浜松医療センター

ISSN 2186-4608

浜松医療センター学術誌

第17巻 第1号　　令和5年

The Journal of Hamamatsu Medical Center
Vol.17 No.1 2023

浜松医療センター学術誌　第十七巻　第一号　令和五年

The Journal of Hamamatsu Medical Center Vol.17 No.1 2023

開設50周年の節目に新たな病棟が完成いたしました

シンボルマークをリニューアル

50周年を機に長年使用していたシンボルマークをリニューアルいたしました。

浜松医療センターの英語表記「Hamamatsu Medical Center」の頭文字であるH･M･Cを組み合わせて表現しました。緑と青のカラーリングは浜松市の市章と同色です。
このマークは平面図としてみると六角形をしています。六角形は蜂の巣や雪の結晶など自然界の秩序に適合したバランスのとれた形で、最も安定したパワーを発揮すると言われています。
一方、立体図として見ると正六面体（立方体）をしています。正六面体は5種類ある正多面体の一つであり、6個の互いに合同な正方形で囲まれています。古代の人々は正多面体は神が作った完璧な図形と考え、悪魔や悪魔の力、人間に災いをもたらす邪悪な力から身を守ることができると言われています。したがって安全･安心な医療を目指す当院の思いをその形状に込めています。
このシンボルマークは最終4作品から当院の職員による投票を通して選ばれました。

50th
ANNIVERSARY
HAMAMATSU MEDICAL CENTER

浜松医療センター学術誌

The Journal of Hamamatsu Medical Center

Vol.17 No.1 2023

目　　次

巻 頭 言　　院 長 海野 直樹　4

特 別 寄 稿

お水商売35年　中山 禎司　6

原　　著

嚥下造影検査実施患者における退院時経口摂取を維持する因子の検討　宮澤 佑治　12

症 例 報 告

好酸球性中耳炎に生物学的製剤を投与し耳科手術が可能となった２症例　加藤 照幸　20

多発血管炎性肉芽腫症が疑われた眼窩先端症候群の1例　増田 守　25

定量検査でBCR-ABL1が測定不能だったPh染色体陽性急性リンパ性白血病の同種移植例　伊東侑治郎　32

胃腸炎の経過中に心肺停止をきたしたウイルス性心筋炎の一例　大井 遥　37

臨 床 研 究

3D MRCPにおいて患者の呼吸に合わせたETDに変更することの有用性　中山 寛介　44

活 動 報 告

COVID-19における看護管理者が苦慮した内容と対応　杉山 由香　50

急変対応から急変発生を未然に防ぐ対応へのパラダイムシフト　山本 智美　54
～スタットコールからRRS要請へ～

Quiescent interval single shot 法を用いた非造影腎動脈magnetic resonance angiographyの検討　鈴木 僚　60

講演会記録

薬剤関連顎骨壊死（medication-related osteonecrosis of the jaw, MRONJ）の実際　林 祐太郎　66

C　P　C

SLEと心筋症を背景に持つ患者が、多臓器不全に至り死亡した症例	櫻町　遥	72
急性白血病を発症し敗血症を合併して死亡した一例	大井　遥	79
Ⅱ型呼吸不全からミオパチーを疑った症例	補永えり子	84
間質性肺炎治療中に腸管気腫を発症した一例	大杉　章博	90
慢性腎不全に感染、消化管出血などを合併し死亡に至った1剖検例	本間　新奈	99
再生不良性貧血の経過中に心室頻拍から心停止に至った1剖検例	森末　皓子	105
急速な経過で胸水貯留をきたし死亡した一例	伊豫田隆郁	112
末期腎不全と閉塞性動脈硬化症の患者が、透析療法後に意識障害をきたした一例	福地　広幸	118
診断に苦慮した肺多形癌の一例	橋本　直毅	123

発行目的・投稿規定・論文形式補足		127
編集後記	髙取　宏昌	137
浜松医療センター学術誌査読者一覧		138
図書･学術誌委員会委員一覧		139

巻 頭 言

院 長　　海 野 直 樹

浜松医療センター学術誌 The Journal of Hamamatsu Medical Center 第17巻をお届けします。本巻では特別寄稿1編、原著1編、症例報告4編、臨床研修1編、活動報告3編、講演会記録1編、CPCの記録9編の合計20編が掲載されております。また2024年3月で退官される中山禎司先生からは「お水商売35年」というユニークな題名でご寄稿いただきました。先生の35年にわたる医療センターでの脳神経外科治療の経験からのご寄稿であり、今後も中山先生には院長補佐として医療センターをサポートしていただくことをお願い申し上げます。

さて本誌はスタッフ医師、歯科医師、専攻医、研修医、看護師、薬剤師、検査技師、放射線技師、栄養師などマルチな職種からの投稿で成り立っており、まさに地域の基幹総合病院として多くの患者さんの対応にあたっている職員が、日々の診療の中で気付いたこと、経験したことを活字として残すことにより、あらためてその記憶を風化させずに同僚や後進に伝えようとするものだと思います。とりわけ今年度は昨年開設50周年を迎えて、新病棟が完成し、新たな50年に向かって歩み始めた最初の年に当たります。「健やかな未来に向かって」歩み続ける私たちは、常に日進月歩で発展する医学の進歩に遅れることなく、患者さんに対して最善の治療手段を提供し続けなければなりません。そのためには日々、臨床現場の振り返りを行い、自身の診療行為を客観的に注視し、その結果を記録に残すという作業を怠りなく続けなければなりません。医学論文を書くという行為はまさにその一つであり、医療人たるものが常に念頭に置くべくことと思います。したがってこれからも浜松医療センター職員の一人一人が本雑誌へ論文を投稿し、掲載されることを目標とされることを願って止みません。

最後に本誌の刊行にあたりご尽力された関係各位に深甚なる感謝を申し上げるとともに、今後も益々内容が充実した質の高い本誌を継続的に発刊できるように、職員一同の努力を期待します。

特別寄稿

Special articles

特別寄稿

お水商売35年

脳神経外科

中山 禎司

【要　　旨】　私の35年間にわたる当院での脳神経外科治療につき急性期脳血管障害の治療の変遷及び当院が果たしてきた役割を述べました。当院では常に脳血管障害のトップランナーとして脳出血、脳梗塞の治療を行ってきました。その他当科での特徴として髄液循環障害に対する取り組みがあげられます。髄液が過剰となる正常圧水頭症の診断のために持続脊髄ドレナージを行い診断及び治療効果の改善に結びつけました。さらにPETを用いることにより歩行障害の原因究明の一助となりました。一方髄液が減少する脳脊髄液漏出症についてもその取り組みにつき報告しました。

【キーワード】　脳血管障害急性期治療、正常圧水頭症、脳脊髄液漏出症

【はじめに】

月日の流れは早いもので浜松医療センター（以下当院）に奉職してから35年が経ち定年退職を迎えました。当院での歴史を書き留めるとともに私の今までの取り組みにつき思いつくままに書き連ねたいと思います。

【脳血管障害の治療】

当院での今までの脳血管障害の取り組みを紹介します。当院では初代脳神経外科部長の金子満雄先生の元1970年代後半から脳出血の超早期開頭血腫除去術を全国に先駆けて行いました。顕微鏡及び頭部CTの普及に伴い脳出血が正しく診断されるようになり積極的な治療が行われ始めた頃です。1980年代になると脳梗塞に対する手術療法、主に急性期の血行再建術（浅側頭動脈中大脳動脈吻合術や血栓除去術）を盛んに行いました。これも全国に先駆けて行ったものでした。これと同時期に高次脳機能障害を有する脳血管障害患者に対して高次脳機能改善を目的とした血行再建術も行いました[1,2]。脳外科医の多くが高次脳機能障害に関心が薄かった頃盛んに知的機能の改善に効果があると発表していました。1990年代になると血管内手術が盛んに行われるようになりマイクロカテーテルを用いたウロキナーゼ動注療法及び狭窄血管に対する血管拡張術を行いました[3～6]。バルーンカテーテルの使用量は全国で5本の指に入るほど血管拡張術を行いました。2005年になるとt-PA静注療法が急性期脳梗塞の標準治療とされてからこれまでの急性期治療は一時影を潜めました。2010年以降ステントリトリバーによる血栓回収術が登場し急性期脳梗塞の治療が非常に発展しました。当院でも血管内手術の専門家である平松久弥先生を迎えこの領域でのトップランナーとなりました。このように脳血管障害に対する治療法は時代ごとに進化し現在に至っていますがその時々で当院は先端的な治療を行ってきました。

【正常圧水頭症について】

髄液についてはまだまだ不明な点が多く一般的に言われている脈絡叢で作られ上矢状静脈洞で吸収されるという経路ですら確定されたものではありません。

1965年Hakimが髄液圧は正常ながらシャント術を行うと歩行障害などの症状が改善する病態を正常圧水頭症として報告しました[7,8]。1970年代後半になるとCTの普及により脳室拡大の症例が多く見つかるようになり正常圧水頭症の診断で多くのシャント術が行われました。結果はなかなか

うまくいかず硬膜下血腫を始め種々の合併症をきたし、期待通りの成果が得られない症例が見られ正常圧水頭症自体が本当に存在するのかという議論もなされるようになりました。1990年代に入ると髄液の流量を調整できる可変式シャントバルブが開発され水頭症に適用されるようになり硬膜下血腫などの合併症の発生が減少しました。さらに高齢化に伴い高齢者の歩行障害、認知症が社会問題となる中、治療可能な認知症として正常圧水頭症が再び脚光を浴びるようになりました。ここで問題となったのが診断方法です。頭部CT,MRIでは脳萎縮に伴う脳室拡大か髄液貯留に伴う脳室拡大かなかなか鑑別が難しく結果シャント術の効果も思うほどに改善しませんでした。このためいくつかの方法が考えられました。まず画像的な特徴としてDESH（disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus）すなわちくも膜下腔が頭頂部では脳溝が狭小しているのに比しシルビウス溝ではくも膜下腔が拡大されている状態を正常圧水頭症の特徴と捉えること、[9] これに伴い脳血流では頭頂部の血流が増加しているように見えることCAPPAH sign（convexity apparent hyperperfusion sign）が提唱されました[10,11]。もう一つは髄液排除試験タップテストと言われるもので18Gの腰椎穿刺針で髄液を30 mL排除し臨床症状の変化を見るというものでした。しかし30 mLの髄液排除ではなかなか効果を実感することができませんでした。そこで当院ではワンウェイバルブという一方弁がついた特殊なバルブを用いて3-5日間脊髄ドレナージを行うことにしました[12,13]。どの程度髄液を抜いてもいいのか手探り状態で始めました。はじめは感染予防のため抗生剤をドレナージ期間中毎日投与しました。頭痛や嘔吐があるとすぐに頭部CTを行い合併症の有無を確認しました。看護師とともにドレナージ管理方法を模索しました。これらの経験試行錯誤により髄液を排除することによりドレナージ効果が明らかとなりシャントを行った場合は90%を超えるシャント効果を認めるようになりました。幸い大きな合併症もなく行うことができました。さらにドレナージ挿入時に無菌操作で行えば抗生剤の投与は必要でないこともわかりました。現在ではドレナージ期間は3日間でその前後に歩行状態や認知機能の検査を行いドレナージの効果を評価しています。ほぼ確立した方法となりました。この研究では尾内康臣先生（現浜松医大教授）と共同して歩行障害の原因を解明するためPETを用いてドレナージ前後の神経伝達物質を測定しドパミンの節後繊維の機能低下により歩行障害が生ずることを解明することができ博士論文となりました[14,15]。

【脳脊髄液漏出症】

脳脊髄液漏出症の名前は低髄液圧症候群、脳脊髄液減少症などとも言われていました。以前からあった病気ですが2000年頃から交通事故の後遺症としてクローズアップされるようになりました。症状は起立性頭痛が主体ですが記憶力の低下、意欲低下、めまい、ふらつきなど多様な症状が現れることがあります。それまでは腰椎穿刺後や腰椎麻酔後の後遺症ないし特発性のものが多く見られました。治療も多くの場合点滴と安静で改善していました。まれにブラッドパッチを行なったこともありました。マスコミ報道などをきっかけに交通外傷特に軽微な外傷のあとの慢性頭痛を訴える患者さんの中でこの病気に対する関心が高まりました。時には保険会社との間で訴訟に発展するケースも見られました。典型的な脳脊髄液漏出症では臨床症状および画像所見から容易に診断できるのですがなかなか診断が難しいケースも多く見られました。保険会社がらみのこともあることや診断の難しさから脳脊髄液漏出症を敬遠する医療機関が多く見られました。当科では以前から受け入れをしていましたので引き続き受け入れていましたが徐々にその数が増加してきました。いろいろな医療機関から紹介されるようになるとさまざまなものが含まれるようになりました。心因性のものから外傷性頚部症候群、脊椎手術の合併症症例などさらに症状も年余にわたって苦しんでおられる方から非常に急性の経過で劇症型と言われるようなものまでさらには一番大変だったものは小児から思春期の症例です。まだあまり広く認識されていなかった起立性調節障害や精神疾患も含まれていました。画像診断で診断に至らないものでは耳鼻科と共同して神経耳科的検査で脳幹障害の有無を見ること

により診断に至ることができました。治療は初期の時点では2週間の安静と点滴を行った後にブラッドパッチを行っていましたが入院が長期間に及ぶため最近では診断がつき次第出来るだけ早期にブラッドパッチを行うようにしています。脳脊髄液漏出症で特に重要と感じたことは患者さんの訴えをいかに上手く聞くかでした。原因経過からどんな時にどんな風に頭痛が現れどのように改善悪化するのか医学の基本ですが患者さんの訴えに真摯に耳を傾けることにより自ずと病態が現れてくることがしばしばありました。

【最後に】

正常圧水頭症及び脳脊髄液漏出症といった髄液循環に関することに関わりが多かったため水商売としました。困っている人を助けたいという気持ちからあまり人が扱わない疾患も手がけてきました。やり過ぎたこともあったかもしれないし足りないことも多かったように思います。少しでも患者さんのためになれたらよかったかなと思います。

本論文に関して開示すべき利益相反状態はありません。

【文献】

1）中山禎司，金子満雄，田中敬生，他．脳主幹動脈の閉塞性病変による血管性痴呆に対する血行再建術の適応及び効果．脳卒中の外科．1990；18：35-39.

2）中山禎司，金子満雄．手術治療が奏功した軽症老人性痴呆（血管性）の一例．循環科学．1991；11：98-105.

3）中山禎司，田中敬生，金子満雄．急性期中大脳動脈閉塞症に対する血栓溶解術の適応―Dynamic CTと出血性梗塞の関連―．The Mt Fuji Workshop on CVD．1996；14：1-4.

4）Nakayama T, Kaneko M, i Tanaka K, et al. Local intra-arterial thrombolytic therapy for acute embolic occlusion of middle cerebral artery. Taki W,. Picard L, Kikuchi H. ed. Advances in Interventional Neuroradiology and Intravascular Neurosurgery. Elsevier Science. 1996; 477-481.

5）Nakayama T, Tanaka k, Kaneko M. Angioplasty of acute occluded cerebral arteries. Interventional Neuroradiology. 1997;3（Suppl 2）:51-52.

6）Nakayama T, Tanaka K, Kaneko M,et al. Thrombolysis and angioplasty for acute occlusion of intracranial vertebrobasilar arteries. J.Neurosurgery. 1998; 88: 919-922.

7）Hakim S, Adams RD*Tehe special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. J Neurol Sci. 1965；2:307-327.

8）Adams RD, fisher CM, Hakim S et al: Symptomatic Occult Hydrocephalus with “normal” Cerebrospinal-Fluid Pressure. A Treatable Syndrome. N Engl J Med. 1965; 273:117-126.

9）Ishikawa M, Oowaki H, Takezawa M et al: Disproportionately Enlarged Subarachnoid Space Hydrocephalus and Its Implication in Pathogenesis. Acta Neurochir Suppl. 2016; 122:287-290.

10）Ohmichi T, Kondo M, Itsukage M,et al*Usefulness of the convexity apparent hyperperfusion sign in 123-iodoamphetamine brain perfusion SPECT for the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. J Neurosurg. 2019; 130:398-405.

11）Takahashi R, Ishii K, Tokuda T et al: Regional dissociation between the cerebral blood flow and gray matter density alterations in idiopathic normal pressure hydrocephalus: results from SINPHONI-2. Neuroradiology. 2019; 61:37-42.

12）中山禎司，金子満雄，田中敬生．高齢者正常圧水頭症の診断と治療―One-way valve tubeを用いたSpinal drainage法―. Geriatric Neurosurgery.

1994；6：97-100.
13）中山禎司，金子満雄，田中敬生．高齢者正常圧水頭症の診断と治療　―One-way valve tube を用いた Spinal drainage 法―．Geriatric Neurosurgery．1996；8：145-148.
14）Ouchi Y, Nakayama T, Kanno T, et al. In vivo presynaptic and postsynaptic striatal dopamine functions in idiopathic normal pressure hydrocephalus.
J. Cereb. Blood Flow Metab. 2007; 27: 803-810.
15）Nakayama T, Ouchi Y, Yoshikawa E,et al. Striatal D2 receptor Availability after Shunting in Idiopathic Normal pressure Hydrocephalus.
J Nucl Med. 2007；48：1981-1986.

原　著

Original articles

原　　著

嚥下造影検査実施患者における退院時経口摂取を維持する因子の検討

栄養サポートチーム[1)]、リハビリテーション技術科[2)]、呼吸器内科[3)]、歯科口腔外科[4)]、栄養科[5)]、看護部[6)]、薬剤科[7)]、消化器外科[8)]、整形外科[9)]

宮澤 佑治[1,2)]、小笠原 隆[1,3)]、葩島 桂子[4)]、疋田 静香[2)]、新屋 順子[2)]、杉浦 正将[1,5)]、二橋 多佳子[1,5)]、江間 早紀[1,6)]、加藤 理恵[1,6)]、山田 悠紀子[1,6)]、岡田 莉奈[1,7)]、松本 梓[1,7)]、内藤 慶子[4)]、大菊 正人[1,8)]、甲山 篤[2,9)]

【要　　旨】　本研究は嚥下造影検査（Video Fluoroscopic examination of swallowing：VF）を実施した患者の退院時経口摂取の維持に関連する因子を検討することを目的とした。対象は2021年4月から2022年3月までの1年間でVFを実施した患者123名とし、関連因子を後方視的にロジスティック回帰分析にて検討した。嚥下障害の重症度は摂食嚥下障害臨床的重症度分類（Dysphagia severity scale：DSS）を用いて評価した。結果、退院時の経口摂取維持に関連した因子は脳卒中の有無、入院時のBody mass index、VF時に歩行が可能であることであった。経口摂取維持のために、早期から歩行練習を進めていくことの重要性が示唆された。

【キーワード】　歩行機能、摂食機能障害、Dysphagia Severity Scale（DSS）、嚥下造影検査（VF）、経口摂取

【はじめに】

急性期病院の患者においては、入院中に摂食機能障害が顕在化することが少なくない。その原因は急性期医療では救命や全身管理が優先されることなどが背景にあると説明される[1)]。摂食機能障害はリハビリテーション（以下、リハビリ）を進めるうえでサルコペニアやActivity of daily living（以下、ADL）と関連し[2)]、早期発見と対応が重要とされる。摂食機能障害を疑った場合、当院では簡易的に評価できる反復唾液嚥下テスト（RSST：Repetitive saliva swallowing test）[3)]、改訂水飲みテスト（MWST：Modified water swallowing test）[3)]が看護師にて行われている。これらは、あくまでスクリーニングテストであり、これのみでは嚥下が障害されているメカニズムは判定できず、対策は策定できない。嚥下機能を詳細に評価する検査として嚥下造影検査（Video fluoroscopic examination of swallowing：以下、VF）[4-5)]があり、検査時点での嚥下障害を的確に評価することができることから、経口摂取の可否を判定するためのゴールドスタンダードとされている。当院では主治医から歯科口腔外科医にコンサルテーションされ、歯科口腔外科医にてVFが実施されている。VFでは嚥下の状態を評価することや、代償的アプローチの安全性を評価することはできるが、VFの所見は数値化する事が困難で、症例ごとの比較が難しい。嚥下の重症度を数値化する指標として、本邦では摂食嚥下障害臨床的重症度分類（Dysphagia severity scale：以下、DSS）[6)]が用いられているが、DSS（表1）での重症度と退院時の経口の摂取可否との関連は明らかではない。また、摂食機能障害を惹起する病態として意識障害、全身衰弱、長期臥床、急性血管障害、胃食道逆流、胃切除などがある[7)]。経口摂取を進めるには、これらの背景を含めて様々なリスク因子を考慮する必要がある。

本研究の目的は摂食機能障害にてVFを施行された患者の背景因子、身体機能、栄養状態、DSSを比較し、退院時の経口摂取維持に関連がある因子を検討することである。

表1　DSS（dysphagia severity scale）の概要

分類		定義	対応
嚥下障害－	7 正常範囲	臨床的に問題なし	常食
	6 軽度問題	主観的問題を含め何らかの軽度の問題がある	軟菜食など
	5 口腔問題	誤嚥はないが、主として口腔機能障害により摂食に問題がある	軟菜食・ペースト食など
嚥下障害＋	4 機会誤嚥	時々誤嚥する、もしくは咽頭残留が著明で臨床的誤嚥が疑われる	嚥下障害食から常食や間欠的経管法を採用
	3 水分誤嚥	水分では誤嚥するが工夫した食物は誤嚥しない	嚥下障害食、水分に増粘剤、必要時に間欠的経管法を併用
	2 食物誤嚥	あらゆるものを誤嚥し、嚥下できないが呼吸は安定	経管静養、長期に胃ろうを検討
	1 唾液誤嚥	唾液を含めてすべて誤嚥あるいは、嚥下反射が全く惹起されず呼吸状態が不良	経管栄養法、胃ろう適応、直接訓練困難

文献4）から引用改変

【対象と方法】

本研究は当院倫理委員会の承認を得ている。（承認番号2022-3-054）

対象は2021年4月から2022年3月の1年間で摂食機能療法の依頼にて、言語聴覚士の評価を伴うVFを実施した入院患者123名とした。この123名を退院時に経口群、非経口群の2群に群分けし、関連する因子を検討した。

背景因子として年齢、入院時病名、併存症、併存疾患の重症度、入院時介護度を調べた。併存疾患の重症度はCharlson comorbidity indexを用いた。また、摂食機能障害との関連が考えられる[7]胃食道逆流、脳卒中、認知症、誤嚥性肺炎の既往の有無を調べた。

歩行能力はFunctional ambulation categories[8]（以下,FAC）を用いてVF時の歩行の可否を調査した。本研究において歩行の自立はFAC 3以上の監視レベルで歩行可能な者以上と定義した。

栄養状態は入院時のGeriatric nutritional risk index[9]（以下、GNRI）とBody mass index（以下、BMI）を調査した。GNRIは98未満を低栄養状態と定義した[9]。BMIは18.5 kg/m^{2}以下を低BMIと定義した[9]。アルブミンとC反応蛋白は入院時の血液検査結果を調べた。

嚥下障害はDSSで評価した。DSSはVFの所見をもとに歯科口腔外科医が判定し、5以上を嚥下障害なし、4以下を嚥下障害ありと定義した[7]。経口摂食の可否はFood intake level scale[11]（以下、FILS）を評価し、退院時にFILS 7以上の者を経口群、6以下を非経口群と定義し、2群に分けた。FILSは歯科口腔外科医にて退院時の電子カルテの記載で判定した。

統計処理に関して、パラメトリックな指標についてはT検定、ノンパラメトリックな指標についてはMann-Whitney U検定、順序・名義尺度についてはカイ2乗検定を用いて2群間で比較した。経口摂取の維持に関連する因子を検討するためにFILS7以上を目的変数として各指標を説明変数として単変量ロジスティック回帰分析を行った。そのうち有意であった因子を目的変数としロジスティック回帰分析（尤度比検定）にてオッズ比と95%信頼区間を算出した。統計学的有意水準は5%未満とした。すべての統計解析はEZR（v1.61）を用いた[12]。

【結果】

入院病名を表2に患者背景を表3に示した。（表2,3）病名は誤嚥性肺炎が最も多く、次いで脳卒中、大腿骨骨折（頚部･転子部）、うっ血性心不全であった。年齢の中央値は84歳であり、高齢者が多く、在院日数も36日で比較的長い在院日数の集団であった。

表2　入院病名

入院病名	N(%)
誤嚥性肺炎	47 (38)
脳卒中	19 (15)
大腿骨骨折(頚部･転子部)	5 (3)
うっ血性心不全	4 (3)
肺がん	3 (2)
脊椎圧迫骨折	3 (2)
その他(2名以下)	44 (36)

表3　調査対象の背景

	グループ	全例(N = 123)	経口群(N = 58)	非経口群(N = 65)	P値
年齢（歳）〔中央値〕		84［80-90］	85［79-90］	84［81-89］	0.9
性別:男(%)		70（57）	34（59）	36（55）	0.9
在院日数（日）〔中央値〕		36［21-59］	36［21-57］	36［19-59］	0.9
CCI,N（%）	Low:0	10（8）	3（5）	7（11）	0.9
	Medium:1-2	86（70）	41（71）	45（69）	
	High:3-4	16（10）	9（16）	7（11）	
	Very high ≧5	11（8）	5（8）	6（9）	
入院前在宅生活,N（%）		89（72）	45（78）	43（66）	0.2
入院時介護度,N（%）	介護申請なし	29（23）	15（26）	11（18）	0.9
	要介護1	19（15）	8（14）	7（11）	
	要介護2	21（17）	12（21）	11（17）	
	要介護3	11（9）	7（12）	9（14）	
	要介護4	17（14）	6（10）	11（17）	
	要介護5	15（12）	7（12）	13（21）	
	要支援1,2	11（9）	3（5）	3（5）	
GERD既往あり,N（%）		19（15）	6（10）	13（20）	0.2
脳卒中既往あり,N（%）		51（41）	14（24）	37（57）	<0.001
認知症既往あり,N（%）		46（37）	25（43）	21（32）	0.3
誤嚥性肺炎既往あり,N（%）		12（10）	5（9）	7（11）	0.8

CCI；Charlsoncomobidityindex、GERD ; Gastro esophageal reflux disease

退院時FILSによる群分けでは経口群が58名、非経口群は65名であった。この群間において年齢、性別、在院日数には有意な群間差は見られなかったが、脳卒中の既往の有無は有意差がみられた。

身体機能・栄養状態・嚥下機能・転帰を表4に示した（表4）。有意差がみられたものはDSSにおける嚥下障害の有無、入院時のBMIと低BMIの人数、VF時の歩行自立の可否であった。

この結果から退院時の経口摂取維持を目的変数としたロジスティック回帰分析を行った結果を表5に示す（表5）。入院時BMI 、脳卒中の既往の有無、VF時の歩行自立の可否が抽出された。また、経口群は非経口群に比較して在宅復帰する人数が有意に多く見られた。

【考察】

VFを行った患者の退院時の経口摂取維持に関連する因子はVF時の歩行能力、入院時低BMI、脳卒中の既往の有無であった。

経口摂取に歩行能力が関連するのは、歩行が困難になり、臥床時間が長くなると、廃用性変化が進行し、耐久性や全身の筋力低下に伴い、食事動作の姿勢保持が難しくなることが関連したためと考えられる[13]。脳卒中の既往は、片麻痺や意識レベルの低下による嚥下障害、麻痺による運動制限に起因する体力低下が関連した可能性が考えられるが、本研究では脳卒中の既往と歩行能力はそれぞれ独立した因子であった。これは、脳卒中の既往があっても歩行能力が保たれていれば退院時に経口摂取が可能となる可能性を示唆している。

入院からVF実施までの期間は中央値で10日であり、経口摂取を達成させるためには入院早期から歩行ができる状態を目指すことが重要であると考えられた。若林ら[14]は炎症状態にあっても歩行やADL練習程度の軽い運動を実施可能な範囲で行うことは、高齢者の廃用症候群やサルコペニアの機能予後を改善させる可能性について言及している。今後は安全に行える運動の内容や歩行不能な患者の離床や活動性の確保の観点からもリハビリ内容の検証が必要と思われる。

BMIの低下は高齢者において独立した生命予後関

表4　各群の身体機能・栄養状態・嚥下機能・転帰

	グループ	全例(N = 123)	経口群(N = 58)	非経口群(N = 65)	P値
入院時BMI（kg/m^2）		19.5［17.5 -21.4］	20.6［18.2 -22.5］	18.7［16.6 -20.2］	0.003
退院時BMI（kg/m^2）		15.9［17.8 -20.5］	19.3［17.2 -21.3］	16.9［14.5 -18.8］	<0.001
入院時低BMI（%）		49（40）	17（29）	32（49）	0.03
入院時Alb（g/dl）		3.1［2.6 -3.5］	3.1［2.7 -3.5］	3.1［2.6 -3.6］	0.9
入院時CRP（mg/dl）		3.4［0.7 -9.9］	5.0［1.4 -13.6］	2.6［0.6 -6.3］	0.07
入院時GNRI		83.5［73.3 -91.7］	86.0［76.0 -93.7］	83.1［72.1 -88.5］	0.06
GNRI低栄養あり,N（%）		112（91）	53（91）	59（91）	1
入院時絶食期間(日)		1［0 -8］	1［0 -8］	1［0 -8］	0.7
VFまでの期間(日)		10［5 -19］	10［5 -18］	10［7 -19］	0.5
DSS誤嚥あり,N（%）		103（84）	42（72）	61（94）	<0.001
リハ開始日(日)		4［2 -8］	3［2 -8］	4［3 -8］	0.5
VF時歩行自立,N（%）		28（23）	25（43）	3（5）	<0.001
退院時歩行自立,N（%）		38（30）	35（60）	3（5）	<0.001
転帰,N（%）	在宅	32（26）	25（43）	7（11）	<0.001
	回復期	17（14）	7（12）	10（15）	
	施設	64（52）	26（45）	38（59）	
	院内死亡	10（8）	0（0）	10（15）	

BMI ; Body mass index、Alb ; Albumin、CRP ; C-reactive protein、GNRI ; Geriatric nutritional risk index、
VF ; Video fluoroscopic examination of swallowing、DSS ; Dysphagia severity scale

連続値は中央値［IQR］、(　)は%

表5　退院時経口摂取の可否を目的変数とするロジスティック回帰分析の結果

	単変量解析			多変量解析		
	オッズ比	95%信頼区間	P値	オッズ比	95%信頼区間	P値
VF時歩行自立	15.7	4.4 - 55.7	<0.01	9.2	2.4 - 35.4	<0.01
入院時BMI	1.2	1.1 - 1.3	<0.01	1.2	1.1 - 1.4	0.01
神経疾患既往	0.2	0.1 - 0.5	<0.01	0.2	0.1 - 0.6	<0.01
DSS誤嚥あり	0.2	0.1 - 0.6	<0.01	0.4	0.1 - 1.8	0.25

VF;Videofluoroscopic examination of swallowing 、BMI ;Body mass index 、DSS ; Dysphagia severity scale

連因子[15]としてよく知られており、本研究においても経口摂取の維持に関連した可能性がある。入院時から経口群と非経口群でBMIに有意差が見られ、退院時にも有意差がみられた。これはリハビリが進む一方で、BMIは全体で低下していることを示している。リハビリを行う上で栄養状態は考慮されるべきではあるが離床に伴うエネルギー消費はわずかであり[16]、飢餓状態であっても安静臥床を避け、ADLを制限しないことが重要であるとされる[13]。一方で疾患・傷病に低栄養が重複することで機能障害や活動制限はさらに助長されることも報告されている[10]。体重減少への対応はリハビリのみでは困難であり前田[17]らの報告のように個別化された栄養介入を継続的、組織的にサポートする体制の構築が必要であると思われた。また、転帰先については経口群で自宅退院が多かった。経口摂取可能であることと自宅退院の関連について砂原ら[18]は経口摂取の可否が移動能力に関連するためか、経口摂取が困難になると栄養管理のために次の療養場所を検討する必要が出現するためと報告している。リハビリ場面では早期からこのような背景を評価したうえで介入計画を立案することが重要と思われる。

DSSでの嚥下障害の判定について、経口群と非経

口群ではDSSの重症度で有意差が見られたが、DSSで判定した嚥下障害の有無は退院時の経口摂取に関与しなかった。これはVFの所見から誤嚥を防ぎ、最小限にする方法で食事を進めることで退院時に経口摂取できる者も見られたため[5,6]と考えられる。

本研究の限界として、後方視的研究であり、検討していない交絡因子の存在が考えられる。次に、低栄養に関してGNRIやBMIでしか検討しておらずSkeletal muscle mass indexや、筋力との関連は不明であり、サルコペニア、サルコペニアの嚥下障害の評価ができていないことがある。また、歩行以外の運動機能、リハビリ内容やリハビリ以外での身体活動量、病棟看護師による口腔ケアの実施状況を含めた検討ができていないことである。

【結語】

退院時経口摂取の維持に関連する因子はVF実施時に自立歩行が可能であること、入院時のBMI、脳卒中の既往の有無であることが示された。経口摂取を維持するためには低栄養状態に配慮しながら、早期より歩行の自立を目指すことの重要性が示唆された。今後はサルコペニアとの関連や歩行以外の運動が経口摂取の可否に与える影響を検討する必要がある。

本論文は令和5年5月9-10日に神戸コンベンションセンターにて開催された第38回日本臨床栄養代謝学会学術集会にて発表した内容を改変したものである。

筆頭著者及び共著者全員は本論文に関して開示すべき利益相反状態はない。

【文献】

1）小山珠美．摂食・嚥下への対応が難しい理由．小山珠美 監修；脳損傷に伴う摂食嚥下障害経口摂取標準化ガイド．　第一版，名古屋，日総研出版，2005，52-54.

2）Keisuke M, Junji A. Sarcopenia is an independent risk factor of dysphagia in hospitalized older people. Geriatr Gerontol Int.. 2016；4：515-521.

3）野本亜希子，大野友久，藤島一郎．在宅診療に有用な嚥下評価（1）機器を用いない検査スクリーニング検査．MB Med Reha. 2021; 267: 33-39.

4）青柳陽一郎．摂食嚥下障害の評価．医のあゆみ．2021; 58；9:1315-1319.

5）谷本啓二．1ビデオ嚥下造影法．日本嚥下障害臨床研究会　編：嚥下障害の臨床4リハビリテーションの考え方と実際．第2版，東京，医歯薬，2008，132-147.

6）柴田斉子，戸田芙美．Ⅳ．摂食嚥下能力、摂食状況の評価 臨床的重症度評価（DSS）．MB Med Reha. 2019; 240: 124-128.

7）朝野和典．院内肺炎／医療・介護関連肺炎．Jpn Open J Respir Med. 2018; 2. e00007:1-8.
DOI；10. 24557/kokyurinsho. 2. e00007

8）Holden MK, Gill KM, Magliozzi MR. Gait assessment for neurologically impaired patients. Standards for outcome assessment. Phys Ther; 1984. 64: 35-40.

9）Bouillanne O, Morineau G, Dupont C, et al. Geriatric nutritional risk index：a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. Am J Clin Nutr. 2005; 82: 777-783.

10）西岡心大．低栄養とリハビリテーション栄養管理の考え方―特にエネルギー必要量に関して―．日静脈経腸栄会誌．2016；31：944-948.

11）Kunieda K, Ohno T, Fujishima I, et. al. Reliability and validity of a tool to measure the severity of dysphagia: the Food Intake LEVEL Scale. J Pain Symptom Manage. 2013; 46: 201-206.

12）Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. Bone Marrow Transplant. 2013; 48: 452-458.

13）安武友美子，大室美穂子，大池貴行，他．誤嚥性肺炎発症にかかわる要因の検討．日呼ケアリハ学誌．2011；21：148-152.

14）若林秀隆．高齢者の廃用症候群の機能予後とリハビリテーション栄養管理．日静脈経腸栄会誌．2013；28：1045-1050.

15）Flodin L，Svensson S, Cederholm T. Body

mass index as a predictor of 1 year mortality in geriatric patients. Clin Nutr. 2000 ;19: 121-125.
16) Nydahl P, Schuchhardt D, Jüttner F. et al. Consumption during early mobilisation of mechanically ventilated patients in intensive care units .Clin Nutr. 2020 ; 39 : 2442-2447.
17) 前田圭介 . 高齢入院患者に対する栄養サポートの重要性 . 日内会誌 . 2021 ; 110 : 1184-1192.
18) 砂原貴子 , 吉村芳弘 , 備瀬隆広 . 嚥下機能と栄養状態は回復期リハビリテーション後の自宅退院に影響を与える . JSPEN. 2020 ; 2 : 262-269.

症例報告

Case reports

症例報告

好酸球性中耳炎に生物学的製剤を投与し耳科手術が可能となった2症例

耳鼻いんこう科[1)]　中耳手術センター[2)]

加藤 照幸[1)]、水田 邦博[2)]、荒井 真木[1,2)]、 増田 守[1)]、

【要　　旨】　好酸球性中耳炎は好酸球性副鼻腔炎を合併することが多く、これまで有効な治療法が無く聴覚障害が進めば聾に至る難治性疾患であった。今回我々は好酸球性副鼻腔炎に好酸球性中耳炎を合併した症例に生物学的製剤を投与し、鼓室が良い条件で耳科手術を施行できた2症例を経験したので報告する。症例1は56歳女性、真珠腫性中耳炎に好酸球性中耳炎を合併し混合性難聴を認めた。生物学的製剤投与により中耳貯留液は消失し、真珠腫性中耳炎に対して鼓室形成術、乳突削開術が可能となり術後聴力は改善した。症例2は42歳、女性。好酸球性中耳炎による左耳漏を認めた。生物学的製剤投与により耳漏は停止し左鼓膜形成術が可能となり術後聴力は改善した。

【キーワード】　好酸球性中耳炎、生物学的製剤、好酸球性副鼻腔炎

【はじめに】

指定難病の好酸球性副鼻腔炎は約3～4%に好酸球性中耳炎を合併し[1)]、重症度分類では重症に分類される。好酸球性中耳炎は膠状の中耳貯留液を特徴として、適切な治療が遅れると難聴が進行し、聾に至ることもある難治性の中耳炎として認識されている[2~4)]。しかし、最近になり好酸球性中耳炎の診断基準が策定され早期診断が可能となったこと[4,5)]、また病態を考慮した生物学的製剤治療が行われるようになり、聴力を温存できる症例が増えてきた。今回我々は、好酸球性副鼻腔炎に好酸球性中耳炎を合併した症例に対し生物学的製剤投与により中耳の滲出液又は耳漏が消失した結果、耳科手術が可能となり良好な結果を得た2症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1】

【患者】56才、女性

【主訴】左難聴

【既往歴】アスピリン喘息、慢性副鼻腔炎（他院にて慢性副鼻腔炎手術）

【家族歴】特記すべき所見なし

【生活歴】アルコール：機会飲酒、たばこ：10本/日×15年間

【アレルギー】イブプロフェンで喘息発作

【現病歴】初診6年前より嗅覚障害を自覚し、3年前に他院にて慢性副鼻腔炎と診断され、左内視鏡下鼻副鼻腔手術を受けた。術後に嗅覚は改善したが数カ月で嗅覚障害、鼻閉、鼻茸が再発した。昨年から両耳閉感、左難聴を伴ってきたため前医を受診したところ、両側中耳腔に黄色滲出液貯留と左鼓膜弛緩部陥凹を認め、慢性副鼻腔炎の再発と真珠腫性中耳炎に好酸球性中耳炎の合併が疑われ、精査加療目的に当院紹介受診となった。

【初診時現症】耳内鼓膜所見：両中耳腔に黄色滲出液貯留と左鼓膜弛緩部に痂皮を認めた（図1A）。鼻内所見：両側多発鼻茸と膠状粘稠な鼻汁を認めた。また、右側凸の鼻中隔弯曲症を認めた。

【検査所見】耳CTは左中耳腔、乳突洞に軟部陰影を認めた。副鼻腔CTは、両側鼻茸、両側篩骨洞優位の副鼻腔炎像、および右凸の鼻中隔弯曲症を認めた。純音聴力検査は、平均聴力レベル（3分法）は右45、

左66.7 dBで左中等度混合性難聴（図1D）を認めた。JESREC臨床スコア（表1）は､17点満点中15点（鼻茸：2点、両側：3点、篩骨洞優位：2点、末梢血好酸球6.5%：8点）で好酸球性副鼻腔炎が疑われた。また、左耳は鼓膜所見から弛緩部型の真珠腫性中耳炎を認め、さらに中耳腔に黄色滲出液貯留を伴い好酸球性中耳炎の合併も疑われた（表1）。

【入院後の経過】

全身麻酔下に両内視鏡下鼻副鼻腔手術を行い、鼻茸組織中好酸球は104/HPHで好酸球性副鼻腔炎と診断した。鼻手術後は、抗ヒスタミン剤、抗ロイコトリエン剤、点噴霧用ステロイド、およびデュピルマブ皮下注射（300 mg/2 mL、2週間毎）治療を行い、治療2か月後には中耳貯留液が消失（図1B）し好酸球性中耳炎は改善した。耳管機能検査は能動開大を示し（図1E）、真珠腫性中耳炎に対して鼓室の状態がよい条件で鼓室形成術、乳突削開術ができた（図1C）。左耳手術後に左聴力は改善（図1F）し現在デュピルマブ継続投与を行い好酸球性中耳炎の再発はなく経過良好である。

【症例2】

【患者】42歳、女性

【主訴】左難聴

【既往歴】気管支喘息、慢性副鼻腔炎（他院にて2度

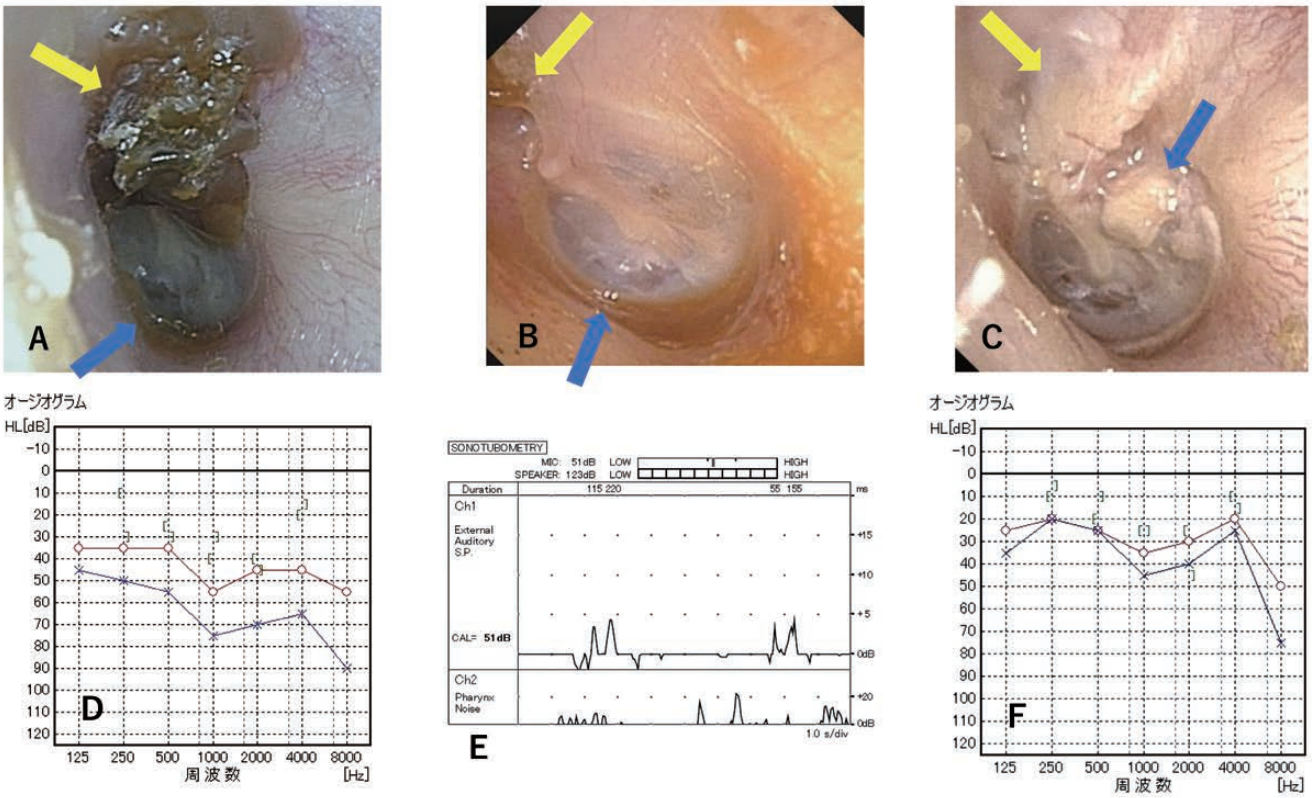


図1　症例1の耳内視鏡所見、聴力検査、耳管機能検査

A　初診時耳所見､好酸球性中耳炎に伴う黄色中耳貯留液（青矢印）と弛緩部に痂疲（黄矢印）を認める。

B　デュピルマブ投与後の鼓膜所見、中耳貯留液は消失し（青矢印）弛緩部に陥凹（黄矢印）とデブリを認める。

C　真珠腫を摘出後、コルメラ（青矢印）で伝音再建した。上鼓室は耳介軟骨（黄矢印）で、乳突洞は骨パテと有茎組織弁で充填された。

D　初診時純音聴力検査。

E　デュピルマブ投与後の耳管機能検査、左耳は音響耳管法で能動開大を認める。

F　手術後の純音聴力検査。聴力は術前66.7dBから36.7dBへ改善した。

表1　好酸球性副鼻腔炎と好酸球性中耳炎の診断基準（文献4、5から改変引用）

好酸球性副鼻腔炎の診断基準　JESREC臨床スコア			
鼻茸	あり　2点	なし　0点	
病変	両側　3点	片側　0点	
篩骨洞優位陰影	あり　2点	なし　0点	
末梢血好酸球	2＜≦5%　4点	5＜≦10%　8点	10%＜　10点

合計点が11点以上であり，かつ組織中好酸球数が70個/HPF以上であれば好酸球性副鼻腔炎の確定診断となる。

好酸球性中耳炎の診断基準

1.　大項目　好酸球優位な中耳貯留液が存在する滲出性中耳炎，慢性中耳炎
2.　小項目　1）膠状の中耳貯留液
　　2）中耳炎に対する従来の治療に抵抗
　　3）気管支喘息の合併
　　4）鼻茸の合併

確実例：大項目＋小項目 2 つ以上
除外例：好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）好酸球増多症候群（HES）

全身麻酔下鼻副鼻腔手術）

【家族歴】特記すべきこと無し

【生活歴】アルコール：なし、たばこ：6本/日×7年間

【アレルギー】アルコール消毒で皮膚発赤

【現病歴】初診12年前から副鼻腔炎を繰り返し、他院で2度内視鏡下鼻副鼻腔手術を受けた。2年前から左難聴、耳漏および鼻汁、鼻閉、嗅覚障害のため、近医耳鼻咽喉科で抗菌薬、抗ヒスタミン剤、抗ロイコトリエン剤、点噴霧用ステロイド内服治療および左鼓膜切開を2度施行されたが耳鼻症状は改善しなかったため当院紹介受診となった。

【初診時現症】耳内鼓膜所見：左鼓膜穿孔と膠状の粘稠な耳漏を認めた（図2A）。鼻内所見：両側多発鼻茸と膠状の粘稠な鼻汁を認めた。また、鼻中隔穿孔を認めた。

【検査所見】耳CTは左中耳腔、乳突洞に液体貯留による軟部陰影を認めた。副鼻腔CTは、両側鼻茸、両側篩骨洞優位の副鼻腔炎像、および鼻中隔穿孔を認めた。純音聴力検査は、平均聴力レベル（3分法）は右8.3、左38.3 dBで左軽度混合性難聴（図2D）を認めた。JESREC臨床スコア（表1）は17点満点（鼻茸：2点、両側：3点、篩骨洞優位：2点、末梢血好酸球11.2%：10点）で好酸球性副鼻腔炎が疑われた。

【入院後の経過】

全身麻酔下内視鏡下鼻副鼻腔手術を行い鼻茸組織中好酸球は467/HPHで好酸球性副鼻腔炎と診断した。鼻手術後は、抗ヒスタミン剤、抗ロイコトリエン剤、点噴霧用ステロイド、およびデュピルマブ皮下注射（300 mg/2 mL、2週間毎）治療を行い、治療2か月後には耳管機能検査は能動開大を示す（図2E）とともに膠状の耳漏も停止（図2B）したため、左鼓膜穿孔に対してトラフェルミンで鼓膜穿孔を閉鎖した（図2C）。左耳手術後に左聴力は改善（図2F）し、術後半年でデュピルマブ中止し好酸球性中耳炎の再発はなく経過良好である。

【考察】

生物学的製剤は好酸球性中耳炎の治療に現在のところ保険での適応は無い。しかし、ほとんどの症例で気管支喘息を合併し、約80%に好酸球性副鼻腔炎や鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎を合併することから、それら

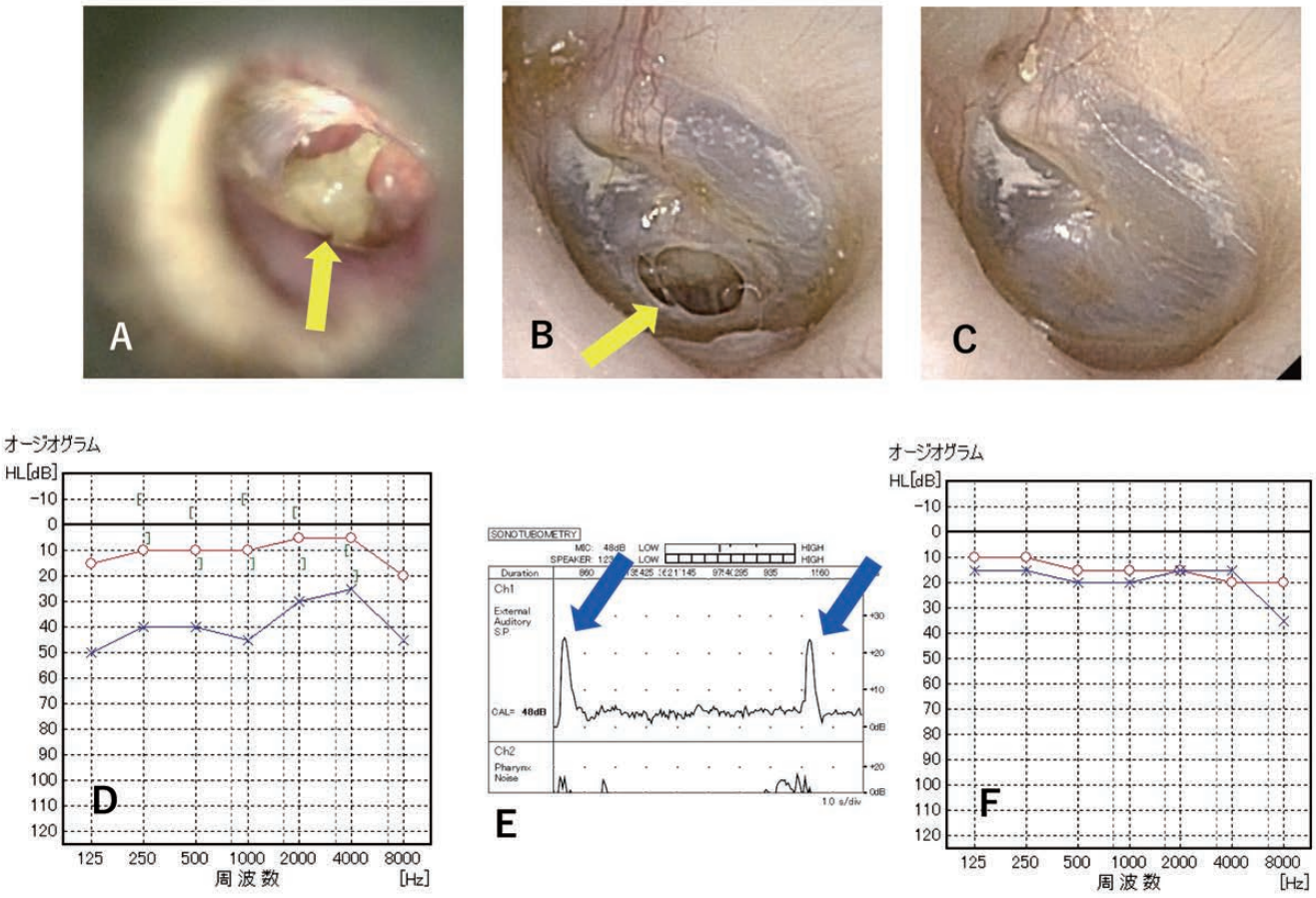


図２　症例２の耳内視鏡所見、聴力検査、耳管機能検査

A　初診時耳所見、好酸球性中耳炎に伴う鼓膜穿孔と膠上の耳漏（黄矢印）を認める。
B　デュピルマブ投与後の耳所見、膠状の耳漏は停止し鼓膜穿孔（黄矢印）は残存した。
C　トラフェルミン使用の鼓膜穿孔閉鎖術後、鼓膜穿孔は閉鎖した。
D　初診時純音聴力検査、左耳は38.3dBの混合性難聴を認める。
E　デュピルマブ投与後の耳管機能検査、左耳は音響耳管法で能動開大（黄矢印）を認める。
F　鼓膜形成術後の気道聴力検査、左耳は18.3dBに改善した。

の治療に使用された生物学的製剤が好酸球性中耳炎にも有効であることが明らかとなってきた[6]。

自験例は好酸球性副鼻腔炎と気管支喘息を合併していたため治療に生物学的製剤を使用することができた。複数の生物学的製剤が保険で使用可能であるが、抗IgEモノクロナール抗体（オマリズマブ）は既に好酸球性副鼻腔炎、気管支喘息、アトピー性皮膚炎治療の現場で広く使われており、好酸球性中耳炎に対しても有効性が認められている[7]。また、好酸球遊走に関与するIL-5とペリオスチン産生に関わるIL-13が重要な治療ターゲットになるため、抗IL-5モノクロナール抗体（メポリズマブ）が有効であるとする報告[8,9]や、抗IL-4、IL-13モノクロナール抗体薬（デュピルマブ）が使用され始めている。自験例ではデュピルマブを使用したところ２例とも耳漏や滲出液が消失し治療効果を認めた。

自験例では真珠腫性中耳炎の合併や鼓膜穿孔により聴力改善のために耳科手術が必要であった。手術の効果を最大限発揮するには鼓室の良い条件で行うことが望まれ、好酸球性中耳炎に対する手術前のデュプルマブの治療効果は高いと考えられた。今後の好酸球性中耳炎の治療に保険適応として生物学的製剤治療が展開されることを期待したい。

本論文に関して関係すべきCOIはありません。

【文献】

1）鈴木秀明、松谷幸子、川瀬哲明、他．好酸球性中耳炎全国疫学調査．Otol Jpn．2004；14：112-117.

2）田中康弘．耳鼻咽喉科領域と慢性炎症，2好酸球性中耳炎．Bio Clinica．2023；12：15-18.

3）Nakagawa T, Matsubara A, Shiratsuchi H, et al. Intractable otitis media with eosinophils: importance of diagnosis and validity of treatment for hearing preservation. ORL. 2006; 68：118-122.

4）Iino Y, Tomioka-Matsutani S, Matsubara A, et al. Diagnostic criteria of eosinophilic otitis media, a newly recognized middle ear disease. Auris Nasus Larynx. 2011；38：456-461.

5）藤枝重治，坂下雅文，徳永貴広，他：好酸球性副鼻腔炎：診断ガイドライン（JESREC Study）．日耳鼻．2015；118：728-735.

6）Iino Y, Sekine Y, Yoshida S, et al. Dupilumab therapy for patient with refractory eosinophilic otitis media associated with bronchial asthma. Auris Nasus Larynx. 2021；48：353-360.

7）Iino Y, Hara M, Hasegawa M, et al. Clinical efficacy of anti-lgE therapy for eosinophilic otitis media. Otol Neurotol. 2012;33:1218-1224.

8）Iino Y, Hara M, Hasegawa M, et al. Effect of omalizumab on biomarkers in middle ear effusion in patients with eosinophilic otitis media. Acta Otolaryngol. 2014；134：366-372.

9）Chow K, Cosetti MK. Use of IL-5 inhibitor benralizumab as a novel therapy for eosinophilic otitis media. Otol Neutol. 2020; 41：238-240.

症例報告

多発血管炎性肉芽腫症が疑われた眼窩先端症候群の1例

耳鼻いんこう科[1)]　中耳手術センター[2)]

増田 守[1)]、加藤 照幸[1)]、荒井 真木[1,2)]、山田 大貴[1)]、水田 邦博[2)]

【要　　旨】　眼窩先端症候群を呈し、原因として多発血管炎性肉芽腫症（granulomatosis with polyangiitis、以下GPA）が疑われた症例を経験したので報告する。症例は43歳女性。主訴は右顔面腫脹・疼痛、膿性鼻汁、複視で、CTより右副鼻腔炎と右眼窩蜂窩織炎が疑われた。手術加療で副鼻腔所見は改善したが、右視力低下とともにCTで右中上咽頭から右副咽頭間隙に低吸収域が出現した。内視鏡下に切開排膿術を施行したところ、同部位に肉芽組織を認め、病理検査で巨細胞と肉芽腫を認めた。初期のGPAと臨床診断し、ステロイドパルス・シクロホスファミドパルス療法を施行したところ、右視力低下・複視は著明に改善した。

【キーワード】　多発血管炎性肉芽腫症、眼窩先端症候群、内視鏡下鼻副鼻腔手術

【はじめに】

多発血管炎性肉芽腫症（granulomatosis with polyangiitis、以下GPA）は国が指定する特定疾患で、眼、耳、鼻、上気道、および肺の壊死性肉芽腫性病変、全身の中小血管の壊死性肉芽腫性血管炎、腎の壊死性半月体形成性腎炎を特徴とする難治性の全身性血管炎である[1)]。その発症機序に抗好中球細胞質抗体（anti-neutrophil cytoplasmic antibody、以下ANCA）が関与することから、顕微鏡的多発血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症とともにANCA関連血管炎に分類される。

また、眼窩先端症候群は視神経管と上眼窩裂を走行する複数の脳神経（視神経、動眼神経、滑車神経、三叉神経第一枝、外転神経）が障害される稀な症候群で、その原因は、眼窩先端部におよぶ炎症（細菌・真菌・結核・梅毒感染症、ANCA関連血管炎、サルコイドーシス、関節リウマチ、肥厚性硬膜炎、眼窩内偽腫瘍）、腫瘍、内頸動脈瘤、海綿静脈洞血栓、外傷など多彩である[2)]。

今回我々は、眼窩先端症候群を呈し、内視鏡下鼻副鼻腔手術を施行するも短期間で上咽頭、副咽頭間隙に病変が拡大したため、GPAが疑われ、ステロイドパルス療法とシクロホスファミドパルス療法が著効した稀な症例を経験したので報告する。

【症例】

患者：43歳、女性

【主訴】 右顔面腫脹、右頬部疼痛、膿性鼻汁、複視

【既往歴】 特記事項なし

【家族歴】 特記事項なし

【生活歴】

アレルギー：なし

喫煙：20本/日 20歳から23年間

飲酒：なし

【現病歴】

初診1か月前から右顔面腫脹、右頬部疼痛、膿性鼻汁を自覚し、近医耳鼻咽喉科を受診した。急性副鼻腔炎の診断でクラリスロマイシンの内服治療を受けたが症状改善なく、初診3日前から複視も出現したため当科紹介受診となった。

【初診時所見】

身長160.5 cm、体重60 kg、体温36.5 ℃、血圧135/74 mmHg、脈拍60/分、右上眼瞼から右頬部に腫脹と圧痛を認めた。鼻内視鏡検査では右中鼻道の粘膜肥厚と上顎洞自然口から粘性黄白色の排膿を認めた。副鼻腔造影CT、副鼻腔造影MRIでは右上顎洞から右篩骨洞に軟部組織を認めるとともに、右眼窩外側に眼窩底骨の融解を伴う軟部組織を

認め、Chandler ら[3] の分類でグループ 2 の右眼窩外側蜂窩織炎が疑われた（図 1）。視神経の変形や肥厚は認めず、眼窩先端部には明らかな炎症性変化を示唆する所見は認めなかった。一般血液検査では白血球数 25.21 × 10^3/ μL（分葉核好中球 87%、杆状核好中球 2%、リンパ球 6%、単球 3%、好酸球 2%、好塩基球 0%）、CRP 9.46 mg/dL と炎症反応の上昇を認めた。BUN9.6 mg/dL、クレアチニン 0.36 mg/dL と腎機能低下はなく、β-D グルカンは陰性であった。その他の血算、血液生化学に明らかな異常はなかった。胸部単純 X 線写真では肺野に明らかな異常所見はなかった。眼科所見では、眼瞼下垂はなく、視力は右眼 1.0、左眼 0.9 で、直接・間接対光反射は右で低下し、Hess 赤緑検査で右全外眼筋麻痺を認めた。角膜、強膜、眼底に異常はなく、ゴールドマン視野計で明らかな視野障害もなかった。Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ以外の脳神経症状はなく、四肢の運動、感覚、協調運動系に異常を認めなかった。

【経過】

右急性副鼻腔炎に伴う右鼻性眼窩内合併症の診断で入院となり、重症感染症としてアンピシリン / スルバクタム 12 g/ 日点滴静注に加え、ヒドロコルチゾン 300 mg/ 日から 6 日間点滴静注漸減投与を行った。治療開始前に採取した血液培養、鼻汁培養ではいずれも有意菌は検出されなかった。治療開始後も右顔面腫脹、右頬部疼痛、膿性鼻汁、複視は改善なく、第 6 病日の血液検査で白血球数 19.36 × 10^3/ μL、CRP 10.23 mg/dL と炎症反応の改善が見られなかったため、第 7 病日に右経口腔上顎洞根本術、右内視鏡下

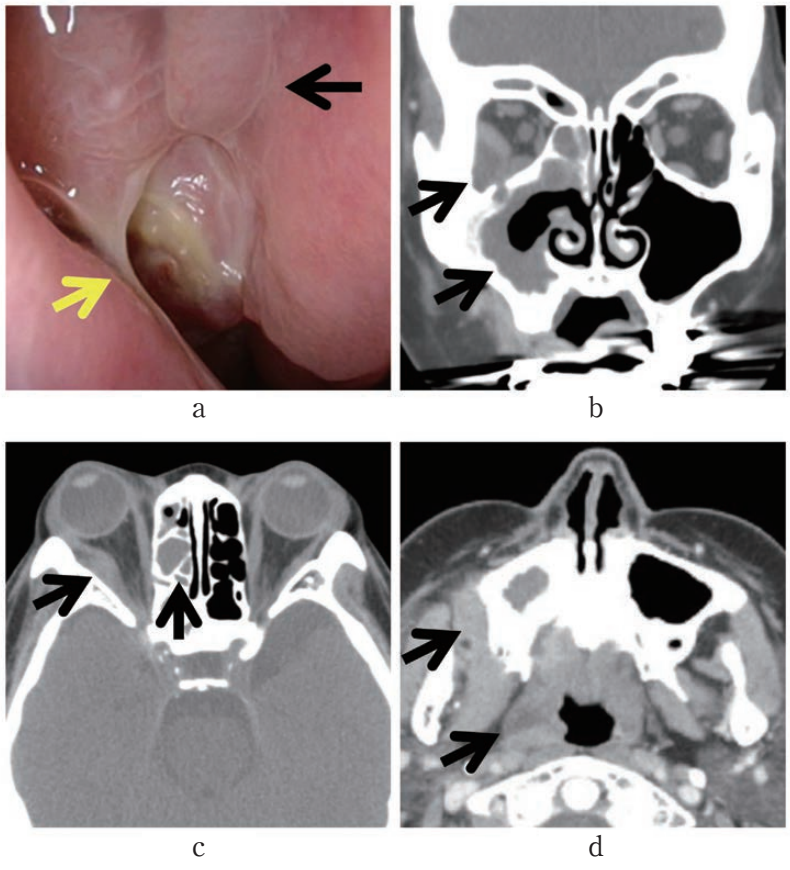


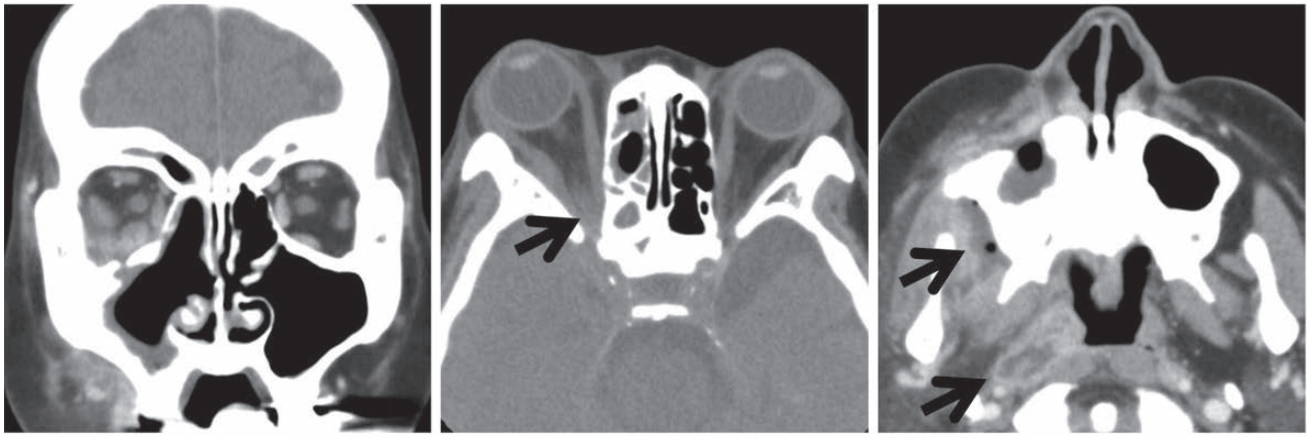
図 1　初診時鼻内所見、副鼻腔造影 CT

a 鼻内視鏡検査：右中鼻道粘膜肥厚（黒矢印）と上顎洞自然口からの排膿（黄矢印）を認める。

b 冠状断 CT、c. 水平断 CT（眼窩レベル）：右上顎洞から右篩骨洞と右眼窩外側に軟部組織（矢印）を認め、右副鼻腔炎と右眼窩外側蜂窩織炎が疑われた。

d 水平断 CT（中咽頭レベル）：右中上咽頭側壁や副咽頭間隙に軟部組織の肥厚（矢印）を認める。

鼻副鼻腔手術を施行した。右上顎洞、右篩骨洞を開放したところ、副鼻腔粘膜は腫脹していたが膿汁は認めなかった。上顎洞粘膜を生検したが、病理所見は炎症細胞浸潤のみで、悪性所見や肉芽腫、血管炎所見はなく、Grocott 染色で真菌も認めなかった。術後、顔面腫脹は改善したものの複視は改善せず、抗菌薬をメロペネム1.5 g/ 日に変更したが、第10 病日の血液検査では白血球数 $20.38 \times 10^3/\mu$L、CRP 10.42 mg/dL と炎症反応高値は持続した。第11 病日頃より右視力低下を自覚し、第13 病日の眼科受診で視力は右0.5 左1.0 であったが、第17 病日には右光覚弁まで低下した。再度副鼻腔造影 CT を施行したところ、右副鼻腔と右眼窩外側の軟部組織は縮小していたが、右眼窩先端部での視神経の肥厚とともに、右中上咽頭側壁から右副咽頭間隙に ring enhancement を伴う低吸収域が複数出現していた（図2）。細菌感染による膿瘍の他にも、ANCA 関連血管炎を含む炎症性疾患などによる病変の可能性も疑い、右中上咽頭と右副咽頭間隙の開放と組織診断目的に第20 病日に鼻内視鏡補助下に切開排膿術を施行した。上咽頭右側粘膜切開と上顎洞後壁削開で右上咽頭側壁、副咽頭間隙にそれぞれアプローチしたが、いずれも膿汁貯留はなく、同部位に肉芽組織を認め、生検した。病理所見で多核巨細胞を含む壊死性肉芽組織を認めたが、明らかな血管炎像はなかった（図3）。病理所見から、鑑別診断としてまず GPA に伴う眼窩先端症候群を疑い、追加検査および肺、腎病変精査のため膠原病・リウマチ内科にコンサルトした。PR3-ANCA、MPO-ANCA を含む各種自己抗体はいずれも陰性で、腎機能障害はなく、胸部 CT では明らかな肺病変を認めなかった。鼻腔内粘膜、肉芽組織の複数箇所より追加で生検を行ったが、いずれも血管炎所見はなかった。各種真菌関連抗原は陰性であった。脳脊髄液検査でも異常所見はなかった。我が国の GPA の診断基準（厚生省研究班 1998 年）（表1）では、主要症状における上気道（E）の症状及び、主要組織所見における巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性炎を示したものの、その他の項目の所見は示さなかったため、Definite（確実）は満たさず Probable（疑い）に留まった。しかし、他疾患として疑わしいものが無いことから GPA とそれに伴う視力低下、外眼筋麻痺、副鼻腔炎と臨床診断し、第30 病日よりメチルプレドニゾロンパルス治療（1000mg/ 日、点滴静注、3 日間）を施行後、プレドニゾロン60 mg/ 日の内服に移行した。また、同時にシクロホスファミドパルス療法（900 mg（15 mg/kg）/ 回 、4 週毎、計6 回）の併用療法も施行した。パルス治療開始後2 日で右眼の視力は0.9 まで改善し、5 日ほどで CRP も陰性化した。経過良好のため第44 病日に退院となった（図4）。退院後、プレドニゾロンは漸減し、シクロホスファミドは4 週毎、計6



a　　b　　c

図2　初回手術後副鼻腔造影 CT

a 冠状断 CT：右副鼻腔・右眼窩外側所見は改善傾向であった。
b 水平断 CT（眼窩レベル）：右視神経の肥厚（矢印）を認める。
c 水平断 CT（中咽頭レベル）：右中上咽頭側壁から副咽頭間隙に膿瘍を疑う所見（矢印）を認める。

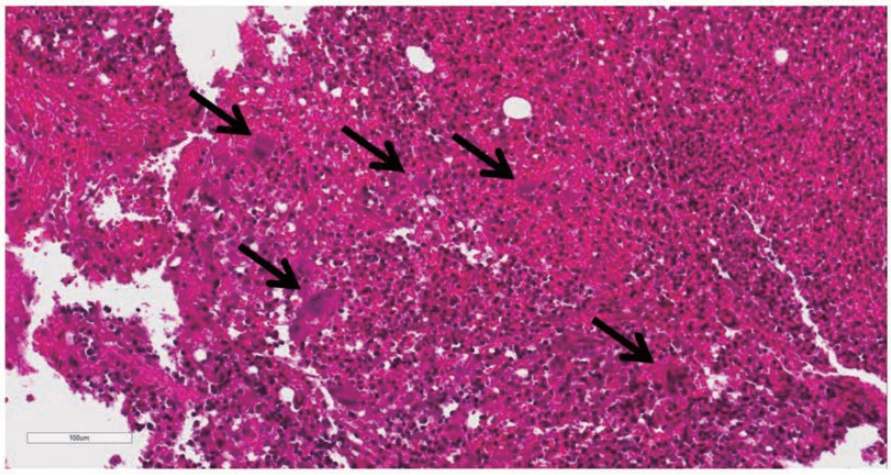


図3　病理所見（HE 染色、× 200 倍）
多核巨細胞（矢印）を含む壊死性肉芽組織を認めるが、明らかな血管炎像はない

表1　多発血管炎性肉芽腫症の診断基準（文献1より改変引用）

1. 主要症状
(1) 上気道 (E) の症状
E：鼻（膿性鼻漏、出血、鞍鼻）、眼（眼痛、視力低下、眼球突出）、耳（中耳炎）、口腔・咽頭痛（潰瘍、嗄声、気道閉塞）
(2) 肺 (L) の症状
L：血痰、咳嗽、呼吸困難
(3) 腎 (K) の症状
K：血尿、蛋白尿、急速に進行する腎不全、浮腫、高血圧
(4) 血管炎による症状
① 全身症状：発熱（38℃以上、2週間以上）、体重減少（6か月以内に6kg以上）
② 臓器症状：紫斑、多関節炎（痛）、上強膜炎、多発性単神経炎、虚血性心疾患（狭心症・心筋梗塞）、消化管出血（吐血・下血）、胸膜炎

2. 主要組織所見
(1) E、L、Kの巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性炎
(2) 免疫グロブリン沈着を伴わない壊死性半月体形成腎炎
(3) 小・細動脈の壊死性肉芽腫性血管炎

3. 主要検査所見
Proteinase 3-ANCA（PR3-ANCA）（蛍光抗体法でcytoplasmic pattern, C-ANCA）が高率に陽性を示す。

4. 診断のカテゴリー
(1) Definite
(a) 上気道 (E)、肺 (L)、腎 (K) のそれぞれ1臓器症状を含め主要症状の3項目以上を示す例
(b) 上気道 (E)、肺 (L)、腎 (K)、血管炎による主要症状の2項目以上及び、組織所見 (1)、(2)、(3) の1項目以上を示す例
(c) 上気道 (E)、肺 (L)、腎 (K)、血管炎による主要症状の1項目以上と組織所見 (1)、(2)、(3) の1項目以上及びC (PR-3)　ANCA 陽性の例
(2) Probable
(a) 上気道 (E)、肺 (L)、腎 (K)、血管炎による主要症状のうち2項目以上の症状を示す例
(b) 上気道 (E)、肺 (L)、腎 (K)、血管炎による主要症状のいずれか1項目及び、組織所見 (1)、(2)、(3) の1項目を示す例
(c) 上気道 (E)、肺 (L)、腎 (K)、血管炎による主要症状のいずれか1項目とC (PR-3) ANCA 陽性を示す例

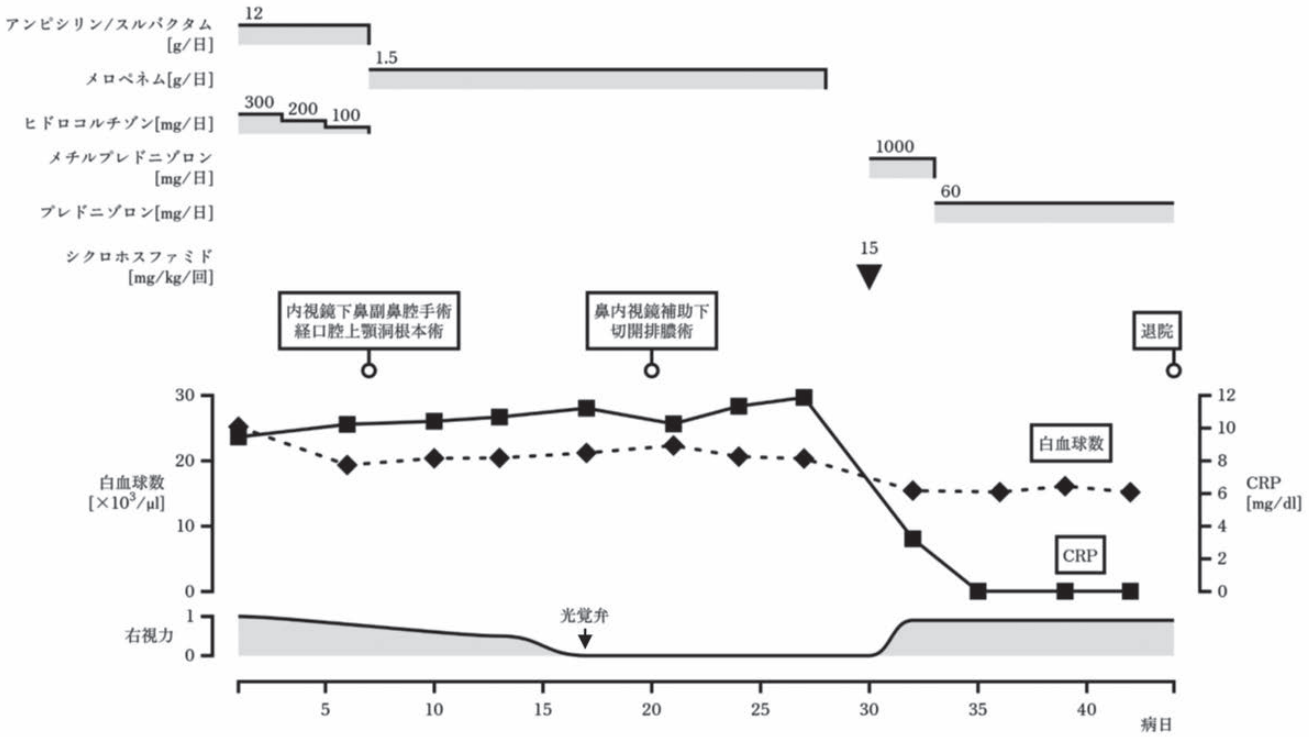


図4　入院経過
ステロイド、シクロホスファミド投与後、速やかにCRPは減少し、視力は改善した。

回投与後に寛解維持療法としてアザチオプリン内服に変更した。退院後、約半年を経過したところで複視症状は消失し、Hess 赤緑検査は正常化した。退院後10か月の時点でプレドニゾロン6 mg/日とアザチオプリン75 mg/日内服中で、経過良好である。

【考察】

本症例は当初、急性副鼻腔炎に伴う鼻性眼窩内合併症を疑っていたが、抗菌薬治療、手術加療に抵抗性を示し、視力低下とともに眼窩先端症候群を呈し、咽頭に新規病変が出現したことから、GPA を念頭に置いた精査を行うこととなった。眼窩先端症候群の原因は、眼窩先端部におよぶ炎症（細菌・真菌・結核・梅毒感染症、ANCA 関連血管炎、サルコイドーシス、関節リウマチ、肥厚性硬膜炎、眼窩内偽腫瘍）、腫瘍、内頸動脈瘤、海綿静脈洞血栓、外傷など多彩である[2]。二宮らは、眼窩先端症候群19例のうち、原因不明が7例（36.8%）、ANCA 関連血管炎が5例（26.3%）、真菌感染症が3例（15.7%）、IgG4 関連疾患が2例（10.5%）、腫瘍性疑いが1例（5.2%）、その他自己免疫疾患が1例（5.2%）であった[4]と報告している。さらに、近年の検査診断の精度上昇などにより炎症性疾患の頻度が高くなっているとしている[4]。ANCA 関連血管炎に伴って眼窩先端症候群を呈した症例の報告[5-7]は散見され、いずれもステロイド治療、免疫抑制剤治療が著効していることから、眼窩先端症候群の原因疾患として ANCA 関連血管炎が疑われる場合は、早期の診断と積極的なステロイド治療、免疫抑制剤治療を行うことが重要と考えられる。

我が国における GPA の診断基準は、1998 年に厚生省難治性血管炎に関する調査研究班により提唱された診断基準が改定され用いられており[1]（表1）、主要症状、主要組織所見、主要検査所見から、Definite（確実）、もしくは Probable（疑い）に判定される。また、GPA は上気道病変を初発とする限局型から発症し、肺病変、腎病変を伴う全身型へと移行することが多く[8]、初診で耳鼻咽喉科を受診する場合も多いとされている[9]。未治療で経過すると呼吸不全や腎不全が急速に進行するともされており[10]、上気道病変に限局している段階での早期診断と早期治療が重要となる。

本症例は、主要症状における上気道症状、主要組織所見における巨細胞を伴う壊死性肉芽腫炎を認めたが、その他の所見は得られずProbable（疑い）の判定となった。GPAの診断基準において、ANCA陽性例では診断は比較的容易であるが、ANCA陰性例ではANCA陽性例と比較して限局型の頻度が高く[11]、生検で偽陰性が多いとされ[12]、上気道病変に限局した症例では、耳鼻咽喉科を受診する時点では診断基準を満たさず、診断に難渋することも多い[13]。しかし、ANCA関連血管炎の診断基準を満たさない症例に対して診断的治療としてプレドニゾロンやシクロホスファミドによる免疫抑制療法が奏功した報告[13]もみられることから、GPAの確定診断が得られていない症例であっても、GPAの可能性が高いと判断した時点で診断的治療を行うのが望ましいと思われる。ただし、原因がANCA関連血管炎を含む炎症性疾患であった場合にはステロイドを中心とした治療が有効であるが、真菌感染の場合はステロイドにより重症化を引き起こす可能性があるため鑑別が重要となる。真菌感染の診断には血清β-Dグルカンが参考となるが、血清β-Dグルカン陰性の真菌症による眼窩先端症候群の報告もあり[14,15]、必ずしも血清β-Dグルカン陰性は真菌感染の否定にはならないため、鼻腔培養や病変部位の病理検査を行うことが望ましい。浸潤性副鼻腔真菌症では、CT所見で骨破壊や周辺臓器への浸潤所見を認めるのに加えて、肉芽腫病変との鑑別においては石灰化や濃淡像を伴う副鼻腔内の軟部濃度陰影が特徴的である[16]ため、画像検査による鑑別も有用である。また、GPAに対する寛解導入療法の標準治療はステロイドとシクロホスファミドであるが、2023年4月に上梓された本邦のANCA関連血管炎診療ガイドラインでは寛解導入療法において、補体C5a受容体拮抗薬であるアバコパンが新たに推奨薬剤として追加された[17]。本薬剤は寛解導入療法におけるステロイドの代替薬として位置づけられており、今後は浸潤性副鼻腔真菌症が否定しきれない症例に対しても、真菌感染の重症化リスクを軽減して使用できる薬剤となりうる可能性がある。

【結語】

眼窩先端症候群の原因としてANCA関連血管炎は鑑別疾患として重要であるが、精査を行っても確定診断を得られない症例も多い。しかし、そのような症例であっても、その他の疾患を除外した上で診断的治療を行うことが患者の予後改善のために重要であると思われた。

本症例の要旨は、2022年10月14日開催の第61回日本鼻科学会総会･学術講演会（金沢）において「多発血管炎性肉芽腫症が疑われた眼窩先端症候群の1例」として発表した。

本論文に関して開示すべき利益相反関連事項はない。

【文献】

1）日本循環器学会他：Ⅶ. 多発血管炎性肉芽腫症；血管炎症候群の診療ガイドライン（2017年改訂版）. 2018. 60-65. www.j-circ.or.jp/cms/wpcontent/uploads/ Accessed 2023-07-19

2）Mohankumar A, Gurnani B. Orbital Apex Syndrome. StatPearls Publishing., Jan-2023. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK592386/ Accessed 2023-07-19

3）Chandler JR, Langenbrunner DJ, Stevens ER. The pathogenesis of orbital complications in acute sinusitis. Laryngoscope. 1970; 80: 1414-1428.

4）二宮高洋，檜森紀子，吉田清香，他．東北大学における眼窩先端部症候群19例の検討．神経眼科．2019; 36: 404-409.

5）Murai Y, Kurimoto T, Mori S, et al. Granulomatosis with Polyangiitis Presenting with Bilateral Orbital Apex Syndrome. Case Rep Ophthalmol. 2021; 12: 32-40.

6）谷澤和之，高橋淳士，安井文智，他．ANCA関連副鼻腔粘膜病変により眼窩先端症候群を呈した1例．臨眼．2015; 69: 361-366.

7）岩波弘明，加藤大貴，大中洋平，他．ANCA関連血管炎にともなって眼窩先端症候群を呈した1例．臨床神経学．2014; 54: 158-161.

8）田村直人. 多発血管炎性肉芽腫症・治療, 小型血管炎. 日本臨床. 2018; 76: 255-260.
9）佐田憲映. わが国のANCA 関連血管炎における臓器障害の頻度. 医学のあゆみ. 2011; 236: 761-764.
10）Wegener F. Uber eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems und der Nieren. Beitr. Pathol. Anat. 1939; 102: 37-68.
11）Puéchal X, Iudici M, Pagnoux C, et al. Comparative study of granulomatosis with polyangiitis subsets according to ANCA status: data from the French vasculitis study group registry. RMD Open（2022）8. DOI: 10.1136/rmdopen-2021-002160
12）浮地太郎. 血管炎症候群 1 ―多発血管炎性肉芽腫症（Wegener 肉芽腫症）―. 耳展. 2015; 58: 106-119.
13）石田芳也, 片田彰博, 岸部幹, 他. ウェゲナー肉芽腫症16 例の臨床的検討. 耳鼻臨床. 2004; 97: 997-1005.
14）越塚慶一, 花澤豊行, 中村寛子, 他. 眼窩先端症候群を伴った浸潤型副鼻腔真菌症の2症例. 頭頸部外. 2015; 25: 325-332.
15）須貝章弘, 小宅睦郎, 梅田麻衣子, 他. 深在性アスペルギルス症による眼窩尖端症候群にボリコナゾールによる診断的治療が奏効した1 例. 臨神経. 2008; 48: 746-749.
16）吉川衛. 副鼻腔真菌症の診断と治療. 日耳鼻. 2015; 118: 629-635.
17）厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業他：Ⅶ治療：1. 治療アルゴリズム MPA/GPA; ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2023. 第1版, 株式会社診断と治療社, 東京, 2023, 153-154.

症例報告

定量検査でBCR-ABL1が測定不能だった Ph染色体陽性急性リンパ性白血病の同種移植例

血液内科

伊東 侑治郎、髙塚 生吹、依田 在理、重野 一幸、内藤 健助

【要　　旨】　BCR-ABL1 mRNA定量検査は、Ph染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ALL）の診断において重要な検査法であり、日常診療で頻用される。しかし、今回経験したPh+ALLでは定量検査は陰性であった。のちに定性検査により、e14a3とまれなバリアントタイプのBCR-ABL1であることが判明した。定量検査はABL1側のプライマーがa2に設定されているため、e14a3を検出することができなかった。一方で定性検査ではa3に設定されているため、検出することが可能であった。従来の少数の報告では、e14a3のPh+ALLは予後不良とされているが、本症例では同種移植により良好な治療経過が得られた。

【キーワード】　Ph染色体陽性急性リンパ性白血病、BCR-ABL1、定量検査、定性検査、e14a3

【はじめに】

成人の急性リンパ性白血病（ALL）の20～30%でt（9;22）（q34;q11.2）が検出され、フィラデルフィア（Ph）染色体陽性ALL（Ph+ALL）と呼ばれる[1)]。この転座によりBCR-ABL1融合遺伝子が形成され、産物であるBCR-ABL1融合蛋白がチロシンキナーゼ（TK）を活性化させることにより、Ph+ALLが発症する。診断には染色体G分染法やFISH法によるt（9;22）の確認、もしくはRT-PCR法によるBCR-ABL1融合遺伝子の確認が必要である。Ph+ALLでは迅速な診断、治療開始が求められるため、RT-PCR法によるBCR-ABL1 mRNA定量検査による診断が一般的である。しかし、稀にPh+ALLにおいて定量検査が陰性となることがあり、本症例のように診断のピットホールになり得る。

【症例】患者：33歳、男性

【主訴】発熱、倦怠感

【既往歴】特記事項なし

【服薬歴】なし

【家族歴】妹：気管支喘息

【生活歴】喫煙 なし、飲酒 機会飲酒

【アレルギー】なし

【現病歴】X-1年9月の健診での血液検査では、異常値を認めなかった。X年9月上旬から発熱、倦怠感を認めるようになった。経過を見ていたが改善しなかったため、9月下旬に近医内科を受診した。血液検査でWBC 109,000／μL、Hb 13.7 g/dL、Plt 0.8万／μLと異常値を認めたため、当科に紹介された。末梢血中にBlastを87.0%認め、急性白血病の診断で当科に入院した。

【入院時現症】

身長174.0 cm、体重63.0 kg。体温36.5℃、脈拍101／分 整、血圧127／86 mmHg、SpO_2（room air）98%。軽度の歯肉腫脹を認めた。両側下肢に点状出血を認めた。

【検査所見】

RBC 441万/μL、Hb 12.8 g/dL、Ht 38.3%、WBC 122,190/μL（Seg 6.0%、Stab 0.0%、Lymph 4.0%、Mono 1.0%、Eosino 1.0%、Baso 1.0%、Blast 87.0%）、Plt 1.3万/μL、Ret 3.8‰、TP 6.8 g/dL、Alb 3.8 g/dL、BUN 16.1 mg/dL、Cr 1.45 mg/dL、AST 41 IU/L、ALT 40 IU/L、LD 1973 IU/L、Na 138.8 mEq/L、K 3.5 mEq/L、Cl 100.5 mEq/L、

Ca 8.9 mEq/L、IP 3.6 mEq/L、CRP 9.64 mg/dL、PT 11.6 秒、APTT 26.0 秒、FIB 439 mg/dL、D-dimer 6.0 μg/mL、FDP 13.1 μg/mL

【画像所見】

胸腹部単純CTでは、感染巣や肝脾腫を認めなかった。

【臨床経過】

入院後に骨髄検査を行うと、骨髄中にはMPO染色陰性のBlastを95.2%認めた。表面抗原検査では、CD10+、CD19+、CD20+、TdT+、CD13-、CD33-、MPO-、CD3-とB細胞系のマーカーが陽性であった。白血病キメラスクリーニングでは、Major BCR-ABL1 mRNA定量、minor BCR-ABL1mRNA定量ともに陰性であり、フィラデルフィア染色体陰性急性リンパ性白血病（Ph-ALL）と診断した。

JALSG Ph-ALL213プロトコールに従ってPrephase治療を開始し、プレドニゾロン（PSL）100mgを7日間内服した。その後寛解導入療法を開始し、シクロホスファミド（CPA）2100mg、ダウノマイシン（DNR）240mg、ビンクリスチン（VCR）2mgを投与した。寛解導入療法6日目に入院時の骨髄検査で提出した染色体G分染法の結果が判明し、全20細胞でt（9;22）（q34;q11.2）が検出された（図1）。付加的染色体は認められなかった。診断をPh+ALLに改め、翌日よりJALSG Ph+ALL213プロトコールに治療を変更し、同日よりダサチニブ（DA）140mgの内服を開始した。

入院時の骨髄検体でFISH検査を行ったが、95.0%の細胞でBCR-ABL1融合シグナルが検出された（図2）。micro BCR-ABL1 mRNA定量検査も追加したが、これは陰性だった。G分染法とFISH法ではPh+ALLの診断になるにも関わらず、定量検査は陰性という結果が得られた。続いて入院時の骨髄検体でMajor BCR-ABL1 mRNA定性検査を行うと陽性となった。バンドサイズよりe14a3と非常に稀なタイプのMajor BCR-ABL1と判断した（図3）。

寛解導入療法を終え、血液学的完全寛解を達成したが、定性検査は陽性であった（図4）。その後地固め療法を2コース行ったが、定性検査は陽性のままであった。X+1年1月に大量シクロホスファミドと全身放射線照射（12Gy）を前処置とした臍帯血移植を実施した。day24に生着が得られ、day31の骨髄検査で定性検査は陰性となった。day74に退院し、以後ポナチニブによる維持療法を継続しているが、定性検査陰性を維持している。

【考察】

t（9;22）はALLや慢性骨髄性白血病（CML）などで認められ、9番染色体長腕（9q34.1）に座位するABL1遺伝子と、22番染色体長腕（22q11.2）

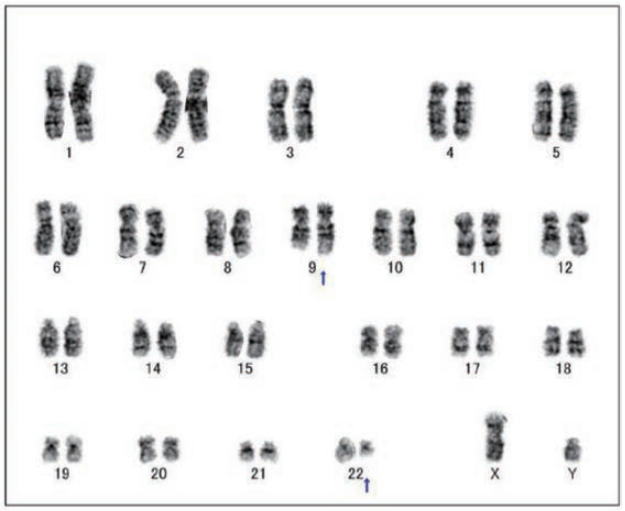


図1　染色体G分染法
全20細胞でt（9;22）（q34;q11.2）を認める。

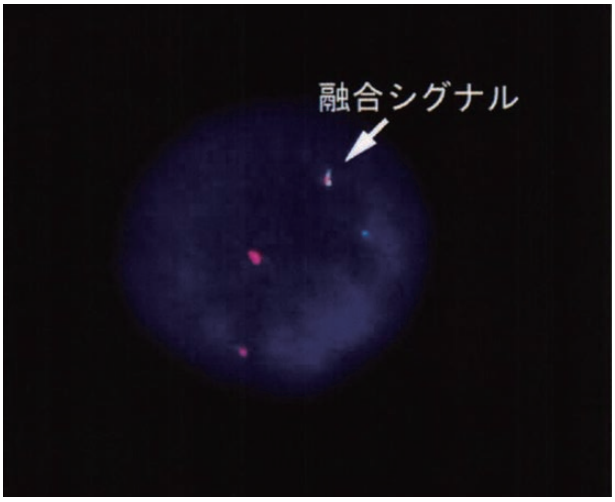


図2　FISH法
95.0%の細胞にBCR-ABL1融合シグナルを認める。

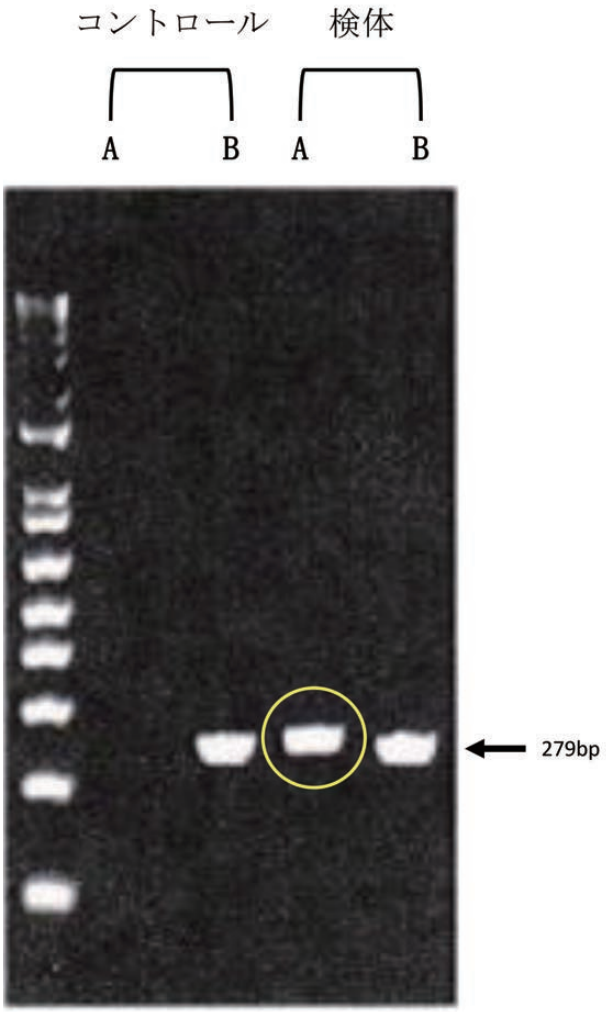


図3　Major BCR-ABL1 mRNA 定性検査
（A:Major BCR-ABL1 mRNA、B:β-actin mRNA）
患者検体で陽性（黄色丸）

に座位するBCR遺伝子との相互転座により、BCR-ABL1融合遺伝子が形成される[2]。BCR-ABL1遺伝子はBCR側の切断点により、Major BCR-ABL1とminor BCR-ABL1、micro BCR-ABL1に分類される。Ph+ALLでは、Major BCR-ABL1が約30%、minor BCR-ABL1が約70%を占める[3]。

Major BCR-ABL1は、BCR側の切断点がexon12～exon16（e12～e16）に存在するものを指す。BCR側の切断点はe13とe14の間、もしくはe14とe15の間に存在し、一方でABL1側の切断点はexon a1（a1）とexon a2（a2）の間に存在することがほとんどである。したがって、Major BCR-ABL1はe13a2もしくはe14a2のタイプであることが一般的である[4]。しかし、ごくまれにABL側のa2とa3の間に切断点が生じると、結果的にa2を持たないe13a3またはe14a3が形成される。a1とa2の間のイントロンが約140kbであるのに対して、a2とa3の間のイントロンは約0.5kbと非常に短いことが、a2とa3の間での切断がまれな要因として示唆されている[5]。

Major BCR-ABL1 mRNA定量検査は、e13とa2にそれぞれプライマー配列が存在するため、頻度の高いe13a2とe14a2を検出することが可能である。しかし、e13a3とe14a3はa2を持たない

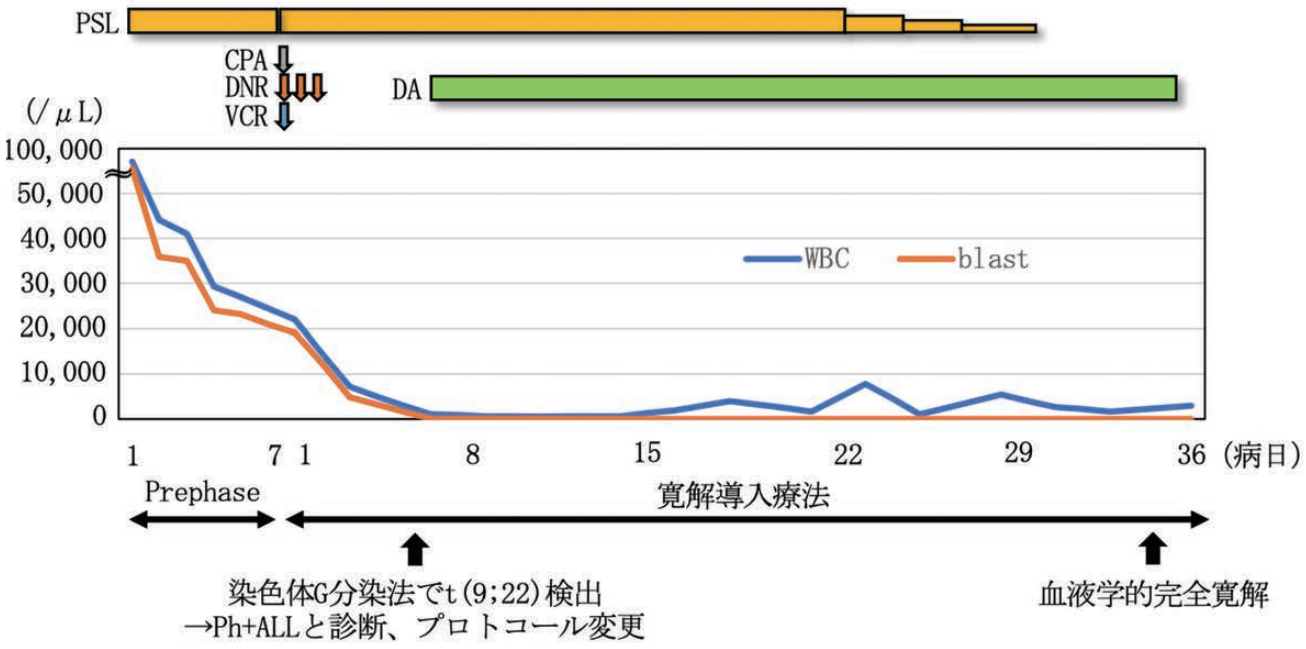


図4　寛解導入療法 治療経過

ため、定量検査で検出することができず、本症例のように陰性の結果となる。一方で、Major BCR-ABL1 mRNA 定性検査では、e13 と a3 にそれぞれプライマー配列が存在する[6]。したがって、定性検査では e13a2 と e14a2 に加えて、e13a3 と e14a3 も検出可能となる（図5）。正確にはサンガー法等による塩基配列の確認が必要ではあるが、一般病院での実施は困難であり、バンドサイズによる推定とならざるを得ないことが多いと想定される。e13a2、e14a3、e13a3、e14a3 のバンドサイズは、それぞれ371bp、445bp、197bp、272bp であり、本症例ではコントロールの279bp に最も近い e14a3 のタイプと判断した。

定量検査では微小残存病変（MRD）を定量化して評価できるが、一方で定性検査は陽性か陰性かの判断しかできないため、治療効果判定には不向きである。しかし、定量検査より微量の MRD を検出するため、陰性であれば非常に深い寛解であると判断することができる。また、本症例のように定量検査で検出できない融合遺伝子を検出できる利点も持つ。

e14a3 の成人 Ph+ALL については、過去に3例しか報告がないが、本症例と異なり予後良好な治療経過は一つも見られない。1例目は経過不明[7]、2例目は TK 阻害剤（TKI）を含む化学療法後に早期再発し同種移植を行うも死亡[8]、3例目は TKI を含む化学療法に抵抗性で CAR-T 療法で寛解となっている[5]。本症例は定性検査が陽性ではあったが、主に TKI により深い寛解を移植前に達成していたことが、移植の奏効に繋がったと考えられた。

一方で e14a3 の CML については、14例中13例で TKI などの治療が奏効したと報告されている[9]。a2 には SRC homology 3（SH3）ドメインがコードされており、これは TK 活性を負に制御する。そのため、SH3 ドメインが欠損すると TK 活性が上昇し、アグレッシブな臨床経過をもたらすが、TKI に感受性が高い可能性が示唆されている[10]。また、SH3 ドメインは CML 発症に関わる STAT5 を誘導するため、SH3 ドメイン欠損による STAT5 活性低下の関与も指摘されている[11]。同じ e14a3 を持つ Ph+ALL と CML でも予後は異なる可能性があり、BCR-ABL1 以外に疾患の発症、進行に関係する要素が存在する可能性が示唆される。

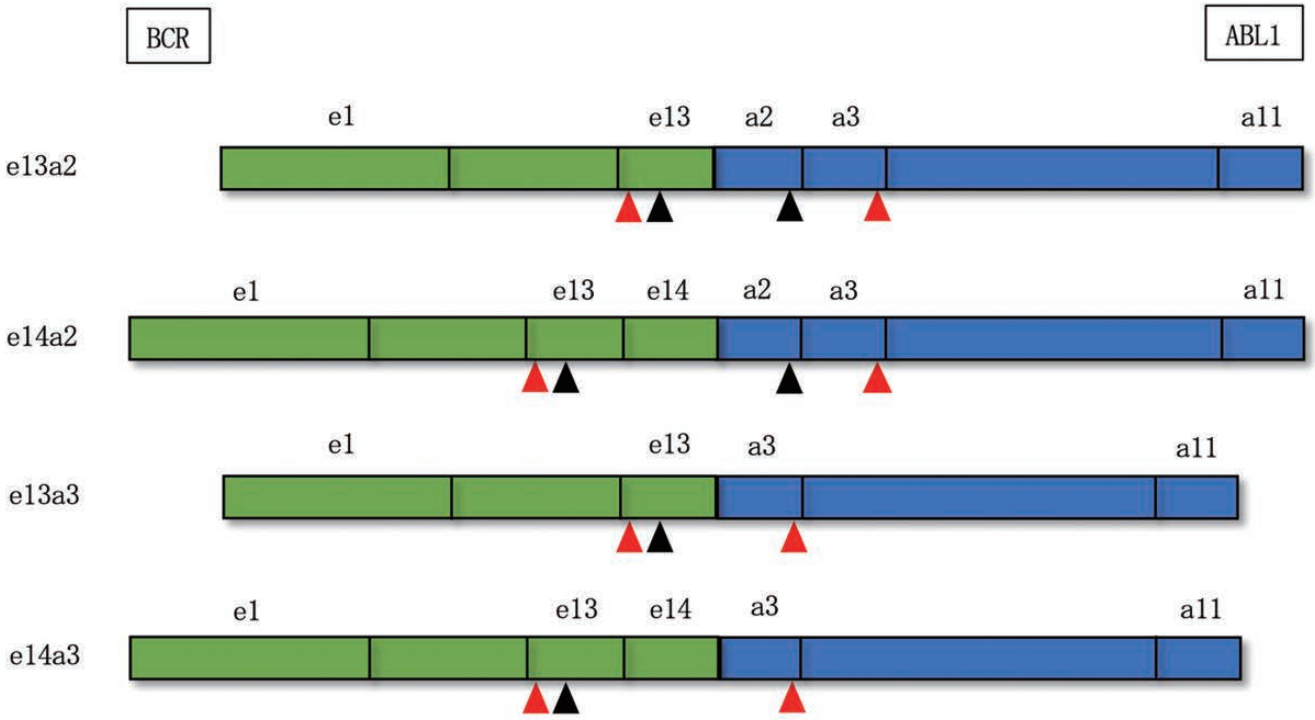


図5　Major BCR-ABL1 mRNA RT-PCR 法
プライマー 赤：定性、黒：定量

【結語】

a2を持たないいわゆる非定型Ph+ALLにおいては、BCR-ABL1定量検査と定性検査のプライマー設定の違いにより両者の結果に相違を生じることがあり、診断のピットホールになり得る。定量検査が陰性の場合、必ず染色体G分染法、もしくはFISH法によりt（9;22）の有無を確認すべきである。非定型Ph+ALLは少数で予後に関しては不明な点が多く、今後病態の解明が期待される。

症例の要旨は、2023年5月21日開催の第12回日本血液学会東海地方会（ウインクあいち）において「定量検査でBCR-ABL1が測定不能だった、Ph染色体陽性急性リンパ性白血病の同種移植例」として発表した。

本論文に関して開示すべき利益相反関連事項はない。

【文献】

1) Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J of Med. 2004; 350 : 1535-1548.
2) Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016; 127 : 2391-2405.
3) Burmeister T, Schwartz S, Taubald A, et al. Atypical BCR-ABL mRNA transcripts in adult Acute lymphoblastic leukemia.Haematologica. 2007; 72 : 1699-1702.
4) Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, et al. The proportion of different BCR-ABL1 transcript types in chronic myeloid leukemia. An international overview. Leukemia. 2019; 33 : 1173-1183.
5) Cai H, Yang L, Shen K, et al. A rare e14a3 BCR/ABL fusion transcript in acute lymphoblastic leukemia patient treated with CAR-modified T-cell therapy. Oncol Lett. 2018; 15 : 2491-2494.
6) 川又 紀彦, 渡部 良平. International Scale によるBCR-ABL1 測定が不能であった慢性骨髄性白血病の分子生物学的解析. 臨床血液. 2019; 60 : 767-772.
7) Picard C, Hayette S, Bilhou-Nabera C, et al. Prospective multicentric molecular study for poor prognosis fusion transcripts at diagnosis in adult B-lineage ALL patients:the LALA 94 experience. Leukemia. 2006;20:2178-2181.
8) Kurita D, Hatta Y, Hojo A, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia with a rare b3a3 type BCR/ABL1 fusion transcript. Cancer Genet. 2016; 209 : 161-165.
9) Zhang X, Sun H, Su Y, et al. Long-Term Molecular Remission after Treatment with Imatinib in a Chronic Myeloid Leukemia Patient with Extreme Thrombocytosis Harboring Rare e14a3 (b3a3) BCR::ABL1 Transcript: A Case Report. Curr Oncol. 2022; 29 : 8171-8179.
10) 砥谷 和人, 朝霧 正, 上岡 樹生, 他. 良好なABL1チロシンキナーゼ阻害薬感受性を示したバリアント e13a3(b2a3)*BCR-ABL1* 慢性骨髄性白血病. 臨床血液. 2021; 62 : 180-185.
11) Gross AW, Zhang X, Ren R. Bcr-Abl with an SH3 deletion retains the ability to induce a myeloproliferative disease in mice, yet c-Abl activated by an SH3 deletion induces only lymphoid malignancy. Mol Cell Biol. 1999; 19 : 6918-6928.

症例報告

胃腸炎の経過中に心肺停止をきたした ウイルス性心筋炎の一例

小児科[1)]　病理診断科[2)]

大井 遥[1)]、宮本 健[1)]、須長 久美子[1)]、村井 雄紀[1)]、野口 智靖[1)]、坂井 聡[1)]、田口 智英[1)]、緒方 勤[1)]、森 弘樹[2)]

【要　　旨】　症例は11歳の女児。既往症なく心臓健診で異常を指摘されたことはない。発熱、嘔吐で発症し、第3病日に下痢が出現してから急激に状態が悪化して救急搬送された。救急隊接触時から無脈性電気活動で、救急外来での蘇生に反応せず死亡した。死亡時画像診断で心拡大と両心不全の所見を認め、迅速抗原検査でロタウイルス、アデノウイルス陽性。病理解剖で心筋にリンパ球浸潤を認め、ウイルス感染に伴う急性リンパ球性心筋炎と診断した。

【キーワード】　ウイルス感染症、劇症型心筋炎、小児

【はじめに】

既往症のない11歳女児が胃腸炎症状から心肺停止状態となり、当院へ搬送され、蘇生処置に反応せず永眠された。原因究明のため剖検を行い、ウイルス性心筋炎と診断されたため、文献的考察を加えて報告する。

【症例】

患者：11歳、女児。

主訴：心肺停止

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

現病歴：20XX年Y月Z-2日の午前中に1回嘔吐あり、夜から発熱した。Z-1日に近医受診し、迅速抗原検査でCOVID-19、インフルエンザいずれも陰性だった。Z日の午前から下痢が出現した。16時頃に顔色不良、呼吸困難感を訴えた後に意識減損したため、16時20分に救急要請した。16時33分に呼吸が正常ではなくなり、母が胸骨圧迫を開始した。16時37分に救急隊接触時は無脈性電気活動（PEA）で、救急隊によってCPR継続し、16時55分に浜松医療センター（当院）救急外来へ到着した。

【来院後経過】

当院来院時も心電図波形はPEAであった。16時59分に気管挿管を行い、17時1分から乳酸リンゲル液を全開で投与開始し、アドレナリンも静注した。挿管チューブから血性分泌物が多量に吸引され、胃管からは茶褐色の液体の流出があり、次第に血性になっていった。17時28分には心電図波形が心静止となり、計8回のアドレナリン投与を行ったが心拍再開せず、17時40分に死亡確認となった。死亡時画像診断を行い、心拡大と両心不全の所見（肺胞性肺水腫とうっ血肝）を認めたため、心筋炎や心筋症が示唆されたが、原因究明のために病理解剖を提案し、家族の同意を得た。

【検査所見】

来院時血液検査（表1）:WBC 13,320／μL、CRP 1.43 mg/dLと軽度上昇を認めた。AST、ALT、LD、CK、CPK-MB等の逸脱酵素やDダイマーも高値であった。脱水、電解質異常、低血糖もあり、PH 6.734、PCO2 64.0 mmHg、BE −28.0 mEq/L、HCO3− 8.4 mEq/Lと混合性のアシドーシスを認めた。各種肝炎ウイルスの抗体は陰性だった。

全身CT：頭部に明らかな異常所見は認めなかった。

心臓は拡張し（図1a）、両肺に中枢側優位に広範囲のコンソリデーション及びすりガラス影を認め（図1b）、心原性の肺水腫が示唆された。胆嚢に粘膜下浮腫による壁の肥厚像を認め（図1c）、うっ血肝が疑われた。

剖検時迅速抗原検査：アデノウイルス（+）、ロタウイルス（+）、ノロウイルス（−）、インフルエンザウイルスA型（−）、インフルエンザウイルスB型（−）、新型コロナウイルス（−）、RSウイルス（−）、ヒトメタニューモウイルス（−）、マイコプラズマ（−）。

培養検査：血液培養陰性。便培養（剖検時採取）から*Enterobacteriae* 3+。鼻腔培養（剖検時採取）から*Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus*（MSSA）1+、*Coagulase Negative Staphylococci*（CNS）少量、口腔内常在菌2+。

ウイルス分離：剖検時の便を提出し、ウイルスは分離されなかった。

【剖検所見】

剖検は死後約15時間30分後に行われた。身長143 cm、体重33.8 kgの女児屍体で外表所見には外傷などの特記事項は認めなかった。

心臓は180gで、左心室の拡張を認めた。割面では心筋壁にびまん性の白色調領域を認め（図2ab）、病理像では心筋壁にCD3陽性Tリンパ球のびまん性浸潤と、心筋細胞の高度な脱落を認めた（図2cd）。マッソン・トリクローム染色にて線維化の所見は認めないため（図2e）、急性の変化の可能性が高く、リンパ球性心筋炎の急性炎症期と考えられた。

肺は左右ともに470gで、肺水腫と気管支内に血性泡沫状の内容物を認めた（図3）。

表1　血液検査所見

【血算】			Na	130.4	mEq/L
WBC	13.32	×10³/μL	K	8.6	mEq/L
Neu	44.8	%	Cl	86.1	mEq/L
Lym	48.1	%	Ca	8.9	mg/dL
Mon	6.7	%	IP	19.0	mg/dL
Eos	0.2	%	BS	57	mg/dL
Bas	0.2	%	CRP	1.43	mg/dL
RBC	4.97	×10⁶/μL			
Hb	13.7	g/dL	【凝固】		
Ht	47.0	%	PT	25.6	sec
Plt	113	×10³/μL	APTT	52.0	sec
			Fib	230	mg/dL
【生化学】			Dﾀﾞｲﾏｰ	36.4	μg/mL
TP	6.7	g/dL	FDP	160.7	μg/mL
Alb	3.5	g/dL			
T.Bil	1.43	mg/dL	【静脈血液ガス分析】		
D.Bil	0.45	mg/dL	PH	6.734	
AST	3722	U/L	PCO2	64.0	mmHg
ALT	3399	U/L	PO2	24.9	mmHg
ALP	245	U/L	BE	-28.0	mmol/L
LD	6985	U/L	HCO3-	8.4	mmol/L
γ-GTP	100	U/L	ﾗｸﾃｰﾄ	18.03	mmol/L
CK	4184	U/L	AnGap	37.9	mmol/L
CK-MB	242.9	ng/mL			
BUN	40.3	mg/dL			
Cre	2.39	mg/dL			
UA	11.9	mg/dL			

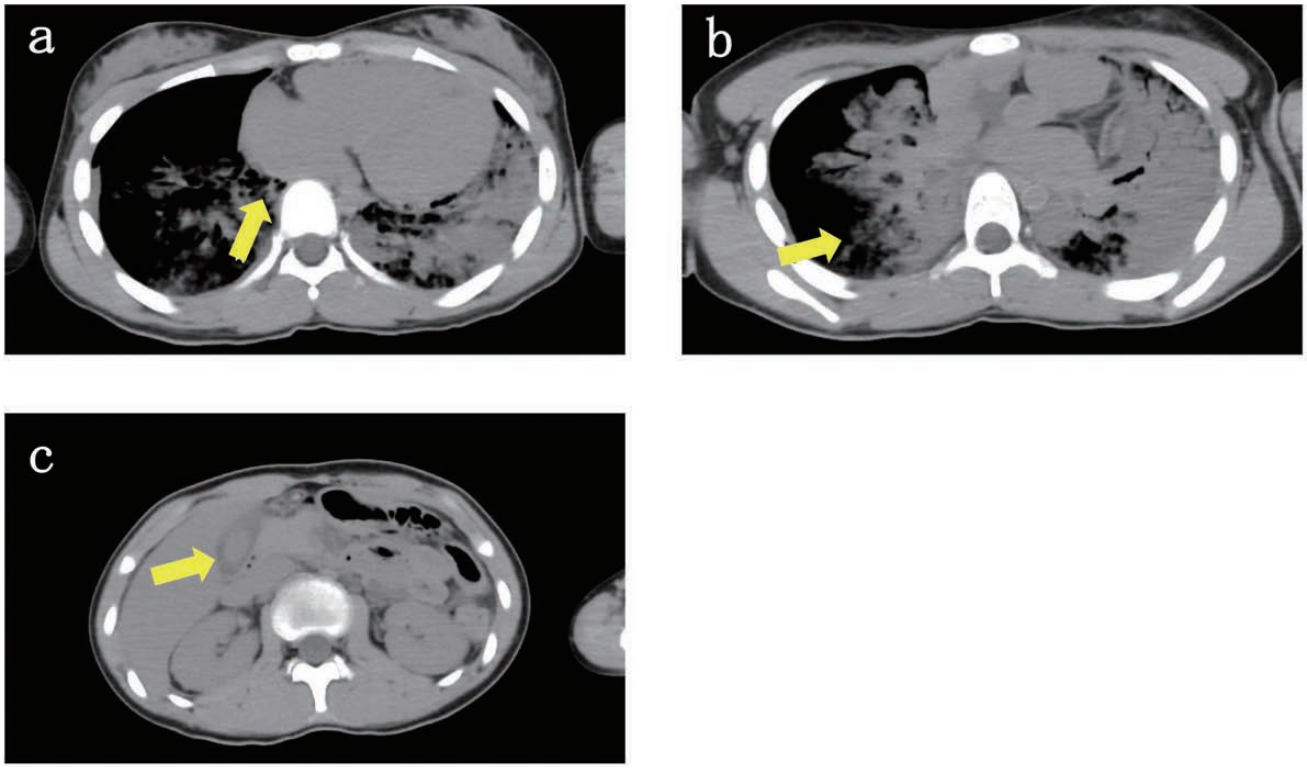


図1　胸腹部CT
a 心臓の拡張を認める。
b 両肺に中枢側優位に広範囲なコンソリデーションを認める。（矢印）
c 胆嚢に粘膜下浮腫による壁肥厚像を認める。（矢印）

肝臓にはうっ血像を認めたが、脂肪変性はなかった。

胆嚢は浮腫上変化を認めた。

胃、十二指腸に血性の内容物を認めたが、明らかな出血源は分からなかった。

剖検所見からは急性心筋炎による心不全によって肺水腫、肝うっ血、胆嚢壁の粘膜下浮腫をきたしたものと想定された。

【考察】

心筋炎は心筋細胞の壊死を伴う心筋の炎症であり、感染や、薬物、全身性疾患など様々な原因によって生じる。急性心筋炎は発症から30日未満の心筋炎であり、組織学的に炎症細胞浸潤と心筋細胞障害（炎症細胞に近接する心筋細胞の変性及び壊死）を認めるものと定義される[1)]。急性心筋炎の中でも血行動態の破綻を急激にきたし、致死的経過をたどるものを劇症型心筋炎と称し、小児の心筋症の30-40%を占め、致死率は約50%と言われている[1,2)]。小児心筋炎の正確な発生率は明らかではないが、わが国では小児人口10万人あたり0.3人もしくは0.26人と推定されており[2,3)]、稀な疾患と言える。

心筋炎の症状は発熱、咳嗽などの感冒症状や悪心、嘔吐、腹痛、下痢などの消化器症状から始まり、呼吸困難や胸痛、失神、心不全などの心症状が出現し、心原性ショックに至ることもあって非常に多岐にわたる[1～4)]。発症初期は循環器症状を伴わないことが多く、早期診断は容易ではない。先行研究では心筋炎患者の69%に息切れの症状があり、60%に多呼吸があり、47%に呼吸窮迫がみられており[5)]、重要な前駆症状であるといえる。

心筋炎の原因で最も多いのがウイルス感染である。以前はアデノウイルスとエンテロウイルスが原因ウイルスの上位であったが、パルボウイルスB19とヒトヘルペスウイルス6の頻度も増加し、最近では新型コロナウ

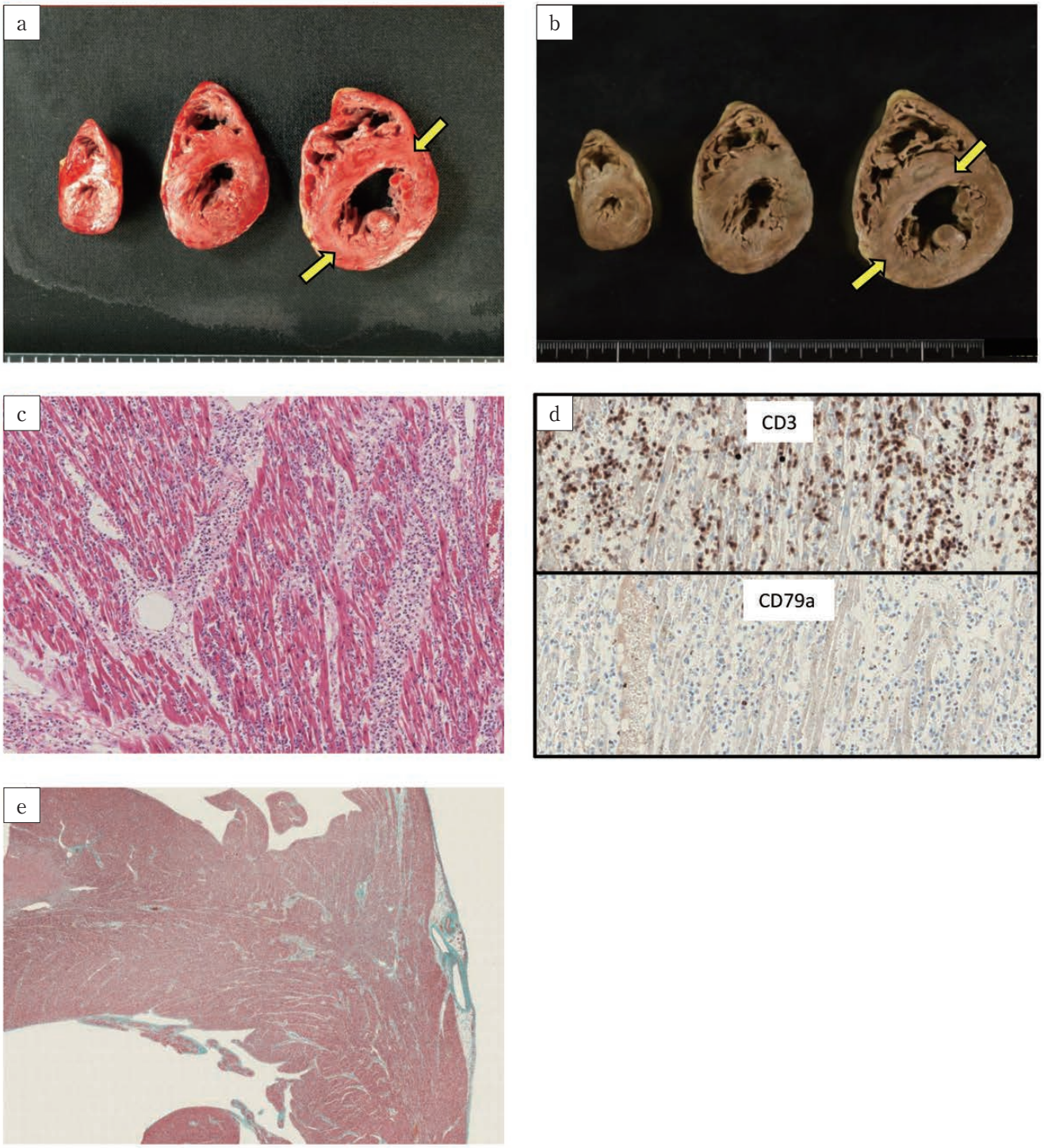


図 2　心臓の肉眼所見と病理所見

a 固定前の割面：びまん性に白色調領域を認める。（矢印）
b 固定後の割面：びまん性に白色調領域を認める。（矢印）
c 左室壁の HE 染色：びまん性の炎症細胞浸潤と心筋の変性・脱落を認める。
d 免疫染色：CD3 陽性 T リンパの浸潤を認める。B リンパ球のマーカー（CD79a）はほぼ染まらない。
e マッソン・トリクローム染色：線維化は認められない。

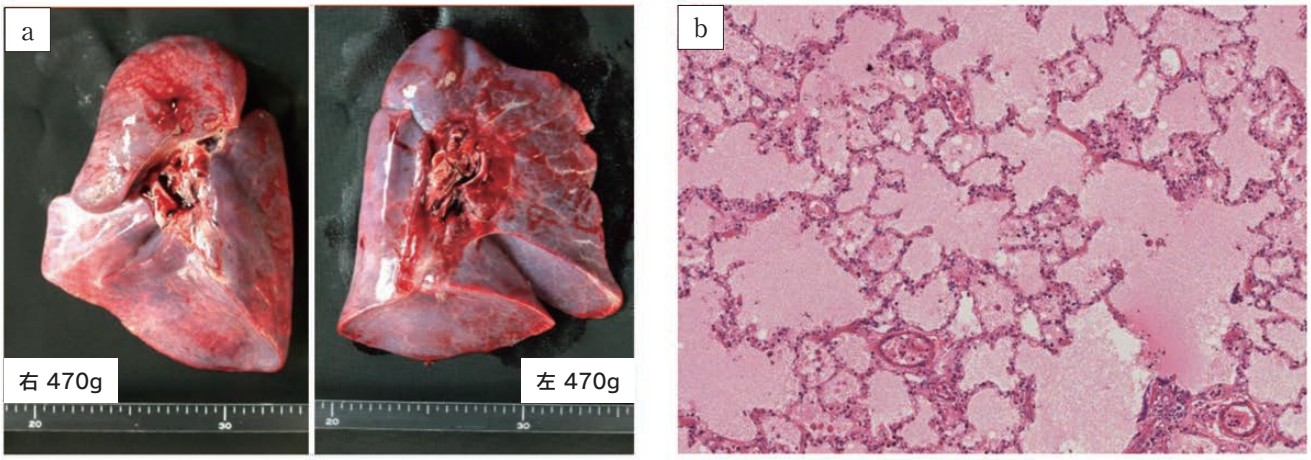


図3　肺の肉眼所見と病理所見
a 肉眼所見：肺は両側とも重く、気管支内に血性泡沫状の内容物を認める。
b 肺胞病理所見：肺水腫の所見を認める。

イルスが原因と思われる症例も報告[4]されている。

急性心筋炎の治療の基本は、循環動態の維持を図ることである。具体的な治療法として、重症心不全に対してはノルアドレナリン、PDE Ⅲ阻害薬、カルペリチド、フロセミドの持続点滴静注を行い、低心拍出状態や致死的不整脈に対しては経皮的心肺補助：Percutaneous cardio pulmonary support（PCPS）を導入する[6]。心原性ショックまたは心停止を起こした劇症型心筋炎の小児患者に対して PCPS を使用すると、生存率は62.9%になると報告[7]されている。メチルプレドニゾロンパルス療法を含めた免疫抑制療法については、心内膜心筋生検による組織診断が可能であれば選択肢となりうるが、急性リンパ球性心筋炎に対する効果については現時点で明確なエビデンスは確立されておらず、ルーチンの免疫抑制療法は原則推奨されない[1]。

本症例は発熱、嘔吐、下痢などの胃腸炎様の消化器症状から始まり、2日後に心不全徴候が顕在化した。呼吸困難が出現してから30分程で心原性ショックに至っており、心肺蘇生にも反応がなかった。血行動態の破綻から極めて急速に進行した劇症型心筋炎と考えられる。原因に関しては、便のウイルス分離では同定されなかったが、迅速抗原検査でアデノウイルスとロタウイルスが陽性であった。アデノウイルスはコクサッキーB ウイルスなどと並んで急性心筋炎および劇症型心筋炎の主要な原因ウイルスのひとつであり、今回の経過にも関与している可能性が高いと推察される。心肺蘇生に反応し心拍再開すれば体外補助循環療法も考慮されたが、病理像でも心筋の高度な脱落を認めており、救命が難しい症例であったと考えられる。

【結語】

消化器症状が先行し、急激に心不全が進行した劇症型心筋炎の小児例を経験した。病初期に循環器症状が乏しいため診断は容易ではないが、日常診療においてもこのようなケースも念頭に置くことは必要である。

本論文に関して開示すべき利益相反状態はない。

【文献】

1）日本循環器学会：2023年改訂版　心筋炎の診断・治療に関するガイドライン. 2023. 15-21, 78-81.
www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2023/03/JCS2023_nagai.pdf
Accessed　2023-8-1
2）Saji T, Matsuura H, Hasegawa K, et al. Comparison of the clinical presentation,

treatment, and outcome of fulminant and acute myocarditis in children. Circ J. 2012 ; 76 : 1222-1228.
DOI: 10.1253/circj.cj-11-1032

3) Matsuura H, Ichida F, Saji T, et al. Clinical Features of Acute and Fulminant Myocarditis in Children – 2nd Nationwide Survey by Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery–. Circ J. 2016; 80: 2362-2368.
DOI: 10.1253/circj.CJ-16-0234

4) Law YM, Lal AK, Chen S, et al. Diagnosis and management of myocarditis in children: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2021; 144: e123-e135.
DOI: 10.1161/CIR.0000000000001001

5) Durani Y, Egan M, Baffa J, et al. Pediatric myocarditis: presenting clinical characteristics. Am J Emerg Med. 2009 ; 27 : 942-947.
DOI: 10.1016/j.ajem.2008.07.032

6) 神山浩 , 心筋炎から学ぶ : 小児循環器分野を学ぶ医師のアウトカムを中心に . 日小児循環器会誌 . 2016 ; 32 : 365-378.

7) Xiong H, Xia B, Zhu J, et al. Clinical outcomes in pediatric patients hospitalized with fulminant myocarditis requiring extracorporeal membrane oxygenation: a meta-analysis. Pediatr Cardiol. 2017 ; 38 : 209-214.
DOI: 10.1007/s00246-016-1517-1

臨床研究

Clinical research

臨床研究

3D MRCPにおいて患者の呼吸に合わせたETDに変更することの有用性

診療放射線技術科

中山 寛介、有谷 航、鈴木 僚、長谷川 琢哉

【要　　旨】　当院の呼吸同期によるthree-dimensional（3D）magnetic resonance cholangiopancreatography（MRCP）撮像は従来、1呼吸間隔のデータ収集時間であるecho train duration（ETD）を一律に撮像していたが、患者の呼吸間隔に合わせて変更する運用に切り替えた。運用変更前後のETDおよび撮像時間の比較および、maximum intensity projection（MIP）画像のボケについて視覚評価を行った。運用変更後に撮像時間は短縮し、標準偏差は低下した。視覚評価では、ボケの程度に変化がみられなかった。

【キーワード】　magnetic resonance　cholangiopancreatography（MRCP）、echo train duration（ETD）、blurring artifact（ボケ）、安静呼吸、T2強調

【はじめに】

Magnetic resonance　cholangiopancreatography（MRCP）検査は胆道、膵臓等の評価に利用されるmagnetic resonance imaging（MRI）検査である。放射線や造影剤を使用することなく非侵襲的に胆汁や膵液などの水成分のみを選択的に描出することができ、結石や腫瘍などは欠損像として描出される[1)]。画像データを3次元で収集することでmaximum intensity projection（MIP）処理により再構成できるようになり、膵胆道の形態をあらゆる角度から観察することができる[1)]。膵胆道系は呼吸により動くため、大量のデータが必要となるthree-dimensional（3D）MRCPでは一般的に安静呼吸時の呼気に合わせた安静呼吸同期法を用いて撮像されている[1)]。

浜松医療センター（以下当院）では、3D MRCP撮像としてvariable flip angle turbo spin echo法であるsampling perfection with application optimized contrast using different flip angle evolutions（SPACE）法を使用し、安静呼吸下でナビゲータ法を用いて、呼気に合わせてデータ収集をしている。この撮像法では、1呼吸間隔のデータ収集時間をecho train duration（ETD）という。

従来、患者の呼吸間隔に関係なくETDは一律に撮像していたが、呼吸間隔によっては撮像時間が著しく延長してしまうことや、良好な画像が得られないことがあった。そこで患者ごとに、3D MRCP撮像直前の呼吸間隔を観察し、その25%をデータ収集時間とする運用に切り替えた。これにより呼吸間隔が長い場合はETDが長くなり、撮像時間は短縮されるがボケを生じてしまうことが予想された[2,3)]。本研究では3D MRCP撮像にて、患者の呼吸に合わせてETDを変更して撮像することによる撮像時間と画質への影響を評価することを目的とした。

【方法】

1．使用機器

3T MRI装置はMAGNETOM Skyra VE11c（シーメンスヘルスケア）、2MP高精細カラーモニターはRadiForce　RX250（EIZO）、統計解析にはエクセル統計2015（社会情報サービス）を用いた。

2．ETDと撮像時間の比較

運用変更前後の、それぞれ30例のETDおよび撮像時間を確認し、平均値と標準偏差を算出し比較した。

3．視覚評価

運用変更前後の、それぞれ30例のMIP処理された画像について、研究について説明し同意を得た当院診療放射線技師5名（MRI検査担当経験年数5～19年、平均10年）による視覚評価を行った。ETD変更により、原理上画像のボケが変わる可能性があること、呼吸同期の良悪は画像のボケとして現れることから、各画像に対してきわめてボケている（1点）、かなりボケている（2点）、ややボケている（3点）、あまりボケてない（4点）、ほとんどボケてない（5点）の5段階で胆管、膵管、胆のうのボケの程度を評価した。評価基準を揃えるために、それぞれの点数に該当する画像をあらかじめ用意し、評価前に提示した。評価基準に用いた画像例を示す（図1）。なお、観察対象となる画像は筆者が順不同に高精細モニターに表示した。各技師の運用変更前と後についてそれぞれ平均点を算出した。さらに、Wilcoxon順位和検定を使用して、運用変更前後の点数について統計的解析を行った（$p<0.05$）。

研究内容は当院の倫理委員会の承認（令和元年度迅速第93号）を得ている。

【結果】

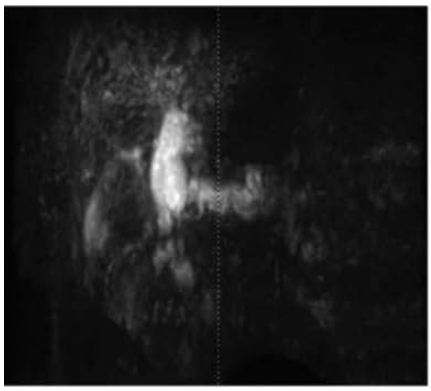
1．ETDと撮像時間

運用変更前後のETD（msec）および撮像時間（sec）を示す（図2）。ETDは、変更前はすべて894 msecに対して、変更後の平均値は930 msec、最小値は544 msec、最大値が1207 msecだった。撮像時間の平均±標準偏差は、変更前が272.0±85.7 sec、変更後は223.7±40.5 secであり、変更により1検査あたり約48秒の短縮がみられ、有意差が認められた。

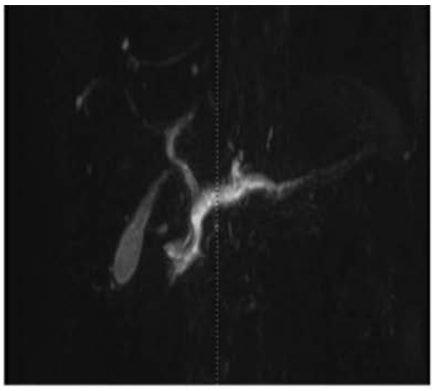
2．視覚評価

技師ごとの運用変更前後の平均点とWilcoxon順位和検定の結果を示す（図3）。

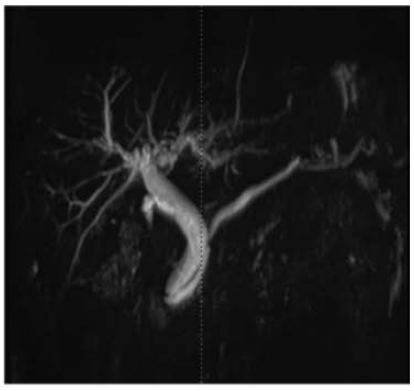
技師1、技師2は変更前後の平均点が同じで、他の技師3名は変更後の平均点が高くなり、すべての技師で有意差が認められなかった。



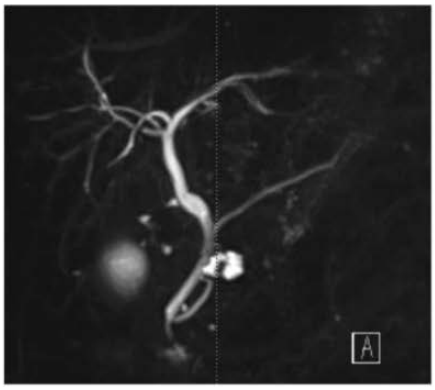
1点：きわめてボケている



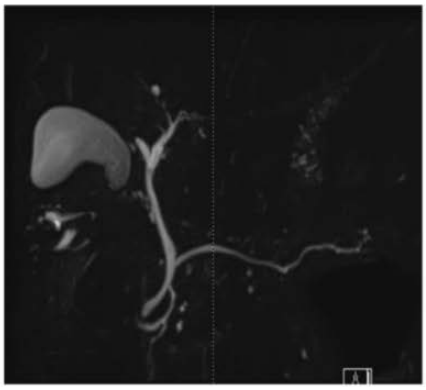
2点：かなりボケている



3点：ややボケている



4点：あまりボケていない



5点：ほとんどボケていない

図1　評価基準に用いた画像例

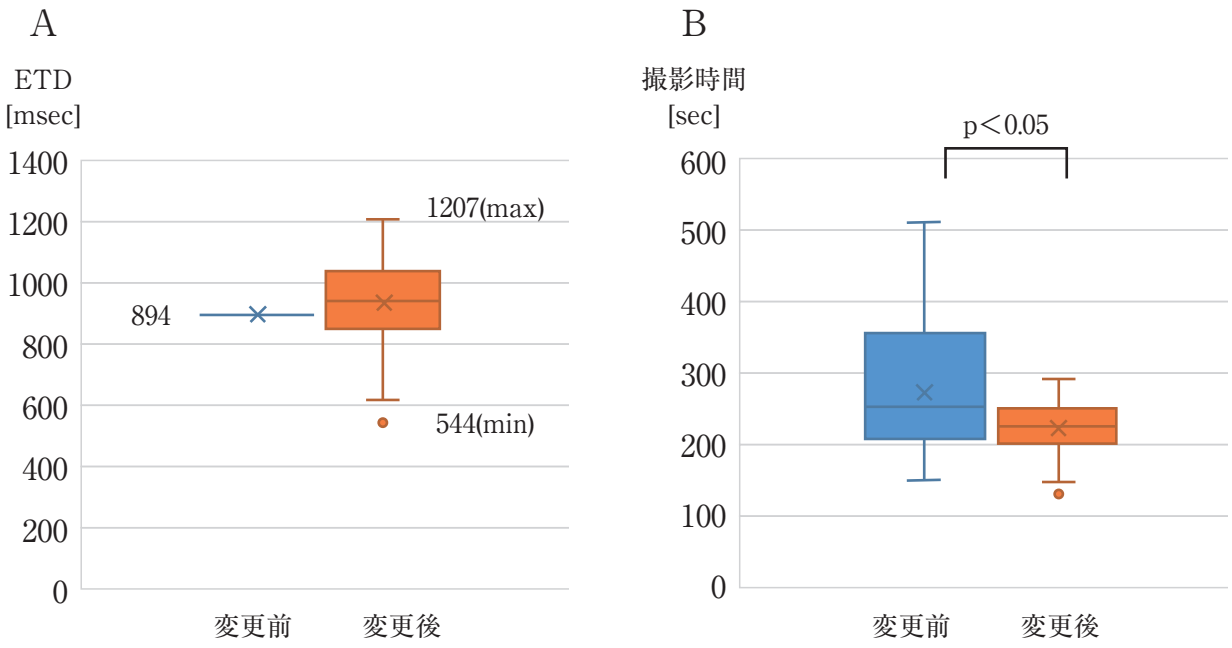


図 2　運用変更前後の ETD と撮像時間
A 運用変更前後の ETD
B 運用変更前後の撮像時間

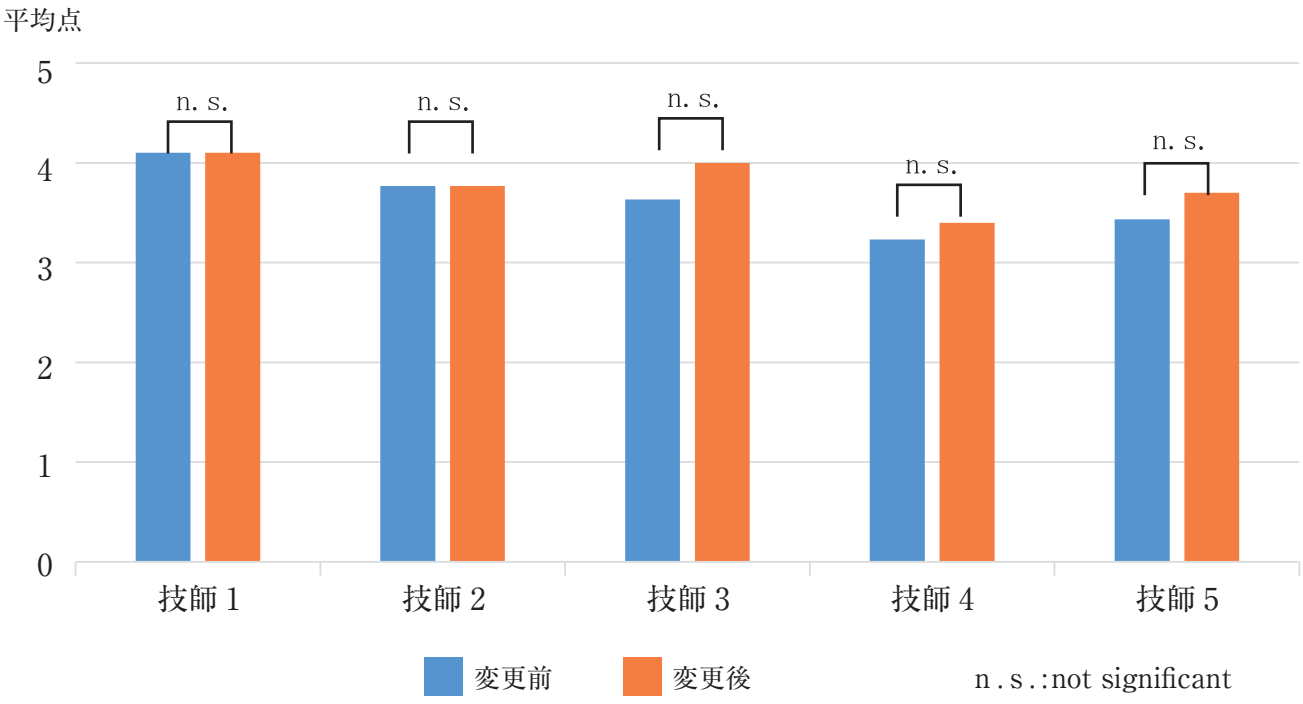


図 3　技師ごとの運用変更前後の平均点

【考察】

患者の呼吸間隔に合わせて ETD を変更する運用に切り替えたことによる撮像時間の変化および画質への影響を視覚評価で確認した。

運用変更後の方が、平均 ETD が延長し、撮像時間が短くなった。ETD が延長したのは、運用変更前の

ETDが平均呼吸間隔の25%よりも短く、運用変更後の方がETDを長く設定することが多かったためだと考えられる。1呼吸間隔のデータ収集時間であるETDが延長したことで、撮像に必要な呼吸回数が減少した結果、撮像時間が短縮したと考えられる。さらに、撮像時間の標準偏差が運用変更後に大きく低下した。これは、呼吸間隔に応じてETDおよび必要呼吸回数が変化したことで、撮像時間が平均値に収束したためだと考えられる。

視覚評価については、運用変更後の方がETDを長く設定する傾向にあったため、データ収集中の対象物の動きやT2減衰によるblurring artifactのボケが目立つと予想されたが、ボケの程度に有意な変化がみられなかった。これは、今回の最大ETDである1207 msec程度までの範囲では、予想されたボケが目立たず、ETDが呼吸間隔の25%程度であれば、臨床への影響が少ないと考えられる。

【結語】

Heavily T2強調3D MRCPにおいて、患者の呼吸に合わせてETDを変更することの影響を明らかにすることができた。ボケを同程度に保ったまま撮像時間が短縮できることから、有用な撮像方法と考えられた。

本論文に関して開示すべき利益相反状態はない。

本研究の要旨は、第14回中部放射線医療技術学術大会（2022年11月5日，名古屋　ウインクあいち）で発表した。

【文献】

1）日本医学放射線学会. B胆嚢・胆道の撮像法; 画像診断ガイドライン2021年版. 第3版. 金原, 東京, 2021; 218-222.
2）浪本智弘, 宇都宮大輔, 北島美香, 他. fast spin echo法. 新版これで完璧! MRI. 臨床放射線. 2009; 54別冊:110-112.
3）曽根美雪, 佐々木真理, 吉岡芳親, 他. 骨・関節の高速スピンエコー画像における“ぼけ”とその対策. 日磁医誌. 1994; 14:62-66.

活動報告

Field activities

活動報告

COVID-19における看護管理者が苦慮した内容と対応

看護部

杉山 由香、高橋 円香

【要　　旨】　浜松医療センターは災害拠点病院、第2種感染症指定医療機関としての役割を担っている。2020年2月以降、COVID-19患者を受け入れ、感染症病棟に編成し対応してきた。2021年2月の院内クラスター収束後、看護管理者が、苦慮した内容について調査した。その結果、主に患者家族への対応、平時の業務遂行、職員への感染管理に関する指導や教育について苦慮したことが明らかとなった。今回の調査結果を活かし、今後の看護管理者としてレジリエンスの視点を持ち、行動・マネジメントに役立てたい。

【キーワード】　COVID-19、看護管理者、災害対策、マネジメント、レジリエンス

【はじめに】

浜松医療センター（以下当院）は災害拠点病院、第2種感染症指定医療機関としての役割を担っている。2020年2月にダイヤモンドプリンセス号からのCOVID-19患者受け入れ要請があり、当院での未知の感染症の対応が始まった。感染拡大に伴い一般病棟を感染症病棟に編成し対応することになった。感染症病棟入院患者数は、多い月には100人を超え、年齢は新生児から100歳の高齢者にわたり、基礎疾患のある患者や、妊産婦、外傷等で緊急入院された患者など多様であった。

2021年2月、院内クラスターが発生した。看護部長・看護管理室では、看護管理者（以下、看護長）が各部署のマネジメントに様々な困難さを感じていることを把握していた。今回、我々は、クラスターが発生してから収束するまで（2021年2月22日～3月31日）の期間に、COVID-19の対応において看護長が苦慮した内容について質問紙調査を行い、明らかにし、その対応を振り返ったので報告する。

【対象と方法】

院内クラスターが収束した後、2021年5月に看護長21名を対象にクラスターの経験を振り返り、看護長としてCOVID-19の対応で苦慮した内容（13項目）について4段階評価（1.全く苦慮しなかった、2.あまり苦慮しなかった、3.やや苦慮した、4.とても苦慮した）で質問紙調査（表1）を実施した。調査項目は、2021年に日本看護協会が発表した「看護職員の新型コロナウイルス感染症対応に関する実態調査」[1)]を参考にし、質問項目には自由記載も追加した。

表1　看護職員の新型コロナウイルス感染症対応に関する実態調査項目

番号	質問事項
問1	感染防止に関する物品の調達
問2	ゾーニング
問3	平時の業務遂行
問4	患者ケア
問5	患者･家族への対応
問6	職員の体調管理
問7	職員からの不安の訴え
問8	職員への感染管理に関する指導や教育
問9	勤務調整
問10	他部署との連携･調整
問11	院内の他部門との連携･調整
問12	病院･看護部からのコロナ感染症に関する情報の共有や周知
問13	院外の関連機関との連携･情報共有

【倫理的配慮】

当院医療倫理委員会の承認を得た(承認番号2021-3-065)。

【結果】

COVID-19の対応で苦慮した内容（13項目）の中で最も多く、とても苦慮した、やや苦慮したと答えた項目は「患者・家族への対応」が15人（71.4%）であり、次に「平時の業務遂行」と「職員への感染管理に関する指導や教育」が14人（66.6%)、「勤務調整」が11人（52.3%）であった。全く苦慮しなかった、あまり苦慮しなかったと答えた項目は「院外の関連機関との連携・情報共有」4人（19.0%)、「院内の他部門との連携・調整」と「他部署との連携・調整」5人（23.8%）であった。

質問項目における自由記載は、以下の内容が挙がっていた。

1. とても苦慮した、やや苦慮したと答えた項目

1)「患者・家族への対応」

・病棟閉鎖や病棟移動について、医師と共に患者・家族一人ひとりに説明した。

・感染について患者から不安な声があり、丁寧に説明した。

・面会禁止を説明しても理解してもらえないケースがあった。

・以前は面会時に家族と情報共有していたが、面会禁止によりできなくなり電話連絡が主になった。また、家族から、毎日病状について確認の電話連絡が入り対応した。

2)「平時の業務遂行」

・部署がイエローゾーンとなり、業務内容の変更が必要となった。

・PPEでの看護業務に加え、清掃など看護補助者業務も加わり業務が増加した。

・COVID-19陽性または疑い患者の内視鏡検査や分娩について、PPEでの対応に加えて環境を整えることに時間を要した。

・スタッフが他部署への応援勤務となり、平時のような業務ができなかった。

3)「職員への感染管理に関する指導や教育」

・手指消毒の徹底、行動指針の遵守を言い続けた。

・感染対策が随時更新され、職員への周知を図った。

・看護補助者がクラスターについての不安が強く、日々の体調や気持ちの確認と感染管理についての指導を実施した。

・イエローゾーンでは、2時間以内の業務となるように調整した。

4)「勤務調整」

・職員に体調不良者がでて、勤務変更が大変だった。

・急な病棟変更・病棟閉鎖により、毎日のように勤務調整を行った。

・感染症病棟へのリリーフや抗原検査担当などの業務に協力できるように調整を行った。

・勤務調整が多く、職員の体調が心配だった。

2. 全く苦慮しなかった、あまり苦慮しなかったと答えた項目

1)「院外の関連機関との連携・情報共有」

・ケアマネジャーが患者と対面することが困難となり、電話対応が増えた。

2)「院内の他部門との連携・調整」

・医師から「何か手伝えることはないか」とよく声をかけてもらった。

・初めてのことでわからないことなどICTに相談できた。

3)「他部署との連携・調整」

・積極的に他部署の看護長と密に連絡をとり協力できた。

・リリーフの看護職員の調整を行い、具体的な業務内容や時間を明示した。

3. その他の項目、自由記載

・急な病棟編成により、新たに加わった診療科の治療の知識などの準備が不十分なまま異動となり、職員への説明に戸惑った。

・災害への危機意識を高める必要がある。

【考察】

苦慮したと答えた中で多かった「患者・家族への対応」では、感染状況に合わせて急に決定した病棟移動や面会制限への対応であり、看護長は主治医と共に

患者・家族に丁寧な説明を行い、理解を得ることに時間と労力が必要であった。その他には、面会制限により家族と会えない患者への支援や、看護長が家族との情報共有を対面でできなくなり、連絡手段を変更しながら家族との連携を継続したことが挙げられた。面会制限がなかった頃は、家族は患者に会い、触れることで患者の変化を受け入れることができていた。また看護職員は、家族との対話の中で、患者の今までの生活を知ることができていた。これらが面会制限により困難になったことが、苦慮したと感じられた要因であると考えられる。後に実施できたリモート面会はこれらの課題についての一助となった。

「平時の業務遂行」では、急遽決定した病棟編成による人員の変更があり、業務調整が難しかったことが挙げられた。幅広い年齢層、急性期から慢性期、専門的な治療・ケアが必要な疾患など、看護職員は今までの経験を活かし柔軟な対応を求められた。看護長は看護職員が不安なく患者に安全に的確な看護を実践できるように、他部署の職員や認定看護師とも連携し教育・指導を積極的に推進した。

また、看護業務量の増加も平時の業務遂行に苦慮した一要因として考えられる。PPE の着脱に時間を要し、患者に対応するまでに時間がかかったことや、平時では清掃担当職員や看護補助者が行っていた清掃やシーツ交換などの業務も、感染症病棟では看護職員の業務となった。清掃やシーツ交換については、看護補助者に感染対策を指導し、レッドゾーンでの業務を行ってもらった。

「職員への感染管理に関する指導や教育」では、感染管理認定看護師のリーダーシップのもと進められた。タイムリーに国や県の感染対策方針の情報が伝えられ、基本的な感染対策に加えて、随時 COVID-19 感染対策の内容が更新された。短期間に情報が変更することもあり、その都度マニュアルが更新され職員に周知することが必要であった。手術センターや人工透析室、放射線治療室や周産期センターなど、専門性

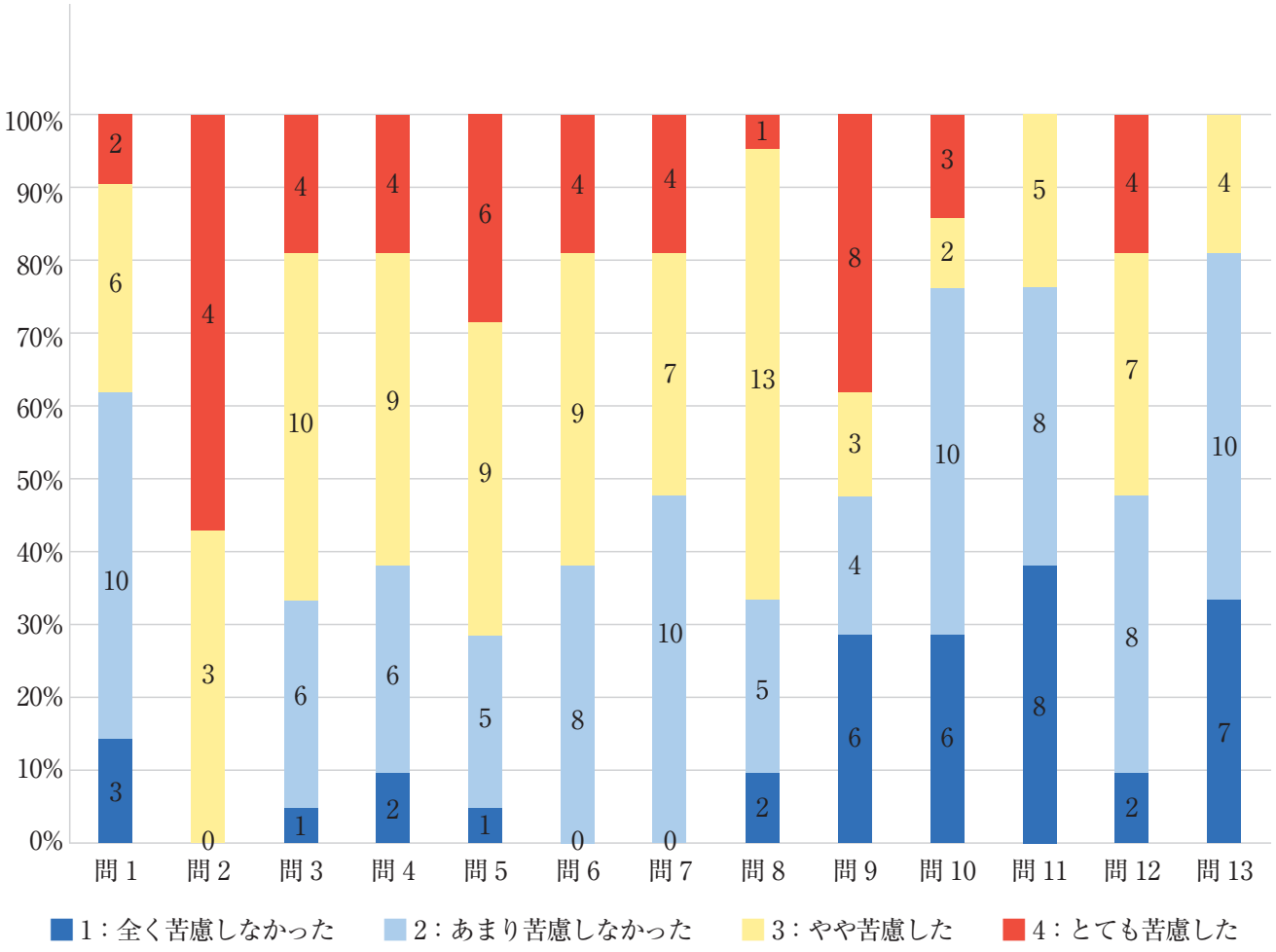


図 1　集計結果（N=21）

の高い治療や処置が必要な部門では、多職種でチームを作り、新たに作成されたCOVID-19マニュアルをもとにシミュレーションを行い準備した。その結果、COVID-19患者が必要な治療や検査をタイムリーに受けることができた。

一方で、全く苦慮しなかった、あまり苦慮しなかったと答えた「院内の他部門との連携」「他部署との連携」については、日々変化する情報は緊急会議や院内メールなどを活用し、看護長にタイムリーに伝えられ共有できていた。また､積極的に職員間でのコミュニケーションがとられ、協力体制が強化されたことにより苦慮しなかったと感じられたと考えられる。

看護長は部署のマネージャーとして、災害とも言えるCOVID-19の対応で患者・家族に丁寧な説明を行い、理解を得ること、徹底した感染予防対策を行い平時の業務遂行に苦慮しながら尽力した。看護長は人材活用や多職種とのチーム連携を推進する調整役として力を発揮し、通常と異なる状況下で、患者・家族・看護職員が心理的安全性を維持できるようにマネジメントしたことが明らかになった。調査結果から多様な患者に対応できる現場の看護実践力を高めることが必要である。看護長の看護管理能力・レジリエンス[2,3]を向上させ、危機や困難、急な環境の変化にも柔軟に対応できる組織作りを目指したい。チーム医療・連携についても検討し、未知なる感染症における対策をBCPマニュアルに追加し、職員に周知していくことも課題である。

【結語】

COVID-19感染症対応において看護長が苦慮した内容が明らかになった。渦中にいる時には無我夢中で対応したが、今回の調査結果を活かし、今後の看護長としての行動に役立てたい。

本研究の概要は一般社団法人日本災害看護学会第24回年次大会（WEB）にて発表した。（2022年9月3日)。

【利益相反】

開示すべき利益相反はない。

【文献】

1）公益社団法人　日本看護協会：看護職員の新型コロナウイルス感染症対応に関する実態調査【看護管理者・病院】集計結果概要
www.nurse.or.jp/nursing/practice/covid_19/research/pdf/hpad_research2020.pdf
Accessed 2023-11-21

2）平林慶史．レジリエンス概説①個人のレジリエンス　人はどうしてへこたれるのか．看護管理．2018；28：286-295.

3）池田清子，澁谷幸，波田彌生，他．第4章　組織のレジリエンス．池田清子，澁谷幸，波田彌生，他編．看護が引き出す回復力　レジリエンスで視点もアプローチも変わる．第1版，東京，医学書院，2021，81-111.

活動報告

急変対応から急変発生を未然に防ぐ対応へのパラダイムシフト ～スタットコールからRRS要請へ～

医療安全推進室[1)]　看護部[2)]　救急科[3)]

山本 智美[1)]、笠原 真弓[2)]、加藤 俊哉[3)]

【要　　旨】　浜松医療センターでは、2021年3月に急変対応・Rapid Response System（RRS）ワーキンググループを立ち上げ、RRS要請基準を策定し、Rapid Response Team（RRT）を組織した。2022年5月より平日日中で成人入院患者を対象にRRS運用を開始し、同年9月には外来患者にも対象を拡大した。さらに、2023年1月には小児患者も対象とした。そして、同年3月より24時間365日の運用を実現した。運用開始から1年経過し、急変時の応援要請件数よりRRS要請件数が増加し、またRRS要請により急変を防ぎ得たGood job事例も複数みられている。

【キーワード】　Rapid Response System（RRS）Rapid Response Team（RRT）Thank you for calling

【はじめに】

浜松医療センター（以下、当院）では、2005年7月より院内急変時の緊急コールとして『スタットコール』の運用を開始した。2015年より救急科部長、救急看護認定看護師、医療安全管理者で急変事例の検証を開始した。検証した事例の中には、患者状態の変化に気付かなかった、変化に気付いたが経過観察し適切に対応されなかった、病状説明と治療方針が相談されていれば蘇生処置は不要だったなど、対応が不適切であったと思われる事例が複数見られた。

院内急変事例の対応のスキルアップのため心肺蘇生法の教育としてBasic Life Support（BLS）、Immediate Cardio Life Support（ICLS）研修会を行ってきた。

しかし、当院の急変事例の生存退院率は2017年度7％、2018年度11％、2019年度10％、2020年度20%、2021年度3%であった。

安全な医療を目指す医療界を上げてのキャンペーン活動として2008年5月に発足した医療安全全国共同行動では、「急変時の迅速対応」推奨対策としてRapid Response System（以下、RRS）の確立が提言されていた。また、日本蘇生協議会（JRC）の蘇生ガイドライン2020[1)]の「推奨と提案」では「院内心停止の発生や院内死亡率を減少させるために、RRS（Rapid Response Team/medical emergency team）の導入を考慮することを提案する（弱い推奨、エビデンスの確実性：低い、Grade　2C）」[1)]とあり、RRSは医療の質と安全に関わる院内体制として普及しつつあった。

当院でのRRSの導入を考え、院内のリソースの活用やタイミングを模索していた。そして、2020年に実施した院内医療事故調査の再発防止の取り組みとして、2021年3月にワーキンググループを立上げ活動を始めた。その後、2022年度の診療報酬改定のうち急性期充実体制加算算定要件にRRSの常時運用が加わったことにより、RRS導入に院内のコンセンサスも得られたことから2022年5月より運用を開始した。

導入後のRRS起動件数や対応状況、そして院内急変事例の推移を把握する目的でRRS要請事例統計調査を実施した。

【対象と方法】

RRSの導入にあたり、RRS要請基準、Rapid Response Team（以下、RRT）、RRS運用方法とCritical Care Outreach Team（以下、CCOT）ラウンド、事例収

集と検証方法についてワーキンググループで検討し構築した。その後、医療安全推進委員会の承認を得た。

1. RRS 要請基準

他施設[2]の RRS 要請基準等を参考に、当院 RRS 要請基準（図 1a）を設定した。バイタルサインや意識の異常の他、患者に対し何らかの心配ごとがあれば要請可能とし、「ふあん」を項目 F として加えた点が特色となっている。

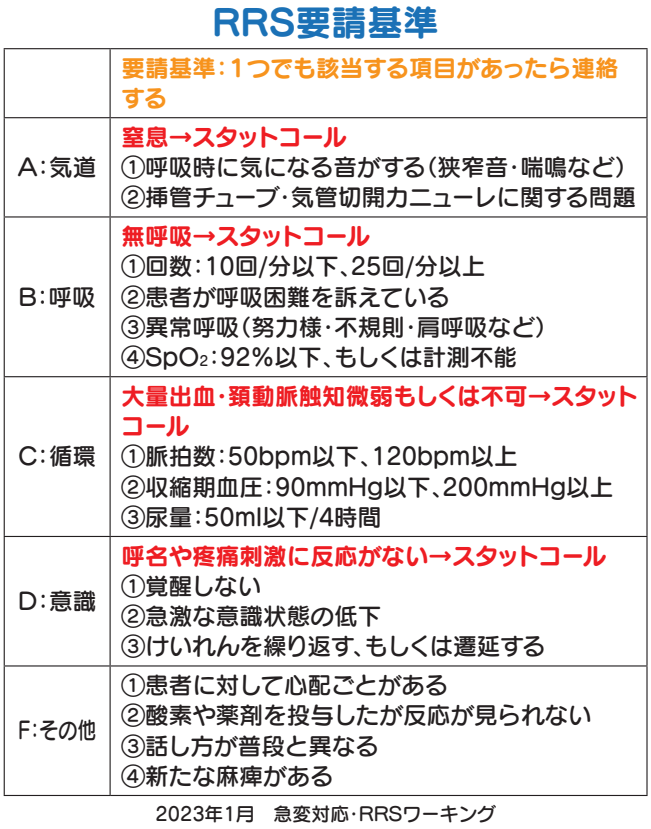
2. Rapid Response Team（RRT）

RRT メンバーは、急変のプロセスを理解し、急変時の対応の知識やスキルがあり、終末期医療や Do Not Attempt Resuscitation（DNAR）について理解している必要である。そして、活動する看護師は RRT の顔となり、職員が患者に対する懸念事項を、ためらうことなく安心して要請できるよう心理的安全性を保つ接し方も求められるため、いわゆる RRS 要請者に対し Thank you for calling「呼んでくれてありがとう」の姿勢が必要である。導入当初は救急看護認定看護師、救急領域の特定行為看護師を RRT 看護師としてチームを構成した。そして、RRT 看護師は当番表を作成し担当者を決め対応を開始した。

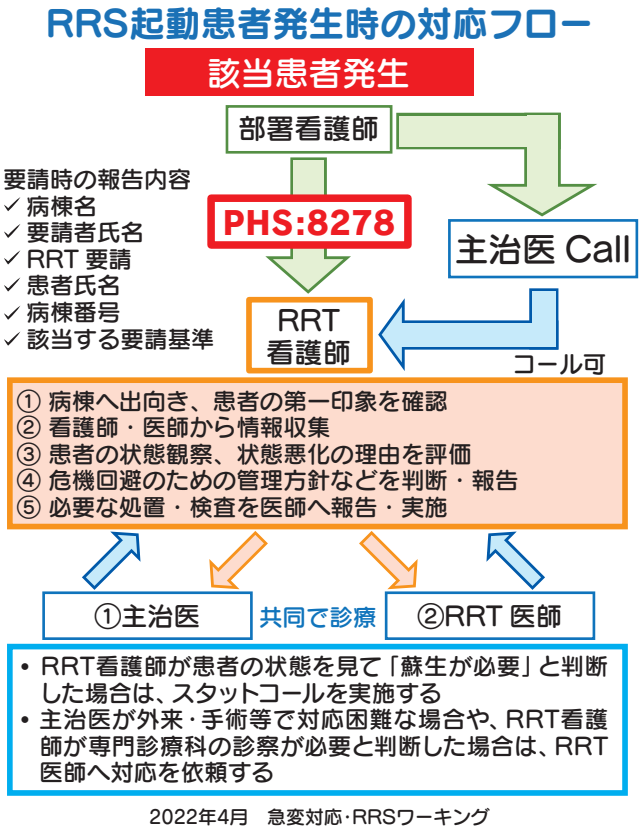
夜間・休日では、管理看護長が初動対応し、A（気道）B（呼吸）D（意識）F（その他）の問題は ICU 当直医師、C（循環）の問題は CCU 当直医師へ要請とした。2023 年 8 月より ABDF の問題は管理当直医師へ要請と変更した。

3. 運用

2022 年 5 月より成人入院患者を対象とし、平日日中の運用（図 1b）を開始した。その後、外来処置室で入院待機中の患者の状態が悪化した事例が見られたため、2022 年 9 月より外来患者も対象とした。外来での運用を開始するにあたり、看護職員だけでなく診療支援部の各部門にも RRS 要請基準、対応フロー（図 1ab）を周知した。その後、他施設の小児 RRS 要請基準[3]を参考に当院小児用 RRT 要請基準（図 2a）も作成し、2023 年 1 月より平日日中から運用を



a 要請基準



b RRS 起動患者発生時の対応フロー

図 1　浜松医療センター RRS 運用

開始した。

夜間・休日に発生した急変事例では、急変前に状態が悪化しているが、変化に気付かず対応されていない事例が散見された。そのため、2023 年 3 月より夜間・休日 RRS の運用（図 2b）を開始した。

2022 年 5 月～ 2023 年 3 月までの当院 RRS 要請事例の統計調査を実施した。

4. Critical Care Outreach Team（CCOT）

運用開始当初は、RRS 要請が少ないことを予測し、救命救急センターを退室した患者を翌日ラウンドして状態を評価する CCOT も同時運用とした。RRT がラウンドで病棟へ行くことで RRS の啓発となり、相談しやすい関係を構築する目的もあった。

5. 事例収集と検証

RRT 看護師は、対応した患者のカルテ記載とともに、RRS 事例一覧表にデータを入力している。何らかの懸念がある事例では、翌日の担当者へ引継ぎ事項を入力し、継続的な対応を行っている。夜間・休日は、管理看護長が RRS 要請メモを記載し、翌日、医療安全管理者が RRS 事例一覧表へデータ入力している。そして、RRT 看護師へ情報を伝達し、日中に患者状態を評価している。

ワーキンググループで現状把握や事例の検証を行っている。ワーキンググループで決定した事項や RRS 実践状況を医療安全推進委員会へ報告し、承認を得ている。

【結果】

2022 年 5 月～ 2023 年 3 月までの、当院 RRS 要請基準に沿って要請された事例の統計結果を示す。

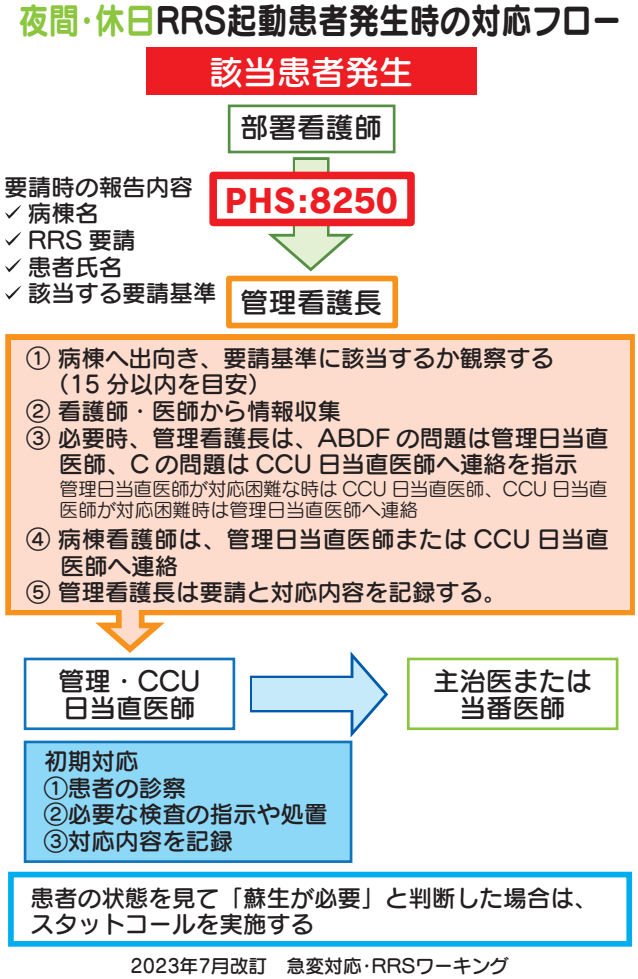
RRT（Rapid Response Team）要請基準　小児用

PHS:8278　平日:8時30分～17時00分

	要請基準 1つでも該当する項目があったら連絡する					
A:気道	**窒息→スタットコール** ①呼吸時に気になる音がする（狭窄音・喘鳴など） ②挿管チューブ・気管切開カニューレに関する問題					
B:呼吸	**無呼吸→スタットコール** ①下記呼吸数スケールに該当する場合 ②異常呼吸（努力様・陥没呼吸・肩呼吸など） ③下記SpO_2スケールに該当する場合					
C:循環	**大量出血・頸動脈（1歳未満は上腕動脈）触知微弱もしくは不可→スタットコール** ①下記脈拍スケールに該当する場合 ②下記血圧スケールに該当する場合					
D:意識	**呼名や疼痛刺激に反応がない→スタットコール** ①覚醒しない ②急激な意識状態の低下 ③けいれんを繰り返す、もしくは遷延する					
F:その他	①患者に対して心配ごとがある ②酸素や薬剤を投与したが反応が見られない					
年齢	呼吸数（/min）		SpO_2（%）	脈拍（/min）		収縮期血圧（mmHg）
0~3か月	＞60	＜30	＜93	＞180	＜100	＜50
4~11か月	＞50					＜60
1~4歳	＞40	＜20		＞160	＜90	＜70
5~12歳	＞30	＜10		＞140	＜70	＜80
13歳以上				＞130	＜50	＜90

2023年1月　急変対応・RRSワーキング

a RRT 要請基準小児用



b 夜間・休日 RRS 起動患者発生時の対応フロー

図 2　浜松医療センター小児 RRT 要請基準と夜間・休日の RRS 運用

1. RRS 要請と CCOT ラウンド件数

RRS 要請総数は 123 件だった。（図 3a）平日日中の病棟からの要請 59 件、平均 5.4 件 / 月、外来 48 件、平均 6.8 件 / 月だった。

2022 年 3 月夜間・休日 RRS の要請は 16 件であった。

CCOT ラウンド総数は 874 件であり、平均 79.4 名 / 月であった。ラウンド時に相談という形で RRS が要請された事例が見られた。

2. 要請内容（図 3b）

入院中の患者の要請内容では、A（気道）2 件、B（呼吸）51 件、C（循環）36 件、D（意識）10 件、F（その他）38 件だった。最も多い要請項目は「F- ① 患者に対し心配ごとがある」36 件だった。

外来患者の要請内容では、A（気道）2 件、B（呼吸）40 件、C（循環）18 件、D（意識）3 件、F（その他）6 件だった。最も多い要請項目は「B- ① 呼吸回数：10 回 / 分以下、25 回 / 分以上」19 件だった。

3. RRT 対応

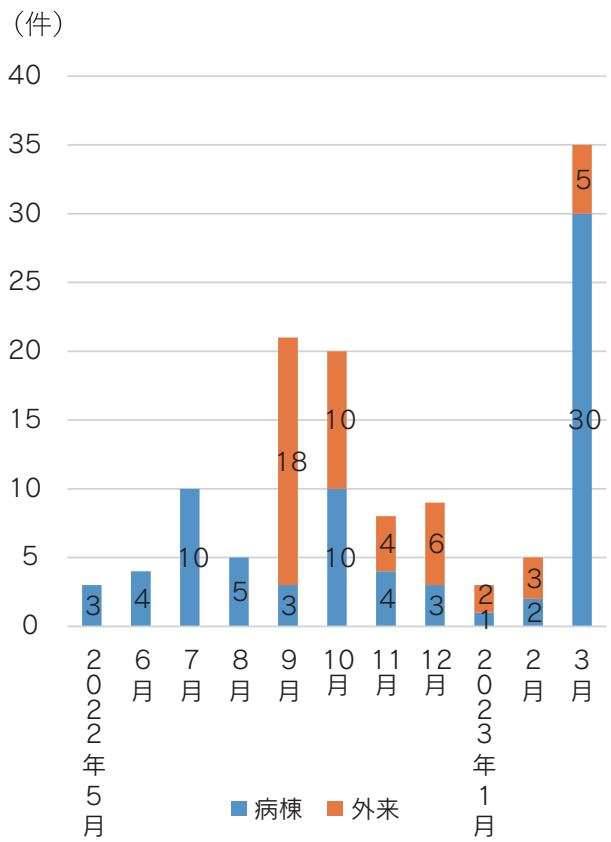
RRT 看護師から RRT 医師へ対応を依頼し診察が行われたのは 38 件だった。また、集中治療が必要と判断され救命救急センターへ移送したのは 21 件、DNAR 方針となったのは 11 件だった。病棟看護職員への指導は 26 件だった。

4. 急変事例と RRS 要請件数（図 4）

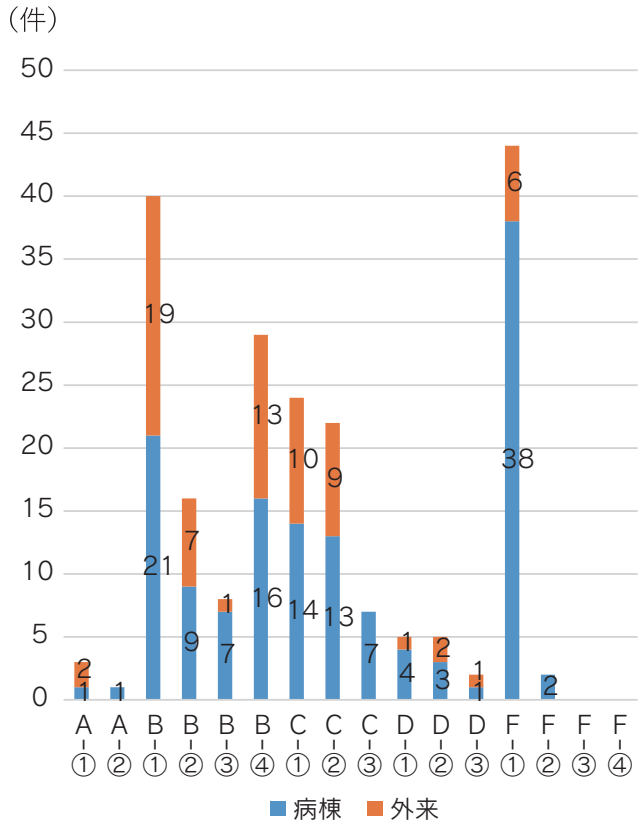
スタットコールをした、またはマンパワーがありスタットコールをしなかった急変事例を収集しているが、その総数は、2022 年度 80 件だった。急変事例と RRS 要請件数の比較では、2022 年 7 月、9 月、10 月、11 月、12 月、2023 年 3 月では RRS 要請件数の方が多かった。夜間・休日 RRS 運用開始に伴い、4 月以降は RRS 要請の方が多くみられていた。

【考察】

RRS は施設ごとに違いがあり、当院の特徴について報告する。



a 要請件数



b 要請内容

図 3　2022 年度の統計結果

1. RRS 要請と CCOT ラウンド

CCOT では、RRT 看護師のラウンド時に相談という形で RRS が要請された事例がみられた。これは、RRT 看護師が部署へ来棟していたことや、看護職員同士ということで相談しやすい側面があると考える。

9 月より外来にも運用を拡大後、要請件数は急激に増加したが、11 月以降は減少していた。これは、外来看護職員が RRS を要請して RRT 看護師の対応と看護記録を見てきたことで、要請が必要なのか経過観察で可能かを考え対応できるようになったことが要因の一つと推察する。

2. RRS 要請内容

RRS 要請で F- ① が一番多かった理由は、入院患者を継続的に観察し、RRT 要請基準を明確にしたことで、患者の変化を捉えることができたと考える。一方、外来では B- ① での要請が一番多く、これは、処置室へ入室した患者を ABCD で観察し、バイタルサインの計測時に呼吸回数を評価することで数値の変化を捉えていたこと、RRT 要請基準が明確になっていることで連絡がしやすかったことが要因と考える。

全症例を見ると F の異常が最多だが、B- ① 呼吸回数の異常と、B- ④ SpO_2 低下で要請されていることが多く、患者異常時の所見が呼吸状態の変化に現れていることが示唆された。

3. RRT 対応

RRT 看護師が患者状態を評価し、医師へ報告して診察を依頼したのは 23 件だった。RRT 医師は救急科、呼吸器内科、循環器内科、消化器内科、小児科から構成され、患者状態に合わせ RRT 医師を要請できることも当院の運用のメリットである。また、集中治療が必要と判断し、救命救急センターへ移送したのは 21 件あり、RRS が急変回避に寄与した可能性がある。そして、救命救急センターへの移送手配や移送時の同行に RRT が介入したことで、迅速かつスムースに実施されたと思われる。

RRT 要請事例の中には、病状の進行により状態が悪化し終末期と思われる事例もみられ、主治医に治療方針を確認したことで DNAR 方針となった事例は 11 件あった。RRT の介入が患者にとって不利益となり得る急変処置が行われることを回避し、看取りへの対応

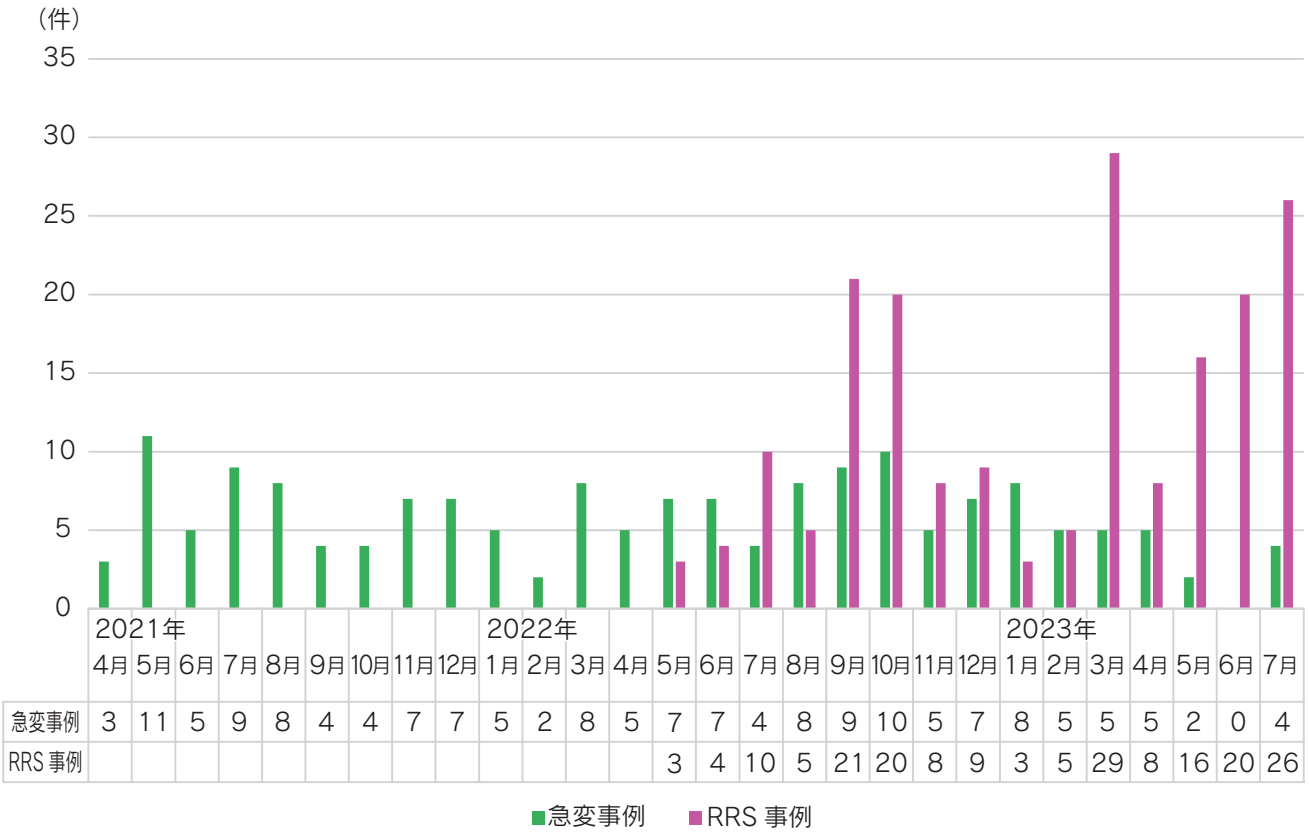


図 4　急変事例と RRS 事例の件数の推移

につなげることができたと考える。

RRT が対応した患者に何らかの懸念がある事例については、翌日の RRT 看護師へ引継ぎ、要請翌日も患者状態を評価した。これは、患者状態の把握とともに、病棟看護職員への教育指導にもつながっていると思われる。

当院は、RRS 導入 11 か月間で急速に運用を拡大した。患者に対し心配ごとがあるだけでも要請してよいとしたことで、要請理由は F-①が一番多かったことが特徴的であった。そして、急変事例は減少し RRS 要請件数が増加していることは、看護職員が急変前の前兆に気付き、急変させない対応を行う認識が高まっていると思われる。

【結語】

RRS の導入により、院内急変事例が減少傾向である。

謝辞

当院の RRS に関わる全てのみなさんに深く感謝申し上げます。

本論文に関して開示すべき利益相反はない。

【文献】

1）一般社団法人日本蘇生協議会．3）成人に対する Rapid Response System（RRS）；JRC 蘇生ガイドライン 2020．第 1 版．医学書院，東京，2021；446-448.
2）小池朋孝，新井正康，森安恵実，他．大学病院における Rapid Response System（RRS）導入後の経過報告～要請理由と要請状況の詳細～．日臨救医誌（JJSEM）．2014；17：445-452.
3）川崎達也，関根裕司，塩崎麻那子，他．小児専門病院における rapid response system 導入の効果．日集中医誌．2013；20：601-607.

活動報告

Quiescent interval single shot 法を用いた非造影腎動脈 magnetic resonance angiography の検討

診療放射線技術科

鈴木 僚、長谷川 琢哉、有谷 航

【要　　旨】　非造影腎動脈撮像に使用している non-contrast MRA of arteries and veins（Native）TrueFISP 法は、安静呼吸下で呼吸同期を使用した撮像法である。Quiescent interval single shot（QISS）法は、装置のアップグレードにより撮像できるようになった、息止めでの撮像が可能な非造影下肢血管用の撮像法であり、腎動脈に応用可能か検討を行った。Inversion time（TI）は下肢動脈用と同じ 345 msec が最適と考えられた。また、安静呼吸が不安定な場合に追加撮像することで、腎動脈に関する追加情報をもたらす可能性が示唆された。

【キーワード】　magnetic resonance imaging（MRI）、腎動脈、quiescent interval single shot（QISS）、非造影 magnetic resonance angiography（MRA）

【はじめに】

非造影 magnetic resonance angiography（MRA）は造影剤を用いずに動脈を描出する方法であり、造影剤アレルギーや気管支喘息および腎機能が低く造影剤の使用が禁忌な患者に対しても可能な撮像法である[1)]。非造影腎動脈 MRA は腎血管性高血圧疑いの患者に対して撮像することが多く、腎動脈狭窄や閉塞の有無を確認するため、動脈本幹だけでなく分枝まで観察できることが望ましい[2)]。浜松医療センターでは 2020 年 9 月に QISS 法の撮像が可能となった。QISS 法は下肢血管撮像用に開発された方法であり、心電図同期併用 segment TrueFISP（または flash）を使用し、動脈拍動のタイミングを捉え撮像を行う[3)]。従来の非造影腎動脈 MRA に使用している Native TrueFISP 法は、撮像範囲の分割ができず 100 回程度の信号収集を必要とするため、安静呼吸下の呼気時に信号収集を行う必要があり、撮像時間が 7 分程度かかる[4)]。QISS 法は 1 心拍で 1 スライスの信号を取得する方法であり、息止めによる撮像が可能なため、QISS 法を非造影腎動脈 MRA に用いることができれば、Native TrueFISP 法より撮像時間の短縮が可能であると考えた。そこで、下肢血管用の QISS 法撮像条件をもとに腎動脈用の撮像条件を作成し、Native TrueFISP 法と比較検討したので報告する。

【方法】

1. 最適な TI に関する検討

MRI 装置は Avanto-fit 1.5T　VE11E（シーメンスヘルスケア）を使用した。疾患のないボランティア 1 名を対象とし、検討方法について説明し同意を得た。

QISS 法を用いた下肢動脈撮像では、静脈信号を抑制するため、1 回目の saturation パルスをスライス下段に印加する。次に、スライス面内に 2 回目の saturation パルスを印加し背景信号を抑制する。R 波をトリガーとすることで、2 つの saturation パルス印加を動脈が拍動する前に行い、面内の動脈血が拍動によって入れ替わった後、血液の位相分散の少ない拡張期にデータ収集することで、動脈信号のみを収集する。データ収集は、1RR 間隔に 1 スライスずつ収集する（図 1）。2 回目の saturation パルスを印加してから k-space center までの時間を TI といい、下肢動脈の撮像では TI345 msec を使用している。TI は動脈が流入するまでの待ち時間にあたるため、対象となる血管に応じて最適化する必要があると考えられた。そこで TI を 285 msec から 495 msec まで 30 msec ごとに 8 段階で変化させ、他撮像条件を固定することで

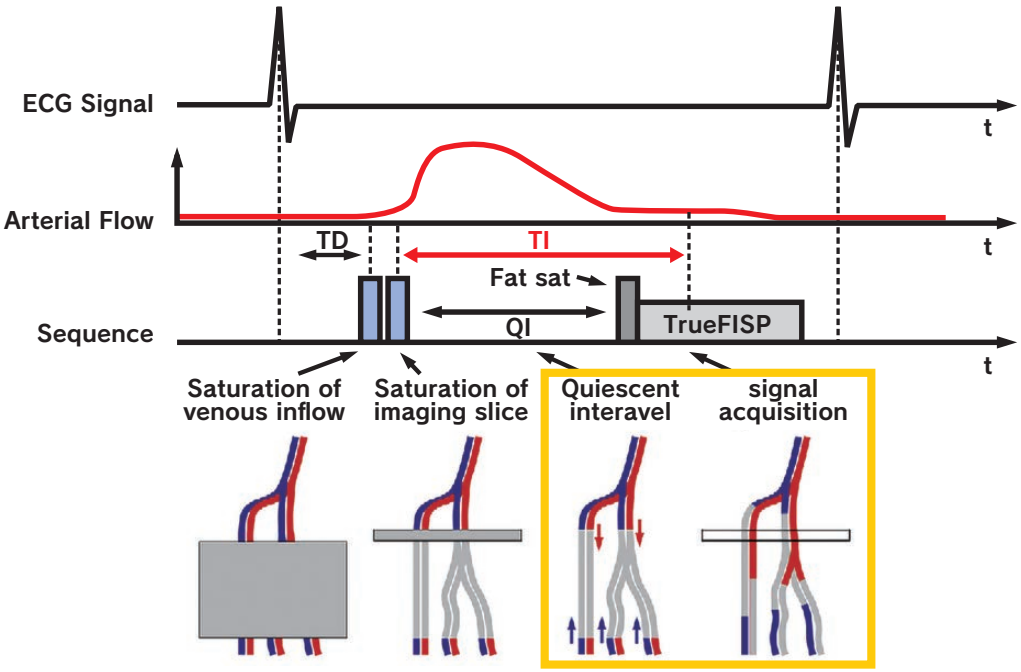


図1　QISS法の下肢動脈撮像原理　参考文献3）より引用一部改変

TIが画像に与える影響を確認した（表1）。TI以外のQISS法撮像条件は下肢動脈撮像に使用しているものを利用し、20秒の息止めを4回行って撮像をした。得られた画像に対してmaximum intensity projection（MIP）処理を行い、MRIに従事している診療放射線技師3名により血管の描出およびアーチファクトについて視覚評価を行い、合議により腎動脈評価に適した画像を決定した。

2. 腎血管性高血圧疑い症例

1.の結果を用いてQISS法のTIを調整、Native TrueFISP法では末梢血管の描出ができなかった腎血管性高血圧評価目的の患者に対してQISS法を追加撮像した。QISS法撮像条件のうち、患者の体格に合わせボクセルサイズを0.5 mm × 0.5 mm × 3 mmから0.53 mm × 0.53 mm × 2.5 mmに変更した。

表1　QISS法の主なスキャンパラメータ

パラメータ	QISS法
Field of view（mm×mm）	400×260
Matrix数	400×195
スライス厚（mm）	3
dist factor（%）	-20
TR（msec）	599.5
TE（msec）	1.74
TI（msec）	285，315，345，375，405，435，465，495

【結果】

1. 最適なTIに関する検討

TIを変化させたMIP画像（左前斜位像）の一部を示す（図2）。全てのTIで腎動脈が描出され、TIの変化による腎動脈の描出に大きな変化は見られなかった。TIが345 msecまでは静脈が目立たず、それ以上ではTI延長に従って静脈がより目立つ結果となった。また、全てのTIにおいて分割したスライス間で段差が認められた。視覚評価の結果、動脈と静脈のバランスが最も良いのはTI345 msecであった。

2. 腎血管性高血圧疑い症例

QISS法とNative TrueFISP法のMIP画像（正面像）を示す（図3）。Native TrueFISP法の方が腎動脈本幹の血管辺縁は滑らかであったが、QISS法の方が動脈の細かい分枝まで観察可能であった。撮像時間はNative TrueFISP法は7分程度、QISS法は1分程度であった。

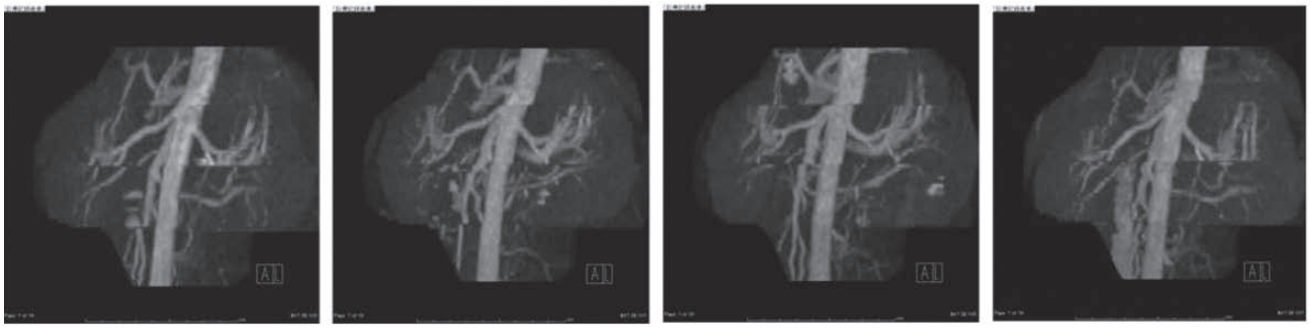


図2　TIを変化させたQISS法のMIP画像（左前斜位像）

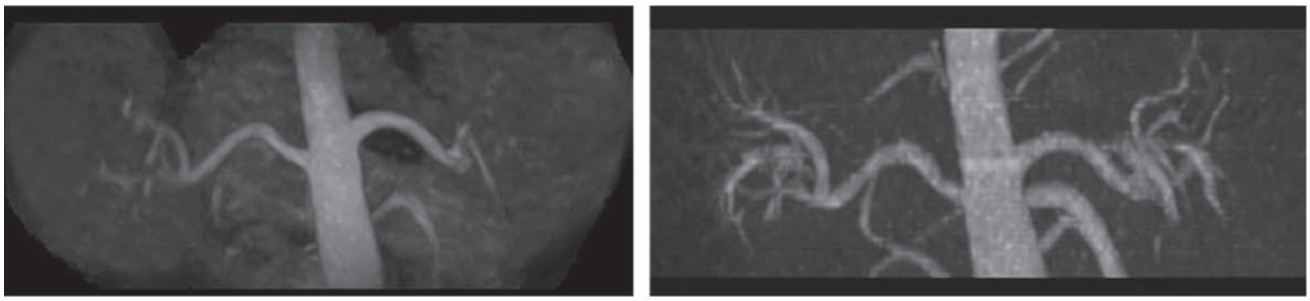


図3　Native true FISP法とQISS法のMIP画像（正面像）

【考察】

TIを変化させることで腎動脈の血管描出能を評価した。TIを長くすることで、saturationパルスを受けていない動脈血が末梢までいきわたり、動脈の描出能が向上すると考えられたが、今回の検討では変化が見られなかった。これは、今回用いた最短TIである285 msecの時点で動脈血が腎動脈末梢まで到達していたからだと考えられる。TIを長くすることで静脈の描出が目立つようになったのは、saturationパルスを受けていない静脈血が撮像面内に流入してきたからだと考えられる（図2）。下肢動脈用と同じTI345 msecが動脈と静脈の描出のバランスが良かったことから、腎動脈用のTIとして適していると考えられる。ただし、TIを短くしすぎると動脈の流れが遅い患者の際に撮像スライス面にsaturationパルスを受けていない動脈血が到達せず、描出能が低下する可能性があり、症例ごとに注意して観察する必要がある。

また、撮像範囲を分割したスライス間でMIP画像において段差が認められた。これは、息止めが分割されたことでスライス位置がずれたことが原因と考えられる。撮像範囲を絞り息止め回数を減らすことで、段差となりうるスライス間を減らすことや、MIP画像の観察方向に対して斜めにスライスを撮像することで、段差が目立ちにくくなる可能性がある。

QISS法を追加撮像した症例では、QISS法の方が腎動脈末梢の描出能が高かった（図3）。これは、呼吸同期において呼吸が不安定なためNative TrueFISP法では描出能が低くなったのに対して、繰り返しの息止めが安定していたためQISS法の描出能が高くなったからだと考えられる。本症例のように、安静呼吸が不安定で息止めが安定している患者では、QISS法を追加撮像することで腎動脈に関する追加情報が得られる可能性がある。しかし、Native TrueFISP法のボクセルサイズは0.63 mm × 0.63 mm × 1 mm とQISS法よりも小さく、得られた画像においても腎動脈本幹における辺縁の滑ら

かさは Native TrueFISP 法の方が優れていることから、非造影腎動脈 MRA の第一選択としては Native TrueFISP 法を用いるのが良いと考えられる。また、QISS 法は息止めの安定性が重要であるため高齢者等、息止めが困難な患者に対しては不向きである。さらに、心電図同期を行うため同期用のデバイスを追加で装着する必要があり、不整脈があると撮像のタイミングがずれてしまい信号が取得できないため、不整脈の患者に対しても不向きであることに留意して追加撮像するか判断する必要がある。

【結語】

QISS 法を用いた非造影腎動脈 MRA の撮像条件のうち、最適な TI について検討し臨床使用した。TI は下肢動脈用と同じ 345 msec が最適と考えられた。また、安静呼吸が不安定な場合に QISS 法を追加撮像することで、新たな情報が得られる可能性が示唆された。

本研究の要旨は、第 33 回中部 MAGNETOM 研究会（2022 年 8 月 27 日、オンライン開催）にて発表した。

本論文に関して開示すべき利益相反はない。

【文献】

1）木村徳典 . 非造影 MR Angiography −脳神経領域を中心として− . MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY . 2009 : 27; 97-102.
2）森田研 . 071 腎血管性高血圧と腎動脈狭窄 . 臨泌 . 2013 : 67; 209-212.
3）シーメンスヘルスケア株式会社 . 検査編 . 磁気共鳴診断装置 MAGNETOM Family FAQ 集 . 2017; 23 : 4-18.
4）高橋順士 : 非造影 MRA アプリケーション syngo NATIVE による腎動脈と門脈の撮像 www.innervision.co.jp/suite/siemens/supplement/1110/casestudy/index.html Accessed 2023-08-01

講演会記録

Lecture records

講演会記録

薬剤関連顎骨壊死（medication-related osteonecrosis of the jaw, MRONJ）の実際

歯科口腔外科

林 祐太郎

【要　　旨】　薬剤関連顎骨壊死（MRONJ）は骨吸収抑制薬（ARA）投与患者に生じる難治性の顎骨壊死である。2023年のMRONJポジションペーパーでは、抜歯などの侵襲的歯科治療に対するARAの予防的休薬は不要との見解で統一されたが、MRONJ発症例においてはARAの治療的休薬はベネフィットがリスクを上回る例もあり、患者の状況にあわせた検討が必要である。MRONJは歯を介した細菌感染が直接顎骨に到達し発症するため、ARA導入前・後に関わらず適切な口腔管理（保存不能歯の抜歯、保存治療など）を行うことが発症予防に有効である。

【キーワード】　薬剤関連顎骨壊死（MRONJ：Medication-related Osteonecrosis of the Jaw）、骨吸収抑制薬（ARA：antiresorptive agent）、ビスフォスフォネート（BP：bisphosphonate）、抗RANKL抗体デノスマブ（Dmab：denosumab）

【はじめに】

薬剤関連顎骨壊死（以下、MRONJ）はbisphosphonate（以下、BP）製剤や抗receptor activator of nuclear factor κ B ligand（RANKL）抗体であるdenosumab（以下、Dmab）製剤投与患者に発症する難治性の顎骨壊死である[1)]。MRONJは発症頻度こそ低いものの、BP製剤、Dmab製剤の投与患者数が多いことから、口腔外科診療において珍しくない疾患である。また、BP製剤、Dmab製剤を投与する医科と、口腔内疾患を診る歯科、さらには薬剤情報の収集・交換を担う薬剤師との間にMRONJに対する相互認識が必要である点においては、良好な医歯薬連携が望まれる最たる例と言える。

MRONJは2003年に報告[2)]されて以来、現在まで多くの症例および研究結果が報告されているが、いまだ未解決事項も多い。AAOMS（American Association of Oral and Maxillofacial Surgeneon：米国口腔顎顔面学会）が顎骨壊死のポジションペーパーを2007年[3)]に発行し、2009年[4)]、2014年[5)]、2022年[1)]にアップデートされた。本邦でも2010年に最初のポジションペーパーが発刊され、2023年に新たなポジションペーパーが発出された[6)]。

今回、2023年6月20日第287回院内内科研究会において「薬剤関連顎骨壊死の実際」として、MRONJにおける最新の知見とともに、著者の臨床経験を講演したので、報告する。

1. 骨吸収抑制薬ARA（antiresorptive agent）とは？

BP製剤は骨組織に付着すると、破骨細胞に取り込まれアポトーシスを誘導する。Dmab製剤は破骨細胞の活性化に関与するRANKLと結合すると破骨細胞の活性化を抑制する（図1）。これらはARAと呼ばれ、強力な骨吸収抑制作用を示すことで骨粗鬆症に関連する脆弱骨折や悪性腫瘍等による骨関連事象の予防において高い有効性があり、広く臨床で使用されている。後述するMRONJの原因薬剤としてBP製剤やDmab製剤以外に血管新生阻害薬であるベバシズマブ、スニチニブ、免疫調整薬であるメトトレキサート、エベロリムス、骨形成促進作用と骨吸収抑制作用のデュアルエフェクトを有するロモソズマブ（抗スクレロスチン抗体製剤）などの様々な骨修飾薬（以下BMA, bone modifying agent）における顎骨壊死が報告されてい

る[6]。しかし、ARAであるBP製剤、Dmab製剤がMRONJ発症の原因薬としてメインであり、BMAの併用により発症リスクが増加するとの見方が現在の主流である[1]。

2．MRONJとは?

MRONJとはARAによる治療歴のある患者への抜歯、歯周炎、口腔粘膜潰瘍を契機に発症する難治性の顎骨壊死である。口腔内外に骨露出を認めることを特徴とし、口腔粘膜の疼痛、排膿、歯の動揺や脱落がしばしば生じる。特に、骨露出なく深部まで顎骨壊死の進展した症例では、しばしば感染が咀嚼筋隙等に波及した頭頸部蜂窩織炎を蜂起し、入院治療を必要とする。また顎骨が脆弱化することによる病的骨折など重篤な症状を引き起こすこともあり、患者のQOLを著しく低下させる。

MRONJの呼称の他に、BP製剤によるものをBRONJ（bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw）、Dmab製剤によるものをDRONJ（denosumab-related osteonecrosis of the jaw）、この両者を合わせてARONJ（ARA-related osteonecrosis of the jaw）などと呼ばれることもある。ARA以外の血管新生阻害薬等による顎骨壊死の報告もあることから、現在ではMRONJとの呼称が一般的であるが、MRONJの原因薬のメインはARAであることは先述の通りである。

MRONJの発症率については様々な報告があり、報告毎にばらつきはある。高用量ARA投与患者（悪性腫瘍）の抜歯で1～5%[1]、低用量BP投与患者（骨粗鬆症）で0～0.15%[7,8]、低用量Dmab投与患者で1%[9]との報告がある。いずれも低い発症率ではあるが、ARAは臨床上有益な薬剤であることから多くの患者に投与されており、歯科口腔外科の臨床現場では多くのMRONJ患者が受診しているのが実状である。

3．なぜMRONJは顎骨のみに生じるのか?

MRONJの発症メカニズムは未だ完全には明らかになっていないが、ARAによる過度な骨吸収抑制と細菌感染による歯槽骨の破壊を誘導するサイトカインが原因と考えられている[6]。つまり、本来感染によって吸収されるべき骨組織が破骨細胞の抑制によって吸収されず、腐骨となって残存すると考えられる。

そもそもなぜARA投与患者における骨壊死は顎骨のみに生じるのであろうか?それは、顎骨が「細菌感染が直接到達しうる」唯一の骨組織であることに他ならない。細菌感染が顎骨に直接到達しうる例としては、①抜歯、②辺縁性歯周炎、③根尖性歯周炎が挙げられる（図2）。①抜歯とは、歯を骨から取り除くことを言う。歯根は元々歯槽骨に支えられており、歯を取り除いた抜歯窩には骨が露出するが、露出した骨を歯肉粘膜弁などで一次閉鎖することは必ずしも行わない。それでも、抜歯窩の骨面からは徐々に肉芽組織が増生し、上皮組織（歯肉粘膜）に置きかわっていく。しかし、それには2週間以上は要し、その間に口腔内細菌に曝露することとなる。これは、細菌感染が顎骨に直接到達する最たる例である。歯を抜かずとも細菌感染が直接到達する例としては歯周炎がある。歯周炎とは大きく2つに分類され、②辺縁性歯周炎と、③根尖性歯周炎がある。②辺縁性歯周炎とは、一般的に歯周病、歯槽膿漏として知られている歯の周りの組織（歯周組織）の炎症である。歯の周りには歯周ポケット

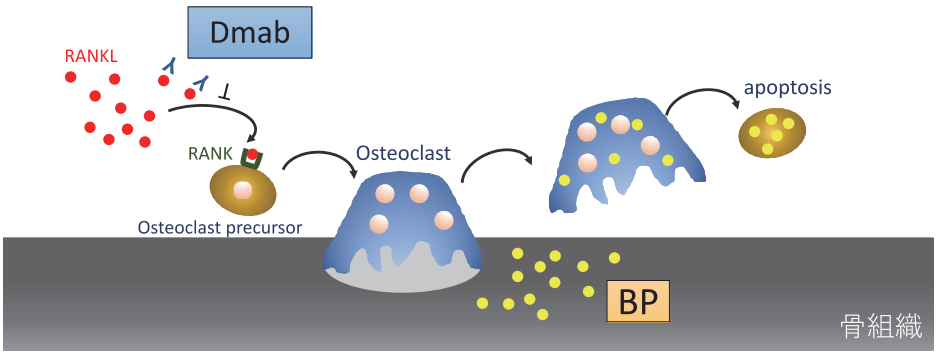


図1　BP製剤、Dmab製剤の作用機序の模式図

という隙間があるが、そこに歯垢と呼ばれる細菌塊が滞留することで炎症が生じる。辺縁性歯周炎の初期は歯肉に限局した炎症であり、歯肉の腫れや出血を引き起こす。この状態を放置すると、歯肉と歯の間の上皮の付着は破壊され、歯槽骨に炎症が波及する。歯槽骨の破骨細胞が活性化されると骨吸収が誘発され、徐々に歯槽骨が痩せていくことで歯がグラグラと動揺し始める。これが歯周病で歯が抜けるメカニズムであると同時に、細菌感染が顎骨に直接到達する 1 例である。③根尖性歯周炎とは、歯周炎と名のつくものではあるものの辺縁性歯周炎とは全く機序の異なるものである。歯の代表的な疾患である虫歯（う蝕）は、う蝕病原菌が産生する酸が歯質を溶かす（脱灰）ことで始まる。歯の頭の部分（歯冠）は 3 層構造であり、表層のエナメル質が脱灰しても症状はほとんど現れない。しかし、深層の象牙質が露出すると、冷たいものが染みるなどの痛みが生じ始める。さらに歯の神経（歯髄）に到達すると、歯髄炎と呼ばれる炎症を蜂起し強い疼痛が生じる。この状態を放置すると、意外にも自然と激痛が消え始める。これは決して治癒したわけではなく、歯髄が壊死したために痛みを感じなくなったからである。歯髄腔で繁殖した細菌は根の先端（根尖）から出ていき、顎骨内へ炎症の場を移す。このう蝕の成れの果てを根尖性歯周炎といい、細菌感染が顎骨に到達している 1 例である。

BRONJ が報告された当初は、抜歯が主な局所誘因子と考えられていたが、実際のところはすでに歯周炎によって MRONJ が発症していて、抜歯をしたことによって腐骨が顕在化するケースも多々あると考えられている[6]。いずれにしても、顎骨は歯があるがために、歯を介して直接細菌感染が到達しうる唯一の骨組織と言える。

4．MRONJ の予防法

以前は抜歯などの侵襲的歯科治療を行う際の ARA の予防的休薬が有効であるとの意見があった。しかし現在では、MRONJ の発症率が低いこと、休薬による骨粗鬆症関連骨折や悪性腫瘍等による骨関連事象の増加などから、リスク・ベネフィットのバランスを考えた結果、予防的休薬は推奨されていない[6]。ARA 投与下であったとしても、感染に注意し処置を行うことで発症率は下げられると考えられている。また、MRONJ の発症原因はあくまで歯を介した細菌感染であることから、むしろ保存不能歯の積極的抜歯や歯周炎の保存的治療が MRONJ 発症予防に大きく貢献すると考えられる[1]。

昨今の MRONJ に対する大きな問題点として、歯科疾患の治療にあたる歯科（主に開業歯科医）と ARA 投与を行っている医科との間のコミュニケーションの齟齬が挙げられる。歯科からの闇雲な休薬依頼は、医科側のストレスの種になり、歯科側としては抜歯による MRONJ 発症が訴訟などの原因となりうるため忌避される傾向にある。そのため、本講演内では、ARA 投与を行う当院の主治医がかかりつけ歯科から問い合わせを受けた場合は、かかりつけ歯科から当科へ紹介することを誘導していただくことを推奨した。判断に

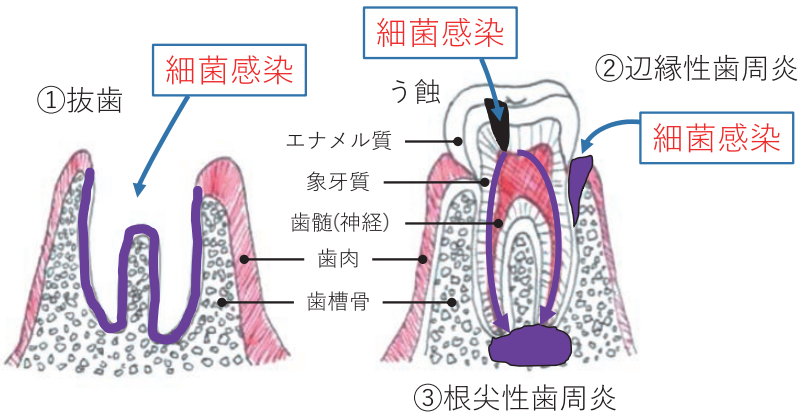


図 2　抜歯、辺縁性歯周炎、根尖性歯周炎によって細菌感染が直接顎骨に到達する模式図。

迷う場合は遠慮なく当科に問い合わせ頂くこともお願いした。

5．MRONJの治療法

不幸にもMRONJを発症してしまった場合の治療方針としては、大きく2つに分けられる。1つは、保存療法である。保存療法とは、洗口、洗浄、抗菌薬投与を行うことで相対的に細菌量を減らすことである。保存療法が奏効すると、上皮が腐骨の下に入り込み腐骨分離が誘導される。ある時、腐骨が可動性を持ち始め、大きな塊として剥がれ落ちる（図3 A, B）。これは理想的な治癒の転帰であるが、欠点として腐骨分離までには長期間を要し、またARA投与継続下での保存療法は腐骨の範囲が増大する恐れがある。ARAが休薬可能であれば高い確率で腐骨分離が期待できるため、リスク・ベネフィットが許せば休薬が望ましいと考えられる。ARA休薬困難であれば、もう1つの治療法である外科療法が望まれる。外科療法とは、健常骨を一層含むよう腐骨を削り取ることである（図3 C, D）。近年は、外科療法の有効性が多く報告されているが[10]、高齢患者や担癌患者への外科的侵襲は慎重にならざるを得ない。そのため、全てのMRONJ患者に対して外科療法を実施すべきかどうかは多方面からの十分な検討が望まれる。

MRONJを発症していない患者へのARAの予防的休薬は不要であるが、MRONJを発症している患者へのARAの治療的休薬は、ベネフィットがリスクを上回る例もある。ここにおいても、MRONJを治療する歯科（口腔外科）と、ARAを投与する医科、さらには「薬剤に関する情報収集・交換」を担う薬剤師を含めた良好な医歯薬連携が必要であると言える。

6．まとめ

- MRONJはARA投与患者に生じる難治性の顎骨壊死である。
- 抜歯などの侵襲的歯科治療に対するARAの予防的休薬は不要である。
- MRONJ発症例ではARAの治療的休薬のベネフィットがリスクを上回る例もある。
- MRONJを疑う場合は歯科口腔外科へ紹介を推奨する。
- ARA導入前、導入後に関わらず適切な口腔管理（保存不能歯の抜歯、保存治療など）がMRONJ発症予防には有効である。

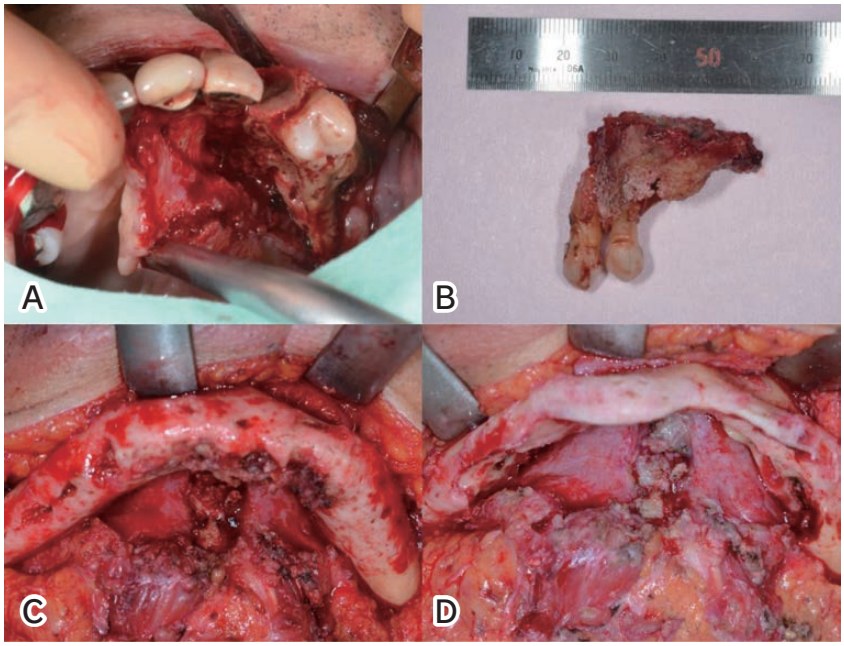


図3　顎骨壊死の治療
A 保存療法による腐骨分離　　B 遊離腐骨除去後
C 外科療法における腐骨の明示　　D 腐骨除去後

本稿は2023年6月20日浜松医療センター第287回院内内科研究会において「薬剤関連顎骨壊死の実際」として、講演した内容を再構成したものである。

本論文に関して開示すべき利益相反はない。

【文献】

1）Ruggio SL, Dodson TB, Aghaloo T, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. J Oral Maxillofac Surg. 2022;80:920-943.

2）Marx, R.E.: Pamidronate（Aredia）and zoledronate（Zometa）induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg. 2003;61:1115-1117.

3）American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg. 2007;65:369-376.

4）Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-2009 update. J Oral Maxillofac Surg. 2009;67(5 Suppl):2-12.

5）Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. J Oral Maxillofac Surg. 2014;72:1938-1956.

6）顎骨壊死検討委員会:岸本裕充，萩野浩，北川善政，野村武史，新井さやか，栗田浩，梅田正博，井上大輔，田口明，原田浩之．薬剤関連顎骨壊死の病態と管理：顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2023．www.jsoms.or.jp/medical/pdf/work/guideline_202307.pdf
Accessed 2023-08-09

7）Shudo A, Kishimoto H, Takaoka K, et al. Long-term oral bisphosphonates delay healing after tooth extraction: a single institutional prospective study. Osteoporos Int. 2018;29:2315-2321.

8）Gaudin E, Seidel L, Bacevic M, et al. Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: a systematic review and meta-analysis. J Clim Periodontol. 2015;42:922-932.

9）Watts NB, Grbic JT, Binkley N, et al. Invasive Oral Procedures and Events in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Denosumab for Up to 10 Years. J Clim Endocrinol Metab. 2019;104:2443-2452.

10）梅田正博. 薬剤関連顎骨壊死の治療と予防に関する最新の知見：多施設共同臨床研究の結果より. 日口外誌. 2020;66:52-60.

C P C

C P C

SLEと心筋症を背景に持つ患者が、多臓器不全に至り死亡した症例

臨床研修管理室　令和3年度臨床研修医　　櫻町 遥

CPC 開催日　　2022年7月4日
当該診療科　　循環器内科
臨床指導医　　澤崎 浩平
病理指導医　　馬場 健、森 弘樹、小澤 享史

症例：63歳　女性
職業：コンビニアルバイト
臨床診断：拡張型心筋症
臨床所見
【主訴】嘔気
【既往歴】
高血圧、子宮筋腫（2004年 子宮および左附属器切除術）、拡張型心筋症（2011年）、右下肢深部静脈血栓症（2020年）、肺塞栓症、赤芽球癆、全身性エリテマトーデス、抗リン脂質抗体症候群（2021年）
【服薬歴】
シクロスポリン、カンデサルタン、アゾセミド、フェブキソスタット、エゼチミブ、ファモチジン、アトルバスタチン、カルベジロール、フロセミド、スピロノラクトン、アピキサバン
【家族歴】母：大腸癌、ANCA関連血管炎
【生活歴】
喫煙、飲酒なし
アレルギーなし
独居、生活保護

【現病歴】

X-18年前に近医にて高血圧の治療を開始した。X-10年前、経済的理由により高血圧治療を中断。その後、浮腫が悪化したためかかりつけ医を受診した。心不全の精査目的にA病院へ紹介受診し、入院となった。入院時の心臓超音波検査で左室拡張末期径/収縮末期径 60.8/54.1mm、駆出率（EF）23.6%程度の収縮能低下、さらに左室拡大とⅡ～Ⅲ度の僧帽弁閉鎖不全を認めた。心臓カテーテル検査では冠動脈に有意な狭窄はなかった。左室心筋生検を施行したところ心筋間質の線維化はあるも炎症細胞浸潤はなく、心筋炎は否定的であった。以上から拡張型心筋症と診断され、β遮断薬による治療を開始されていた。

A病院での加療後は、かかりつけ医でフォローされていたが、X-1年には右下肢痛と浮腫を自覚し再度A病院を受診した。下肢深部静脈血栓症および肺塞栓症の診断を受け、A病院血管外科でアピキサバンの内服を開始した。

X年9月上旬より呼吸困難が出現し、9月21日にかかりつけ医にて汎血球減少（白血球数 3,140 /μL、ヘモグロビン 8.1 g/dL、血小板数 108×10^3 /μL）を指摘され、X年10月にB病院血液内科を受診した。精査にて抗核抗体（+）、抗dsDNA抗体（+）、抗カルジオリピン抗体（+）、補体低下を認め、全身性エリテマトーデス（SLE）および抗リン脂質抗体症候群（APS）と診断された。貧血に関してはヘモグロビン低値にも関わらず、網赤血球の増加がなく、骨髄生検では赤芽球数0.4%と著明低値であったため赤芽球癆に伴う貧血と診断された。CTでは胸腺腫は認めず、抗パルボウイルスB19　IgM抗体は陰性であり、赤芽球癆はSLEに合併したものと考えられた。SLEの活動性は高くなく、ステロイド導入は不要と判断され、赤芽球癆の治療を優先する方針となり、1－2週間毎の通院で2単位程度の赤血球輸血とシクロスポリ

ンによる治療を開始した。11月26日、嘔吐を主訴にA病院救急外来を受診した。嘔気はシクロスポリンの副作用による症状と考えられ、シクロスポリンの内服は中止された。症状が落ち着いたところで年明けにワルファリン導入目的にA病院免疫内科へ紹介受診を予定していた。

X年12月2日から労作時の胸痛を自覚し、12月4日に就寝中に胸痛を自覚し当院へ救急搬送された。心電図上でもV4-V6誘導でST低下を認め、急性冠症候群が疑われ、緊急で心臓カテーテル検査を行った。冠動脈造影では一部狭窄あるものの、血流は保たれていた。左室造影ではEF 38.1%程度と低値、壁運動の低下を認め、冠血管攣縮や心筋炎の可能性が考えられ、精査目的に循環器内科に入院となった。入院後、胸部不快感は自然に改善した。拡張型心筋症の臨床経過としては非典型的であり、BMIPPシンチで下側壁の取り込み低下をみとめたことから回旋枝領域の異型狭心症の可能性が高いと考えられ、加療を行った。ベニジピン投薬を開始し、症状の再燃なく経過し、症状、心エコーでEFは46%まで改善し、その他の検査データも改善したため12月13日に退院した。

退院後はB病院にて通院加療を継続する方針となっていたが、12月16日から食欲不振が継続し、12月20日には嘔気・嘔吐が生じたため、12月21日に再度当院救急外来を受診した。採血では赤芽球癆による貧血の進行を認め、血液内科へ入院となった。

【入院時現症】

身長144 cm、体重50 kg、BMI 24.1、体温37.2℃、血圧120/79 mmHg、脈拍131 /min、SpO_2 96%（RA）、GCS：E4V5M6

両側眼瞼結膜に貧血あり。胸部ラ音なし、心雑音なし。腹部は平坦・軟で腸蠕動音の異常はなく、自発痛や圧痛はなかった。下腿浮腫は認めなかった。

【入院時検査所見】

白血球数 4.76×10^3 /μL、赤血球数 2.43×10^6 /μL、ヘモグロビン7.4 g/dL、ヘマトクリット21.7%、血小板数 188×103 /μL、MCV 89.3 fL、Alb 3.3 g/dL、ALP 105 U/L、総ビリルビン1.21 mg/dL、AST 13 U/L、ALT 9 U/L、LD 258 U/L、CK 34 U/L、尿素窒素38.1 mg/dL、クレアチニン2.21 mg/dL、eGFR 18.3、Na 141.2 mEq/L、K 3.8 mEq/L、血糖140 mg/dL、CRP 11.80 mg/dL、BNP 3554.0 pg/mL、PT 5.7%、PT-INR 4.91、APTT 89.0秒、ATⅢ 150%以上、Dダイマー1.5 μg/mL、FDP 4.5 μg/mL、トロポニンI 197.4 pg/mL、抗核抗体160倍、抗ds-DNA IgG 22 IU/mL、カルジオリピンIgG 14 U/mL

X年12月21日の入院時の胸腹部CT検査では、右肺上葉および下葉に、気管支に沿った浸潤影と周囲のすりガラス様陰影を認めた（図1）。左底区心沿いには無気肺と思われる板状陰影を認め、さらに少量の心嚢水貯留を認めた。胆嚢頸部には石灰化結石を認めたが、胆嚢の緊満感や炎症像を認めなかった（図2）。

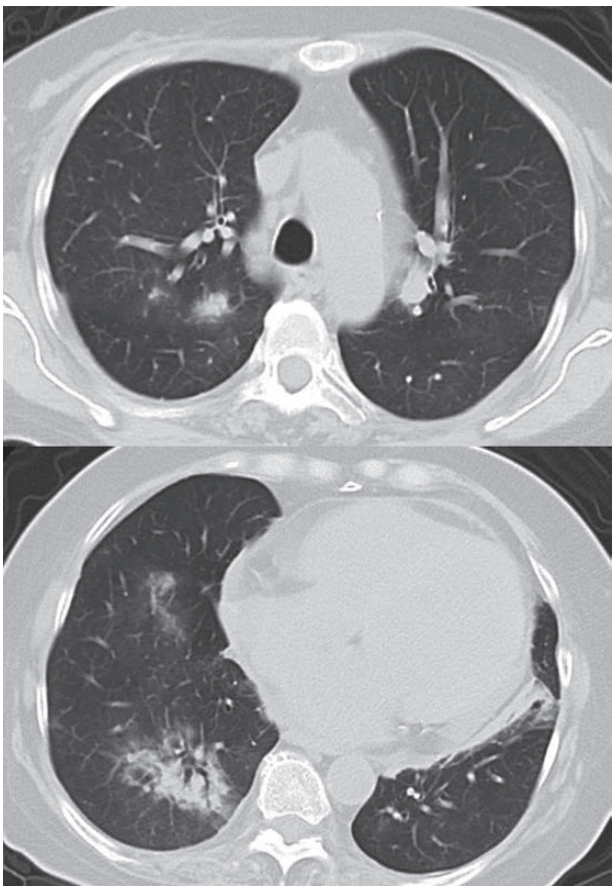


図1　胸部単純CT（X年12月21日）
右肺上葉および下葉に、気管支に沿った浸潤影と周囲のすりガラス様陰影を認める。左肺底区にも淡い濃度上昇が見られる。

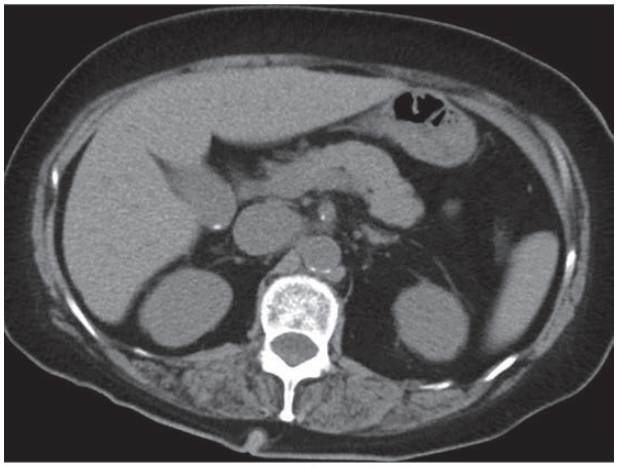


図2　腹部単純CT（X年12月21日）
胆嚢頸部には石灰化結石を認めるが、胆嚢の緊満感や炎症像を認めない。

【入院後経過】

入院時には発熱はなかったが、CRPの上昇とCTで右肺浸潤影を認めたため、細菌性肺炎と考えABPC/SBT投与を開始し、食思不振に対して補液を開始した。

12月23日には腎機能低下が進行し、さらに既往の心不全もあるため、フロセミドの静脈投与を開始した。さらにPT延長がありアピキサバンを休薬とした。貧血に対して12月23-26日まで連日　赤血球2単位/日の輸血を行った。

12月24日に施行した採血でAST 149 U/L、ALT 70 U/L、ALP 142 U/L、γ-GT 86 U/L、と肝酵素の上昇と尿素窒素 82.2 mg/dL、クレアチニン 3.63 mg/dL、eGFR 10.7と腎機能悪化を認めた。心臓超音波検査ではEF30%程度に低下し、推定肺動脈圧は44 mmHgと上昇し、心機能の低下を認めた。胸腹部CTで胆嚢壁の浮腫等、胆嚢炎を示唆する所見（図3）が新規に出現した。一方で入院時に認めていた肺炎像は改善傾向であった（図4）。同日、前回入院時に異型狭心症が疑われていた経緯もあり、心臓を含めた全身管理目的に循環器内科へ転科となった。心不全に対してはドブタミンを追加した。胆嚢炎に関してはPT-INR 4.61と著明に延長しており、手術の適応はないと判断され、保存的に治療の方針となりABPC/SBTの投与を終了しメロペネムの投与を開始した。尿量は100～200 mL/8h程度と乏しく12月25日にトルバプタンを追加した。12月27日の採血でPTの短縮あり、アピキサバンを再開した。

図3　腹部単純CT（X年12月24日）
胆嚢壁の肥厚および周囲変化、右傍結腸溝の浮腫、胆嚢内腔の高濃度化を認め、胆嚢炎を疑う所見である。小さな石灰化胆石を認めるが、非嵌頓である。

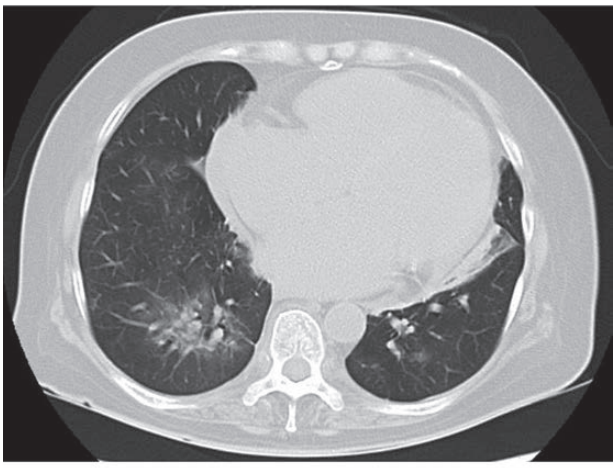


図4　胸部単純CT（X年12月24日）
入院時CTにて見られた右肺炎像はやや軽減している。

12月28日にMRCP撮影を試みるも、臥位で咳嗽増悪したため造影剤内服後に中止となり、胆嚢炎について十分な精査を実施できなかった。

12月29日の採血にてPT、aPTT延長しており、アピキサバンを減量し、低Na血症も認めたため、トルバプタンを増量した。朝の段階で食事の摂取が可能でありメインの点滴とドブタミンを終了した。右肩痛の訴えが強くあり、夜間にペンタゾシン、エチゾラムを使用した。

12月30日の朝から嘔気あり、以降摂食不能となった。心・腎機能悪くドブタミンを追加するも利尿得られず、呼吸状態悪化し、意識レベルも低下傾向となった。NIPPVは本人の拒否があり継続できず。娘に病状を説明し急変時はDNARの方針となった。12月31日にCVを挿入。以降心拍数100 /min以上で推移、尿量も200 mL/日程度の状態が続いた。口渇の訴えが多く少量ずつ飲水していたが腎機能は改善なく、肝逸脱酵素やBNPも上昇を続け、多臓器不全が進行した。

苦痛多く、X+1年1月6日に緩和医療科に介入を依頼し、モルヒネを開始した。同日15時35分頃、多形性心室頻拍から心停止、呼吸停止となり、16時8分に死亡確認となった。

【病理所見】

心臓は540gで左心系/右心系ともに心基部付近優位に拡張し、左室壁は8 mmと菲薄化していた。組織学的には心内膜優位に無数の陳旧性の微小梗塞病変が存在し、心筋内部を走る小動脈には多数の器質化血栓を認めた（図5）。リンパ球浸潤やヘモジデリン貪食マクロファージが残るような、虚血から数週～1ヶ月程度経過した病変が多かったが、虚血から1週間程度の状態と思われる比較的新しい凝固壊死領域もわずかに含まれていた。冠動脈硬化所見はごく軽度で、血管炎所見は認めなかった。当初拡張型心筋症と診断されていたが、一元的に考えるならば、APSに伴う微小な心筋梗塞が繰り返されたことによって二次性心筋症の状態になっており、今回入院中にも新規病変が発生していたものと推測された。

右肺下葉および左肺下葉においては血管周囲のリンパ球浸潤と間質の線維性肥厚があり（図6a）。初期の間質性肺炎像を見ているとして矛盾しない組織像が確認された。右肺の標本では微小な肺塞栓後の所見と思われる小動脈内の器質化所見（図6b）を認め、肺塞栓の既往と矛盾しない所見であった。

骨髄密度は正形成相当だが、Glycophorin C免疫染色においても赤芽球はほとんど確認できず後天性赤芽球癆の所見として矛盾しなかった。

肝は1120g。黄色調で、辺縁部優位にうっ血が目立った。胆嚢内に胆砂はあるものの粗大な胆石は確認できなかった。胆嚢壁には線維化と、ごく少数のリンパ球浸潤を認めたが、明らかな胆嚢炎の所見はなかった。12月24日から数日間肝胆道系酵素高値であり、臨床的には胆嚢壁の浮腫が指摘され胆嚢炎が疑われていたものの、肝うっ血による影響で採血値が変動したものを見ていた可能性が推測された。

副病変としては軽度な間質性腎炎の所見を認めた。両側腎臓皮髄境界は不明瞭であり、皮質周囲の間質にごく軽度のリンパ球浸潤をみとめた。メサンギウム基質増多や血管壁のフィブリノイド壊死、半月体形成はなく、SLE患者において間質のみの変化は稀であるため、薬剤などによる間質炎症が考えられた。その他には下部食道カンジダ、Barrett食道を認めた。

【考察】

全身性エリテマトーデス（SLE）とは、全身の様々な臓器に自己免疫機序の障害を呈する疾患である。疾患の原因は不明であるが、ウイルス感染（EBウイルスなど）、遺伝因子との関連が示唆されている。診断にはACR分類基準（1997年改訂版）[1,2]やSLICC分類基準[3]が用いられ、本症例においては抗核抗体陽性、抗dsDNA抗体陽性、抗リン脂質抗体陽性、血液異常などあり、ACR基準上4項目は満たさないが低補体血症などもありSLEと考えられた。

SLEは膠原病の中でも著しく多彩な臓器病変を呈する疾患であり、本症例においては血液学的異常、間質性肺炎、肺高血圧症、心筋梗塞などが認められた。一方で、皮膚病変やループス腎炎、神経症状の出現は認められず、SLEの疾患活動性の増悪は強くは疑われていなかった。

抗リン脂質抗体症候群（APS）は、血中の抗リン脂質抗体（ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピ

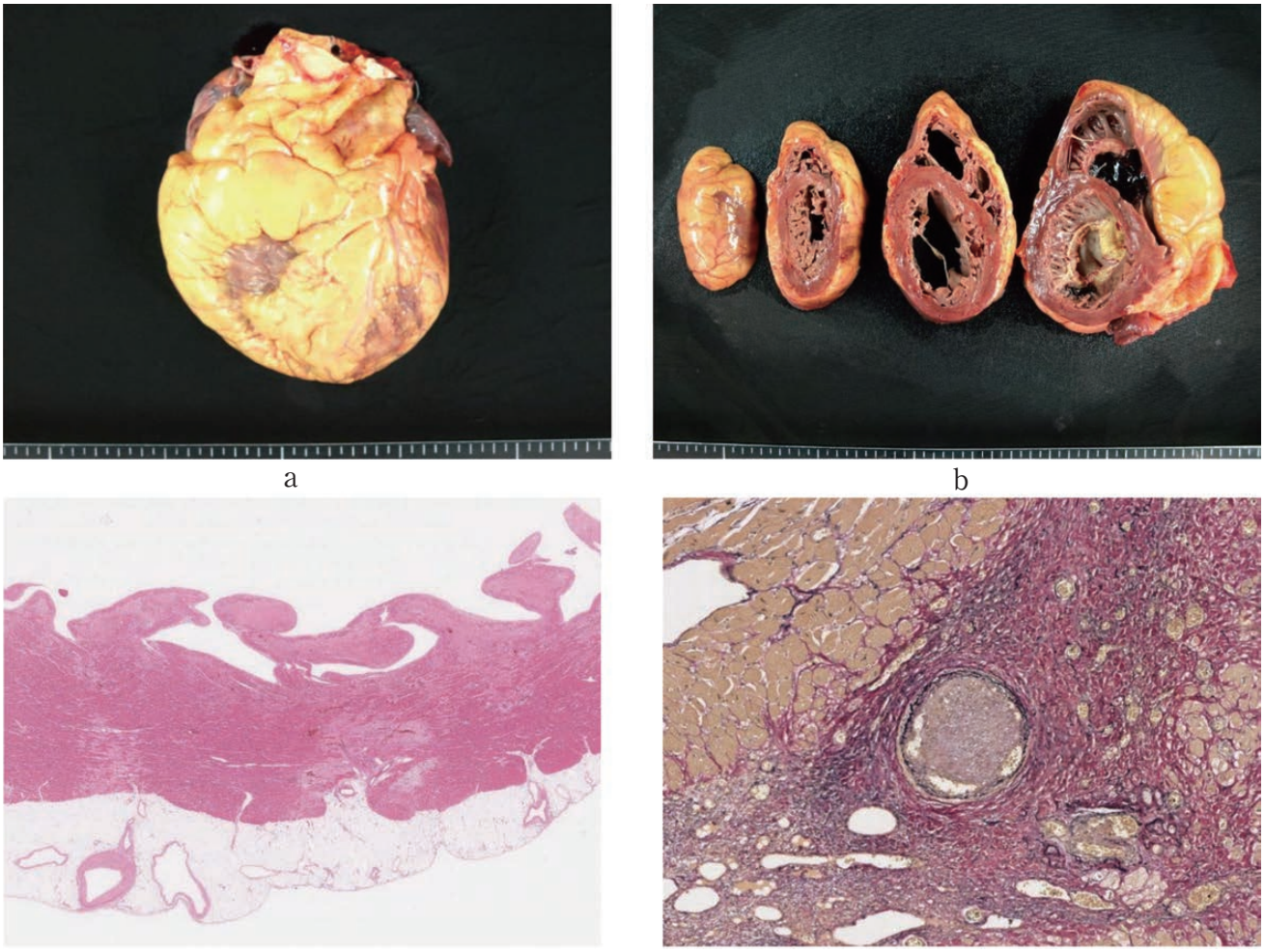


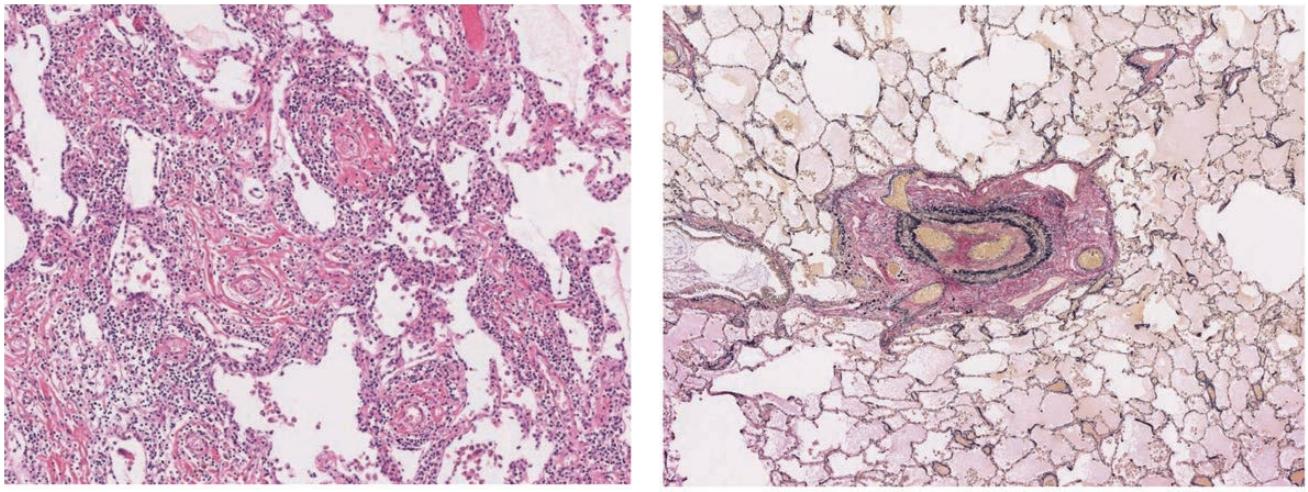
図5　心臓標本
a,b：心臓540g。心基部有意に拡張を認める。
c：左室後壁のHE染色標本。心内膜優位に無数の陳旧性の微小梗塞病変を認める。
d：陳旧性梗塞巣の強拡大では、心筋内部を走る小動脈に器質化血栓が散見される。

ン抗体、抗β_2グリコプロテインⅠ抗体）により、さまざまな部位の動脈血栓症や静脈血栓症、習慣流産などの妊娠合併症をきたす疾患である。診断にはAPS分類基準[4]が用いられ、臨床所見の血栓症もしくは婦人科系症状の1つ以上を満たし、かつ検査基準のループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗β_2グリコプロテインⅠ抗体のうち1つ以上が陽性であった場合にAPSと判断される。本症例ではDVT、肺塞栓血栓症の既往があり、また前医でループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗β_2グリコプロテインⅠ抗体すべての陽性が確認されたため診断に至った。

本症例においては、心筋梗塞等の動脈血栓症、DVT等の静脈血栓症、検査上のAPTT延長を認めた。

本症例におけるSLE、APSに起因する病態を考察すると、従来から有していたSLE、APSの増悪により血液凝固系の異常が亢進し、微小心筋梗塞が生じ、これを繰りかえした結果、二次性心筋症の状態となったと考えられる。虚血性心筋症に伴う慢性心不全が増悪した結果、心うっ血による肝うっ血増悪、肝障害が進行し、最終的に致死性不整脈により死亡となった。

APS患者の心拡大を伴う心筋障害について、抗リン脂質抗体（aPL）との間の病理組織学的な関連性を示した報告がいくつかある[5,6]。これらの症例では、今回経験した症例と同様に剖検にて心筋の小動脈の広



a　　b

図6　肺のミクロ写真
a：両肺下葉で血管周囲のリンパ球浸潤と、間質の線維性肥厚を認める。
b：肺内の小動脈に器質化所見を認める（EVG染色）。

範囲な閉塞性微小血栓症と、その周囲の微小梗塞領域が認められ、広範囲の心筋壊死につながっていた。病理組織学的検査では血管炎所見を欠いており、aPLが直接的な血栓作用を引き起こしているものと考えられている[7]。

APS患者の血栓塞栓症二次予防に用いる抗凝固薬としてアピキサバンはワルファリンと比較して同等性を示せていない[8]。本症例では抗凝固薬としてはアピキサバン5mg 2T2xで投与されていたが、ワルファリン投与の方が有用であった可能性がある。当院入院前は年明けにA病院免疫内科での導入が予定されていたが、早期に適切な抗血栓療法の開始が検討されるべき症例であったと思われる。

【総括】

SLEと心筋症を背景に持つ患者が、多臓器不全に至り死亡した症例を経験した。本症例ではSLE、APSの増悪により微小心筋梗塞を繰り返した結果、二次性心筋症の状態となったと考えられる。血栓塞栓症二次予防に用いる抗凝固薬の適切な選択、開始時期が予後に影響した可能性が考えられた。

【文献】

1）Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1982; 25:1271-1277. DOI:10.1002/art.1780251101
2）Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1997; 40:1725. DOI:10.1002/art.1780400928
3）Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2012; 64:2677-2686. DOI:10.1002/art.34473
4）Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite anti phospholipid syndrome（APS）. J Thnomb Haemast. 2006; 4:295-306. DOI:10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
5）Kolitz T, Shiber S, Sharabi I, et al. Cardiac Manifestations of Antiphospholipid Syndrome With Focus on Its Primary Form. Front

Immunol. 2019; 10:941. DOI:10. 3389/fimmu. 2019. 00941
6) Brown JH, Doherty CC, Allen DC, et al. Fatal cardiac failure due to myocardial microthrombi in systemic lupus erythematosus. Br Med J (Clin Res Ed). 1988; 296(6635):1505. DOI:10. 1136/bmj. 296. 6635. 1505
7) Murphy JJ, Leach IH. Findings at necropsy in the heart of a patient with anticardiolipin syndrome. Br Heart J. 1989;62:61-64. DOI:10. 1136/hrt. 62. 1. 61
8) Woller SC, Stevens SM, Kaplan D, et al. Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: a randomized trial. Blood Adv. 2022; 6:1661-1670. DOI:10. 1182/bloodadvances. 2021005808

C P C

急性白血病を発症し敗血症を合併して死亡した一例

臨床研修管理室　令和3年度臨床研修医　　大井 遥

CPC 開催日　　2022年6月17日
当該診療科　　血液内科
臨床指導医　　一戸 宏哉
病理指導医　　森 弘樹

症例:86歳　男性
臨床診断：急性リンパ性白血病
臨床所見
【主訴】発熱、意識障害、皮下出血
【既往歴】
盲腸癌（回盲部切除術後）、ラクナ梗塞、内頚動脈狭窄症術後、心房細動、高血圧症、膵頭部分枝型膵管内乳頭状腫瘍、後腹膜線維症、左水腎症、大腸腺腫（横行結腸部分切除術後）、緑内障、白内障
【服薬歴】
リバーロキサバン10 mg 1錠、アスピリン100 mg・ランソプラゾール15 mgの合剤1錠、アムロジピンベシル酸塩5 mg 1錠、アトルバスタチンカルシウム水和物5 mg 1錠
【生活歴】
要支援1、妻と2人暮らし
飲酒：機会飲酒
喫煙：ex-smoker（10本×55年）
アレルギー：なし
【家族歴】
血液疾患なし

【現病歴】
20XX年Y-1月から妻に易怒性を気づかれていた。20XX年Y月Z-5日に2回目の新型コロナワクチンの接種を受けた。その後から食欲が低下し、便失禁するようになった。20XX年Y月Z日、発熱を主訴に前医救急外来を受診した。顔面や四肢に皮下出血が認められ、血液検査では白血球数増加、貧血、血小板数減少も認められたため、白血病が疑われた。前医対応困難であったため同日当院血液内科へ加療目的に転院した。

【入院時現症】
身長169 cm、体重53.9 kg、体温39.9℃、血圧108/82 mmHg、脈拍数130回/分、SpO_2 94%（室内気）、呼吸数28回/分、GCS：E4V3M5。qSOFA 2点。
眼瞼結膜蒼白あり、頚静脈怒張あり。両側肺野で断続性ラ音を聴取。下腿浮腫なし。顔面、四肢および体幹に多数の出血斑あり。左上腕内側～肘関節にかけて腫瘤あり。

【検査所見】
白血球が76,720/μLと著明に増加しており、97%が芽球様であった。赤血球数は2.18×10^6/μLと減少し、ヘモグロビン7.2 g/dLと貧血を認めた。血小板数も15×10^3/μLと減少を認めた。さらに、LD 1555 U/L、尿酸9.1 mg/dLの上昇も認め、急性白血病が疑われた。AST 85 U/L、ALT 25 U/L、ALP 239 U/L、γ-GTP 239 U/Lと肝酵素の上昇、BUN 30.3 mg/dL、Cre 1.57 mg/dLと腎機能障害もみられた。CRP 16.98 mg/dLと炎症反応も高値であった。
末梢血スメアでは細胞質が広く、核が2-3分葉で核小体が目立つリンパ芽球様細胞が散見され、急性リンパ性白血病が疑われた（図1）。
CTでは両側肺内に散在性に斑状の濃いすりガラス

状影が認められ、肺炎が疑われた（図2）。また、縦郭リンパ節の軽度腫大を認めたが、肝脾腫は認めず、腸間膜や後腹膜等のリンパ節腫大も認めなかった。

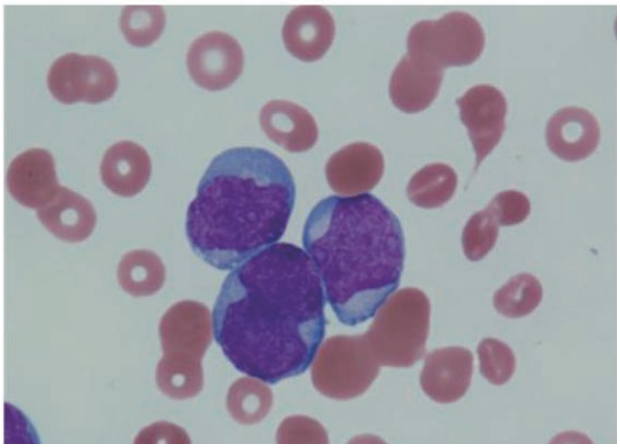


図1　末梢血スメア像
細胞質が広く、核が2-3分葉で核小体が目立つリンパ芽球様細胞を認める。

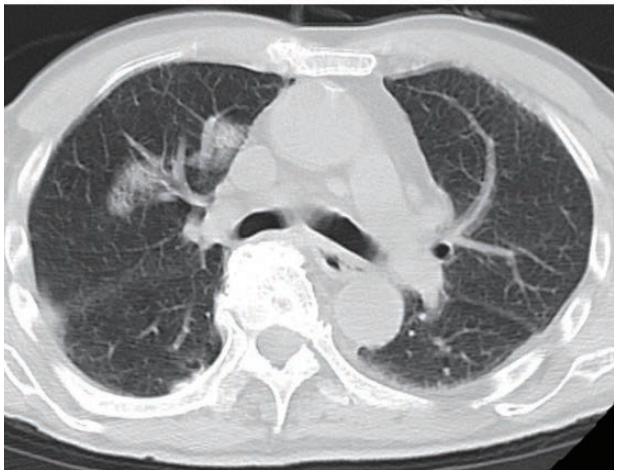


図2　胸部CT
両肺に散在性に斑状の濃いすりガラス影を認める。

【入院後経過】

血液検査上は急性リンパ性白血病が最も疑われた。また、発熱や肺炎像から好中球減少によって感染症を合併しており、qSOFAが2点以上で全身状態も不良であることから敗血症も疑われた。そのため治療は抗生剤および補液、輸血などの支持療法を行い、敗血症のコントロールが得られた後に、白血病に対してステロイドなどの緩和治療を行う方針とした。

入院後直ちに血液培養を提出した。入院後1時間以内に腎機能を考慮してピペラシリン・タゾバクタム1回4.5 gの点滴治療を1日3回で開始した。入院7時間後に一時収縮期血圧が60 mmHg台まで低下したが、その後は80 mmHg－90 mmHg台で推移していた。血小板数低値であり、入院12時間後に血小板製剤を10単位輸血した。入院34時間後、SpO_2の低下を認め、その後数分で心静止となり、死亡確認となった。

後日血液培養から緑膿菌が検出され、緑膿菌による菌血症であったことが判明した。また、喀痰培養からは緑膿菌とMRSAが検出された。

【病理所見】

骨髄は肉眼的には赤色髄で、病理学的にはN/C比の大きな芽球のモノクローナルな増殖が見られた。免疫染色では、CD34、TdT、Lysozyme、CD68（KP-1）が陽性を示し、MPO、CD3、CD20、CD4、CD42b、Glycophorinなどは陰性であった（図3）。以上の結果から、急性骨髄性白血病（Acute myeloid leukemia : AML）のM5a（急性単芽球性白血病）と診断された。リンパ節と小腸に腫瘍細胞浸潤が認められた（図4）。

肺はうっ血しており、気管支肺炎、びまん性肺胞傷害の所見を認めた（図5）。

大腸癌の再発は認めなかった。心筋炎や明らかな血栓症の所見は指摘できず新型コロナウイルスワクチンの副反応との関連を指摘出来る明らかな所見は認められなかった。その他に死因となるような所見は認められなかった。

以上より、死因はAML-M5a、気管支肺炎からの緑膿菌による菌血症、敗血症も大きく寄与していると考えられた。

【考察】

敗血症の診断基準[1)]は「①感染症もしくは感染症の疑いがあり、かつ②SOFAスコアの合計2点以上の急上昇」となっているが、救急外来などではスクリーニングとしてより簡便なqSOFAを用いることも多い。感染症あるいは感染症が疑われる状態において、「収縮期血圧≦100 mmHg」、「呼吸数≧22回/

分」、「意識変容」の3項目のうち、2項目以上を満たせばqSOFA陽性となり、敗血症を疑う[1]。本症例では、当院に転院搬送された時点で呼吸数と意識状態の2項目を満たしており、収縮期血圧も108 mmHgと低めであった。SOFAスコアに関しては、ICU管理ではないことや、動脈血液ガス分析を行っていないこと、血液検査が入院時の1回しか提出されていないことなどより、評価が難しく行っていないが、臨床的に敗血症と考えて治療が開始された。

敗血症の初期診療については、世界敗血症診療ガイドライン[2]において1時間以内に達成すべき項目として以下の5項目を挙げている。1.乳酸値の測定、2.抗生剤投与前に血液培養を採取、3.広域抗生剤の投与、4.低血圧・乳酸値4 mmol/L以上に対し、30

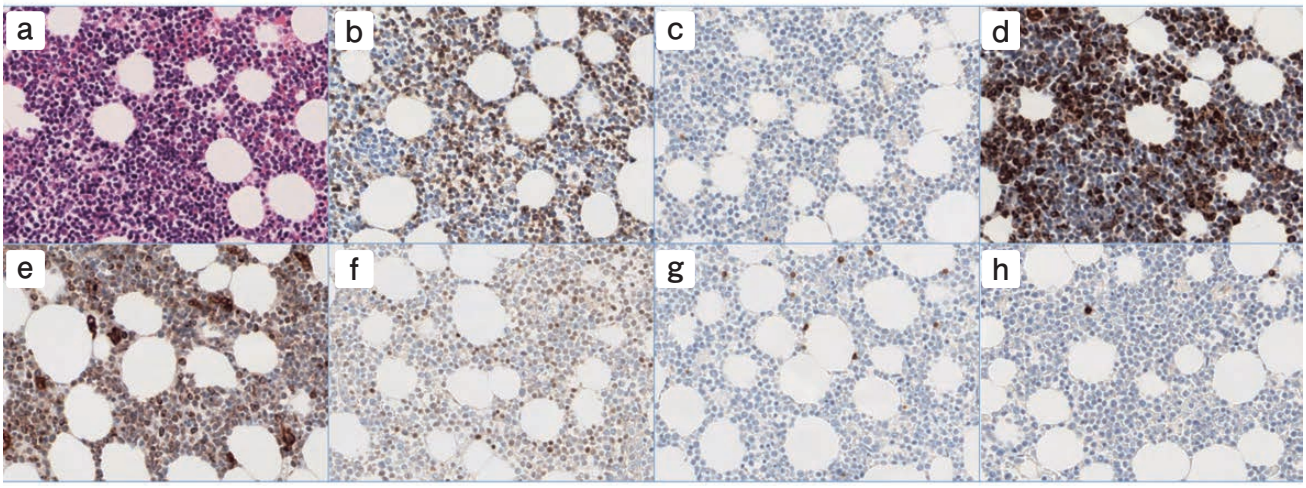


図3　骨髄組織所見（強拡大）
a HE染色。N/C比の大きな芽球のモノクローナルな増殖を認める。
b CD34染色陽性。
c MPO染色陰性。
d Lysozyme染色陽性。
e CD68（KP-1）染色陽性。
f TdT染色部分陽性。
g CD3染色陰性。
h CD79a染色陰性。

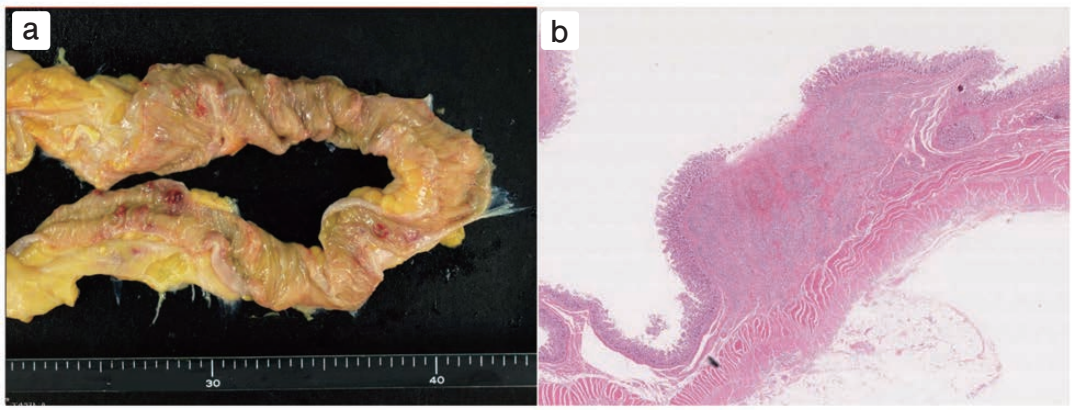


図4　小腸
a 小腸肉眼所見。発赤を伴う多発粘膜下腫瘍を認める。
b 組織所見（弱拡大）。表層に潰瘍をともない、粘膜下層主体に腫瘍のモノトーナスな増殖が見られる。

mL/kg の細胞外液投与、5. 平均動脈圧が十分な輸液を行っても 65 mmHg 以上を維持できないときには昇圧剤を使用するとされている。敗血症を疑ってから抗菌薬投与までの時間についてはいくつかの研究が行われており、初回抗菌薬投与が 1 時間遅れるごとに死亡率が 7.6%増加するという報告[3]や、死亡率が 4%増加するという報告[4]がある。敗血症を強く疑う場合は可及的速やかに血液培養を採取し、抗菌薬投与を開始するのが望ましいと考えられる。

本症例では、前医で白血病が疑われてから当院に転院搬送され初回抗菌薬投与までに少なくとも 3 時間以上の時間がかかっている。前医を受診した時点で qSOFA は 2 点以上あったと考えられ、敗血症が疑われる状況であったと推測される。白血病には敗血症を伴う可能性があり、急激な転機をたどることもあることを念頭に置き、早急な対応が望まれる。

【総括】

急性骨髄性白血病を発症し、緑膿菌感染を合併して菌血症、敗血症に至った症例である。本症例において敗血症がどの程度死亡に影響したか判断するのは難しいが、初回抗菌薬投与の遅れが死亡率に影響することを念頭に置いて診療にあたる必要がある。

【文献】

1）日本版敗血症診療ガイドライン 2020 特別委員会（日本集中治療医学会）. 日本版敗血症診療ガイドライン 2020（J-SSCG 2020）. J Jpn Soc Intensive Care Med. 2021; 28: S23-S25.

2）Levy M M, Evans E E, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. Crit Intensive Care Med. 2018;46:997-1000.

3）Kumar A, Roberts D, Wood E K, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med. 2006; 34 : 1589-1596.

4）Seymour C W, Gesten F, Prescott H C, et al.

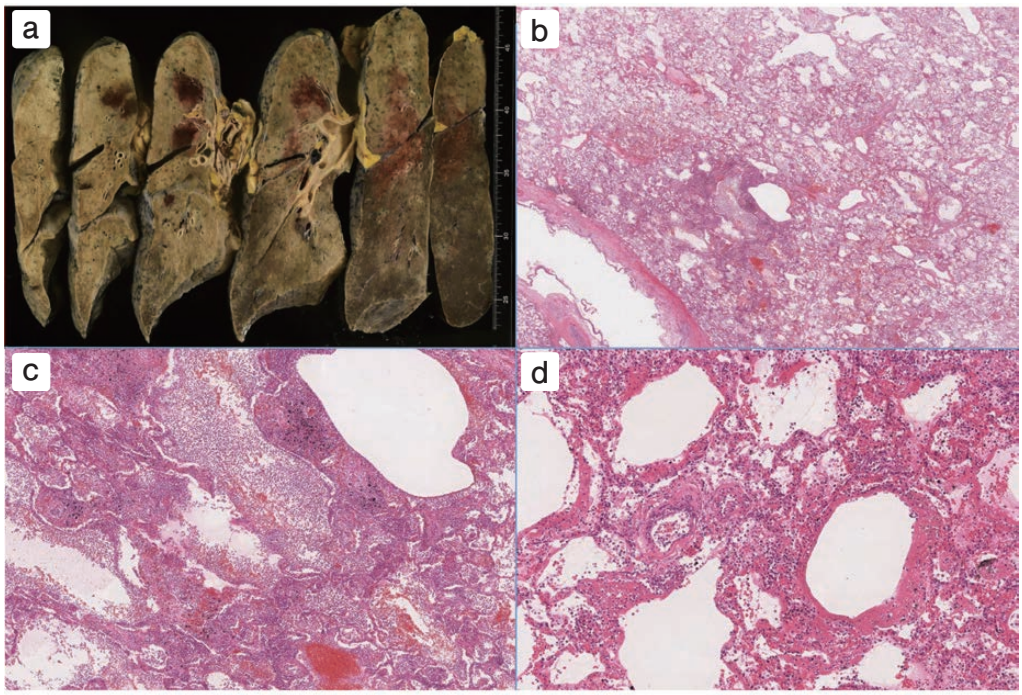


図 5　肺

a 肺割面。うっ血や出血が見られる。
b HE 像。気管支や気管支周囲全体に炎症細胞浸潤が見られ、気管支肺炎の像を呈している。
c b の強拡大。好中球が含まれる。
d 硝子膜が肺胞壁に見られており、DAD の所見を認める。

Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. N Engl J Med. 2017; 376：2235-2244.

C P C

Ⅱ型呼吸不全からミオパチーを疑った症例

臨床研修管理室　2022年度臨床研修医　　補永 えり子

CPC 開催日　　2022年9月26日
当該診療科　　脳神経内科
臨床指導医　　河野 達啓
病理指導医　　馬場 健、森 弘樹、小澤 享史

症例：78歳　性別：女性
職業：鮮魚店
臨床診断：Ⅱ型呼吸不全
臨床所見
【主訴】呼吸困難
【既往歴】線維性骨異形成症、甲状腺機能低下症、心筋梗塞、僧帽弁逆流症、心房細動・心房粗動(ペースメーカー留置後)、末期腎不全（2019年1月7日に血液透析導入）
【服薬歴】アスピリン100 mg 1錠、ワルファリン0.5 mg 3錠、ランソプラゾール15 mg 1錠、レボチロキシン50 μg 3錠、アルファカルシドール0.25 μg 1カプセル
【家族歴】不明
【生活歴】
ADL：自宅内つたい歩き
アレルギー：なし
喫煙：なし
飲酒：なし

【現病歴】

X-6年に当院で心筋梗塞、僧帽弁逆流症に対して経皮的冠動脈インターベンション（PCI）、弁置換術が施行された。同年、心房細動・心房頻拍を繰り返すようになりペースメーカー植え込みが行われた。以降も当院循環器内科に通院していた。心エコーでフォローアップ行われており、徐々に術後僧帽弁狭窄を呈するようになった。

X-2年、腎硬化症による末期腎不全のため血液透析導入し、以降は週3回（月･水･金）の維持透析を行っていた。

X年Y-1月より歩行時に息切れを自覚し、徐々に増強していた。

X年Y月29日、安静時にも呼吸困難を伴い、脱力感から体動困難となったため救急要請となった。来院時主訴の脱力感は受診時には改善しており、この時点では神経性疾患よりも心不全あるいは呼吸不全に伴うものが疑われた。血液ガス分析からⅡ型呼吸不全の診断となり、透析患者であったこともあり当院腎臓内科へ入院となった。

【入院時現症】

身長150 cm　体重40.1 kg　BMI 17.7
意識清明、体温37.4 ℃、呼吸数18 /min、脈拍61 bpm、血圧108/82 mmHg、SpO_2 90%（室内気）
著明な円背あり。
右前胸部でcoarse crackle聴取。
救急要請時は右下肢脱力感あったものの来院時には改善。両下腿浮腫あり。
徒手筋力検査：頚部屈筋に筋力低下あり。
右上肢のシャント音良好。

【検査所見】

入院時の血液検査では、WBC 5.45×10^3 / μL、Hb 12.0 g/dL、Plt 113×10^3 / μLと血算項目に異常所見はなかった。BNP 709.5 pg/mLと高値を認めた。血液ガス分析では、pH 7.18、PaO_2 134.7 mmHg、$PaCO_2$ 63.2 mmHgとアシデミア、CO_2 貯

留を認めた。

その他、免疫電気泳動ではM peakを認めず、HIV抗体、HBs抗体、HBc抗体はいずれも陰性であった。

入院時胸部レントゲンではCTR 57%と心拡大を認め、両肺に胸水貯留を認めた（図1a）。

入院時CTでは、左肺優位に胸水貯留を認め（図1b）、傍脊柱筋の萎縮を認めた（図1c）。

心エコーでは、心駆出率 54%、下壁と後壁に壁運動の低下を認めた。推定肺動脈圧は49 mmHgと高値で、肺高血圧が疑われた。僧帽弁弁口面積（MVA）はX-5年の手術直後は1.6cm^{2}であったが、直近では1.3cm^{2}まで低下していた。

【入院後の経過】

胸水貯留をみとめたが、血圧は低めで体重増加も目立たなかったため、入院中も透析は月・水・金で継続しつつ、緩徐な除水を試みた。酸素無投与でSpO_2は90%台後半を維持しており吸困難を訴えることはなかったものの、血液ガスデータ上では$PaCO_2$が70～75 mmHg程度とCO_2貯留傾向であったため、原因精査を行うこととなった。

高CO_2血症の原因として呼吸器内科にコンサルトし、ポリソムノグラフィー（PSG）を施行したが、睡眠時無呼吸症候群は否定的であり、その他呼吸器疾患の既往もなくCT上も明らかな肺病変も認めなかった。

高CO_2血症の原因として神経筋疾患も疑って脳神経内科にもコンサルトを行った。入院中は杖歩行であり、起き上がり困難や歩行速度の低下など日常生活での易疲労感の訴えがあった。徒手筋力検査を行ったところ、頸部屈曲の筋力低下が見られたが、その他の近位筋は明らかな筋力低下を指摘できなかった。神経伝導速度検査は正常で、筋電図では右上肢・右下肢遠位で筋原性変化を認めた。反復筋電図からは明らかなwaningは無かった。

臨床所見から主病態として孤発散在性成人発症型ネマリンミオパチー（SLONM）などの神経筋疾患も鑑別に挙がったため、さらに精査を行うため第13病日目に腎臓内科から脳神経内科へ転科し、第14病日目に左上腕三頭筋から筋生検を施行した。

第15病日目から第17病日目にかけて、呼吸不全の原因として免疫介在性の病態を想定してステロイドパルス療法（IVMP）（mPSL 1000 mg）を施行した。実施後pCO_2貯留はわずかな改善にとどまった。

第19病日目に神経原性疾患の鑑別として提出していた抗Ach-R抗体陰性と抗MuSK抗体陰性を確認した。

第20病日目に37.5℃の発熱を来たし、胸部レント

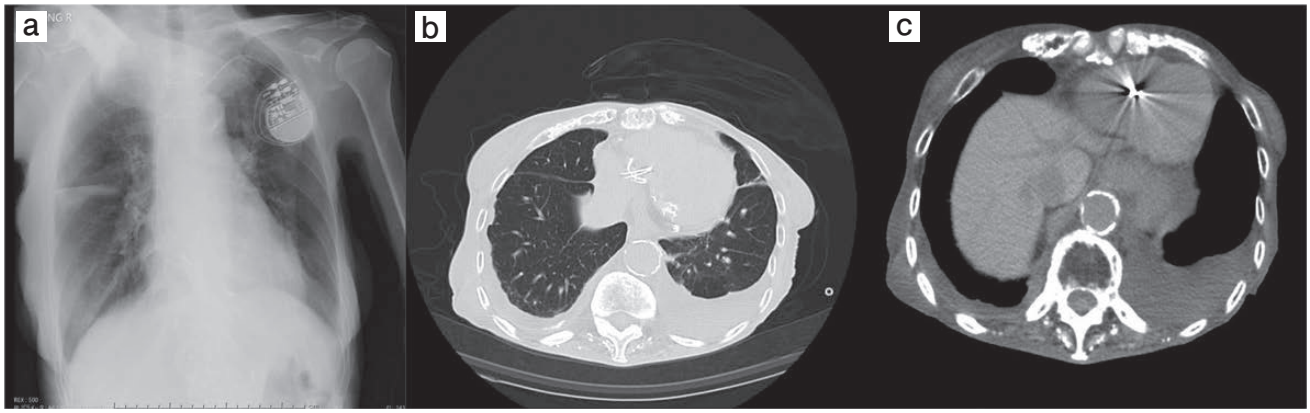


図1　入院時の画像所見

a：入院時の胸部レントゲン
　CTR 57 %と心拡大を認め、両肺に胸水貯留を認める。
b：入院時の胸部CT
　両肺に胸水貯留を認める。
c：入院時の体幹部CT
　傍脊柱筋の萎縮を認める。

ゲンで左下肺野に浸潤影認め、肺炎を発症したものと判断した。

第 21 病日目よりスルバシリンンナトリウム・アンピシリンナトリウム（SBT/ABPC）1.5g q24hr で加療を開始した。第 25 病日目まで呼吸症状の増悪はなかった。

第 26 病日目(8/23) に $PaCO_2$ 64.1 mmHg と呼吸状態の悪化および、胸部レントゲンで左下肺野の浸潤影悪化を認めたことから抗菌薬をメロペネム（MEPM）に切り替えた。

第 29 病日目に筋生検の結果が判明した。Gomori-Trichrome 染色ではネマリン小体を認めなかった（図 2a）。ATP-ase 染色では Type-2 の軽度な萎縮をみとめた（図 2b）。これらは呼吸不全や内分泌異常などの多様な疾患で認められる非特異的な二次性変化であり、積極的にネマリンミオパチーの可能性を示唆する所見は指摘されなかった。

第 33 日病日目に免疫グロブリン療法（IVIg）を施行した。同日、IVIg 前に施行した血液ガス検査では、$PaCO_2$ 92 mmHg と CO_2 貯留はさらに著明となった。意識レベルに関しても、受け答えは可能であるものの普段よりぼんやりしており、CO_2 ナルコーシスによる意識レベル低下と判断した。なお同日、急変時 DNAR の方針となり呼吸状態の悪化に際し非侵襲的陽圧換気療法（NPPV）使用を提案したが、患者本人の拒否により施行しなかった。

第 34 病日目、意識レベルはさらに低下し名前の返答のみ可能な状態となった。

第 35 病日目から第 39 病日目にかけて、徐々に衰弱し意識レベルはさらに低下した。酸素は 0 L ～ 0.5 L 投与で SpO_2 は 90% 台後半を維持していたが呼吸は徐々に減弱し、血圧も低下していった。

第 40 病日目、呼吸、循環動態不安定につき予定されていた透析は中止となった。同日死亡確認となった。

【病理所見】

著明なるいそう、円背を認めた。胸腹部大動脈に高度粥状硬化を認め、石灰化を伴っていた（図 3a）。両腎は萎縮し、良性腎硬化症の所見であった（図 3b）。

また生前の心エコーで推定肺動脈圧の高値を指摘されていたが、組織学的所見では肺動脈中膜肥厚は目立たず、肺動脈性肺高血圧症は否定的であった。術後僧帽弁狭窄症が背景にあったことや、左心後下壁に陳旧性の心筋梗塞の所見を認めた（図 3c）ことから、左心性心疾患による肺高血圧症が第一に考えられた。その他、肺には術後僧帽弁狭窄症に伴う続発性結節性肺骨化症の所見（図 4）や、器質化を伴う左下葉気管支肺炎治療後の組織像を認めた。

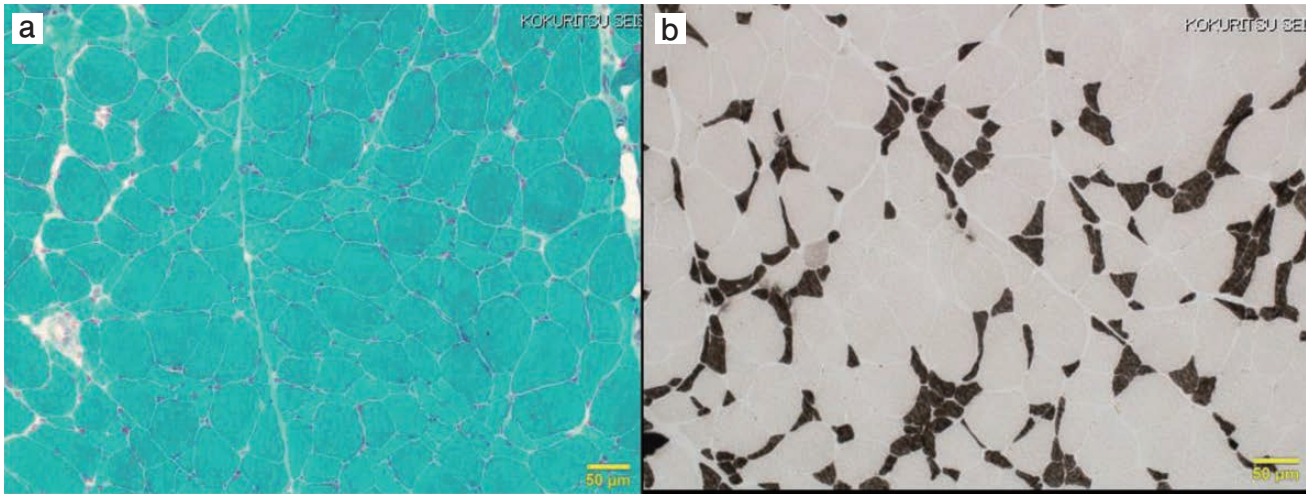


図 2　左上肢の病理所見
a：左上肢の Gomori-Trichrome 染色標本
　ネマリン小体を認めない。
b：左上肢のミオシン ATP-ase 染色
　Type-2 線維（濃染～淡染）の軽度萎縮を認める。

図3　各種臓器のマクロ標本
a：胸腹部大動脈マクロ標本（ホルマリン固定後）
　高度粥状硬化を認め、石灰化を伴う。
b：腎臓のマクロ標本（ホルマリン未固定）
　両腎は萎縮し、良性腎硬化症の所見である。
c：心臓割面のマクロ標本（ホルマリン固定後）
　左心後下壁には陳旧性の心筋梗塞の所見を認める。

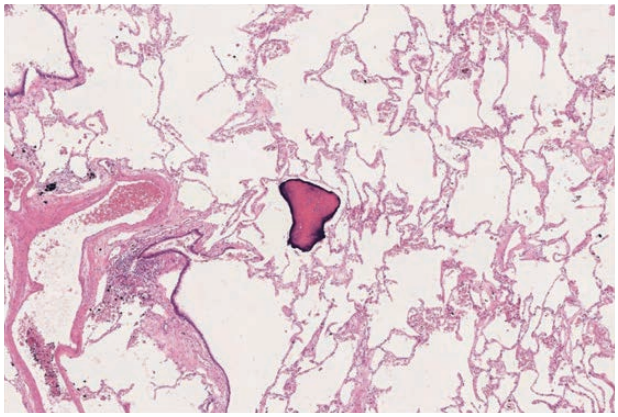


図4　右肺下葉のHE染色標本
術後僧帽弁狭窄症が原因と考えられる続発性結節性肺骨化症の所見を認める。

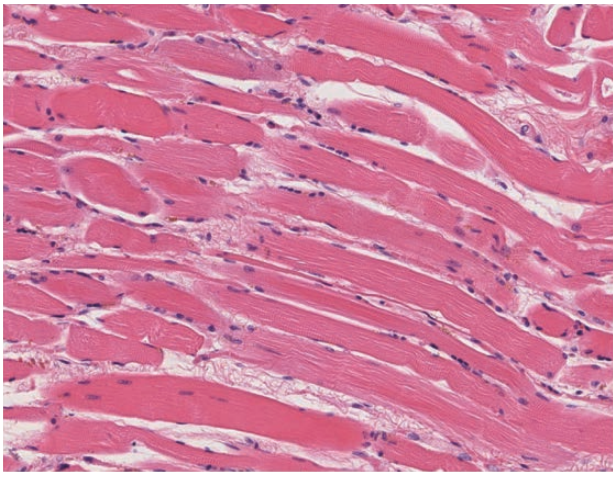


図5　右横隔膜のHE染色
呼吸筋の筋組織にはHE染色では著変を認めない。

HE染色上では大胸筋、横隔膜、肋間筋の筋組織に著変を認めなかった（図5）。筋病理に用いられる特殊染色を用いることで、生前の筋生検の結果と同様に非特異的な二次性変化を観察できる可能もあったが、当院では実施不可能な染色方法が多いため見送られた。

【考察】

本症例では入院前より自覚症状として呼吸困難を認めていた。生前にスパイログラムを実施されていないものの、PSGや胸部CTで特に呼吸器疾患を疑う所見もなく、筋力低下を認めたことから、臨床的にはⅡ型呼吸不全の原因について神経筋疾患を疑った。

呼吸不全が主訴になる神経筋疾患としては筋萎縮性側索硬化症、ギラン・バレー症候群、重症筋無力症、孤発散在性成人発症型ネマリンミオパチー（SLONM）、成人発症Pompe病、筋強直性ジストロフィー1型などがある[1)]。一般的に神経筋疾患全般において呼吸筋力低下は疾患経過の比較的遅い段階で現れるが、病初期に慢性呼吸不全（歩行中に慢性的に発症する呼

吸筋の衰弱）を呈した場合、非筋肉疾患では筋萎縮性側索硬化症および重症筋無力症が重要な鑑別疾患となる[1]。本症例は神経伝導検査等で神経原性変化を示唆する所見はなく、抗 Ach-R 抗体陰性、抗 MuSK 抗体陰性であったため否定的であった。最初にこれらの非筋肉疾患を除外した後、筋肉疾患の鑑別に入る[1]が、本症例においては首下がり、呼吸不全、傍脊柱起立筋の萎縮などの所見を認めたため、臨床所見から SLONM を第一に疑った。

SLONM は40歳以上に亜急性に発症し、四肢筋力低下、首下がり、呼吸不全、嚥下障害を合併する。明らかな家族歴はなく筋電図で筋原性変化を示し、M蛋白血症や HIV 感染の合併の報告がされている[2]。特に、頸部伸筋、肩甲下筋、傍脊柱起立筋、殿筋、ヒラメ筋が障害されやすい。呼吸筋から障害される場合もあるため、筋障害として Pompe 病と並んで重要な疾患とされている。筋病理所見としては筋線維内にネマリン小体を認めることを特徴とする。治療法は確立されていないが、ステロイド、IVIg、幹細胞移植が挙げられており、本症例でも SLONM を第一に疑ったため筋生検の結果は待たずに IVMP、IVIg を施行した、しかし、筋生検ではネマリン小体を認めず二次性変化を認めたのみで、神経筋疾患については否定的な検査結果となった。

生前の筋生検や心エコーの結果と、心不全・肺うっ血、円背などの所見から、本症例の筋力低下は、呼吸不全に伴う二次性のものが第一に考えられる。

その他、本症例に関連のありそうな筋力低下の原因としては、尿毒症性ミオパチーや透析による影響が挙げられる。尿毒症性ミオパチーは、一般に GFR <25ml/min 未満で発症するとされており、症状としては、疲労感、運動能力の低下、近位筋肉の筋力低下がある[3]。呼吸筋の低下についても報告されており横隔膜や肋間筋などの呼吸筋が石灰化することもある[4]。ただし本症例は透析を受けており尿毒症を示唆する症状や検査所見もなかったため、尿毒症性ミオパチーが入院時のⅡ型呼吸不全の直接の原因とは考えにくいが、X-2年に透析導入に至るまでの間において、ある程度は筋力低下に関与していた可能性がある。また、血液透析を受ける CKD 患者は活動性が低く、筋力低下と萎縮を認めることが多いといわれており、その病態には貧血、栄養失調、タンパク質とカロリーの不均衡などの要因が関連している[3]。血液透析を受けている期間が長いほど、呼吸機能に制限があるという報告もある[4]。

本症例の直接死因は CO_2 ナルコーシスによるアシデミアの悪化と考えられる。CO_2 ナルコーシスは高 CO_2 血症により高度な呼吸性アシドーシスとなって中枢神経系の以上を呈する病態である。CO_2 ナルコーシスの誘因としては呼吸器感染症、うっ血性心不全、手術侵襲、気胸などが挙げられている[5]。本症例は心不全を認めており経過途中に肺炎を発症したことから、これらが CO_2 ナルコーシスの誘因となった可能性が高い。

以上をまとめると、本症例の病態は概ね全身の動脈硬化性病変で説明可能と思われる。動脈硬化をベースとして心筋梗塞、腎硬化症などが生じて心不全および透析を要する腎不全に至ったと考えられる。その後術後僧帽弁狭窄や左心後下壁の左心性心疾患に伴う肺高血圧症に加えて、低栄養、後背などによる呼吸筋疲労があったことがⅡ型呼吸不全の病態に大きく関与し、経過中に肺炎を合併したことにより CO_2 ナルコーシスを起こして死に至ったと推測される。

【総括】

本症例は臨床所見から神経筋疾患による呼吸不全を鑑別に挙げ、特に SLONM を疑ったが病理所見からは否定的であった。神経疾患というよりは、現病にある動脈硬化性病変から起こる心不全や肺高血圧および低栄養を主体とした全身状態悪化の経過をみたものと考えられる。

【文献】

1）Pfeffer G, Povitz M, Gibson GJ, et al. Diagnosis of muscle diseases presenting with early respiratory failure. J Neurol. 2015; 262:1101-1114.
2）水野由輝郎，森まどか，岡本智子，他．免疫治療が効果的であった sporadic late onset nemaline myopathy の2例．臨床神経学．2016; 56:605-610.
3）Hamed SA. Neurologic conditions and disorders of uremic syndrome of chronic kidney disease:

presentations, causes, and treatment strategies. Expert Rev Clin Pharmacol. 2019; 12:61-90.
4) Tavana S, Mirzaei S. The effect of renal transplantation on respiratory muscle strength in patients with end stage renal disease. Tanaffos. 2016; 15:83-88.
5) 南学正臣 , 藤田次郎 , 三森経世 , 他 . 呼吸不全の病態生理. 内科学書. 第9版 , 東京 , 中山書店 , 2019, 570-571. 臨床神経学 . 2016; 56:605-610.

C P C

間質性肺炎治療中に腸管気腫を発症した一例

臨床研修管理室　令和3年度研修医　　大杉 章博

CPC 開催日　　2022年11月26日
当該診療科　　呼吸器内科
臨床指導医　　中村 尚人
病理指導医　　馬場 健、森 弘樹、小澤 享史

症例：76歳　性別：男性
臨床診断：腸管気腫、門脈ガス血症、縦隔気腫、間質性肺炎
臨床所見
【主訴】食思不振
【既往歴】非特異性間質性肺炎、完全房室ブロック、慢性心不全、慢性腎不全、高血圧症、糖尿病、シェーグレン症候群
【服薬歴】プレドニゾロン 5 mg 4錠、ミチグリニド 10 mg 3錠、リナグリプチン 5 mg 3錠、スピロノラクトン 25 mg 1錠、カンデサルタン 8 mg 1錠、フロセミド 20 mg 1錠、アムロジピン 5 mg 1錠、塩化ナトリウム 3 g、ポリスチレンスルホン酸経口液、ラベプラゾール 10 mg 1錠、フェブキソスタット 20 mg 1錠、アンブロキソール 15 mg 1錠
【生活歴】
ADL 自立
同居家族：妻と二人暮らし
喫煙歴 40本/日（20～45歳）
飲酒 なし
職業 無職

【現病歴】

X-10年12月に咳嗽、痰、発熱を認め近医を受診した。胸部単純X線検査ですりガラス影を認め、間質性肺炎の可能性を指摘された。その後も症状の改善なくX-9年1月に同医を再受診し、胸部単純X線検査で陰影の増悪を認めたため、精査目的に当院呼吸器内科を紹介受診した。同月に検査入院となり呼吸器外科で胸腔鏡下肺生検が施行され、非特異性間質性肺炎（nonspecific interstitial pneumonia: NSIP）の病理診断となった。同時期に口渇やドライアイを自覚し、当院眼科、耳鼻咽喉科を紹介受診した。血液検査やシルマー試験、フルオロセイン試験、口唇生検、唾液腺造影検査が行なわれ、シェーグレン症候群の改訂診断基準（厚生労働省研究班、1999年）[1]を満たしていた。NSIPの診断後、プレドニゾロン 30 mg/日の投与が開始された。3日間の投与後は漸減し終了となった。症状は徐々に改善を認め、近医でフォローアップを受けていた。

X-3年3月に労作時の息切れと下腿浮腫を認め、NSIPの増悪疑いで当院呼吸器内科を紹介受診した。受診当時ステロイドは内服していなかった。心電図検査が行なわれ、完全房室ブロックを認めたため、当院循環器内科にてペースメーカー留置術が施行された。

X-1年12月上旬ペースメーカー留置後のフォローアップのため当院循環器内科を受診した際にも、12月はじめから続く38度台の発熱、息切れと血痰症状があり、胸部X線検査と胸部CTにてすりガラス影の増悪を認めたため、NSIP急性増悪の診断で当院呼吸器内科に入院となり、メチルプレドニゾロン 500 mgの投与が開始された。X-1年12月下旬に諸症状は改善し退院となり、当院で外来経過観察の方針となっていた。後療法としてプレドニゾロン 30 mgから投与され、漸減となっていた。

X-1年1月上旬に口内炎による食思不振を認めたため当院口腔外科を外来受診し、口腔咽頭カンジダ症の診断でミコナゾールが処方された。しかしその後も

口内炎による食思不振は遷延した。X年1月14日に口内炎による食思不振を訴えて当院呼吸器内科を予約外受診し、食思不振と利尿薬内服によると思われる脱水症を認め、患者本人の入院希望もあったため、栄養管理目的に入院となった。

【入院時現症】

身長 163.5 cm、体重 48.8 kg、BMI 18.0、体温 36.2℃、血圧 103/60 mmHg、脈拍 53 / 分、SpO_2 98%（RA）、GCS：E4V5M6
呼吸音清。心雑音なし。腹部は平坦、軟。皮膚ツルゴールの低下を認めた。食事摂取不良状態が続いており、ADL は低下し自宅内で臥床傾向となっていた。

【入院時検査所見】

白血球数 9.84×10^3 / μL、赤血球数 4.14×10^6 / μL、ヘモグロビン 13.5 g/ μL、ヘマトクリット 39.8%、血小板数 76 × 103 / μL、MCV 96.1 fL、アルブミン 3.0 g/dL、ALP 71 U/L、総ビリルビン 0.36 mg/dL、AST 23 U/L、ALT 30 U/L、LD 286 U/L、CK 102 U/L、尿素窒素 136.0 mg/dL、クレアチニン 3.83 mg/dL、eGFR 12.9、Na 140.9 mEq/L、K 4.4 mEq/L、血糖 171 mg/dL、CRP 1.04 mg/dL

X-9年に外科的肺生検が施行され、非特異性間質性肺炎と診断された。肺生検標本では、右肺中葉では肺組織にリンパ球や形質細胞、好中球浸潤に加え、肺胞隔壁の肥厚も認められた（図1）。右肺下葉でも中葉と同様の所見が一部に認められ、また肺組織の尖部に線維性変化や隔壁の肥厚が認められた。同時期にシェーグレン症候群の精査が行なわれており、口唇生検では、唾液腺組織に炎症細胞浸潤はほぼ認められず、正常の唾液腺組織であった。

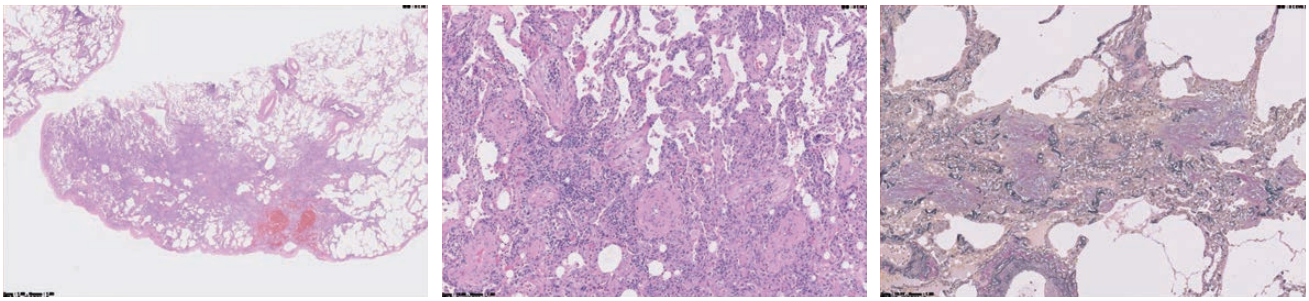
またX-8年1月の血液検査で抗核抗体陽性、抗SS-A抗体 26.4 U/mL、X-1年12月上旬の血液検査で抗核抗体陰性、抗SS-A抗体 66.9 U/mL、抗SS-B抗体 7.8 U/mL、可溶性 IL-2 受容体抗体 1840 U/mL を認めている。

X年1月14日入院時の胸部X線検査では、左下肺野にすりガラス影を認め、左胸部にペースメーカーを認めた（図2）。また入院時の心電図はペースメーカー波形（P 波同期心室ペーシング型）であった（図3）。

【入院後経過】

入院後、脱水症改善のためフロセミド内服を中止し補液を開始した。口内炎は改善傾向であったが、経口摂取は3割程度で推移し、脱水傾向はその後も遷延した。入院時は栄養状態不良により歩行も難しい状態であり、ADL が改善し食事摂取量が安定した段階で退院する方針となっていた。

X年1月22日21時頃、および1月23日16時頃に看護師に腹痛症状を訴えた。両日とも排便がなかったため、宿便による腹部不快感と考えられ、経過観察となっていた。1月24日午前8時頃にも看護師に腹痛症状を訴えたが、午前中の担当医の回診時には症状消失していた。しかし同日22時頃に強い腹痛があ



a　b　c

図1　肺組織標本（X-9年、生検時）
a：肺胞隔壁の肥厚あり。
b：リンパ球や形質細胞、好中球浸潤を認める。
c：EVG 染色では肺胞壁の線維化巣と考えられる所見を認める。

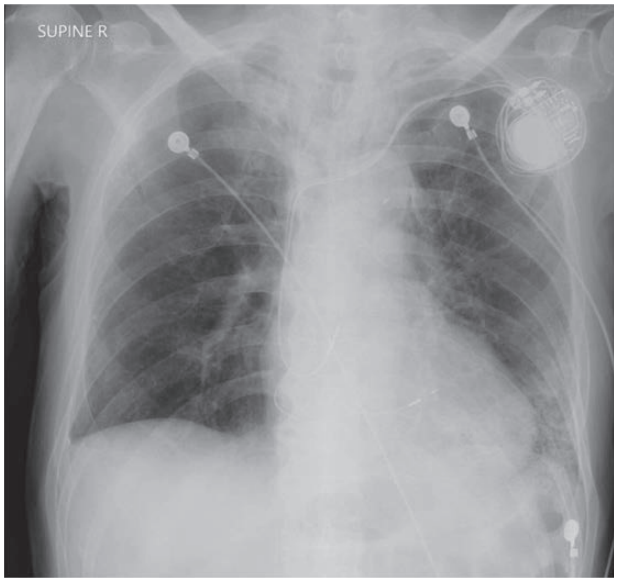


図 2　入院時胸部単純 X 線（X 年 1 月 14 日）
左下肺野にすりガラス影を認める。左前胸部にはペースメーカーを認める。

り、泥状便の下痢と嘔吐を認めた。未明に鎮痛薬が投与され、その後数回程度の排便もあり朝には腹痛症状は改善した。

以上の経過から、変動する腹痛の原因精査のため、1 月 25 日午前 9 時に胸腹部 CT 検査が施行された。CT 検査から帰室後に病室に戻った 9 時 15 分頃、車椅子からベッドに移ろうとした際、看護補助者の目の前で患者が突然膝折れし倒れ込んだ。呼名に反応なく、呼吸は喘ぎ様で、頚動脈を触知しなかった。直ちに病棟看護師らも駆けつけて胸骨圧迫が開始された。ハリーコールで人員が集められた。9 時 19 分頃、装着したモニターの波形は PEA であった。アドレナリン計 4 mg 投与して処置を継続したが蘇生することなく、10 時 00 分に胸骨圧迫は中止となり、15 時 25 分主治医により死亡確認となった。

死亡直前に施行された CT 検査を確認したところ、広範囲に縦隔気腫、肝内の門脈ガス、腸管気腫を認めた（図 4）。一連の所見を生じ得る致死的な病態と

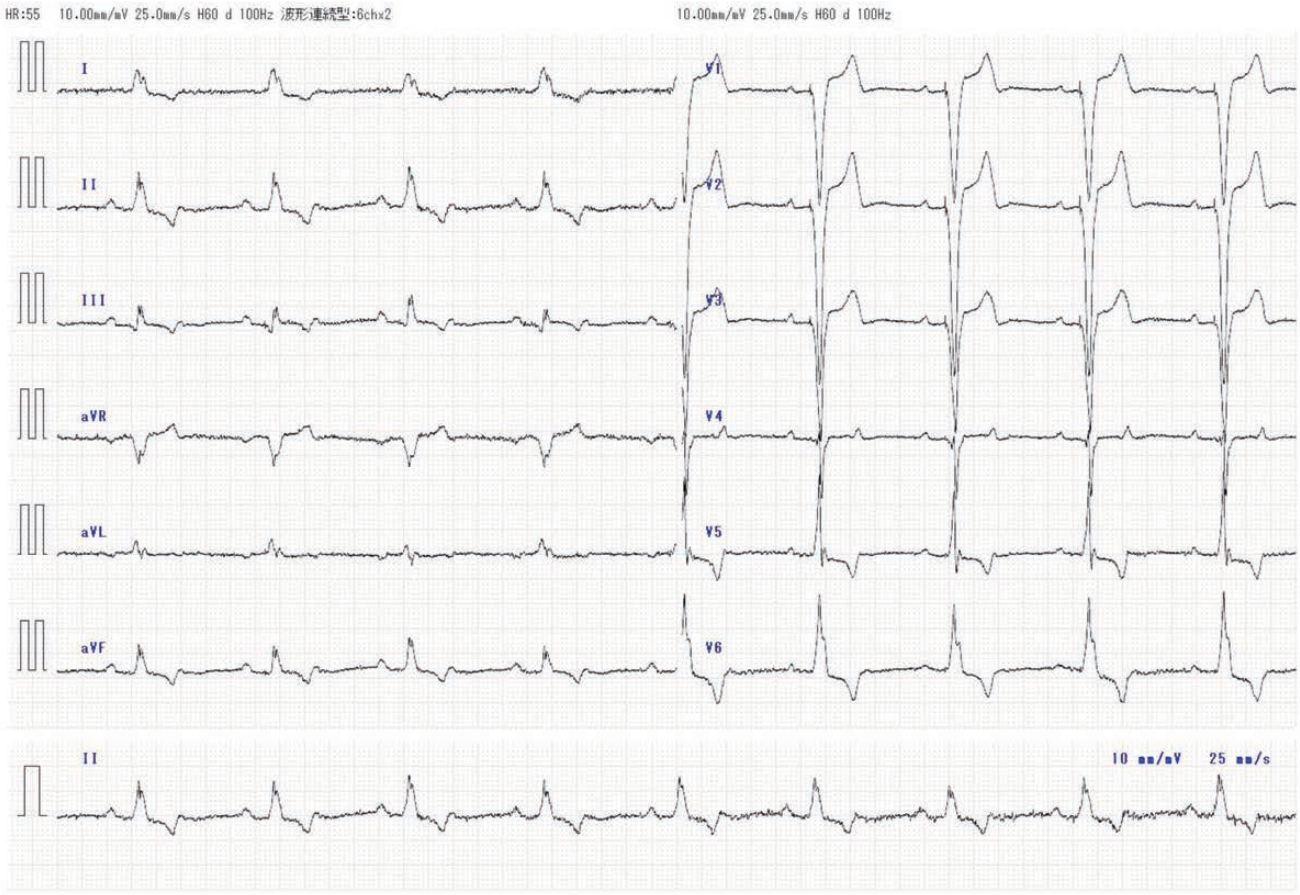
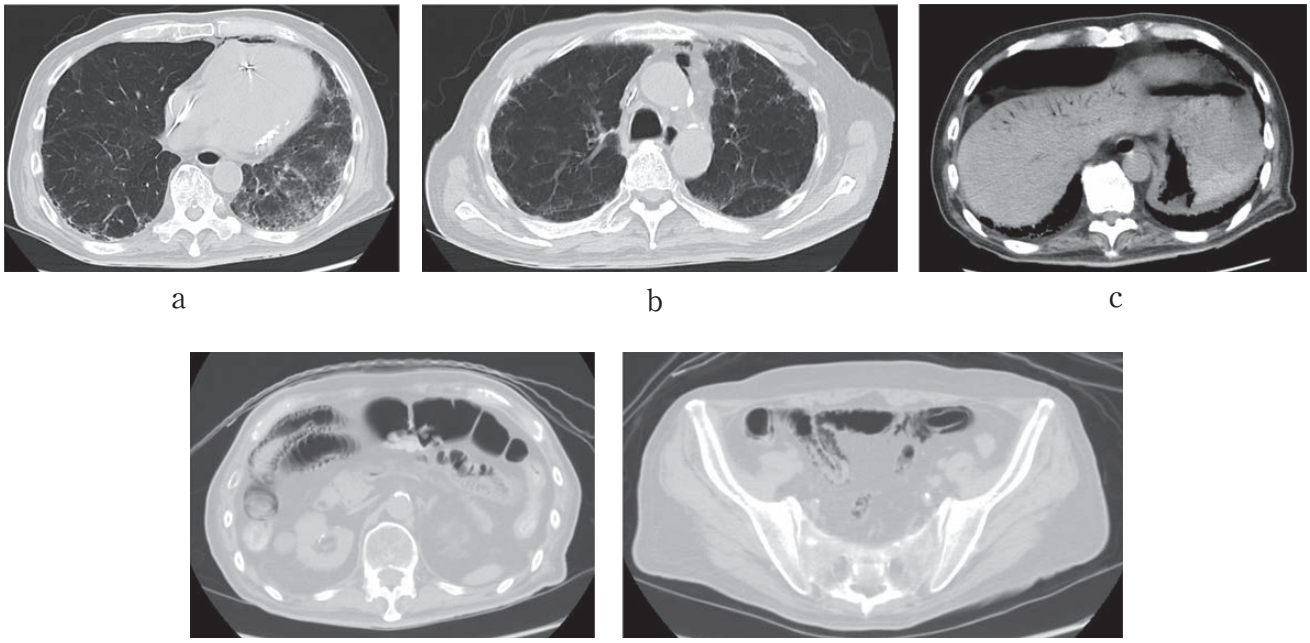


図 3　入院時心電図（X 年 1 月 14 日）
スパイクの直後に wide QRS が出現しており心室ペーシングと考えられる。

して非閉塞性腸管虚血（non-occlusive mesenteric ischemia: NOMI）が疑われた。臨床診断の確認と、死因に結び付く要因の検索を目的に、剖検を施行することとなった。

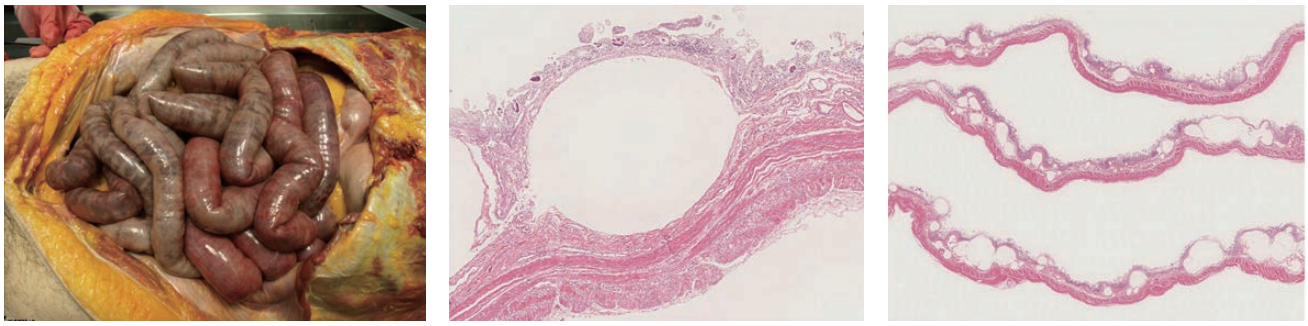
【病理所見】

剖検時、背部や足底部の皮膚は乾燥しひび割れており、シェーグレン症候群および脱水症を反映していると思われた。上腸間膜動静脈およびその分枝には確認しうる明らかな血栓を認めなかった。十二指腸、胃、空腸、回腸の腸管壁内には連続的に気腫性変化を認めたが、腸管壊死には至っていなかった（図5）。左前胸部皮下にはペースメーカーが留置されていた。大動脈基部において、右冠動脈が左冠動脈洞の右端から鋭角に起始し、その根部は大動脈壁内を走行し狭窄しており（図6）、右冠動脈左冠動脈洞起始－大血



a　b　c　d　e

図4　心停止直前に施行された胸腹部単純CT（X年1月25日）
大動脈周囲（a）や心臓周囲（b）の広範囲に気腫を認める。肝抹消域に異所性ガスを認め、門脈内ガスと考えられる（c）。小腸には上腹部（d）から骨盤内（e）にかけて広範囲に壁内ガスを認める。Free airは認めない。



a　b　c

図5　小腸組織標本
小腸には一部変色を認める（a）。空腸（b）および回腸（c）の腸管壁内に連続的な気腫性変化を認めるが、出血や腸管壊死の所見は認めない。

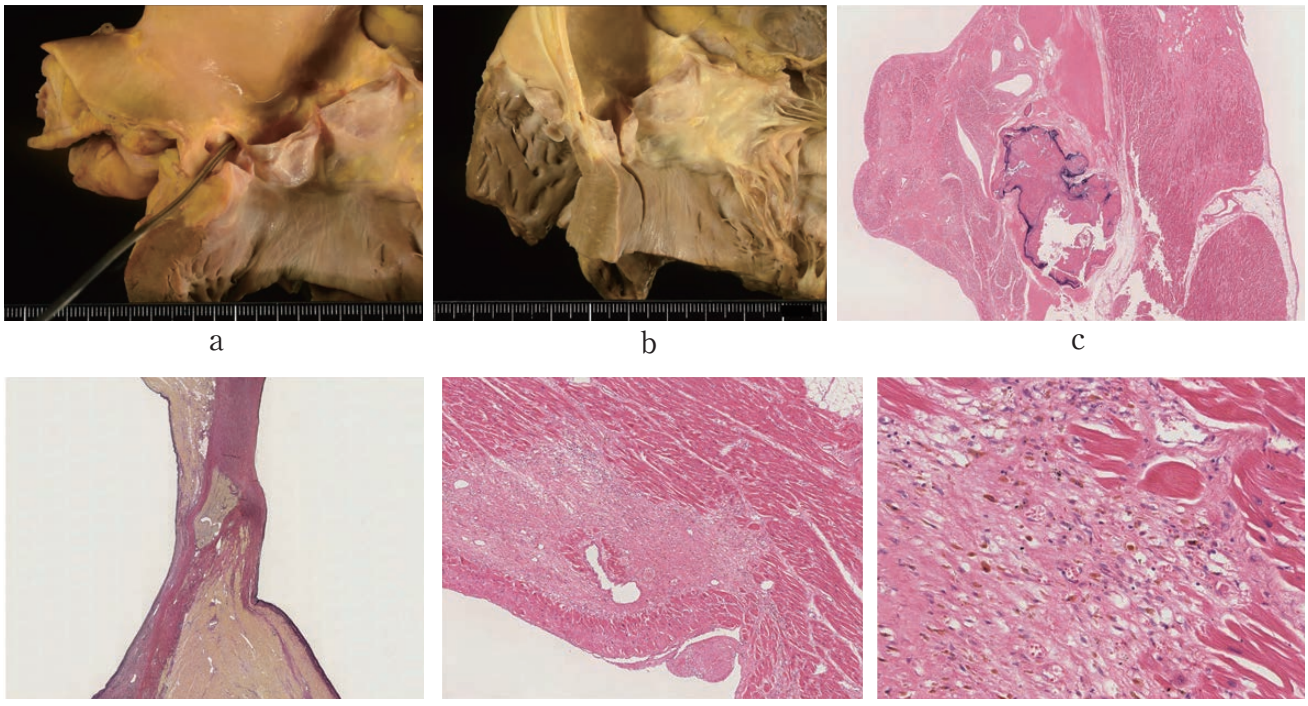


図 6　心臓組織標本
a：左冠動脈洞。右冠動脈（ゾンデを通して撮影）が左冠動脈洞の右端から鋭角に起始している。
b：割面で観察すると右冠動脈根部は大動脈壁内を走行している。
c：左室後乳頭筋のミクロ画像。後乳頭筋に線維化と石灰化を認める。
d：房室結節周囲心筋のミクロ画像（EVG 染色）。房室結節周囲の心房中隔はやや菲薄化しており、中心線維体から連続する線維構造で占められている。
右心室心筋のミクロ画像弱拡大（e）および強拡大（f）。ヘモジデリン貪食マクロファージの出現を伴う 2 ～ 3 ヶ月以内の比較的時相の新しい均一な陳旧性虚血性変化が広範囲に認められる。

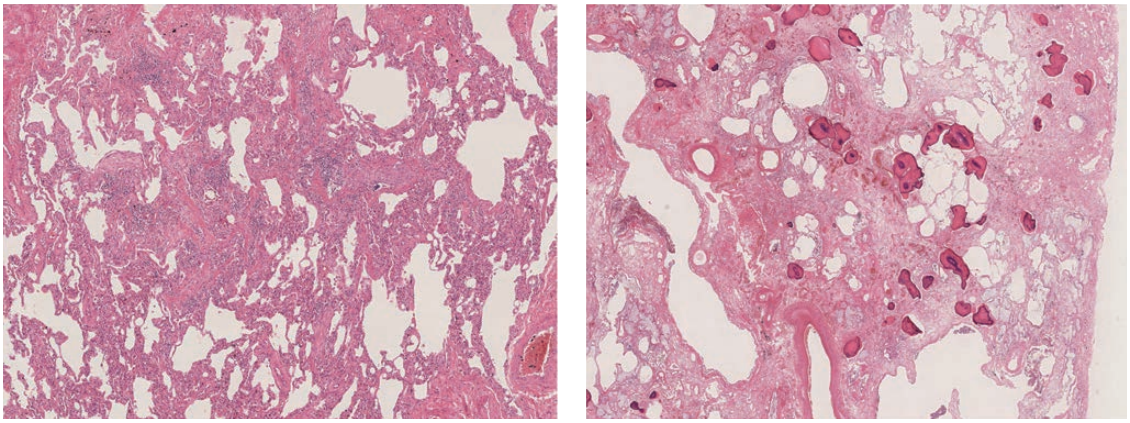
管走行（AAORCA-IA: anomalous aortic origin of right coronary artery, inter-arterial course）の所見を認めた。左室後乳頭筋と腱索に高度な石灰化を認め、その周囲の左室後壁は菲薄化・線維化していた。冠動脈走行の詳細な検索は困難だったが、生下時から AAORCA-IA に伴って右冠動脈後下枝の血流が乏しく、その支配を受ける後乳頭筋に虚血性変化および石灰化が加わったことにより、硬変した後乳頭筋や腱索が左室後壁を圧排し続け、陳旧性後壁梗塞に類する変化を来したものと推測された。房室結節周囲の心房中隔もやや菲薄化しており、中心線維体から連続する線維構造で占められていた。右室内腔にはヘモジデリン貪食マクロファージの出現を伴う 2 ～ 3 ヶ月以内の比較的新しい時相の均一な陳旧性虚血性病変が広範囲に認められた。両肺組織には cellular and fibrotic NSIP パターン（fibrotic 優位）の間質性肺炎像が認められた。両肺に結節性肺骨化症の所見が認められた（図 7）が、僧帽弁閉鎖不全症やシェーグレン症候群などが原因となった続発性変化と考えられた。

【考察】

本症例では小腸の広範囲に渡って連続的に腸管気腫を認めた。腸管気腫とは腸管壁内や腸間膜内に嚢胞状の気腫性変化を来す病態であり、小腸や大腸のほか胃や大網にも生じ得る。Peter ら[2)] は腸管気腫の発生機序として、

①内圧説：腸管内圧上昇により腸管内ガスが粘膜損傷部位から腸管壁内に流入する

②細菌説：ガス産生菌が腸管壁内に侵入しガスを産生する



a　　b

図7　肺組織標本（剖検時）
a：両肺組織に cellular and fibrotic NSIP パターンの間質性肺炎像を認める。
b：結節性肺骨化症の所見を認める。

③呼吸器疾患説：肺胞損傷により生じた空気が縦隔から後腹膜と腸間膜を経由して腸管壁内に流入する
④化学説：トリクロロエチレンの曝露
⑤薬剤説：ステロイド使用による腸管壁脆弱化
を挙げている。

このほかに腸管気腫を呈する病態として、非閉塞性腸管虚血（non-occlusive mesenteric ischemia: NOMI）が広く知られている。NOMI は腸間膜血管の主幹部に器質的閉塞を伴わないにもかかわらず、非連続的に腸管の血流障害を来す病態であり、致死率は56～79%とされる[3]。SMA の攣縮が主な原因とされ、NOMI のリスクとしては高齢、透析、心疾患、長時間の体外循環、薬剤、不整脈、熱傷、糖尿病、脱水などが報告されている[3,4]。本症例では高齢、心疾患、糖尿病、脱水がリスクとして該当する。

NOMI の定義についてコンセンサスのあるものはないが、Heer ら[5] によれば、
①腸管壊死領域の腸間膜動静脈に閉塞がない
②腸管の壊死や虚血性変化が非連続的である
③病理組織所見で出血および壊死性変化があるものの、小静脈にフィブリン血栓を欠く
という条件をすべて満たす場合に NOMI と診断するとしている。本症例では前記3項目のうち少なくとも②と③を満たしておらず、剖検検体において腸管粘膜上皮の虚血性変化の評価が難しいことを加味しても、この診断基準においては NOMI の確定診断には至らない。腸管気腫、門脈ガス血症の原因がすべて NOMI によるものとは言い切れないため、本症例ではあくまで鑑別疾患の1つとして挙がるに留まる。

また、本症例では死亡直前に施行した CT 検査において、前縦隔に気腫が認められている（図4）。同検査施行時のスカウト画像においても花弁様の気腫が

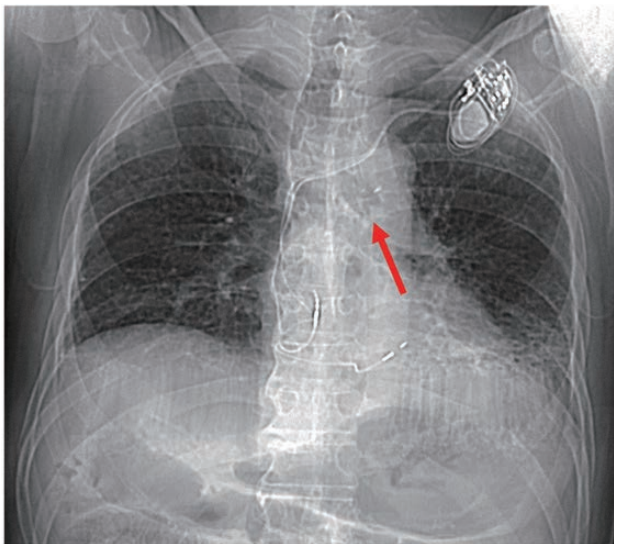


図8　胸腹部単純 CT 施行時のスカウト画像
（X 年1月25日）
左主気管支の近位部に花弁様の気腫を認め（矢印）、CT で認められた縦隔気腫をみていると考えられる。

確認できる（図 8）。胸部単純 X 線画像の履歴を遡って確認すると、入院 3 日前の検査でも同様の気腫を確認できる（図 9）ことから、縦隔気腫は入院以前から存在していたと思われる。この縦隔気腫の成因については、間質性肺炎による肺胞損傷が原因となって生じたと推測される。

以上から本症例で死亡直前に観察された広範な腸管気腫については、

①間質性肺炎を原因とした縦隔気腫が、数週間の期間で縦隔から後腹膜と腸間膜を経由して腸管壁に移行した可能性（Peter の呼吸器疾患説）

②ステロイド使用により腸管壁の脆弱化が起こり、腸管内のガスが腸管壁に流入した可能性（Peter の薬剤説）

などが推測され、複数の要因が重複した可能性も否定はできないと思われる。

次に、本症例における直接の死因について、急変時に突如倒れ込んだという経過からも致死性不整脈による心停止が第一に考えられる。致死性不整脈に至った要因について、完全房室ブロックの既往の存在による影響が考えられる。ペースメーカー留置術が施行されていたが、生前に冠動脈造影や心臓 CT などによる冠動脈評価は実施されておらず、今回の剖検時に AAORCA が初めて指摘されることとなった。

AAORCA は右冠動脈が左冠動脈洞から鋭角に起始し、両大血管間を走行する先天的冠動脈疾患である[6]。開口部近位の大動脈壁内走行を合併しやすく、収縮期に冠動脈の狭窄の程度が最大となるため、突然死を引き起こすリスクがある[7]。本症例でも右冠動脈の大動脈壁内走行を認めており、AAORCA による心筋虚血が起こっていた可能性がある。さらに、剖検時に患者の皮下から回収したペースメーカーに記録された心電図波形の解析を当院循環器内科で実施したところ、死亡当日の 9 時 45 分に 31 秒間に渡って心室頻拍が記録されていた（図 10）。カルテ記録上では胸骨圧迫開始は 9 時 15 分からとなっており、この波形記録が突然の心肺停止のエピソードと合致するか断定は難しい。カルテ記録とペースメーカー内の時計に多少のズレがあった可能性も否定できない。

以上から直接の死因については致死性不整脈が疑われるが、その背景には生まれつきの冠動脈起始異常（AAORCA）による心筋虚血があったものと考える。腸管気腫や縦隔気腫そのものや、それらを引き起こした原因が、不整脈を誘発したかについては不明である。

【総括】

本症例は死亡直前に施行された CT 検査で認められた腸管気腫、門脈ガス血症といった所見から

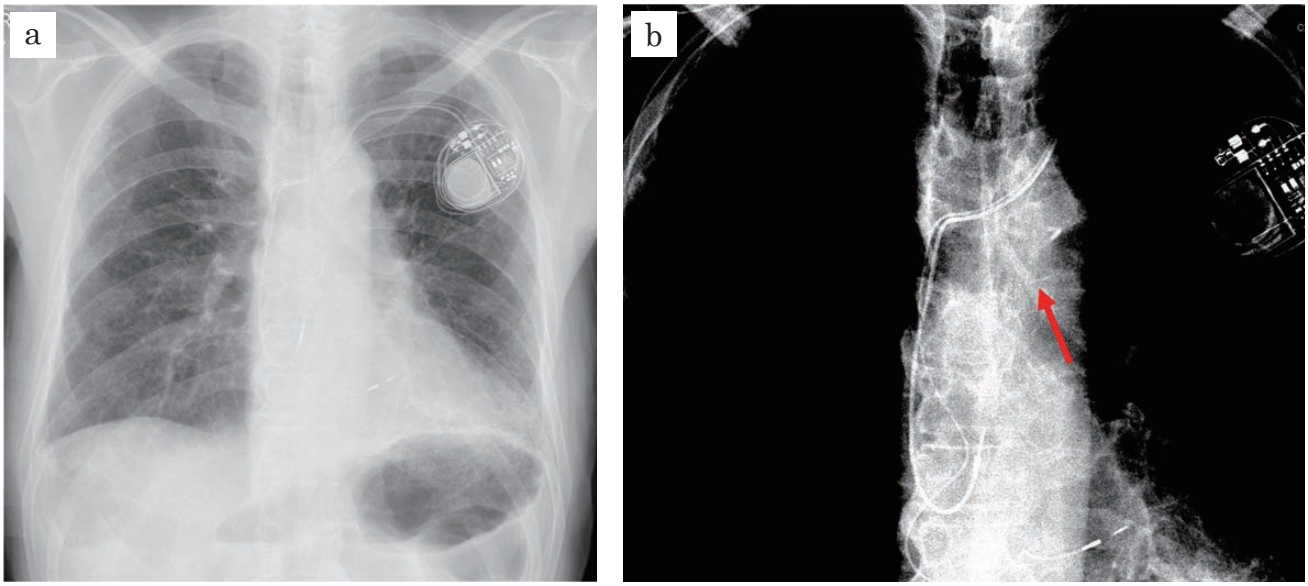


図 9　胸部単純 X 線（X 年 1 月 11 日）
（a）のウインドウ値を調整すると、左気管支の近位部に図 8 と同様の花弁様の気腫が確認できる（b 矢印）。

NOMIによる全身状態の悪化が死亡時診断となったが、NOMIは腸管気腫の原因の1つとして鑑別に挙がるに留まり、直接の死因としては致死性不整脈が疑われる。

a

エピソード#381：　01/25　9:45:37

エピソードサマリ

最初の検出	VTモニタ（自発）
持続時間	31s
A/V最大レート	不明／207 bpm
V中央値	200 bpm（300 ms）
オンセット時アクティビティ	アクティブ、センサ＝130 bpm

パラメータ設定	初期	Vインターバル(レート)
VT　モニタ	16	400 ms（150 bpm）

極性	RV
ペーシング極性	バイポーラ
センシング極性	バイポーラ

EGM	ソース	範囲	感度	
EGM 1	Atip to Aring	±8 mV	心房	0.3 mV
EGM 2	RVtip to RVring	±8 mV	RV	0.9 mV

b

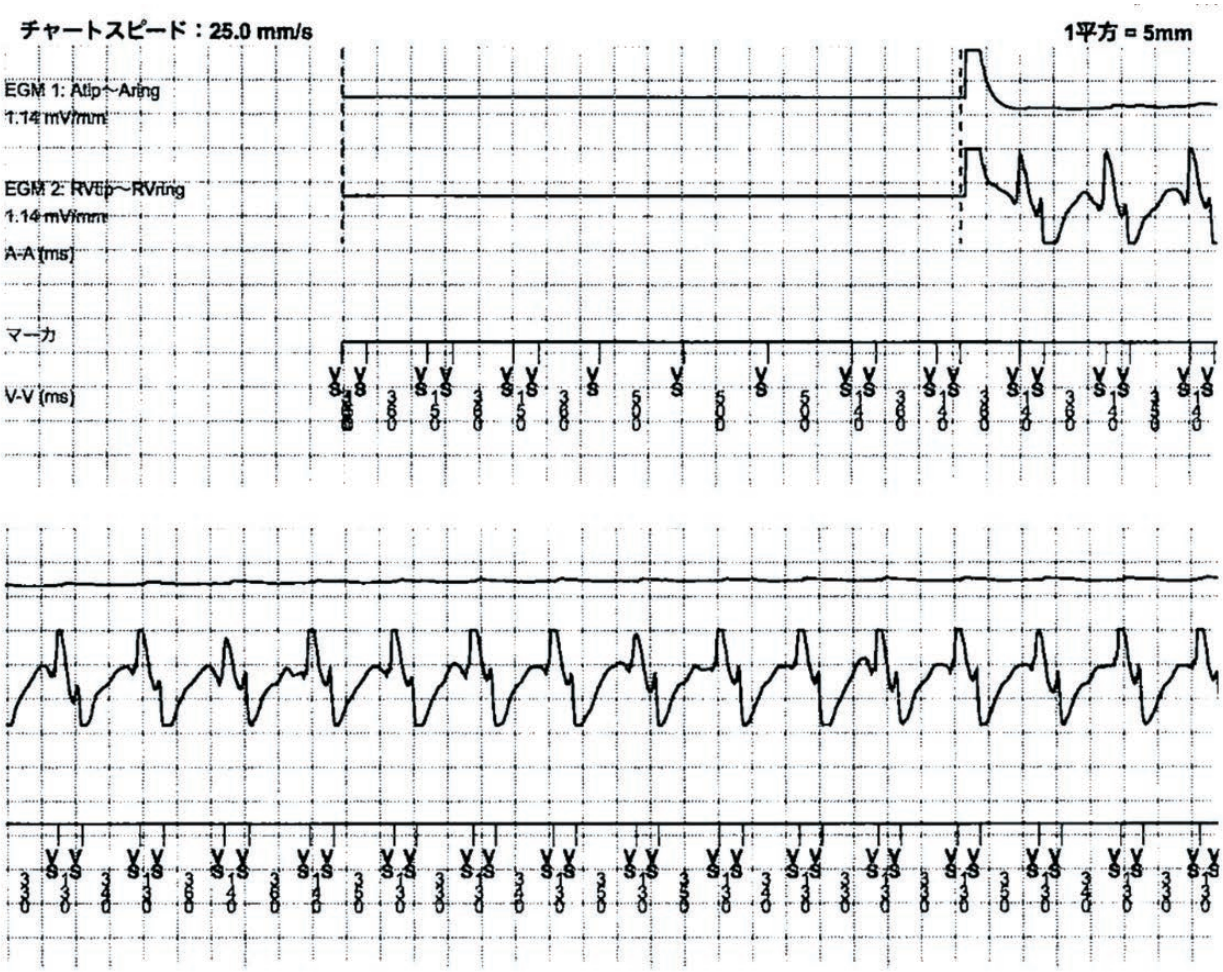


図10　ペースメーカーの解析結果（一部）
死亡当日の心停止時刻近くで心室頻拍発症の記録があり（a）、波形も記録されている（b）。

【文献】

1）藤林孝司：シェーグレン症候群の改訂診断基準（1999）について．歯科放射線．2004；44：31-37.
2）St Peter SD, Abbas MA, Kelly KA. The spectrum of pneumatosis intestinalis. Arch Surg. 2003；138：68-75.
3）田畑峯雄，矢野武志，門野 潤，他．非閉塞性腸管虚血17例の臨床的検討．日臨外会誌．2003；64：557-564.
4）鈴木修司，近藤浩史，古川 顕，他．非閉塞性腸管虚血（non-occlusive mesenteric ischemia: NOMI）の診断と治療．日腹部救急医会誌．2015；35：117-185.
5）Heer FE, Silen W, French SW. Intestinal gangrene without apparent vascular occlusion. Am J Surg. 1965；110：231-238.
6）新居正基:先天性冠動脈疾患．日小児循環器会誌．2016；32：95-113.
7）Angelini P, Uribe C, Monge J, et al. Origin of the right coronary artery from the opposite sinus of Valsalva in adults: characterization by intravascular ultrasonography at baseline and after stent angioplasty. Catheter Cardiovasc Interv. 2015；86：199-208.

C P C

慢性腎不全に感染、消化管出血などを合併し死亡に至った1剖検例

臨床研修管理室　2021年度臨床研修医　　本間 新奈

CPC開催日　　2022年10月14日
当該診療科　　腎臓内科
臨床指導医　　北村 敦之
病理指導医　　馬場 健

症例：75歳　性別：女性
職業：無職
臨床診断：慢性腎不全
臨床所見
【主訴】意識障害
【既往歴】1型糖尿病（33歳からインスリン投与）、糖尿病性慢性腎不全、右腎摘出術後（原因不明）、高血圧症、網膜剥離、骨粗鬆症、腰椎圧迫骨折、左中趾環趾骨折、虫垂炎
【服薬歴】アルファカルシドール0.25 μg 1カプセル、メナテトレノン15 mg 3 カプセル、フェブキソスタット20 mg 0.5錠、クエン酸第一鉄Na50 mg 1錠 週1回、ゾルピデム酒石酸塩5 mg 2錠、テプレノン1.5 g 分3、アトルバスタチンカルシウム水和物10 mg 1錠、アムロジピンベシル酸塩5 mg 1錠、リナクロチド0.25 mg 2錠、超速効型インスリン 朝6昼3夕3単位、持効型インスリン 朝6夕2単位
【家族歴】父：大腸癌、母：子宮癌
【生活歴】アレルギーなし、喫煙なし、飲酒なし

【現病歴】

X-42年頃から1型糖尿病に対しインスリン加療を開始、X-26年から当院内分泌内科への通院を開始し、HbA1c:6～7%で推移していた。

X-3年3月、腎機能低下のため当院腎臓内科を紹介受診し、糖尿病性慢性腎不全と診断され加療開始された。

X年4月中旬、腹痛とめまいを主訴に当院へ救急搬送され、感染性腸炎とBPPVの診断で当院消化器内科へ入院、絶食・補液にて症状の改善を認めたため、退院となった。

退院翌日の早朝、自宅内で意識障害となっているところを発見され、当院へ救急搬送、心原性脳塞栓の診断で脳神経外科へ入院となった。

【入院時現症】

体重40.4 kg
血圧161/75 mmHg 脈拍90回/分
SpO_2 99% (RA) 体温36.7℃
GCS：E2V2M4
瞳孔は両側縮瞳し、左共同偏視あり。
右半身の筋緊張亢進を認めた。
心音は収縮期雑音を聴取し、右下腿浮腫を認めた。

【検査所見】

入院時の12誘導心電図では洞調律であり、心房細動は認めなかった。

入院時の血液検査ではWBC 5450/μL、Plt 16万/μL、Hb 11.5 g/dL、MCV 94.6 fL、MCH 29.5 pgと血算項目に異常は認めず、凝固系ではD-dimer 7.5 μg/mL、FDP 12.6 μg/mLと高値を認めた。BUN 52.4 mg/dL、Cre 2.95 mg/dL、eGFR 12.7 mL/min/1.73m^2と腎機能低下を認めた。

入院時胸部レントゲンでは、CTR 59%と心拡大を認めたが、全肺野で透過性は良好で、胸水は認めなかった。

入院時頭部CTでは、左中大脳動脈領域に急性期梗塞巣を認めた（図1）。

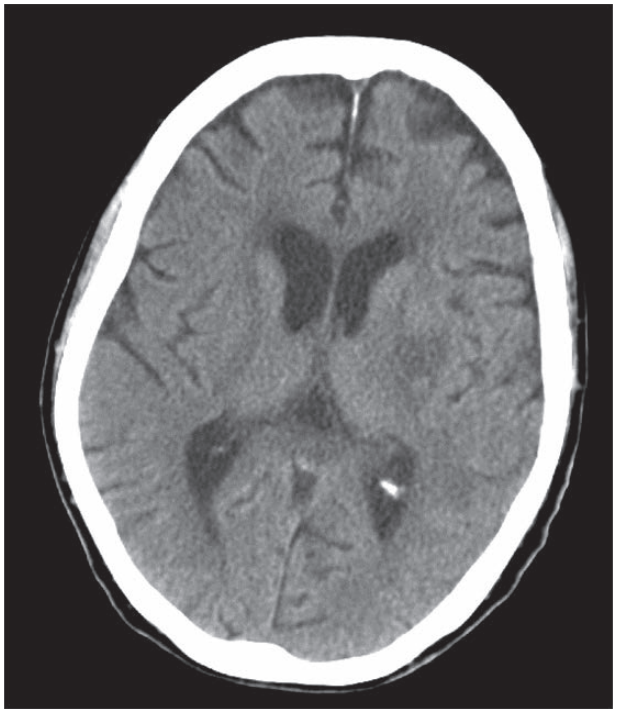


図1　入院時頭部CT
左中大脳動脈領域に斑状に急性期梗塞巣を認める。

入院時胸腹部CTでは、微量の胸水と炎症後の瘢痕または虚脱と考えられる右肺底区の帯状影が指摘されたが、明らかな肺炎像は認めなかった。

【入院後経過】

左中大脳動脈閉塞を認めており、以前まで心房細動と指摘されたことはなかったものの入院後の心電図で心房細動が確認されたため、心原性脳塞栓の診断となった。保存的加療の方針となり、ヘパリン投与が行われたが、E2V3M4の意識障害、右片麻痺、失認、失行が残存した。第16病日にCre 5.16 mg/dL、eGFR 6.9 mL/min/1.73m^{2}と腎機能が悪化したため腎臓内科へ転科した。IVC虚脱のエコー所見と血液検査上の濃縮所見から腎前性の要因（AKI on CKD）が疑われ、補液を増量したものの腎機能の改善は得られず尿量も減少したため、CKD G5A3の診断で透析導入のため右内頸静脈に透析用カテーテルが挿入され、維持透析となった。

第28病日に血便が出現し、出血源精査のため撮影したCTで直腸壁の浮腫像（図2）を認め、血液検査でHb 10.1 mg/dLから8.8 mg/dLへの低下を認めたため消化器内科へコンサルトとなった。バイタルは保たれており活動性出血の可能性は低いため緊急内視鏡検査の適応はなく、長期臥床という経緯や直腸内の便塊貯留の様子から宿便による直腸潰瘍からの出血が疑われ、絶食対応となった。また、透析後の血液検査にて血小板数$1.9\times10^4/\mu$Lと著明な低下を認め、抗HIT抗体陽性であったことからHIT Ⅱ型と診断され、透析時はアルガトロバンを使用する方針となった。

以降は血便を認めなくなったため第34病日に食事を再開したものの、第45病日に再度血便が出現した。出血源精査のため上部消化管内視鏡検査、下部消化管内視鏡検査（short CS）を施行したが、原因は不明であった。再び絶食とし、抗凝固薬をナファモスタットへ変更したところ、第63病日には血便を認めなくなり、食事を再開した。しかし、第94病日に再度茶褐色便が出現し、第105病日にHb 8.7 g/dLと貧血の進行を認めたため、絶食としTPNに変更した。

維持透析のため左前腕に内シャントを作成したが、3度にわたり閉塞したため使用できず、転院を見据え長期留置可能のカフ付きカテーテルを右内頸静脈より挿入したが、脱血不良のため左大腿静脈にUKカテーテルを挿入した。

第111病日に体温39℃後半までの上昇を認めたため血液培養提出したところ、グラム陽性球菌陽性となったためダプトマイシン（DAP）、メロペネム（MEPM）の投与を開始した。その後、血液培養で*S. caprae*陽性が判明し、セファゾリン（CEZ）へde-escalation

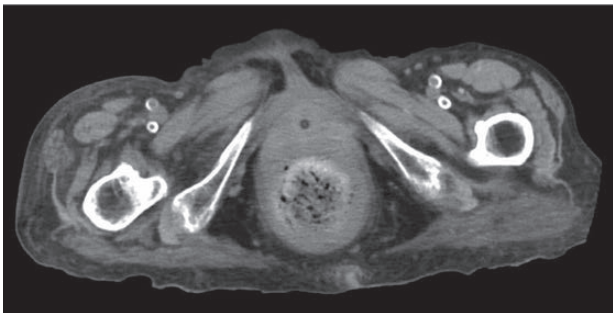


図2　腹部CT
直腸壁に浮腫像を認める。

した。同時に提出した左鼠径UKカテ先培養では、*E. faecalis*、*S.epidermidis* が陽性であった。UKカテーテルは左内頸静脈に挿し替えた。感染性心内膜炎（IE）を疑って施行した心エコーでは疣贅を認めず、第120病日には血液培養にて陰性を確認し、抗菌薬投与を終了した。

第134病日に食事再開を試みたが経口摂取不良のため、左大腿静脈にCVカテーテルを挿入し、TPN継続となった。第135病日に左内頸UKカテーテルは脱血不良となり抜去した。

第145病日に体温38.0℃と再度の発熱を認めたため血液培養提出したところ、グラム陽性球菌陽性となり、DAP、セフトリアキソン（CTRX）の投与を開始した。その後、血液培養で*S. caprae* 陽性が判明し、CEZへde-escalationした。同時に提出した左大腿CVカテ先培養では、*S. caprae* が陽性であった。CVカテーテルは左内頸静脈に挿し替えた。再度、IEを疑って心エコーを施行したが、疣贅は認められなかった。第150病日に熱源精査のため撮影したCTで胆嚢腫大を認め、胆嚢炎を考慮してCEZからスルバクタム/セフォペラゾン（SBT/CPZ）へ変更した。その後胆嚢炎は否定されたが、発熱と炎症反応が持続したため、MEPMとDAPへ変更した。血液培養で*S. epidermidis* 陽性が判明した後は、MEPM投与を終了し、DAP投与は継続したが解熱は得られなかった。第169病日にカテーテル感染を疑い、左内頸CVカテーテルと右内頸長期留置カテーテルを抜去しカテ先培養を提出、UKカテーテルを左大腿静脈に挿入した。左内頸CVカテ先培養では*S. epidermidis*、右内頸長期留置カテ先培養では*S. epidermidis*、グラム陰性桿菌（菌種同定されず）が陽性となり、DAPを継続した。再度、IEを疑って心エコーを施行したが、疣贅は認められなかった。

第174病日に左大腿UKカテーテルは脱血不良となったため、トリアライシスに挿し替えた。再度熱源精査のため撮影したCTで両側肺炎像を認め、セフェピム（CFPM）の投与を開始した。その後、喀痰培養で*Maltphilia* 陽性が判明したためCFPMからレボフロキサシン（LVFX）へ変更し加療を行っていたが、低Alb血症による胸水貯留や血管内Volume低下が進行、全身状態悪化による貧血の進行も認めた。輸血や昇圧剤などの投与は行わない方針となり、第190病日に血圧低下のため透析離脱、夜間に死亡となった。

【病理所見】

剖検は死後14時間27分で行われた。肉眼所見では両側胸腔内に淡黄色透明の大量胸水（左450mL、右980mL）を認めた。組織学的には肺尖部を含めた両肺全体に肺胞腔内への好中球浸潤、フィブリン析出を認めた（図3）。左肺上葉には肺水腫を認め（図4）、臓側胸膜付近で高度な線維化を認めた。これらの所見と臨床経過から細菌性肺炎として矛盾しないと考えられた。

左腎萎縮（80g）を認め、組織学的には糸球体メサンギウム基質の増加、結節病変、fibrin capを認め、糖尿病性糸球体硬化症に矛盾しない所見であった。

直腸には、肉眼的に上部直腸（Ra）の腹側に2×5cm、背側に1×5cmの潰瘍形成を認めた。また、S状結腸から直腸S状部にかけての腸管周径は50-60mmであるのに対し、上部直腸の周径は最大100mmと拡張を認めた。組織学的には粘膜下層から一部固有筋層までの潰瘍を認め、リンパ球や形質細胞主体の炎症細胞浸潤が見られた（図5）。周囲粘膜下層の血管に明らかな血栓はなく、第一に宿便性潰瘍が考えられた。強固な宿便などによる虚血、あるいは硬便による裂創が生じ脆弱となった部位から出血を繰り返していたことが消化管出血の原因であったと推察された。

左心耳内血栓や弁膜の疣贅は見られず、感染性心膜炎を示唆する所見はなかった。両側肺で広汎な肺炎像が見られ、感染の主なfocusであったと考えられた。

【考察】

カテーテル血流感染症（CRBSI：catheter related blood stream infection）は、末梢静脈カテーテル、中心静脈カテーテル、末梢動脈カテーテル、肺動脈カテーテル、圧モニターシステムなどの血管留置カテーテルの使用を背景として発生する血流感染症と定義される[1)]。発熱、悪寒、戦慄などの感染症症状を認め、カテーテル抜去のみで解熱が得られる場合もあるが、重症例では全身性炎症反応症候群（SIRS：systemic inflammatory response syndrome）に基づく臓器障

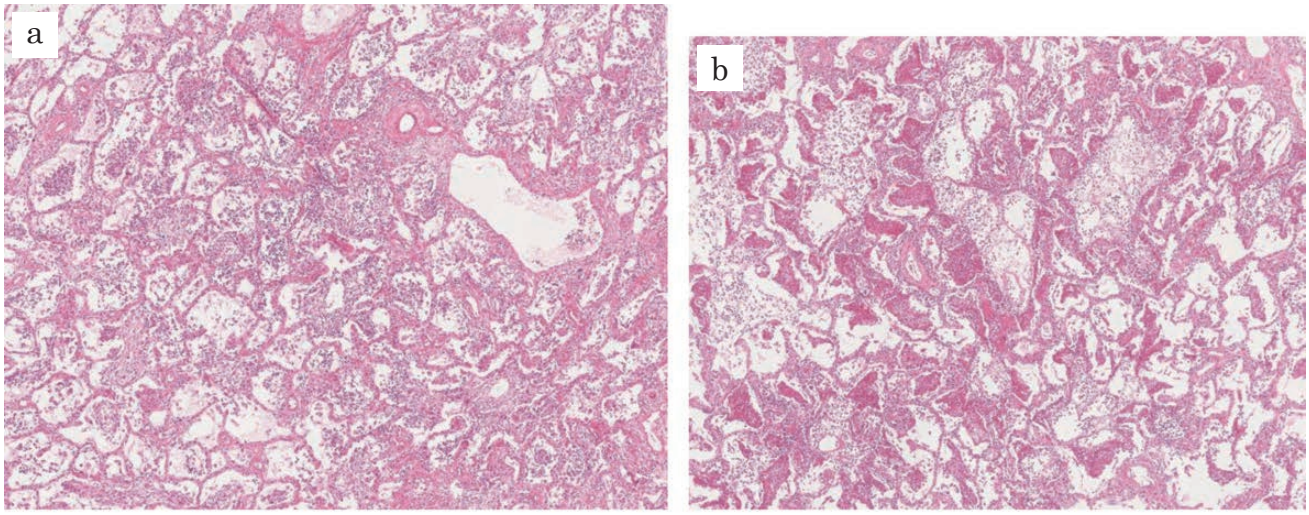


図3　肺のHE染色標本
a 右肺下葉のHE染色標本
肺胞腔内への好中球浸潤、フィブリン析出を認め肺炎の所見である。
b 左肺上葉のHE染色標本
図3aと同様に肺胞腔内への好中球浸潤、フィブリン析出を認め肺炎の所見である。

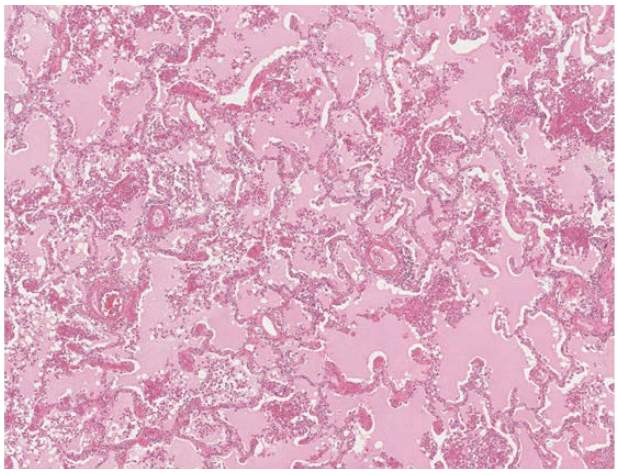


図4　左肺上葉のHE染色標本
肺胞内に漿液性の液体が充満した肺水腫の所見を認める。

害を合併することも少なくない。

CRBSIの診断確定には、①末梢血培養とカテーテル先端培養から同じ微生物が検出される。②末梢血培養とカテーテル逆流血培養から同じ微生物が検出される。③カテーテル逆流血培養から検出される微生物のコロニー数が、末梢血培養から検出されたものの3倍以上である。④カテーテル逆流血培養の方が、末梢血培養より少なくとも2時間以上早く陽性となる。のいずれかを満たす必要がある[1)]。

本症例では、1回目の感染（第111病日から）においては末梢血培養とカテーテル先端培養から異なる細菌が検出されたため、CRBSIの確定診断は得られなかった。一方、2回目の感染（第145病日から）では、末梢血培養とカテーテル先端培養から共に*S.caprae*が検出されたため、CRBSIであったと診断できる。

CRBSIの原因として、挿入部位の皮膚微生物が皮下のカテーテル経路に侵入することによる感染、手指・汚染された輸液剤や器具がカテーテルに接触することによる直接的な汚染、他の感染巣からカテーテルへの血行性播種、輸液汚染などがあると考えられている[2)]。これらの原因によるCRBSIを防ぐために、カテーテル挿入時はマスク、ガウン、帽子、滅菌手袋、ドレープを用い、0.5%以上のクロルヘキシジンで消毒する、大腿静脈はできる限り避け、内頸静脈や鎖骨下静脈に挿入する、不必要なカテーテルは抜去する、末梢静脈カテーテルは3～4日ごとに交換し、中心静脈カテーテルは定期的な交換は不要だが、感染徴候や機能不全がある場合に変更する、といった対策がとられている[3)]。

JAID/JSC感染症治療ガイドライン2017によると、CRBSIを疑った場合は、できる限り発症1時間

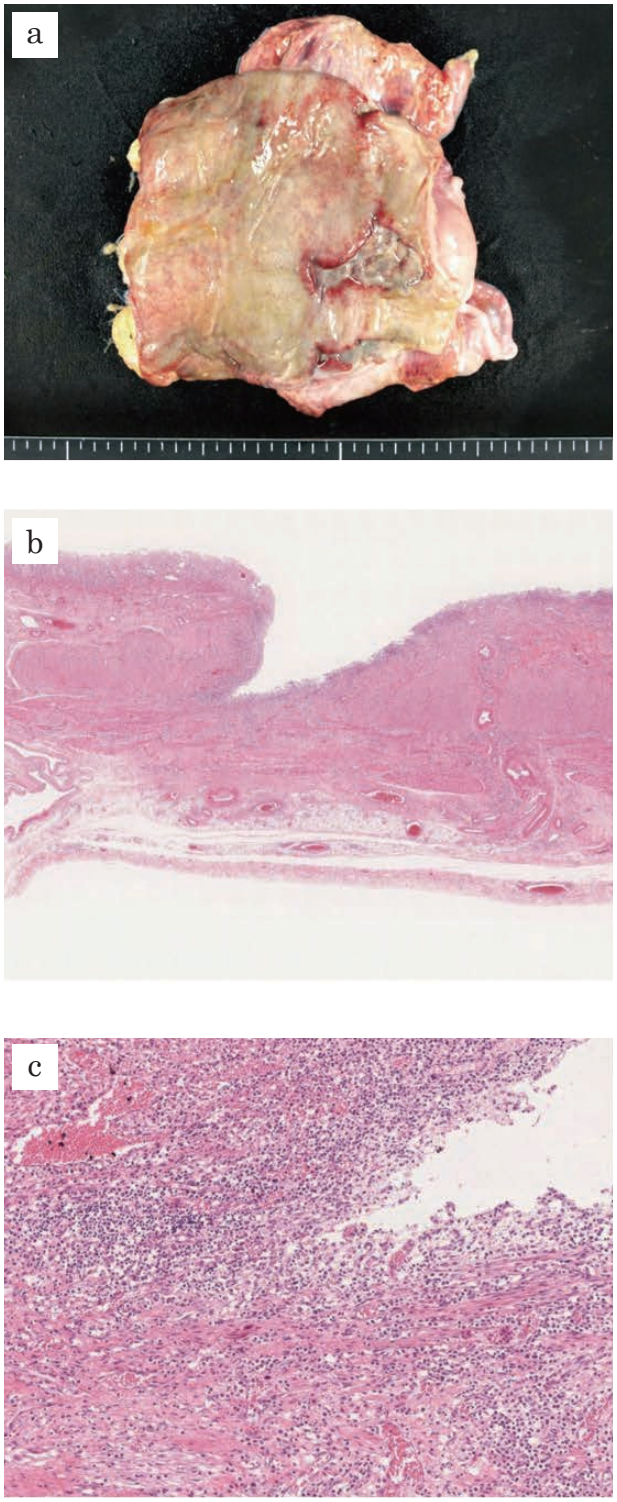


図5　直腸潰瘍の肉眼，病理標本
a 直腸潰瘍
上部直腸の腹側に2×5cm、背側に1×5cmの潰瘍形成を認める。
b 直腸潰瘍のHE染色標本 ルーペ像
粘膜下層から一部筋層までの潰瘍を認める。
c 直腸潰瘍のHE染色標本 拡大像
リンパ球や形質細胞主体の炎症細胞浸潤を認める。

以内に、地域ごとの抗菌薬感受性や疾患の重症度を考慮して選択した広域抗菌薬と抗MRSA薬を併用したempiric therapyを開始する。尚、カテーテルが大腿静脈から挿入されている重症患者の場合は、カンジダをカバーする抗真菌薬を追加投与する必要がある。その後、血液培養結果で原因菌種や抗菌薬感受性が判明したら、それまで行っていたempiric therapyが有効であってもより狭域抗菌薬へde-escalationする。抗菌薬の投与期間はカテーテルの留置期間に応じて異なり、感染性心内膜炎や骨髄炎、血栓性静脈炎などを合併した場合には投与期間を延長するとある[1)]。

本症例は経過中に*S.caprae*、*E.faecalis*、グラム陰性桿菌など複数の感染を起こした。透析やTPNのために短期/長期カテーテルを留置していたことから、感染の原因のひとつとしてCRBSIがあったと考えられた。CRBSIではコアグラーゼ陰性ブドウ球菌（CNS）に対する第一選択薬はCEZであるが、本症例では効果を認めず、DPTやMEPMでも効果を得られなかった。全身状態の悪化、免疫機能の低下に加え、肺炎といった他の感染を合併しコントロール不能になったためと考えられる。また、カテーテル抜去後も72時間以上菌血症が持続する場合は、IEや血栓性静脈炎、骨髄炎、膿瘍などの合併が疑われる[1)]が、本症例では心エコーやCT検査、解剖・病理所見においてそれらの合併は認めなかった。

本症例のように透析患者は感染症による死亡が多く、感染症の中でも透析用カテーテル留置に伴うCRBSIによる死亡率が高くなっている[4)]。感染予防対策と感染徴候が出た場合の速やかな抗菌薬治療が重要である。

【総括】

1型糖尿病による糖尿病性慢性腎不全患者が心原性脳塞栓を発症し、脳塞栓に対する加療中にさらなる腎機能低下を生じ維持透析となったが、感染や消化管出血を合併し死亡に至った症例を経験した。

【文献】

1）一般社団法人日本感染症学会，公益社団法人日本化学療法学会 JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 敗血症ワーキンググ

ループ:成人カテーテル関連血流感染症 : JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2017―敗血症およびカテーテル関連血流感染症―. 日化療会誌 . 2018; 66: 97-104.
2) Crnich CJ, Maki DG. The promise of novel technology for the prevention of intravascular device-related bloodstream infection. I. Pathogenesis and short-term devices. Clin. Infect. Dis. 2002; 34: 1362-1368.
3) Fisher M, Golestaneh L, Allon M, et al. Prevention of Bloodstream Infections in Patients Undergoing Hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2020; 15: 132-151.
4) Ishigami J, Matsushita K. Clinical epidemiology of infectious disease among patients with chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol. 2019; 23: 437-447.

C P C

再生不良性貧血の経過中に心室頻拍から心停止に至った1剖検例

臨床研修管理室　2022年度臨床研修医　　森末 皓子

CPC 開催日　　2023年2月27日
当該診療科　　血液内科
臨床指導医　　重野 一幸
病理指導医　　森 弘樹

症例：60歳代　男性
臨床診断：再生不良性貧血
臨床所見
【主訴】貧血
【既往歴】帯状疱疹、突発性難聴、COVID-19感染
【服薬歴】デフェラシロクス、アシクロビル
【生活歴】アレルギー：なし、喫煙：なし、飲酒：なし

【現病歴】

X-3年に検診で貧血を指摘された。

X-2年Y月に下腿浮腫にて近医Aを受診し、白血球数5180／μL、Hb 6.5 g/dL、血小板数11.5×10^4／μLを指摘された。上部・下部消化管内視鏡では明らかな出血性疾患は認めなかった。

同年同月に当院血液内科に紹介となり、骨髄穿刺では軽度過形成であり、暫定的に骨髄異形成症候群と診断された。

同年Y+2月、白血球数3770／μL、Hb 5.2 g/dL、血小板数11.1×10^4／μL、網赤血球数1500／μLと網赤血球数の低下を伴う貧血の進行を認めた。骨髄穿刺で赤芽球の減少が著明であり、赤芽球癆様の病態と判断し、シクロスポリンを導入したが、効果は一時的であった。

同年Y+4月に白血球数5690／μL、Hb 6.1 g/dL、血小板数5.8×10^4／μLと貧血の進行に加えて、IgM 2252 mg/dLとIgM-M蛋白の増加を認めたことからB細胞性腫瘍の可能性が検討されたが、その後経過観察のみでIgMは減少した。

同年Y+5月に貧血の進行（Hb 6.0 g/dL）、血小板数低下（血小板数0／μL）により入院し、Y+6月の骨髄検査では骨髄の軽度低形成、MRIでは脂肪髄が認められ、再生不良性貧血様の病態と考えられた。

再生不良性貧血として免疫抑制療法（シクロスポリン）と輸血を行ったが血球の回復は認められず、さらにトロンボポエチン受動態作動薬（TPO-A）を追加したが無効であった。輸血による鉄過剰症に伴うフェリチン増加に対しては、鉄キレート剤のデフェラシロクス内服を行った。

X年Y+6月上旬より汎血球減少の進行があり（白血球数1220／μL、Hb 4.5 g/dL、血小板数0.9×10^4／μL）、また輸血反応性が不良となり、同月中旬に入院した。入院中にCOVID-19感染が判明してモルヌピラビル投与後、原因は判然としないが、解熱とともに輸血の反応性が良好となり、Y+7月下旬に退院した。

その後も外来で輸血、G-CSFを行っていたが、再度汎血球減少が進行し（白血球数180／μL、Hb 6.2 g/dL、血小板数0／μL）、口内炎のため食事摂取が困難となったためX年Y+8月中旬に緊急入院となった。

【入院時現症】

身長：160.2 cm、体重：54.25 kg、体温：37.6℃、血圧：122／81 mmHg、心拍数：120 bpm、呼吸数：16 /min、SpO_2：97%（room air）。
身体所見：中等度の貧血、口内炎痛、収縮期駆出性雑音、軽度浮腫を認めた。明らかな黄疸や胸部ラ音は認められず、腹部は平坦軟であった。

【検査所見】

血液検査：白血球数 180 / μ L、Hb 6.2 g/dL、Hct 16.7%、赤血球数 2.08 × 10^6/ μ L、血小板数 0 / μ L、MCV 80.3 fL、網赤血球数 1900 / μ L、MCHC 37.1 g/dL、Na 136.8 mmol/L、K 3 mmol/L、Cl 106.2 mmol/L、AST 7 U/L、ALT 16 U/L、LDH 91 U/L、γ GTP 12 U/L、総蛋白 5.5 g/dL、Alb 2.4 g/dL、BUN 36.6 mg/dL、Cre 1.67 mg/dL、eGFR 33.4 mL/min/1.73m^2、CRP 17.72 mg/dL、フェリチン 4439 ng/mL（入院した月の上旬）、カンジダマンナン <0.02 U/mL、β -D グルカン 10.8 pg/mL、アスペルギルス抗原（-）。

胸部 CT：明らかな肺炎像や胸水は認められなかった（図 1a）。

【入院後の経過】

汎血球減少により発熱性好中球減少症として、入院日よりメロペネム、ミカファンギンで治療を開始した。口内炎症状は軽快し、CRP も徐々に低下した（第 11 病日 CRP 2.45 mg/dL）。第 2 病日から胃部不快感が出現し、ラベプラゾールとスクラルファートの内服を行った。第 5 病日までは解熱も得られていたが、その後発熱が再燃した。第 7 病日頃から体幹部を中心に皮疹が出現したため、ミカファンギンは中止し、抗ヒスタミン薬を開始した。同時期より手背や下肢の浮腫も顕著化した。第 9 病日頃から呼吸困難が出現し、CT にて胸水、肺のすりガラス状影が認められた（図 1b）ことから、フロセミドの投与、酸素投与を開始した。

第 11 病日、突然の腹痛と呼吸数 38 /min の頻呼吸を認めた。その約 3 時間後に、心室頻拍から心肺停止となった。ただちに心肺蘇生が行われ 19 分後には心拍が再開した。集中治療室にて全身管理を行ったが、約 5 時間後に死亡した。心電図モニター上、急性心筋梗塞を示唆する所見の指摘はなかった。

Autopsy imaging では、肺水腫の増悪が認められた（図 1c）。

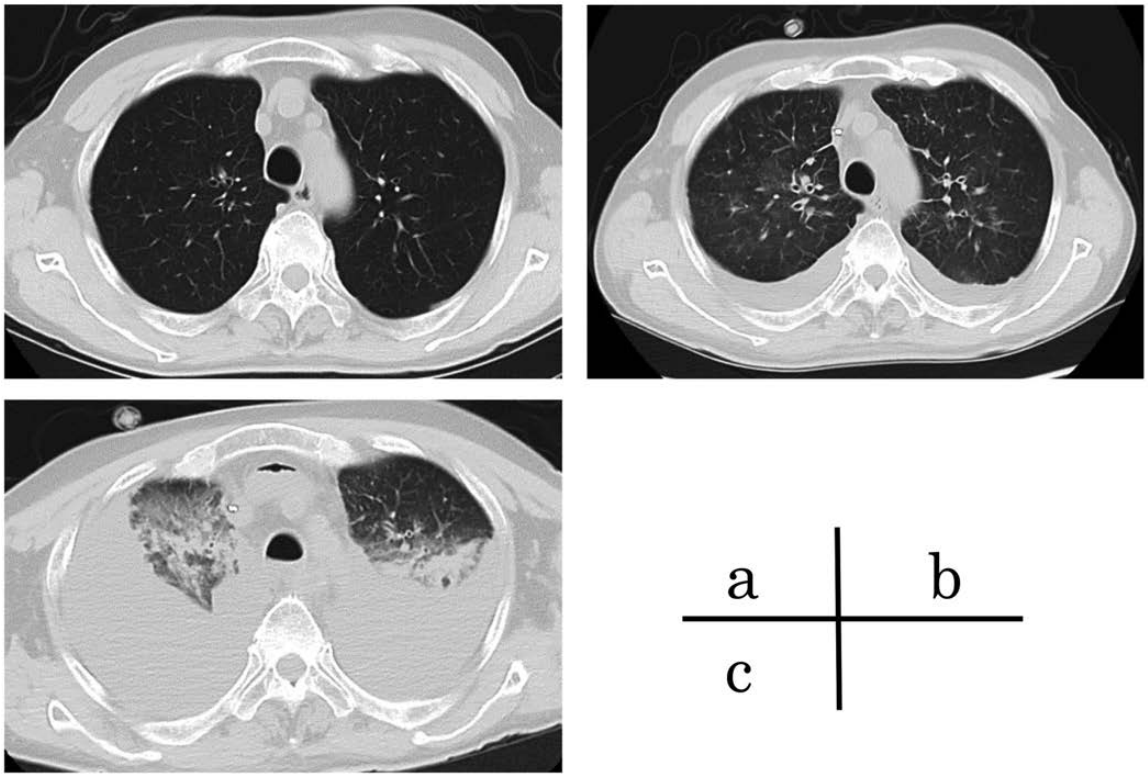


図 1　胸部 CT
a　第 1 病日　明らかな肺炎像や胸水は認められない。
b　第 9 病日　胸水、肺のすりガラス影が認められる。
c　第 11 病日（Autopsy imaging）　両側胸水の増加を認める。

【病理所見】

剖検時の骨髄所見では、明らかに低形成であり、一部にG-CSFへの反応とも考えられる顆粒球系細胞の集簇を認めたものの、MPO、Glycophorin C、CD42b陽性細胞の減少、すなわち顆粒球系、赤芽球系、巨核球系細胞の著明な減少があり、再生不良性貧血として矛盾しない所見であった（図2）。骨髄、リンパ節、脾臓では血球貪食像が認められた（図3）。免疫染色ではサイトメガロウイルス、EBウイルスは陰性であった。

胸腔内に左900 mL、右1540 mLと大量の黄色透明な胸水を認めた。肺は左380 g、右440 gと重量増加を認め、肺水腫の所見がみられた（図4）。

食道はGrocott染色で食道カンジダが認められた。

肝臓、脾臓、膵臓、甲状腺、副腎ではBerline Blue染色で青く染まる鉄の沈着を認め、続発性ヘモクロマトーシスと考えられた。しかしながら心臓への鉄沈着は認められなかった（図5）。したがって、心筋には鉄沈着は目立たないため、ヘモクロマトーシスは心室頻拍の原因とは考えにくい。

その他に、心臓には陳旧性心筋梗塞の所見は認められたものの、急性心筋梗塞の明らかな所見は認められなかった。臨床経過からは死因は不整脈が最も考えられたが、その原因となるような明らかな器質的所見は得られなかった。

【考察】

再生不良性貧血は骨髄低形成と汎血球減少を特徴とする症候群[1)]である。骨髄が脂肪に置き換わる一般的な病理は、化学的/物理的損傷（医原性、ベン

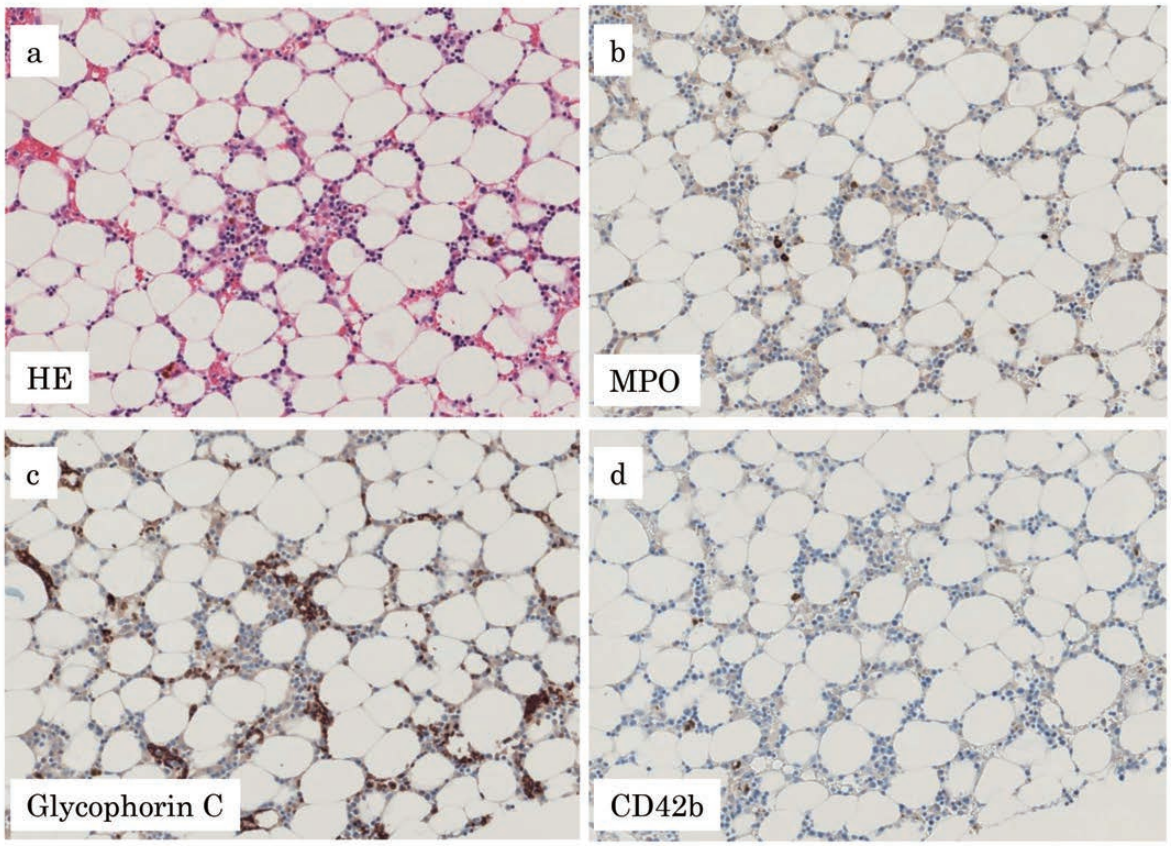


図2　剖検時骨髄病理所見（強拡大）
a　HE染色　低形成髄である。
b　MPO染色　顆粒球系細胞の明らかな減少を認める。
c　Glycophorin C染色　赤芽球系細胞の明らかな減少を認める。
d　CD42b染色　巨核球系細胞はほぼ指摘できない。

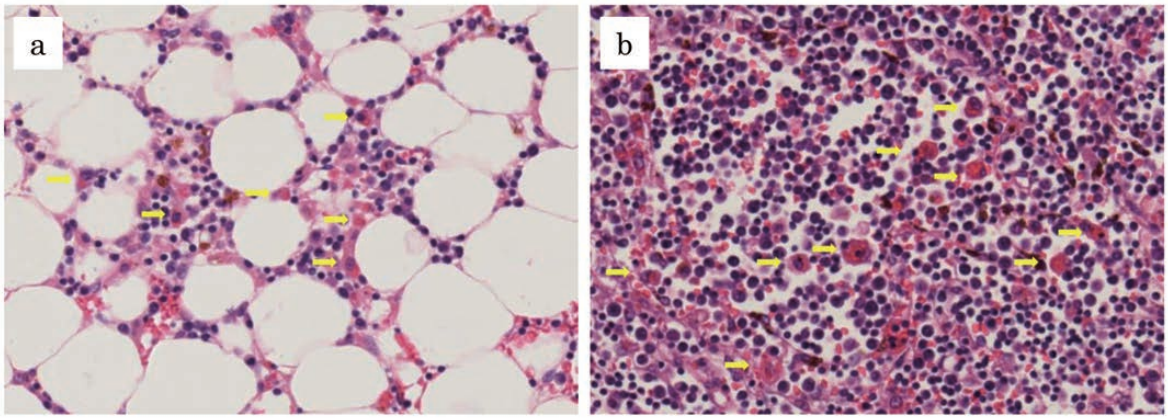


図3　病理所見（骨髄、リンパ節）
a　骨髄（強拡大）に血球貪食像が認められる（黄色矢印）。
b　リンパ節（強拡大）に血球貪食像が認められる（黄色矢印）。

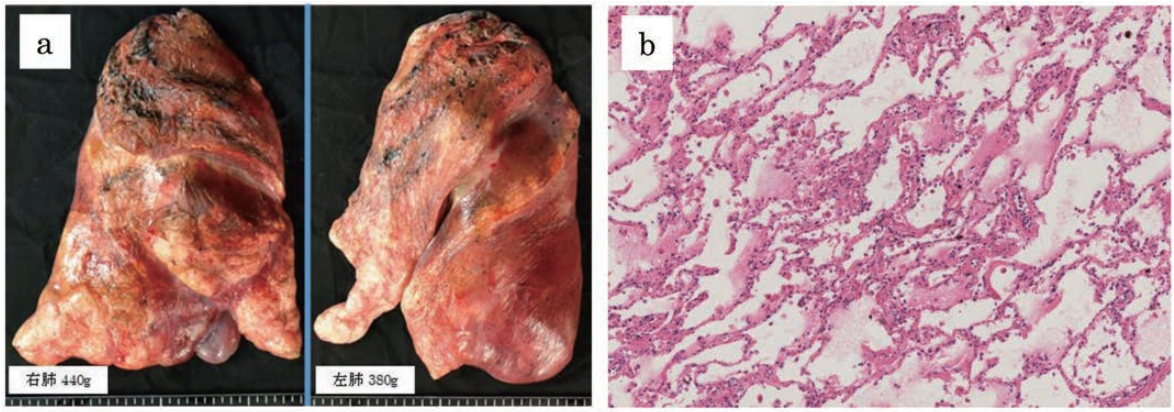


図4　剖検時肺所見
a　右肺 440g、左肺 380g と重量の増している肺。
b　肺水腫の所見が認められる。

ゼン）、免疫破壊（主にT細胞）、細胞の完全性の維持と免疫制御に重要な遺伝子の体質的欠陥が原因となっておこりうる[2]。

本症例は再生不良性貧血の重症度基準（平成29年度修正）[3]において、stage5の最重症に該当する。本症例は40歳以上であるため、ガイドライン上は「抗ヒト胸腺細胞抗体（ATG）＋シクロスポリン（CyA）±エルトロンボパグ（EPAG）」[3]での治療が推奨されることとなる。本症例ではATGの希望がなかったため、ATGを除いたCyA+EPAGの免疫抑制療法が施行された。

免疫抑制とエルトロンボパグで治療された重度の再生不良性貧血患者における長期転帰として、死亡の大部分は好中球減少を伴う感染症によるものであったという報告[4]もある。本症例では抗生剤、抗真菌剤により炎症反応も低下し、解熱も得られていることから、入院時は、好中球減少に伴う感染が起きていた可能性が考えられる。しかし、炎症反応も低下し、一度は解熱も得られていたこと、心停止に至る直前のイベントは心室頻拍であったことから、感染症が直接的な原因となって死亡したという可能性は積極的には疑わない。また、本症例の病理結果では、心筋には鉄沈着は目立たなかったため、ヘモクロマトーシスは心室頻拍の原因ではないと考えられた。そこで、病理所見として血球貪食像が認められたことを踏まえて、心停止の転帰までの流れについて考察した。

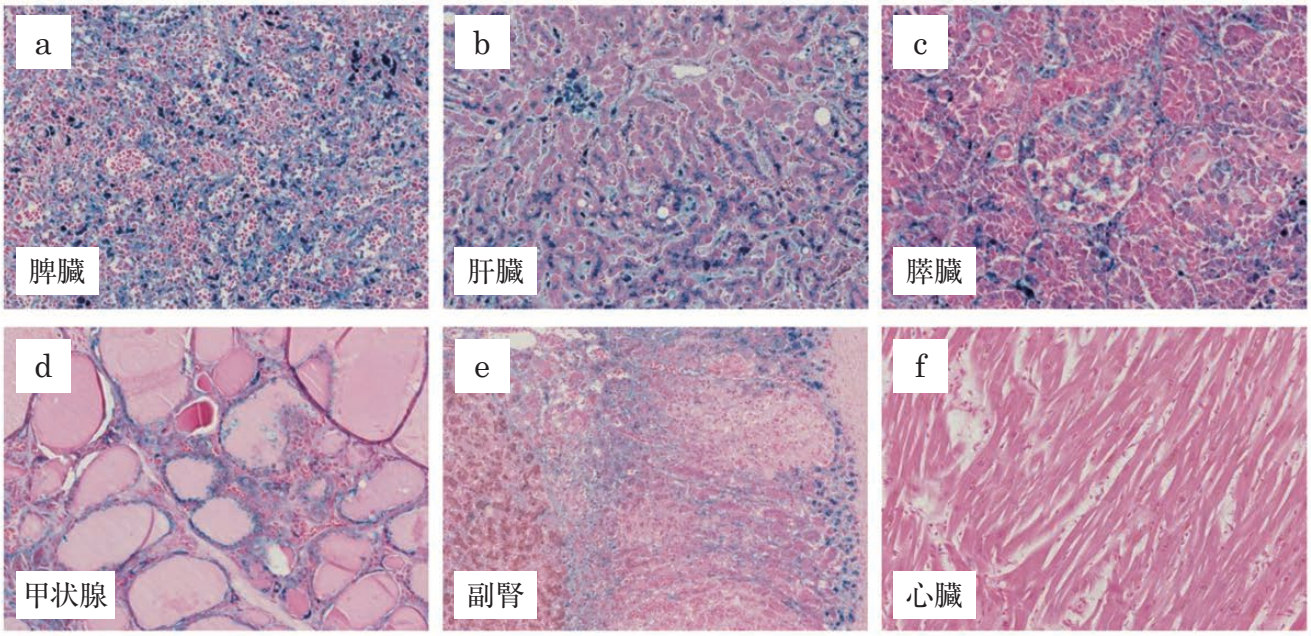


図5　各臓器の Berline Blue 染色

a　脾臓（強拡大）　Berline Blue 染色で青く染まる鉄の沈着を認める。
b　肝臓（強拡大）　Berline Blue 染色で青く染まる鉄の沈着を認める。
c　膵臓（強拡大）　Berline Blue 染色で青く染まる鉄の沈着を認める。
d　甲状腺（強拡大）Berline Blue 染色で青く染まる鉄の沈着を認める。
e　副腎（強拡大）　Berline Blue 染色で青く染まる鉄の沈着を認める。
f　心臓（強拡大）　Berline Blue 染色で青く染まる鉄の沈着は認められない。

血球貪食像を呈する疾患として血球貪食症候群がある。この疾患は「組織球の反応性増殖，活性化による貪食の亢進」[5]を呈する。臨床的には、発熱、肝脾腫、血球減少症、及び造血臓器における活性化マクロファージの検出により特徴付けられる[6]。ウイルス感染は、健康な人の一次感染として、または免疫抑制患者の再活性化後に最も頻度の高い誘因である[6]。本症例では、病理組織学的にはサイトメガロウイルスとEB ウイルスは陰性であり、感染の原因としてこれらのウイルスの可能性は低いと考えられたが、それ以外のウイルスや細菌や真菌による感染は否定できないと考えられる。

血球貪食症候群を発症しやすい素因として、がん患者（主に血液悪性腫瘍、特に悪性リンパ腫）、自己免疫疾患患者（特に全身性エリテマトーデスと成人 Still 病）、慢性ウイルス感染症患者、造血幹細胞移植および固形臓器移植を受けた方、妊婦、慢性腎臓・肝臓疾患、糖尿病、慢性肉芽腫症、悪性貧血などの基礎疾患のある患者で報告[6]されている。本症例の臨床診断である再生不良性貧血は、血球貪食症候群を発症しやすい代表的な疾患ではないことが推察される。

Imashuku が考案した血球貪食症候群の診断基準[7]と本症例を照らし合わせてみると、骨髄やリンパ節、脾臓において血球貪食像が認められていることは基準と一致するものの、発熱が7日以上は続いていないこと、血球貪食も再生不良性貧血・骨髄低形成によるものと考えられることが当てはまらない。また、高フェリチン血症も認められてはいたものの、複数回の輸血などの鉄過剰症候群の状態にあるときにも認められうる[8]ことを考慮すると、複数回輸血を行っていた本症例でも輸血に伴う高フェリチン血症である可能性が考えられる。したがって、本症例は、血球貪食症候群の診断はできないと考えられる。しかし、発熱が再燃したこと、血球貪食像を認めたという病理診断結果から、血球貪食症候群様の病態が起こっていた可能性はあると考えられる。

血球貪食症候群の病態として、組織球とT細胞の制御されない活性化によって引き起こされる「高サイトカイン血症」が最終的に死に至る可能性のある進行性の臓器機能障害の根底にあると考えられている[9]。本症例においては血球貪食症候群様の病態により、体内で強い炎症反応が起きていたと推定される。

全身性炎症が心室電気生理学に及ぼす潜在的な影響を明かすことを目的とし、シミュレーションを行った研究[10]では、炎症性サイトカインは活動電位持続時間を有意に延長し、不整脈の素因となる経壁的および局所的な再分極の不均一性を高め、心室組織の頻脈への適応性を低下させることが示唆された。このように、炎症は不整脈のリスクを高める方向に働く可能性があり、本症例においても、強い炎症反応が起こり、それが心室頻拍の大きな誘因の1つとなった可能性が考えられる。

以上から、心停止までの一連の流れを考察すると、再生不良性貧血は血球貪食症候群を発症しやすい代表的な疾患ではないと考えられるものの、まず再生不良貧血という基礎疾患があり、そこに何らかの感染が重なり血球貪食症候群様の病態が発生した。それに伴い全身性の炎症・高サイトカイン血症が生じ、血管透過性が亢進し、胸水貯留や肺水腫、心不全を惹起した。そして炎症に関連して心室頻拍が発生し、心停止に至った可能性があると考えられる。

【総括】

再生不良性貧血の経過中に心室頻拍から心停止に至った1例を経験した。何らかの感染により血球貪食症候群様の病態、全身性の炎症が引き起こされ、それが心室頻拍のトリガーとなり心停止に至った可能性が考えられた。

【文献】

1）神田善伸. 再生不良性貧血. 血液病レジデントマニュアル. 第3版, 医学書院, 東京, 2019, 112-121.

2）Young NS. Aplastic Anemia. N Engl J Med. 2018；379：1643-1656. DOI：10.1056/NEJMra1413485

3）厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患等政策研究事業　特発性造血障害に関する調査研究班（研究代表者　三谷絹子）, 再生不良性貧血の診断基準と診療の参照ガイド改訂版作成のためのワーキンググループ（責任者　中尾眞二）：再生不良性貧血診療の参照ガイド 令和1年改訂版. 2020, 1-28. zoketsushogaihan.umin.jp/file/2020/02.pdf Accessed 2023-02-05.

4）Patel BA, Groarke EM, Lotter J, et al. Long-term outcomes in patients with severe aplastic anemia treated with immunosuppression and eltrombopag : a phase 2 study. Blood. 2022; 139: 34-43. DOI : 10.1182/blood.2021012130

5）神田善伸. 血球貪食性リンパ組織球症. 血液病レジデントマニュアル. 第3版, 医学書院, 東京, 2019, 171-176.

6）Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome. Lancet. 2014；383（9927）: 1503-1516. DOI：10.1016/S0140-6736（13）61048-X

7）Imashuku S. Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome: underlying disorders and selection of the most effective treatment. Int J Hematol. 1997; 66 : 135-151. DOI : 10.1016/s0925-5710（97）00584-7

8）McClain KL, Eckstein O. Clinical features and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. May 06, 2022. www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-hemophagocytic-lymphohistiocytosis?search=clinical%20features%20and%20diagnosis%20of%20hempphagocytic%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 Accessed 2023-09-13

9）Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. Biol Blood Marrow Transplant. 2010；16：S82-S89. DOI：10.

1016/j. bbmt. 2009. 11. 014
10) Bi X, Zhang S, Jiang H, et al. Mechanistic insights into inflammation-induced arrhythmias: A simulation study. Front Physiol. 2022 ; 13: 843292. DOI : 10. 3389/fphys. 2022. 843292

C P C

急速な経過で胸水貯留をきたし死亡した一例

臨床研修管理室　2022年度臨床研修医　　伊豫田 隆郁

CPC 開催日　　2023年1月20日
当該診療科　　呼吸器内科
臨床指導医　　金崎 大輝
病理指導医　　森 弘樹、小澤 享史

症例：93歳　性別：男性
臨床診断：呼吸不全
臨床所見
【主訴】 全身状態不良
【既往歴】 特発性血小板減少性紫斑病疑い（X-1年当院血液内科）、狭心症（ステント留置後）、前立腺肥大、高尿酸血症、高脂血症、腰部脊柱管狭窄症、Th12椎体骨折、顎骨壊死
【服薬歴】 デュタステリド0.5mg 1錠、トピロキソスタット40mg 1錠、ニコランジル5mg 1錠、イミダフェナシン0.1mg 1錠、ランソプラゾール15mg 1錠、エルトロンボパグ25mg 2錠、酸化マグネシウム250mg 6錠
【家族歴】 不明
【生活歴】
ADL: 要介護2
アレルギー：なし
喫煙：20本/日 30年間（19歳～50歳）
飲酒：なし

【現病歴】

X-1年7月近医の血液検査で血小板数低下を指摘され、当院血液内科受診し血小板数0.2 ×10^3 /μLと低下を認めたため、特発性血小板減少性紫斑病疑いとして入院となった。入院時撮影したCTで左血胸疑い、上葉有意型肺線維症を指摘された。血胸に対してはフォローアップの胸部X線で血胸進行認めず経過観察とした。

X-1年9月左胸水の増加を認め、当院呼吸器内科受診し、胸部CTを撮影した。肺野明らかな腫瘤影はなく、T-SPOT陰性、真菌マーカーも陰性であり、反応性胸水として経過観察とした。また、上葉有意型肺線維症に対しては年齢や血小板低下もあり、精査加療の対象にはならないと判断し、経過観察とした。

X年4月施設にて活気が無くなり座位保持困難となり当院呼吸器内科受診した。胸部CTにて右胸水の大幅な増加を認め、精査加療目的で入院とした。

【入院時現症】
身長164 cm、体重50.1 kg、BMI 18.6
意識清明、体温35.9 ℃、呼吸数16 /min、脈拍96 bpm、血圧111/76 mmHg、SpO_2 100%(室内気)
結膜に貧血なし、黄疸なし。
肺雑音なし、左右差なし。
心雑音なし。
両下腿圧痕性浮腫あり。

【検査所見】

入院時の血液検査では、WBC 5.66 ×10^3 /μL、Hb 11.9 g/dL、Plt 71 ×10^3 /μLと血小板数は低値であったが、入院8日前血液検査（Plt 44 ×10^3 /μL）と比較して軽度上昇していた。また、アルブミン2.5 g/dLと低下を認めた。クレアチニン1.61 mg/dL、eGFR 31.4mL/min/1.73m^2と腎機能の低下を認めた。BNP 354 pg/mLと高値を認めた。

入院時胸部X線では入院前から見られていた左胸水、左肺虚脱に加えて新たに右胸水の貯留を認め、左肺虚脱は進行していた（図1a）。

入院時 CT では、右胸腔有意に中等量から多量の胸水貯留を新たに認めた（図1b）。

心臓超音波検査では、僧帽弁閉鎖不全Ⅱ度、大動脈弁閉鎖不全Ⅱ度認めるも心駆出率 69 % と収縮能は保たれていた。

右胸水に対して胸腔穿刺を施行し、淡血性胸水250ml吸引した。穿刺後収縮期血圧 70 台と低下を認めたため、ドレナージなど持続的な排液は行わない方針とした。

胸水検査では総蛋白 1.8 g/dL（血中総蛋白 5.4 g/dL）、LD 93 U/I（血中 LD 416 U/I）であり Light の基準を満たさず、漏出性胸水が考えられた。

【入院後の経過】

胸水の原因としては低アルブミン血症による溢水を考えた。利尿薬使用を検討したが、血圧低値であったため、投与せずソルデム 3A 500 mL の輸液と食事のみで経過観察する方針とした。

その後食事は半量ほどしか摂取できず、誤嚥も繰り返すような状況が続き、第 13 病日喀痰著明であり、血液検査で CRP 4.08 mg/dL と上昇を認めたため、食事中止としビーフリード 500 mL、ソルデム 1 号液 500 mL と輸液量を増やした。

第 16 病日食事中止後も喀痰著明であったため、輸液過多による気道内分泌物増加を疑い輸液減量した。同日夜呼吸状態悪化し、第 17 病日死亡確認となった。

【病理所見】

著明なるいそうを認めた。胸水は左胸腔で 1100 mL、右胸腔で 1730 mL 採取でき、褐色調透明であった。

両側肺では弾性線維増生を伴う上葉有位の帯状線維化が認められ、Pleuroparenchymal fibroelastosis（PPFE）と考えられた（図 2 a,b,c,d）。また、左胸膜はびまん性に肥厚しており、炎症は目立たないが、膠原線維が増生しており線維性胸膜炎の合併が考えられた（図 3 a,b,c,d）。

心臓では、左室壁、中隔の線維化が認められ陳旧

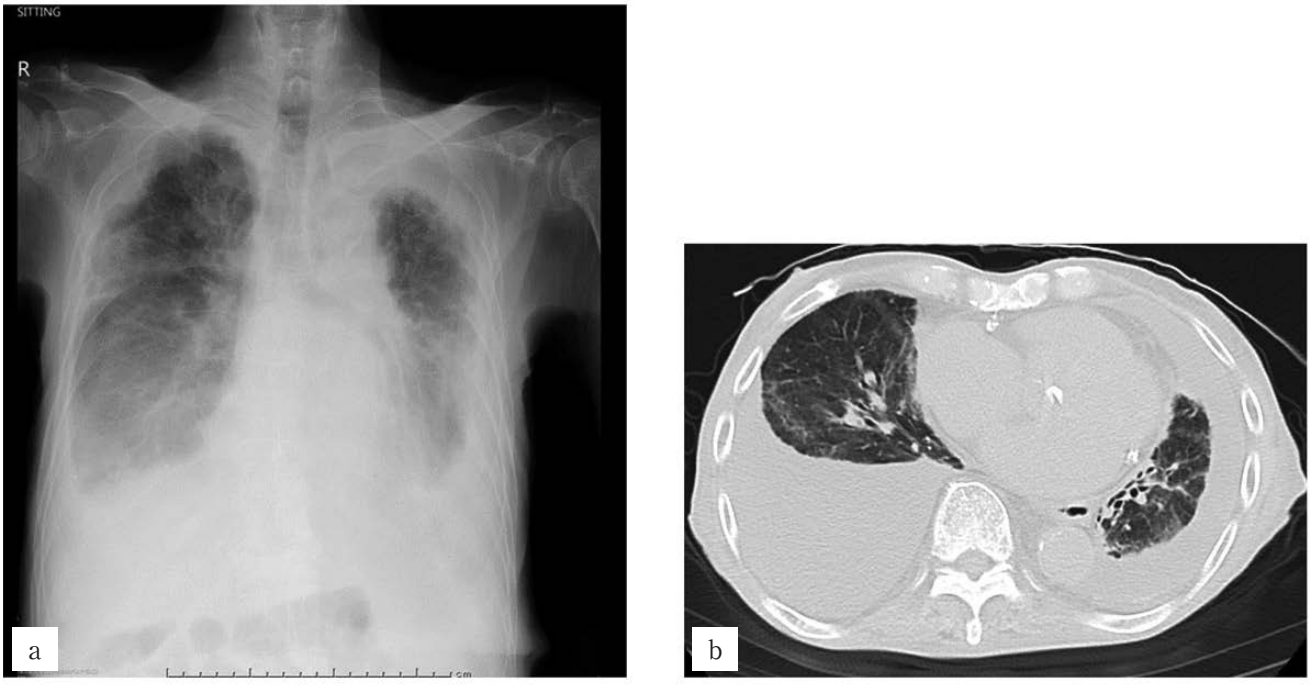


図 1　胸部画像

a　胸部 X 線

両側胸水貯留を認める。左肺は虚脱を認める。

b　胸部 CT

右胸腔有意に中等量から多量の両側性胸水貯留を認める。

性心筋梗塞が認められた。

骨髄は膠様変性を認め、低栄養状態であったことが示唆された（図4）。

そのほか腹部大動脈瘤（未破裂）30 mm径や慢性腎盂腎炎などがみられた。

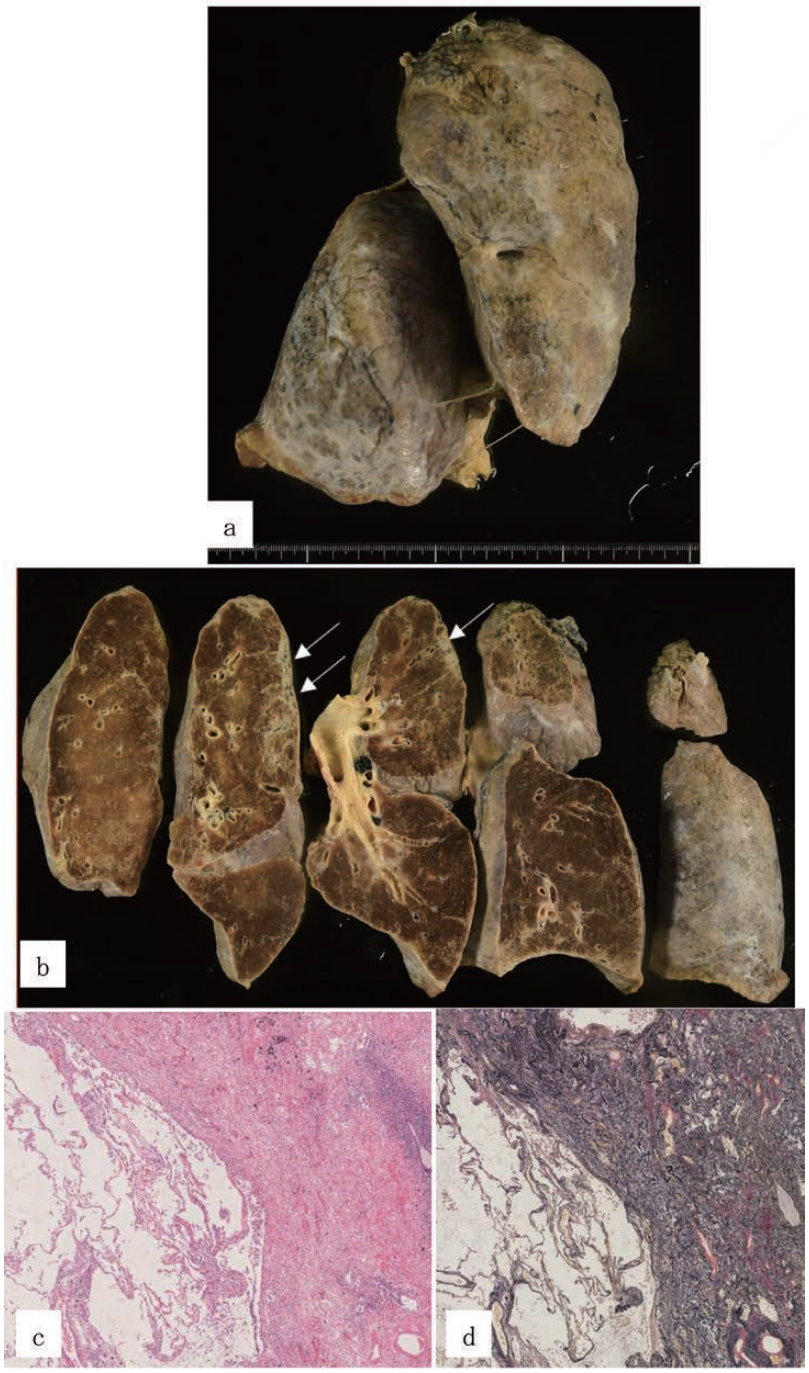


図2　肺所見

a　右肺マクロ画像。
b　右肺割面像。上葉優位に胸膜下に線維化を認める（矢印）。
c　右肺HE染色。胸膜直下の線維化がみられ、非病変部と明らかな境界がみられる。
d　EVG染色。病変部では明らかに弾性線維が増加している。弾性線維増生を伴う上葉優位の帯状線維化が認められ、Pleuroparenchymal fibroelastosis（PPFE）の所見。

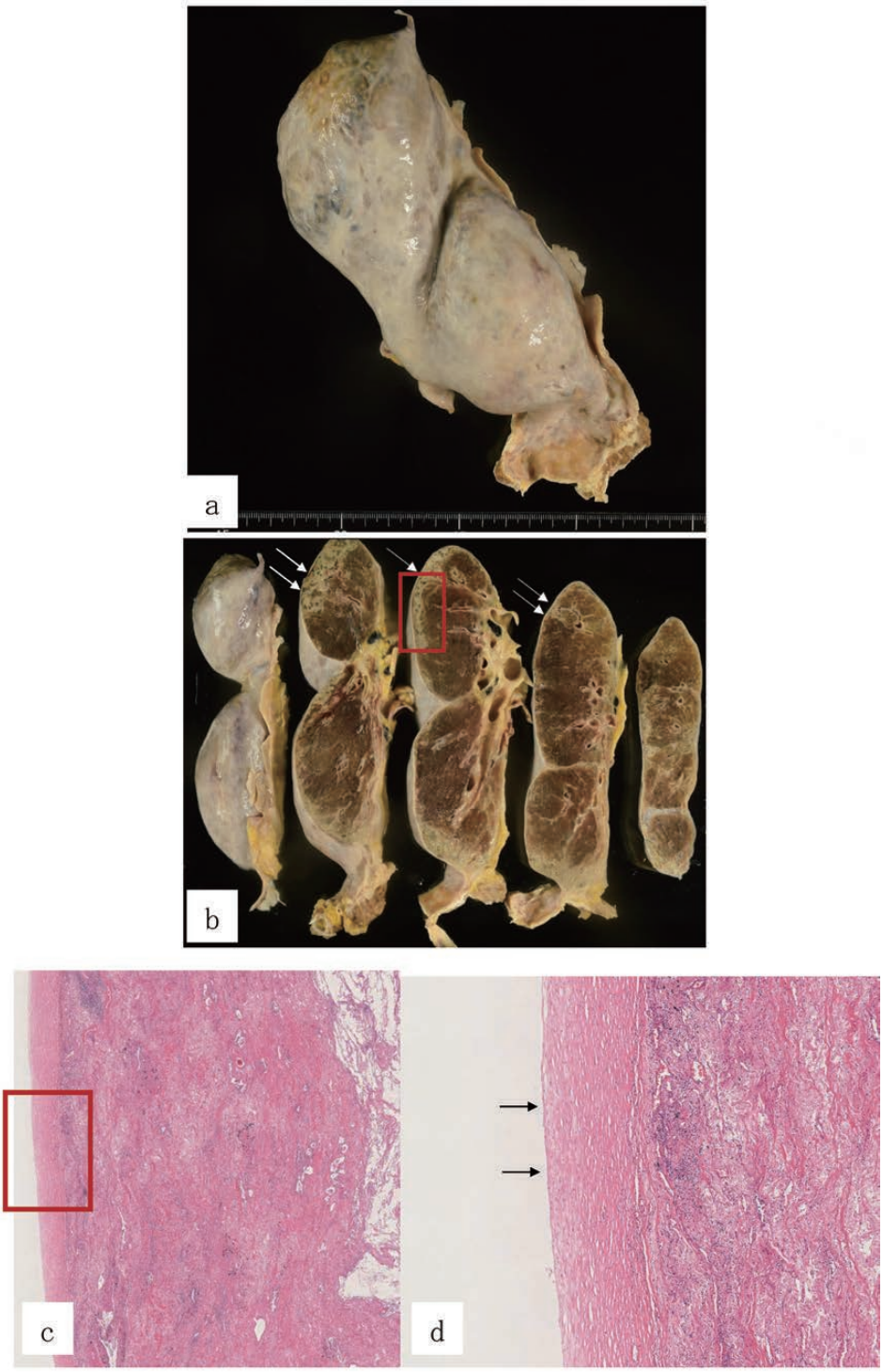


図3　左肺

a　左肺マクロ画像。胸膜に強い肥厚が全体にあり。
b　左肺割面像。上葉優位の胸膜下の線維化（矢印）があるが、胸膜全体に高度の肥厚あり。
c　左胸膜 HE 染色弱拡大像。胸膜の肥厚と胸膜直下の線維化がみられる。
d　左胸膜 HE 染色強拡大像。c の赤枠の拡大。胸膜は硝子化を伴う肥厚（矢印）がみられ、線維性胸膜炎の所見。その胸膜下には PPFE によると考えられる肺の線維化所見が見られる。

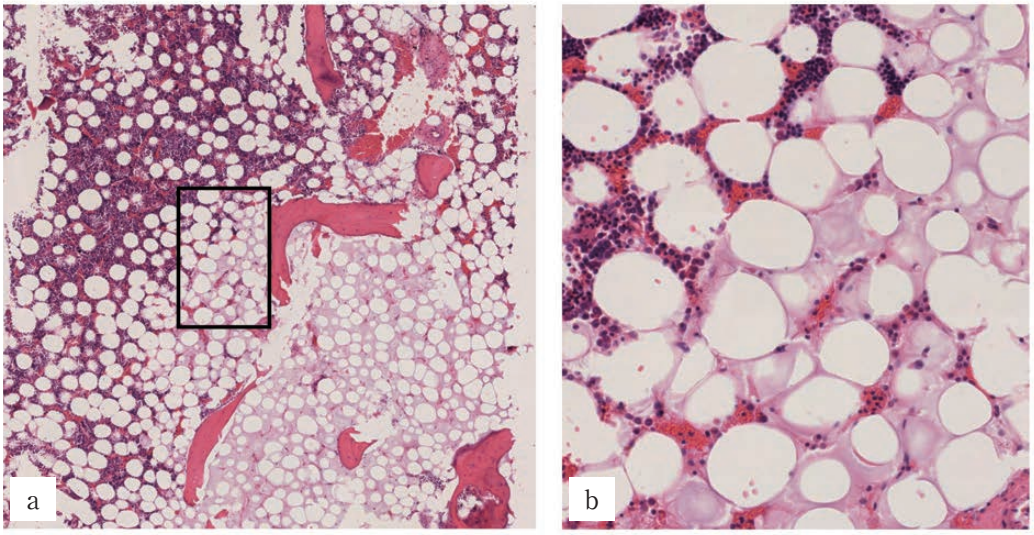


図 4 骨髄組織
a　骨髄 HE 染色弱拡大。比較的骨髄の細胞は保たれている。
b　骨髄 HE 染色 a の黒枠部分の拡大像。Myxomatous な変化がみられており、膠様変性の所見。低栄養状態であったことが示唆される。

【考察】

本症例の死因としては呼吸不全が考えられた。特に胸水貯留がその原因となっているため、胸水の原因について考察する。

胸水は正常では約 1 ～ 20 mL ほど存在しており、呼吸運動における胸膜の摩擦を緩和する潤滑油の役割を持つ。胸水は主に壁側胸膜の毛細血管から間質液がしみ出すことで産生され、主に壁側胸膜のリンパ管に吸収される。産生と吸収のバランスが崩れると胸水が貯留する。何らかの原因で毛細血管透過性が上昇し胸水の産生が増加した胸水を滲出性胸水といい、静水圧の上昇や膠質浸透圧低下により 3rd　space への胸水を漏出性胸水という。

胸水貯留が認められた場合、胸腔穿刺が原因検索、治療のうえで最も重要であり、心不全による胸水など明らかな原因がなければ施行する。Light の基準は胸水が漏出性か滲出性か判断する上で重要で胸水蛋白 / 血清蛋白 >0.5、胸水 LDH/ 血清 LDH> 0.6、胸水 LDH> 血清 LDH 正常上限値の 2/3 のうち 1 つでも満たせば滲出性胸水と判断される [1)]。本症例では Light の基準を満たさず漏出性胸水が考えられた。

前述の通り漏出性胸水の原因としては静水圧の上昇、膠質浸透圧の低下がある。静水圧の上昇によって胸水を来す疾患として最も多いのはうっ血性心不全である。その他に肺血栓塞栓症もあるが、滲出性であることが多い。膠質浸透圧の低下によって胸水を来す疾患としては腎疾患、肝硬変、慢性疾患や低栄養に起因する低アルブミン血症がある。その他に腹膜透析や無気肺 / 肺虚脱、粘液水腫などでも漏出性胸水の原因となる。

PPFE は上葉優位に線維化病変をきたす間質性肺炎の 1 種である。リンパ管などのドレナージ機構の異常が原因と考えられている。特発性肺線維症と比較して気胸の合併が多いとされている。有効な治療は確立していない [2)]。進行性の場合平均生存期間は 5 年未満とされている [3)]。

本症例では異常所見としては、下腿浮腫、アルブミンの低下、胸部 X 線では左肺虚脱を認めた。心不全、腎不全、肝硬変など鑑別として考えたが、BNP 軽度上昇あるが、EF は 69%と維持されていた。また、クレアチニンの上昇はあるが、入院前後と比較して著変はなかったため、心不全、腎不全の関与は軽度と考えられる。肝機能異常は無く肝硬変は否定的である。

以上をまとめると本症例は低栄養による低アルブミン血症、肺虚脱による胸腔内陰圧状態で胸水が引き込まれたこと（特に左）、腎不全、心不全、食事中止

後の輸液負荷などによる胸水貯留とPPFEによる慢性的な呼吸不全の進行により死亡に至ったと考えられる。

【総括】

本症例は胸水貯留を認め、原因検索のため病理解剖を施行したが、明らかな単一の死因は特定できず、複数の要因が重なり死亡に至ったものと思われた。低栄養による低アルブミン血症、肺虚脱、腎不全、心不全、食事中止後の輸液負荷などによる胸水貯留とPPFEによる慢性的な呼吸不全の進行により死亡に至ったと考えられる。

【文献】

1）Light RW : Clinical practice. Pleural effusion. N Engl J Med. 2002 ; 346 : 1917-1977.
2）Watanabe K, Hiroshi I, Fumiaki K,et al : Criteria for the diagnosis of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis. : A proposal. 2019 ; 57 : 312-320.
3）Chua F, Desai SR, Nicholson AG, et. al. Pleuroparenchymal fibroelastosis Ann Am Thorac Soc. 2019 ; 16 ; 1351-1359.

C P C

末期腎不全と閉塞性動脈硬化症の患者が、透析療法後に意識障害をきたした一例

臨床研修管理室　令和4年度臨床研修医　　福地 広幸

CPC 開催日　　2023年5月24日
当該診療科　　脳神経内科
臨床指導医　　柳田 美晴
病理指導医　　馬場 健、森 弘樹、小澤 享史

症例：83歳　女性

臨床診断

末期腎不全

臨床所見

【主訴】意識障害

【既往歴】

末期腎不全（腎硬化症）、閉塞性動脈硬化症、腹部大動脈瘤、不安定狭心症、子宮筋腫（膀胱穿孔、直腸穿孔で再手術 同時に卵巣嚢腫を摘出）、高血圧症、アルツハイマー型認知症

【服薬歴】

バイアスピリン100 mg、チクロピジン200 mg、テルミサルタン40 mg、カルベジロール（非透析日20 mg 透析日10 mg）、フロセミド40 mg、ニフェジピン20 mg、ナルフラフィン2.5 μg、エソメプラゾール20 mg、沈降炭酸カルシウム1500 mg、アトルバスタチン10 mg、エロビキシバット10 mg　センノシド24 mg、ドネペジル3 mg、アセトアミノフェン400 mg

【家族歴】

母：末期腎不全（87歳に透析導入され96歳で死亡）

【生活歴】

喫煙：never smoker　飲酒：なし
アレルギー：なし
ADL：要介護2、身体障害者手帳1級

【現病歴】

X-13年より以前から浜松医療センター（当院）にて慢性腎不全の指摘あり。X-15年に不安定狭心症にて当院循環器科入院時、左腎動脈起始部狭窄を指摘された。腹部大動脈瘤もあったため降圧療法を継続しつつ腎硬化症の疑いとして経過観察されていたが、次第に腎機能は悪化傾向となり、X-2年11月にうっ血性心不全にて入院加療を受けた。その際に末期腎不全に対して血液透析を導入され、その後はAクリニックで維持透析されていた。

X-3年の時点でABIが右下肢1.01、左下肢0.85と左下肢のみ低値であったが、安静時疼痛の訴えは無く経過観察されていた。X年10月20日、両側母趾に潰瘍形成を認めたため、同日当院血管外科を受診し、11月8日、閉塞性動脈硬化症に対する手術目的に当院血管外科に入院となった。11月9日、左腓骨動脈起始部に対して末梢血管形成術が施行された。11月11日、右前脛骨動脈・後脛骨動脈に対して末梢血管形成術を試みたが、通過困難であったため断念した。右下肢に関しては血行再建が困難であり、感染源、疼痛源を除去するためには下肢切断しか方法が無かったが、患者が保存的治療を希望したため、代替案としてレオカーナ（株式会社カネカメディックス：閉塞性動脈硬化症に対する全血吸着型血液浄化器）を導入する方針となり、11月22日に退院した。

11月29日にAクリニックに入院した後は、週3回血液透析、週2回レオカーナが行われ、週末は自宅退院となっていた。また、11月下旬より食事摂取量が低下したため、透析時に50%ブドウ糖液200 mLとアミノ酸製剤200 mLの持続投与を追加していた。透析とレオカーナを2週間施行し、疼痛は改善したも

のの、末梢チアノーゼは残存した。12月10日時点では、自宅内をゆっくりつたい歩き出来ていた。

12月17日、16時30分に普段通り血液透析を行い、週末だったため退院した。帰宅中は家人と会話できていた。帰宅後は、いつもの透析後と同じく、ぐったりして寝ていた。また、両下肢に力が入らない様子だった。21時頃、娘が様子を見に行くと、疲れている様子であったが会話可能であった。21時10分、家族の呼びかけに反応が無く、体動困難と意識障害のため、救急要請となった。

【入院時現症】

身長：155.4 cm　体重：34 kg　BMI：14.1
体温：36.0℃　脈拍：80 回/min　血圧：100/68 mmHg　呼吸数：8 回/min　SpO_2：86％（室内気）
頭頚部：眼瞼結膜 貧血なし。眼球強膜 黄染なし。頚部リンパ節 触知せず。
胸部：呼吸音清、減弱なし。心音整、心雑音なし。
腹部：平坦、軟。圧痛なし。蠕動音正常。
四肢：下腿浮腫なし。末梢冷感なし。
神経所見：意識：GCS 6点（E1V1M4）　瞳孔：4 mm/4 mm　対光反射：微弱/微弱

【検査所見】

＜血算＞ WBC 5.75×10^3/μL（Neut 81.7%、Lymp 9.4％、Mono 8.7 %、Eosi 0.0％、Baso 0.2％）、RBC 2.55×10^6/μL、Hb 9.1 g/dL、Ht 30.0 %、PLT 42×10^3/μL、
〈凝固〉PT（秒）20.6 sec、PT（%）28.5%、PT（INR）1.81、<PT（比）1.79>、APTT、APTT（秒）54.6 sec、APTT（P/C比）2.05、フィブリノゲン 177 mg/dL、Dダイマー3.9 μg/mL、
〈生化学〉総蛋白4.9 g/dL、アルブミン2.3 g/dL、総ビリルビン1.40 mg/dL、直接ビリルビン0.76 mg/dL、AST（GOT）41 U/L、ALT（GPT）11 U/L、ALP（IFCC）82 U/L、LD（IFCC）224 U/L、γ-GT（γ-GTP）38 U/L、コリンエステラーゼ124 U/L、CK（CPK）156 U/L、血清アミラーゼ240 U/L、尿素窒素17.8 mg/dL、尿酸3.1 mg/dL、クレアチニン3.26 mg/dL、eGFR11.1 mL/min/1.73m^2、Na139.2 mEq/L、K4.4 mEq/L、Cl103.4 mEq/L、Ca8.8 mg/dL、IP3.0 mg/dL、総コレステロール58 mg/dL、HDLコレステロール35 mg/dL、LDLコレステロール13 mg/dL、中性脂肪24 mg/dL、血糖36 mg/dL、HbA1c4.4％、BNP2054.7 pg/mL
CRP8.98 mg/dL

【入院後の経過】

患者は12月17日21時40分に当院救急外来に搬送された。簡易血糖測定で41 mg/dLと低血糖を認めたため、50%ブドウ糖液40 mLを静注した。血糖再検したところ、101 mg/dLと上昇を認め、開眼するも発語はなく、意識障害は持続した。23時30分に腹部エコーを施行したが、腹部大動脈瘤破裂などの特記すべき所見は認めなかった。また、頭部CT、胸腹部CT（図1）を施行したが、意識障害の原因となる所見は認めなかった。

意識状態の改善を認めなかったため、12月18日0時00分にICUへ緊急入院となった。その際、蘇生行為は健常時の本人も拒否があり、家族とも相談の上DNARの方針とした。入院後、血圧は70～80 mmHg台へ低下、心拍数は40 /min台であり、下顎呼吸であった。0時36分、血圧測定、頚動脈触知が不可能となった。呼吸停止しており、心電図波形はAsystoleとなったため、0時47分に死亡確認となった。

【病理所見】

剖検での摘出時、透析患者であるということもあり、肉眼的にも両腎は萎縮しており、重さは左50g、右55gであった（図2）。組織学的には慢性腎盂腎炎様変化を認めた（図3a,b）が、臨床的には尿路感染を疑う所見を認めなかった。小動脈の閉塞と再疎通が目立ち、糸球体の硬化性変化は散見されるが、形態的に保存されているものも多かった（図3c,d）。左前腕にシャントを認めたが、シャント瘤やシャント感染疑う所見は認めなかった。

腹部大動脈瘤に関しては、腎動脈分岐より下部に最大径60x60 mm、長さ80 mmの嚢状動脈瘤を認め、末梢側も再度拡張してひょうたん型であった（図4a）。両側総腸骨動脈に内膜肥厚を伴う動脈硬化所見を認めた（図4b）。両側母趾に陥入爪を契機とする難治性潰瘍を認めた（図4c）。

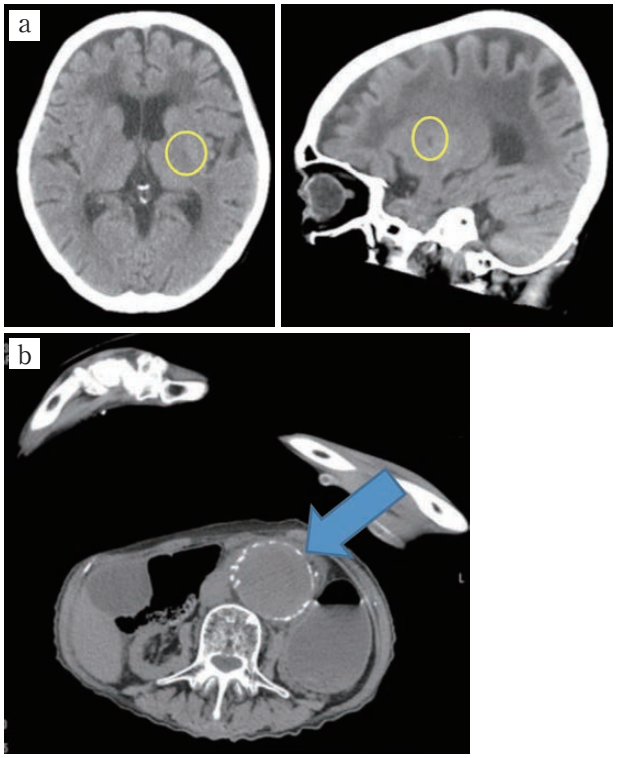


図 1　救急外来受診時の当院での各種画像所見
a 12/17 撮影　頭部単純 CT
　左被殻に陳旧性脳梗塞を疑う所見を認める。
b 12/17 撮影　胸腹部単純 CT
　最大径 60 × 60mm 程の腹部大動脈瘤を認める。

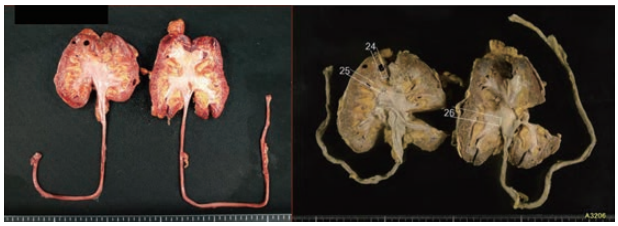


図 2　病理解剖　肉眼的所見
透析腎。両腎萎縮しており、重さは左 50g、右 55g。

心臓の重さ 360 g、やや大きめで心拡大を疑う所見であった。左室壁は 20 mm と肥大していた。冠動脈は 3 枝ともステント留置されており肉眼的に右冠動脈入口部は硬化が目立った。

脾臓の重さは 70 g であった。表層付近の慢性動脈硬化性変化と、帯状の陳旧性被膜下出血や被膜の線維化を伴い、小動脈にコレステリン塞栓を多数認めた。

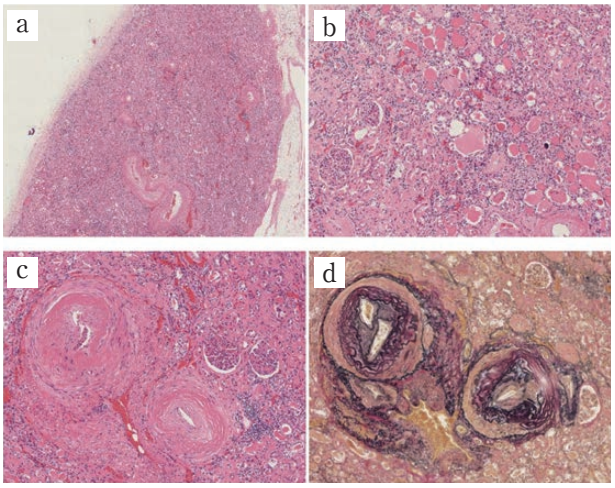


図 3　腎臓の組織学的所見
a, b　慢性腎盂腎炎様の変化を認める。
c, d　小動脈の閉塞と再疎通が目立つ。糸球体の硬化性変化は散見されるが、形態的に保存されているものも多い。

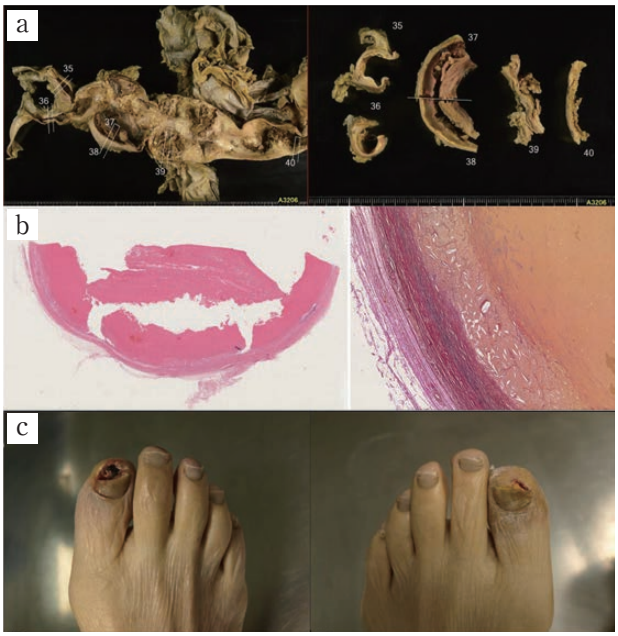


図 4　閉塞性動脈硬化症に関連した肉眼所見
a 総腸骨動脈の粥状硬化による動脈硬化性変化を認める。
b 両側総腸骨動脈に内膜肥厚を伴う動脈硬化所見があった。血管内にコレステリン沈着を認める。
c 両側母趾に陥入爪を契機とする難治性潰瘍を認める。

今回は家族の希望もあり、開頭を施行した。大脳の重さは 1095 g であった（図 5a）。肉眼所見におい

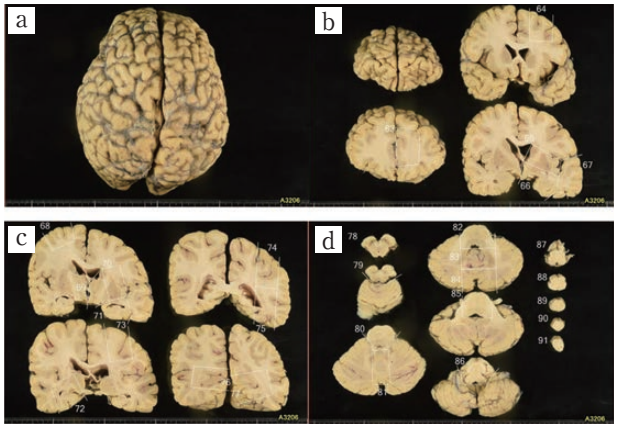


図5 大脳の肉眼的所見
a 真上から見た脳表面像。大脳の重量は1095gであった。
b, c, d　冠状断像。明らかな出血・梗塞所見は認めない。

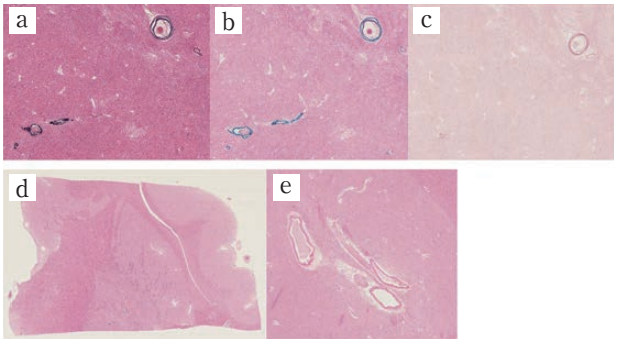


図6 大脳の組織学的所見
a, b, c 淡蒼球外節および内節の小動脈壁内（中膜）に黒色の沈着が目立つ。Berlin青染色陽性（b）だがKossa染色は陰性（c）で、カルシウムよりも鉄沈着が優位な偽石灰沈着。虚血を示唆する所見や脳実質の石灰化はない。
d 左被殻に粗大な出血・梗塞所見は認めない（Berlin青染色）。
e 被殻の血管には鉄沈着は認めない(Berlin青染色)。

て、明らかな出血・梗塞所見は認めなかった（図5b-d）。淡蒼球外節および内節の小動脈壁内（中膜）において、ベルリン青染色陽性かつKossa染色陰性をしめす、カルシウムよりも鉄沈着が優位な偽石灰沈着が認められた（図6a-c）。肺内気管支軟骨の石灰化も認められたことから、背景に加齢および腎不全に伴うミネラル代謝異常があったと考える。脳実質には虚血を示唆する所見や石灰化は認めなかった。来院時CTでは左被殻の陳旧性梗塞を疑う小陰影を指摘されているが、標本では明らかな出血・梗塞所見は認めなかった（図6d-e）。

41歳時子宮筋腫、49歳時卵巣嚢腫で開腹手術歴（膀胱穿孔や小腸穿孔があったため再手術を繰り返したとのこと）があるが、腹腔内は肝臓や脾臓周囲も含めて癒着が目立ち、とくに小腸とS状結腸が膀胱上部で腹壁と強固に癒着していた。

【考察】

本症例は、末期腎不全と閉塞性動脈硬化症の患者が、透析療法後に意識障害をきたした一例である。病理診断では、死因の同定はできなかった。末梢動脈疾患は上肢閉塞性動脈疾患（Upper Extremity Artery Disease: UEAD）と下肢閉塞性動脈疾患（従来の閉塞性動脈硬化症 Lower Extremity Artery Disease: LEAD）の二つに分類され、特にLEADに関しては、虚血による安静時痛や下肢潰瘍が、少なくとも2週間以上持続したものを、包括的高度慢性下肢虚血（Chronic Limb-Threatening Ischemia: CLTI）と呼ぶ[1,2]。我が国の血行再建を要するLEAD患者では、半数以上が透析患者であり、末期腎不全患者における血行再建施行後の1年半以内の死亡率は約35%であり、その死因としては心血管イベントが一番多い。また、CLTIの死亡原因としては、感染症が最も多い[3,4]。

本症例は、2年前よりABIの低下を認めており、潰瘍形成の時期は不明であるが、下肢潰瘍が2週間以上持続していたと考えられるため、CLTIの状態であったと考えられる。本症例の死因としては、臨床的には、末期腎不全と包括的高度慢性下肢虚血の合併、食思不振を背景に、細動脈硬化や血管内皮障害に伴う微小循環の破綻や両側母趾内側潰瘍感染等の感染症、または尿毒症等に伴う低栄養状態が複合的に組み合わさり、低血糖や循環障害が生じた結果、意識障害を来たし死亡に至ったと考えられた。

意識障害の発端については低血糖（来院時41 mg/dL）の関与も疑われるが、透析管理が自宅帰宅後の血糖値にどの程度影響を及ぼしたか確認することは困難であった。

また今回入院後に血糖補正を行った後も意識障害が遷延した理由については、救急隊接触時、収縮期血圧が115 mmHgであったが、来院後は100 mmHgを下回り、ICU入室時には70-80 mmHg程度であったという記録からも、循環動態の破綻による影響が第一に考えられた。原因については判然としない点も多いが、循環障害が直接の死因と考えられた。

【総括】

末期腎不全と閉塞性動脈硬化症の患者が、透析療法後に意識障害をきたした一例を経験した。

【文献】

1) Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease. The American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Circulation. 2006; 113: e463-e654.
2) Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. Editor's Choice-2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Disease, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2018; 55: 305-368.
3) Ishioka K, Ohtake T, Moriya T, et al. High prevalence of peripheral arterial disease (PAD) in incident hemodialysis patients: screening by ankle-brachial index (ABI) and skin perfusion pressure (SPP) measurement. Ren Replace Ther. 2018;4:27.
4) Okamoto K, Oka M, Maesato M, et al. Peripheral arterial occlusive disease is more prevalent in patients with hemodialysis: Comparison with the findings of multidetector-row computed tomography. Am J kidney Dis. 2006; 48: 269-276.

C P C

診断に苦慮した肺多形癌の一例

臨床研修管理室　2023年度臨床研修医　　橋本 直毅

CPC 開催日　　2023年8月30日
当該診療科　　呼吸器内科
臨床指導医　　丹羽 充
病理指導医　　森 弘樹

症例：94歳　性別：男性
職業：縫製業
臨床診断：肺炎
臨床所見
【主訴】自覚症状なし
【既往歴】慢性閉塞性肺疾、慢性呼吸不全、慢性心不全、糖尿病、高脂血症、高血圧
【服薬歴】フォシーガ5 mg 1錠、ロスバスタチン2.5 mg 1錠、アムロジピン5 mg 1錠、トラセミド4 mg 1錠、トルバプタン7.5 mg 0.5錠、スピロノラクトン25 mg 2錠
【家族歴】甥：骨肉腫、孫：糖尿病
【生活歴】
ADL：自立
アレルギー：なし
喫煙：20本/日を40年間
飲酒：2合/日

【現病歴】

X年Y-1月下旬、近医の定期血液検査にて白血球増多と高CRP血症を指摘され、肺炎疑いでレボフロキサシンの内服を開始した。

X年Y月Z-4日、SpO_2低下、白血球増多、CRP高値の更なる悪化がありガレノキサシンの内服に変更した。

X年Y月Z日、精査目的に当院総合内科受診。肺炎・胸膜炎疑いで呼吸器内科に入院となった。

【入院時現症】

身長152 cm、体重32.8 kg 、BMI 14.20、
意識清明、体温36.8 ℃、呼吸数18 /min、脈拍61 bpm、血圧123/71 mmHg、SpO_2 95%(室内気)
明らかな肺雑音なし、左呼吸音低下
下腿浮腫なし。

【検査所見】

入院時の血液検査では、WBC $29.58\times10^3/\mu$L、Hb 14.2 g/dL、Plt $745\times10^3/\mu$Lと著明な白血球および血小板の上昇が見られた。CRP 14.35 mg/dLと異常高値を認めたがその他生化学項目では、異常は見られなかった。BNP 19.8 pg/mLと高値であった。腫瘍マーカーはCEA 9.1 ng/mL、SCC 3.5 ng/mL、NSE 17.6 ng/mL、ProGRP 95.0 ng/mL、CYFRA 3.9 ng/mL、G-CSF 267 pg/mL と複数項目で高値であった。

胸水所見では、総蛋白4.7 g/dL、LD 172 U/Lと滲出性胸水の所見で、CEA 2.9 ng/mL、CA125 1636 ng/mLであったが、胸水細胞診で悪性細胞は検出されなかった。

胸水培養では微生物は培養されず、喀痰培養ではCandida albicansが検出された。

喀痰細胞診では、異型扁平上皮細胞が観察されたが、疑陽性と判断された。

入院時胸部レントゲンでは左下肺野を中心に強い浸潤影がみられ、胸水貯留も認めた（図1）。

入院時CTでは、肺野は気腫性変化が強く、左下葉は無気肺であり胸水貯留を認めた。縦隔や肺門部リ

ンパ節腫脹は認められなかった（図2a,b,c）。

【入院後の経過】

肺癌も鑑別にあがったが、細菌性肺炎と細菌性胸膜炎を主病態と考えてアンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム（ABPC/SBT）3.0g×2回/日で加療を開始した。嚥下造影検査では、とろみ水で口頭侵入があり、飲水はゼリー食とした。

第4病日目に白血球増多が継続し、症状悪化しているためメロペネム水和物（MEPM）1.0g×2回/日に変更した。

第8病日目に胸水が貯留傾向だったため胸腔ドレーン挿入したが、呼吸状態の改善は認められなかった。

図1　胸部レントゲン
左肺の葉間胸膜と左下葉に浸潤影がみられる。左肺のCP-angleはdullで胸水の貯留が疑われた。

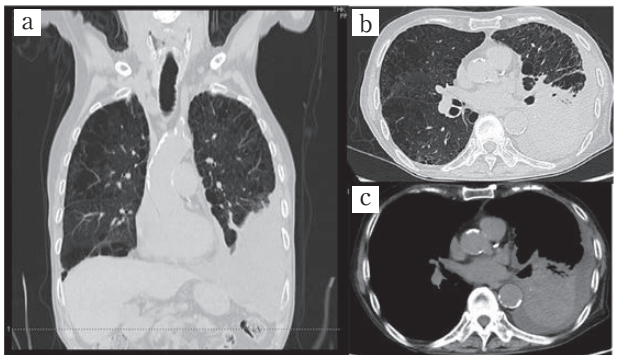


図2　胸部CT
a：肺野は気腫性変化があるが、気胸は認められなかった。左下葉は無気肺である。
b,c：左下葉に充実性の内部病変と胸水の貯留がみられる。

第15病日目に白血球増多に関して血液内科にコンサルトを行ったが、FISH法によるBCR-ABLは検出されず慢性骨髄性白血病は否定的であった。

第21病日目に施行された喀痰細胞診は異型扁平上皮細胞が検出されたが、疑陽性の判断だった。白血球とCRPは減少せず、抗生剤治療の反応性も乏しかったためメロペネム水和物（MEPM）は終了した。

第23病日目に喀痰細胞診を再検査するも悪性所見はなかった。

第24病日目に再度炎症反応が上昇した為メロペネム水和物（MEPM）1.0g×2回/日で再開したが、10日間継続しても奏功しないため、ラスクフロキサシン塩酸塩（LSFX）75mg 1T1xに変更した。

第45病日目に全身状態悪化傾向であり、症状緩和の方針とした。

第48病日目に徐々に心拍数が低下し、死亡確認となった。

【病理所見】

著明なるいそうを認めた。左肺は下葉を中心に胸壁と高度に癒着していた。左胸腔から黄色透明の胸水280ml、右胸腔から淡血性の胸水160mlが採取された。

左下葉では、高度壊死を伴う90 mm×70 mm大の腫瘍性病変が確認された（図3a,b）。HE染色上、紡錘形細胞や多核細胞を主体とする腫瘍性病変で、扁平上皮癌を含んでおり多形癌と診断された（図3c,d）。左肺が原発巣であり、右肺・両側副腎・上行結腸壁内・骨髄に転移が確認された。それに加え、左肺門リンパ節転移や両側胸膜播種も確認された。

骨髄は赤色髄で中等度過形成であったが、明らかな造血腫瘍性病変は指摘できず臨床経過と合わせても慢性骨髄性白血病は否定的であった。

【考察】

肺多形癌は、「肉腫様あるいは肉腫成分を含む癌のうち、紡錘細胞あるいは巨細胞を含む扁平上皮癌、腺癌、未分化非小細胞癌、あるいは紡錘細胞と巨細胞のみからなる癌で、紡錘細胞、巨細胞の成分は腫瘍全体の10%以上を占める」と定義されている[1)]。多形癌は腫瘍内肉腫成分と上皮性腫瘍成分の存在

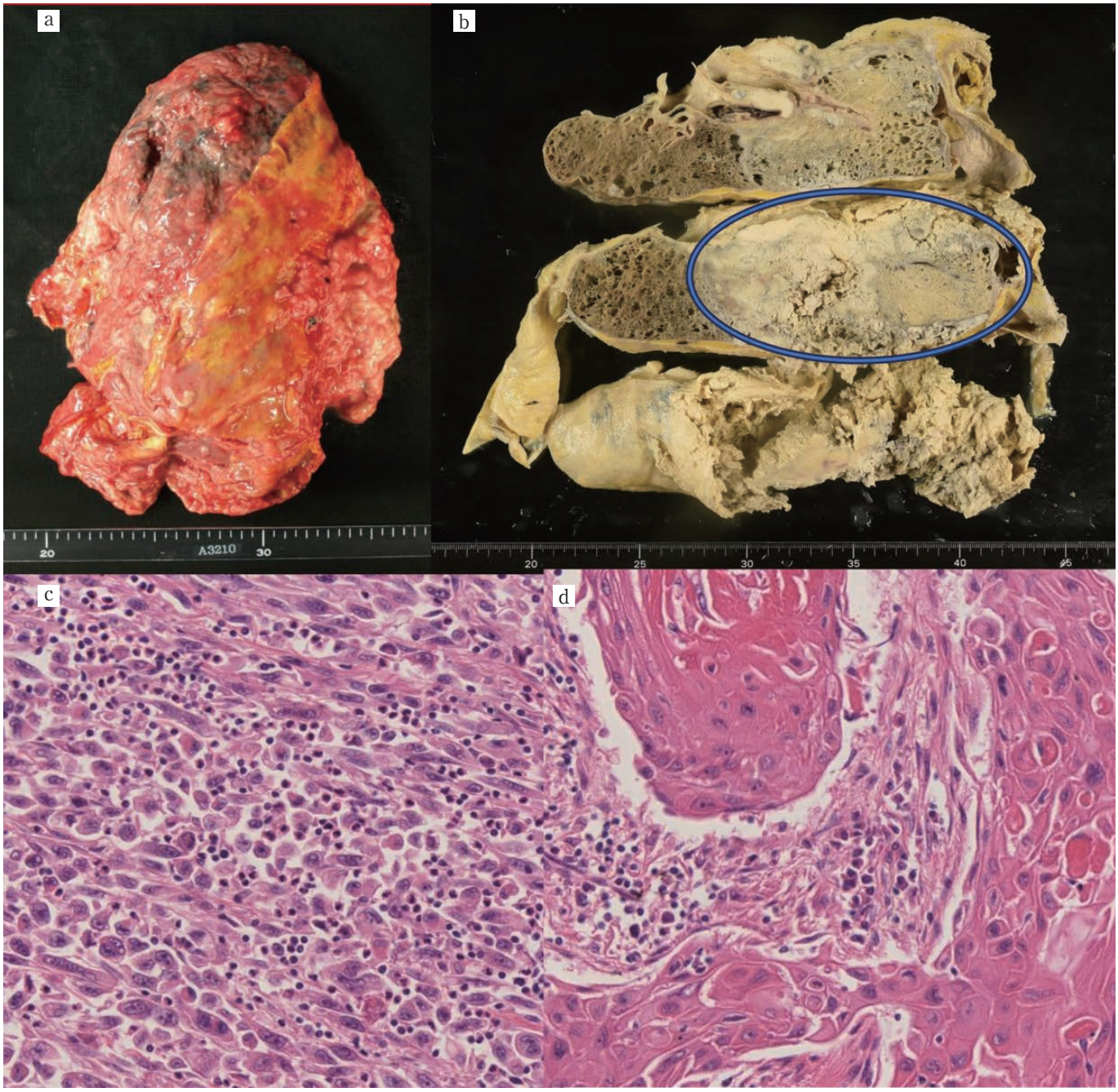


図3　病理解剖所見

a：肉眼所見　左肺　胸壁と高度に癒着している。

b：肉眼所見　左肺　高度壊死を伴う腫瘍性病変

c：HE 染色　左肺　紡錘細胞と多核細胞を認める。

d：HE 染色　左肺　紡錘形や多核細胞が主体で、扁平上皮癌成分を含む。

証明が必要で診断が難しく、大細胞癌や腺癌と誤診されやすい。多形癌の頻度は全肺悪性腫瘍の約 0.1-0.3％で稀な腫瘍である[2)]。肺多形癌は悪性度が高く平均生存期間 23 ヶ月で、胸膜や胸壁に直接浸潤しやすい[3,4)]。本症例は、症状出現してから死亡まで約2ヶ月で非常に進行が急速であった。また病理所見からは胸壁への直接浸潤や多臓器への転移が確認されており、報告されている特徴と一致していた。

肺多形癌は外科的な切除検体から確定診断され、今のところ確立された化学療法はなく、外科的な切除が望ましいとされている。

喀痰細胞診は、肺野の中心に病変部がある場合は感度が71%であるのに対して、病変部が末梢ある場合は喀痰細胞診の感度は49%まで低下するという報告[5]がある。本症例では病変部が末梢にあったことに加えて、無気肺の状態で喀痰が出しづらかったので偽陰性になったと考えられる。

G-CSF産生肺癌の定義として、1.原因のない成熟好中球を主体とした著明な白血球増多、2.血清中G-CSF値の高値、3.腫瘍切除や治療による白血球数およびG-CSF値の減少、4.腫瘍内におけるG-CSF産生の証明、の4項目が提唱された。1、2は本症例では満たしていたが、3、4は確認できなかった。G-CSF産生腫瘍は進行期に高サイトカイン状態になりうるので、今回の症例がG-CSF産生型肺多形癌であっても矛盾はしない。

以上をまとめると、本症例は慢性閉塞性肺疾患による低栄養状態を背景とする肺多形癌による癌死が主病態と考えられる。

【総括】

診断に苦慮した肺多形癌の症例を経験した。感染症、血液疾患、悪性腫瘍を鑑別に治療を継続してきたが、高炎症反応の原因は判明しないまま死亡した。多形癌の特徴と臨床所見は合致しており、悪性度が高く浸潤能の高い腫瘍であり急性の経過を辿った。悪性腫瘍は高炎症反応をきたし得る鑑別疾患のうちの1つであるということを再認識した。

【文献】

1）日本肺癌学会編．臨床・病理肺癌取扱い規約．改訂第8版．東京：金原出版；2017. 105-106
2）Chang YL, Lee YC, Shih JY, et, al. Pulmonary pleo- morphic（spindle）cell carcinoma : peculiar clinicopa-thologic manifestations different from ordinary non- small cell carcinoma. Lung Cancer 2001; 34:91-97.
3）Fishback NF, Travis WD, Moran CA, et al. Plemorphic（spindle/giant cell）carcinoma of the lung. A clinicopathologic correlation of 78 cases. Cancer. 1994; 73:2936-2945.
4）Kim TH, Kim SJ, Ryu YH, et al. Plemorphic carcinoma of lung: comparison of CT features and pathologic findings. Radiology. 2004; 232:554-559.
5）Schreiber G, McCrory DC.Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. Chest 2003; 123:115S-128S.
6）浅野茂隆．GM-CSF産生腫瘍最新医学．1983; 38:1290-1295.

「浜松医療センター　学術誌」

《 発行目的 》

1）全職員を対象として、学術的あるいは業務上の活動の発表の場を提供し、記録誌として残す。
2）全職員に学術的あるいは業務上の活動を広報し、併せて浜松市医師会をはじめ、近隣の医療関係者にも配布し、病診連携を強める一助とする。

「浜松医療センター学術誌」投稿規定

本誌は年１回発行予定である。

1　投稿資格

1）筆頭投稿者は浜松医療センター（以下、当院）職員とする。
2）編集委員会が適当かつ必要と認める場合は、当院職員以外の筆頭投稿者を掲載することができる。

2　投稿の種類と内容

1）投稿原稿は当院の進歩、発展に寄与するもので、過去に他誌に未発表のものか、現在も他誌に掲載が予定されていないものに限る。
2）本誌は原則として、特別寄稿、総説、原著、症例報告、短報、臨床研究、活動報告、資料、CPC、講演会記録等を掲載する。

3　著述形式

原稿は、MS Word を用いて作成する。フォントは MS 明朝体（サイズ１０.５ポイント）を使用する。英数字は Century　または Times New Roman　を使用する。原稿の提出は電子媒体（メールでの送信も可）とし、所属と著者名、表題が分かるように明記する。

図（写真も含む)･表は、MS PowerPoint 形式（表は Word、Excel 可）とし、用いる書体は MS 明朝体（サイズ 10.5 ポイント）に統一する。(図のフォントは Arial 可)

すべてまとめてメールアドレス gakujyutu@hmedc.or.jp へデータを添付し提出する。

1）著述は、和文または英文とする。
2）和文原稿は横書き、現代かなづかいで記述し、日本語化した外国語はカタカナ表記とする。
人名などは日本語、英語以外はカタカナ表記とする。英文原稿は半角文字を使用する。
3）論文の様式は、表題、所属、著者名、要旨、キーワード、本文（緒言、対象と方法、結果、考察、結語、謝辞、利益相反 COI、学会発表等講演日時場所等)、文献、図説（図・表のタイトルと説明文）の順に記述する。
4）表題はなるべく簡潔な表現とする。
5）度量衡の単位は、原則 SI 単位とするが、必要に応じ慣用単位の利用も認める。
例：FBS 空腹時血糖　110 mg/dL 慣用単位、6.1 mmol/L SI 単位
数字と単位の間には必ず半角スペースを入れること（℃、％を除く）
6）文中にしばしば繰り返される語は略語を用いてよいが、初出の時は完全な用語を用い、(　)内に略語を示す。
7）薬品等の記載法は原則一般名とする。多出の場合、略語は可とするが、文中にその旨を記す。
商品名は登録商標名の後に社名を括弧書きして、表記する。®は記載しない。
8）菌名（イタリック体)、病名、薬剤名は省略せず記載する。

4　原稿の長さ

原稿の長さは投稿論文形式に定める。原稿の長さとは総字数のことで、総字数とは本文（緒言、対象と方法、結果、結語、謝辞、利益相反 COI、学会発表等講演日時場所等）と図・表（各１個 400 字換算として総字数から減じて本文の長さを決定する、CPC では換算しない）の合計のことであり、表題、所属、著者名、

要旨、キーワード、文献、図説は総字数に含めない。

5　文献

1）文献は本文中に引用した順に、1)、2，3)、4 ～ 6）…と番号を付け本文末尾に引用順に記載する。番号は上付けとする。

2）学会発表抄録の引用は不可。

3）文献の記載形式は下記の通りとする。

ア）雑誌の場合 雑誌名は略名を記載する。PubMed や医中誌の雑誌略名に準ずる。

番号）著者名（3 名まで記載）, 他 . 標題 . 掲載誌名 . 発行年 ; 巻 : 引用頁 (最初の頁 – 最後の頁）.

例 1）山本尚人 , 海野 直樹 , 犬塚 和徳 , 他 . 有症状肺動脈血栓塞栓症の傾向と特徴―その予防と対策のために―静脈学 . 2018;29:33-40.

例 2）Iwase T, Morita D, Takemoto G, et al. Peri-prosthetic bone remodeling and change in bone mineral density in the femur after cemented polished tapered stem implantation. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2019;29:1061-1067.

イ）書籍の場合

番号）著者名（3 名まで記載), 他 . 引用部分の標題．分担執筆書籍の場合編（監修）者名（3 名まで記載それ以上は他）編：書名．版数，発行地，発行社名，発行年（西暦), 引用頁（最初の頁 – 最後の頁）.

例 3：単著）矢野邦夫 , HIV 曝露．手術医療の感染対策がわかる本すべての業務をまるごとコーディネート . 第 1 版，ヴァンメディカル，東京，2018，128-129.

例 4：共著）蔦島桂子 , 内藤慶子 , 口腔ケアに必要なもの．金子明寛 , 富野康日己 , 青木洋介 , 他編：歯科におけるくすりの使い方．第 1 版，東京，デンタルダイヤモンド社 , 2018，332-335.

ウ）電子文献の場合

番号）著者名（3 名まで記載）, 他 . 標題．発行年 ; 巻 : 引用頁．DOI

例 5：Takatori H, Makita S, Ito T, et al. Regulatory Mechanisms of IL-33-ST2-Mediated Allergic Inflammation. Front Immunol. 2018;9:2004.
DOI: 10.3389/fimmu.2018.02004

エ）ガイドライン

記載の原則として、ガイドライン作成委員会名と学会名を併記する。ガイドライン名とその版、出版社、発行場所、発行年月日、引用部分の表題、引用頁（最初の頁 - 最後の頁）等を可能な範囲で明確に記載する。インターネット上の資料引用の場合、https:// 削除して記載する。

以下に具体的な例を提示する。

・雑誌の場合

番号）ガイドライン作成委員会名（学会名等）. ガイドライン名 . 版．雑誌名，発行年；巻：引用頁（最初の頁 – 最後の頁）.

例 6）循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2006 ～ 2007 年度合同研究班報告）. 心房細動治療（薬物）ガイドライン . 2008 年改訂版 . Circ J. 2008；72（Supple Ⅳ）：1581-1638.

・書籍の場合

番号）ガイドライン作成委員会名（学会名）. 引用項目名 ; ガイドライン名 . 版．出版社, 版, 発行地, 発行年 ; 引用頁（最初の頁 – 最後の頁）.

例 7）骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会（日本骨粗鬆症学会，日本骨代謝学会，骨粗鬆症財団）. B 骨粗鬆症の疫学 ; 骨粗しょう症の予防と治療ガイドライン．2015 年版．ライフサイエンス出版，第 1 版，東京，2016；4-5.

・インターネット上資料の場合

インターネット上の資料引用の場合、https:// 削除して記載する。

番号）ガイドライン作成委員会名（学会名）. 引用表題名：ガイドライン名 . 版. 発行年 . 引用頁（最初の頁 - 最後の頁）.

URL

参照年月日

例 8）日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会（日本高血圧学会）：CQ1　成人本態性高血圧患者において、家庭血圧を指標とした降圧治療は、診察室血圧を指標とした治療に比べ、推奨できるか：高血圧治療ガイドライン .2019.30-33.

www.jpnsh.jp/data/jsh2019/JSH2019_noprint.pdf

Accessed　2022-11-12

オ）インターネット上の資料

インターネット上の資料引用の場合、https:// 削除して記載する。

番号）著者：表題 作成年月日

URL

参照年月日

例 9）総務省統計局：令和 2 年国勢調査人口等基本集計結果

www.stat.go.jp/data/kokusei/2020/kekka.html

Accessed　2022-11-12

例 10）厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課：キイトルーダの使用上の注意の改定について平成 29 年 4 月 www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000163376.pdf

Accessed　2022-11-12

例 11）MSD 株式会社キイトルーダ適正使用委員会：キイトルーダ適正使用ガイド 2022 年 9 月作成

www.msdconnect.jp/wp-content/uploads/sites/5/2022/09/properuse_guide_keytruda.pdf

Accessed　2022-11-12

6　図（写真・X 線写真、ECG、EEG 等も含む）・表

1）図・表は、MS PowerPoint 形式で、A4 縦で、一枚ずつ図 1・表 1 等の名前を付けた個別のファイルとし、電子媒体で提出する。

2）各々の図・表および図説（図・表の説明文）に、印刷時のカラー・白黒指定および大きさ指定を記載する。

3）各々の図・表に一連の番号を付け、本文中に　(図 1)　等　記載し、さらに本文欄外に挿入されるべき位置を明記する。

4）図は下に標題を付け、説明文は簡潔にし、本文の後ろに、別紙として図説（図・表の説明文、図写真の番号・表題・説明文を順に記載）を作成する。

5）表は上に標題を付け、説明文は簡潔にし、本文の後ろに、別紙として図説（表の番号・表題・説明文を順に記載）を作成する。表は原則として白黒で作成し、枠を塗りつぶさない。

6）図・表に用いる書体は MS 明朝体（サイズ 10.5 ポイント）に統一する。

7　査読・校正

1）原稿は査読され、編集方針に従って加筆、削除、修正などを求める場合がある。

2）印刷校正は著者校正を原則とする。

8　その他

1）原稿の採否ならびに掲載順序は編集委員会により決定する。

2）記載された論文等の著作権は、当院に帰属する。
3）個人情報の取り扱いは、浜松市医療公社個人情報保護規定に準ずる。
4）症例報告においては、原則として患者または保護者等の承諾を得ていることを記載する。匿名加工情報のみを取り扱う場合にはこの限りではない。
5）10 例以上の症例を対象とした原稿、9 例以下でも有効性、安全性の評価を行うなど研究性の高い原稿は、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（令和 3 年 3 月 23 日文部科学省、厚生労働省告示）に従い当院医療倫理委員会の審査を受け、承認番号を記載する。
6）CPC 以外のすべての論文投稿時には、COI の有無について、文献の前に以下の記載例にならって記載し開示する。

COI 状態がない場合の例）本論文に関して開示すべき利益相反状態はない。
COI 状態がある場合の例）本論文に関して開示すべき利益相反状態あり。

参考
厚生労働省　研究に関する指針について
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.html
個人情報保護委員会　個人情報保護法等
https://www.ppc.go.jp/personalinfo/

投稿論文形式

1）特別寄稿（ Special articles ）

定義；編集委員会からの依頼原稿

要旨・図・表を含めて全文字数８,０００字以内、図・表は１つにつき４００字として数え、5 個以内

表題

所属・著者名

要旨（ 300 字以内）

キーワード（索引用語（最初の語の最初の英文字は大文字）は 5 語以内（和文又は英文））

本文

【はじめに】

【対象と方法】

【結果】

【考察】

【結語】

謝辞

学会発表等講演日時場所

利益相反

【文献】文献数は３０以内

図説

2） 総説（ Review article ）

定義；ある課題に関する網羅的な解説（文献）と議論

図・表を含めて全文字数１２,０００字以内、図・表は１つにつき４００字として数え、１０個以内

表題

所属・著者名

要旨（３００字以内）

キーワード（索引用語（最初の語の最初の英文字は大文字）は 5 語以内（和文又は英文））

本文

【はじめに】

【対象と方法】

【結果】

【考察】

【結語】

謝辞

学会発表等講演日時場所

利益相反

【文献】文献数は３０以内

図説

3）原著（ Original article ）

定義；これまでになされていない実験、観察に基づくオリジナリティのある成果と深い考察に基づく論文

図・表を含めて全文字数８,０００字以内、図・表は１つにつき４００字として数え、5 個以内

表題
所属・著者名
要旨（３００字以内）
キーワード（索引用語（最初の語の最初の英文字は大文字）は５語以内（和文又は英文））
本文
【はじめに】
【対象と方法】
【結果】
【考察】
【結語】
謝辞
学会発表等講演日時場所
利益相反
【文献】文献数は３０以内
図説

4）症例報告（Case report）
定義；貴重な症例や臨床的な経験の報告
図・表を含めて全文字数８,０００字以内、図・表・写真は１つにつき４００字として数え、５個以内
表題
所属・著者名
要旨（３００字以内）
キーワード（索引用語（最初の語の最初の英文字は大文字）は５語以内（和文又は英文））
本文
【はじめに】
【症例】
患者：　　歳　性別
【主訴】
【既往歴】
【服薬歴】
【家族歴】
【生活歴】
アレルギー：
喫煙：
飲酒：
【現病歴】
【入院時現症】
【検査所見】
【入院後の経過】
【病理所見】
【考察】
【結語】

謝辞

学会発表等講演日時場所

利益相反

【文献】文献数は２０以内

図説

5）短報（ Short report ）

定義；情報価値の高い研究報告と小論文

図・表を含めて全文字数４,０００字以内、図・表は１つにつき４００字として数え、2 個以内

表題

所属・著者名

要旨（３００字以内）

キーワード（索引用語（最初の語の最初の英文字は大文字）は 5 語以内（和文又は英文））

本文

【はじめに】

【対象と方法】

【結果】

【考察】

【結語】

謝辞

学会発表等講演日時場所

利益相反

【文献】文献数は１０以内

図説

6）臨床研究（ Clinical research ）

定義；臨床症例に基づくオリジナリティのある研究と考察に基づく論文、

図・表を含めて全文字数６,０００字以内、図・表は１つにつき４００字として数え、3 個以内

表題

所属・著者名

要旨（３００字以内）

キーワード（索引用語（最初の語の最初の英文字は大文字）は 5 語以内（和文又は英文））

本文

【はじめに】

【対象と方法】

【結果】

【考察】

【結語】

謝辞

学会発表等講演日時場所

利益相反

【文献】文献数は１０以内

図説

7）活動報告（ Field activities ）

定義；院内のフィールド実践活動・保険活動等の価値のある報告

図・表を含めて全文字数６,０００字以内、図・表は１つにつき４００字として数え、5 個以内

表題

所属・著者名

要旨（３００字以内）

キーワード（索引用語（最初の語の最初の英文字は大文字）は 5 語以内（和文又は英文））

本文

【はじめに】

【対象と方法】

【結果】

【考察】

【結語】

謝辞

学会発表等講演日時場所

利益相反

【文献】文献数は１０以内

図説

8）資料（ Report and Information ）

定義；院内外の諸活動に関する有用な資料

図・表を含めて全文字数４,０００字以内、図・表は１つにつき４００字として数え、5 個以内

表題

所属・著者名

要旨（３００字以内）

キーワード（索引用語（最初の語の最初の英文字は大文字）は 5 語以内（和文又は英文））

本文

【はじめに】

【対象と方法】

【結果】

【考察】

【結語】

謝辞

学会発表等講演日時場所

利益相反

【文献】文献数は１０以内

図説

9）ＣＰＣ

定義；臨床病理検討会要約

全文字数８,０００字以内、図・表は１つにつき４００字として数え、5 個以内

表題

臨床研修管理室　年度臨床研修医　担当研修医名

ＣＰＣ 開催日：　年　月　日
当該診療科名：
臨床指導医：　氏名
病理指導医：　氏名
本文
　症例：　　歳　性別：
　職業：
　臨床診断：（主病名および合併症）
　臨床所見
　【主訴】
　【既往歴】
　【服薬歴】
　【家族歴】
　【生活歴】
　アレルギー：
　喫煙：
　飲酒：
　【現病歴】
　【入院時現症】
　【検査所見】
　【入院後の経過】
　死亡時点での臨床上の疑問点・問題点
　【病理所見】
　肉眼的所見
　組織学的所見
　最終病理解剖診断
　【考察】
　臨床上の疑問点に対する考察
　【総括】
　【文献】　文献数は２０以内
　図説

10）講演会記録（ Lecture records ）
定義；原則として院内で行われた講演会の内容の記録
図・表を含めて全文字数６０００字以内、図・表は１つにつき４００字として数え、5 個以内
　表題
　所属・著者名
　要旨（３００字以内）
　キーワード（索引用語（最初の語の最初の英文字は大文字）は 5 語以内（和文又は英文）
　本文
　　【はじめに】
　　【講演会の内容】

謝辞

講演会名・開催日・開催場所

利益相反

【文献】文献数は１０以内

図説

～ 編 集 後 記 ～

今年度も、多くの当院職員の皆様のご協力のもと、無事に当院学術誌の発刊を迎えることができましたことにこの場を借りて深く感謝申し上げます。

本学術誌は今回で第17巻目の発刊となりますが、例年と同程度の20編もの論文を職員の皆様より投稿いただき誠にありがとうございました。また、今年度で退官される中山禎司先生には、当院における永年のご活動を「お水商売35年」として特別寄稿にまとめていただきました。

今年度は当院が開設50周年を迎えたという節目の年であり、また、この2024年1月には新病棟（A棟）が開院したこともあり、本号がまさに当院の歴史に残る記念すべきものとなりましたことに私自身も感無量でございます。

さて、2023年5月8日以降、新型コロナ感染症の位置づけが「5類感染症」とされ、従来のような移動が可能となりました。昨年までのようなオンライン会議や学会、講演会も、ハイブリッド形式から会食を伴う集合形式へと徐々に移行され、霧に閉ざされたような日々から温かな光のもとへ漸く抜け出せたことに安堵された方も多いのではないでしょうか。まだまだ、新型コロナだけでなくインフルエンザなどの感染症の流行が日々続いておりますが、今後の3号館の改修後の新オープンに向けて、当院がますます魅力的で市民に愛される医療機関となるよう職員一同前を向いて前進していきましょう。

尚、恒例とはなりますが、本誌（英語誌名:The Journal of Hamamatsu Medical Center）は査読付き学術論文雑誌として医中誌でも検索されるジャーナルであり、掲載論文は投稿著者の学術業績として評価されうるものです。定期的に学術誌委員会にて投稿規定を審議し改訂を重ねておりますが、今後も編集委員長として、職員の皆様が一層投稿しやすく、また、学術論文としての質を維持するよう、努力していく所存でございます。

最後に、当方が編集委員長として学術誌編集に携わり本号にて6回目となりますが、今回も発刊まで学術誌委員会の委員や査読者の皆様には大変お世話になりました。この場を借りて深く感謝申し上げます。

2024年2月末日　編集委員長　髙 取　宏 昌

浜松医療センター学術誌査読者一覧

緒方　　勤（院長補佐、小児科）
岩瀬　敏樹（副院長、整形外科）
髙取　宏昌（膠原病･リウマチ内科）
影山　富士人（肝臓内科）
宮本　　健（小児科）
田村　浩章（消化器外科）
伊藤　充子（脳神経内科）
荒井　真木（耳鼻いんこう科）
辻　　孝之（腎臓内科、人工透析内科）
新井　淳司（循環器内科）
森　　弘樹（病理診断科）
長山　浩士（内分泌･代謝内科）
武田　明日美（腎臓内科、人工透析内科）
宮﨑　真一郎（緩和医療科、消化器外科）
笠原　真弓（看護部）
小野田　弓恵（看護部）
藤下　典子（看護部）
山口　幸子（看護部）
神谷　智子（看護部）
平野　佐由利（看護部）
矢後　由美子（診療放射線技術科）
三上　信哉（診療放射線技術科）
山口　聡子（臨床検査技術科）
田中　順子（臨床検査技術科）
山﨑　郁真（薬剤科）
小杉　美裕（薬剤科）
富田　淳哉（臨床工学科）
新屋　順子（リハビリテーション技術科）

（順不同、敬称略）

図書･学術誌委員会委員一覧

委員長; 髙 取　宏 昌（膠原病･リウマチ内科）
緒 方　勤（院長補佐、小児科）
森　弘 樹（病理診断科）
葩 島　桂 子（歯科口腔外科）
田 島　靖 久（感染症内科）
宮 﨑　真一郎（緩和医療科、消化器外科）
宮 本　健（小児科）
笠 原　真 弓（看護部）
山 口　幸 子（看護部）
藤 下　典 子（看護部）
山 口　聡 子（臨床検査技術科）
矢 後　由美子（診療放射線技術科）
富 田　淳 哉（臨床工学科）
木 村　真 康（総務課）
中 根　佳 代（総務課）

（順不同、敬称略）

浜 松 医 療 セ ン タ ー 学 術 誌
The Journal of Hamamatsu Medical Center
Vol.17 No.1 2023
第17巻 第1号
令和6年3月00日 印刷
令和6年3月00日 発行

編 集 浜松医療センター 図書・学術誌委員会
発 行 浜松医療センター
〒432-8580 静岡県浜松市中央区富塚町328
TEL（053）453－7111

印 刷 株式会社桐屋印刷
〒432-8056 静岡県浜松市中央区米津町1181
TEL（053）441－4526