

THE MEDICAL JOURNAL OF MINAMI OSAKA HOSPITAL

南大阪病院醫學雜誌

第 68 卷 第 1 号

(令和 3 年 4 月 30 日 発行)

— 目 次 —

左乳房部分切除術と左腋窩センチネルリンパ節生検術後36日目に発症した 乳び漏の 1 例	中谷 守一・他	1
腹腔鏡下に憩室切除術を行った十二指腸憩室穿孔の 1 例	竹村 雅至・他	9
多発肝転移を有する進行胃癌に対して 3 次治療でのペンプロリズマブが 著効した 1 例	竹村 雅至・他	13
エビデンスと実臨床から考える糖尿病治療 ～SGLT 2 阻害薬の位置づけ～	川口 祐司・他	19
血糖変動から読み解く ～ソリクア配合注の可能性 4 症例からわかったこと～	濱崎 健司・他	25
極細径内視鏡を用いた経口直接胆道鏡が有用であった 3 例	前田 夏美・他	31
ANCA関連血管炎で加療中に 急性呼吸不全をきたした 1 症例：剖検例	宮本 祥子・他	37
1 型糖尿病患者におけるSGLT 2 阻害薬(イブラグリフロジン)の有効性と 安全性の検討	羽鹿由里子・他	43
泌尿器科領域における抗菌薬投与期間変更による術後感染発生率の検証	森崎佳生梨・他	51
2018年から始まった施設基準取得ワーキンググループの取組について	徳永 雅美・他	55
新型血液回路「アーチループ」使用時の抗凝固剤投与量の検討	安田 栄吉・他	59
大規模災害時におけるセルフケア能力向上を目指して ～糖尿病患者への集団指導を実施して～	小川 雅寛・他	63
維持血液透析患者の生活習慣と栄養状態の検討	金石智津子・他	67

社会医療法人 景岳会 南大阪病院

南大阪医学

MINAMI OSAKA MED. J.

大阪市住之江区東加賀屋 1 丁目 18 番 18 号

KEIGAKU-KAI SOCIAL MEDICAL CORPORATION
MINAMI OSAKA HOSPITAL

左乳房部分切除術と左腋窩センチネルリンパ節生検術後 36日目に発症した乳び漏の1例

景岳会 南大阪病院 乳腺外科

中谷守一、荻澤佳奈、原田知明

のほらクリニック

野原丈裕

景岳会 南大阪病院 消化器外科

多田隆馬、嶋田泰尚、刑部 憲、山田正法、真弓勝志、瀧井麻美子、
大嶋 勉、田中芳憲、竹村雅至、藤尾長久、飛田忠之

景岳会 南大阪病院 病理診断科

小林庸次、菊井正紀

景岳会 南大阪病院 放射線科

森 恵、稲畑愛美、石谷 萌、狩野うらら、後藤麻美、藤岡 萌、坪本美紗貴

景岳会 南大阪病院 臨床検査科

宇津野美弥子、山田映子、山戸雄樹、宮森慧太、山口たか子、白畑麻里子、永長直美

景岳会 南大阪病院 看護部

濱川悦子、藤谷淳子、神崎美和

A case of chyle leak that developed 36 days after left breast surgery (Bp+SN)

Shuichi Nakatani, MD, Kana Ogisawa, MD, Tomoaki Harada, MD
Department of Senology, Minami Osaka Hospital

Takehiro Nohara, MD
Nohara Clinic

Ryoma Tada, MD, Yasunao Shimada, MD, Ken Gyobu, MD,
Masanori Yamada, MD, Katsushi Mayumi, MD, Mamiko Takii, MD,
Tsutomu Oshima, MD, Yoshinori Tanaka, MD,
Masashi Takemura, MD, Nagahisa Fujio, MD, Tadayuki Hida, MD
Department of Surgery, Minami Osaka Hospital

Yasutsugu Kobayashi, MD, Masanori Kikui, MD.
Department of Pathology, Minami Osaka Hospital

Kei Mori,RT, Ami Inahata,RT, Moe Ishitani,RT, Urara Kano,RT,
Mami Goto,RT, Moe Fujioka,RT, Misaki Tsubomoto,RT
Department of Radiation Imaging Technology, Minami Osaka Hospital

Miyako Utsuno,CT (IAC), Eiko Yamada,CT (IAC), Yuki Yamato,MT,
Keita Yamamori,MT, Takako Yamaguthi,RMS,
Mariko Shirahata,RMS, Naomi Nagaosa,RMS
Department of Clinical Laboratory, Minami Osaka Hospital

Etsuko Hamakawa, Jyunko Fujitani, Miwa Kanzaki
Department of Nursing, Minami Osaka Hospital

Chyle leaks after breast surgery are very rare. We experienced a case of chyle leaks with rapid breast swelling and surgical wound rupture 36 days after left breast-conserving surgery. Conservative treatment is usually performed, but in this case, the margin was positive after partial mastectomy, so mastectomy was performed to improve chyle leaks.

The author added this case to the latest research literature to discuss chyle leaks in mastectomy. Recently, the effect of drug therapy represented by octreotide on chyle leaks has been shown. We considered drug therapy for chyle leaks.

Key words : breast cancer, partial mastectomy, sentinel lymph node biopsy, mastectomy, chyle leak, octreoid, ethinephrine

要 約

乳房手術合併症の乳び漏は非常に稀である。われわれは左乳房温存手術後36日目に急激な乳房膨隆と術創破綻を生じた乳び漏症例を経験した。保存的治療が優先されるが、本例は乳房部分切除術後の断端陽性とされたため乳房切除術を施行し軽快した。

乳房手術に関わる乳び漏は極めてまれであるが、最新文献に本例を加えて考察するとともに、最近では乳び漏にはオクトレオチドに代表される薬物療法の効果が示されており考察した。

Key words : 乳癌, 乳房部分切除術, センチネルリンパ節生検術, 乳房切除術, 乳び漏, オクトレオチド, エチネフリン

はじめに

乳房術後に乳び漏を来すことは非常に稀である。『左乳房部分切除術および腋窩郭清術の翌日から乳び漏をきたし保存的治療により軽快した左外上部乳癌の1例』を第27回日本乳癌学会学術総会(2019/07/13)において、DP-3-169-5(デジタルポスター会場2, 新宿NSビルB1Fレーン10)で報告した。

今回われわれは左乳房温存手術後36日目に急激な乳房膨隆と術創破綻を生じた乳び漏症例を経験した。本例は術後病理で断端陽性とされ

たため後日、最初の左乳房温存手術後43日目に乳房切除術を施行し再手術後約14日で軽快した。

乳び漏については海外では非常に詳細な総説¹⁾が上梓されている。そのなかで紹介されているオクトレオチド²⁾やエチレフリン¹⁰⁾などの薬物療法が本邦でも保険診療適応外ではあるが施行されるようになってきている。

乳腺手術における乳び漏^{3~9)}における本例の位置づけと薬物療法の現状¹⁾について文献的考察を加えて報告する。

本 文

症例は79歳女性。左乳輪部やや頭側に境界不明瞭な約3cm径の硬い腫瘤を触知しMG散在性(1,4), US(1,5) (図1)で左乳房外上部乳癌T2N0M0病期2Aと診断した。針生検術で浸潤性乳管癌 充実型, ER ≥ 10%, PR ≥ 10%, Ki-67 64%, HER-2 陰性と診断された。全身麻酔下乳房部分切除術 (Bq) +センチネルリンパ節生検術 (SN) 施行 (図2)。センチネルリンパ節生検術は陰性 (0/1)。術後3日目 (以後3podのように記す) にドレンを抜去したが手術創内に液体貯留を認めて穿刺排液を反復した。しかし減量しないため22 podにドレン留置をした。ドレン再留置後5日目 (26 pod) にドレン抜去し27 podに退院。29 podに再診し, ホルモン療法開始および断端陽性を伝えて乳房切除術を適応予定とした。36 podに左乳房の急激な膨隆を主訴に救急外来受診され, 手術創からの乳び漏出 (図3) とCTで左乳房に成人手拳大の液体貯留 (図4) を認めた。

乳房部分切除術後の病理検査で断端陽性とされたため後日, 43 podに乳房切除術を施行した (図5)。術後わずかに乳び漏出を認めたが, 45podから脂質調整食 (1600Kcal, 脂肪33g) を投与し再手術後14日目にドレン抜去可能となり, 創の一次的治癒が完成した。ドレン排液量の推移を図6に示した。

考 察

乳房手術に関連した乳び漏の報告は非常にまれではあるが牧内ら⁹⁾の2019年の報告では1994~2016年までの内外50例が文献渉獵されていた。そこで本例を含めて計51例として新たに表1を作成した。結果は海外41例, 本邦10例となった。

さらに左側乳房手術は45例と右側6例に比べて多くを占めた。ただしこの理由としては正常の胸管の走行は, 横隔膜を越えると胸椎のやや右前方, 食道の背側, 胸部大動脈と奇静脈の間を上行する。そして第6から第4胸椎のあたりで食道の裏側を通り胸椎を越えて左側後縦隔に入る。最終的には上縦隔から頸部に入って

下方に湾曲し前斜角筋の内側で左内頸静脈と左鎖骨下静脈が合流する左静脈角に流入するとされる¹²⁾。しかし胸管本管が気管分岐部付近で走行を変え右静脈角に流入するという変異を認める症例も報告されている³⁾。とくにリンパ管造影を施行し, 走行変異, 分枝等の解剖学的異常を認めた頻度はChaら¹⁴⁾は26.8% (243例中65例), 浅田ら¹⁵⁾は29% (207例中60例) と報告している。

また右静脈角に流入するような変異を認めた例に限定すると, それぞれ0.82% (243例中2例)¹⁴⁾, 0.48% (207例中1例)¹⁵⁾と極めて稀であった。しかし, 術後乳び漏が発生した場合外科的療法を行うにあたり, 胸管の走行, 漏出部位, また損傷部が本管か副枝であるかを正確に把握するためにも, リンパ管造影はきわめて有意義な検査とされている¹¹⁾。

手術術式では乳房切除術40例に比し乳房部分切除術11例と後者の割合は少ないながらも約5分の1を占めた。さらに腋窩侵襲については不明9例を除いて乳び漏は腋窩郭清術37例に対してセンチネルリンパ節生検手術での発生が5例認められた。

表1. 乳房手術に関連した乳び漏の報告

		海外	本邦	本例	合計
症例数		41	9		50
性別	女性	41	9	1	51
	男性	0	0		0
発症側	左	37	7	1	45
	右	4	2		6
乳癌手術	Bt	32	4		36
	Bp	7	3	1	11
	NSM	1	0		1
	SSM	1	2		3
腋窩郭清のレベル	SNB	2	2	1	5
	I	0	0		0
	II	15	6		21
	III	15	1		16
	not discribed	9	0		9
乳房再建	DIEP flap	1	0		1
	TE	3	2		5
	none	37	7		44

Bt:breastectomy / Bp:partial breastectomy / NSM:nipple sparing mastectomy / SSM:skin sparing mastectomy / SNB:sentinel node biopsy / DIEP:deep inferior epigastric artery perforator/ TE:tissue expander

さて乳び胸を含む広義の乳び漏の多くは食道や肺・縦郭手術, 腹部内蔵手術, 頸部リンパ節郭清術後の報告が主で乳房手術では非常に少ない⁸⁾。乳び漏に対しては主にその量によりA保存的治療 (基本的治療法として①絶食に代表される食事療法, 中鎖脂肪酸経口投与, 脂肪制限

食など②完全静脈栄養③ドレナージ)とB外科の治療(①胸管結紮やリンパ管損傷部クリッピング②生体接着剤や癒着剤の散布など)の適応¹³⁾が考慮されてきた。最近ではC薬物療法(①オクトレオチドや②エチレフリンの持続静脈投与③凝固第Ⅷ因子の補充)などが試みられている。とくに適応外使用となるがC薬物療法①オクトレオチドは消化管ホルモンソマトスタチンの合成アナログで半減期が長く、消化管の外分泌や運動を抑制しリンパ管に対してはソマトスタチンレセプターに結合して胸管平滑筋を収縮させてリンパ流量を減少させると考えられている。オクトレオチドの使用量は100-300 μ g/day皮下投与×数日で効果発現。C薬物療法②エチレフリン(昇圧剤)は本態性低血圧の治療に用いられるが5mg/hourの持続静脈内投与でリンパ管の胸管平滑筋を収縮させてリンパ流量を減少させるとされる。数日で効果発現。

乳癌手術に関連した乳び漏は非常に稀とはいえ、その管理については保存的、外科の治療が主であった。しかし本邦乳癌手術領域では涉猟できなかったが、わが国の胸部外科領域、肺・縦郭・食道外科や心臓・大血管手術領域ではオクトレオチドなどの薬物療法の効果が文献報告^{2,10)}されてきている。その優れた効果を考慮すると適応外治療ではあるが従来からの保存的治療と外科の治療とは別に薬物療法の適応を選択することも非常に重要と考えられる。

まとめ

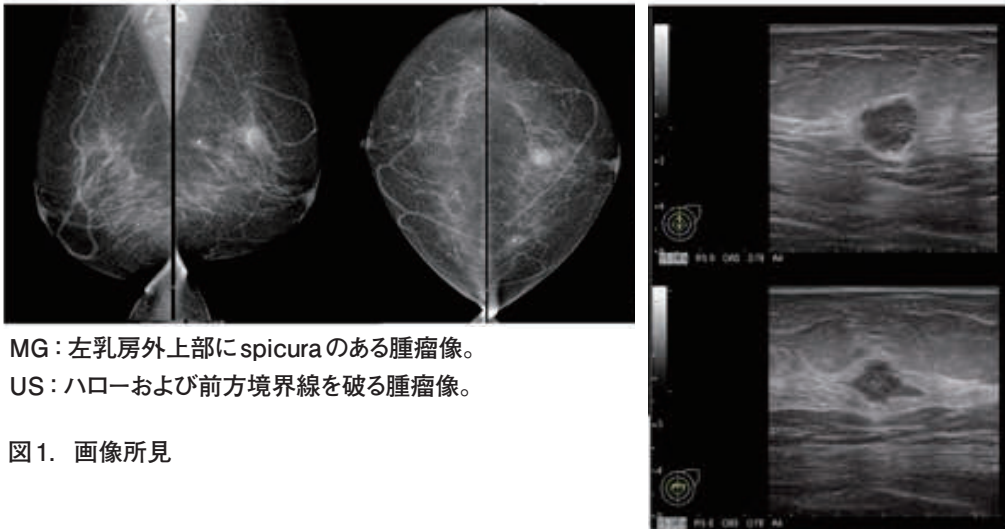
乳房手術合併症の乳び漏は非常に稀である。われわれは左乳房温存手術後36日目に急激な乳房膨隆と術創破綻を生じた乳び漏症例を経験した。本例は術後病理で断端陽性とされたため術後43日目、乳房切除術の追加により軽快した。乳癌手術領域乳び漏は非常に稀でありその報告例について本例を加えて検討した。とくに右乳房手術においても発生している現状とその原因とされる右胸管の存在についても考察した。最近では本邦においても乳び漏にはオクトレオチドに代表される薬物療法の効果が示されており文献的に考察した。

文 献

- 1) Shulan Lv, Qing Wang, Wanqiu Zhao, et al.: A review of the postoperative lymphatic leakage. *Oncotarget* 8(40):69062-69075,2017.
- 2) 高木真人, 岡田了祐, 青木利明, 他: オクトレオチドレオチドが有効であった食道癌術後乳糜胸の1例. *日消外会誌* 39(2):164-169,2006.
- 3) J.D. Daggett, A.W. Watt, P.D. Smith: Chyle leak following right axillary lymph node dissection: A case report and review of current literature. *Int J Surg Case Rep* 20:68-73,2016.
- 4) 河原 太, 上島知子, 土屋恭子, 他: 右乳癌に対する腋窩リンパ節郭清術後に認めた乳糜漏の1例. *日臨外会誌* 70(4):1002-1005,2009.
- 5) 畑地登志子, 柴田健一郎, 谷口英樹: 左乳房部分切除後に生じた乳房内乳糜漏の1例. *日臨外会誌* 74(7):1765-1769,2013.
- 6) 石山智敏: 右乳癌センチネルリンパ節生検術後に発生した乳び漏の1例. *外科* 78(4):405-408,2016.
- 7) 野々垣 彰, 飛永純一, 山中美歩, 他: 保存的に治療した左乳癌術後乳糜漏の1例. *日臨外会誌* 79(11):2203-2207,2018.
- 8) 佐塚哲太郎, 木村正幸, 太田拓実, 他: 乳癌術後乳糜漏を認めた2例. *日臨外会誌* 75(7):1807-1812,2014.
- 9) 牧内泰文, 白石知大, 菅 浩隆, 他: ティッシュ・エキスパンダーを用いた乳房一次再建術後に乳糜漏を生じた2例. *Oncoplastic Breast Surgery* 4(3):70-73,2019.
- 10) 波多 豪, 川西賢秀, 永井健一, 他: Etilefrine 投与が有効であった食道癌術後難治性乳糜胸の1例. *日消外会誌* 46(1):79-84,2013.
- 11) 石橋史博, 安川朋久, 塩田広宣, 他: 胸管の走行変異を認めた肺癌術後乳糜胸の1例. *日呼外会誌* 24(1):39-43,2010.
- 12) 長尾 啓一: 乳糜胸(chylothorax). *呼吸* 12:572-577,1993.
- 13) JG Selle, WH Snyder 3rd, JT Schreiber: Chylothorax: indications for surgery. *Ann Surg* 177(2):245-249,1973.
- 14) EM Cha, P Sirijintakarn: Anatomic variation of the thoracic duct and visualization of mediastinal lymph nodes. a lymphographic study *Radiology*

119(1):45-48,1976.

- 15) 浅田修市, 今枝孟義, 星 博昭:リンパ管造影における 縦隔リンパ節の描画についての検討. 岐阜大医紀 45(3):309-314,1997.



MG：左乳房外上部に spicura のある腫瘍像。
 US：ハローおよび前方境界線を破る腫瘍像。

図1. 画像所見

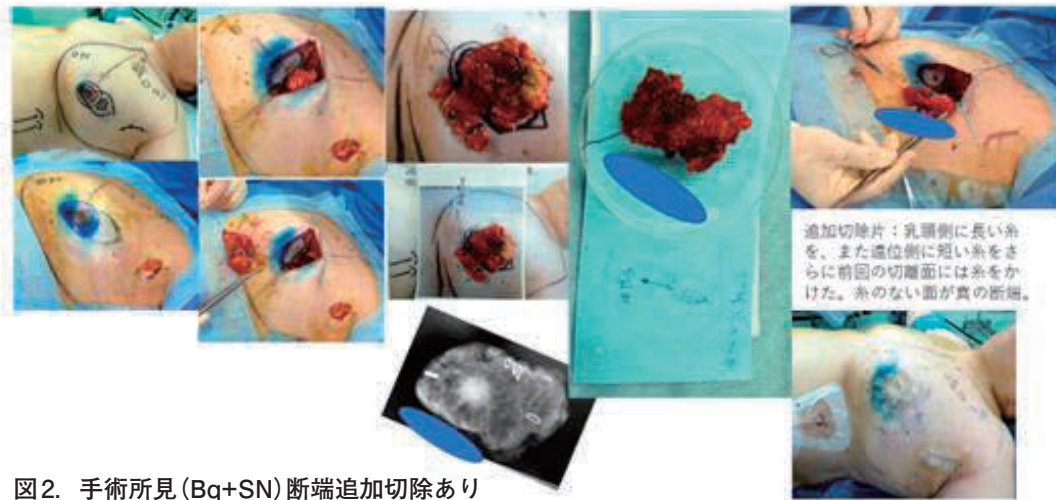
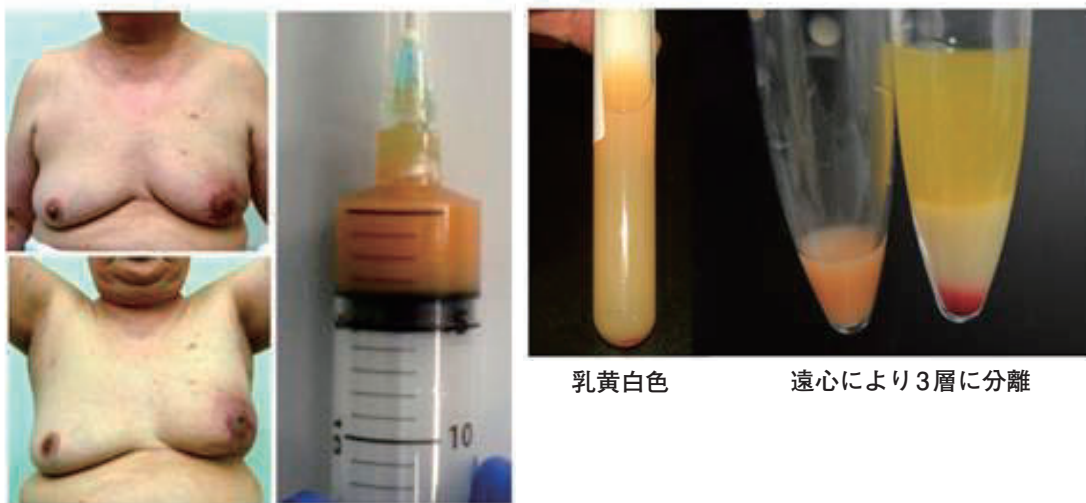


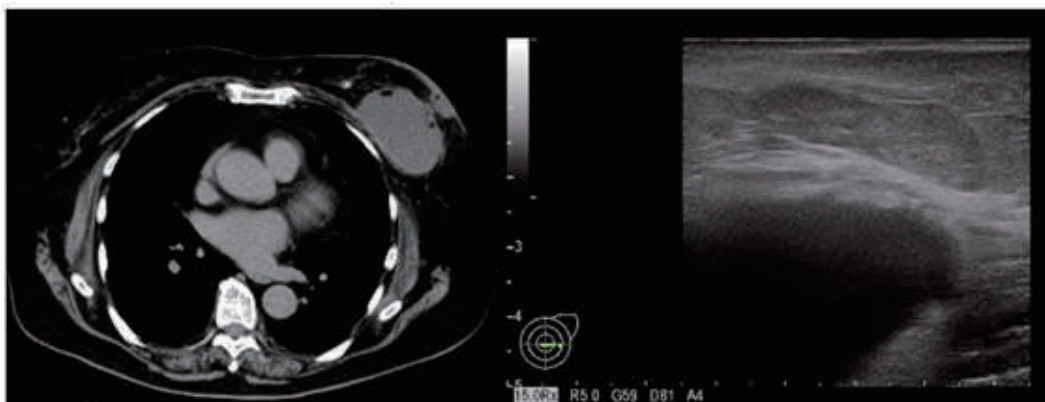
図2. 手術所見 (Bq+SN) 断端追加切除あり



乳黄白色

遠心により3層に分離

図3. 38podの左乳房外観と穿刺液所見



CT左乳輪部腫瘤像

US乳輪深部に大きな嚢胞像

図4. 36podの画像所見



図5. 43pod乳房切除術術前・術中所見

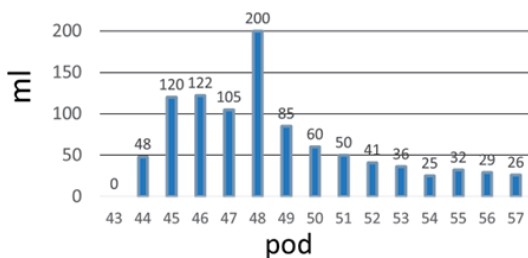


図6. 43pod乳房切除後ドレン排液量(ml)の推移

腹腔鏡下に憩室切除術を行った十二指腸憩室穿孔の1例

景岳会 南大阪病院 外科・内視鏡外科

竹村雅至、嶋田泰尚、瀧井麻美子、形部 憲、大嶋 勉、山田正法、田中芳憲、
眞弓勝志、藤尾長久

A case of duodenal diverticulum perforation with laparoscopic diverticulectomy.

Masashi Takemura, Yasutaka Shimada, Mamiko Takii, Ken Gyobu, Tsutomu Oshima, Masanori Yamada, Yoshinori Tanaka, Katsuyuki Mayumi, Nagahisa Fujio

Department of Surgery and Endoscopic Surgery, Minami Osaka Hospital

We report a case with perforated duodenal diverticulum that underwent laparoscopic surgery. The case was a 52-year-old woman. She complained epigastric pain, and CT examination revealed retroperitoneal emphysema mainly on the dorsal side of the duodenum. She was suspected of duodenal ulcer perforation with retroperitoneal emphysema and was referred to our hospital for surgical treatment. When CT examination was performed again at our hospital, retroperitoneal emphysema was exacerbated and emergency surgery was indicated. The operation was performed laparoscopically, reached the diverticulum neck, and closed with linear cutter device. The patient was discharged 29 days after the operation without leakage. Although duodenal diverticulum perforation is a rare condition, there are various treatment methods in such status, and treatment selection is required according to the case situation.

Key words : duodenal diverticulum, laparoscopic diverticulectomy

要 約

腹腔鏡下手術を施行した十二指腸憩室穿孔の1例を経験したので報告する。症例は52歳・女性。心窩部痛で近医を受診し、CT検査で十二指腸背側を中心とする後腹膜気腫を認め、十二指腸潰瘍穿孔を疑われ当院へ外科的治療の目的で紹介となった。来院後に再度CT検査を施行したところ、後腹膜気腫が増悪しており緊急手術を施行することとした。腹腔鏡下に手術を開始し、憩室頸部に達し自動縫合器で閉鎖した。術後は縫合不全無く経過し術29日後に退院となった。十二指腸憩室穿孔はまれな病態であるが、治療法は様々であり、症例の状況に応じた選択が求められる。

Key words : 十二指腸憩室, 腹腔鏡下憩室切除

はじめに

十二指腸憩室は大腸憩室に次いで発症頻度が高いが、十二指腸憩室穿孔は比較的まれな病態である^{1,2)}。診断にはCTによる十二指腸周囲の

後腹膜気腫が特徴的とされているものの、診断困難な症例もある。多くの症例で外科的治療が適応されるが、最近では保存的治療が有効な症例も報告されている^{3,4)}。

今回、我々は腹腔鏡下に憩室切除術を施行し

た十二指腸憩室穿孔の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：52歳，女性。

主訴：心窩部痛

既往歴：帝王切開で2回開腹歴あり

現病歴：早朝より心窩部痛あり近医を受診し，CT検査を行ったところ，後腹膜気腫を認め十二指腸潰瘍穿孔を疑われたため当院へ外科的治療の目的で紹介となった。

来院時身体所見：心窩部から右季肋部にかけて圧痛を認めた。筋性防御はなかった。腹水や腫瘤は無かった。

来院時血液検査(表1)：白血球数13900/ulと上昇していたが，CRPは0.17mg/dlと正常であった。AST・ALTの軽度上昇を認めた。

腹部単純写真：特に異常は認めなかった。

腹部CT検査(図1)：来院後再度CT検査を施行すると，十二指腸背側から上行結腸周囲へ広がる後腹膜気腫を認め，前医でのCT検査より増悪していた。

以上より十二指腸潰瘍穿孔または上行結腸憩室穿孔による後腹膜気腫と診断し，腹腔鏡下で手術を行うこととした。

表1. 入院時血液検査所見

白血球数13900/ulと上昇する一方で，CRPは0.17mg/dlと正常であった。AST・ALTの軽度上昇を認めた。

検査項目	単位	検査項目	単位
WBC	13900 /ul	eGFR	70.3 ml/min
HGB	14.5 g/dl	Na	141 mmol/l
HCT	41.2 %	K	4.1 mmol/l
Neutro	92.5 %	Cl	103 mmol/l
Lympho	5.5 %	GLU	136 mg/dl
TP	7.7 g/dl	AMY	106 IU/L
ALB	4.4 g/dl	CRP	0.17 mg/dl
T-Bil	0.7 mg/dl	PT-INR	0.92
AST	50 U/l	APTT	22.4 seq
ALT	83 U/l	FDP	3.2 ug/ml
BUN	14.6 mg/dl	Fib	260 mg/dl
Cr	0.68 mg/dl	D-Dimer	0.9 ug/ml

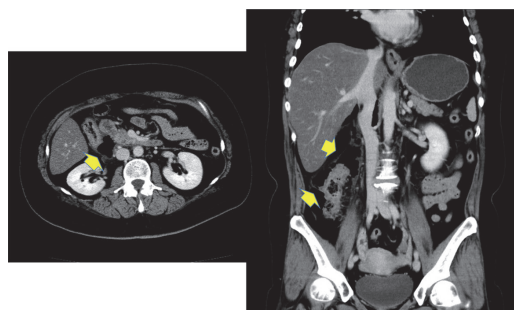


図1. 術前CT検査
十二指腸背側と上行結腸周囲に気腫を認める(矢印)。

手術所見：図の如くトロカールを留置し手術を開始した(図2)。

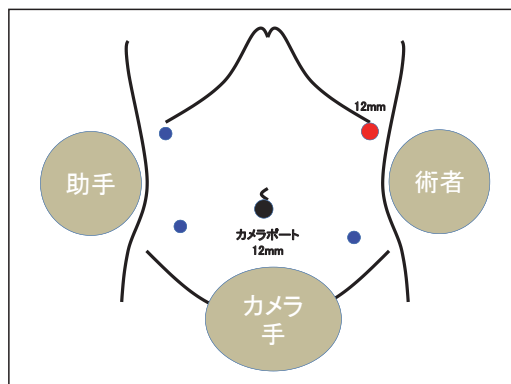


図2. 手術時のトロカール配置
腹腔鏡下胃切除術のトロカール配置と同様で行ったが，術者は患者左側に位置した。

腹水はなかったが，肝彎曲近傍の腹膜に炎症所見を認めた。十二指腸腹側面には異常はなかった。横行結腸から肝湾曲部を損傷しない様に腹膜を切開し，さらにKocherの十二指腸授動を行い十二指腸下行脚の背側に達した。後腹膜腔には気腫，高度の浮腫と液体貯留を認めた。さらに十二指腸を授動すると，十二指腸背側に穿孔した憩室を認めた。憩室の頸部は比較的健康であったため，直線型自動縫合器を用いて憩室頸部で縫合閉鎖した。さらに，十二指腸背側に大網を充填し，ドレーンを留置後閉創した。

病理組織学的検索(図3)：切除標本では憩室の頂部に穿孔を認めた。病理組織学的には固有筋層を有する真性憩室で，穿孔を認めた。悪性所見は認めなかった。

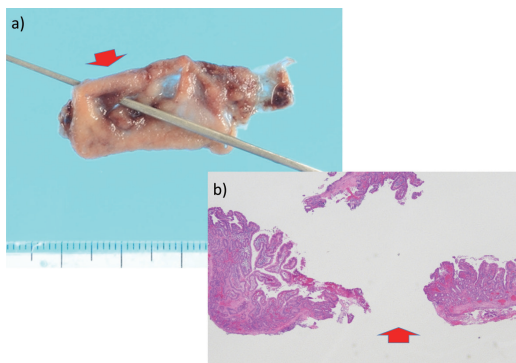


図3. 摘出標本と病理組織学的所見
 切除標本で憩室の頂部に穿孔を認めた (a)。病理組織学的には固有筋層を有する真性憩室で穿孔を認めた (矢印：穿孔部位) (b)。

術後経過：術後は膿瘍腔が大きく、ドレーン管理に長期間を要したが、縫合不全はなく経過し術29日後に退院となった(図4)。

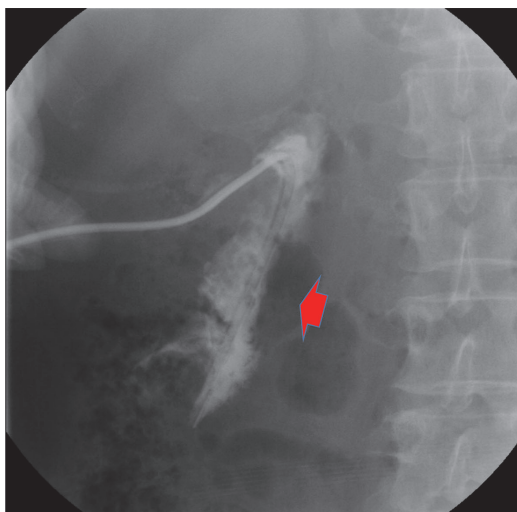


図4. 術後膿瘍造影
 術後には後腹膜に膿瘍形成を認めたが、ドレーンにより次第に改善し、退院となった。

考 察

消化管憩室はいずれの消化管にも発症し、大腸憩室が最も多い。次いで多いのが十二指腸憩室で、多くは後天性的の仮性憩室であり消化管造影や内視鏡検査での診断頻度は1～10%とされ、剖検例では11～22%に指摘される⁵⁾。発症部位は下行脚内側特に Vater 乳頭近傍に存在することが多く、無症状で経過する症例が多いが、

総胆管や膵管を圧迫し胆管炎や膵炎を発症する Lemmel 症候群の原因として知られている。後天性で筋層を欠く仮性憩室であることが多く、まれに憩室炎や出血、穿孔を来すことが知られている^{6,7)}。

十二指腸憩室穿孔の報告例は比較的少ないが、2017年に大森らが1980年から2016年5月までの本邦報告89例を集計している⁵⁾。これによると、発症年齢中央値は69歳で女性に多いとされ、特発性が最も多いが腸石によるものやイレウス管による医原性的のものも報告されている。多くが腹痛で発症するものの、腹膜刺激症状のあるものは約半数しかない。多くは本例のようにCTで診断可能であり、十二指腸周囲の後腹膜気腫像が約80%の症例で確認され、本症の診断に有用であるとされている。

本症の治療方針は外科的治療が主流であるが、最近では軽症例に対する保存的治療が有用であった症例も散見される²⁻⁴⁾。しかし、その適応についてはいまだ確立していない。大森らの報告にみられる保存的治療の適応は、①後腹膜腔の汚染が軽度である、②全身状態が安定していること、③腸石の有無、としている⁵⁾。また、Kimらの報告でも全身状態が安定しており、敗血症になっていない症例を保存的治療の適応としているが、CRPやプロカルシトニンなどの炎症マーカーやCT検査を繰り返して行い、炎症の広がりをチェックする必要があるとしている³⁾。しかし、本症を保存的に経過観察する際には、状態が変わった際には緊急手術ができる体制をもつ施設でないと困難である。

十二指腸憩室穿孔に対する外科的治療は憩室切除、憩室縫合閉鎖、ドレーン置入が原則である。炎症が軽度で局限している場合には憩室単純切除や憩室埋没術が適応になるが、実際には周囲へ波及していることも多く縫合不全のリスクが高くなるため、大網充填が付加されることが多い。さらに炎症が高度で安全な憩室切除が困難な場合には、膵頭十二指腸切除術が選択されることもある²⁸⁾。我々の症例では後腹膜の炎症は高度であったが、十二指腸憩室周囲の炎症は比較的軽度で腹腔鏡下に憩室周囲の剥離が可能であったため自動縫合器による憩室の切除が可能であった。しかし、周囲の炎症を考慮し大網

による被覆と後腹腔腔のドレナージを行った。術後には後腹膜の膿瘍が遷延したが、縫合不全はなく経過し無事退院された。十二指腸内には胃液のみではなく、胆汁・膵液が通過するため、縫合不全を発症すると炎症が高度で非常に難治性である。このため本症に対する外科的治療は、周囲の炎症の程度や十二指腸の特徴を十分にふまえ、術後合併症の回避を目指した術式を選択することが肝要である。さらに、腹腔鏡下手術に拘るのではなく、手術遂行が困難な場合は開腹へ移行することも躊躇してはならない。

腹腔鏡下に手術が可能であった十二指腸憩室穿孔の症例を経験した。十二指腸憩室穿孔に対する治療は保存的治療から膵頭十二指腸切除術まで様々である。穿孔の程度や症例の状態に応じた治療法の選択が求められる。

文 献

- 1) 瓜園泰之, 福島英賢, 畑 倫明, 他: 十二指腸憩室穿孔の1手術例. 日本腹部救急医学会雑誌 28(1):89-91,2008.
- 2) 北山大祐, 嶋村文彦, 宮崎 勝: 十二指腸憩室穿孔4例の検討. 日消外会誌 40(3):265-270,2007.
- 3) Kim KH, Park SH: Conservative treatment of duodenal diverticulitis perforation: a case report and literature review. Open Access Emergency Medicine 10:101-104,2018.
- 4) Moysidis M, Paramythiotis D, Karakatsanis A, et al.: The challenging diagnosis and treatment of duodenal diverticulum perforation: a report of two cases. BMC Gastroenterology 20(1):5-10,2020.
- 5) 大森正泰, 原田 亮, 橋本健之, 他: 保存的に治療し得た特発性十二指腸憩室穿孔の2例. 日消誌 114(5):871-880,2017.
- 6) 宮崎 知, 坂本嗣郎, 桑田桂司, 他: 胆道疾患における十二指腸傍乳頭憩室の臨床的意義. 日消外会誌 26(7):2003-2008,1993.
- 7) 武内俊彦, 宮治 真, 後藤和夫, 他: 十二指腸憩室. 特に傍乳頭憩室の臨床的意義について. 胃と腸 10(6):729-738,1975.
- 8) 齊藤健太, 早川哲史, 北上英彦, 他: 十二指腸憩室穿孔3例の検討. 日本腹部救急医学会雑誌 32(5):985-988,2012.

多発肝転移を有する切除不能進行胃癌に対して3次治療での ペムブロリズマブが著効した1例

景岳会 南大阪病院 外科・内視鏡外科

竹村雅至、瀧井麻美子、嶋田泰尚、形部 憲、大嶋 勉、山田正法、眞弓勝志、
田中芳憲、藤尾長久

Advanced gastric cancer with multiple liver metastases treated by
Pembrolizumab as third-line chemotherapy effectively: a case report.

Masashi Takemura, Mamiko Takii, Yasutaka Shimada, Ken Gyoubu, Tsutomu
Oshima, Masanori Yamada, Katsuyuki Mayumi, Yoshinori Tanaka, Nagahisa Fujio
Department of Surgery and Endoscopic Surgery, Minami Osaka Hospital

We experienced a case in which Pembrolizumab was markedly effective as a third-line chemotherapy for unresectable advanced gastric cancer with multiple liver metastases. The case is a 64-year-old Japanese woman. She was admitted to our hospital for liver dysfunction and was diagnosed with unresectable advanced gastric cancer with multiple liver metastases. S-1 plus Oxaliplatin (SOX) therapy was selected as the first-line treatment, and Ramucirumab plus Paclitaxel therapy (Ram+Pac) was used as the second-line treatment. At the end of the 8th course of Ram+Pac therapy, an increase in liver metastases was observed, so it was decided to change to the third-line chemotherapy. Pembrolizumab was selected because MSI-High was diagnosed at biopsy specimens. Tumor marker rapidly declined after the start of Pembrolizumab administration, and a reduction in size of liver metastases was observed. Currently, 700 days have passed since the start of the initial treatment, and there are no immune-related adverse events.

Key words : unresectable advanced gastric cancer, Immune Checkpoint inhibitor, Pembrolizumab

要 約

多発肝転移を有する切除不能進行胃癌に対して、三次治療としてペムブロリズマブが著効した症例を経験した。症例は64歳女性。肝機能障害で当院受診され、多発肝転移を伴う切除不能進行胃癌と診断された。一次治療としてSOX療法を選択し、二次治療はサイラムザ・パクリタキセル療法を行った。サイラムザ・パクリタキセル療法8コース終了時に肝転移の増大を認めたため三次治療に移行することとした。三次治療の選択前にMSIの測定を行ったところ、MSI-Highと診断されたためペムブロリズマブを選択した。ペムブロリズマブ投与開始後にCEAは速やかに低下し6コース終了時には正常化し、肝転移の縮小を認めた。現在初回治療開始700日経過し経過し免疫関連有害事象もなく投与継続中である。

Key words : 切除不能進行胃癌, 免疫チェックポイント阻害剤, ペムブロリズマブ

はじめに

近年、消化器癌治療における免疫療法の進歩は目覚ましいものがあり、様々な癌腫に免疫チェックポイント阻害剤の治療開発が行われている。切除不能進行再発胃癌に対する治療においては、まずニボルマブが三次治療以降で投与可能となり、次いでペムプロリズマブがMSI-Highの症例の二次治療以降での投与が可能となった。

今回、多発肝転移を有する切除不能進行胃癌に対しての三次治療として免疫チェックポイント阻害剤であるペムプロリズマブが著効した症例を経験したので報告する。

症 例

症例：64歳，女性。

主訴：肝機能異常

現病歴：近医へ糖尿病および高血圧で通院中であつたが、血液検査で肝機能異常を指摘され当院消化器内科へ精査のため紹介となった。来院時の腹部CT検査で肝全域に及ぶ無数の腫瘍陰影を認め、内視鏡検査で胃体上部に進行胃癌を指摘され外科紹介となった。

血液検査：白血球数は正常で、CRPは0.99mg/dl・ASTは42IU/Lと軽度上昇していた。腫瘍マーカーではCEAは43ng/mlと上昇していたが、CA19-9は正常であった。

上部消化管内視鏡検査：胃体上前壁寄りに扁平な隆起性病変を認め、表面はびらん様であった(図1)。生検でtub2と診断され、Her2染色は陰性であった。

胸腹部CT検査：腹部CT上は明らかな腹水はなく、播種を疑う病変もなかった。しかし、肝内は両葉にわたって無数の腫瘍陰影を認めた。胸部CTでは左肺の単発の結節陰影を認めたが、縦隔リンパ節に腫大はなかった(図2)。

以上より、多発肝転移と単発肺転移を有する切除不能進行胃癌との診断で抗癌剤治療を施行することとなり一次治療としてSOX療法を選択した。

抗癌剤治療経過：SOX療法を4コース施行後にCEAは速やかに減少し正常化するとともに、

画像上も肝転移の縮小を認め、肺転移は消失した(図3)。

しかし、8コース時点でCEAの再上昇と肝転移病巣の増大を認め、二次治療としてサイラムザ・パクリタキセル(Ram+Pac)療法に変更した。Ram+Pac療法開始3ヶ月後にはCEAは低下した(図4)。この時点で、上腹部を中心とする腹痛を頻回に認めるため、播種病巣の検索のために審査腹腔鏡を行った。しかし、病理組織学的にも腹膜播種はなく洗浄細胞診も陰性であった(P0CY0)。

鎮痛剤投与下にRam+Pac療法を継続したが、再度CEAの上昇を認め画像診断でも肝転移巣の増大を認めたため、三次治療へと移行した(図5)。主病巣の検索からマイクロサテライト不安定性が高頻度に認められたため(MSI-High)、ペムプロリズマブの投与を開始した。ペムプロリズマブ投与開始後に腫瘍マーカーの低下を認め、肝転移巣の急速な縮小を認めた(図6)。現在まで初回治療開始より700日経過し免疫関連有害事象もなく外来通院され継続投与中である。

考 察

近年、消化器がん治療において免疫チェックポイント阻害剤は非常に重要な位置を占めており、さらなる治療の開発が進んでいる¹⁾。本邦での胃癌治療においては、PD-1抗体であるニボルマブとペムプロリズマブが日常診療で使用可能となっている。ニボルマブはATTRAC-TION-2試験で二次治療以上の前治療に対して不応・不耐となった治癒切除不能な進行・再発胃癌に対して有効性が確認され、現在では三次治療以降の標準治療のひとつとして日常診療で使用されている²⁾。一方、ペムプロリズマブはマイクロサテライト不安定性(MSI)を高頻度に認めるMSI-high症例における有用性がKEY-NOTE-158試験で示されたことより、MSI-highの固形がんに対して2018年より適応が拡大された³⁾。胃癌治療ガイドラインでは切除不能・再発胃癌のうちMSI-high胃癌における二次治療以降におけるペムプロリズマブ単剤の投与が推奨されている。

YoshidaらはStageIV胃癌を転移状況により

4つのカテゴリーに分類している。本例では審査腹腔鏡によりP0CY0と診断され、非治癒因子としては肝転移のみであり、カテゴリー2に分類される⁴⁾。カテゴリー2の症例ではまず化学療法を実施し、奏効例のみConversion手術が薦められているが、本例のような多発転移例では化学療法が奏効したとしても消失の判定は難しく、Conversion手術の適応は困難である。胃癌は進行が早く次治療へ移行のタイミングが遅れると治療継続困難となってしまうため、生命予後延長のためには化学療法のみでは5~10ヶ月のMSTとされている。このため、いかに胃癌に使用可能な薬剤を使い切るかと、化学療法を継続するかが大切である。

StageIV胃癌におけるMSI-highの割合は5%以下と頻度は少ないが、Polomらの報告によると肝転移を有する胃癌症例では比較的MSI-highの割合が高い可能性を示唆している⁵⁾。このため、本例のような肝転移例では化学療法開始時にはMSIの測定を行い、ペムプロリズマブの使用可能の可否を判断し、一次治療に引き続き選択することが肝要である。

結 語

肝両葉におよぶ無数の肝転移巣を有する高度進行胃癌に対して三次治療としてペムプロリズマブが著効した症例を報告した。切除不能進行胃癌に対する化学療法では、急速な進行のために治療困難となる前に、薬剤を速やかに変更することが肝要である。

文 献

- 1) 山崎嵩之, 高島淳生, 朴 成和: 消化管がんにおける免疫チェックポイント阻害薬の現状. 臨床消化器内科 35(5):471-475,2020.
- 2) Yoon-Koo K, Narikazu B, Taroh S, et al: Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 390(10111):2461-2471,2017.

- 3) Aurelien M, Dung TL, Paolo A, et al : Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEY-NOTE-158 Study. Journal of Clinical Oncology 38 (1): 1-10, 2020.
- 4) Yoshida K, Yamaguchi K, Okumura N, et al : Is conversion therapy possible in stage IV gastric cancer: the proposal of new biological categories of classification. Gastric Cancer.19: 329-338,2016.
- 5) Polom K, Marano L, Marrelli D, et al : Meta-analysis of microsatellite instability in relation to clinicopathological characteristics and overall survival in gastric cancer. Br J Surg 105(3):159-167,2018.

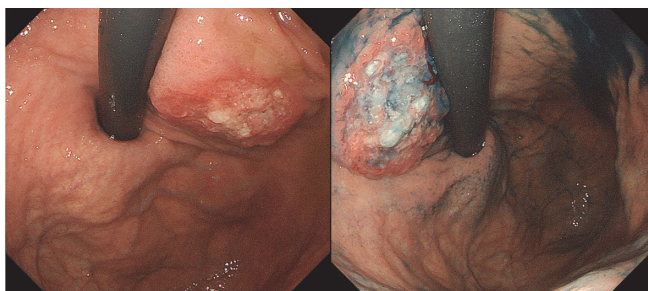


図1. 治療前上部消化管内視鏡検査
胃体上部前壁に扁平な隆起性病変を認め、生検で中分化型管状腺癌と診断された。

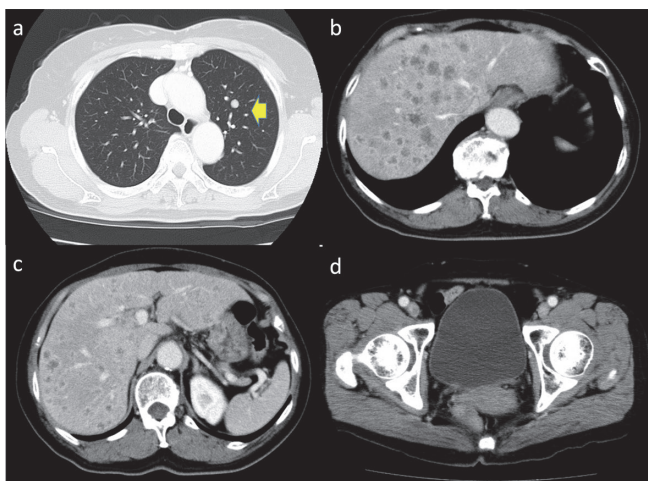


図2. 治療前胸腹部CT検査
肝両葉におよぶ無数の結節陰影と、左肺にも結節陰影を認め、胃癌からの転移と診断した (a-c)。腹水や播種を疑う病変はなかった(d)。

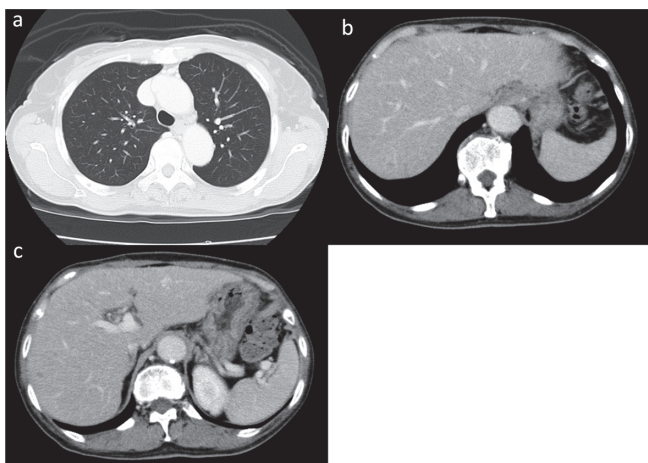


図3. SOX療法4コース終了時の胸腹部CT検査
画像上肺転移は消失した (a)。多発肝転移巣も縮小してるが腫瘍マーカー (CEA) の上昇を認めることから、二次治療へ移行した (b,c)。



図4. 経過中の腫瘍マーカー（CEA）の変動

SOX療法終了時に増加していたCEA値は、Ram+Pac療法開始により低下した。しかし、再度CEA値の上昇を認め、三次治療へ移行した。

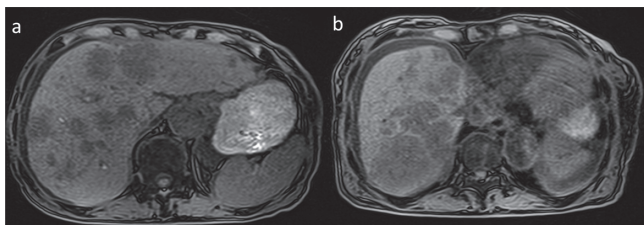


図5. Ram+Pac療法終了時の腹部MRI検査

多発肝転移巣の増大を認めた。

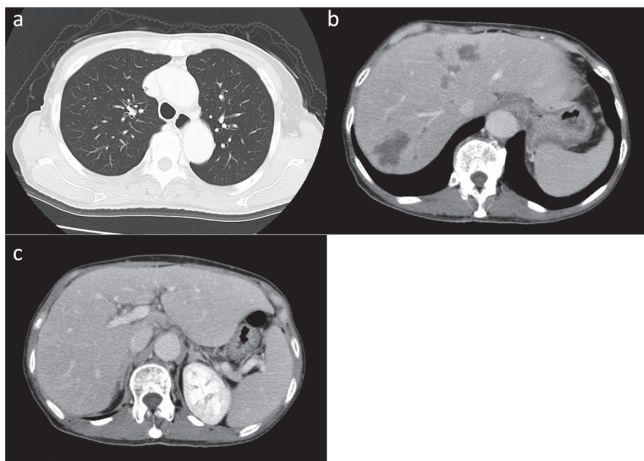


図6. ペムブロリズマブ開始後の胸腹部CT検査

ペムブロリズマブ投与開始後に肺転移は継続して消失しており（a），肝転移巣の急速な縮小を認めた（b,c）。

エビデンスと実臨床から考える糖尿病治療 ～ SGLT2 阻害薬の位置づけ～

景岳会 南大阪病院 内科

川口祐司、羽鹿由里子、蘆田成美、宮本祥子、広田知依、増本晃治、
澤 絢、濱崎健司、久米田靖郎

Diabetes treatment based on evidence and clinical practice – Position of SGLT2 inhibitors –

Yuji Kawaguchi, Yuriko Hajika, Narumi Ashida, Shoko Miyamoto,
Tomoe Hirota, Kouji Masumoto, Jun Sawa, Kenji Hamazaki, Yasuro Kumeda
Department of Internal Medicine, Minami Osaka Hospital

There is much evidence that SGLT2 inhibitors not only reduce the risk of arteriosclerotic cardiovascular events in addition to their hypoglycemic effect on diabetes treatment, but also have a direct protective effect on heart failure and renal dysfunction. In the American Diabetes Association (ADA) guidelines for type 2 diabetes drug therapy, GLP-1 receptor agonists or SGLT2 inhibitors are recommended for patients with atherosclerotic cardiovascular disease, chronic kidney disease or heart failure (Recommended Grade A). In Japan, there are not as many cardiovascular diseases as in the United States and Europe, so diabetes treatment that suits the condition of each patient is selected. Considering the position of SGLT2 inhibitors based on evidence and clinical practice, it is necessary to consider treatment methods that minimize the risk of diabetic complications. Therefore, we investigated the actual use of SGLT2 inhibitors at Minami Osaka Hospital and evaluated their effectiveness against renal function protection.

要 約

SGLT2 阻害薬は糖尿病治療に対する血糖降下作用以外に動脈硬化性心血管イベントのリスクを低下させるだけでなく、心不全や腎障害に対しても直接の保護作用を有するというエビデンスが多く報告されている。米国糖尿病学会 (ADA) の2型糖尿病薬物療法ガイドラインではアテローム性動脈硬化性心血管疾患や慢性腎臓病、心不全がある場合は、GLP-1 受容体作動薬またはSGLT2 阻害薬を考慮する (推奨グレードA) となっている。日本においては欧米諸国ほど心血管疾患が多くないため個々の患者の病態に合った治療薬が選択されている。エビデンスと実臨床でのSGLT2 阻害薬の位置づけを考え、糖尿病合併症リスクを最小化する治療法について検討する必要がある。このため南大阪病院でのSGLT2 阻害薬の使用実績および、腎機能保護作用に対する有効性の評価を行なった。

Key words : SGLT2 阻害薬, DPP4 阻害薬, eGFR, HbA1c 値, 随時血糖値

はじめに

糖尿病治療の最終的な目標は健康な人と変わらないQOLの維持と寿命の確保となる。それを達成するためには糖尿病細小血管合併症である網膜症、腎症、神経障害および動脈硬化性疾患の発症と進展の阻止、その根本にあるのは血糖や体重、血圧、脂質の良好なコントロール状態の維持が必要である。今回新たに高齢化により増加するサルコペニアやフレイルなどの併存症の予防と管理をすることと、糖尿病が原因となってスティグマや社会的不利益、差別が生じている場合があり、アドボカシー活動を通じてこれらを取り除くことも健康な人と変わらない人生を目指す上で重要となることが付け加えられた¹⁾。糖尿病合併症のリスクはHbA1c7.0%以上で高くなるがHbA1c7.0%以上の2型糖尿病患者の割合は45.9%であり²⁾、健常人と比較して脳卒中発症リスクや循環器疾患による死亡リスクは1.5倍～2.5倍となると報告されている^{3,4)}。さらに、日本において下肢切断は年間3000人⁵⁾、透析導入患者の38.8%は糖尿病が原疾患である⁶⁾。

非糖尿病集団に比較して糖尿病集団では冠動脈心疾患、虚血性脳卒中、分類不能の脳卒中および他の血管疾患を原因とする死亡リスクが倍増するとメタ解析で報告されており、糖尿病患者では非致死性心筋梗塞に比較して冠動脈疾患関連死のハザード比は、約3割高くなる⁷⁾。我々はこのような重大な合併症を抑制するために何ができるのだろうか。糖尿病のコントロールを良くするために治療を強化して血糖値を可能な限り下げたほうがいいのか？UKPDS試験⁸⁾、ADVANCE試験⁹⁾の結果から、血糖降下の強化療法は細小血管リスクに対して有効であることが示唆されるが大血管アウトカムおよび死亡率に関しては、エビデンスが混在している。またACCORD試験^{10,12)}では血糖降下の強化療法は死亡率が増加しており、ただ単に血糖を下げるよりも重症低血糖を起こしにくい質の良い血糖コントロールが重要である。単独では重症低血糖を起こしにくい薬剤のSGLT-2阻害剤のエンパグリフロジンにて2017年にEMPA-REG-OUTCOME試験が発表され、主要評価項目である心血管死・非致死性心筋梗塞・非

致死性脳卒中の3-point MACEが有意に抑制され、心不全による入院、心血管死、全死亡においても抑制が示された¹³⁾。この結果を踏まえてADAやEASDのコンセンサスレポート¹⁴⁾にも変化がみられた。まずはメトホルミンが第一選択薬であることは変わらないが、第2選択薬を決める際には、心血管疾患・CKD(慢性腎臓病)・心不全の既往/高リスクの有無を早期から考慮し、それに該当する場合は、HbA1cの基礎値や個別化目標値と無関係にGLP-1アナログとSGLT2阻害薬の投与を考慮し、その基準として、心不全・CKDの検査指標が明示されており、EF45%未満、eGFR30-60、尿中アルブミンクレアチニン比30mg/dL以上、特に300mg/dL以上となっている。エンパグリフロジンが心血管疾患や腎臓に対してポジティブな効果が得られた原因としてEMPA-REG-OUTCOME試験¹³⁾においてエンパグリフロジンはプラセボと比較して収縮期血圧を有意に下げ、HDLコレステロールを有意に上げることが示されており、体重を低下させること、ウエスト周囲径を減少させることによりメタボリックシンドロームの改善が3-point MACEの低下に寄与していたと考えられる。一方、わが国で2型糖尿病治療によく使用されるDPP4阻害薬の一つ、リナグリプチンに関してはプラセボ群と比較して体重や血圧に有意な変化は認めず、LDLコレステロールやHDLコレステロールの脂質に関して有意差は認めなかった¹⁵⁾。このような背景の中、当院での実臨床においてDPP4阻害薬とSGLT2阻害薬の使用状況と各薬剤の腎臓に対する効果の調査を行った。

対象と方法

対象は2017年4月～2020年3月の間に南大阪病院外来通院中で新たにDPP4阻害薬またはSGLT2阻害薬、その両者を処方され以下のデータに欠損のない2型糖尿病患者である。ただしDPP4阻害薬とメトホルミン、DPP4阻害薬とSGLT2阻害薬、DPP4阻害薬とピオグリタゾンの合剤の使用者は除いた。

評価項目：随時血糖値、HbA1c値、eGFR

①調査期間中にDPP4阻害薬またはSGLT2阻

- 害薬のどちらか一方の処方の場合
- ・対象患者が最初にDPP4阻害薬またはSGLT2阻害薬を処方された時のデータ
 - ・処方3か月後のデータ
- ②調査期間中に両剤の併用療法が行われた場合
- ・最初に対象患者がDPP4阻害薬またはSGLT2阻害薬を処方された時のデータ
 - ・追加処方された時のデータ
 - ・追加処方の3か月後のデータ

結 果

全症例（1039名）の患者背景は平均年齢69.2歳，HbA1c値7.4%，eGFR64.7 mL/min/1.73m²であった(表1)。

表1. 患者背景

全症例 (n=1039)	Mean ± SD
年齢(歳)	69.2 ± 13.3
性別 男性 (%)	635 (61.1)
随時血糖値 (mg/dL)	162.5 ± 63.4
HbA1c値 (%)	7.4 ± 1.3
eGFR (mL/min/1.73m ²)	64.7 ± 20.6

観察期間中にDPP4阻害薬のみの群とSGLT2阻害薬のみの群ではベースライン時のデータで年齢 72.5 ± 11.8, 59.7 ± 13.5歳, HbA1c値 7.2 ± 1.2, 7.8 ± 1.1%, eGFR 60.9 ± 19.5, 75.2 ± 19.5mL/min/1.73m²とSGLT2阻害薬のみの群の方が有意に年齢は若く, HbA1cは有意に高く, eGFRも有意に高かった(各p<0.001) (表2)。

表2. 患者背景の比較①

index	DPP4阻害薬のみ (n=745)	SGLT2阻害薬のみ (n=140)	p
年齢	72.5 ± 11.8	59.7 ± 13.5	<0.001
随時血糖値 (mg/dL)	159.7 ± 62.0	170.1 ± 59.7	0.068
HbA1c値 (%)	7.2 ± 1.2	7.8 ± 1.1	<0.001
eGFR (mL/min/1.73m ²)	60.9 ± 19.5	75.2 ± 19.5	<0.001

(Student's t-test)

DPP4阻害薬のみの群とSGLT2阻害薬とDPP4阻害薬の併用している群のベースライン時の比較では, 年齢 72.5 ± 11.8, 62.2 ± 13.4歳, HbA1c値 7.2 ± 1.2 7.8 ± 1.6 %, eGFR 60.9 ± 19.5, 73.5 ± 20.9 mL/min/1.73m²併用

療法群は有意に年齢は若く, HbA1c値が高く, eGFRも有意に高かった(各p<0.001) (表3)。

表3. 患者背景の比較②

index	DPP4阻害薬のみ (n=745)	併用療法 (n=154)	p
年齢	72.5 ± 11.8	62.2 ± 13.4	<0.001
随時血糖値 (mg/dL)	159.7 ± 62.0	169.1 ± 72.3	0.097
HbA1c値 (%)	7.2 ± 1.2	7.8 ± 1.6	<0.001
eGFR (mL/min/1.73m ²)	60.9 ± 19.5	73.5 ± 20.9	<0.001

(Student's t-test)

結果はDPP4阻害薬のみで治療が行われた群は, 治療開始3か月後の随時血糖値 148.0 ± 48.4 mg/dL, HbA1c値 6.9 ± 0.9%と治療開始前と比較して有意に低下を認め (各p<0.001), SGLT2阻害薬のみで治療が行われた群も同様に治療開始3か月後の随時血糖値150.8 ± 44.0 mg/dL, HbA1c値7.3 ± 1.0%と有意に低下を認めた(各p<0.001) 一方でeGFRは両群とも有意に低下を認めていた (59.6 ± 19.1, 73.1 ± 19.6 mL/min/1.73m², p<0.001, 0.002) (表4)。

表4. 結果

DPP4阻害薬のみ (n=745)	処方前	3か月後	p
随時血糖値 (mg/dL)	159.7 ± 62.0	148.0 ± 48.4	<0.001
HbA1c値 (%)	7.2 ± 1.2	6.9 ± 0.9	<0.001
eGFR (mL/min/1.73m ²)	60.9 ± 19.5	59.6 ± 19.1	<0.001
SGLT2阻害薬のみ (n=140)	処方前	3か月後	p
随時血糖値 (mg/dL)	170.1 ± 59.7	150.8 ± 44.0	<0.001
HbA1c値 (%)	7.8 ± 1.1	7.3 ± 1.0	<0.001
eGFR (mL/min/1.73m ²)	75.2 ± 19.5	73.1 ± 19.6	0.002

(Paired t-test)

SGLT2阻害薬とDPP4阻害薬の併用療法を行った群の随時血糖値は処方開始前169.1 ± 72.3 mg/dL, 追加処方時171.9 ± 60.6 mg/dL, 追加3か月後151.9 ± 64.4 mg/dLと追加3か月後は処方開始前と追加処方時と比較し有意に低下し (p=0.030, <0.001) (図1), HbA1c値も処方開始前7.8 ± 1.6 %, 追加処方時8.0 ± 1.4 %, 追加3か月後7.4 ± 1.1 %と追加3か月後は処方開始前と追加処方時と比較し有意に低下し (p=0.005, <0.001) (図2), eGFRは処方開始前73.5 ± 20.9 mL/min/1.73m², 追加処方時71.9 ± 21.1 mL/min/1.73m², 追加3か月後70.1 ± 20.0

mL/min/1.73m²と追加処方時と追加3か月後は処方開始前と比較し有意に低下した(p=0.044, <0.001) (図3)。

併用療法群を細かく分析した結果、最初にDPP4阻害薬を処方し、その後SGLT2阻害薬を追加処方した場合、随時血糖値は処方開始前171.5 ± 74.1 mg/d L, 追加処方時172.1 ± 56.4 mg/d L, 追加3か月後151.6 ± 62.8 mg/d Lと追加3か月後は処方開始前と追加処方時と比較し有意に低下し(p=0.020, <0.001) (図4), HbA1c値も処方開始前7.8 ± 1.7 %, 追加処方時8.0 ± 1.4 %, 追加3か月後7.4 ± 1.0 %と追加3か月後は処方開始前と追加処方時と比較し有意に低下し(p=0.013, <0.001) (図5), eGFRは処方開始前73.5 ± 21.1 mL/min/1.73m², 追加処方時71.5 ± 20.3 mL/min/1.73m², 追加3か月後

69.5 ± 19.5 mL/min/1.73m²と追加処方時と追加3か月後は処方開始前と比較し有意に低下した(p=0.016, <0.001) (図6)。

これとは逆に、最初にSGLT2阻害薬を処方し、その後にDPP4阻害薬を追加処方した場合、随時血糖値は処方開始前153.9 ± 58.6 mg/d L, 追加処方時170.7 ± 84.2 mg/d L, 追加3か月後154.4 ± 74.9 mg/d Lと観察期間中に有意な変化は認めず (図7), HbA1c値も処方開始前7.9 ± 1.1 %, 追加処方時7.5 ± 1.3 %, 追加3か月後7.4 ± 1.5 %と観察期間中に有意な差は認めず (図8), eGFRも処方開始前73.5 ± 20.4 mL/min/1.73m², 追加処方時74.3 ± 26.0 mL/min/1.73m², 追加3か月後74.0 ± 22.8 mL/min/1.73m²と観察期間中に有意な変化は認めなかった(図9)。

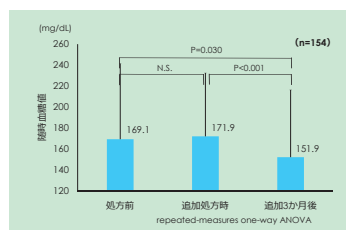


図1. 併用療法の随時血糖値の変化

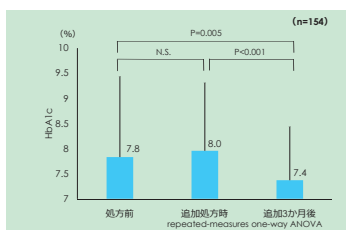


図2. 併用療法のHbA1cの変化

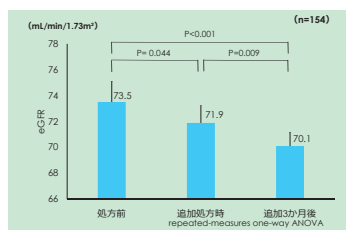


図3. 併用療法のeGFRの変化

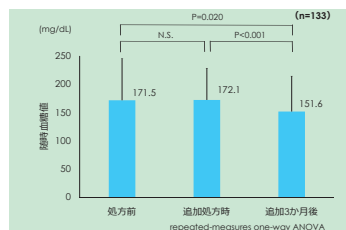


図4. DPP4阻害薬にSGLT2阻害薬を追加の随時血糖値の変化

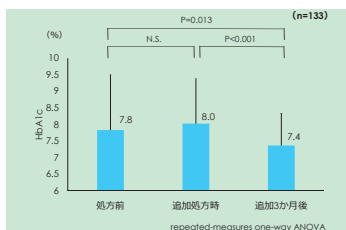


図5. DPP4阻害薬にSGLT2阻害薬を追加のHbA1cの変化

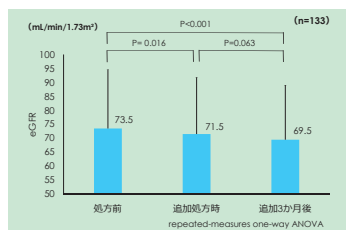


図6. DPP4阻害薬にSGLT2阻害薬を追加のeGFRの変化

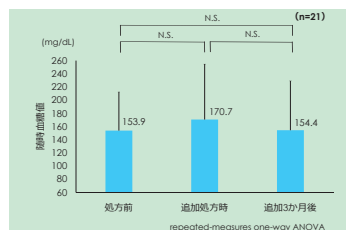


図7. SGLT2阻害薬にDPP4阻害薬を追加の随時血糖値の変化

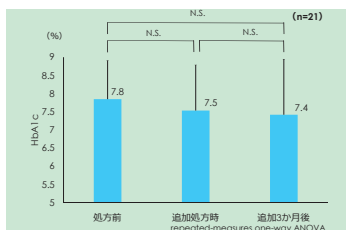


図8. SGLT2阻害薬にDPP4阻害薬を追加のHbA1cの変化

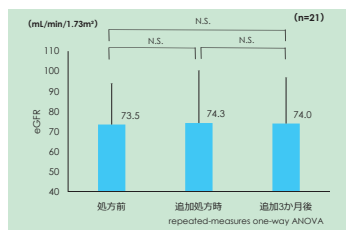


図9. SGLT2阻害薬にDPP4阻害薬を追加のeGFRの変化

DPP4 阻害薬のみで治療が行われた群の Δ HbA1c (治療3か月後のHbA1c値-治療前のHbA1c値) は-0.3%でSGLT2 阻害薬のみで治療が行われた群の Δ HbA1cは-0.4%で両群間

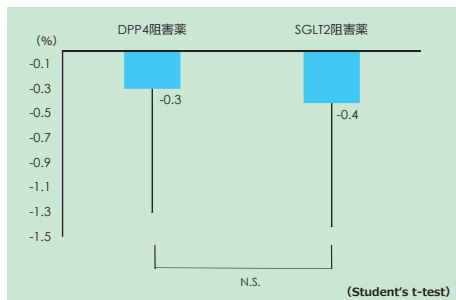


図10. DPP4阻害薬のみ SGLT2阻害薬のみの Δ HbA1cの比較

考 察

DPP4 阻害薬のみ、SGLT2 阻害薬のみで治療が行われた群は治療3か月後の随時血糖値とHbA1c値が処方前と比較して有意に低下していた。このため各薬剤の治療効果が現れていると判断され、追加処方が行われなかったと考えられる。DPP4 阻害薬とSGLT2 阻害薬の併用療法が行われた群は1剤目の処方では十分な効果が得られなかったため2剤目の追加が行われたと考えられ、この治療強化により追加3か月後の随時血糖値とHbA1c値は有意な低下が認められたと考えられる。この併用療法群では全体ではeGFRは観察期間中には経時的に有意に低下したが、先にSGLT2 阻害薬を投与し、その後DPP4 阻害薬を追加した群ではeGFRは有意な変化を認めなかった。これに関して、EMPA-REG 腎アウトカムではエンパグリフロジンを使用した群ではプラセボ群と比較して、顕性アルブミン尿への進展、血清クレアチニン値の増大、腎代替療法の開始、腎疾患による死亡をプラセボ群と比較して有意に抑制し、192週目までのeGFRの変化はベースライン時に顕性アルブミン尿が出ている群ではeGFRの低下の抑制は有意に大きく、この結果からADAガイドラインで特に尿中アルブミン/クレアチニン比が300mg/dl以上ではSGLT2 阻害薬を使用すべきと推奨されている¹⁶⁾。さらに、EMPRISE EAST ASIA 研究はエンパグリフロジンの日常

に有意な差は認めなかった(図10)。各SGLT2 阻害薬間での Δ HbA1cも有意な群間差は認めなかった(図11)。

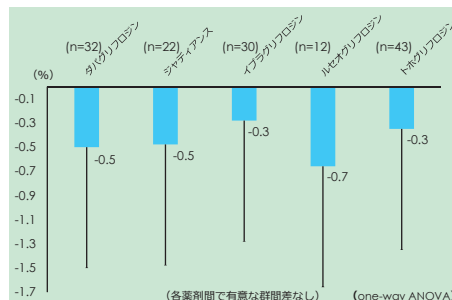


図11. 各SGLT2阻害薬のみの Δ HbA1cの比較

診療における有効性についてDPP4 阻害薬と比較した非介入試験であるが、エンパグリフロジン群は心不全による入院を有意に抑制し、末期腎不全への移行も抑制する傾向にある¹⁷⁾。SGLT2 阻害薬が腎保護作用を発揮すると考えられる機序は、正常な状態では遠位尿細管と糸球体が接する部分において、マクラデンサが尿細管のナトリウムを感知し、輸入細動脈にシグナルを送って糸球体血圧や糸球体濾過量を調節する。この仕組みを尿細管糸球体フィードバック(TGF)というが、糖尿病では近位尿細管にあるSGLT2からのナトリウム/グルコースの再吸収が亢進しているため、マクラデンサに到達するナトリウムが減少することにより、マクラデンサによるこのフィードバック機構が減弱する。その結果輸入細動脈から流入する血流量が増え、糸球体血圧が上昇し、糸球体濾過量が増加する。SGLT2 阻害薬は、近位尿細管でSGLT2を阻害することによってナトリウムとグルコースの再吸収を阻害し、遠位尿細管でのナトリウムが増加し、マクラデンサがそれを感知することによって尿細管糸球体フィードバック機構が回復し、輸入細動脈からの血流量を調節することによって糸球体内圧および糸球体濾過量が改善する。SGLT2 阻害薬の腎機能の保護作用は糸球体の血行動態が寄与することが示唆される¹⁸⁾。

糖尿病治療において、HbA1cの低下が同等であっても薬剤の違いにより心血管疾患や腎機能低下の抑制効果には差があるため、患者個々

のリスクとベネフィットを判断し適切な治療選択をすることが、糖尿病患者の健常な人と変わらない日常生活の維持と寿命の確保につながる。

文 献

- 1) 日本糖尿病学会 編・著：糖尿病治療ガイド2020-2021. 文光堂:31-34,2020.
- 2) 一般財団法人糖尿病データマネジメント研究会：2017年度基礎集計資料
- 3) Cui R, et al. : Diabetes mellitus and risk of stroke and its subtypes among Japanese: the Japan public health center study. *Stroke* 42:2611-2614,2011.
- 4) Kato M, et al. : Diagnosed diabetes and premature death among middle-aged Japanese: results from a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC study). *BMJ Open* 5(4):e007736,2015.
- 5) 日本糖尿病対策推進会議：糖尿病に関するリーフレット各種(2005年作成)
- 6) 日本透析医学会：図説 わが国の慢性透析療法の現況(2016年12月31日現在)
- 7) N Sarwar, et al. : Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 375(9733):2215-2222, 2010.
- 8) UKPDS Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352(9131):837-853,1998.
- 9) ADVANCE Group : Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 358:2560-2572,2008.
- 10) Richard M Bergenstal, et al. : Type 2 diabetes: assessing the relative risks and benefits of glucose-lowering medications. *Am J Med* 123(4):374-e9-18,2010.
- 11) S Genuth, et al. : Clinical Implications of the ACCORD Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 97(1):41-48,2012.
- 12) Ismail-Beigi F, et al. : Effect of intensive treatment of hyperglycemia on microvascular complications of type 2 diabetes in ACCORD: a randomized trial. *Lancet* 376(9739):419-430,2010.
- 13) Zinman B, et al. : Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373(22):2117-2128,2015.
- 14) American Diabetes Association : Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 43(1):S98-S110, 2020.
- 15) Rosenstock J, et al. : Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 321(1):69-79,2019.
- 16) Cherney DZI, et al. : Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5(8):610-621,2017.
- 17) Kim DJ, et al.: Cardiovascular effectiveness and safety of empagliflozin in routine care in East Asia: results from the EMPRISE study. *IDF 2019 Congress: poster P-0617,2019.*
- 18) Cherney D, et al. : Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 129(5):587-597,2014.

血糖変動から読み解く ～ソリクア配合注の可能性 4症例からわかったこと～

景岳会 南大阪病院 内科

濱崎健司、羽鹿由里子、蘆田成美、宮本祥子、広田知依、増本晃治、
澤 絢、川口祐司、久米田靖郎

Possibility of Soliqua fixed ratio combination therapy, found from glycemic variability in 4 cases

Kenji Hamazaki, Yuriko Hajika, Narumi Ashida, Shoko Miyamoto,
Tomoe Hirota, Kouji Masumoto, Jun Sawa, Yuji Kawaguchi, Yasuro Kumeda
Department of Internal Medicine, Minami Osaka Hospital

It has been reported that in Japanese patients with type 2 diabetes, postprandial glucose levels increase significantly in addition to preprandial glucose levels. Therefore, treatment with basal insulin and oral hypoglycemic agents is often conducted, and although preprandial glucose level has reached the target level in Japanese type 2 diabetic patients who received basal insulin, HbA1c is less than 7%. There are 35.6% of patients with such "hiding hyperglycemia". In order to avoid hiding hyperglycemia and achieve the glucose control target, it is necessary to improve not only preprandial glucose level but also postprandial hyperglycemia at the same time while suppressing the risk of hypoglycemia and weight gain from the introduction of new diabetic injections. Therefore, the possibility of injection of Soliqua fixed ratio combination, which are a combination of insulin glargine and lixisenatide, which is a GLP1 receptor agonist, for diabetes treatment was examined from 4 cases using a continuous glucose monitor.

要 約

日本人の2型糖尿病患者では、空腹時血糖値と併せて食後血糖値が大きく上昇することが報告されている。そこで基礎インスリンと経口血糖降下薬を併用した治療が行われることが多いが、基礎インスリンを投与した日本人2型糖尿病患者で空腹時血糖は目標値を達成しているものの、HbA1c 7%未満を達成できていない「かくれ高血糖」の患者が35.6%いることが報告されている。かくれ高血糖を回避して血糖コントロール目標を達成するためには、糖尿病注射剤の新規導入から低血糖や体重増加リスクを抑えながら、空腹時血糖値だけでなく、食後高血糖も同時に改善することが求められる。そこで基礎インスリンであるインスリングルガリンとGLP1受容体作動薬であるリキシセナチドを配合した注射剤のソリクア配合注の糖尿病治療に対する可能性を持続血糖測定器を用いて4症例から検討した。

Key words : インスリングルガリン, リキシセナチド, ソリクア配合注, 血糖変動

はじめに

近年、血糖コントロールについての「質」を重視する流れになってきており、特にインスリン治療においては、このことが重要となる。HbA1c値は同じでも血糖変動の安定性が重要であり、低血糖を予防し、血糖変動幅を最小化し、そして高血糖を是正する¹⁾。これこそが「質の良いインスリン治療」に必要である。これがCGM/FGMの登場により、実現を目指せるようになってきた。しかしながら、血糖コントロールの「質」はどのようにして評価するのか？ここについてはまだ明確な回答がなかった。そのような中、昨年ADA開催のタイミングで、TIR, Time in Rangeの概念がRecommendationとして発表された²⁾。目標とする血糖幅、TIRを70-180mg/dLとしてCGMデータを解析した結果、70-180mg/dLの割合が70%入っていることとHbA1c7.0%であることが相関することが確認されている。これは、1型糖尿病患者だけの解析データでも、2型糖尿病患者を含んだ解析データでも同じような傾向がみられている。そこで、この論文では、1型、2型糖尿病共通の目標値として、70-180mg/dLの時間の割合を70%以上にするという事が示され、TBR, Time Below Range, いわゆる70mg/dl未満の低血糖域については4%未満となっているが、これは1日のうち1時間未満に抑えるという事から設定されている。高齢者やHighリスク患者においても目標が示されており、こちらはHbA1cが8%相当の70-180mg/dLの割合を50%以上となっている。いずれにせよ、日本人においてこの目標値が妥当であるか、1型、2型糖尿病共通で良いか、などまだまだ検証する必要があるが、このTIRの概念は、血糖コントロールの「質」を評価するという上で、非常に意義が高いと考えられる。

このように、目標とする血糖値の時間割合を意識した治療は非常に重要であるが、血糖の変動性についても、その重要性が高まっている。インスリン製剤使用患者における治療法別の血糖変動および低血糖等をCGMを用いて検証した試験では³⁾、治療法として、基礎インスリン製剤と経口血糖降下薬を用いたいわゆる

BOT群と基礎インスリン製剤とGLP-1受容体作動薬を併用した群、そして2相性インスリン群、強化インスリン療法群の4つの治療法別で検証している。結果としては、主要評価項目である1日の標準偏差については、基礎インスリン製剤とGLP-1受容体作動薬を併用した群が一番低いことが示された。また、基礎インスリン製剤とGLP-1受容体作動薬群とその他の治療群間において、1日の標準偏差は有意な群間差が示された。更に、低血糖の発現についても、基礎インスリン製剤とGLP-1受容体作動薬の併用群が、低血糖の発現が1番少なかった。

入院診療下での治療に目を向けてみると、入院における主な糖尿病治療薬の治療レジメンとしては、糖毒性解除を目的に主に強化インスリン療法を実施されているケースが多い。強化インスリン療法は、糖毒性解除し非常に有用であります。一方、退院後のアドヒアランスの低下や医療スタッフの患者への注射手技やSMBG指導の手間、低血糖リスク、入院期間の長期化、頻回注射療法によるQOLの低下等、問題点や課題が存在することも事実である。そこで、我々は、この問題点や課題の解決に、基礎インスリン製剤とGLP-1受容体作動薬をベースとした治療が、一つの解決策になり得るのではないかと考え、基礎インスリンであるインスリングルルギンとGLP1受容体作動薬であるリキシセナチドを配合した注射剤のソリクア配合注の糖尿病治療に対する可能性を持続血糖測定器を用いて4症例から検討した。

対象と方法

対象は経口血糖降下薬による治療で血糖コントロール不良のため入院が必要となった2型糖尿病患者である。経口血糖降下薬で治療されている患者をソリクア朝1回とアピドラ夕食直前1回注射を行った。DPP-4阻害薬以外は、経口血糖降下薬の用法用量を変更せず継続とした。ソリクアの開始用量は基本5ドーズであるが最大10ドーズまで可能とした。SMBGに基づいてソリクア投与量を、朝食前血糖100-130mg/dLを目標にタイトレーションし、夕食後2時間血糖値130-150mg/dLを目標にアピドラのタ

イトレーションを行った。ソリクア投与開始翌日からFGMを装着し、FGM装着開始から1～10日目でソリクア、ピドラの投与量調整を行なった。試験同意取得日と試験終了日(FGM装着15日目)にグリコアルブミン採血を行なった。試験期間中、体重測定を朝食前に毎日実施した。

結 果

症例1(図1-①～③) 76歳男性

HbA1c 7.1%, BMI 25.3, SGLT2 阻害薬

ソリクア朝10ドーズ、アピドラタ6単位で開始し朝食前血糖値と夕食後血糖値が高いためソリクアとアピドラの用量をアルゴリズムに従って増量しソリクア朝14ドーズ、アピドラ10単位で目標血糖値に達した。

FGMからわかったこと

朝食前血糖値と夕食2時間後は安定しているが昼夕食前血糖値が低くなってきているためソリクアのドーズを下げるかSGLT2阻害薬を中止してみるのもいいかも知れない。AGPをみましても同様に昼食前の血糖値が下がっているが夜間の低血糖は認めていない。タイトレーションに要した期間は5日間でグリコアルブミンは22.8から18.9に低下し、体重も2.5kgの減少を認めた。

症例2(図2-①～③) 50歳女性

HbA1c 7.2%, BMI 23.7, メトホルミン

ソリクア朝5ドーズとアピドラタ3単位からスタートしアルゴリズムに沿ってソリクアとアピドラの用量をタイトレーションした。朝食前血糖値が高かったためソリクアは朝7ドーズとなった。

FGMからわかったこと

治療単位決定後も血糖変動がほとんどない良好なコントロールであった。夜間から朝にかけて血糖値が低いが、実臨床でFGMを使用している際にも時々経験するが血糖が低くなってくると、FGMではより低めに表示されることがあり、実際のSMBGでの血糖値はFGMで認められるような低血糖はなく、朝食前血糖値は100前後であり低血糖は生じていなかった。AGPをみても血糖変動が少ない非常によいコントロール

で、体重も約2.0kg減少した。タイトレーションも5日間で終了し、グリコアルブミンは19.0から16.4に低下した。CPIが2.78とインスリン分泌能が良好なためソリクアの反応が良く、少ないドーズで血糖変動が少ないコントロールができたと考えられる。

症例3(図3-①～③) 75歳女性

HbA1c 9.5%, BMI 29.7, メトホルミン,
SGLT2 阻害薬

元々のHbA1c値が高く、BMIも30近くのためソリクア朝10ドーズとアピドラタ12単位で開始し、アルゴリズムに沿ってソリクアは14ドーズで朝食前血糖値は目標値に達した。

FGMからわかったこと

試験の後半で夕食後血糖値が低くなってきたためアピドラを減量し最終的にほとんど血糖値が70-180のTIRに入る血糖変動となった。AGPは血糖変動が小さく、非常に質の高いコントロールができています。体重は約1kg減り、タイトレーションには14日間で要した。CPIが0.793と低く、ソリクアは14ドーズとやや多めに必要であったが、グリコアルブミンは29.0から19.3に減少した。

症例4(図4-①～③) 74歳男性

HbA1c 8.5%, BMI 21.3, メトホルミン,
SGLT2 阻害薬

ソリクア朝5ドーズ、アピドラタ6単位で開始したが高血糖と血糖変動が大きくタイトレーションは困難であった症例。

FGMからわかったこと

朝食後と昼食後の血糖変動を抑えるためにソリクアを増やすと血糖変動は抑えらるが夜間の低血糖のリスクが上がってしまった。このため夕食前のアピドラの単位を下げる必要があった。AGPをみても血糖値が高く、血糖変動が大きくあまりコントロールはよくなかなかた。体重は約2kg減ったが、タイトレーションには15日間で要し、CPIが1.62と比較的保たれているが症例④の場合は夕食前ではなく朝食前や昼食前にアピドラの注射をした方が効果的で、その点ではソリクアを使用する治療よりも強化インスリン療法が適している症例であったと考えられる。

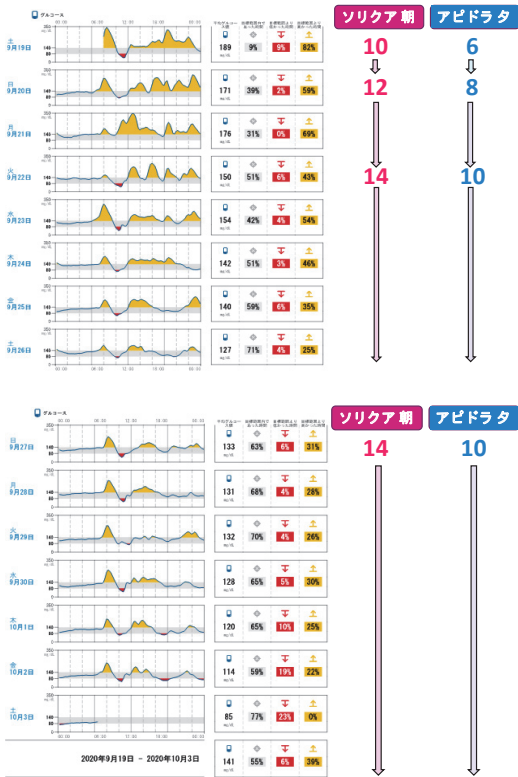


図1-①② 症例1 76歳男性 HbA1c 7.1%
BMI 25.3 SGLT2阻害薬

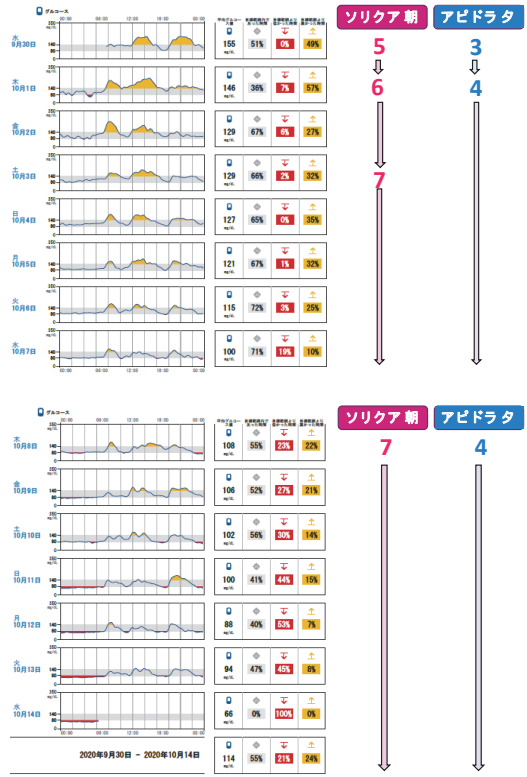
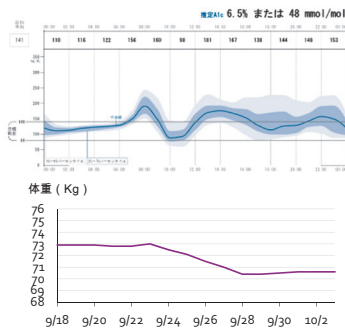
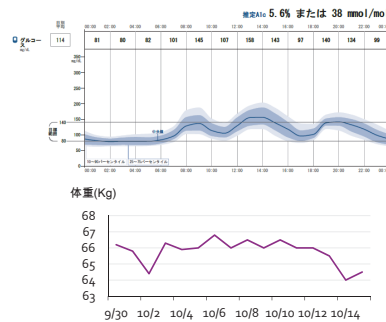


図2-①② 症例2 50歳女性 HbA1c 7.2%
BMI 23.7 メトホルミン



タイトレーション期間5日間, CPI 1.08, GA 22.839% (9/18) → 18.926% (10/3)

図1-③



タイトレーション期間5日間, CPI 2.78, GA 18.975% (9/25) → 16.392% (10/14)

図2-③

結 語

糖尿病治療においては最近TIRを意識し質の良い血糖コントロールが重要となっている。血糖変動を抑える治療としてインスリンとGLP1受容体作動薬の併用は有用性が高いと示唆され、これまで入院治療での糖毒性解除は強化インスリン療法が行われることが主流であったが、ソリクア配合注を使った治療方法は新たな選択肢になりえる可能性があり、今後さらなる検証が必要であると思われた。

文 献

- 1) Del Prato S : In search of normoglycaemia in diabetes: controlling postprandial glucose. *Int J of Obesity* 26(3):S9-S17,2002.
- 2) Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. : Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 42(8):1593-1603,2019.
- 3) Bajaj HS, Venn K, Ye C, et al. : Lowest Glucose Variability and Hypoglycemia Are Observed With the Combination of a GLP-1 Receptor Agonist and Basal Insulin (VARIATION Study). *Diabetes Care* 40(2):194-200,2017.

極細径内視鏡を用いた経口直接胆道鏡が有用であった3例

南大阪病院 消化器内科

前田夏美、中谷雅美、陣内 鑑、金 大裕、中村吉宏、
森本謙一、佐々木英二、福田 隆

Peroral direct cholangioscopy using ultra-slim upper endoscope: Report of 3 cases

Natsumi Maeda,MD, Masami Nakatani,MD, Kagami Jinnai,MD,
Daiyu Kin,MD, Yoshihiro Nakamura,MD, Kenichi Morimoto,MD,
Eiji Sasaki,MD, Takashi Fukuda,MD

Department of Gastroenterology, Minami Osaka Hospital

Although ultra-slim upper endoscope has been widely used as diagnosis and treatment for various diseases, few studies have reported peroral direct cholangioscopy (PDCS) using ultra-slim upper endoscope because of its technical difficulty. Here, we successfully performed PDCS using ultra-slim upper endoscope.

Key words : ultra-slim upper endoscope, Peroral direct cholangioscopy (PDCS), Billroth-II (B-II), Endoscopic papillary large balloon dilation (EPLBD), Electrohydraulic lithotripsy (EHL)

要 約

近年、極細径内視鏡は経鼻上部消化管内視鏡検査として用いるだけでなく様々な検査や処置にも利用されている。今回、当院では極細径内視鏡 (GIF-XP290N, Olympus Medical社) を用いた経口直接胆道鏡 (Peroral direct cholangioscopy : 以下PDCS) が有用であった3例を経験したため、その適応や手技に際する工夫などを含めて、文献的考察を加えて報告する。

Key words : 極細径内視鏡, 経口直接胆道鏡, Billroth-II 再建術, 内視鏡的乳頭ラージバルーン拡張術, 電気水圧衝撃波結石破碎装置

はじめに

極細径内視鏡は主に経鼻上部消化管内視鏡検査として普及しているが、細径で軟らかい特徴を利用し、様々な診断や治療にも利用されている¹⁾。胆道領域でも利用されており、PDCSとして胆管内観察や生検、総胆管結石の治療も可能である。極細径内視鏡を用いたPDCSは親子式の胆道鏡と比較して操作性や処置の範囲も広がり解像度も高い。しかしながら解剖学的問題

により胆管内挿管が困難な場合もあり、本邦における極細径内視鏡を用いたPDCSの報告例は稀である。今回当院では極細径内視鏡を用いた経口直接胆道鏡が有用であった3例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

【症例1】90代男性

主訴：発熱

既往歴：胃潰瘍に対して開腹下幽門側胃切除術とBillroth-II (B-II) 再建術, 狭心症

現病歴：X-4年4月に腹痛で受診し、CTで明らかな総胆管結石は認めなかったが、肝機能異常と炎症高値を認め、急性胆管炎と診断し内視鏡的逆行性胆道膵管造影 (Endoscopic retrograde cholangiopancreatography : 以下 ERCP) を施行した。B-II再建術後であるため、直視鏡である上部消化管内視鏡 (GIF-Q260J, Olympus Medical社) を用いて内視鏡的胆道ドレナージ (Endoscopic biliary drainage : 以下 EBD) チューブを留置した。ERCP 後重症急性膵炎を合併したが、胆管炎と共に保存的に軽快し退院となった。3年後のX-1年12月に発熱で受診し、CTで総胆管内にEBD チューブの残存とその周囲に積み上げ結石を認めたため、内視鏡的乳頭切開術 (Endoscopic sphincterotomy : 以下 EST) を施行しEBD チューブを交換した。さらに、1ヶ月後のX年1月にも胆管炎で入院し内視鏡的乳頭ラージバルーン拡張術 (Endoscopic papillary large balloon dilation : 以下 EPLBD) を施行後に碎石術を施行したが、胆管屈曲により全て採石することはできずEBDチューブを留置した。X年4月にも胆管炎で入院し採石しEBD チューブの交換を施行した。X年6月にも胆管炎が再燃しEBDチューブの交換を施行したが、その11日後にも胆管炎が再燃し入院となった。

現症：意識清明，体温 38.1℃，血圧 111/64 mm Hg，脈拍100回/分，SpO₂ 95% (room air)

血液検査所見：WBC 14600 / μ L, Hb 11.2 g/dL, Plt 22.3×10^4 / μ L, Alb 3.5 g/dL, AST 43 IU/L, ALT 26 IU/L, γ GTP 273 IU/L, ALP 457 IU/L, BUN 27.3 mg/dL, Cre 1.12 mg/dL, Na 135 mEq/L, K 4.5 mEq/L, CRP 4.57 mg/dL

腹部単純CT検査：総胆管積み上げ結石に対して総胆管内にEBDチューブが留置されているが、肝内胆管の拡張を認めた。

経過：超高齢でかつERCP後重症急性膵炎の既往もあり、これまでEBDチューブの交換で経過をみてきたが、約1年間の短期間に胆管炎を5回も繰り返したため、他に追加処置が必要と考えた。胆管は短く屈曲変形が強く、これまで碎石具が十分開かず碎石は不十分であったが、手術は過大侵襲と判断した。そこで、EBDチューブを2本留置することを試みたが、2本目を

留置する際に1本目のEBDチューブが結石と干渉して胆管内へ迷入してしまった (図1)。胆管の屈曲の強い部位に1本目のEBDチューブの下端が引っかかり、4線バスケットやバルーンカテーテルを用いたが抜去不可能であったため一旦検査を終了した。直接胆管内へ内視鏡を挿入するしかEBD チューブを抜去する方法はないと考えたが、以前より咽頭の狭窄が悪化してきており十二指腸用スコープ (TJF-260V, Olympus Medical社) は挿入できないためスパイグラス (SpyScope™DSII) は使用不可能であった。そこで、GIF-XP290Nを胆管内へ直接挿入することを試みた。十二指腸から胆管へは屈曲が強く挿入困難ではあったが、ガイドワイヤー (Jagwire™ 0.035 inch, Boston Scientific社 : 以下GW) を通しこれを軸に内視鏡を進めることにより、直視下に生検鉗子でEBDチューブを回収することに成功した (図2)。その後、大部分の結石を除去し、EBD tubeを留置した後、約19ヶ月間胆管炎をきたしていない。

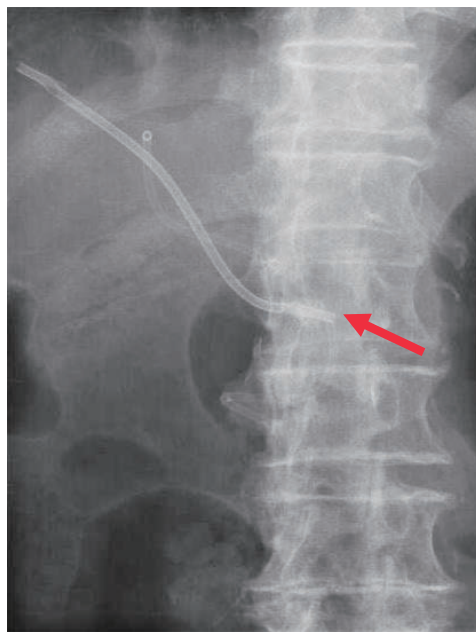


図1. EBDチューブ2本留置を試みたが、胆管の屈曲部にEBDチューブの下端が引っかかり迷入

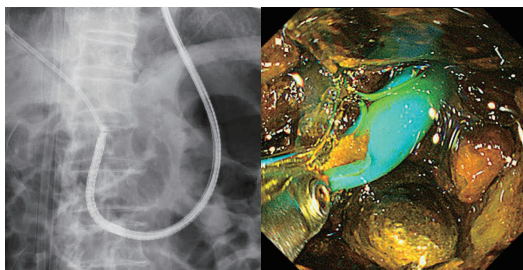


図2. GIF-XP290NでEBDチューブを把持
(左：透視画像、右：内視鏡画像)

【症例2】80代女性

主訴：発熱

既往歴：膵体部癌に対して膵体尾部切除術と胆嚢摘出術，糖尿病，脂質代謝異常症，高血圧
現病歴：X年4月に膵頭部の癌再発による閉塞性黄疸に対して胆管へ自己拡張型金属ステント（self-expandable metallic stent：以下SEMS）を留置した。X年9月に発熱と倦怠感のため当科へ受診した。

現症：意識清明，体温 38.3℃，血圧 92/56 mmHg，脈拍 111回/分，SpO₂ 94%(room air)

血液検査所見：WBC 11900 / μ L，Hb 9.7 g/dL，Plt 20.3×10^4 / μ L，Alb 2.8 g/dL，AST 793 IU/L，ALT 202 IU/L， γ GTP 194 IU/L，ALP 1247 IU/L，BUN 13.2 mg/dL，Cre 0.76 mg/dL，Na 138 mEq/L，K 2.8 mEq/L，CRP 3.02 mg/dL
腹部単純CT検査：総胆管内にSEMSが留置されているが，SEMS閉塞と肝内胆管の拡張を認めた。

経過：上部消化管内視鏡検査では十二指腸乳頭部に膵癌が露出し，同様にSEMSも十二指腸側へ突出しており，こんにやくなど多量の食物残渣が口側へ停滞していた。側視鏡は径も大きく視野も不良であることからSEMSの脇へ挿入できなかったためカニューレーションは不可能であった。まずGIF-Q260Jで口側の食物残渣を除去しSEMSがみえる状態にした。SEMS内の閉塞も認めたため（図3），GIF-XP290Nで胆管内への挿入を試みた。屈曲が強く困難ではあったが，GWを通しこれを軸に内視鏡を進め，何とかSEMS内に挿入することに成功した（図4）。こんにやくなどの食物残渣が多数迷入しており，SPY結石除去用バスケットで除去を繰り返した

（図5）。翌日，胆管SEMSにかかるように十二指腸SEMSを留置した（図6）。その後約4ヶ月間は胆管炎や十二指腸狭窄はきたしていない。

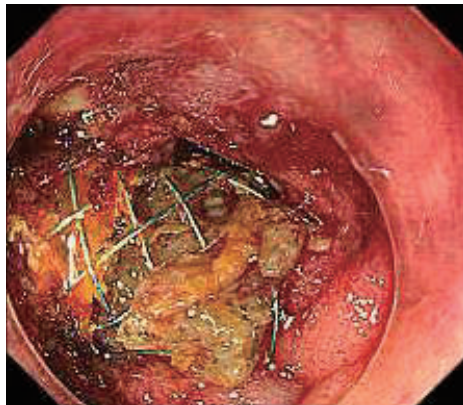


図3. 十二指腸へ突出したSEMSと、食物残渣によるSEMS閉塞

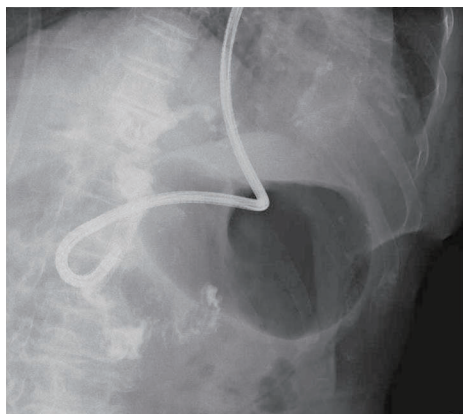


図4. GIF-XP290Nを胆管SEMS内へ直接挿入

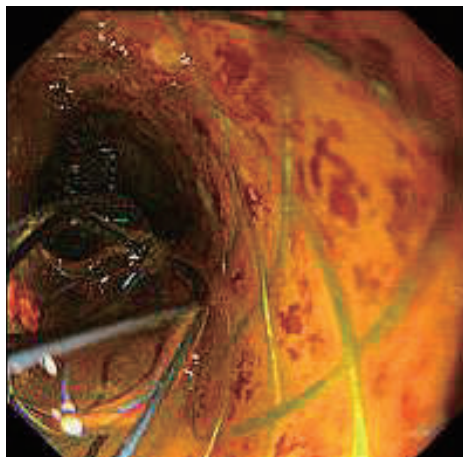


図5. SEMS内へ直接挿入し、SPY結石除去用バスケットで食物残渣を除去

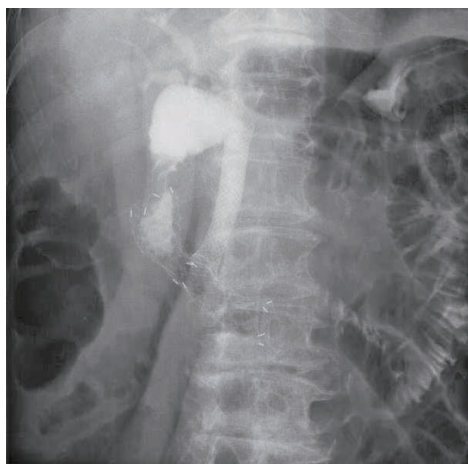


図6. 十二指腸SEMSを胆管SEMSにかかるとして留置

【症例3】80代女性

主訴：発熱と意識障害

既往歴：胃潰瘍に対して開腹下幽門側胃切除術とB-II再建術

現病歴：発熱と意識障害を主訴に他院へ受診し、血液検査でWBC 11000 / μ L, AST 320 IU/L, ALT 123 IU/L, CRP 4.3 mg/dLとCTで総胆管に積み上げ結石を認め、胆管炎の診断で絶食抗生剤加療を行った5日後に当院へ転院となった。現症：意識清明, 体温 36.8℃, 血圧 127/83 mm Hg, 脈拍 96回/分, SpO₂ 95%(room air)

血液検査所見：WBC 11400 / μ L, Hb 11.1 g/dL, Plt 1.8×10^4 / μ L, Alb 2.4 g/dL, AST 34 IU/L, ALT 37 IU/L, γ GTP 69 IU/L, ALP 601 IU/L, BUN 53.4 mg/dL, Cre 0.88 mg/dL, Na 147 mEq/L, K 3.2 mEq/L, CRP 13.91 mg/dL

腹部単純CT検査：総胆管から肝内胆管にかけて積み上げ結石を認め、肝内胆管の拡張を認めた。

経過：入院後にERCPを試みたが、胃-空腸吻合部に活動性潰瘍を認めたため治療を断念した。1週間制酸剤を投与し潰瘍の治療を行った後、再度ERCPを試みた。繰り返す潰瘍による輸入脚の吻合部狭窄を認めたが、内視鏡挿入によるブジーをしながらGIF-Q260Jで盲端へ到達しカニューレーションを行った。胆管造影で拡張した胆管内に大きな積み上げ結石を認めたため、乳頭部をNeedle KnifeでEST小切開後にEPLBD

を施行したが、結石が大きく碎石バスケットで破碎できなかった。結石破碎のためには電気水圧衝撃波(Electrohydraulic lithotripsy：以下EHL)を用いる必要があると考え、後日改めてGIF-XP290Nを胆管内へ挿入することを試みた。十二指腸から胆管への屈曲が強く挿入に難渋したものの、EPLBDにより乳頭がしっかりと拡張されていたため、GWを通しこれを軸に内視鏡を進め(図7), EHLを用いて結石を破碎しえた(図8)。その後GIF-Q260Jを挿入し、碎石バスケットで残石なく採石することに成功した。その後約4ヶ月間は胆管炎をきたしていない。

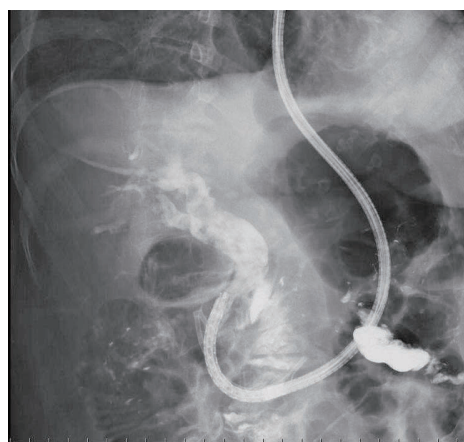


図7. GIF-XP290Nを胆管内へ直接挿入

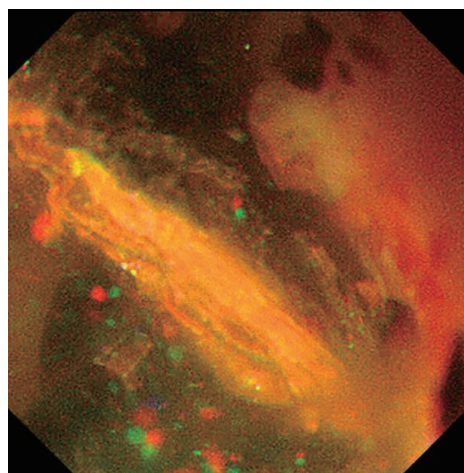


図8. 胆管内でEHLを用いて結石を破碎

考 察

今回、我々は極細径内視鏡を直接胆管内に挿入することが有用であった3例を経験した。極細径内視鏡は主に経鼻上部消化管内視鏡検査用の内視鏡として普及しているが、外径5.8mmと細径で軟らかい特徴を利用しイレウス管挿入や経皮内視鏡的胃瘻造設術をはじめとして様々な診断や治療にも利用されている¹⁾。当院では大腸ステントを留置する際にも狭窄部を突破する目的で極細径内視鏡を使用しており、その症例を過去に報告した²⁾。また、胆道領域でもPDCSとして胆管内観察や生検、総胆管結石の治療のために極細径内視鏡を使用した報告例がある³⁾⁻⁵⁾。

経口胆道鏡には①親子式と②PDCSの2つの方法がある^{6),7)}。①親子式とは、十二指腸内視鏡を親スコープとして鉗子口から極細径胆道鏡を子スコープとして胆管へ挿管する方法であり、子スコープが電子胆道鏡である場合とSpyGlassである場合の2つの方法がある。電子胆道鏡の場合、2本の内視鏡が必要であるため、2人の術者と2本のモニター、光源が必要であった。また子スコープは長くアングルも2方向であるため操作性に制限があり、鉗子口も0.5-1.2mmと細く処置具が限定される。一方、SpyGlassシステムは4方向の先端屈曲性能を有するため胆管内でのスコープ先端の位置調節が容易であるが、鉗子口は1.2mmと細く、電子胆道鏡同様、親スコープとしてTJF-260Vの挿入が必要となる。一方、②GIF-XP290Nによる直接胆道鏡の場合、4方向のアングルを有し操作性が向上し、鉗子口も2mmと処置の範囲も広がり、解像度も高い。

極細径内視鏡による経口胆道鏡の場合、スコープが軟らかいために胃内でたわみやすく⁸⁾、胆管挿管後深部に進める際に抜けやすい⁹⁾ことが問題点となる。本症例は全例において、GIF-XP290Nを乳頭部まですすめて、GWを胆管に留置し、それを軸にした胆管内挿管が可能であったが(GW法¹⁰⁾)、解剖学的問題により胆管挿管が困難な場合が多い。GWに造影チューブを併用する方法(GW変法)や⁵⁾、結石除去用のバルーンカテーテルや経鼻胆道ドレナージ(Nasobil-

iary drainage：以下NBD)チューブを肝内胆管に留置しこれをガイドに胆管内に挿入することも有用である(バルーンカテーテル法¹¹⁾やNBDチューブ法³⁾)と報告されている。さらに胆管深部に進める際には特に十二指腸に抜けやすく、あらかじめ十二指腸乳頭部より肛門側の下降脚に消化管止血用のバルーンを留置して内視鏡が肛門側にたわんで抜けるのを防止する方法や(十二指腸内バルーンアシスト法¹²⁾)、オーバーチューブを使用する方法(オーバーチューブ法⁸⁾)などの工夫も報告されている。

また乳頭部は事前に十分な大きさのESTを必要とし、場合によっては内視鏡的乳頭バルーン拡張術(Endoscopic papillary balloon dilation：以下EPBD)を併用する必要もある。本症例のうち2例はB-II再建術後であり、十二指腸と胆管の角度が通常より鈍角であること、またEPLBD施行後で乳頭部が大きく開大しているため胆管挿入が可能であった。残り1例は乳頭部からSEMSが突出していたため乳頭が大きく開大しており、金属の硬さもあることで胆管深部挿入が可能であったと考えた。EPLBDやSEMSで乳頭部が開大していることや胆管が拡張していることが、極細径内視鏡によるPDCSの条件になり得ると考えた。

医中誌で本邦における極細径内視鏡を用いた経口直接胆道鏡の報告を検索すると、論文報告(会議録除く)は3文献3症例のみであった(報告例①³⁾、報告例②⁴⁾、報告例③⁵⁾)。本症例3例と合わせて表にまとめた(表1)。2症例は総胆管結石(Common bile duct stone：以下CBDs)に対するEHL目的、1症例はIntraductal papillary neoplasm of the bile duct(以下IPNB)の診断目的であった。乳頭部の処置に関しては、2症例はEST、1症例はEPBDを併用しており、いずれも胆管はしっかり拡張していた。胆管挿管はNBDチューブ法、オーバーチューブ法やGW変法などが用いられていた。また、1症例はB-II再建術後であったが、当院で経験した3例においてもB-II再建術後の症例が2例含まれていた。B-II再建後は前述のように十二指腸と胆道の角度が通常より鈍であり、PDCSが比較的容易となる可能性があることが示唆された。

今回当院では、極細径内視鏡を用いたPDCS

が有用であった3例を経験した。親子式経口胆道鏡が使用困難な症例において乳頭部開大や胆管拡張などある一定の条件を満たせば、極細径内視鏡を用いたPDCSが選択肢の1つとなり得ると考える。

表1. 報告例と自験例のまとめ

	症例	病名	再建法	乳頭部	胆管径	手技	胆管挿管
報告例①	88歳男性	CBDs	B-II	EST	22mm	EHL	NBDチューブ法
報告例②	57歳女性	IPNB	-	EPBD	17mm	生検	オーバーチューブ法 GW変法
報告例③	87歳男性	CBDs	-	EST	拡張あり	EHL	Free hand
自験例①	90歳男性	CBDs	B-II	EST EPLBD	17mm	EBD	GW法
自験例②	80歳女性	膵癌	-	SEMS	14mm	採石	GW法
自験例③	80歳女性	CBDs	B-II	EST EPLBD	17mm	EHL	GW法

文 献

- 宮脇哲丸, 野瀬道宏, 菱川悦男, 他: 経鼻内視鏡の臨床応用と現状. 消化器内視鏡 21(1):13-22, 2009.
- 前田夏美, 東森 啓, 中谷雅美, 他: 上行結腸癌による腸閉塞に対して経鼻内視鏡とディスプレイスライディングチューブを併用し回盲部ステント留置術を行った1例. 南大阪病院医学雑誌 67(1):35-38, 2020.
- 南部知子, 浮田雄生, 前谷 容, 他: 経口直接胆道鏡下により治療したBillrothII法吻合部術後総胆管結石の1例. 胆道 24(2):233-238, 2010.
- 橋口正史, 重田浩一郎, 藤崎邦夫, 他: 術前診断に経鼻内視鏡を用いた直接経口胆道鏡が有用であったIntraductal papillary neoplasm of the bile ductの一例. 肝臓 55(11): 661-669, 2014.
- 中路 聡, 平田信人, 藤井宏行, 他: EHLを用いた直接的経口胆管鏡下碎石術にて加療しえた肝内結石の1例. Progress of Digestive Endoscopy 78(2):158-159, 2011.
- 鎌田健太郎, 糸井隆夫, 森安史典, 他: 胆道鏡を用いた胆管疾患の診断・治療の現状と展望. Gastroenterological Endoscopy 57(4):1135-1149, 2015.
- 土屋貴愛, 糸井隆夫: 胆道鏡・膵管鏡を用いた胆膵病変の診断と治療. 日本消化器病学会雑誌 114(8):1423-1435, 2017.
- 宇野良治, 長岡康裕, 奥田耕司, 他: 直接経口胆道鏡による検査と治療. 日本消化器病学会雑誌 104

(11):1614-1624, 2007.

- 森 昭裕, 大橋憲嗣, 酒井勝央, 他: 経鼻内視鏡による直線的胆管内視鏡と総胆管結石の治療. 消化器内視鏡 21(1):134-142, 2009.
- Larghi A, Waxman I: Endoscopic direct cholangioscopy by using an ultra-slim upper endoscope: a feasibility study. Gastrointestinal Endoscopy 63(6):853-857, 2006.
- Moon JH, Ko BM, Choi HJ, et al.: Intraductal balloon-guided direct peroral cholangioscopy with an ultraslim upper endoscope (with videos). Gastrointestinal Endoscopy 70(2):297-302, 2009.
- Mori A, Tanabe H, Ohashi N, et al.: Balloon-assisted insertion of a cholangioscope into the common bile duct: a novel technique. Endoscopy 40(2):E106-107, 2008.

ANCA 関連血管炎で加療中に急性呼吸不全を来した 1 症例：剖検例

景岳会 南大阪病院 内科

宮本祥子、川口祐司、羽鹿由里子、蘆田成美、広田知依、濱井智恵
増本晃治、濱崎健司、澤 絢、久米田靖郎

Acute respiratory failure during treatment due to ANCA associated vasculitis: An autopsy case

Shoko Miyamoto,MD, Yuji Kawaguchi,MD, Yuriko Hajika,MD,
Narumi Ashida,MD, Tomoe Hirota,MD, Chie Hamai,MD, Kouji Masumoto,MD,
Kenji Hamazaki,MD, Jun Sawa,MD, Yasuro Kumeda,MD

Department of Internal Medicine, Minami Osaka Hospital

ANCA associated vasculitis (AAV) is more common in the elderly, and the number of new patients is increasing year by year. Some elderly patients have many comorbidities, and it is necessary to pay attention to side effects when treating with immunosuppressants. the number of patients with non-tuberculous mycobacteriosis (NTM) is also increasing. We report a case of a super-elderly woman who coexisted with both diseases and rapidly developed respiratory failure during treatment.

要 約

ANCA 関連血管炎 (ANCA associated vasculitis:AAV) は高齢者に多く、新規患者数は年々増加している。高齢者は併存疾患を多く持つ患者もおり、免疫抑制剤による治療を行うにあたり、副作用に注意する必要がある。また、肺非結核性抗酸菌症 (non-tuberculous Mycobacteriosis:NTM) 患者についても増加傾向であり¹⁾、今回両疾患を併存し、治療中に急速に呼吸不全を生じた、超高齢女性の一例を経験したため、これを報告する。

Key words : ANCA 関連血管炎, 肺非結核性抗酸菌症

症 例

症例：90歳、女性。

主訴：全身倦怠感

併存症：慢性腎不全、高血圧、脂質異常症、軽度認知症で近医通院中。X-6年に肺線維症を指摘され、X-3年にNTM(Mycobacterium avium complex : MAC)を指摘された。いずれも治療介入なしで画像フォローを行い、増悪なく経過している。

既往歴：特記事項はない。

社会生活歴：生活はほぼ自立しており、息子夫婦と同居している。手すりを持って歩行可能で、

食事はセットすれば自分で摂取できる。入浴はデイサービスを利用している。喫煙、飲酒歴なし。

家族歴：特記事項はない。

現病歴：10年以上前から原疾患不明の慢性腎不全があり、Cr 1.7 mg/dL程度であったが、1年の経過でCr 2.2 mg/dLまで悪化を認め、X-7月に当院を紹介受診した。尿蛋白 4.5 g/gCrと、MPO-ANCA 300 U/mL以上の高値を認め、AAVの関与が疑われたが、両腎の萎縮が強く腎生検の施行は困難であり、また、慢性的経過でステロイドによる治療で腎機能改善の見込みも薄く、高齢であり、治療のメリットが少ないこと

した。第23病日の血漿交換後の胸部CT検査で、肺野全体のすりガラス影と浸潤影の増悪を認めた(図4)。

呼吸状態の改善を得ることができず、第28病日永眠された。急速に進行した呼吸不全の原因検索のため死亡解剖を行ったところ、解剖検体の肉眼レベルの観察では肺内の出血および気道内の血液の付着を認めた。病理組織学的所見では、びまん性の肺胞出血と、肺線維症を示す肺胞腔内の細気管支上皮の増生や、ARDSを疑う肺胞内の硝子膜形成を認めた。気管内には広範囲に血性粘稠物を認め、肺胞出血によるARDSと、出血により生じた気管内の血液により窒息を来したと考えられた。右肺下葉にアスペルギルスの強い増殖を認めた。腎臓について、半月体の形成は少数認め、AAVによる半月体形成性糸球体腎炎として矛盾しなかった。両腎の強い萎縮(右58 g, 左56 g)があり、細動脈の硬化が強く、硝子化、虚脱化した糸球体の集積がみられ、細動脈硬化性腎硬化症の併存を認めた。



図3. 第20病日の胸部CT画像

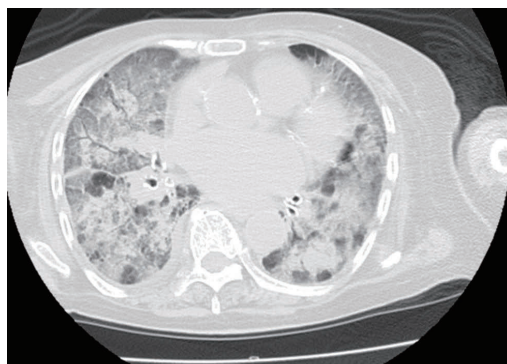


図4. 第23病日の胸部CT画像

考 察

本症例はX-6年の時点で肺線維症を指摘されており、6年の経過で腎病変発現時にMPAの診断に至った。AAV患者における間質性肺病変が、AAVの診断より先行して認められることがあり、特発性間質性肺炎(interstitial pneumonia:IP)の診断後の経過中にMPO-ANCAが陽転化する報告もある。IPがMPAの亜型であるのか、単なる合併であるかは不明であり、今後の検討が待たれる⁴⁾が、本症例についてはMPO-ANCAはX-7月に初めて測定されており、診断が遅れた可能性がある。また、びまん性肺胞出血について、画像所見として胸部CT検査では両肺びまん性に小葉中心性もしくは非区域性のGGOや浸潤影がみられ、血痰などの症状と合わせて肺胞出血を想起する必要がある。その鑑別としてIPの急性増悪、非定型肺炎やニューモシスチス肺炎などの日和見感染症、肺水腫などが挙げられ²⁾、本症例は呼吸機能増悪時に経過から肺水腫を第一に疑った。しかし、透析で除水した後、一過性に呼吸苦の軽減を認めたものの、夜間に再増悪し、少量の血痰も認め、肺胞出血の可能性が高いと考えた。剖検結果から、肺うっ血の所見は認めず、びまん性の肺胞出血とARDSを示唆する肺胞の変化と、気管内の血性粘液の充満を認めており、呼吸不全の原因は、肺胞出血によるARDS、血痰による窒息であったと考えられた。その他、腎臓の萎縮と著明な動脈・細動脈硬化を認めており、逆に半月体形成を認める糸球体は少数であった。このことから、RPGNの関与はあったものの、原疾患として進行した腎硬化症があり、ステロイド治療による腎機能の改善を得ることは困難であったものと推察された。

治療について、X-7月の時点で重症度IIのANCA陽性RPGNの診断(表2)で、PSL 0.6~1.0 mg/kg/dayが、第20病日の時点で重症度IVとなり、mPSL 500~1000 mg×3日間、CYの併用が推奨される。70歳以上の患者においては、易感染性があるなどリスクが高いと予想される場合、ステロイドパルス療法を行わないなど、ランクを一つ下げたより慎重な治療を考慮するとされている⁵⁾。

表2. 臨床所見のスコア化による重症度分類とエビデンス³⁾

スコア	血清クレアチニン (mg/dL)*	年齢 (歳)	肺病変の有無	血清 CRP (mg/dL)*	臨床重症度	総スコア
0	[Cr]<3	<60	無	<2.6	Grade I	0~2
1	3≤[Cr]<6	60~69	有	2.6~10	Grade II	3~5
2	6≤[Cr]	≥70	有	>10	Grade III	6~7
3	透析療法				Grade IV	8~9

*初期治療時の測定値

臨床重症度	70歳以上 または透析例	70歳未満 または非透析例
IまたはII	A	B
IIIまたはIV	B	C

治療法	治療内容
A	経口副腎皮質ステロイド薬単独 (PSL 0.6~1.0 mg/kg/日)
B	ステロイドパルス療法+後療法: 経口副腎皮質ステロイド薬 (メチルプレドニゾン 500~1,000 mg/日×3+後療法 PSL 0.6~0.8 mg/kg/日)
C	ステロイドパルス療法+後療法: 経口副腎皮質ステロイド薬+CY (メチルプレドニゾン 500~1,000 mg/日×3+後療法 PSL 0.6~0.8 mg/kg/日+CY 25~100 mg/日または IVCY 250~750 mg/m ² /日/月)

本症例はMAC症の併存があり、また超高齢であることから、重症度IIの段階では、全身症状として発熱を認めるまでステロイドを使用しておらず、また肺胞出血が疑われた際も、ステロイドのハーフパルスにとどめ、CYの併用を行わず、血漿交換を併用した。MAC症を併存している際の免疫抑制剤の使用については、関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) 患者で問題となることが多い。NTM 症合併RAでの治療では、免疫抑制性のないサラゾピリン等のcsDMARDsやNSAIDsの使用に制限はないが、一般人と比較したTNF阻害薬非投与RAと投与RAのNTM症の発生率の調査でRAだけで約2倍、TNF阻害薬を使えば、さらにその5倍、一般人に対し約10倍感染し易くなるとのデータがある⁶⁾。MTX, ステロイドに関しては、使用は可能であるが影響が全くないとはいきされず、ステロイドが抗TNF阻害薬より予後を悪化させるという報告もあり⁷⁾、免疫抑制剤の使用については呼吸器内科医の併診のもとリスク・ベネフィットバランスを十分検討する必要がある⁸⁾。

AAVの合併症の中でも肺胞出血は生命予後

に強く関連し、発症1ヶ月以内に約1/3が死亡し、1年生存率は50~55%、2年生存率は31~36%との報告もある^{9,10)}。腎病変、肺病変いづれにおいても、その活動性および進行度がAAVにおける予後に関連しており、尿検査、血算、炎症反応、腎機能、ANCAの値の経時的変化を確認することが推奨され³⁾、本症例においてX-6年から経時的にMPO-ANCAの値の確認を行うことや、腎病変を疑う血尿や蛋白尿、円柱、変形赤血球を確認した時点で、少量のステロイド治療を行うことで、疾患活動性を抑え、肺胞出血の発現を遅らせることが出来た可能性はある。ただし、RPGN患者では1年生存率82.8%、2年生存率77.7%で¹¹⁾、RPGN患者で間質性肺病変の合併は、長期的な生命予後に影響を与える可能性を示唆されており¹²⁾、肺胞出血を来さなかったとしても、本症例の生命予後が良いとは言いがたい。また、無症状の超高齢者はステロイド治療へ拒否感を感じることも多く、早期からの治療介入については患者ごとに慎重に適応を考慮する必要がある。

MPAの好発年齢は55~74歳と高齢である¹³⁾。MPAの診断・治療において臓器障害の程度を含めた重症度は生命予後や機能予後に大きく影響し、それぞれの患者の重症度に応じた治療法を選択するが、加えて年齢や全身状態に応じた免疫抑制剤の種類や投与量の調整が必要である。本症例は超高齢でMAC症の合併があり、免疫抑制剤が使用しにくい症例であったが、その一方で年齢に比較しADLが保たれており、MPAの寛解を得ることができれば、今後も自立した生活を続けることができる可能性があり、経過を通して治療法の選択に苦慮した。MPA新規患者数は年々増加しており、高齢化に伴い平均年齢も上昇することが予想され、本症例と同様の症例を今後経験する可能性は高いと考える。

結 語

X-6年に肺線維症を、X-3年前にMAC症を認め、未治療で経過観察中に、AAVからRPGN、肺胞出血を来した90歳女性の一例を経験した。AAV, MAC症とも患者数が増加しており、両疾患を併存した際の治療については、報告の集

積および最適な治療の検討が期待される。

43). <https://www.nanbyou.or.jp/entry/245>, 2020 閲覧

文 献

- 1) 倉島篤行：7年ぶりに行われた肺非結核性抗酸菌症全国調査結果について. 結核 90:605-606,2015.
- 2) 有村義宏, 丸山彰一, 本間 栄：ANCA関連血管炎診療ガイドライン2017. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業). 診断と治療社,2017.
- 3) 松尾清一, 厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班：急速進行性腎炎症候群の診療指針第2版. 日腎会誌 53(4):509-555,2011.
- 4) Yamada H : ANCA-associated lung fibrosis. Semin Respir Crit Care Med 32(3):322-327,2011.
- 5) 丸山彰一, 難治性腎疾患に関する調査研究班：エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群(RPGN)診療ガイドライン2017. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業). 東京医学社,2017.
- 6) Winthrop KL, et al : Mycobacterial diseases and antitumour necrosis factor therapy in USA. Ann Rheum Dis 72(1):37-42,2013.
- 7) Nakajima A, et al : Mortality and cause of death in Japanese patients with rheumatoid arthritis based on a large observational cohort,IORRA. Scand J Rheumatol 39(5):360-367,2010.
- 8) 日本呼吸器学会生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会 編：生物学的製剤と呼吸器疾患：診療の手引き. 日本呼吸器学会, 2014.
- 9) Gallagher H, et al : Pulmonary renal syndrome: a 4-year, single-center experience. Am J Kidney Dis 39(1):42-47,2002.
- 10) Zycinska K, et al : The role ANCA and anti-GBM antibodies in pulmonary-renal syndrome due to Wegener's granulomatosis. J Physiol Pharmacol 58 Suppl5(2):839-846,2007.
- 11) Koyama A, et al : A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: etiology, prognosis and treatment diversity. Clin Exp Nephrol 13(6):63-650,2009.
- 12) Hirayama K, et al : Pulmonary involvements of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal vasculitis in Japan. Nephrol Dial Transplant 30 Suppl1:i83-i93,2015.
- 13) 難病情報センター：顕微鏡的多発血管炎（指定難病

1 型糖尿病患者における SGLT2 阻害薬(イプラグリフロジン)の有効性と安全性の検討

景岳会 南大阪病院 内科

羽鹿由里子、川口祐司、宮本祥子、蘆田成美、広田知依、濱井智恵、
増本晃治、濱崎健司、澤 絢、久米田靖郎

Examination of efficacy and safety of ipragliflozin in patients with type 1 diabetes mellitus

Yuriko Hajika,MD, Yuji Kawaguchi,MD, Shoko Miyamoto,MD,
Narumi Ashida,MD, Tomoe Hirota,MD, Chie Hamai,MD, Kouji Masumoto,MD,
Kenji Hamazaki,MD, Jun Sawa,MD, Yasuro Kumeda,MD
Department of Internal Medicine, Minami Osaka Hospital

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is an autoimmune disease. In people with T1DM, β cells which produce insulin in the pancreas are destroyed. That leads to absolute deficiency of insulin and the blood sugar levels get high. For patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), there are several choices of treatment. Patients with T2DM can be treated in combination with oral hypoglycemic agents, insulin, and GLP-1 receptor agonists. But for patients with T1DM, most oral hypoglycemic agents have no effect, so the main treatment is intensive insulin therapy. In order to prevent diabetic complications, better glycemic control is needed, but there are some studies that show glycemic control in T1DM is more difficult than that in T2DM. To resolve this problem, a clinical trial adding ipragliflozin, which is sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2-i), usually used for T2DM treatment, on intensive insulin therapy in T1DM was conducted in Japan. As a result, when ipragliflozin was added on intensive insulin therapy in T1DM, HbA1c and total insulin dose significantly decreased, and suppressed weight gain. This meant that we could expect better glycemic control in T1DM.

Therefore, we decided to conduct an examination to validate the effect and safety of ipragliflozin in patients with T1DM, by also using Continuous Glucose Monitoring (CGM). We chose 8 outpatients who met the selection criteria. We would like to present the result of the examination with CGM data.

Key words : type 1 diabetes mellitus, Ipragliflozin, HbA1c, CGM

要 約

1型糖尿病(T1DM)はインスリンを産生する膵β細胞が自己免疫により破壊され、絶対的インスリン欠乏に陥り、高血糖となる疾患である。2型糖尿病(T2DM)には、いくつかの治療法があり、経口血糖降下薬、インスリン、GLP-1受容体作動薬の併用療法が可能であるが、T1DMの患者の場合、ほとんどの経口血糖降下薬は適応がないため、主な治療法は強化インスリン療法である。糖尿病による合併症抑制のためには、より良いコントロールが必要だが、T1DMの血糖コントロールはT2DMよりも難しい。そこで、T2DM治療に通常使用されるSGLT2阻害薬のイブラグリフロジンをT1DMの強化インスリン療法に追加する臨床試験が日本で実施された。その結果、T1DMの強化インスリン療法にイブラグリフロジンを追加すると、HbA1cと総インスリン投与量が有意に減少し、体重増加が抑制された。そこで、今回は当院通院中のT1DM患者8名を対象に、その効果をCGMも装着した上で評価した。強化インスリン療法にイブラグリフロジンを追加した際の有効性と安全性の結果をCGMデータも踏まえて報告する。

Key words : 1型糖尿病、イブラグリフロジン、HbA1c、CGM

はじめに

1型糖尿病(T1DM)は、インスリンを産生する膵β細胞が自己免疫により破壊され、絶対的インスリン欠乏に陥り、高血糖となる疾患である^{1,2)}。2型糖尿病(T2DM)には、いくつかの治療法があり、経口血糖降下薬、インスリン、GLP-1受容体作動薬などの併用療法を行うことが可能であるが、T1DMの患者の場合、ほとんどの経口血糖降下薬は適応がないため、主な治療法は強化インスリン療法である。

2017年における平均HbA1cはT1DMで7.82%、T2DMで7.03%である。今までの平均HbA1cの推移だが、T2DMでは2002年7.42%であったのが、2009年にDPP-4阻害薬が発売されてから徐々に低下し始め、2017年には7.03%へ低下したのに対し、T1DMでは2002年8.16%から2009年にかけて7.8%に低下するも、以後は7.8%前後で横ばいのままで、T1DMの血糖コントロールがT2DMよりも難しいことが示されている^{3,4)}。HbA1cが高いほど、糖尿病による合併症の発生リスクが高くなることが示されている⁵⁾ため、より良い血糖コントロールを行う必要があるが、強化インスリン療法では、厳格なコントロールを目指してインスリンを増量し過ぎてしまうと、低血糖のリスクがある。重症低血糖は心血管疾患のリスクとなる⁶⁾ので、低血糖は避けなければならない。

また、T1DMでは体重が増加傾向にある。食生活の欧米化や過食、それに合わせた血糖コ

ントロールが行われることでインスリン使用量が増加し体重が増加する。体重の評価の指標にbody mass index (BMI)がある。T2DM患者のBMIは2003年24.17 kg/m²から2013年25.00 kg/m²と増加傾向にあったが、2014年にSGLT2阻害薬が発売されてT2DM患者に使用できるようになり、以来、低下傾向となり2017年は24.74 kg/m²へ低下した。一方T1DMでは、適応のある治療法がαグルコシダーゼ阻害薬とインスリン療法のみであり2003年以降継続して上昇傾向であることが示されている³⁾。

そこで、T2DMに通常使用されるsodium-glucose cotransporter 2 (ナトリウム-グルコース共輸送体2 : SGLT2) 阻害薬のイブラグリフロジンをT1DMの強化インスリン療法に追加する臨床試験が日本で実施された。SGLT2阻害薬のイブラグリフロジン(スーグラ®)は、2014年1月に国内で承認されたT2DMの治療薬である⁷⁾。腎臓の近位尿細管において、グルコースの再吸収を担う糖輸送体であるSGLT2を阻害し、血液中の過剰なグルコースを尿糖として体外に排泄することによって高血糖を是正する作用を持ち、体重減少効果も認めている⁸⁾。T1DMの強化インスリン療法にイブラグリフロジンを追加したこの試験では、24週後においてイブラグリフロジン50 mg群はプラセボ群よりも、HbA1cが-0.36%、空腹時血糖値は-47.4 mg/dL、それぞれ有意に低下し、basal insulinは-3.75 U/day、bolus insulinは-3.66 U/day、total insulinは-7.35 U/day、体重は-2.87 kg、

それぞれ有意に減少した⁹⁾。これは、T1DMの強化インスリン療法にイブラグリフロジンを追加すると、より良い血糖コントロールが期待できることを示した結果となった。この臨床試験の結果、イブラグリフロジンは2018年12月にT1DMに適応拡大となった。

上記の結果を、さらにCGMを用いて検証するため、当院通院中のT1DM患者のうち選択基準を満たした8名を対象に、強化インスリン療法にイブラグリフロジンを追加した際の有効性と安全性を評価した結果を報告する。

対象と方法

当院で外来通院中のT1DM患者のうち、以下の選択基準と除外基準を満たす者を対象とした。

【選択基準】

①対象年齢：20歳以上75歳未満 ②試験開始1年以上前からT1DMと診断されている患者 ③強化インスリン療法(multiple daily injection；MDIまたはcontinuous subcutaneous insulin infusion；CSII)を試験開始12週間前から行っている患者 ④HbA1c 7.0%以上10.5%未満の患者 ⑤BMI 20.0 kg/m²以上45.0 kg/m²以下の患者

【除外基準】

①試験開始6週間以内に重症ケトosis、糖尿病性昏睡または前昏睡の既往のある患者 ②試験開始6週間以内に重度の低血糖（糖尿病性昏睡または前昏睡、けいれんなど第三者の介助が必要な程度）を発症した患者 ③腎血管閉塞性疾患、腎摘出、腎移植等、医学的に重要な腎疾患の既往歴を有する患者 ④排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者 ⑤試験開始6週間以内に自覚症状を有する尿路感染症、性器感染症を発症した患者 ⑥重度の腎機能障害（eGFR < 30 mL/min/1.73 m²または血清クレアチニン値 ≥ 2.0 mg/dL）のある患者または透析中の末期腎不全患者 ⑦増殖性網膜症を有する患者（ただし、光凝固術等を実施し、症状は安定している患者は組み入れ可能） ⑧試験2週

間以内に重篤な消化管障害を合併している患者、または重篤な消化管障害の手術歴を有する患者 ⑨妊娠または妊娠している可能性のある婦人および授乳中の患者 ⑩重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 ⑪副腎皮質ステロイド系薬剤の全身投与を受けている患者 ⑫重篤な肝機能障害（ASTもしくはALTが100 U/L以上の高値）のある患者 ⑬研究に使用する予定薬剤に対してアレルギー歴のある患者 ⑭悪性腫瘍または悪性腫瘍の既往のある患者 ⑮その他、試験担当医師が被験者として不適切と判断した患者

【試験方法】（図1）

試験開始時を0Wとして患者にCGM（1回目）を装着。前治療に経口血糖降下薬を使用していた場合は用法用量を変更せず継続したまま、CGM装着7日目からイブラグリフロジン50 mg/dayを朝食後に投与開始。低血糖のリスクがある患者に対してはイブラグリフロジン開始の際に、basal insulinを15%減量し、その後のインスリン投与量は外来で調整した。10~14週後を12Wとし、来院12WにCGM（2回目）を装着。イブラグリフロジン投与前のデータとしてCGM（1回目、0W）の4~6日目の3日間、維持期のデータとしてCGM（2回目、12W）の4~6日目の3日間のデータを使用して評価した。

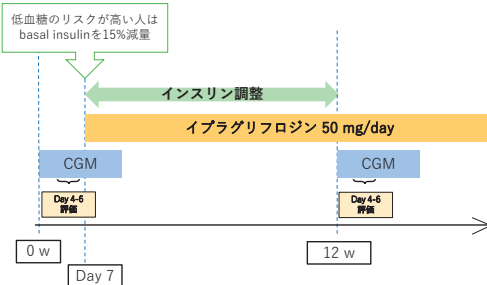


図1. 試験方法

【評価項目】

主要評価項目は、HbA1cの変化とした。副次評価項目はBMI、血清グルカゴン値、BNP、使用インスリン量、ケトン体、3日間のCGMの血糖値70 mg/dL未満（低血糖域）の時間の割合、血糖値70-179 mg/dL（正常域）の時間の割合、血糖値180 mg/dL以上（高血糖域）の時間の割合、血糖値54 mg/dL未満（重症低血糖域）の時間の

割合, 夜間低血糖域 (0:00-6:00, 70 mg/dL 未満) の時間の割合, 24時間の平均血糖値, 夜間 (0:00-6:00) の平均血糖値, 24時間のSD値, M値, MAGEの変化とした。

結 果

【患者背景】 (表1)

患者は, 当院外来通院中のT1DM患者のうち, 選択基準を満たした8名である。平均年齢は67.1歳, 平均糖尿病罹患歴は16.6年, 平均BMIは26.4 kg/m², 平均HbA1cは7.8%, 平均basal insulinは19.0 U/day, 平均bolus insulinは26.9 U/dayであった。

【結果】 (表2)

主要評価項目のHbA1cについては, 有意差を認めなかったが, 12週後で-0.2%となった (p=0.372)。副次評価項目のうち, BMIは12週後では変化を認めなかった。Basal insulinは, 12週後で-1.6 U/dayと有意に減量した (p=0.035)。Bolus insulinは, 有意差は認めなかったが, 12週後で-3.1 U/dayと減量した (p=0.058)。血糖のばらつきを示す24時間のSD値は, 62.9 mg/dLから12週後47.1 mg/dLと有意に低下した (p=0.038)。M値, MAGEは, 有意差は認めなかったが, 低下した。24時間平均血糖値, 夜間 (0:00-6:00) の平均血糖値も, 有意差は認めなかったが, それぞれ, 182.1 mg/dLから12週後153.8 mg/dL (p=0.123), 162.4 mg/dLから12週後142.9 mg/dL (p=0.256)へ低下した。血糖値180 mg/dL以上 (高血糖域) の時間の割合は, 有意差は認めなかったが12週後で-16.9%と減少し (p=0.08), 血糖値70-179 mg/dL (正常域) の時間の割合は, 有意差は認めなかったが12週後で11.9%増加した (p=0.128)。血糖値70 mg/dL未満 (低血糖) の時間の割合, 血糖値54 mg/dL未満 (重症低血糖域) の時間の割合, 夜間低血糖域 (0:00-6:00, 70 mg/dL未満) の時間の割合は, それぞれ有意差を認めなかったが, 順番に, 12週後で+5% (p=0.222), 12週後で+3.2% (p=0.181), 12週後で+2.0% (p=0.196) という結果で, イブラグリフロジン開始後は低血糖の時間の割合が増加傾向であった。グルカ

ゴンは, 有意差を認めなかったが, 12週後で+6.6 pg/mLと増加した (p=0.059)。BNPは, 有意差は認めなかったが33.9 pg/mLから12週後は16.8 pg/mLと低下傾向を示した。図2に3日間FGMによる血糖変動曲線を示す。血糖変動が小さく, 食後血糖が抑えられているのが分かる。

試験期間中に自覚性低血糖症や尿路感染症, 性器感染症, 皮膚症状, ケトーシス, 下肢壊疽などの有害事象は発生しなかった。

表1. 患者背景

	n=8	mean ± SD
Age (y)		67.1 ± 8.4
Duration of diabetes (y)		16.6 ± 6.7
Sex, Male, n (%)		5 (62.5)
BMI (kg/m ²)		26.4 ± 8.2
HbA1c (%)		7.8 ± 0.8
S-CPR (ng/mL)		0.1 ± 1.2
eGFR (mL/min/1.73 m ²)		69.9 ± 19.3
S-albumin (g/dL)		4.2 ± 0.3
HDL cholesterol (mg/dL)		69.0 ± 23.8
Triglyceride (mg/dL)		93.0 ± 40.0
LDL cholesterol (mg/dL)		89.8 ± 18.7
Basal insulin (U/day)		19.0 ± 14.1
Bolus insulin (U/day)		26.9 ± 13.6
Diabetic complications		
DK stage 1 : stage 2		5 : 3
DN		0
NDR:SDR		6 : 2
Antihyperglycemic drugs other than SGLT2 inhibitor		
α-GI, n		0
GLP-1RA, n		0

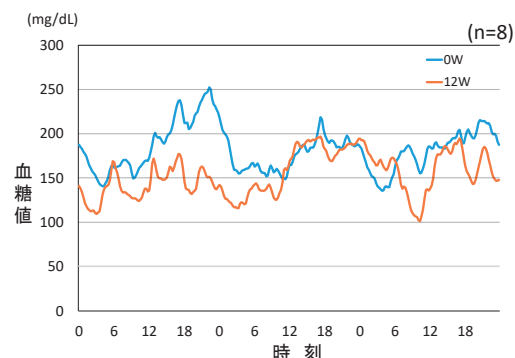


図2. 3日間FGMによる血糖変動

表2. 各パラメータの変化

	0w	12w	p-value
HbA1c (%)	7.8±0.8	7.6±0.9	0.372
BMI (kg/m ²)	26.4±8.2	26.5±8.5	0.899
Glucagon (pg/mL)	26.5±22.5	33.1±24.5	0.059
BNP (pg/mL)	33.9±31.3	16.8±12.8	0.099
Basal insulin (U/day)	19.0±14.1	17.4±13.3	0.035*
Bolus insulin (U/day)	26.9±13.6	23.8±11.7	0.058
Total keton body (μmol/L)	41.5±11.9	211.4±346.0	0.205
AcAc (μmol/L)	16.8±5.4	55.0±68.2	0.163
3-OHBA (μmol/L)	23.3±8.5	157.9±277.5	0.207
Time in target glucose range (target range 70-180 mg/dL) (%)	50.7±13.0	62.6±21.5	0.128
Time above target glucose range (above target level > 180 mg/dL) (%)	46.3±14.6	29.4±25.8	0.080
24-h SD (mg/dL)	62.9±14.0	47.1±14.0	0.038*
24-h M value			
(target glucose level 100 mg/dL)	32.9±13.3	21.2±22.0	0.147
MAGE (mg/dL)	139.7±42.4	109.0±31.8	0.070
24-h mean glucose level (mg/dL)	182.1±26.8	153.8±47.5	0.123
00h00-06h00 mean glucose level (mg/dL)	162.4±55.0	142.9±56.0	0.256
Time below target glucose range (below target level < 70 mg/dL) (%)	3.0±3.3	8.0±9.9	0.222
Time below target glucose range (below target level < 54 mg/dL) (%)	0.3±0.9	3.5±5.9	0.181
Nocturnal time below target glucose (below target level < 70 mg/dL) (%)	1.0±1.6	3.0±4.3	0.196

SD, standard deviation of glucose levels; MAGE, mean amplitude of glycemic excursion; Data are means ± SD. *Data were compared using paired t-test. A p-value of <0.05 was considered significant.

考 察

T1DM患者において、強化インスリン療法にイブラグリフロジン50mgを併用することで、HbA1cは低下し、basal insulinとbolus insulinの単位数は減少した。BMIは12週後では変わらなかったが、basal insulinとbolus insulinの単位数が減っていることから、将来的に体重増加が抑制されBMIが低下することが期待できると考えた。今回の臨床研究では、CGMを用いて血糖の推移も確認しており、血糖のばらつきを示す24時間のSDは有意差をもって低下していた。つまりイブラグリフロジン50mgを併用することにより、血糖のばらつき、つまり血糖変動が小さくなっており、24時間の平均血糖値も低下しているため、HbA1cの低下につながっていると考えた。

CGMは、皮下組織に穿刺して留置したセンサーで、間質液中のグルコース濃度を連続して測定し、血糖値に換算した値を記録している¹⁰⁾。15分ごとに血糖値を測定するので、血糖変動をパソコン上でグラフにて確認することができる。CGMを用いた血糖コントロールの質の評価に、TIR (Time in range) がある。血糖値が70~180 mg/dLの間であることをTIRといい、1日24時間割合で70%がTIRに入っていれば、概ねコントロールは良好であり、HbA1cは約7%となる¹¹⁾。今回のCGM結果では、血糖値がもともと全体的に高いのが、イブラグリフロジン50mg開始後では、24時間平均血糖値、夜間(0:00-6:00)の平均血糖値ともに低下しており、目標とする70~180 mg/dLに全体が納まってきていることが明らかとなった。夜間(0:00-6:00)の平均血糖値の低下については、複数あるSGLT2阻害薬の中でも、イブラグリフロジンの半減期が15~16時間と長く、夜間まで作用する¹²⁾ からだと考えられた。例えばSGLT2阻害薬のトホグリフロジンは半減期が5.4時間であり、このような他のSGLT2阻害薬を使用した場合、夜間(0:00-6:00)の平均血糖値が低下しない可能性もある。

より良い血糖コントロールで、将来的な合併症の発症・進行の抑制が期待できる。ただ一方、イブラグリフロジン50mg開始後より、血糖値70 mg/dL未満の低血糖、血糖値54 mg/dL未満の重症低血糖、夜間低血糖が増えていた。低血糖は心血管疾患リスクを高めるので、起こさないようにする必要がある。そのため、イブラグリフロジン50mg開始の時点で、低血糖が起こりうる可能性のある人は特に、あらかじめインスリン量を減量すること、また治療経過中に低血糖が生じていないか確認し適宜インスリン量を減量していくことが必要だと考えられる。SGLT2阻害薬そのものが食後血糖を下げる作用を持っているので、bolus insulinが減るのは妥当と考えられた。CGMでも明らかとなったように、高かった血糖がTIRに納まってきている、つまり血糖全体が低下しているということはbasal insulinの減量も必要であるということである。今回の研究ではbasal insulinとbolus insulinも約10%程度の減量となった。T1DM患者に

SGLT2 阻害薬を併用する際のインスリン量の減量に関して、日本糖尿病学会が血糖コントロール良好(HbA1c<7.5%)な場合、開始時に基礎および追加インスリンを10~20%前後を目安に減量、血糖コントロール良好でない(HbA1c \geq 7.5%)場合、服薬開始時の基礎および追加インスリンは減量しないかあるいはわずかな減量にとどめるべきであるとリコメンデーションを発表している。SGLT2 阻害薬開始後に低血糖が生じていないか適宜確認することは、特に注意が必要である。ただ、今回の研究では出現しなかったが、インスリンの過度な減量は、逆に高血糖となり、最悪の場合、糖尿病性ケトアシドーシスや高血糖高浸透圧症候群に至るので注意が必要である。

血糖値に関与するホルモンは、インスリンだけではない。インスリンは血糖値を低下させるホルモンであるが、血糖値を上昇させるホルモンの1つのグルカゴンも膵臓から分泌される。インスリン、グルカゴンの両方が作用することで糖の代謝が成り立っていることが知られている。健常者では、食後はインスリンもグルカゴンも分泌され、インスリンは食後1時間以内のピークを目指して上昇し、一方グルカゴンは食後より少しずつ分泌され食事60~120分のピークを目指して上昇する¹³⁾。つまり、食後は両方のホルモンが分泌されており、片方だけが分泌されているわけではない。T1DMでは、内因性インスリン分泌は枯渇しているため、注射薬で外からインスリンを補っている。グルカゴンは、肝臓でのグリコーゲン分解の促進・グリコーゲン合成の抑制・糖新生の促進により、血糖を上昇させる作用を持っているが、糖代謝以外にも様々な重要な作用をもっており、脂肪分解促進、消化管蠕動運動の抑制、食欲抑制や熱産生の亢進などを持つ¹⁴⁾。血糖値が低下してきた時には、グルカゴンの血糖上昇作用が必要だが、食後にその作用が働くと高血糖になってしまう。しかし、食後に分泌されたグルカゴンは、血糖が上昇しないよう肝臓での作用はうまく抑制されており、主に消化管や脳などでの作用がメインとなる¹⁵⁾。本研究では、イブラグリフロジン開始後、グルカゴンが増加していることが分かった。SGLT2 は、発見当初から腎臓特異的に発現するものと

考えられてきたが、最近膵島 α 細胞にも発現することが報告された¹⁶⁾。SGLT2 阻害薬により α 細胞からのグルカゴン分泌が促進されることが *in vitro* で確認され、これが SGLT2 阻害薬投与時のグルカゴン上昇に寄与しているものと想定されている¹⁶⁾。さらにダパグリフロジン投与群ではプラセボ群に対して空腹時血糖値が低下しているにもかかわらず、有意に内因性の肝糖産生が増加し、同時に血中グルカゴン濃度も有意に増加したとの報告¹⁷⁾があり、エンパグリフロジン投与群でも同様の報告¹⁸⁾がある。そのため、今回グルカゴンが上昇したのは、SGLT2 阻害薬が関与している可能性がある。グルカゴンが上昇しても高血糖にならず、実際には血糖は全体に下がっているのは、上記の作用が働いているためと考えられる。また同時に、グルカゴンの上昇そのものが、むしろ消化管蠕動運動の抑制、食欲抑制や熱産生の亢進作用で満腹感を与え過食を防ぐ効果があるのではないかと考えた。

今回は症例数が8例と少なく12週間という短い観察期間のため、有意差が認められた結果が少なかった。さらに長期的に多くのデータを集めることによりT1DM患者に対するイブラグリフロジンの血糖変動に対する有用性、TIRを増やして低血糖を防ぐためのインスリンタイトレーションの方法、グルカゴンの影響、心不全や心血管疾患の予防や再発抑制効果などを解明する必要がある。

結 語

T1DM患者において、強化インスリン療法にSGLT2 阻害薬のイブラグリフロジンを追加すると、HbA1cが低下し、総インスリン量も減少した。CGM装着で血糖変動が小さくなることも判明したため、血糖コントロール不良のハイリスクなT1DM患者には心血管イベントの抑制が期待できる。ただ低血糖が増加したため、適切なインスリンの減量調整が必要である。

文 献

- 1) Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos

- GP, et al. : On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocr Connect* 7(1):R38-R46,2018.
- 2) Haneda M, Noda M, Origasa H, et al. : Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2016. *J Diabetes Investig* 9(3):657-697,2018.
 - 3) Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group : Basic tabulation materials. 2018; <http://jddm.jp/data/index-2017.html>.
 - 4) Yokoyama H, Araki SI, Kawai K, et al. : Declining trends of diabetic neuropathy, retinopathy and neuropathy with improving diabetes care indicators in Japanese patients with type 2 and type 1 diabetes (JDDM 46). *BMJ Open Diabetes Res Care* 6(1):e000521,2018.
 - 5) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group : The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 44(8):968-983,1995.
 - 6) Goto A, Arah OA, et al. : Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ* 347:f4533,2013.
 - 7) 高須俊行, 高倉昭治, 加来聖司 : 新規 2 型糖尿病治療薬イブラグリフロジン L-プロリン (スーグラ®錠) の薬理学的特性および臨床試験成績. *日本薬理学雑誌* 145(1):36-42,2015.
 - 8) 戸崎貴博, 他 : SGLT2 阻害薬イブラグリフロジン投与 89 例における 3ヶ月間の効果と安全性の検討. *糖尿病* 58(12):881-887,2015.
 - 9) Kaku K, Isaka H, Sakatani T, Toyoshima J : Efficacy and safety of ipragliflozin add-on therapy to insulin in Japanese patients with type 1 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, phase 3 trial. *Diabetes Obesity Metab* 21(10):2284-2293,2019.
 - 10) 西村理明 : CGM を活用した血糖コントロール. *糖尿病* 54(4):250-253,2011.
 - 11) T Battelino, et al. : Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 42(8):1593-1603,2019.
 - 12) Kawaguchi Y, Sawa J, Kumeda Y : Efficacy and Safety of Tofogliflozin and Ipragliflozin for Patients with Type-2 Diabetes: A Randomized Crossover Study by Flash Glucose Monitoring. *Diabetes Ther* 11(12):2945-2958,2020.
 - 13) 北村忠弘 : 進化する糖尿病 - 治療話題の新薬と治療法 - 内服薬 新しい標的, グルカゴン受容体とその拮抗薬の開発. *月刊糖尿病* 8(10):28-33,2016.
 - 14) 山口 賢, 石原寿光 : 糖尿病におけるグルカゴンの役割. *糖尿病* 59(5):332-335,2016.
 - 15) Sadeesh K, et al. : HIF2 α Is an Essential Molecular Brake for Postprandial Hepatic Glucagon Response Independent of Insulin Signaling. *Cell Metab* 23(3):505-516,2016.
 - 16) Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, et al. : Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med* 21(5):512-517,2015.
 - 17) Merovci A, et al. : Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest* 124(2):509-514,2014.
 - 18) Ferrannini E, et al. : Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 124(2):449-508,2014.

泌尿器科領域における抗菌薬投与期間変更による 術後感染発生率の検証

景岳会 南大阪病院 薬剤部
森崎佳生梨 野口菜都子 藤野杏奈

Due to changes in antibacterial drug administration period
in urology Verification of postoperative infection incidence

Kaori Morisaki, Natsuko Noguchi, Anna Fujino

Department of Pharmacy, Minami Osaka Hospital

要 約

術後抗菌薬の長期投与は耐性菌発現リスクを上昇させることから、「泌尿器科領域における周術期感染予防ガイドライン2015」では経尿道的膀胱腫瘍切除術(TURBT)は24時間以内の投与、前立腺生検は当日の単回投与が推奨されている。

一方当院では術後7日間以上抗菌薬が使用されている例が散見していた為、2018年薬剤師が泌尿器科の医師に対し、術後抗菌薬投与期間短縮の提案を行いその後投与期間が一部短縮されてきたが、その評価は行われていなかった。

そこで今回2018年1月～2019年12月において、当院でTURBT及び前立腺生検を行った患者を対象に、抗菌薬投与期間の違いによる手術部位感染(SSI)発生率について調査した。

その結果、TURBT及び前立腺生検ともに抗菌薬投与期間の違いによる感染率は統計学的に有意な差はなく、本研究においてもSSI予防のための漫然とした抗菌薬投与は不要であることが示唆された。

今後も引き続き、術後抗菌薬投与期間短縮について検討していく必要がある。

Key words : 術後抗菌薬, TURBT, 前立腺生検

はじめに

SSIに関する予防抗菌薬の投与期間に関して、長期間の抗菌薬投与がSSI発生率を下げるエビデンスはない¹⁾とされている。実際、日本泌尿器科学会(JUA)発行の「泌尿器科領域における周術期感染予防ガイドライン2006」において、TURBTでは術後抗菌薬投与期間は最長72時間まで、前立腺生検では単回投与でも可能²⁾とされていた。さらに最新の泌尿器科領域における周術期感染予防ガイドライン2015年版ではTURBTは24時間以内の投与、前立腺生検は単回投与が推奨されている³⁾。

一方、当院では術後7日間以上抗菌薬が使用

されている例が散見していた。術後抗菌薬の長期間投与は短期間投与と比較して耐性菌発現リスクを上昇させる⁴⁾ことが知られており、さらに漫然とした抗菌薬の投与は患者の副作用発現のリスクを上昇させる⁵⁾だけでなく、患者や医療施設において経済的負担も発生することから、2018年薬剤部より泌尿器科の医師に対し術後抗菌薬投与期間の短縮を提案した。

その後、術後抗菌薬の投与期間短縮が一部行われてきたが、その評価は行われていなかった。そこで、今回当院でTURBT及び前立腺生検を行った患者を対象に、抗菌薬投与期間の違いによるSSI発生率について調査した。

方法と対象

2018年1月から2019年12月の間において、TURBT及び前立腺生検を行った患者のうち、TURBTにおいては術前にセフォチアム (CTM) を投与し、術後セフジニル (CFDN)、レボフロキサシン (LVFX)、セファクロル (CCL) のいずれかを投与した患者及び術後抗菌薬投与がなかった患者、前立腺生検においては術前にCTMを投与し、術後CCL、LVFX、CFDNのいずれかを投与した患者及び術後抗菌薬投与がなかった患者を対象とした。術前抗菌薬を投与しなかった患者及び術後抗菌薬で上記以外を使用していた患者は除外した。

評価項目は、患者の年齢、性別、BMI (Body Mass Index: ボディマス指数)、基礎疾患のうち糖尿病の有無とし、電子カルテを用いて調査した。BMIの評価として肥満の基準はBMI25kg/m²以上、低体重(やせ)の基準はBMI18.5 kg/m²未満⁶⁾とした。

SSIの定義として本研究では日本化学療法学会発行の術後感染予防抗菌薬臨床試験ガイドラインに従って術後30日以内に起こった手術部位またはその近傍の感染をSSIとした⁷⁾。感染の判断に関しては医師により尿路感染と診断がされたものは感染とした。電子カルテ上で明確な診断が読み取れなかったものに関しては、発熱、白血球数・CRPの上昇、検体からの細菌検出、抗菌薬の再投与、排尿時違和感・排尿時痛などの症状の有無を考慮し判断した。

抗菌薬投与期間の比較としてTURBTは術後抗菌薬投与期間が3日以内の群と4日以上に群に分け、前立腺生検は術後抗菌薬投与期間が2日以内の群、3日以上に群に分けSSI発生率の統計学的解析を行った。

解析はフリー統計ソフトEZR (Easy R) を使用し、Fisherの正確検定による統計学解析を行った。P値が0.05未満を統計学的に有意とみなした。

結 果

対象期間内にTURBT及び前立腺生検を行った患者のうち、解析対象はTURBTで93名、前

立腺生検で146名であった。

解析対象患者の各抗菌薬の使用割合について、TURBTでは2018年はCCLが11名(28.9%)、LVFXが18名(47.4%)、抗菌薬の投与なしが9名(23.7%)であった。2019年はCCLが23名(52.3%)、LVFXが21名(47.7%)、抗菌薬の投与なしが0名(0%)であった(図1)。

前立腺生検では2018年はCCLが17名(31.5%)、LVFXが33名(61.1%)、抗菌薬の投与なしが4名(7.4%)であった。2019年はCCLが35名(36.5%)、LVFXが37名(38.5%)、抗菌薬の投与なしが24名(25.0%)であった(図2)。

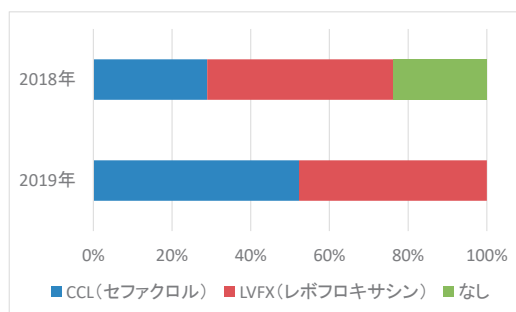


図1. TURBT後の使用抗菌薬

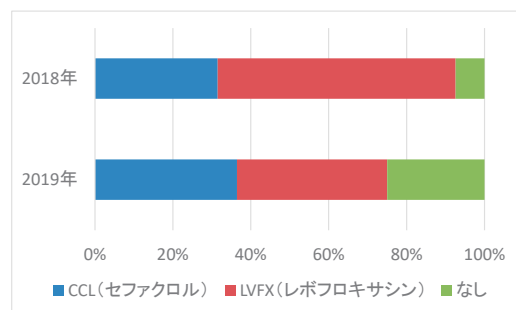


図2. 前立腺生検後の使用抗菌薬

前立腺生検において、年齢の中央値(範囲)は抗菌薬投与期間が2日以内の患者群で73歳(56~91歳)であり、3日以上に投与群では74歳(55~91歳)であった。

糖尿病を既往にもつ患者は、2日以内の抗菌薬投与群で13名(8.9%)、3日以上に抗菌薬投与群で21名(14.4%)であった。糖尿病を既往にもつ患者数と抗菌薬投与期間に、統計学的に有意な差はなかった。(P = 0.532)

BMIについても、肥満は2日以内の投与群で11名(7.5%)、3日以上に投与群で39名(26.7

%)、低体重は投与期間に関わらず3名(2.1%)であった。肥満・低体重の患者数と抗菌薬投与期間に統計学的な有意な差はなかった。(P = 0.0778) (図3)

TURBTでは抗菌薬投与期間が3日以内の患者群で75歳(37~89歳)、4日以上投与群で76歳(55~91歳)であった。

糖尿病を既往にもつ患者は3日以内の患者群で8名(8.6%)、4日以上投与群で13名(14.0%)であり、糖尿病を既往にもつ患者数と抗菌薬投与期間に、統計学的に有意な差はなかった。(P = 0.274)

BMIについても、肥満が3日以内の投与群は9名(9.7%)、4日以上投与群は12名(12.9%)であり、低体重は3日以上投与群は2名(2.2%)、4日以上投与群で9名(9.7%)であった。肥満・低体重の患者数と抗菌薬投与期間に統計学的な有意な差はなかった。(P = 0.205) (図4)

投与日数	2日以下 (n=48)	3日以上 (n=98)	P-value
性別(人) 男性	48(32.9%)	98(67.1%)	—
女性	0(0%)	0(0%)	
年齢(歳)	73(56~91)	74(55~91)	—
糖尿病既往歴(人) あり	13(8.9%)	21(14.4%)	0.532
なし	35(24.0%)	77(52.7%)	
BMI(人) ≥25kg/m ²	11(7.5%)	39(26.7%)	0.0778
≥18.5kg/m ² 、<25kg/m ²	34(23.3%)	56(38.4%)	
<18.5kg/m ²	3(2.1%)	3(2.1%)	

図3. 患者背景 前立腺生検

投与日数	3日以下 (n=26)	4日以上 (n=67)	P-value
性別(人) 男性	20(21.5%)	60(64.5%)	—
女性	6(6.5%)	7(7.5%)	
年齢(歳)	75(37~89)	76(36~90)	—
糖尿病既往歴(人) あり	8(8.6%)	13(14.0%)	0.274
なし	18(19.4%)	54(58.1%)	
BMI(人) ≥25kg/m ²	9(9.7%)	12(12.9%)	0.205
≥18.5kg/m ² 、<25kg/m ²	15(16.1%)	46(49.5%)	
<18.5kg/m ²	2(2.2%)	9(9.7%)	

図4. 患者背景 TURBT

前立腺生検において、2日以内の抗菌薬投与と3日以上投与群とでSSI発生率を比較した結果、抗菌薬の投与期間の違いによ

るSSI発生率に統計学的に有意な差はなかった。(P = 1.0) (図5)

投与日数	2日以下(n=48)	3日以上(n=98)	P-value
SSI(+)	0(0%)	1(1%)	1
(-)	48(100%)	97(99%)	

図5. 前立腺生検 SSI発生率

TURBTにおいて、3日以内の抗菌薬投与群と4日以上投与群とでSSI発生率を解析した結果、統計学的に有意な差はなかった。(P = 0.395) (図6)

投与日数	3日以下(n=26)	4日以上(n=67)	P-value
SSI(+)	5(19.2%)	5(7.5%)	0.395
(-)	21(80.8%)	62(92.5%)	

図6. TURBT SSI発生率

考 察

患者背景について、前立腺生検、TURBTともに必然的に対象患者は男性の割合が高い結果となるが、SSIのリスクファクターとして糖尿病の存在や肥満、低体重⁸⁾が報告されており、性別が因子とされている報告はほとんどないため、性別がSSI発生率に影響した可能性は低いと考えられる。

年齢においては、一般的に高齢者は感染を引き起こしやすいと報告されている⁹⁾が、術後抗菌薬の長期投与群と短期投与群の年齢差は1歳であり、SSI発生率に影響を与えた可能性は低いと考えられる。

またSSIのリスクファクターである糖尿病、肥満の割合も抗菌薬投与日数の違いで統計学的に有意な差がなかったことから、今回の解析においては長期投与群、短期投与群、どちらか一方のSSI発生率に糖尿病、肥満の割合が大きな影響を及ぼした可能性は低いと考えられる。よって、SSI発生率に影響を与える因子は術後抗菌薬の投与期間の差以外は除外できたと考える。

本研究において、抗菌薬の投与期間の違いによるSSI発生率に統計学的に有意な差はなかったことから、SSI予防のための漫然とした抗菌

薬投与は不要であることが示唆された。

JUAガイドラインにおいては、今回検証した抗菌薬投与期間の基準よりもさらに短い投与期間が推奨されていることも考慮に入れる必要がある。

しかし本研究には課題もある。ひとつは症例数が少ないことである。一般にTURBT後のSSI発生率は1～4%³⁾とされているが、今回の結果では短期投与群のSSI発生率が19.2%と高くなった。これは短期投与群のサンプル数が少なかったことが原因のひとつと考えられる。他にも、感染の判断基準に客観的な診断法や明確な規定を設けていなかったことは課題とすべきと考える。さらに、今度は術後使用した抗菌薬の種類によってSSI発生率に差があるのかも検証を行っていく必要があると考えられた。

周術期の抗菌薬投与はあくまでSSIの予防投与であり、長期間の投与は耐性菌の出現、さらに医療経済という観点から効果が同じであれば、投与期間が短い方が医療資源の節約となることは自明である。医師はSSIの予防として抗菌薬の長期投与が必要ないであろうと思いつつもSSIの発生を危惧するあまり使用する傾向にあると考えられる。

そのような中で今後薬剤師としてどう関わっていくかが重要である。さらにエビデンスを集積していき抗菌薬適正使用のために尽力していく。

参考文献

- 1) McDonald M, Grabsch E, Marshall C, et al. : Single-versus multiple-dose antimicrobial prophylaxis for major surgery: a systematic review. Aust NZ JSurg 68(6):388-396,1998.
- 2) 日本泌尿器科学会編：泌尿器科領域における周術期感染予防ガイドライン2006。メディカルレビュー社, 2007.
- 3) 日本泌尿器科学会編：泌尿器科領域における周術期感染予防ガイドライン2015。メディカルレビュー社, 2016.
- 4) BratzlerDW, Houck PM : Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. Clin Infect Dis 38(12):1706-1715,2004.
- 5) Tamma PD, Avdic E, Li DX, et al. : Association of Adverse Events With Antibiotic Use in Hospitalized Patients. JAMA Intern Med 177(9)1308-1315, 2017.
- 6) 日本肥満学会編：肥満症診療ガイドライン2016。ライフサイエンス出版,2016.
- 7) 日本化学療法学会術後感染予防抗菌薬臨床試験に関するガイドライン委員会編：術後感染予防抗菌薬臨床試験ガイドライン(2007年) 修正版。日本化学療法学会雑誌 56(2):210-217,2008.
- 8) Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. : Guideline for prevention of surgical site infection,1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Infect Control Hosp Epidemiol 20(4):250-278,1999.
- 9) ScottJD,Forrest A,Feuerstein S,Fitzpatrick et al. : Factors associated with postoperative infection. Infect Control Hosp Epidemiol 22(6):347-351,2001.

2018年から始まった施設基準取得ワーキンググループの取組について

景岳会 南大阪病院 施設基準取得ワーキンググループ

徳永雅美、西岡一真、田原しのぶ、池永美智子、浦田真由美、川岸恵子、
坂口史紘、吉岡聡子、堀部昌司、中村洋平、多田 理、酒井哲雄、福田 隆

要 約

当院は24の基本診療料と56の特掲診療料の施設基準の届出を行っている。運用やシステム化ができておらず未算定になっている施設基準があった。今回、適正に行っている業務を評価し、診療報酬を適正に算定していくため各部門からなるワーキンググループを立上げ、未算定のままになっている項目の運用やシステムを整え、増収に繋げた取組について報告する。

Key words : 施設基準, ワーキンググループ

はじめに

2年に1度改定される診療報酬には、医療関係職の配置と施設、設備等、厚生労働大臣が定める基準を満たす場合において、厚生局長に届出ることにより得られる通常より高い施設基準がある。当院の施設基準は、24の基本診療料と56の特掲診療料の届出を行っている。しかし届出は済ませているが、運用面で算定に至っていない項目診療報酬があった。そこで適正に診療報酬を算定し、増収に繋げていくため、診療部・看護部・診療支援部・薬剤部・医療情報部・医療福祉相談課・医事課の5部、2課からなるワーキンググループが2018年6月に立ち上がった。ワーキングでは、毎月1回診療報酬、特に施設基準について検討していくこととなった。まず、未算定になっている施設基準の項目を抽出し、その原因や見直しの検討を行うこととした。

抽出と取組み

初めに、厚生局に届出を行っているが未算定になっている項目について、医事診療データから検索、また同時に区分変更可能な項目の抽出を行い、基本診療料では入退院支援加算、入院時支援加算、認知症ケア加算の3項目、特掲診

療料は院内トリアージ実施料、夜間休日救急搬送医学管理料の注3に掲げる救急搬送看護体制加算の2項目を取り上げた。

[入退院支援加算]

入退院支援加算2から入退院支援加算1への区分変更の検討を行った。

区分の変更を行うには、入退院支援部門に、入退院支援及び地域連携業務に関する十分な経験を有する専従の看護師又は専従の社会福祉士が1名以上の配置と、さらに専従の看護師が配置されている場合には入退院支援及び地域連携業務に関する経験を有する専任の社会福祉士が、専従の社会福祉士が配置されている場合には入退院支援及び地域連携業務に関する経験を有する専任の看護師が配置されていることが必要であった。

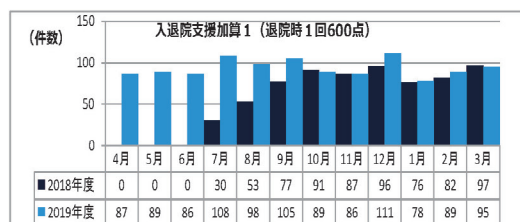
また、入退院支援及び地域連携業務に専従する看護師又は社会福祉士が、当該加算の算定対象となっている各病棟に専任で配置されていることが必要であるが、1人につき2病棟、計120床までとされている¹⁾。

当時、当該加算2では専従者に社会福祉士、専任者には看護師を配置していた。

看護部の検討により、入退院支援及び地域連携業務に関する十分な経験を有する看護師が別に勤務しており、その看護師を専従で配置する

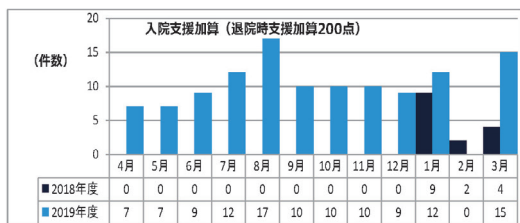
ことで社会福祉士が専任配置に変更できることができた。

さらに、転院又は退院体制について協議する連携機関の数が20以上で、年3回以上面会している記録が必要¹⁾であったが、社会福祉士が日頃より実施していたので記録の整備を行った。体制が整ったところで、届出を行い当該加算2から1へ区分変更することができた。



[入院時支援加算]

当院では、予約入院室にて医事課職員が入院患者への説明等を行っている。また、院内の構造上患者導線が悪く、部屋も1人ずつ説明するだけのスペースがある部屋1つだけであった。入院時支援加算の算定は、先の入退院支援を行う人員に加え、専任看護師又は専任の看護師及び専任の社会福祉士がそれぞれ1名以上配置されていることが必要¹⁾であった。検討の結果、専任者は先程の入退院支援加算で専従者が確保できたことで、別の看護師が専任者となり、入院前の支援を行うことができるようになった。場所については、予約入院室の隣部屋を使用する許可が下りた。患者導線の悪さは、専任看護師がその部屋に赴き実施することで解消でき、支援を行うことが可能になった。2018年10より診療科を胸部外科と整形外科と限定して開始した。



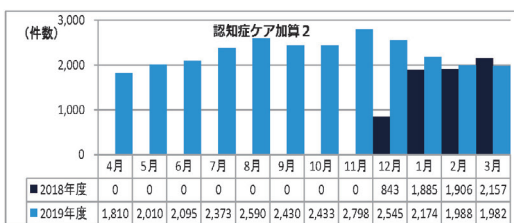
[認知症ケア加算]

認知症ケアの対象患者さんの判定には「認知症高齢者の日常生活自立度判定基準」²⁾を使用し評価することで抽出できるが、電子カルテの

システムづくりが必要であった。

また身体抑制に関しては、医療安全管理面と診療報酬上の解釈³⁾での相違があった。

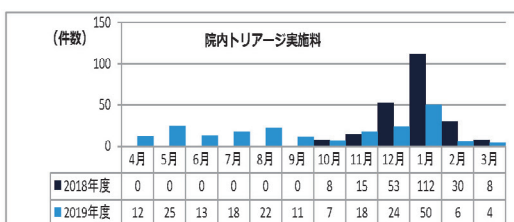
システム化は、看護部と医療情報部との数回にわたる検討で運用できることとなった。身体抑制については、診療部の部長以上の先生方、医療安全管理室、看護部、医事課で運用の検討を行った。結果、当院の医療安全管理マニュアルの身体抑制についての改定が行われ運用を開始することになった。



[院内トリアージ実施科]

院内トリアージ体制を整えている保険医療機関において、夜間、休日又は深夜に受診した初診の患者に対して院内トリアージ基準に基づいて専任の医師又は専任の看護師により患者の来院後速やかに患者の状態を評価し、患者の緊急度区分に応じて院内トリアージが行われ、診療録にその旨を記録した場合に算定できる⁴⁾とされている。

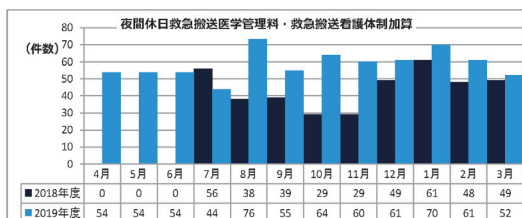
2018年の診療報酬改定では救急医療に手厚い点数がつき、院内トリアージ実施科も3倍になった。検討後最初に、救急認定看護師に院内トリアージの実施基準⁵⁾を定めたマニュアルの作成を依頼した。医事課はカルテ記載に必要な記載⁶⁾の提示を行った。運用については、専任看護師が全ての救急患者にトリアージを行い記録する。医事課は算定要件に合致した患者に限り算定していく。翌日、算定漏れや算定誤りがないかチェックを行うようにした。



[夜間休日救急搬送医学管理料の注3に掲げる

救急搬送看護体制加算]

看護部が協力し、救急医療に関する3年以上の経験を有する専任の看護師が勤務できるよう体制を整えた。



結 果

2018年6月まで算定していた入退院支援加算2から1への区分変更を行い、7月から2019年3月まで689件の算定を行った。2019年度は1,121件算定できた。入院時支援加算は診療科を限定し2018年1月より開始。退院時算定につき15件算定した。5月から診療科を増やし、2019年度は118件算定している。認知症ケア加算は、2018年12月から算定を開始し、2019年3月まで6,791件算定している。2019年度は27,228件算定している。院内トリアージ実施料は、2018年10月から2019年3月まで226件算定している。2019年度は210件の算定だった。夜間休日救急搬送医学管理料の注3に掲げる救急搬送看護体制加算は2018年7月から算定を開始し、2019年3月まで398件算定できた。2019年度は705件算定できた。

考 察

今回、ワーキンググループが発足したことで、組織的に取り組み、各部門と検討することにより、専任者、専従者の配置問題、患者導線や実施場所の施設問題、電子カルテでのシステム化の問題、医療安全面と診療報酬上の解釈の相違点など多くの課題がわかった。その課題をワーキングで組織横断的に検討することにより、解決することができた。

まとめ

ワーキングを月1回の開催時に算定状況を報告することで、各部門にフィードバックできている。そこでコスト意識も高まり、仕事の意欲向上に繋がっていると考えられる。

2020年は、診療報酬改定により地域医療体制確保加算、救急医療確保加算、総合機能評価加算、認知症ケア加算、排尿自立支援加算の届出、特掲診療料では外来排尿自立指導料、救急搬送看護体制加算の届出を行った。今後もワーキンググループを中心に、適正な請求を行い診療報酬アップに繋げていく。

本論文の要旨は第20回大阪病院学会にて発表した。

文 献

- 1) 鈴木俊一：診療報酬算定のための施設基準等の事務手引。第14版 社会保険研究所,東京:435-440,2018.
- 2) 「認知症高齢者の日常生活自立度判定基準」の活用について。厚生省老人保健福祉局長通知 2006.4.3 老発第0403003.
- 3) 厚生労働省保険局医療課：疑義解釈資料の送付について(その1)。別添I 問62,事務連絡2016.3.31.
- 4) 鈴木俊一：診療報酬算定のための施設基準等の事務手引。第14版 社会保険研究所,東京:699-700,2018.
- 5) 一般社団法人日本救急看護学会トリアージ委員会：看護師のための院内トリアージテキスト。第1版,株式会社へるす出版,東京:31,2014.
- 6) 鈴木俊一：保険医療機関のための診療報酬とカルテ記載。初版 社会保険研究所,東京:124,2017.

新型血液回路「アーチループ[®]」使用時の抗凝固剤投与量の検討

景岳会 南大阪病院 臨床工学科
安田栄吉、長野万純、上田大地、野口浩一

景岳会 南大阪病院 内科
川口祐司

Examination of the anticoagulant dose at the time of the new blood circuit "Arch Loop[®]" use

Eikichi Yasuda, Masumi Nagano, Daichi Ueda, Koichi Noguchi
Department of Clinical Engineering, Minami Osaka Hospital

Yuji Kawaguchi
Department of Internal Medicine, Minami Osaka Hospital

Dialysis patients are more likely to have bleeding, and it is desirable to keep anticoagulant doses low. Nikkiso's new blood circuit "Arch Loop" is a blood circuit with improved anticoagulant performance by reducing the priming volume and the contact area between blood and air. This time, for eight outpatient maintenance dialysis patients using the anticoagulant sodium heparin, the activated clotting time was set every hour when the current blood circuit NK-227PU was used and when the arch loop was used. Based on the measurement results, the continuous dose of anticoagulant was changed and compared. As a result, the anticoagulant dose was 3816 ± 843 IU in the current circuit and 3672 ± 1104 IU in the arch loop, showing no significant difference, but the dose was reduced in the latter. The thrombin antithrombin complex was 7.1 ± 6.1 ng/mL in the current circuit and 5.4 ± 5.2 ng/mL in the arch loop, which were not significantly different, but decreased in the latter. In the future, it will be necessary to study the dosage of other anticoagulants when using arch loops.

Key words : Blood purification therapy, Blood circuit, Anticoagulant, ACT, TAT

要 約

透析患者は出血性病変を有する割合が多く、抗凝固剤投与量は少量に抑える事が望ましい。日機装社製新型血液回路「アーチループ[®]」はプライミングポリウムと、血液と空気との接触面積を低減させることにより、抗凝固性能を高めた血液回路となっている。今回、抗凝固剤ヘパリンナトリウムを使用している外来維持透析患者8名に対して、現行の血液回路NK-D227PU使用時とアーチループを使用した場合で、活性化凝固時間を1時間毎に測定した結果し、その結果を元に抗凝固剤持続投与量の変更を行い、比較検討した。

その結果、抗凝固剤投与量は現行回路では 3816 ± 843 IU、アーチループでは 3672 ± 1104 IUと有意差は見られなかったが、後方で減量した。また、トロンピンアンチトロンピン複合体は現行回路で 7.6 ± 6.1 ng/mL、アーチループで 5.4 ± 5.2 ng/mLとこれについても有意差は見られなかったが、後方で減少した。今後は他の抗凝固剤についても、アーチループ使用時の抗凝固剤投与量についての検討が必要である。

Key words : 血液浄化療法, 血液回路, 抗凝固剤, ACT, TAT

はじめに

血液浄化療法において体外循環を安定して施行するためには、血液が人工腎臓ダイアライザーや血液回路と接触しても凝固しないように抗凝固剤が使用される¹⁾。しかし、透析患者は出血性病変を有する割合が多いため²⁾、出血を助長させないようにする必要がある。最も使用されている抗凝固剤であるヘパリンナトリウム（以下ヘパリン）は、脂質代謝異常に関与している可能性が示唆されており³⁾、抗凝固剤投与量は少量に抑える事が望ましいとされている。2019年5月から発売された日機装社製透析監視装置DCS-200Si専用回路「アーチループ[®]（以下AL）」は動脈側エアートラップチャンバーを無くし、回路全体を細径にすることによりプライミングポリウムの減量と空気接触面積を低減した血液回路である。今回、現行血液回路NK-D227PU（以下現行回路）とAL使用時の抗凝固剤投与量を比較検討した。

ALの概要

ALの特徴は回路全体を細径化し、動脈測エアートラップチャンバーがなく、静脈測エアートラップチャンバー（以下Vチャンバー）のサイズを細小化することにより、現行回路に比べ、プライミングポリウムが30%減少している。また、体外循環中の静脈測の圧力はダイアフラム式圧力測定ポッド（以下圧ポッド）で測定している。

圧ポッドはVチャンバーの手前に設置されているため、Vチャンバーの空気層が不要で、現行回路と比して血液と空気との接触面積を97%削減しており、抗凝固性能を高めた血液回路となっている⁴⁾（図1、2）。

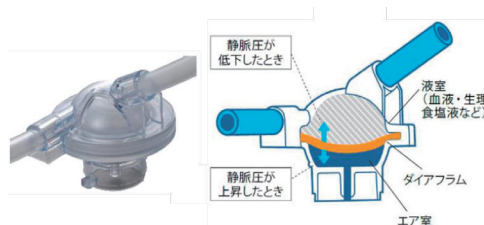


図1. ALの圧ポッド
(Copyright © Nikkiso Co. Ltd. All Rights Reserved.)

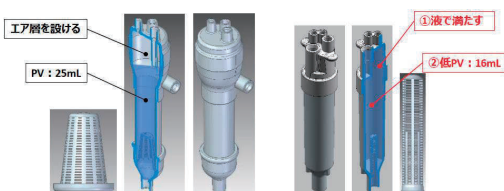


図2. Vチャンバーの構造の違い

左) 現行回路 右) AL

(Copyright © Nikkiso Co. Ltd. All Rights Reserved.)

対象および方法

ヘパリンを使用している外来維持透析患者8名を対象とし、文書にて同意を得た。内訳は男性6名、平均年齢は71歳 \pm 5.6、原疾患は糖尿病性腎症5名、平均透析歴は6.9年であった。

方法は3週連続週中日の血液透析日に連続して実施し、現行回路使用した場合とALを使用した場合で、活性化凝固時間（以下ACT）を1時間毎に測定した。その結果を元に、抗凝固剤持続投与量を1時間毎に変更し（以下調整後）、比較検討した。ACTは同程度となるように調整し、抗凝固剤持続投与量以外の透析条件の変更は行わなかった。

評価項目は血液透析施行中の1時間毎の静脈圧、抗凝固剤持続投与量、また血液透析終了時にトロンビンアンチトロンビン複合体（以下TAT）・止血時間・ダイアライザー及びVチャンバーの残血とし、残血の評価は当院規定の残血スコア表(図3, 4)を用いた。

結果はそれぞれ平均値（±標準偏差[S.D.]）を算出し、統計学的検定はWilcoxon signed-rank testを用い、有意水準は両側5%未満とした。






残血 5	残血 4	残血 3	残血 2	残血 1
				
全体に残血	1000本〜1/2に残血	100〜1000本に残血	10〜100本に残血	0〜10本に残血

図3. ダイアライザー残血スコア表






残血 5	残血 4	残血 3	残血 2	残血 1
				
全体的に赤い塊が認められる	多数の面に赤い塊が認められる	一部に赤い塊が認められる	一部に赤い塊が認められる	赤い塊がほとんど認められない

図4. Vチャンバー残血スコア表

結 果

まず、ACTの結果を示す（図5）。抗凝固剤持続投与量調整後においても有意差はなかった。

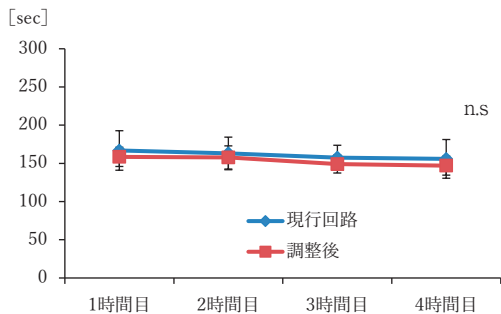


図5. ACT

次に静脈圧の推移を示す（図6）。静脈圧の推移は血液透析開始時から終了まで、調整後の方が高く、有意差を認めた。

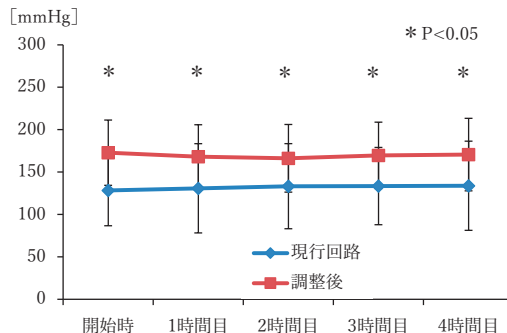


図6. 静脈圧の推移

抗凝固剤持続投与量（図7）、TAT（図8）、止血時間（図9）、ダイアライザー残血（図10）、Vチャンバー残血（図11）では有意差はなかったものの、抗凝固剤持続投与量は現行回路で3816 ± 843 IU、調整後で3672 ± 1104 IU、TATは現行回路で7.6 ± 6.1 ng/mL、調整後で5.4 ± 5.2 ng/mLとわずかではあるが低い傾向となった。

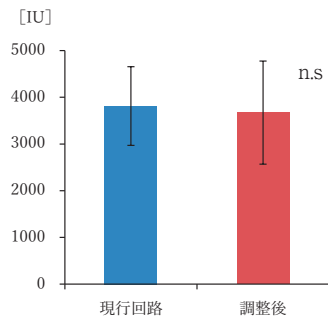


図7. 抗凝固剤持続投与量

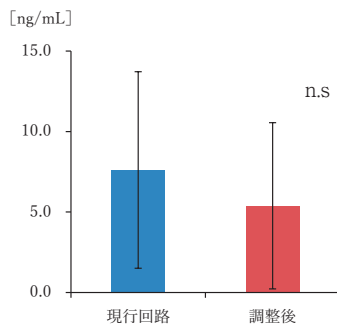


図8. TAT

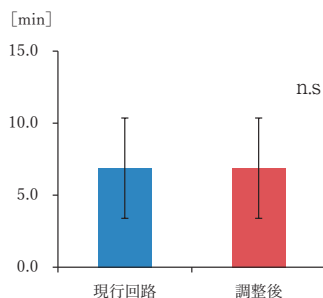


図9. 止血時間

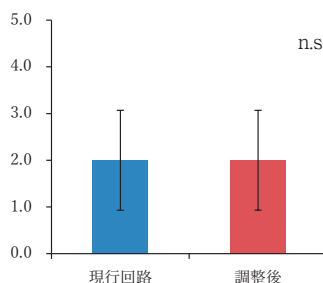


図10. ダイアライザー残血

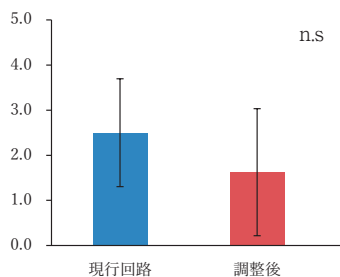


図11. Vチャンバー残血

考 察

静脈圧は開始時から終了時まで調整後の方が高く推移したが、抗凝固剤の投与量に差が見られなかったことから、静脈側の回路内径が、現行回路の4.0 mmからALの3.3 mmに変更になったことにより上昇したと考えられる。今回の検討ではダイアライザー残血とVチャンバー残血に有意差はなかったため、静脈圧の上昇により回路内の血液流速が上昇したことが残血の減少につながった可能性が考えられる。しかし、血管内圧が高い場合、血液透析中の除水による血

液濃縮の影響もあり、過大な静脈圧の上昇を招く危険性があるため注意が必要である。

ACTを現行回路と同程度に調整したが、抗凝固剤持続投与量、TATは調整後の方が低い傾向にあった。ALでは圧ポッド方式を採用したことによりVチャンバーの空気層が不要となったため、体外循環中の血液と空気の接触面積の減少や、プライミングボリュームの減量によって抗凝固剤持続投与量を軽度減量とすることができた。TATについては抗凝固剤持続投与量を減量させたことの影響もあるが、ALの回路形状の影響が大きいと考えられる。

ダイアライザー残血、Vチャンバー残血、止血時間について有意差はなかったが、調整後ではTATが低い傾向になったため、ACTを現行回路より低く抑えて抗凝固剤持続投与量を減量させても、残血評価では同程度となる可能性が考えられる。

今回の検討では抗凝固剤をヘパリン使用者のみで評価を行ったが、低分子量ヘパリンやナファモスタットを使用した場合のALでの有用性は報告がなく、今後の検討課題としたい。

おわりに

現行回路とALを比較し、抗凝固剤持続投与量を調整した。止血時間を短縮することができなかったが、抗凝固剤持続投与量を減量傾向とすることができた。血液浄化療法施行中の血液凝固や、抗凝固剤による合併症を防ぐためにも抗凝固剤の適正量を知る必要がある。

文 献

- 1) 立原敬一：血液浄化療法に用いられる抗凝固薬の種類. 帝京短期大学紀要 16:141-144,2010.
- 2) 松井則明：抗凝固法. 血液浄化療法ハンドブック 2016 146-149,2016.
- 3) 新倉一彦：血液透析患者の脂質代謝に及ぼす非分画ヘパリンの病因的意義. 日本透析医学会雑誌27 (5):335-360,1994.
- 4) 望月洋明：多用途透析監視装置DCS-100NX. Clinical Engineering 30 (5):453-461,2019.

大規模災害時におけるセルフケア能力向上を目指して ～糖尿病患者への集団指導を実施して～

景岳会 南大阪病院 看護部 10階病棟

小川雅寛 山本あつ子

要 約

東日本大震災時、糖尿病患者は緑にトリアージされ内服薬やインスリンの処方、診察など早急に対応されない実状があった。そこで病棟で実施している糖尿病指導の中に「災害時の対応」を集団指導として取り入れ、災害時における患者のセルフケア能力向上に努めた。研究方法は、集団指導前後のアンケート調査にて理解率、意識変化を調査。指導方法は「食事療法」「薬物療法」「運動療法」「避難所生活」とカテゴリーに分け、クイズ形式にて実施。結果、集団指導の内容、方法共に肯定的意見が90%以上を占めた。

糖尿病学会は「仙台宣言2019」にて災害時の備えの重要性を普及啓発していくことを宣言¹⁾。日本において糖尿病災害看護は始まったばかりであり、今回の活動は糖尿病災害看護の一助に繋がったと考えここに報告する。

Key words : 集団指導, 大規模災害, 糖尿病

はじめに

2018年、西日本豪雨、大阪北部地震、北海道胆振東部地震と日本でも様々な自然災害が起き、今後30年以内に南海トラフ地震が起きる可能性もあると言われている。災害時糖尿病診療マニュアルの東日本大震災報告内容では「災害拠点病院などで、糖尿病患者が緑(非緊急治療群)にトリアージされ、治療が後回しになってしまい重症化した²⁾とある。つまり災害時、糖尿病患者に対して病院は内服薬やインスリンの処方、診察など早急に対応できない可能性が考えられる。したがって、糖尿病患者には災害時におけるセルフケア能力や知識が求められる。

南大阪病院10階病棟は、腎・代謝専門病棟である。当病棟における2018年1月1日～12月31日までの1年間の血糖コントロール目的入院患者総数は160人であったが、患者に対して災害時の対応についての指導は行ってない現状があった。そこで糖尿病指導の中に「災害時の指導」を取り入れ、患者のセルフケア能力向上に努めたいと考えた。

研究目的

血糖コントロール目的にて入院されている患

者・家族が、災害時の対応について集団指導を受けることで災害時の対応について考える機会を持ち、具体的行動をイメージし理解できる。

倫理的配慮

患者、病棟スタッフに研究趣旨の説明を行い、アンケートを使用する上で個人を特定するような名称・データは記載しない。アンケートは無記名とし、得られた情報は本研究のみに使用し個人情報を守る。



災害時対策勉強会

災害時の避難生活を想定して、以下の質問に○×で答えてください。







1	()	食事にカンパンやカップ麺など高カロリーのものが配給されました。それらは、残さず食べてよい。	
2	()	清涼飲料水は積極的に飲んだ方がよい。	
3	()	食事が食べられない時は、全てのインスリンの使用を避ける。	
4	()	インスリンの針は、1回1回新しいものに交換して使う。	
5	()	同じインスリンを使用している人がいたら、借りてもよい。	
6	()	アルコールがなければ、インスリン注射は避けた方がよい。	
7	()	避難に備え、薬、血糖測定物品、インスリン、お薬手帳は、1週間程度のもので1つにまとめておいた方がよい。	
8	()	東日本大震災では、携帯電話を持ち忘れる人が多かった。	
9	()	避難所生活中、体力温存、低血糖予防のため、運動は控える。	
10	()	被災時の血糖値は、平均の血糖値より高めになってよい。(空腹時血糖値: 150mg/dL~200mg/dL)	
11	()	トイレは不衛生な環境が予想されるため、水分摂取は控えておく。	

図1. 災害時対策勉強会質問票

実施期間：2019年6月8日～2019年11月16日
 研究対象者：血糖コントロール目的にて入院された患者の内、選定基準に沿って対象となった患者17名。

研究方法：指導前日に患者選定を実施し、研究者が対象患者へ研究参加の承諾を得る。承諾を得た患者へは、勉強会前アンケート、質問票(○×問題全11問)(図1)を配布。指導日当日、談話室にて、プロジェクター、独自で作成したパンフレット(図2)を活用しながら、クイズ形式で質問票の答え合わせを実施し、災害時の注意点についての指導を行う。指導終了後は、同一の質問票を再度実施してもらい、勉強会後のア

ンケートを実施。

結 果

参加者は、17名。年齢層は、40～60歳：5名
 60～75歳：6名 75歳以上：6名。

指導の内容についての調査では、「理解できた・まあ理解できた」といった肯定意見が94%を占めた(図3)。30分程度の指導時間においても「ちょうどいい：16名(94%)」「少し短い：1名(6%)」と指導時間を長く感じる患者は0名であった。

指導内容は、大きく「食事療法」「運動療法」「薬物療法」「避難生活」「その他」の5つに分けて実施。その中でも印象に残った内容を複数回答可での調査をした結果、薬物療法がもっとも多い13件であった(図4)。加えてその集団指導内容が今後活用できるものだったかを問う調査では、「活用できる・まあ活用できる」といった肯定的意見が94%を占めた(図5)。指導前後の質問票の結果は、実施者17名中13名(82%)が指導前と比較して災害時対応の理解度上昇が見受けられた(表1)。

避難対策への意識の変化は、指導前に「備えをしていない：12名」だったのに対して、指導後は「備えをしようと思う：13名」と大きく変化があった。(図6)

避難物品準備については、複数選択肢可とし指導前に「既に準備しているもの」指導後に「今後準備しようと思うもの」を調査し、指導前後を比較して準備しようと考えた準備物品が増えた結果となった(図7)。



図2. 指導用パンフレット(抜粋)

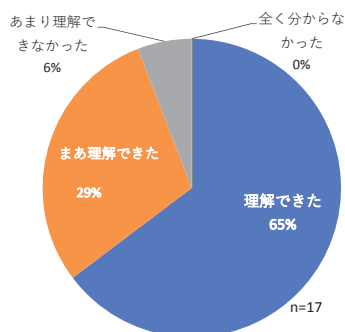


図3. 勉強会の内容は理解できましたか

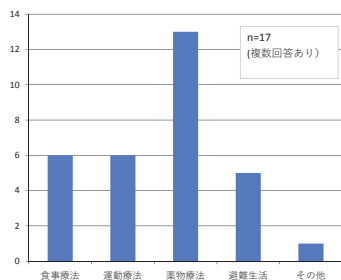


図4. 印象に残った内容は何か

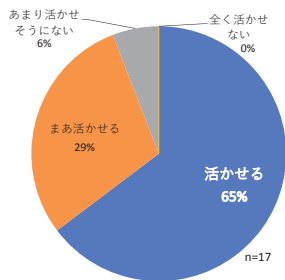


図5. 指導内容は今後に活用できますか

表1. 質問票の点数の変化

患者	A	B	C	D	E	F	G	H	I
指導前(点数)	8	4	5	4	6	5	6	7	7
指導後(点数)	10	11	6	7	11	8	8	10	5

患者	J	K	L	M	N	O	P	Q
指導前(点数)	10	4	8	9	4	6	7	5
指導後(点数)	11	6	8	11	4	8	10	11

※点数上昇があった患者は、オレンジ色にてマーキング。

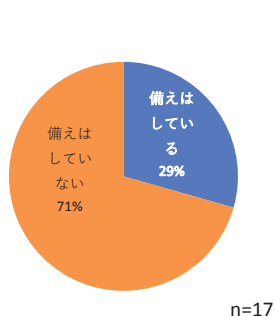


図6. 自宅での避難物品について
右) 指導前 左) 指導後

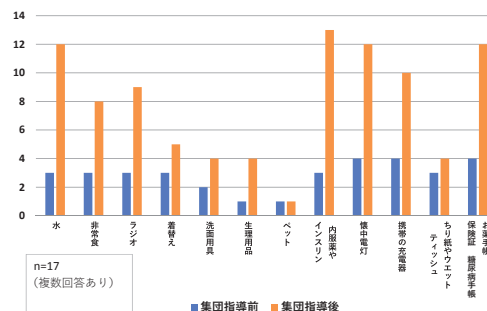


図7. 避難物品で準備しようと思うもの

考 察

集団指導の内容・方法は、質問項目全てにおいて満足度の高い結果が得られた。特に「今後、準備物品にて何を備えようと思うか」のアンケート調査にて「インスリンや内服薬」の項目に○をした患者が17名中13名(全体の76%)であった(図7)。今西らは「災害時において必要なツールを患者・医療従事者間の必要度で比較したところ、患者群では主に一般ツールを高く評価したが、医療従事者群は一般的ツールだけでなく疾患別ツールも高く評価した³⁾と述べている。ここでの一般ツールとは、水、食料といった生活道具のこと、疾患別ツールとは内服薬やインスリンといった医療薬品を指す。つまり、日頃医療に従事していない方が災害についての備えを考えた時には、水や食料といった一般的ツールの準備が先行され、疾患別ツールの内服薬などには目が向きにくいということである。今回の集団指導を機に患者へ一般ツールだけでなく疾患別ツールにも目を向け災害時の準備に

備えよう意識付けをできた点は、本研究における最大の成果と考える。

また、血糖コントロール目的で入院される患者の中には「もう指導はいらない。」「分かっている事だからもういい。」といったように指導に対して消極的な意見も少なくない。そういった中で今回、参加者から「参考になった。」「被災した時にインスリンや薬が確保できるのか知っておいた方がいいことがたくさんあると感じた。」「もっとしてください。」「次回する時は、サクラになってもいいのでまた参加します。大事と感じたので。」といった嬉しい感想があった。これは、独自で作成したパンフレット・パワーポイントを使用したの指導、○×問題などクイズ形式で楽しく学べる場の提供など集団指導方法に様々な工夫を凝らしたことや糖尿病の災害時対応といった「知らないこと」を題材とし「知りたい」という患者の隠れたニーズを引き出すことができたからだと考える。

糖尿病における災害看護は今まで10階病棟が取り組んでいなかった分野であった。日本

においても、2011年の東日本大震災を皮切りに「災害時の糖尿病看護マニュアル」を日本糖尿病教育・看護学会が2013年に発刊。「災害時糖尿病診療マニュアル」を日本糖尿病学会が2014年に発刊。2019年5月24日の第62回日本糖尿病学会年次学術集会にて日本糖尿病学会が「仙台宣言2019」と銘打って医療従事者へ災害時の備えの重要性を普及啓発していくことを宣言した。これらのことから糖尿病患者への災害看護対策は、まだ始まったばかりだと伺える。本研究は病棟内の集団指導という小さい単位ではあったが、糖尿病災害看護への一助になったのではないかと考える。

当院は糖尿病研修医認定施設であり、医師、薬剤師、栄養士、理学療法士、検査技師、看護師などが協同し、月に1回糖尿病に関する市民公開講座を実施している。今後の課題として病棟の集団指導に限らず、市民公開講座などを利用し糖尿病療養指導士として地域の皆様へ情報を発信していきたい。

ま と め

災害時集団指導は、患者が災害時の行動、対応について考える機会を持つことに有効であった。また、患者は、災害時について具体的対策のイメージができ、避難物品の中に疾患別ツールを取り入れる意識づけにつながった。

文 献

- 1) 日本糖尿病学会：仙台宣言2019.
http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/2019-05_Sendai_Declaration.pdf
- 2) 日本糖尿病学会 編著：災害時糖尿病診療マニュアル. 第1版. 文光堂:24,2014.
- 3) 今西孝至, 南谷怜亜, 中野慎治, 高山 明: 災害に備えた一般的及び疾患別支援ツールの検討. 日臨救医誌 17(5):687-692,2014.

維持血液透析患者の生活習慣と栄養状態の検討

相愛大学 人間発達学部 発達栄養学科

金石智津子

景岳会 南大阪病院 診療支援部栄養科

枘田 幸、松下晃久、中西由佳、大出佑美

景岳会 南大阪病院 臨床工学科

安田栄吉、野口浩一

大阪成蹊短期大学 栄養学科

井ノ上恭子

景岳会 南大阪病院 内科

久米田靖郎

Examination of lifestyle and nutritional status of maintenance hemodialysis patients

Chizuko Kaneishi, RD

Department of Food and Nutrition Management Studies, Faculty of Human Development, Soai University

Sachi Masuda, RD, Teruhisa Matsushita, RD, Yuka Nakanishi, RD, Yumi Oide, RD

Department of Nutrition, Minami Osaka Hospital

Eikichi Yasuda, Koichi Noguchi

Department of Clinical Engineering, Minami Osaka Hospital

Kyoko Inoue, RD

Department of Nutrition, Osaka Seikei College

Yasurou Kumeda, MD

Department of Internal Medicine, Minami Osaka Hospital

Based on the result of the "Diet / Lifestyle Questionnaire" for maintenance hemodialysis patients, we examined factors that affect lifestyle habits in maintaining the nutritional status and QOL (Quality of life) of dialysis patients. A result of this study, it was suggested that the presence or absence of interest in improving eating habits affects the improvement of nPCR (normalized protein catabolic rate), and the intake of meals three times a day and regular exercise affect the proper management of BMI (Body Mass Index). In addition, hospitalization-associated disability (HAD) was regarded as a risk that affects the prognosis of Japanese dialysis patients who are aging, and the factors that affect the presence or absence of hospitalization within 1 year after the interview were investigated. A result, it was suggested that

intake of soup and noodles three times or more a week, lack of vegetables, and interest in exercise were related.

Key words : maintenance hemodialysis, lifestyle, nutritional status, Hospitalization-Associated Disability

要 約

維持血液透析患者を対象に、「食事・生活問診票」の結果をもとに、透析患者の栄養状態とQOL (Quality of life) の維持において、生活習慣に影響される因子について検討した。本研究の結果、食生活改善への関心の有無がnPCR (normalized Protein Catabolic Rate) の改善に、3食摂取と定期的な運動の実施がBMI (Body Mass Index) の適正管理に影響することが示唆された。

また、入院関連機能障害 (Hospitalization-Associated Disability : HAD) を、高齢化傾向にある本邦透析患者の予後に影響を与えるリスクととらえ、問診後1年以内の入院の有無に影響する要因を調べた。その結果、週3回以上の汁物・麺類摂取、野菜不足、運動への関心の有無が関係することが示唆された。

Key words : 維持血液透析, 生活習慣, 栄養状態, 入院関連機能障害

はじめに

わが国の慢性透析患者数は年々増加しており透析技術の進歩により透析期間も延長され高齢化傾向にあることが、日本透析医学会の2016年年末患者の平均年齢の推移として示されている¹⁾。然しながら、透析期間の長期化に伴い生命予後を不良とするリスクファクターは、透析合併症 (高カリウム血症, 高リン血症, 二次性副甲状腺機能亢進症) だけでなく、サルコペニア (Sarcopenia)²⁾, フレイル (frailty)³⁾, Protein-energy wasting (PEW)^{4,5)} など低栄養が要因となる病態も増加している。

低栄養透析患者では、入院時のADL (Activities of daily living) は比較的自立している方が多いが、労作時呼吸困難や易疲労感の症状が起こりやすい傾向にある。また、不適切な生活習慣をもつ透析患者では、脳血管障害や、骨粗鬆症、二次性副甲状腺機能亢進症、末梢循環障害、心血管病変などの合併症を多く持つようになる。また低栄養により入院治療が必要となる場合があり、その際入院中の安静臥床が原因となってADLが低下、入院関連機能障害 (Hospitalization-Associated Disability : HAD) が発症^{6,7)}しやすくなる。このように透析患者では、自立度の低下をきたしQOLを損なうことが十分予測される。

透析患者の栄養指標や透析効率などについ

ては多くの研究^{8,9)}がなされているが、透析患者の生活習慣と栄養状態の関係について検討した研究は少ない。そのため、今回食事・生活問診票の結果を分析し、栄養状態及びBMI (Body Mass Index : 体格指数) の適正管理、問診後1年以内の入院 (予定された検査入院は除外:以下入院と略す) に影響を及ぼす生活習慣の因子について検討することを目的とした。また、高齢化する透析患者において、過剰な食事制限にならないように食品の種類と量を適切に判断し摂取することは容易ではない。そこで、個々の課題に影響する生活習慣の因子に対し、透析患者の合併症抑制及び栄養状態とQOLの維持・改善を目的とした栄養介入の望ましいあり方についても検討した。

方 法

2016年4月から同年10月の期間に、南大阪クリニック透析センターで維持血液透析中の患者106名のうち、透析導入後6か月未満 (11名)、50歳未満 (4名) の患者を除外した91名を対象とした。本研究の計画は、「臨床研究に関する倫理方針」に則り、社会医療法人景岳会倫理委員会の承認を得た (承認番号2018-18)。食事・生活質問票の26項目の質問のうち、「はい」「いいえ」の2件法で回答のあった19項目に対して生活習慣が関連する因子について検討した。

検討項目は、問診後1年以内の入院（検査入院は除外）の有無、血清ヘモグロビン値(Hb値)、血清カリウム値(K値)、血清リン値(P値)、血清アルブミン値(Alb値)、GNRI(Geriatric Nutritional Risk Index)、nPCR(normalized Protein Catabolic Rate:標準化蛋白異化率)、BMIと生活習慣の関係とした。無回答は欠損値として除外した。

統計解析は、連続変数は平均値±標準偏差として表した。対象患者間の比較にはStudent-t検定を用いた。食生活習慣に関する項目と男女別の特性との関係性については、カイ2乗検定を用いた。入院の有無に関係する因子の分析についてはロジスティック回帰分析を用いた。統計的な有意差の判定は、 $p < 0.05$ を有意水準とした。統計解析には、IBM SPSS Statistics Ver25を使用した。

結果

患者背景：対象患者91名の臨床的背景について表1、図1に示す。

問診後1年以内に対象者の7割が入院し、入院時病名の1位は末期腎不全急性増悪、次いで心血管疾患となっていた。また臨床指標においては、栄養状態の評価として用いられるGNRI(92未満は低栄養と評価)¹⁰⁾は、平均92未満で管理目標値より低く特に女性で低栄養を示していた。nPCRは日本透析医学会で定める基準値(0.9 g/kg/日以上1.2 g/kg/日未満)¹¹⁾より低値であった。BMI、Hb値、K値、P値は基準範囲であった。Alb値は、男性では基準値内であったが女性では低値であった。このことより、性別による栄養状態の差がみられ、男性より女性の方が低栄養のリスクが高い傾向であった。

生活習慣調査の結果：生活習慣調査の結果を表2に示す。

男女の比較では喫煙習慣は有意に男性で多く、間食習慣は有意に女性が多かった。

表1. 対象者91例の臨床的背景

調査項目	全体		男性		女性		p値
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	
例数(人)	91		60		31		
年齢(歳)	68.5 ± 9.3		69.2 ± 9.3		67.0 ± 9.3		0.282
透析歴(月)	54.6 ± 35.3		54.6 ± 35.3		58.2 ± 46.5		0.826
透析歴中の疾患							
糖尿病	58		44		14		
腎硬化症	21		11		10		
慢性糸球体腎炎	11		5		6		
SLE腎炎	1		0		1		
問診後1年以内の入院(人)	63		43		20		
BMI(kg/m ²)	23.1 ± 4.6		24.2 ± 4.2		21.0 ± 4.6		0.001**
血清アルブミン値(g/dL)	3.5 ± 0.4		3.6 ± 0.4		3.4 ± 0.3		0.017*
GNRI	91.1 ± 7.7		93.3 ± 7		87.0 ± 7.2		0.000**
血清ヘモグロビン値(g/dL)	11.1 ± 0.9		11.2 ± 1		10.9 ± 0.8		0.263
nPCR(g/kg/day)	0.8 ± 0.1		0.8 ± 0.1		0.8 ± 0.2		0.985
血清カリウム値(mEq/L)	4.7 ± 0.8		4.7 ± 0.7		4.7 ± 0.8		0.859
血清リン値(mg/dL)	5.6 ± 1.5		5.7 ± 1.4		5.6 ± 1.6		0.772

※数値は平均値±標準偏差を示す。* $p < 0.05$ 男女2群間の検定 ** $p < 0.01$

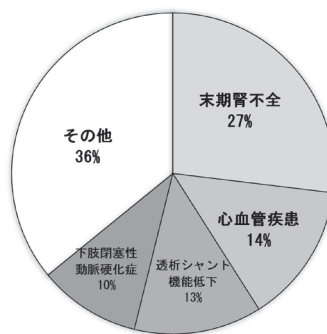


図1. 問診後1年以内の入院病名の内訳

表2. 食生活習慣調査の結果(男女別)

食事・生活習慣	男性(n=60)		女性(n=31)		p値
	有り群	無し群	有り群	無し群	
独居	22 (37%)	38 (63%)	8 (26%)	23 (74%)	0.296
本人調理	27 (46%)	32 (54%)	22 (71%)	9 (29%)	0.056
3食摂取	45 (75%)	15 (25%)	26 (84%)	5 (16%)	0.333
食事時間一定	50 (83%)	10 (17%)	27 (87%)	4 (13%)	0.637
喫煙	14 (23%)	46 (77%)	3 (10%)	26 (90%)	0.049*
外食(週3回以上)	41 (68%)	19 (32%)	18 (62%)	11 (38%)	0.117
野菜不足	38 (64%)	21 (36%)	18 (58%)	13 (42%)	0.647
油の摂取(週3回以上)	29 (49%)	30 (51%)	16 (57%)	12 (43%)	0.166
濃い味付け	22 (39%)	35 (61%)	13 (43%)	17 (57%)	0.845
飲酒習慣	14 (24%)	44 (76%)	2 (7%)	28 (93%)	0.131
加糖コーヒー・紅茶摂取	36 (63%)	21 (37%)	19 (63%)	11 (37%)	0.926
乳製品摂取	35 (60%)	23 (40%)	23 (74%)	8 (26%)	0.249
汁物・麺類摂取(週3回以上)	25 (42%)	35 (58%)	12 (39%)	19 (61%)	0.785
加工品の摂取(週3回以上)	30 (52%)	28 (48%)	18 (60%)	12 (40%)	0.761
間食	34 (57%)	26 (43%)	27 (87%)	4 (13%)	0.003**
食生活改善への関心	35 (59%)	24 (41%)	21 (70%)	9 (30%)	0.549
食生活改善への行動	35 (58%)	25 (42%)	21 (68%)	10 (32%)	0.253
運動への関心	41 (68%)	19 (32%)	17 (55%)	14 (45%)	0.204
定期的な運動	23 (39%)	36 (61%)	9 (31%)	20 (69%)	0.370

※数値は人数、()内は割合を示した。* $p < 0.05$ Pearsonのカイ2乗検定 ** $p < 0.01$

評価項目の結果について：

1)生活習慣に影響される因子について

問診後1年以内の入院と食生活習慣の関係について表3に示す。男女を問わず喫煙、週3回

以上の汁物・麺類の摂取,野菜摂取不足のある患者で問診後1年以内の入院が多かった。また男性で運動への関心があると答えた患者は,入院患者が多かった。

栄養状態と食生活習慣の関係について表4,表5,表6に示す。血清アルブミン値と食生活習慣の関係について,週3回以上の油の摂取無しの女性でAlb値3.6g/dL未満の患者が多かった。また,運動への関心がある男性でAlb値3.6g/dL以上の患者が多く,運動への関心の無い患者でAlb値3.6g/dL未満の患者が多かった。GNRIと食生活習慣の関係については,週3回以上の汁物・麺類を摂取している男性にGNRI 92以上の患者が多かった。nPCRと食生活習慣の関係について,3回以上の外食無しの女性でnPCR 0.8以上の者が多かった。

体重の適正管理と食生活習慣の関係について,表7に示す。BMIを適正に維持している男性は,食事時間が一定,3食摂取,濃い味付けを避けるような生活習慣がみられ,肥満群の男性に,欠食や濃い味付けの食習慣がみられた。また女性では,やせ群で食事時間を一定にしている者が多かった。さらに食事時間を一定にしない女性には,肥満群に多くみられた。週3回以上汁物・麺類を摂取している女性はBMI適正群では少なかった。全体では飲酒習慣有りの患者ではBMI適正群が多く,飲酒習慣無しでは肥満群が多かった。

2)入院の有無に関係する因子について

入院の有無に関係する因子のロジスティック回帰分析の結果を表8に示す。問診後1年以内の入院について,野菜不足,汁物・麺類の週3回以上の摂取,運動への関心の3つの生活習慣が関連因子であることが示唆された。

表3. 問診後1年以内の入院と食生活習慣の関係

食事・生活習慣	全体		男性		女性	
	入院有り	入院無し	入院有り	入院無し	入院有り	入院無し
喫煙	有り 16 (26%)	1 (4%) 0.015*	13 (30%)	1 (6%) 0.044*	3 (18%)	0 (0%) 0.045*
無し	46 (74%)	26 (96%)	30 (70%)	16 (94%)	16 (84%)	10 (100%)
野菜不足	有り 44 (70%)	12 (44%) 0.023*	29 (67%)	9 (56%) 0.425	15 (75%)	3 (27%) 0.010*
無し	19 (30%)	15 (56%)	14 (33%)	7 (44%)	5 (25%)	8 (73%)
汁物・麺類摂取 (週3回以上)	有り 30 (48%)	7 (25%) 0.043*	21 (49%)	4 (24%) 0.073	9 (45%)	3 (27%) 0.332
無し	33 (52%)	21 (75%)	22 (51%)	13 (79%)	11 (55%)	8 (73%)
運動への関心	有り 44 (70%)	14 (50%) 0.069	33 (77%)	8 (47%) 0.026*	11 (55%)	6 (55%) 0.981
無し	19 (30%)	14 (50%)	10 (23%)	9 (53%)	9 (45%)	5 (45%)
定期的な運動	有り 24 (38%)	8 (30%) 0.382	19 (44%)	4 (25%) 0.179	5 (28%)	4 (38%) 0.628
無し	37 (61%)	19 (70%)	24 (56%)	12 (75%)	13 (62%)	7 (62%)

※数値は人数、()内は割合を示した。p値: Pearsonのカイ2乗検定 *p<0.05

表4. 血清アルブミン値と食生活習慣の関係

食事・生活習慣	全体		男性		女性	
	Alb3.6未満	Alb3.6以上	Alb3.6未満	Alb3.6以上	Alb3.6未満	Alb3.6以上
油の摂取 (週3回以上)	有り 22 (48%)	23 (56%) 0.441	14 (52%)	15 (47%) 0.703	8 (42%)	8 (89%) 0.019*
無し	24 (52%)	18 (44%)	13 (48%)	17 (53%)	11 (58%)	1 (11%)
運動への関心	有り 27 (58%)	31 (72%) 0.117	14 (52%)	27 (82%) 0.013*	13 (62%)	4 (40%) 0.252
無し	21 (44%)	12 (28%)	13 (48%)	6 (18%)	8 (38%)	6 (60%)

※数値は人数、()内は割合を示した。p値: Pearsonのカイ2乗検定 *p<0.05

表5. GNRIと食生活習慣の関係

食事・生活習慣	全体		男性		女性	
	GNRI92未満	GNRI92以上	GNRI92未満	GNRI92以上	GNRI92未満	GNRI92以上
汁物・麺類摂取 (週3回以上)	有り 14 (53%)	23 (45%) 0.136	5 (23%)	20 (53%) 0.024*	9 (43%)	3 (30%) 0.482
無し	29 (67%)	25 (52%)	17 (77%)	18 (47%)	12 (57%)	7 (70%)

※数値は人数、()内は割合を示した。p値: Pearsonのカイ2乗検定 *p<0.05

表6. nPCRと食生活習慣の関係

食事・生活習慣	全体		男性		女性	
	nPCR0.8未満	nPCR0.8以上	nPCR0.8未満	nPCR0.8以上	nPCR0.8未満	nPCR0.8以上
外食(週3回以上)	有り 31 (74%)	28 (60%) 0.156	19 (70%)	22 (67%) 0.759	12 (80%)	6 (43%) 0.039*
無し	11 (26%)	19 (40%)	8 (30%)	11 (33%)	3 (20%)	8 (57%)
食生活改善への関心	有り 21 (51%)	35 (72%) 0.005*	13 (48%)	22 (68%) 0.109	8 (57%)	13 (81%) 0.151
無し	20 (49%)	13 (27%)	14 (52%)	10 (31%)	6 (43%)	3 (19%)

※数値は人数、()内は割合を示した。p値: Pearsonのカイ2乗検定 *p<0.05

表7. 体重の適正管理と食生活習慣の関係

食事・生活習慣	全体			男性			女性		
	やせ群	適正群	肥満群	やせ群	適正群	肥満群	やせ群	適正群	肥満群
油摂取	有り 20 (83%)	33 (89%) 0.012*	12 (50%) 0.012*	7 (78%)	26 (95%) 0.0016*	10 (50%) 0.016*	13 (87%)	7 (88%)	2 (56%) 0.730
無し	4 (17%)	4 (11%)	12 (50%)	2 (22%)	3 (10%)	10 (50%)	2 (12%)	1 (12%)	2 (50%)
食事時間一定	有り 19 (78%)	35 (95%) 0.009	23 (77%) 0.069	5 (56%)	27 (95%) 0.003*	14 (68%) 0.003*	14 (85%)	8 (100%)	5 (63%) 0.050*
無し	5 (21%)	2 (5%)	7 (29%)	4 (44%)	2 (7%)	4 (18%)	1 (7%)	0 (0%)	3 (38%)
濃い味付け	有り 7 (28%)	13 (35%) 0.210	15 (54%) 0.210	1 (13%)	9 (31%)	12 (60%) 0.032*	6 (43%)	4 (50%)	3 (38%) 0.879
無し	15 (62%)	24 (65%)	13 (46%)	7 (78%)	20 (69%)	8 (40%)	8 (57%)	4 (50%)	5 (62%)
飲酒習慣	有り 3 (12%)	11 (31%) 0.037*	2 (7%) 0.037*	2 (22%)	10 (36%)	2 (10%) 0.105	1 (7%)	1 (12%)	0 (0%) 0.802
無し	20 (87%)	25 (69%)	27 (93%)	7 (78%)	18 (64%)	19 (90%)	13 (93%)	7 (88%)	8 (100%)
汁物・麺類摂取 (週3回以上)	有り 9 (38%)	14 (38%) 0.715	14 (47%) 0.715	2 (22%)	14 (48%)	9 (41%) 0.382	7 (47%)	0 (0%)	5 (63%) 0.025*
無し	15 (62%)	23 (62%)	16 (53%)	7 (78%)	15 (52%)	13 (60%)	8 (53%)	8 (100%)	3 (38%)
定期的な運動	有り 5 (24%)	20 (54%) 0.013*	7 (23%) 0.013*	2 (22%)	15 (52%)	6 (27%) 0.142	3 (22%)	5 (63%)	1 (13%) 0.060
無し	16 (76%)	17 (46%)	23 (77%)	6 (78%)	14 (48%)	16 (73%)	10 (77%)	2 (28%)	7 (88%)

※数値は人数、()内は割合を示した。p値: Pearsonのカイ2乗検定 *p<0.05

表8. ロジスティック回帰分析による入院の有無に影響する因子

変数	オッズ比	95% 信頼区間	p値
野菜不足	5.160	(1.415 ~ 18.820)	0.013 *
汁物・麺類摂取	5.516	(1.451 ~ 20.969)	0.012 *
運動への関心	4.011	(1.235 ~ 13.026)	0.021 *
喫煙	8.112	(0.911 ~ 72.196)	0.061
年齢	1.019	(0.957 ~ 1.086)	0.555
透析歴	0.992	(0.980 ~ 1.004)	0.203
BMI	1.033	(0.917 ~ 1.163)	0.597
nPCR	0.234	(0.006 ~ 9.604)	0.444

*p<0.05

考 察

本研究では,維持血液透析患者の食事・生活問診票の結果から,栄養状態及びBMIの適正管理,問診後1年以内の入院に影響を及ぼす生活習慣の因子について検討した。その結果,栄養状態においては,男性よりも女性に低栄養のリスクが高く,食生活習慣においては性差に特徴

がみられた。

生活習慣調査の結果より、女性は間食習慣がみられたことより、エネルギー不足、たんぱく質不足を補えるような間食の摂り方を指導することが、女性の低栄養の改善に影響すると考えられた。

本研究の透析患者の入院理由としては、血压管理に関わる末期腎不全の急性憎悪やシャント機能低下、虚血性心疾患が多かった。入院に影響した食生活習慣として喫煙、汁物・麺類の摂取による塩分の過剰摂取、野菜不足による食物繊維摂取不足が要因として考えられた。喫煙は虚血性心疾患の3大危険因子¹²⁾であり、高血圧や動脈硬化のリスク因子とも一致していた。1年以内に入院した男性では、運動への関心を持っている者が多かったが、運動習慣があるわけでは無かったことより、運動の有無が入院の要因になっているわけではないと考えられた。

血清アルブミン値と食生活習慣の関係については、油脂の摂取が少ない女性は総摂取エネルギーが不足し、異化亢進によるたんぱく質の不足をによりAlb値が低かったと考えられた。運動への関心のある男性は、食事への関心も高く筋肉を増やすためにたんぱく質を意識した食事がなされ、運動に関心のない男性よりAlb値3.6g/dL以上が高かったと推測された。GNRIと食生活習慣の関係については、男性は麺類と一緒に米飯やパンなどをとることが多いため¹³⁾全体のエネルギー摂取量も多くなっていたと考える。nPCRと食生活習慣の関係については、nPCRはたんぱく質摂取量の目安となるが、外食の少ない女性では、食品に関する情報を理解し適切に主食、主菜、副菜をそろえて食品を選ぶことができているためnPCR 0.8以上を維持できたと考える。

体重の適正管理と食生活習慣の関係では、肥満群の男性に欠食習慣がみられ、矢野らの先行研究においても、朝食を欠食する肥満者の特徴として生活活動強度が低い生活習慣とそれに伴うエネルギー消費量の低下、欠食そのものによる消費エネルギーの低下、たんぱく質、脂質食品の過剰摂取と1食あたりのエネルギー摂取量の増加を報告している¹⁴⁾。食事時間が一定か否かと、BMIが適正か否かの関係で男女の違いが

認められた理由として、女性は間食によるエネルギー摂取過剰が肥満と関連していると考えられた。従って、肥満を防ぎBMIを適正に維持するためには、男性では3食欠食なく食事時間を一定にし絶対量を決める必要があることが示唆された。女性については、食事時間を決めて3食摂取し、麺類の単品摂取によるたんぱく質不足と間食の過剰摂取による肥満を防ぐなど、男女の違いに配慮した栄養指導が必要であると考えられた。肥満の男性に濃い味付けの者が多かったことは、田中らの先行研究において、男性の肥満予防には減塩指導も積極的に行ってゆく必要があると報告していることとも一致していた¹⁵⁾。また、男女にかかわらず飲酒習慣の有無が透析患者の肥満の要因とならなかった理由として、透析患者は水分制限があることを自覚しているため、飲酒量は適切に管理されていると考えられた。運動とBMIとの関係でも、定期的な運動習慣はBMIの適正管理に有効であることが示唆された。

以上より体重を適正にコントロールするためには、食事時間を一定にし、3食摂取するよう心がける必要性があると考えられた。特に男性では濃い味付けの主菜や副菜摂取で主食を摂りすぎないように指導し、女性については週3回以上の汁物・麺類を摂取する場合はたんぱく質不足にならないように具体的な献立提示を含む指導が必要であると考えられた。水分過剰摂取を伴わない透析患者の飲酒に関しては厳しい制限は適切とは言えず、適正体重の維持には無理のない程度の定期的な運動が必要であることが示唆された。

入院の有無に関係する因子として、透析患者の入院理由にシャント閉塞や虚血性心疾患が多かったため、年齢、透析歴、BMI、nPCR、原疾患などの要因が強く関わると予測したが、本研究においてこれらの患者背景の影響は関連がみられなかった。従って、入院を予防するためには、まず汁物・麺類の摂取を控え、減塩を心掛け、更に野菜を摂取して食物繊維を摂るように心がけることである。また、運動への意識が高い患者については、無理のないところから運動を実施していくよう勧めることが必要であることが示唆された。

まとめ

南大阪クリニック透析センターで維持血液透析中の91名を対象に実施した、「食事・生活問診票」の結果をもとに、透析患者の良好な管理において食生活習慣に影響される因子について検討した。

本研究の結果、食生活改善への関心の有無がnPCRの充足に影響し、3食摂取と定期的な運動の実施がBMIの適正管理に繋がることが示唆された。また、問診後1年以内の入院の有無に影響する要因として、週3回以上の汁物・麺類摂取、野菜不足、運動への関心の有無が関係することが示唆された。

謝 辞

本研究にあたり、調査協力賜りました南大阪病院、南大阪クリニック透析センターの医師、看護師、臨床工学士、管理栄養士の方々に心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) 一般社団法人 日本透析医学会：図説わが国の慢性透析療法の現況2016年12月31日現在。 <https://docs.jsdt.or.jp/overview/pdf2017/p013.pdf> -p015.pdf, 2017.
- 2) Jwa-Kyung Kim, Sun Ryoung Choi, Myung Jin Choi, et al. : Prevalence of and factors associated with sarcopenia in elderly atients with end-stage renal disease. *Clinical Nutrition* 33(1):64-68,2014.
- 3) 門間志保, 伊藤真里, 北島夏生, 他 : 血液透析患者におけるフレイルティと栄養障害の検討. *日本病態栄養学会誌* 18(3):339-346,2015.
- 4) D Fouque, K Kalantar-Zadeh, J Kopple, et al. : A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 73(4):391-398,2008.
- 5) 金澤良枝, 中尾俊之 : 透析患者における protein-energy wasting(PEW)の評価. *透析誌* 46(1):101-102, 2013.
- 6) 田邊翔太, 矢野彰三 : 入院関連機能障害 (Hospitali-

zation-Associated Disability : HAD)の現状と危険因子の検討. *日本農村医学会雑誌* 65(5):924-931,2017.

- 7) 村上卓也, 中村裕也, 原 正樹, 他 : 入院透析患者のADL 低下は生命予後予測因子である. *透析会誌* 47(2):129-136,2014.
- 8) 土井悦子, 諏訪部 達也, 乳原善文, 他 : 長期血液透析患者の栄養状態と栄養素等摂取の検討. *透析会誌* 49(1):53-58,2016.
- 9) 加藤謙吉, 浅野 泰 : 透析量および栄養状態などを表す指標のグラフ化. *透析会誌* 32(6):989-996,1999.
- 10) Yamada K, furuta R, Takita T, et al. : Simplified nutritional screening tools for patients on maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 87(1):106-113,2008.
- 11) 中尾俊之, 菅野義彦, 長澤康行, 他 : 慢性透析患者の食事療法基準. *透析会誌* 47(5)297-291,2014.
- 12) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2011年度合同研究班報告) : 虚血性心疾患の一次予防ガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2012_shimamoto_h.pdf :27-28,2015.
- 13) 小林製薬株式会社 : 2016年 中年男性の食生活に関する実態調査. https://www.kobayashi.co.jp/corporate/news/2016/161115_01/index.html(検索日2019.10.10)
- 14) 矢野義記, 森脇千夏, 浅田憲彦, 他 : 朝食欠食と肥満に関する検討-朝食欠食する肥満者の食事摂取状況の特徴-. *総合健診* 35(3):317-323,2008.
- 15) 田中恵子, 池田順子, 東あかね, 他 : 男性住民における肥満と生活習慣との関連-平成10年度京都府民健康づくり・栄養調査より. *栄養学雑誌* 61(3):195-204,2003.

たった一度の
いのちと
歩く。



KYOWA KIRIN

私たちの志 検索 

2019年7月作成



生きる喜びを、もっと
Do more, feel better, live longer.

GSKは、より多くの人々に
「生きる喜びを、もっと」を届けることを
存在意義とする科学に根差した
グローバルヘルスケアカンパニーです。

<https://jp.gsk.com>

グラクソ・スミスクライン株式会社



緊急避妊剤

薬価基準未収載

レボノルゲストレル錠 1.5mg「F」

処方箋医薬品^{注)}

LEVONORGESTREL tablets

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

(レボノルゲストレル錠)

効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等につきましては、添付文書をご参照ください。

製造販売元(資料請求先)



富士製薬工業株式会社

〒939-3515 富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地
<https://www.fujipharma.jp/>

2019年2月作成

医療・健康ニーズにあって、
人々の健康・福祉にっそう貢献したい。



患者さんのために、わたしたちにできることがきっとある。
これからも医療・健康ニーズをとらえ、独創的な新薬を開発してまいります。



持田製薬株式会社

<http://www.mochida.co.jp/>

まだないくすりを 創るしごと。

世界には、まだ治せない病気があります。

世界には、まだ治せない病気とたたかう人たちがいます。

明日を変える一錠を創る。

アステラスの、しごとです。

明日は変えられる。



アステラス製薬株式会社

www.astellas.com/jp/

Creating for Tomorrow

昨日まで世界になかったものを。

私たち旭化成グループの使命。

それは、いつの時代でも世界の人びとが“いのち”を育み、

より豊かな“くらし”を実現できるよう、最善を尽くすこと。

創業以来変わらぬ人類貢献への想いを胸に、次の時代へ大胆に伝えていくために一。

私たちは、“昨日まで世界になかったものを”創造し続けます。

Asahi**KASEI**

旭化成ファーマ株式会社



アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬 (ARNI)

薬価基準収載

エンレスト錠 50mg
100mg
200mg

Entresto® Tablets サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物錠



処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること

効能又は効果、用法及び用量

禁忌を含む使用上の

注意等につきましては

添付文書をご参照ください。

製造販売

(文献請求先及び問い合わせ先)

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティスダイレクト

TEL: 0120-003-293

販売情報提供活動に関するご質問

TEL: 0120-907-026

受付時間: 月～金 9:00～17:30 (祝祭日及び当社休日を除く)

提携

大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

文献請求先及び問い合わせ先

大塚製薬株式会社 医薬情報センター

〒108-8242 東京都港区港南2-16-4 品川グランドセントラルタワー

ENR00010IH0001

2020年6月作成

ER2006009

高カリウム血症改善剤

薬価基準収載

処方箋医薬品 (注意 - 医師等の処方箋により使用すること)

ロケルマ® 懸濁用散分包 5g
10g

ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物
LOKELMA® 5g・10g powder for suspension (single-dose package)

新発売

効能又は効果、用法及び用量、警告・禁忌を含む使用上の注意等については製品添付文書をご参照ください。

製造販売元 [文献請求先]

アストラゼネカ株式会社

大阪市北区大深町3番1号 ☎0120-189-115 (問い合わせ先フリーダイヤル メディカルインフォメーションセンター)

2020年5月作成



私だけの治療法をください。

すべての革新は患者さんのために



中外製薬

Roche ロシュグループ



その技術は、人のために。

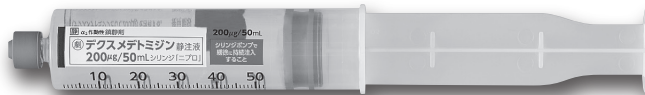
薬価基準収載

α_2 作動性鎮静剤

劇薬、習慣性医薬品^{注1)}、処方箋医薬品^{注2)}

デクスメトミジン 静注液 200 μ g/50mL シリンジ 「ニプロ」

(先発・代表薬剤：プレセデックス 静注液 200 μ g / 50mL シリンジ 「ファイザー」)



α_2 作動性鎮静剤

劇薬、習慣性医薬品^{注1)}、処方箋医薬品^{注2)}

デクスメトミジン 静注液 200 μ g 「ニプロ」

(先発・代表薬剤：プレセデックス 静注液 200 μ g 「ファイザー」)



注1) 注意-習慣性あり 注2) 注意-医師等の処方箋により使用すること

●「効能・効果」、「用法・用量」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」等については各製品添付文書をご参照ください。

(資料請求先) **ニプロ株式会社**

製造販売

大阪市北区本庄西3丁目9番3号
<https://www.nipro.co.jp/>

医薬品についてのお問い合わせ (医薬品情報室)

0120-226-898 FAX 06-6375-0177

2020年12月作成 (DK)
 [番2012090912]



Empowering Life

サノフィは、ヘルスジャーニー・パートナーとして、
私たちが必要とする人々に寄り添い支えます。

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号 東京オペラシティタワー www.sanofi.co.jp



患者さんの Quality of Lifeの向上が テイジンの理念です。

TEIJIN

Human Chemistry, Human Solutions



帝人ファーマ株式会社 帝人ヘルスケア株式会社

〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号

PAD005-TB-2002



抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤 生物由来製品・劇薬・処方箋医薬品*

薬価基準収載

インフリキシマブ[®] BS点滴静注用 100mg 「NK」

インフリキシマブ(遺伝子組換え)[インフリキシマブ後続1]製剤

Infliximab BS for I.V. Infusion 100mg 「NK」 *注意-医師等の処方箋により使用すること

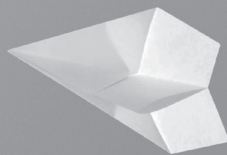
日本化薬 医薬品情報センター
0120-505-282 (フリーダイヤル)
日本化薬 医療関係者向け情報サイト
<https://mink.nipponkayaku.co.jp/>

製造販売元
[医薬品承認番号]
問い合わせ先

 日本化薬株式会社
東京都千代田区大のり二丁目1番1号

'20.10作成

※効能又は効果、用法及び用量、警告、禁忌を含む使用上の注意等については、製品添付文書をご参照ください。

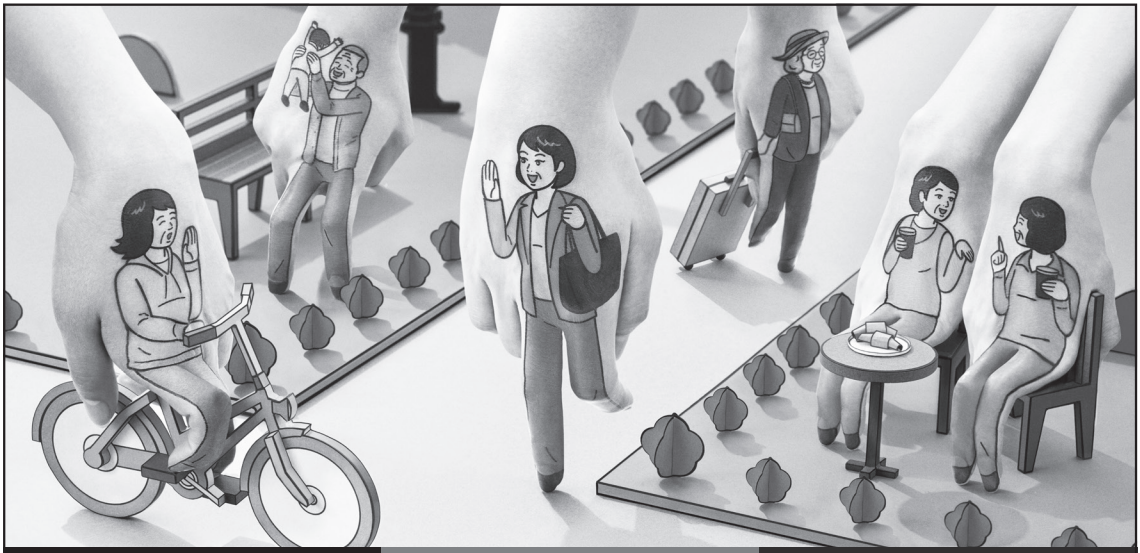


願いをこめた新薬を、 世界のあなたに届けたい。

「病気と苦痛に対する人間の闘いのために」

わたしたちは、新薬の開発に挑み続けます。

待ち望まれるくすりを、一日でも早くお届けするために。



ヒト型抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤

【医師基準記載】



シンポニー® 皮下注 50mg シリンジ
皮下注 50mg オートインジェクター

ゴリムマブ(遺伝子組換え)製剤
Simponi® Subcutaneous Injection

生物由来製剤 創薬 処方箋医薬品*
※注意—医師等の処方箋により使用すること

効能又は効果、用法及び用量、警告・禁忌を含む使用上の注意等につきましては添付文書をご参照ください。

製造販売元 (文献請求先・製品情報お問い合わせ先)

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

www.janssen.com/japan

www.janssenpro.jp (医薬品情報)

発売元(文献請求先及び問い合わせ先)

田辺三菱製薬株式会社

大阪市中央区道修町3-2-10

©Janssen Pharmaceutical K.K. 2019

2019年11月作成

感染リスクから
患者、医療従事者、
そしてその家族を守りたい

さまざまな
環境表面に

欧州標準規格
EN16615を
クリア

厚みがあり
液含みが良い

開封後1ヵ月
安定

血液汚染の
あるところにも

マイクロジッド®
プレミアムワイプ
mikrozid® universal wipes premium



本品は医薬品ではありません。

ご使用場所例

- ディスプレイやキーボード
- スマホやタブレットのタッチパネル
- 患者ベッド周り
- 手すりやドアノブなどの高頻度接触面
- 車いすや待合いすなどの合皮素材
- 診察台とその周り
- 手術台とその周り、無影灯
- プローブなどのノンクリティカル医療機器の表面

製品情報

●仕様

品名: マイクロジッド®プレミアムワイプ
用途: 環境表面の洗浄および除菌
成分: エタノール12.6w/w%、
イソプロパノール17.4w/w%、
界面活性剤、有機酸ほか

サイズ: 200×200(mm)
枚数: 120枚 使用期限: 24ヵ月

●使用方法 ●ワイプを取り出し、環境表面を拭いてください。●人体・食器・食品の清拭には使用しないでください。●表面が十分濡れていることを確認し、自然に乾燥させてください。二度拭きは不要です。
●使用範囲 ●テーブル、ベッド柵、ドアノブ、合成皮革ソファ、手すりなどの高頻度接触面●非侵襲性医療機器の表面●モニター、タブレット、スマートフォン、キーボード●車椅子、血圧計、採血台、点滴台

●手術台、処置台、無影灯

●応急処置 ●目に入らないように注意してください。万一、目に入った場合には、すぐに水又はぬるま湯で洗ってください。●なお、症状が重い場合は、眼科医の診察を受けてください。●体に異常が現れた時は、使用を中止してください。●内容物、容器は地域の規則に従って廃棄してください。

●含浸液について ●引火性の液体および蒸気●強い眼刺激●飲み込むと発がんのおそれ●飲み込むと生殖能又は胎児への悪影響のおそれ●吸入すると臓器(中枢神経系)の障害●長期にわたる、又は反復ばく露(吸入)による臓器(肝臓、血管)への影響の障害

●使用上の注意 ●ご使用前に製品安全データシート(SDS)を参照してください。●人体には使用しないでください。●使用後はフタをしっかりと閉めてください。●ワイプをトイレに流さないでください。●熱、直射日光、霜を避けてください。●容器は入れ替えず、室温で保存してください。●幼児の手の届かないところに保管してください。●熱、火花、裸火、高温のもののような着火源から遠ざけてください。●機器などに使用する場合は、自立たない部分で試してからお使いください。●広範囲又は長時間使用する場合には、蒸気の吸入に注意してください。●開封後は1ヵ月以内に使用してください。

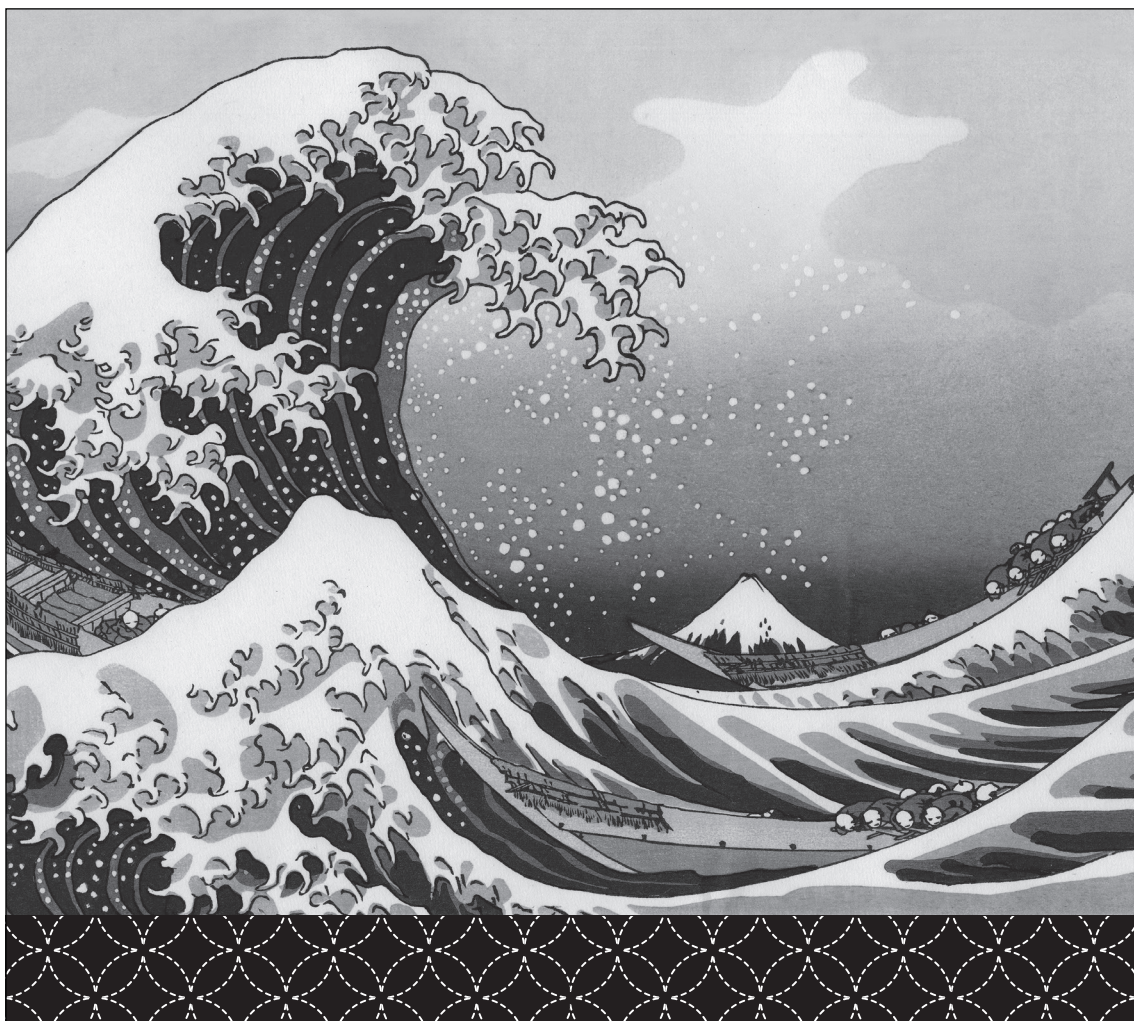
【発売元】日本エア・リキード合同会社 Schulke Japan

【販売元】 丸石製薬株式会社

【資料請求先】丸石製薬株式会社 学術情報部

大阪市鶴見区今津中2-4-2 TEL:0120-014-561

(2020年3月)



選択的SGLT2阻害剤—2型糖尿病治療剤— 薬価基準収載



SGLT2

ルセファイ錠 2.5mg
5mg

処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)

Lusefi® tablets

ルセオグリフロジン水和物製剤
®登録商標

※効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む使用上の注意等については、
製品添付文書をご参照ください。



製造販売【文献請求先】

大正製薬株式会社

〒170-8633東京都豊島区高田3-24-1

お問い合わせ先: ☎ 0120-591-818

メディカルインフォメーションセンター

2019年6月作成

投 稿 規 程

1. 本誌は原則として景岳会南大阪病院及びその関連施設職員の研究業績を発表する機関誌であるが、編集委員会が適当且つ必要と認めた場合には、院外からの投稿を掲載することがある。
2. ヒトを対象とした研究報告は、「ヘルシンキ宣言」を遵守して行われた研究でなければならない。倫理委員会の承認を得ている場合は、承認番号を文末に記載すること。
3. 症例報告を含む医学論文においては、患者のプライバシー保護等倫理的な問題に十分配慮をすること。以下に指針を示す。
 - 1) 患者個人の特定期間可能な氏名、カルテ番号、イニシャルまたは「呼び名」は記載しない。
 - 2) 患者の国籍、出身地、現住所、職歴、家族歴、等については、報告対象疾患との関連が薄い場合は記載しない。但し疾患の発生場所が病態等に関与する場合は区域(大阪府、大阪市など)に限定して記載を可とする。
 - 3) 日付は原則、第1病日、○日前、○年後との記載法をとるが、必要とあれば、個人が特定できないと判断される場合は年月までは記載可とする。
 - 4) 顔写真を提示する際には、目を隠す。眼疾患の場合は眼部のみの拡大写真とする。
 - 5) 個人を特定できる生検・剖検・画像情報の中に含まれる番号などは削除する。

また、事前に特定の被験者があり臨床研究とする場合、本人の同意を得ることとし、その旨の文章を書き添えること。
4. 投稿原稿の採否並びに掲載順序は編集委員長が決定する。
5. 原稿構成：
 - ① 本文の最初に、①論文題名 ②所属施設名
 - ③著者名の順に、各行をかえて記し、可能な限り次にそれぞれの英訳を併記する。
- ② 抄録は、和文抄録(要約)、5語以内の索引語句(Key Words)をつける。欧文抄録、英訳Key Wordsは任意とするが、可能な限り併記するが望ましい。
- ③ 本文は、専門用語以外は当用漢字、新かなづかいを用い、外国人名・地名・化学物質名(薬品名は一般名を用いること)などは原語あるいはカタカナを用いる。
- ④ 数字は算用数字、度量衡の単位はCGS単位を用いる。
- ⑤ 引用文献は、文中に肩付けした引用番号順に配列し、次の様式にて記載する。

雑 誌……著者名：標題. 雑誌名 巻(号)：頁, 発行西暦年.

単行本……編著者名：書名. 第何版 発行所, 発行地：頁, 発行西暦年. 著者名は3名まで明記し、それ以上は「他」又は「et al」と省略する。
- ⑥ 表・図・写真は、本文に挿入せず、別表とし、本文中に、表・図・写真の挿入位置を明示する。またこれらの縮小率は、編集部に一任する。ただし、希望のある場合は、1列または2列と付記する。各々の番号・説明文は直下に記載する。
6. 原稿の投稿は、A4判白紙を用いて、12pt. 横書き、上下左右余白25mmで、1行40字×40行とし、必ず項数を付す。印刷した原稿とともに、電子メディア(CD・USBなど)を添付すること。
7. 校正は執筆者の責任にて行ない、第3校を限度に終了とする。
8. 別刷りは5部まで無料進呈とし、それ以上は実費を著者負担とする。

南 大 阪 病 院 医 学 雜 誌

第68卷 第1号

創刊 1953年

名譽主幹 内 藤 景 岳
主 幹 飛 田 忠 之

編集委員長 川口 祐司

編集委員 小林 庸次, 新藤 光郎, 高尾 豊, 竹垣 嘉訓, 中谷 守一, 西村 誠, 福田 隆,
山川 智之, 渡邊美津江 (五十音順)

Published by The Minami Osaka General Hospital. Osaka Japan

Founded in 1953

Honrary Editor Keigaku Naito M.D.

Editor Tadayuki Hida M.D.

Editor in Chief Yuji Kawaguchi

Editor Board Yasutsugu Kobayashi, Mitsuo Shindo, Yutaka Takao, Yoshinori Takegaki,
Shuichi Nakatani, Makoto Nishimura, Takashi Fukuda, Tomoyuki Yamakawa,
Mitsue Watanabe

〒559-0012 大阪市住之江区東加賀屋1丁目18番18号

発行所 社会医療法人 景岳会 南大阪病院
電話 代表 (06) 6685-0221
FAX. (06) 6682-4774

〒530-0003 大阪市北区堂島2丁目2番28号

印刷所 株式会社 双陽社
電話 代表 (06) 6341-0188