 臨床症状

- A. 収縮期血圧 90mmHg 以下
 および
 B. 以下の2項目以上を満たす
 1. 腎障害 ($\text{Cr} \geq 2\text{mg/dL}$ または年齢の正常上限の2倍以上)
 2. 凝固障害 ($\text{Plt} \leq 10 \times 10^4/\mu\text{L}$ または播種性血管内凝固症候群兆候
 (凝固時間延長, フィブリノゲン現症, FDP 増加))
 3. 肝障害 (SGOT, SGPT または T-bil が正常上限の2倍以上)
 4. 成人型呼吸窮迫症候群
 5. 落屑を伴う全身性の紅皮様赤疹
 6. 軟部組織壊死

確定例 : I 項 A と II 項を満たす

疑い例 : I 項 B と II 項を満たし, 他疾患を否定

表3 CDC による STSS の診断基準

年	著者	歳	性	術前診断	GAS検出				感染経路	術式	治療	転帰
					腹水	血液	膣	咽頭				
2014	浦	39	F	腹膜炎	+	+	記載なし	記載なし	不明		洗浄ドレナージ	生存
2015	池上	30	F	腹膜炎	+	-	-	記載なし	不明		洗浄ドレナージ	生存
2015	松田	58	F	腹膜炎	+	記載なし	+	記載なし	膣	開腹	洗浄ドレナージ	死亡
2016	松吉	58	F	腹膜炎	+	+	-	+	咽頭	開腹	洗浄ドレナージ	生存
2016	進藤	37	F	腸管壊死	+	記載なし	-	記載なし	不明	開腹	洗浄ドレナージ	生存
2016	永嶋	56	F	腹膜炎	+	+	記載なし	記載なし	不明	開腹	洗浄ドレナージ	生存
2017	広瀬	42	F	腹膜炎	+	記載なし	-	記載なし	不明		洗浄ドレナージ	生存
2017	蓮井	50	F	腹膜炎	+	+	+	-	膣	開腹	洗浄ドレナージ	生存
2017	蓮井	19	F	急性腸炎	-	+	-	-	腸管	腹腔鏡	洗浄ドレナージ	生存
2017	Iwata	66	F	腹膜炎	記載なし	+	-	記載なし	膣		保存的加療	生存
2017	大塚	67	F	急性腸炎	+	+	+	記載なし	膣	経膣	ドレナージ	生存
2018	仁井名	33	F	腸管穿孔	+	+	+	記載なし	膣	開腹	洗浄ドレナージ	生存
2019	岩下	39	F	腹膜炎	記載なし	+	記載なし	-	不明		保存的加療	生存
2019	寺本	40	F	腹膜炎	記載なし	+	+	記載なし	膣		保存的加療	生存
2019	Inoue	55	F	腹膜炎	+	+	記載なし	記載なし	不明		保存的加療	生存
2019	桜井	51	F	壊死性腸炎	+	+	+	記載なし	膣	開腹	洗浄ドレナージ	生存
2020	澤井	37	F	腹膜炎	+	-	+	-	膣	腹腔鏡	洗浄ドレナージ	生存
2020	正司	51	F	急性腸炎	+	+	記載なし	記載なし	不明		洗浄ドレナージ	生存
2021	長田	30	F	腹膜炎	+	+	+	記載なし	膣	腹腔鏡	洗浄ドレナージ	生存
2022	自例	71	F	腹膜炎	+	+	+	実施せず	膣	腹腔鏡	洗浄ドレナージ	生存
2023	山岡	36	F	腹膜炎	+	+	+	記載なし	膣		洗浄ドレナージ	生存

表4 原発性腹膜炎として発症した A 群溶連菌の報告例

【文献】

- 1) 日本版敗血症診療ガイドライン 2020
- 2) 松田直之. 敗血症の定義と診断. 日本外科感染症学会雑誌. 2021;18(3,4):339-345.
- 3) 荒井智大, 鮫島浩輝, 松永茂剛, 他: 当院で経験した妊娠関連劇症型 A 群溶血性連鎖球菌感染症の2例. 関東連合産科婦人科学会. 2018;55(4):579-586.
- 4) 清水可方, 大山晃弘, 笠間和典, 他: A 群連鎖球菌による toxic shock like syndrome の1例. 感染症. 1993;67:236-239.
- 5) 阿戸学, 池辺忠義, 渡邊治雄, 他: 劇症型溶血性レンサ球菌感染症の分子メカニズム, 日臨微生物. 2013;23:80-86.
- 6) Streptococcal Toxic Shock Syndrome (STSS) (Streptococcus pyogenes) 2010 Case Definition | CDC.
- 7) 浦勝郎, 三浦巧, 小西和哉, 他: インフルエンザ感染後に腹膜炎で発症した劇症型 A 群溶連菌感染症の1例. 日臨外会. 2014;75:2382-2387.
- 8) 池上淳, 沼田雅裕, 坂本育子, 他: 若年健康女性に発症した劇症型 A 群溶連菌感染症による原発性腹膜炎の1例. 産と婦. 2015;82:697-701.
- 9) 松田真輝, 澤野誠, 大河原健人. 骨盤内炎症性疾患を呈した劇症型 A 群溶血性連鎖球菌感染症. 日腹部救急医学会. 2015;35:321-323.

- 10) 松吉健夫, 今村剛朗, 佐々木庸郎, 他: 原発性腹膜炎を呈した劇症型A群溶連菌感染症の1例. 日 集 中医. 2016;23:61-62.
- 11) 進藤晴彦, 菅原宏文, 今野文博, 他: A群溶連菌を起 因菌とした原発性腹膜炎の1例. 日臨外会. 2017;78:139-142.
- 12) 永嶋太, 井上聡, 坂本雄一郎, 他: 一時心停止に陥 った溶結性連鎖球菌による原発性腹膜炎の1例. 日救急医会. 2016;27:735-740.
- 13) 広瀬邦弘, 蔵谷大輔, 花本尊之, 他: A群溶連菌に よる原発性腹膜炎の1例. 北海道外科. 2017;62: 53-56.
- 14) 蓮井宣宏, 清水篤志, 麻生喜祥, 他: A群溶連菌に よる原発性腹膜炎の2例. 日臨外会. 2017;78: 1904-1910.
- 15) Iwata Y, Iwase S: Group A streptococcal peri- tonitis and toxic shock syndrome in a postmeno- pausal woman. Intern Me. 2017;56:2523-2527.
- 16) 大塚聡代, 木村博昭, 藤田久子, 他: 子宮内膜細胞 診を契機に敗血症, 急性腎障害を呈したA群 β 溶連 菌感染症の1例. 産婦の実. 2017;66:1773-1777.
- 17) 仁井名萌々, 中澤毅, 三浦耕子, 他: 急性腹症を呈 したA群溶血性連鎖球菌性腹膜炎の1例. 沖縄産 科婦人科学会誌. 2013.3;40:55-58.
- 18) 岩下幸平, 小林敦夫, 高田厚, 他. 腹膜炎で発症し 保存的に救命した劇症型A群溶血性連鎖球菌 感 染症の 1例. 日臨外会. 2019;80(4):798-803.
- 19) 寺本有里, 小野一郎, 岡加穂子, 他: 膣からの上行 性感染により原発性腹膜炎をきたしたと考えられた 溶連菌感染の2例. 東京産婦会. 2019;68(4):615 -622.
- 20) RM Inoue, E Kako, R Kinugasa, et al.: Necro- tizing fasciitis following primary peritonitis caused by Streptococcus pyogenes with covS mutation in a healthy woman: a case report. JA Clinical Report. 2019;5:1-6.
- 21) 桜井博仁, 梅谷直亨, 金井信恭, 他: 劇症型A群溶 連菌感染により全身筋力低下・末梢神経障害など の多彩な症状を呈した骨盤腹膜炎の1例. 日腹部 救急医会. 2019;39(7):1217-1220.
- 22) 澤井美里, 木村昌弘, 杉田三郎, 他: A群溶連菌に よる原発性腹膜炎の1例. 日臨外会. 2020;81(8): 1648-1653.
- 23) 正司裕隆, 齋藤智哉, 高橋直規, 他: 劇症型溶血 性連鎖球菌感染症による原発性腹膜炎の1例. 北 海道外科誌. 2020, 12;65(2):174-178.
- 24) 長田亮介, 今井宗, 矢崎明香, 他: 腹腔鏡による診 断および洗浄・ドレナージが有効であったA群溶 血性レンサ球菌による原発性腹膜炎の1例. 日農 医. 2021, 11;70(4):407-413.
- 25) 山岡結香, 赤澤宗俊, 朝倉美香, 他: 感染経路不 明の骨盤腹膜炎を契機とした劇症型A群溶連菌感 染症により敗血症性ショックをきたした1例. 日本 女性医学学会誌. 2023, 07;30(4):600-605.
- 26) Vuilleumier H, Halkic N, et al: Streptococcal toxic shock syndrome revealed by a peritonitis. Case report and review of the literature. Swiss Sur. 2001;7(1):25-27.
- 27) Carolyn M Tu Wu, Amanda Noska, et al: In- trauterine device infection causing concomitant streptococcal toxic shock syndrome and pelvic abscess with Actinomyces odontolyticus bacter- aemia. BMJ Case Re. 2016. Mar 10;doi:10. 1136/ bcr2015-213236.
- 28) 星野伸晃, 長谷川洋, 坂本英至, 他: A群溶連菌に よる原発性腹膜炎の2例. 日本腹部救急医学会誌. 2010;30(5):697-701.

外来心臓リハビリテーションの継続で心肺運動負荷試験での運動時周期性呼吸の改善を認めた心不全の1症例

當尊哲也¹⁾, 浦田宗嗣¹⁾, 大山祐紀¹⁾, 武政奈桜¹⁾, 寺田愛子²⁾

1) リハビリテーション科, 2) 看護部

【要旨】

心肺運動負荷試験 (cardiopulmonary exercise testing: CPX) での運動時周期性呼吸 (exercise oscillatory ventilation: EOV) の出現は, 心不全症例において予後不良と報告されている. 本症例は76歳, 男性, 呼吸苦により当院を受診, 急性冠症候群が疑われ冠動脈造影検査が施行された. その結果, 冠動脈に有意狭窄を認めず, NYHA分類Ⅲ度, 左室駆出率15%, 心筋症に伴う左室駆出率の低下した心不全として治療が開始された. 入院翌日より心臓リハビリテーションを開始, 退院前のCPXでEOVが確認された. 退院後から外来心臓リハビリテーションと自宅での非監視型運動療法を実施したのち, 再度CPXを行ったところEOVが改善していた. 心臓リハビリテーションにおいてのEOVに対する運動の直接的効果の解明はまだ十分でなく, 今回, 心臓リハビリテーションの継続によりEOVが改善した症例を経験したので報告する.

値(anaerobic threshold: ATポイント)や二酸化炭素換気効率(E vs. CO₂ slope)も心不全症例において重要な予後予測因子である³⁾. 重症心不全症例においてCPXでしばしばみられる呼吸の周期的な変動を運動時周期性呼吸 (exercise oscillatory ventilation: EOV) と呼び, CPXでのEOVの出現は心不全症例において, 独立した予後規定因子である⁴⁾. EOVの定義は未だ統一されていないが, アメリカ心臓病協会のステートメントによると周期性の分時換気量(minute ventilation: VE)の変動が安静時振幅の15%以上, かつ運動時間全体の60%以上持続する⁵⁾とされており, 日本循環器学会のガイドラインにおいては, 運動中にVEがおおよそ80秒間の周期で基礎値の15%で変動するものとされている⁶⁾. EOVの重要性が示される中で, CRにおけるEOVに対する検討は十分でない. 今回, CRの継続によりEOVが改善した症例を経験したので以下に報告する.

【キーワード】

心肺運動負荷試験, 運動時周期性呼吸,
心臓リハビリテーション

【はじめに】

心肺運動負荷試験 (cardiopulmonary exercise testing: CPX) は呼気ガス分析を併用して行う運動負荷試験で, 労作時の心肺機能を総合的に評価し, 運動耐容能や治療効果判定の評価に用いられる有用な検査である. また, 心臓リハビリテーション (Cardiac rehabilitation: CR) の対象症例においては運動処方が必要であり, 運動強度の設定が重要となるため, 客観的指標としてCPXが用いられている. CPXの目的 (表1) とCPXで得られる心不全に関する指標 (図1)¹⁾を示す. CPXから得られる指標である最高酸素摂取量 (Peak O₂) は最も強力な予後予測因子である²⁾. また, 嫌気性代謝閾

表1 CPXの目的

運動耐容能の評価
・機能障害の判定 (酸素摂取量)
・運動制限因子と病態生理学的メカニズム
運動制限のある患者の鑑別診断
・心疾患と肺疾患の共存する例での主たる制限因子の決定
・安静時の検査所見と運動時の症状が一致しない場合
・初回の肺運動負荷試験で確定診断できなかった例が呼吸困難を訴えた場合
心血管疾患の評価
・心機能分類と予後
・心臓移植適応決定
・運動処方と心臓リハビリテーションのために評価
・ペースメーカーの評価
呼吸器疾患患者の評価
・機能的障害の評価
・慢性閉塞性肺疾患
他の運動制限決定因子の評価 (潜在性心臓病など)
・低酸素血症の評価と酸素処方
標準的な肺機能検査で十分な治療効果が判定できない時の客観的評価
・間質性肺疾患
初期のガス交換異常の所見
全体的ガス交換の評価とモニタリング
低酸素血症の評価と酸素処方
主たる運動制限因子の決定
薬物治療による副作用

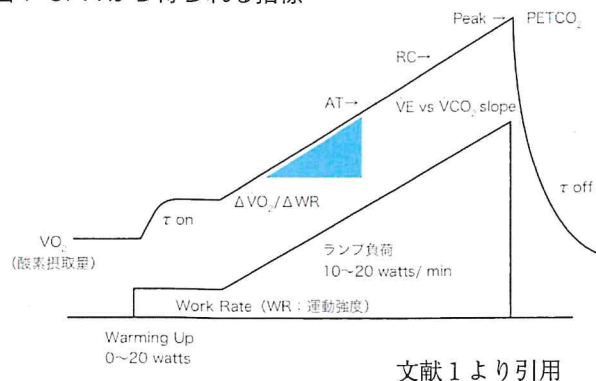
- ・肺血管疾患
- ・嚢胞性線維症
- ・運動誘発性気管支攣縮

特定の臨床応用

- ・手術前の評価
- 肺切除手術
- 高齢者での開腹手術
- 肺気腫、肺切除術
- ・呼吸器リハビリのための運動の評価と処方
- ・障害・損傷の評価
- ・心肺移植のための評価

米国胸部疾患学会 / 米国胸部内科学会からの引用

図1 CPX から得られる指標



【症例】

症 例：76才、男性

主 訴：呼吸困難（NYHA分類Ⅲ度）

現病歴：X年11月初旬から呼吸苦があり、11月中旬に前医を受診。その際、心電図変化を認め、精査加療目的に当院に紹介となった。心エコー検査、血液検査などの精査により、急性冠症候群が疑われ冠動脈造影検査が施行された。造影検査では冠動脈に有意狭窄を認めず、虚血による心機能低下は否定的であった。以上の結果より、心筋症に伴う左室駆出率が低下した心不全(heart failure with reduced ejection fraction: HFrEF)として入院、治療が開始された。入院翌日よりCRを開始した。

既往歴：糖尿病、高血圧

生活歴：ADL自立、妻と2人暮らし、マンションの3階でエレベーターなし、運動習慣なし、禁煙10年

来院時現症：身長164.0cm、体重67.3kg、BMI25.1、意識清明、体温36.5℃、呼吸数27回/分、経皮的酸素飽和度98%、血圧165/112mmHg、心拍数121/分

検査所見：(表2)

12誘導心電図検査：〈入院時〉洞調律、119bpm、完全右脚ブロック、V1-V3陰性T波、有意なST-T変化なし〈外来時〉洞調律、71bpm、完全右脚ブロック、V1-V4陰性T波、有意なST-T変化なし

胸部レントゲン写真：〈入院時〉心胸郭比59.4%、肺門部の血管陰影増強あり〈退院時〉心胸郭比50.8%、肺うっ血所見なし

血液検査所見：〈入院時〉HbA1c6.3%、HDL-C47mg/dL、LDL-C162mg/dL、TG78mg/dL、CK99U/L、CPK-MB16U/L、TnI0.17pg/ml、CRE1.73mg/dL、BUN25.1mg/dL、BNP1471.5pg/mL〈退院時〉CRE2.29mg/dL、BUN27.9mg/dL、BNP503.2pg/mL

経胸壁心エコー図検査：〈入院時〉LVEF15-20%、AR mild、MR moderate、TRPG55mmHg〈外来時〉LVEF50%、AR mild、MR trivial、TRPG20mmHg
内服歴：〈退院時〉エンレスト100mg、フロセミド10mg、サムスカ3.75mg、ジャディアンス10mg、ビソプロロールフマル2.5mg〈外来時〉エンレスト100mg、ビソプロロールフマル0.625mg、トラディアンス配合錠

表2 検査結果および所見

	入院時	退院時	外来時
血液検査			
BNP (pg/ml)	1471.5	503.2	—
心エコー所見			
LVEF (%)	15-20	25	50
LVDd/Ds (mm)	—	61/57.4	53/42
TRPG (mmHg)	55	61	20
PH	+	+	—
MR	moderate	moderate	trivial
TR	—	—	mild
身体所見			
体重 (kg)	67.3	61.3	61.9
NYHA 分類	III	II	I

BNP: brain natriuretic peptide, LVEF: left ventricle ejection fraction, LVDd: left ventricular diastolic diameter, LVDs: left ventricular diastolic systolic, TRPG: tricuspid regurgitation pressure gradient, PH: pulmonary hypertension, MR: mitral regurgitation, TR: tricuspid regurgitation, NYHA: New York Heart Association

CPX: (表3, 図2, 3)

運動負荷試験装置は自転車エルゴメーター (STB-3400, 日本光電)、ミナト社製呼気ガス分析装置 (AE-310S) を使用し施行した。プロトコールは2分間の安静、3分間のwarming-up、その後は10wattのramp負荷で行った。負荷中、運動負荷試験の中止基準には該当せず、終了の判断は担当医が行った。実施者は医師1名、看護師1名、理学療法士1名であった。

退院時のPeak O₂は9.1ml/min/kg、Work rateは55w、ATは7.0ml/min/kg、E vs. CO₂ slopeは48.7であり、EOVを認めた(図2B)。退院7か月後のPeak O₂は12.4ml/min/kg、Work rateは68w、ATは8.9ml/min/kg、E vs. CO₂ slopeは29.8であり、EOVは改善した(図3B)。

〈運動処方〉

AT:1:29w, 2.09METs, HR78bpm 以下, SBP103mm Hg, Borg scale12-13

表3 CPX 結果

	退院時	外来時
Peak R	1.17	1.17
Peak $\dot{V}O_2$ (ml/min/kg)	9.1	12.4
Peak METs	2.59	3.55
Peak WR (watt)	55	68
Peak O ₂ pulse (ml/beat)	6.2	7.9
Peak EtCO ₂ (%)	4.57	5.90
Peak SBP (mmHg)	127	188
Peak Borg (Dyspnea/Leg)	14/14	13/13
AT $\dot{V}O_2$ (ml/min/kg)	7.0	8.9
AT METs	2.01	2.53
AT WR (watt)	38	43
$\dot{V}E$ vs. $\dot{V}CO_2$ slope	48.7	29.8
OUES	650	1255
EOV	+	-

R: $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$ (ガス交換比), $\dot{V}O_2$: oxygen consumption (酸素摂取量), WR: work rate (仕事率), O₂ pulse (酸素脈), end-tidal CO₂ (呼気終末二酸化炭素分圧), SBP: systolic blood pressure (収縮期血圧), $\dot{V}CO_2$: carbon dioxide output (二酸化炭素排出量), METs: metabolic equivalents (代謝当量), AT: anaerobic threshold (嫌気性代謝閾値), OUES: oxygen uptake efficiency slope

図2A. 退院時:トレンドグラフ

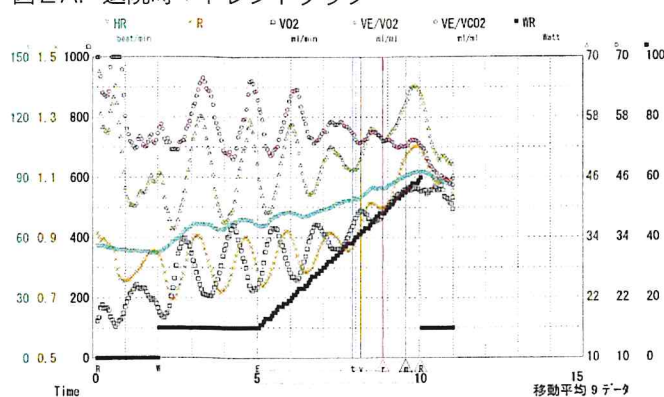
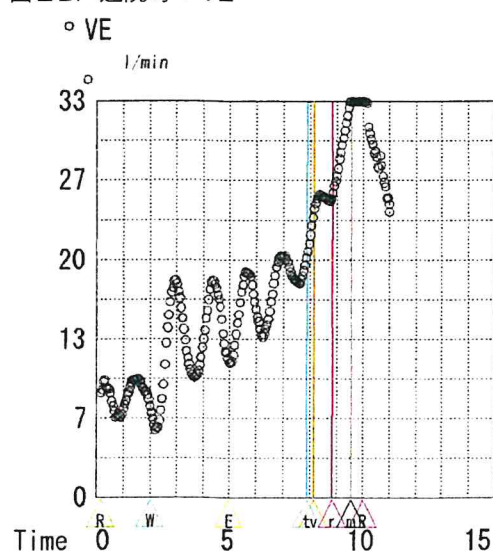
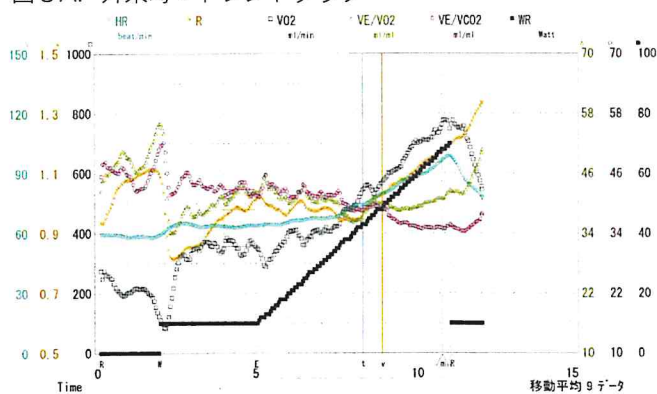
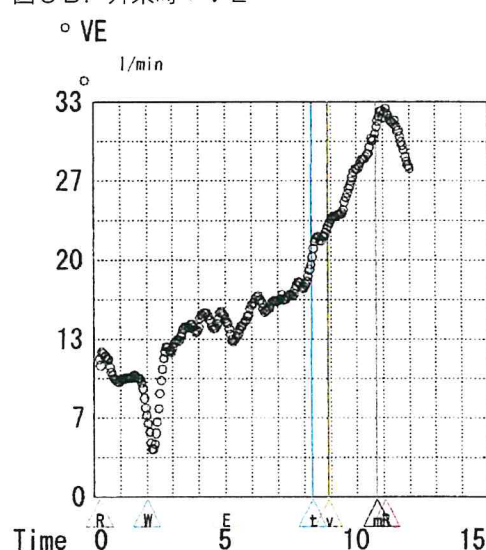
図2B. 退院時: $\dot{V}E$ 

図3A. 外来時:トレンドグラフ

図3B. 外来時: $\dot{V}E$ 

【考察】

心不全症例に対する非薬物療法としての運動療法の確立されたものであるが、心機能への直接的効果はまだ十分に解明されていない。本症例は、HFrEFであり退院時のCPXで独立した予後不良因子であるEOVが確認され、外来CRの継続によりEOVの改善を認めた。

EOVはPeak O₂の低下、E vs. CO₂ slopeの高値などに関連⁷⁾し、本症例でも退院時点でのCPXにおいてPeak O₂の低下とE vs. CO₂ slopeの高値を示した。EOVの原因は周期的に変動する血流のoscillation (Traube-Hering waves⁸⁾: 図4)で、心不全では心拍出量 (cardiac output: CO) が後負荷依存性になっているため、Traube-Hering wavesに従ってCOも周期的に変動する。その結果、O₂、CO₂、Eの順に遅れてoscillateするためEOVが出現する。また、心不全でのCOの低下による循環時間遅延や自律神経機能障害および骨格筋機能障害に伴うPaCO₂の低下もEOVの重要な要因である⁹⁾。心不全症例では、動脈圧受容器反射や心肺圧受容器反射機能の低下と化学受容器反射の亢進が交感神経系を活性化させ、自律神経機

能障害が生じるとされている^{10,11)}。また、種々の骨格筋機能障害を呈することが報告されており、筋萎縮や筋線維組成の変化、代謝酵素の変化、エネルギー代謝の障害などがある。骨格筋機能障害は心不全による神経体液性因子の活性化、炎症・酸化ストレスの亢進、異化・同化不均衡、骨格筋蛋白分解亢進、アポトーシスなどにより引き起こされ、身体不活動 (deconditioning) や栄養障害がさらに骨格筋機能障害を助長するといった多面的機序が考えられている^{12,13)}。心不全症例では自律神経機能障害や骨格筋機能障害が過剰換気を誘発し、 PaCO_2 はやや低下している。労作時にはCO低下が換気血流比不均衡を増悪させ PaCO_2 を上昇させる。CO

図4 Traube-Hering waves

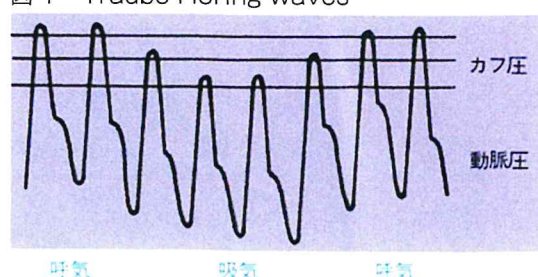


表4 運動療法の身体的効果

項目		内容
身体	運動耐容能	最高酸素摂取量↑ 嫌気性代謝閾値↑
	骨格筋	ミトコンドリア↑ 骨格筋酸化酵素活性↑ II型からI型線維型の変換 動静脈酸素較差↑
循環	心臓	最大下同一負荷強度心拍数、心仕事量↓ 左室リモデリング↓ 左室拡張機能↑
	冠動脈	冠動脈狭窄進展↓ 心筋灌流↑ 冠動脈血管内皮依存性、非依存性反応↑
	末梢循環	安静時、運動時の総末梢血管抵抗↓ 末梢動脈血管内皮機能↑
	血液	血小板凝集能↓、血液凝固能↓
呼吸		最大下同一負荷強度での換気量↓
炎症		炎症性サイトカイン↓
自律神経		交感神経緊張↓、副交感神経緊張↑
冠危険因子		収縮期血圧↓ HDL コレステロール↑、中性脂肪↓ 喫煙率↓
症状		心筋虚血閾値↑、狭心症発作↓ 同一労作時の心不全症状↓
予後		冠動脈性事故発生率↓ 心不全増悪による入院↓ 生命予後↑(全死亡、心臓死↓)

低下による血流速度低下が延髄にある化学受容体での PaCO_2 上昇の感知を遅らせる。しかし、化学受容体が PaCO_2 の上昇を感知すると受容体の応答性が亢進しているため、過剰換気を生じる。すると PaCO_2 は低下するが、血流速度の低下が化学受容体での PaCO_2 の低下の感知を遅らせ、換気を減弱させる。この繰り返しがEOVとして観察される。EOVは運動強度が上がると消失する。これは運動中の交感神経活性による換気の亢進がEOVに勝るためであると言われている⁹⁾。本症例でも運動強度が上がるにつれてoscillationが減弱していくことが示された。以上のことから、本症例でのEOVの原因として、EFの低下によるCO低下、心不全に伴う自律神経機能障害や骨格筋機能障害などが関連していたものと示唆された。

CRにおける運動療法の様々な身体的効果が報告されている(表4)¹⁴⁾。本症例でのCRは、理学療法士と看護師、管理栄養士、薬剤師などが入院中から運動療法を中心に運動指導や自己管理指導、自己管理ノート(ハートノート®)の導入、心臓病教室への参加など多面的な介入を行った。運動療法では、CPXの結果をもとに運動処方を作成した。CRにおいてはATポイントレベルでの運動が推奨されている。本症例もATポイントレベルの心拍数およびMETs, Borg scaleを参考に時速3km程度で1回30分以上のウォーキングと自重負荷によるレジスタンストレーニングを週3回以上行うように、当院作成の運動療法パンフレットを用いて指導した。また、運動の前後にはウォーミングアップの準備体操、クールダウンを行うように指導した。月1回程度の循環器内科受診時に理学療法士および看護師による外来CRを行い、自転車エルゴメーターを29wで25分施行した。その際に自宅での運動療法の様子や実施回数、ハートノート®の確認などを行い、運動療法を継続できるようにサポートを行った。外来診察終了後には、外来CR時の指導内容や今後の目標設定などを記載した手紙を郵送し、外来終了後も自宅での運動療法を継続できるように努めた。その結果、本症例は病前には運動習慣がなかったが、CR開始後には毎日の30分から60分のウォーキングと自重を用いたレジスタンストレーニングを行っており、運動習慣の獲得に至った。また、ハートノート®も継続できており、自己管理の習得に至った。

退院後の経胸壁心エコー図検査ではEF15%から50%、TRPGは61mmHgから20mmHg、退院時にみられたPHも改善していた。BNPは1471.5pg/mlから退院時点で503.2pg/mlへと低下していたが外来時のBNP測定は不明である。左室機能に対する運動療法の効果は劇的なものではなく限定的であるが、左室

駆出率を有意に改善し、BNP値を低下させる¹⁵⁾。その機序は完全には解明されていないが、運動療法によって神経体液性因子や心房性ナトリウム利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide: ANP)、BNP、エピネフリン、ノルエピネフリンの安静時血漿レベルを低下させることが示されている。さらに運動療法は交感神経のバランスを改善することが示されており、これはvascular loadの軽減と関連しており、左室リモデリングを抑制する可能性がある。そのため、EF改善の主たる要因は薬物療法であり、加えて運動療法による影響も示唆された。外来時のCPXではPeak O₂および E vs. CO₂ slope, EOVがそれぞれ改善した。HFrEFにおける運動耐容能低下の主要な機序は左室収縮機能低下ではなく、骨格筋量減少や代謝異常、末梢血管機能低下による骨格筋血流量の低下、エルゴ受容体反射(ergoreflex)の亢進などの末梢因子が主体であると報告^{16, 17)}されており、本症例でのPeak O₂の改善も運動療法による末梢因子の改善が大きいものと示唆される。E vs. CO₂ slopeは換気血流比不均衡 (VA/Q mismatch) の指標であり心不全が重症になるほど高値を示し、34以上で予後不良とされている³⁾。E vs. CO₂ slopeの上昇は運動時の換気亢進あるいは換気効率の低下を表し、生理学的死腔の増大、呼吸中枢化学受容体のCO₂感受性亢進、ergoreflexの亢進などによって引き起こされる。VA/Q mismatchは肺疾患や換気の異常がない場合には肺血流量で決まり、心不全では運動に対するCOの増加が不十分となり肺血流が減少することで E vs. CO₂ slopeは上昇する。Ergoreflexは筋の代謝活動により起こる反射で運動強度に応じて交感神経系の活動が亢進し、心拍数、血圧、換気量を増加させる反応である。この反射は運動中の心血管系および呼吸器系機能の調節に重要であると考えられているが、心不全患者ではergoreflexが亢進しており、換気自体を亢進させ、労作時呼吸困難感や運動耐容能低下の要因と考えられている。このergoreflexの亢進に加えて、心不全では労作時の肺毛細血管圧の上昇や肺胞間質の浮腫が肺コンプライアンスの低下を引き起こし、1回換気量の増加を妨げることで、代償的に呼吸数が増加し Eを増加させる。これら換気の異常により、死腔換気量 (dead-space gas volume: VD)を増大させ E vs. CO₂ slopeは上昇する。本症例の E vs. CO₂ slopeの改善は、EFやPH, ergoreflexの改善により、労作時のCOと換気の異常の改善に伴って、VDが減少したことでVA/Q mismatchが改善したものと示唆された。EOVはCRで改善するとの報告¹⁸⁾があり、本症例でも外来CRの継続でEOVの改善が示された。CRでは骨格筋機能障

害を改善し、筋線維の割合を正常化させ、好氣的代謝能を改善する¹⁹⁾。また、副交感神経活性と交感神経活性のアンバランスを改善する²⁰⁾。以上のことから、本症例でのEOVの改善はCRによる自律神経機能障害、骨格筋機能障害の改善の結果と示唆された。しかしながら、EOVに対する運動の直接的効果の解明は十分でなく、今後さらなる検討が必要である。また、心不全は再発および再入院が臨床的特徴であり、EOVの再出現の可能性もあるため、継続したCRが重要である。

【結語】

心不全症例におけるEOVは、心臓リハビリテーションで改善し、この効果は心不全の改善に寄与する可能性がある。

症例報告として医の倫理審査委員会に届出済

本論文に関連する著者の利益相反：なし

【文献】

- 1) 折口秀樹：心不全症例の運動耐容能評価の実際とエビデンス, Jpn J Rehabil Med Vol.57 No.12 2020: 1131.
- 2) Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, et al: Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83:778-786.
- 3) Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C, et al: Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation* 2002;106:3079-3084.
- 4) Arena R, Myers J, Abella J, et al: Prognostic value of timing and duration characteristics of exercise oscillatory ventilation in patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2008;341-7.
- 5) Balady GJ, Arena R, Sietsema K, et al: Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:191-225.
- 6) 牧田 茂, 安 隆則：心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン, 2021年改訂版, p23.
- 7) C B Kremser, M F O'Toole, A R Leff: Oscillatory

hyperventilation in severe congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987;59(8):900-5.

Controlled trial of physical training in chronic heart failure. *Circulation* 1992;85:2119-2131.

- 8) 道場信孝: バイタルサイン 16・血圧 1 血圧の動揺性, 看護学雑誌, 第 45 巻 7 号 2013.
- 9) 安達 仁, 小林 康之, 上田 正徳ら: CPX・運動療法ハンドブック, 心臓リハビリテーションのリアルワールド. 改定 4 版, 中外医学社, 東京, 2019, p118-119.
- 10) Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, et al: The sympathetic nervous system in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1747-1762.
- 11) Floras JS: Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:375-385.
- 12) 沖田 孝一: 心不全と骨格筋. 総合リハビリテーション 2019;47:532-534.
- 13) Okita K, Shintaro Kinugawa, Hiroyuki Tsutsui, et al: Exercise intolerance in chronic heart failure. *Circ J* 2013;77:293-300.
- 14) 堀 健太郎: 心臓リハビリテーションとは—コメディカルの役割と地域連携の課題. 地域リハビリテーション 12 2017:722-727.
- 15) Mark J. Haykowsky, Yuanyuan Liang, David Pechter, et al: A Meta Analysis of the Effect of Exercise Training on Left Ventricular Remodeling in Heart Failure Patients. *JACC* 2007;49:2329-2336.
- 16) Okita K, Yonezawa K, Nishijima H, et al: Skeletal muscle metabolism limits exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998;98:1886-1891.
- 17) Robert S, McKelvie, Koon K, et al: Effects of Exercise Training in Patients With Congestive Heart Failure: A Critical Review *JACC*;1995 Vol. 25, No.3:789-96.
- 18) Yamauchi F, Adachi H, Tomono J, et al: Effect of a cardiac rehabilitation program on exercise oscillatory ventilation in Japanese patients with heart failure. *Heart Vessels* 2016;31:1659-1668.
- 19) Adamopoulos S, Coats AJS, Brunotte F, et al: Physical training improves skeletal muscle metabolism in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1101-1106.
- 20) Coats AJS, Adamopoulos S, Radaelli A, et al:

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「, et al」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 〉

2019 年末から社会に多大な影響を与えてきた新型コロナウイルス感染症も 2023 年 5 月 8 日に 5 類感染症に移行し、様々な制限が解除された年でした。日常生活でマスクを外す機会も多くなり、飲食店での会食の再開や国内外の渡航制限も撤廃され、徐々に流行前の生活に戻っていきました。

そのような中今年も薬剤部、リハビリ科、循環器内科、消化器外科、初期研修医、小児科など多職種から 6 本の論文を投稿していただきありがとうございました。

今後も当雑誌は様々な職種の方々に役に立つような論文を掲載していくつもりですのでご協力のほど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34号

令和 6 年 3 月 25 日 印刷

令和 6 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