

# THE MEDICAL JOURNAL OF MINAMI OSAKA HOSPITAL

# 南大阪病院醫學雜誌

第 69 卷 第 1 号  
(令和 4 年 4 月 30 日 発行)

## — 目 次 —

慢性リンパ性白血病との鑑別にフローサイトメトリーが有用であった サイトメガロウイルスによる単核球症類似疾患の 1 例	新藤 光郎・他	1
胸腔鏡下に切除した胸腔内脂肪腫の 1 例	竹村 雅至・他	7
私がよくする手術, そのコツ その 1 : 下腿切断-長期フォローアップも視野に入れて-	蔡 顯真	13
腎移植後 9 年の移植尿管結石に対してf-T U Lを施行した 1 例	壁井 和也・他	21
多嚢胞性卵巣形態(PCOM)併存の, 膵酵素上昇が軽度の コクサッキーウイルス A 5 型関連劇症 1 型糖尿病 -PCOMも併存した, 膵酵素上昇が軽度のFT 1 DM-	羽鹿由里子・他	25
2 型糖尿病患者におけるSGLT 2 阻害薬ルセオグリフロジンの 脂質プロファイルへの影響	羽鹿由里子・他	35
右肝円索に伴った左側胆嚢に対し腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した 1 例	逸見 冴子・他	43
褥瘡予防対策委員のラダーレベルに応じた教育方法と評価表の作成	村上 巖・他	49
南大阪病院学術懇話会(旧学術集談会)		53

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

# 慢性リンパ性白血病との鑑別にフローサイトメトリーが有用であった サイトメガロウイルスによる単核球症類似疾患の1例

景岳会 南大阪病院 総合内科

新藤光郎

景岳会 南大阪病院 地域包括ケア病棟

市原弘善

## A case of mononucleosis-like illness caused by cytomegalovirus for which flow cytometry was useful for differentiating from chronic lymphocytic leukemia

Mitsuo Shindo

Department of General Internal Medicine, Minami Osaka Hospital

Hiroyoshi Ichihara

Community Comprehensive Care Ward, Minami Osaka Hospital

A 49-year-old female who visited our hospital for the purpose of scrutinizing general malaise and hepatosplenomegaly was examined for the cause. A viral infection was suspected because of a rash on the trunk at the first visit, liver dysfunction, and lymphocytosis with atypical lymphocytosis (11.5%). On the other hand, a marked increase in white blood cell count ( $25500 / \text{mm}^3$ ) and lymphocyte count ( $20300/\text{mm}^3$ ) was observed, and differentiation from chronic lymphocytic leukemia was required. Early flow cytometry tests confirmed no B-cell tumor cells. The diagnosis of cytomegalovirus induced Mononucleosis-like Illness (MLI) was confirmed based on the increase in CMV-IgM antibody and C7-HRP positivity, and her condition was improved by conservative treatment.

**Key words** : cytomegalovirus, lymphocytosis, mononucleosis like illness, flow cytometry, chronic lymphocytic leukemia

### 要 約

全身倦怠感、肝脾腫の精査目的で受診した49歳女性の原因精査を実施した。初診時の体幹部の皮疹や血液検査で肝機能障害、異型リンパ球増多(11.5%)を伴うリンパ球増多からウイルス感染症を疑った。一方、白血球数 $25500/\text{mm}^3$ 、リンパ球数 $20300/\text{mm}^3$ と著明な上昇を認め慢性リンパ性白血病との鑑別を要した。早期のフローサイトメトリー検査で、B細胞型腫瘍細胞を認めないことが確認できた。CMV-IgM抗体の上昇、C7-HRP陽性からサイトメガロウイルスによる単核球症類似疾患と診断を確定し、保存的治療で軽快した。

**Key words** : サイトメガロウイルス、リンパ球増多症、単核球症類似疾患、フローサイトメトリー、慢性リンパ性白血病

## はじめに

成人のサイトメガロウイルスCytomegalovirus (以下CMV) 感染は、造血管腫瘍に対する幹細胞移植後、臓器移植後の免疫抑制剤投与時、HIV感染者などの免疫抑制状態時に重篤化することが知られている<sup>1)</sup>。一方、末梢血に異型リンパ球が出現し、発熱、リンパ節腫脹や著明な肝脾腫を伴うEpstein-Barrウイルス(以下EBV)による伝染性単核球症Infectious Mononucleosis(以下IM)と類似した単核球症類似疾患Mononucleosis-Like Illness(MLI)の原因の一つで、日常診療で遭遇しうるウイルス感染症である<sup>2,3)</sup>。今回、著明な白血球増多症、リンパ球増多症をきたし慢性リンパ性白血病Chronic Lymphocytic Leukemia(以下CLL)との鑑別を要した成人サイトメガロウイルス感染症に対し悪性リンパ腫フローサイトメトリーflow cytometry(以下FCM)が診断補助に有用であった症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患者：49歳，女性。

主訴：発熱，全身倦怠感，リンパ節腫脹，肝脾腫  
職業：介護職

既往歴：30歳台後半に子宮頸癌に対して拡大子宮全摘術，慢性気管支炎

薬物および食物アレルギーはない。

嗜好歴：喫煙は1日約10本，飲酒習慣なし

家族歴：父が肺結核で入院加療歴あり

同居家族(夫および娘2人)に同様の症状なし

現病歴：前年度末(4か月前)の健康診断では正常肝機能(AST 14 IU/L, ALT 16 IU/L)であった。202X年(Y-1)月下旬に37.1℃前後の微熱，強い倦怠感を自覚した。業務が多忙で睡眠不足の日々が続いてきたため，過労による体調不良と考え医療機関を受診しなかった。その後，両側鼠径部のピリピリする異常感覚や両膝および股関節部がつっぱるような感覚を生じたため，Y月2日にロキソプロフェンを1錠(60mg)内服した。同時期に痒みを伴う薄いピンク色の発疹が全身に出現した。Y月5日にかかりつけの診療所を受診し血液検査で，白血球数増

多(19400/mm<sup>3</sup>)，炎症反応上昇(CRP1.81 mg/dL)および肝機能障害(AST 79IU/L, ALT108 IU/L, LDH 716 IU/L)を指摘されたが，HBs抗原，HCV抗体は陰性であった。同日施行した腹部超音波検査で脾腫を指摘された。白血球増多，肝機能障害の精査目的で1週間後のY月12日に当院総合内科を紹介受診した。

初診時身体所見

身長160m，体重56kg

意識は清明で，血圧116/62mmHg，脈拍101/分，呼吸数14/分，体温36.5℃と軽度の頻脈を認める以外バイタルサインは安定していた。

眼球結膜黄疸なし，眼瞼結膜貧血なし，口蓋扁桃腫大なし，圧痛のない複数の小リンパ節を両側後頸部に触知した。

腹部：薄いピンク色の紅斑が上腹部全体にびまん性に分布していた。触診で右季肋部3cm下方に肝臓を触知し，左季肋部3cm下方に脾臓下端を触知した。

初診時検査所見(Y月12日)

赤血球数453万/mm<sup>3</sup>，Hb 13.0g/dL，白血球数25500/mm<sup>3</sup>(分節核球(SEG) 16.5% リンパ球 65.5% 単球 2.5% 異型リンパ球11.5%)，リンパ球数20300/mm<sup>3</sup>，血小板数 27.2万/mm<sup>3</sup>，血沈 33 mm/1hr，CRP 1.15 mg/dl，PT 90%，総蛋白 7.5g/dL，アルブミン 3.1 g/dl，AST 103 IU/L，ALT 119 IU/L， $\gamma$ -GTP 88 IU/L，LDH 691 IU/L，ALP 421 IU/L，血糖 107 mg/dl，TSH 0.747  $\mu$  IU/mL，FT3 2.51 pg/mL，FT4 1.17 ng/dL，抗核抗体(Speckled) 80倍，PR3-ANCA 1.0未満 U/mL，MPO-ANCA 1.0未満 U/mL，可溶性IL2R 2190 U/mL，EB抗VCAIgG 5.5(+)，EB抗VCAIgM 0.3(-)，抗EBNAIgG 4.0(+)，CMV-IgM(EIA) 6.52(+)  
CMV-IgG(EIA) 11.0(+)，HPV-B19IgM 0.80(+/-)

初診時腹部骨盤単純CT検査(図1a b)：脾腫および腸間膜および大動脈周囲リンパ節腫脹を認めた。

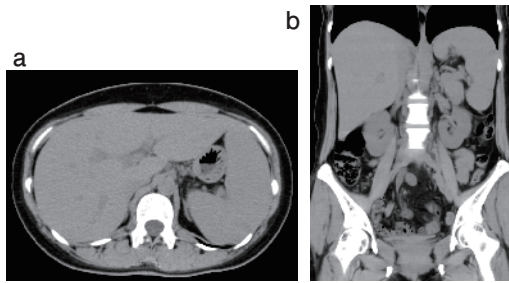


図1. 初診時腹部CT所見  
a横断面 b冠状断面

臨床経過：当院初診時には全身倦怠感は訴えず食欲も良好で、発熱、鼠径部の熱感も改善していた。血液検査所見や画像所見の異常にかかわらず、活気があり全身状態は良好であった。発熱疼痛時に前医で処方されたアセトアミノフェンを服用するよう指示し経過観察とした。

1週間後（Y月19日）に白血球数（リンパ球数）、肝機能のフォロー、他の感染症（結核やHTLV1など）を除外する目的の血液検査および全身のリンパ節腫脹の有無の評価のため造影CT検査を実施した。血液検査は初回と比較して肝機能の改善（AST 83 IU/L, ALT 122 IU/L, r-GTP 63 IU/L, LDH 397 IU/L, ALP 311 IU/L）、炎症反応低下（CRP 0.19 mg/dl）を認めた。また HIV 抗体（-）、HTLV-I（CLEIA法）（-）、IgMHBc 抗体（-）結核菌特異的 IFN- $\gamma$ （-）などいずれも陰性であったが、CMV 抗原検査は C7-HRP（+）陽性数 1/全細胞数 50000 と陽性であった。

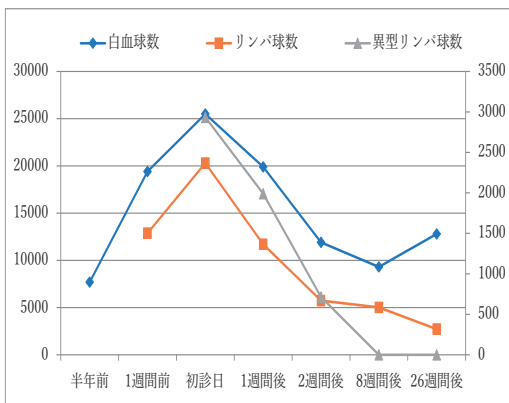


図2. 経過中の白血球数、リンパ球数（左軸）、異型リンパ球（右軸）の推移

図2に示すように白血球数やリンパ球数は減少傾向を認めたが、白血球数  $15900/\text{mm}^3$ （分節核球（SEG）17.5% リンパ球 64.5% 単球 6.0%、好酸球 0.5%、異型リンパ球 10.0%）、リンパ球数  $11700/\text{mm}^3$  と高値が持続していた。血液内科医の助言のもと CLL や悪性リンパ腫など血液疾患を鑑別する目的で末梢血 FCM 検査を実施した。FCM 検査結果（図3）は、CD23 の出現なし、 $\kappa/\lambda$  比も有意上昇せず、B 細胞型腫瘍細胞を認めなかったため CLL は否定的であると判断した。

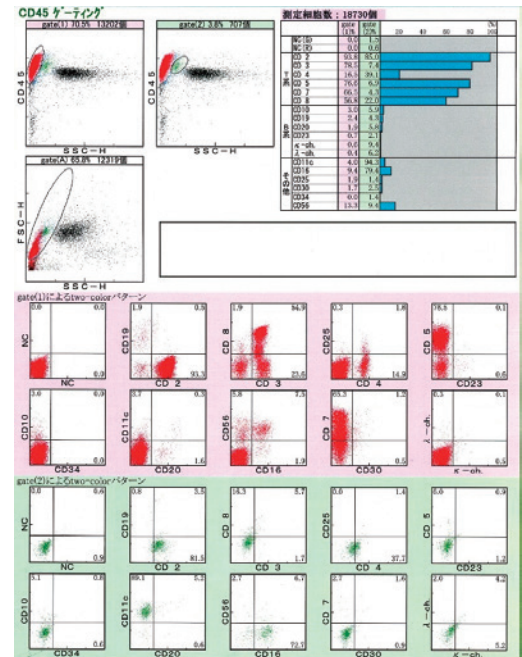


図3. 受診1週間後の末梢血フローサイトメトリー

さらに全身造影CT検査所見（Y月19日）（図4a b）では、左頸部、顎下部にリンパ節腫大、右中葉の気管支拡張所見、脾腫を認めたが、縦隔、腹部骨盤内や鼠径部には有意なリンパ節腫大を認めなかった。

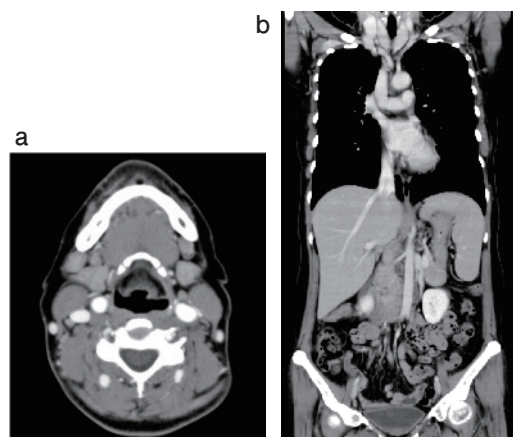


図4. a 受診1週間後の頸部造影CT所見(横断面) b 胸腹部造影CT所見(冠状断面)

以上DNA検査(PCR検査)は実施していないものの、FCM結果、CMV抗体価およびC7-HARPの結果からCLLは否定的でCMV急性感染の可能性が高いと診断した。また検査所見の改善傾向を認め、全身状態も安定していたため、抗CMV治療薬の処方を行わず、経時的な血液検査およびCT検査による経過観察の方針とした。

受診2週間後(Y月26日)の血液検査所見で、白血球数 $11900/\text{mm}^3$ (分節核球(SEG)45.5%リンパ球40.6%単球6.5%,好酸球0.5%,異型リンパ球6.0%),リンパ球数 $5740/\text{mm}^3$ はさらに減少した(図3)。肝機能もほぼ正常化(AST 33 IU/L, ALT 60 IU/L,  $\gamma$ -GTP 14 IU/L, LDH 148 IU/L, ALP 202 IU/L)した。

その後体重は52.8kgとやや減少したが、発熱や病的な倦怠感は自覚せず、仕事に復帰し多忙な日々を過ごし食欲も良好であった。

受診8週間後(Y+2月2日)の血液検査所見は白血球数 $9300/\text{mm}^3$ (分節核球(SEG)32.0%リンパ球56.5%単球7.5%,好酸球3.5%),リンパ球数 $5002/\text{mm}^3$ とリンパ球数の高値が持続していたが末梢血の異型リンパ球は消失した(図2)。肝機能も正常化(AST 16 IU/L, ALT 15 IU/L,  $\gamma$ -GTP 46 IU/L, LDH 254 IU/L, ALP 253 IU/L)し、腹部骨盤CT検査(図5a b)で脾腫および肝腫大の縮小を確認した。

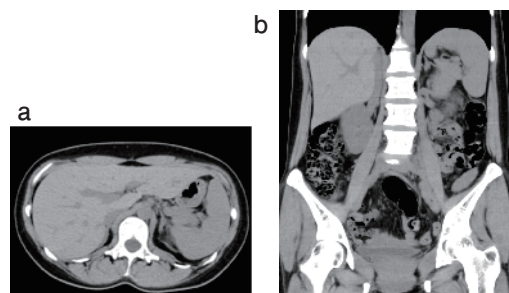


図5. 受診8週間後の腹部CT所見  
a横断面 b冠状断面

受診半年後(Y+6月6日)の血液検査所見は白血球数 $12800/\text{mm}^3$ (分節核球(SEG)72.5%リンパ球21.3%単球4.9%,好酸球0.8%),リンパ球数 $2730/\text{mm}^3$ とリンパ球数も正常化し、腹部骨盤CT検査(図6a b)でも肝脾腫の縮小を確認したため診察を終了とした。

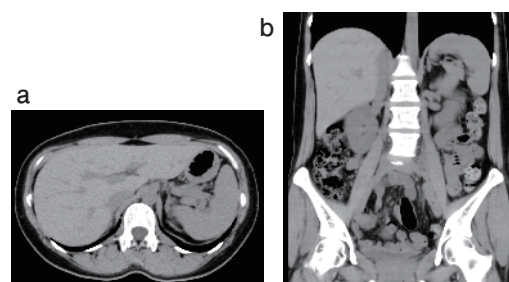


図6. 受診半年後の腹部CT所見  
a横断面 b冠状断面

## 考 察

CMVは唾液、尿、母乳や輸血や性交渉で感染する<sup>4)</sup>。日本人成人の80~90%は幼少期にCMVに感染し多くは不顕性感染で、CMVは顆粒球-単球の前駆細胞に潜伏している可能性が報告されている<sup>4)</sup>。既往歴、有熱患者との接触歴、食事歴、薬剤歴、アレルギー歴、輸血歴などを確認したが、本症例では特記事項を認めなかった。CMV感染のうち臨床症状を伴う状態をCMV感染症として区別するが、免疫能が正常の成人ではEBVによるIM(咽頭炎、発熱、リンパ節腫脹)と類似したMLIを引き起こす。脾腫および肝機能障害を呈するMLIの原因としてEBVが圧倒的に頻度が高く、次いでCMV, human

herpes virus-6 (HHV-6), HIV感染などのウイルス疾患やトキソプラズマ症, 悪性リンパ腫, CMLなどの血液疾患やSLE, ANCA関連血管炎などの免疫疾患なども原因となりうるため鑑別すべき疾患に挙げられる<sup>2,3)</sup>。

本症例はCMV-IgM抗体の上昇を認めたことからCMVをMLIの原因として考え, CMV初感染と推定する。CMV-IgG抗体も上昇していたが, これは発症後の受診まで時間がかかり採血のタイミングが遅れたこと, あるいは発症年齢が49歳とやや高かったことからCMV潜伏感染中のCMVウイルス再活性化の可能性も否定できない。当院初診1週間後のCMV抗原血症検査(末梢血C7-HRP法)で陽性数1/全細胞数50000とCMV抗原陽性細胞が検出できたことからCMVによるMLIの診断を裏付ける。CMV抗原陽性細胞数は原因診断のみならず, 病勢や治療経過と相関し, 宿主の免疫能と逆相関する<sup>4)</sup>。今回, 免疫能低下を示す基礎疾患を有さず, 症状も改善傾向であったことから経過観察とし, 短期間に肝機能が改善しリンパ球数の減少も確認できたためバルガンシクロビルなど抗CMV薬を投与することなく保存的治療で順調に軽快した。なおバルガンシクロビルはHIV, 臓器移植後, 悪性腫瘍におけるCMV感染症治療および臓器移植におけるCMV感染症発症抑制目的で使用されMLIに対しては保険適応はない。

IMやMLIの臨床像の比較について日本の単一施設からの報告では, IMを呈したEBVと比べてCMVによるMLIは平均10歳年齢が高く, 発症から医療機関受診までの期間も5日長いとされている<sup>3)</sup>。またCMVではEBVと比べてリンパ節腫脹や咽頭炎の所見が軽く<sup>3)</sup>, 肝脾腫や血小板減少はしばしばみられEBVと比べて症状が重いとされている<sup>3)</sup>。本症例では血小板減少を認めず肝機能障害も速やかに改善した。EBVとCMVで肝機能障害の程度に差は認めないとの報告がある一方<sup>5)</sup>, CMV-MLIで高頻度に肝機能障害を認めるとの指摘もある<sup>2)</sup>。またIMやMLIでは末梢血中に異型リンパ球(atypical lymphocyte)が出現することが特徴的である<sup>2)</sup>。異型リンパ球は, 感染症や抗原抗体反応などで免疫学的に反応したリンパ球で, 本態は

細胞傷害性T細胞やNK細胞とされる。形態学的に腫瘍細胞との鑑別を要し, 自動血球計測装置では診断困難で, 末梢血塗抹標本の鏡検が必要である。EBV-MIとCMV-MLIの鑑別診断には臨床像の差異を念頭に, 適切なウイルス抗体やウイルス抗原の定量検査を組み合わせることで正診率が上昇する。白血球分画でリンパ球が50%以上and/or異型リンパ球が10%以上の場合, EBV-VCAIgM/IgGを測定し, さらにCMV-IgMとHHV6-IgMの測定が診断手順として提示されている<sup>2)</sup>。

さて本症例では, 初診時に白血球数25500/mm<sup>3</sup>(分節核球(SEG)16.5%リンパ球65.5%単球2.5%異型リンパ球11.5%), リンパ球数20300/mm<sup>3</sup>と著増し異型リンパ球も増加していた。リンパ球増多を伴う白血球増多から考慮すべき疾患は, 反応性リンパ球増加をきたすウイルス感染症としてMIやMLIが, 腫瘍性リンパ球増多としてCLLが挙げられる<sup>6)</sup>。CLL診断基準は, ①末梢血Bリンパ球数>5000/mm<sup>3</sup>, 3か月以上, ②細胞形態, ③免疫形質の3つのカテゴリーからなるが, 骨髄検査は必須とされていない<sup>7)</sup>。FCM検査はCLLの診断基準で詳細に列挙されているリンパ球細胞表面形質を検査する手法である<sup>8)</sup>。これは蛍光標識モノクローナル抗体を用いて造血細胞表面に存在するCD(cluster of differential tion)抗原を標識し, レーザー光照射に対し粒子が生み出す蛍光錯乱を解析することで, 細胞の大きさ(前方錯乱)や細胞内部構造の複雑さ(側方錯乱)を二次元の細胞分布図に示す検査法である<sup>8)</sup>。その迅速性のため造血器腫瘍の診断や治療後の経過観察に欠かせない手段となっている<sup>8)</sup>。CLL診断のためにはFCM検査でクロナリティの確認やCD5とB細胞表面抗原(CD19, CD20, CD23)の発現, 免疫グロブリン軽鎖のクロナリティなどの各項目をチェックする。本症例では, 半年前の特定健康診査時の白血球関連のデータがなかったためリンパ球数増加を確認した受診後1週間時点でFCM検査を実施した。CD23が出現しておらず,  $\kappa/\lambda$ 比の有意な上昇がなかった点からB細胞型腫瘍細胞は認めないと判断できた。成人サイトメガロウイルス感染症に対しFCM検査が診断補助に有用であった。

## 結 語

血清診断に加えFCM検査結果でCLLの可能性を早期の段階で否定できたことが、CMV感染によるMLIの最終診断確定に有用であった。

## 文 献

- 1) 田中和生:成人におけるサイトメガロウイルス (CMV) 感染症. 昭和医学会誌 73(3):145-147,2013.
- 2) Hurt C, Tammamo D: Diagnostic Evaluation of Mononucleosis-Like Illnesses. Am J Med 120(10): 911.e1-8,2007.
- 3) Ishii T, Sasaki Y, Maeda T, et al.: Clinical differentiation of infectious mononucleosis that is caused by Epstein-Barr virus or cytomegalovirus: A single-center case-control study in Japan. J Infect Chemother. 25(6):431-436,2019.
- 4) 日本造血細胞移植ガイドライン委員会 サイトメガロウイルス感染症 (第4版) 部会編: 造血幹細胞移植ガイドライン ウイルス感染症の予防と治療 サイトメガロウイルス感染症 第4版. 日本造血細胞移植学会, 東京:1-31,2018.
- 5) 武田直人, 関谷栄, 磯沼弘, 他: 健康成人に発症したサイトメガロウイルス肝炎とEBウイルス肝炎の比較. 感染症学雑誌 74(10):828-833,1990.
- 6) 堤久: 高齢者の血球(数)異常 2主に白血病・腫瘍性疾患以外の病態. 日老医誌 51(6):517-525,2014.
- 7) 鈴宮淳司: 慢性リンパ性白血病の診断と治療. 日内会誌 102(7):1720-1727,2013.
- 8) 増田亜希子: II. リンパ系腫瘍の基本的事項4. 細胞表面形質. 日内会誌 100(7):1807-1816,2011.

## 胸腔鏡下に切除した胸腔内脂肪腫の1例

景岳会 南大阪病院 外科

竹村雅至, 多田龍馬, 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

### Thoracoscopic surgery for intrathoracic lipoma: A case report.

Masashi Takemura, Ryoma Tada, Yasuhisa Shimada, Mamiko Takii,  
Ken Gyoubu, Tsutomu Oshima, Masanori Yamada, Yoshinori Tanaka,  
Katsuyuki Mayumi, Nagahisa Fujio

Department of Surgery, Keigaku-kai, Minami Osaka Hospital

The case was a 77-year-old female. She complained chest discomfort. Chest CT showed intrathoracic tumor with a fat concentration in the right thoracic cavity. Well-differentiated liposarcoma or lipoma was suspected on chest MRI, and PET examination showed no accumulation of FDG in the tumor. A diagnosis of lipoma or well-differentiated liposarcoma developed in the thoracic cavity was made, and thoracoscopic resection was indicated. The tumor had adhered to the diaphragm, chest wall, and lower lobe of the right lung, and the lower lobe was partially resected using linear stapler. The operation time was 154 minutes, the amount of blood loss was 350 ml, and the patient was discharged without any postoperative complications. Histopathologically, the tumor was composed of mature adipocytes with relatively large lipid droplets. No lipoblasts with atypical nuclei were found, and the tumor was diagnosed with benign lipoma. Preoperative definitive diagnosis of intrathoracic lipoma is difficult, and complete resection is desirable.

**Key words** : Lipoma, Liposarcoma, Thoracoscopic surgery

#### 要 約

症例は77歳・女性。軽度の呼吸苦の精査で胸部CTを施行したところ、右胸腔内に脂肪濃度の腫瘍を認めた。MRIでは高分化型脂肪肉腫または脂肪腫が疑われ、PET検査では腫瘍にFDGの集積はなかった。胸腔内に発症した脂肪腫または高分化型脂肪肉腫と診断し、胸腔鏡下に切除を行った。腫瘍は横隔膜・胸壁・下葉に癒着しており、下葉を一部合併切除した。手術時間は154分、出血量は350mlであり、術後合併症なく経過し退院した。病理組織学的には腫瘍は比較的大きな脂肪滴を有する成熟脂肪細胞で構成されていた。異形核を有する脂肪芽細胞は認めず脂肪腫と診断された。胸腔内脂肪腫は術前に確定診断は困難であり、完全切除による摘出が望ましい。

**Key words** : 脂肪腫, 脂肪肉腫, 胸腔鏡下切除

#### はじめに

胸腔内脂肪腫は比較的稀な良性腫瘍であり、縦隔腫瘍や脂肪肉腫との鑑別が問題となる<sup>1,2)</sup>。

今回、軽度の呼吸苦を主訴とし、画像上胸腔内脂肪腫または高分化型脂肪肉腫と診断し、胸腔鏡下に切除後に脂肪腫と診断された症例を経験したので報告する。



## 症 例

症例：77歳，女性

主訴：軽度の呼吸困難

現病歴：軽度の呼吸困難で近医を受診し，CT上右胸腔内に少量の胸水と脂肪濃度の腫瘍陰影を認め脂肪腫または脂肪肉腫と診断され当院紹介となった。

既往歴：高血圧・糖尿病・喘息

身体所見：呼吸音・心音には異常なし。

来院時血液検査(表1)：白血球数に異常はなく，CRPは0.42mg/dlと軽度上昇していた。肝・腎機能には異常はなかった。腫瘍マーカーは陰性であった。

表1. 来院時血液検査所見

検査項目	単位	検査項目	単位
WBC	6400 /ul	ChE	314 IU/L
HGB	12.7 g/dl	AMY	69 IU/L
HCT	39.5 %	CPK	76 IU/L
Seg	63.4 %	T-CHO	188 mg/dl
Lympho	23.2 %	BUN	12.4 mg/dl
TP	7.4 g/dl	Cr	0.53 mg/dl
ALB	3.9 g/dl	eGFR	82.5 ml/min
T-Bil	0.4 mg/dl	Na	143 mmol/l
AST	14 U/L	K	4.3 mmol/l
ALT	9 U/L	Cl	108 mmol/l
LDH	261 IU/L	CRP	0.42 mg/dl
ALP	217 IU/L	CEA	2.7 ng/mL
		CA19-9	16 U/ml

胸部単純写真：

胸部CT(図1a, b)：後縦隔右側に11.5cm径の脂肪濃度の腫瘍を認めた。

胸部MRI検査(図1c, d)：後縦隔右側にT1W1でhigh，脂肪抑制される充実成分のない腫瘍陰影を認め，MRIでの診断は高分化型脂肪肉腫または腹腔内脂肪の胸腔内脱出が疑われた。

PET検査：CTで指摘された腫瘍は，FDGの異常集積は認めず(SUVmax0.9)，高分化型脂肪肉腫または脂肪腫と診断された。

以上の画像診断より，胸腔内に発生した脂肪腫または高分化型脂肪肉腫と診断し，確定診断のため胸腔鏡下に摘出を行うこととした。

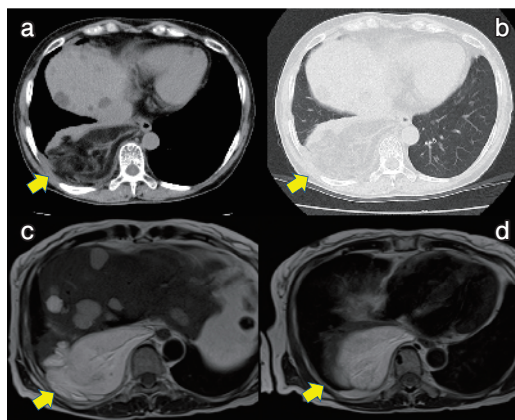


図1. 術前CT・MRI所見

a, b：胸部CTでは後縦隔右側に11.5cm径の脂肪濃度の腫瘍を認めた。

c, d：胸部MRIでは後縦隔右側にT1W1でhigh，脂肪抑制される充実成分のない腫瘍陰影を認め，MRIでの診断は高分化型脂肪肉腫または腹腔内脂肪の胸腔内脱出も疑われた。

手術所見：左片肺換気下に右側臥位とし，図の如くトロッカーを留置した(図2)。右肺は散在性に癒着を認め，まずこれを剥離した。腫瘍は横隔膜・胸壁・下葉と癒着していた。胸壁は癒着部位の壁側胸膜を合併切除し，横隔膜との間は剥離可能であった(図3)。右下葉との間は剥離困難であり，下葉を自動縫合器で部分切除した。剥離終了した腫瘍は回収用の袋に入れ，小開胸創から摘出した(図4)。手術時間は154分で，出血量は350mlであった。

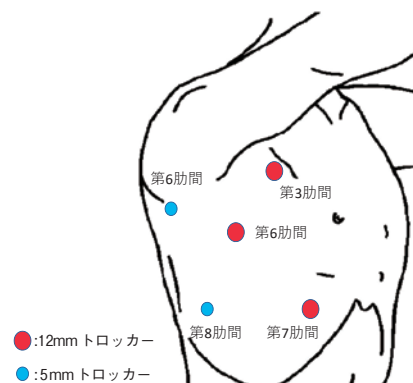


図2. 本例のトロッカー配置

本例でのトロッカー配置を図示する。

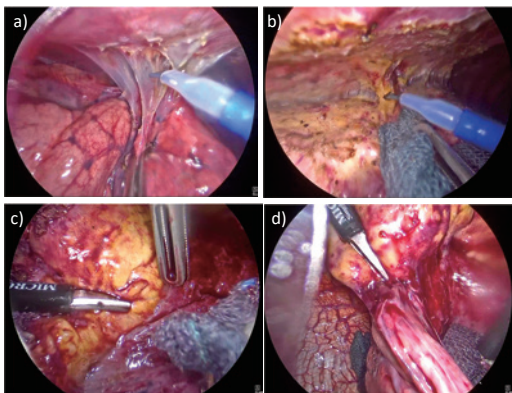


図3. 手術所見(1)

- a: 右胸腔には散在性に癒着を認めた。
- b: 腫瘍は胸壁と癒着を認め、胸膜を含めて切除した。
- c: 横隔膜と腫瘍の癒着を剥離した。
- d: 右下葉と腫瘍は剥離困難であった。

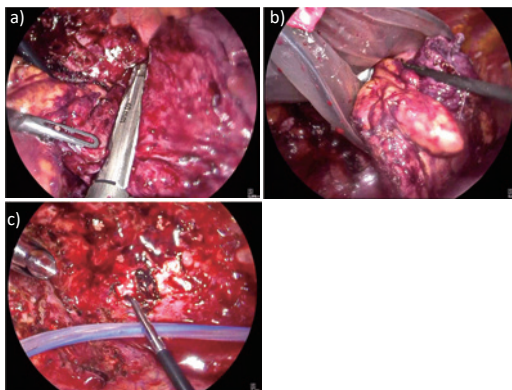


図4. 手術所見(2)

- a: 右肺下葉を自動縫合器で部分切除した。
- b: 腫瘍を回収用の袋に収納し体外へ摘出した。
- c: 止血を確認しドレーンを留置して手術を終了した。

切除標本: 13×9cmの皮膜を有する黄色調の腫瘍を認めた(図5)。

病理組織学的検査: 腫瘍は比較的大きな脂肪滴を有する成熟脂肪細胞で構成されていた。脂肪滴は大小不同や繊維性病変に乏しく、異形核を有する脂肪芽細胞は認めず脂肪腫と診断された(図6)。

術後は合併症なく経過し、術9日後に退院となった。現在術後1年6ヶ月経過し再発なく外来通院されている。

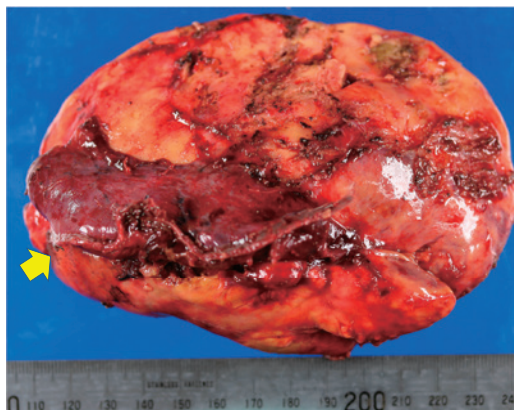


図5. 切除標本

長径13cmの黄色調の皮膜を有する黄色調の腫瘍であった。右下葉が部分切除されている(矢印)。

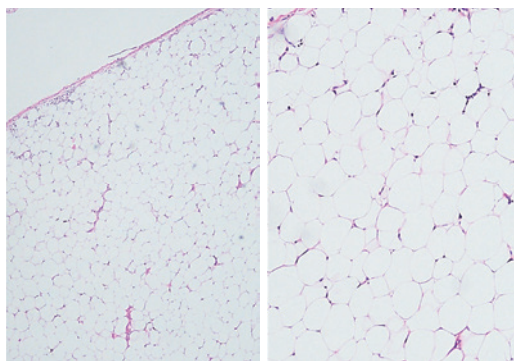


図6. 病理組織学的所見

比較的大きな脂肪滴を有する成熟脂肪細胞で構成されていた。脂肪滴は大小不同や繊維性病変に乏しく、異形核を有する脂肪芽細胞は認めず脂肪腫と診断された。

## 考 察

脂肪腫は軟部組織に多く発生する良性腫瘍の一つである。身体の中の部位にも発生する可能性があるが、胸腔内に発生する頻度は比較的低率である<sup>3)</sup>。本症の発症頻度は明らかではないが、Pinarらによると胸部手術10000件のうち5.7件と、非常に頻度が低い<sup>4)</sup>。さらに、同様の腫瘍をPleural lipoma(胸膜脂肪腫)と報告している論文もあるため、その正確な頻度は明らかではない<sup>5)</sup>。胸腔内脂肪腫は、一般的に胸腔内限局型と胸腔内外にまたがる砂時計型に大別され、さらに胸腔内限局型は発生部位別に縦隔型・

胸壁型・気管支型・臓側胸膜下型・横隔膜型に分類されている<sup>6)</sup>。この分類によると、本例は胸腔内胸壁型脂肪腫に分類される。小野らは、胸腔内脂肪腫の本邦報告例114例を集計し、胸腔内限局型が92例(縦隔型60例・胸壁型32例)、砂時計型が22例であったと報告している<sup>7)</sup>。さらに、別所らの36例の胸腔内胸壁型脂肪腫の集計では、平均年齢39.6歳で性差は無いとし、発見動機は無症状で検診などで発見された症例が72.2%と最も多く、呼吸器症状で診断された症例は3例(7.2%)と少数である<sup>1)</sup>。さらに、不整脈や呼吸不全を惹起した症例も報告されている。

胸腔内脂肪腫の画像診断はこれまで報告されているようにCTでは内部濃度が均一の低吸収性腫瘍として描出され、MRIではT1及びT2強調画像で脂肪組織と同程度の均一な高信号域として認められる<sup>8,9)</sup>。一方、鑑別診断として最も問題となる脂肪肉種のCT検査では内部濃度が不均一で、CT値が脂肪腫に比べて高いとされている<sup>9)</sup>。ただし、高分化型脂肪肉腫の中には内部濃度均一に描出される症例もあり、必ずしも画像診断のみで悪性の否定は困難である。画像診断で脂肪腫と診断された症例で、増大傾向にない場合には画像診断のみで経過観察されることがあるが、やはり脂肪肉腫との鑑別が困難な状況では画像上で脂肪腫と診断された場合でも外科的治療が必要となる。

胸腔内脂肪腫に対する術式は、良性腫瘍であっても悪性腫瘍に準じて腫瘍の完全切除が原則である。胸腔内脂肪腫切除後に脂肪肉腫として発生した症例や、切除後再発を繰り返す症例も報告されており、良性腫瘍であっても皮膜を損傷しないことと安全域を確保した切除が望ましい<sup>10)</sup>。安全域をどの程度確保するかの明確な報告はなく、分化型脂肪肉腫では1~2cmの安全域を確保することで局所再発の制御が可能とされているため、脂肪腫でも同様であると考えられている<sup>11)</sup>。ところが胸腔内脂肪腫の場合には周囲に切除困難な臓器も多数あり、安全域の確保が困難な場合も多々あり、その場合には腫瘍皮膜の損傷を避ける手技が望ましい。本例では最大径が13cmあり、皮膜損傷は無かったが右肺との剥離が困難な部位があり、腫瘍の残存を

回避するため右肺を一部合併切除した。

切除のためのアプローチは開胸下または胸腔鏡下に行われるが、最近では胸腔鏡下に行われることが多くなっている<sup>2)</sup>。しかしながら、本症は長径が大きな腫瘍が多く、体外への摘出の際には創の延長が必要となる。滝沢らの報告にあるように肋弓下から横隔膜を切開し、摘出する方法もあるが最終的には切開創が大きくならざるをえない<sup>12)</sup>。さらに、胸腔内に有茎性に発育した症例もあり、その際には胸腔鏡下の観察と切除が不必要な創の延長を避けるという意味からも有用である<sup>1)</sup>。もちろん、大きな腫瘍の場合には胸腔鏡下の操作が困難な場合があり、腫瘍の損傷を避けるため、この様な症例では開胸下に行うことが肝要であると考ええる。

## まとめ

胸腔鏡下に摘出可能であった胸腔内胸壁型脂肪腫を経験した。本症は画像診断では悪性との鑑別が困難であり、確定診断を兼ねての外科的完全切除が望まれる。術式に関しては胸腔鏡下に行うことも可能であるが、皮膜損傷や腫瘍散布を防ぐ愛護的な操作が望まれ、胸腔鏡下に手術を完遂困難な場合には速やかに開胸へ移行することが望ましい。

## 文 献

- 1) 別所俊哉, 有本潤司, 西村治: 胸腔鏡下に摘出した胸腔内胸壁型脂肪腫の1例, 日呼外会誌 20(5):741-744,2006.
- 2) 本郷久美子, 北雄介, 小林亮, 他: 特異な形態を呈した胸腔内脂肪腫の1胸腔鏡手術例, 日鏡外会誌 20(5):535-539,2015.
- 3) 寺松孝, 山本博昭, 伊藤元彦: 縦隔腫瘍に関する全国集計, 日胸外会誌 24(3):264-269,1976.
- 4) Bıçakçioğlu P, Gülhan E, Sayılır E et al.: Intrathoracic pleural lipomas. J Ann Eu Med 3:10-13,2013
- 5) Chen M, Yang J, Zhu L et al.: Intrathoracic giant pleura lipoma: case report and review of the literature. J of Cardiothoracic Surgery: 2013.
- 6) Keeley JL, Gumbiner SH, Guzauskus AC et al.: Mediastinal lipoma. The successful removal of

- 1700gram mass, J Thorac Cardiovasc Surg 25:316-323,1963.
- 7) 小野稔, 津田京一郎, 笹川成, 他: 砂時計型胸腔内脂肪腫の1手術治験例. 日胸外会誌 41(9):1556-1561, 1993.
- 8) Dooms GC, Hricak H, Sollitto RA et al. : Lipomatous tumors and tumors with fatty component: MR imaging potential and comparison of MR and CT results. Radiology 157:479-483,1985.
- 9) 田中文啓, 北野司久, 辰巳明利, 他: 後縦隔原発脂肪肉腫の1切除例. 日胸外会誌 40:1125-1130,1992.
- 10) 小泉淳一, 小柳哲也, 櫻田卓, 他: 後縦隔原発脂肪肉腫の1切除例—脂肪腫切除6年後の発生例—. 日呼外会誌 13(6):770-773,1999.
- 11) 土谷一晃, 伊藤隆, 井形聡, 他: 分化型脂肪肉腫の治験経験. 臨整外 34(9):1081-1089,1999.
- 12) 滝沢昌也, 田中雄亮, 小林弘明, 他: 胸腔内胸壁型脂肪腫の1例. 日臨外会誌 78(5):966-970,2017.



# 私がよくする手術, そのコツ

## その1: 下腿切断 – 長期フォローアップも視野に入れて –

南大阪病院 形成外科

蔡 顯真

My loved Surgery, its knack

Part 1: Lower leg amputations due to peripheral arterial disease

– with a view to long-term follow-up –

Kenshin Sai, MD

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Minami Osaka Hospital<sup>1</sup>

For patients who have fallen from peripheral arterial disease to severe lower limb ischemia or necrotic fasciitis, the goal is to provide lower limb relief by practicing multidisciplinary team medicine. However, if the salvaging limbs are difficult even if endovascular treatment and adjuvant therapy are used, it is necessary to move to the next stage of team medical care aiming at improving the prognosis and re-acquiring maximum motor function.

When I often perform the lower leg amputation, I will face it after predicting the goal setting such as means of transportation and life according to the ability of each patient.

Before the operation, it is important to cooperate with anesthesiology and nephrology.

During the operation, we try to protect soft tissue, aiming for shortening of operation time and good wound healing. After the operation, more comprehensive team medical care such as prosthetic orthotics making and rehabilitation is required.

### 要 約

循環障害から重症下肢虚血や壊死性筋膜炎などに陥った患者に対しては、集学的チーム医療を実践した下肢救済が目標である。しかし、血行再建や補助療法を駆使しても救肢が難しい場合は生命予後の改善と最大限の運動機能の再獲得を目指した次の段階のチーム医療に移行しなければならない。私がよく行う手術、下腿切断手術に臨む際は、患者ごとの能力に応じた移動手段、生活などゴール設定を予測した上で臨むことにしている。術前は麻酔科や腎臓内科との連携、術中は軟部組織への愛護的操作を心がけ、手術時間の短縮と良好な創治癒を目指している。術後は義肢装具作成とリハビリなどさらに包括的なチーム医療が必要となってくる。

**Key words** : 下腿切断, 集学的チーム医療, 長期フォローアップ, コツ, 手術より大事なもの

## はじめに

下肢切断術は最も古くから行われている外科的処置であるとされている。

その絶対的適応となるのは、外傷・熱傷・凍傷・感染・骨軟部腫瘍・循環障害による壊疽などである。それぞれの病態において切断術の適応時期・切断レベル・術式は異なる。

現在は生体力学、生体材料の進歩によって義肢設計の改善、術後リハビリテーションの向上により切断患者はより高いレベルの活動性の獲得が可能となってきた。このような背景から現在では下肢切断の手技、術後切断端の管理、術後リハビリテーション、切断レベルに合う義肢デザインを十分に理解した外科医によって施術されることは以前より増して重要である<sup>1)</sup>。患者の立場から言えば、下肢切断術の精神的負担は大きい、その適応を誤らなければ義肢を使用しての機能的予後は良い。医師は患者にそれらを理解してもらい、患者本人がより快適で社会復帰できるための第一歩として下肢切断を受け入れられるよう支援し、術後も長期フォローアップしていくことが重要である<sup>1)</sup>。私がよく行う下肢切断手術は下腿切断であり、それらは主に循環障害(虚血肢)に起因した重症下肢虚血や下肢壊死性筋膜炎などに対して施行している。本篇では、循環障害に対する下腿切断術について述べていく。

### 下腿切断の適応と切断レベルの決定

循環障害における下肢大切断の適応として、

1. 血行再建術を尽くしたにもかかわらず、十分な血流回復が得られなかった場合 2. 感染などの合併により、局所の創傷治癒が奏功しなかった場合 3. 広範囲にわたる壊死があり、足部の温存が不可能な場合 4. 感染など全身状態が悪化し、救命が最優先される場合 5. 安静時疼痛がコントロールできない場合：耐え難い痛みが挙げられる<sup>2)</sup>。しかしながら、それらに確固たるエビデンスが示されているわけではない。

また、潰瘍や壊死などの病変部位が虚血レベルと一致しているとは限らない。切断面の下腿三分枝の血流や血管状態、筋肉の色調など術中

所見によっては、切断レベルの変更も考慮せざるを得ない場合もある。よって切断は血流が確実に保たれている部位で、かつ最大限の機能を維持する目的で、創治癒しうる最も遠位で行うことが基本である<sup>1)</sup>。なぜなら歩行に必要なエネルギーは残存肢長に反比例するからである。特に高齢者の下肢切断においては、近位で切断するほど歩行できるだけの筋力を確保することは難しくなる。患者の認知能力、残存体力、リハビリ・社会復帰への意欲が切断レベル決定の一助となる場合もある。

しかし、術後装具を装着しての歩行が困難と予想される患者、寝たきりの患者の場合は、周術期合併症の短縮や術後膝関節屈曲拘縮に伴う切断端の褥瘡潰瘍の面から、膝関節離断や大腿切断が勧められる場合がある。実際に体位変換やベッド上移動のしやすさ、坐位での安定性という意味では医療側にとっての利点は認められる。

私は切断術の基本や形成外科の観点からも必要以上の正常組織の積極的切除は施行していない。下腿三分枝に血流があることが判明すれば、まずは下腿切断を選択する。下腿切断は患者にとっては大腿切断よりは外科的侵襲が少なく、生命予後が良いと考えるからである<sup>3-8)</sup>。

下腿切断後は在院日数が許される限り、義足を装着した歩行の獲得を確認したうえで退院し、外来フォローアップすることになっている。しかしながら、患者が慢性期やリハビリ病床に転科転棟する際には、担当医やリハビリテーション医に切断端のケアと膝関節拘縮予防を依頼し、著変時に病棟や外来で対応するなど密な連携を心がけている。

当院では、手術で予想される切断部位に皮膚灌流圧 (skin perfusion pressure, 以下SPP) を測定している。SPPが45mmHg以上の部位で切断を行うが、45mmHg以下で血管の狭窄、閉塞があれば、切断端の創傷治癒をより確かにするために循環器科にカテーテル・インターベンションによる血行再建を依頼している。つまり、SPP45mmHg以下を血行再建が必要、かつ45mmHg以上は血流があるというカットオフ値として当院では設定している。しかし、SPP値はあくまでも切断レベル決定における指標の

1つである。下肢大切断における切断レベルを決定するための確固たる基準はないのが現状である<sup>9)</sup>。

Zameerらは100人のⅡ型糖尿病患者中、下肢切断が施行された28例に対して、後ろ向きに切断の予測因子についての研究を行った。その結果、下肢切断の予測因子として、60歳以上で壊疽があり、ABI<0.8、1種類の細菌感染を認め、WBC>15.0×10<sup>9</sup>/L、ESR>100mm/Hr、CRP>15.0mg/dL、Hb<10.0g/dLを挙げている<sup>10)</sup>。これら因子は、現存する壊死性筋膜炎の診断の指標であるLRINEC scoreの項目に一致するものであった。

### 私の施術の実際

#### 1. 手術施行までの流れ

私は、虚血性壊死に対する下腿切断の場合、その患者の多くが高齢者でかつ、糖尿病からの重篤な疾患を合併していることが多く、専門各科へコンサルテーションしている。1人の患者に対して、多職種チーム医療の体制で対応している。下腿切断手術に際しては、施術日は非透析日が望ましい、抗血小板薬の休薬は避ける、心肺機能低下により全身麻酔での周術期に注意を要するなど留意点がある<sup>1)</sup>。よって、下腿切断手術前に可能な限り、足病変治療チーム(2021年3月より院内で活動開始)カンファレンスを開催し、専門各科の意見を伺うことにしている。そこに麻酔科医が参加すればなお理想的である。下腿切断術は精神的負担が大きく、患者本人の受け入れが重要である。患者の現況と今後にとっての利点欠点を説明し、患者とその家族とよく話し合って施行するかどうか決めている。確たるエビデンスがないからこそ、絶対的な基準を決めていない。

ただし、全例で術直前にSPP測定を施行し、切断レベル決定の指標としている。

#### 2. 施術の実際

##### 1) 洗浄・消毒・ターニケット装着・ドレーピング

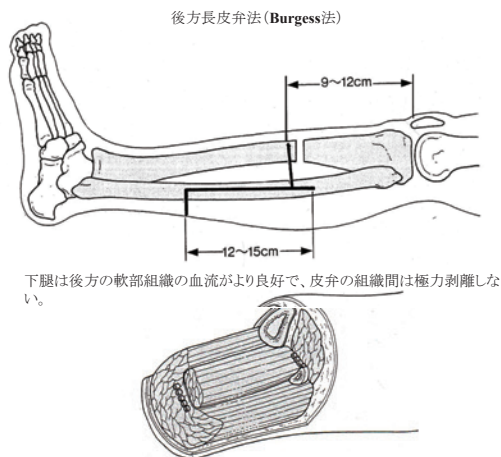
仰臥位、全身麻酔下に下腿切断を施行する。消毒前に壊疽壊死潰瘍箇所と膝から下を泡石鹸で丹念に洗い、生食で流す。

手術操作部位の皮膚の状態を整えると同時に今まで患者の移動機能を担っていた足を切断するという手術に対する儀礼の意味合いもある。次に壊疽壊死潰瘍部分を滅菌フィルムで完全に覆う。ターニケットは大腿部中央に装着する。そして、術野消毒の段階に移行する。足尖から膝まで表面を万遍なく消毒し、裏面は助手に足趾を持って持ち上げてもらい、消毒を追加する。その際にストッキネット<sup>®</sup>で壊疽壊死潰瘍部分を完全に覆い、術野には完全に及ばないようにする。ドレーピングは下肢の下に2枚の防水シートを敷き、その上は術者が動けるよう広範囲な清潔野を作るようにドレープを敷く。

\*コツ1：消毒前に壊疽壊死潰瘍部分を滅菌フィルムで完全に包み、清潔野でさらにストッキネット<sup>®</sup>で覆うことで、その箇所には手術中に一切触れることはない。下腿切断に集中する。

##### 2) デザイン・駆血

油性マジックで膝蓋骨中点から下腿中央付近まで点線で結び、それを基準線とする。膝蓋骨下縁から8~12cmで皮膚切開線、さらにその1横指近位で筋肉離断線、そのさらに1横指近位で骨離断線を設定する。次に下腿側面で皮膚切開のポイントから上縁-下縁で3等分し、上縁から1/3の点、1/3の点から下縁までfish mouth状にかつ後方の皮弁を長く取るように皮弁をデザインする(図1)。反対側面も同様にデザインし、油性マジックのラインをつなげ完成させる。



下腿は後方の軟部組織の血流がより良好で、皮弁の組織間は極力剥離しない。

図1



駆血は収縮期圧×2.5～3で設定し、エスマルヒを足尖から膝までしっかり巻き、駆血オンにしてもらう。

\*コツ2：設定した皮弁は後方長皮弁(Burgess法)である。

下腿は後方の方が筋体量も多く、血流が良い。循環障害(虚血肢)に起因した壊疽壊死潰瘍の下腿切断の場合は特に適している。切断端の縫合線は前方になり直接装具にあたることはない。また、筋体が脛骨・腓骨切断端のクッションにもなる。

\*コツ3：末梢血管障害がある場合、駆血帯使用下の切断は禁忌と言われているが、下肢動脈の著明な石灰化や抗血小板薬を休薬できず、出血で速やかな手術が難しいと判断した場合は適度の加圧下に下腿切断を施行する。その方が術後心肺合併症はより少ないと考える。

私は、ターニケット駆血は収縮期圧×2.5～3、20分以内のみと限定している。20分以内に下腿を離断し、50ml以下の術中出血量を目標としている。

★サプリメント：文献的にも、「血行障害・重症虚血肢では、原則的・基本的にターニケットは使用しない。(禁忌である)<sup>9,11)</sup>」

その理由として、①末梢血流の保護。②出血による血流を把握するため。③過度の加圧で血管・皮膚・皮下組織・筋肉障害、側副路にも悪影響を及ぼす。などが挙げられる。

作者も実際、下腿切断初期8例は駆血帯を使用せずに行い、術後心肺合併症2例を経験した。その反省から、以降は駆血下に行い心肺合併症は経験していない。無論、ICU、循環器科ドクター、病棟看護師たちのおかげもある。それ以降は合併症として経験したのは皮膚壊死のみで、数例くらいである。

### 3) 下腿離断

はじめに10番メスで下腿全面は脛骨・腓骨骨膜上まで、後面は筋膜上まで皮膚切開する。

次に脛骨・腓骨骨膜を切開し、骨膜剥離子で骨切り予定部位からさらに1横指だけ超えて剥離する。脛骨・腓骨前面を剥離し、次に内外両下腿側面に筋膜上から筋体、さらに脛骨・腓骨側後面に至るまで切開を加える。そして、骨膜

剥離子で脛骨・腓骨側後面も予定骨切りラインからさらに1横指だけ超えて剥離する。脛骨・腓骨の剥離が十分になされたのちに下腿後面を筋膜上から筋体へとさらに切開を加える。その際、確認できた動静脈、神経を適宜2-0絹糸で二重結紮を行う。

骨切りはボーンソーを用いて、脛骨から行う。次に腓骨は脛骨より約1cm近位で離断せしめる。

さらに筋面に存在する動静脈、神経を2-0絹糸で二重結紮を行う。

後面の筋体を追加切開し、下腿を完全に離断する。

脛骨・腓骨断面の処理は、ボーンソーで荒く、そしてリュエルで角を削り、骨やすりで丸みをつける。ここで一旦、ターニケット駆血をオフにする。

\*コツ4：結紮処理すべき動静脈・神経群は決まっていて、前脛骨動静脈、腓骨神経、後脛骨動静脈、腓骨動静脈、脛骨神経、大小伏在静脈である。ともに2-0絹糸で2重結紮を行い、血管が硬い場合は通刺結紮も行う。神経は神経腫予防のため、十分に遠位に引き出したのちにメスで切離する。

\*コツ5：骨膜剥離は最小限にとどめ、骨切断端は可能な限り角を取り滑らかにする。

### 4) 断端形成

十分に止血、洗浄したのちに、拮抗筋同士を覆う。3-0バイクリルを用いた巾着縫合で脛骨・腓骨を覆い、その前に腓骨-脛骨の層に、内外側に最も太い持続陰圧ドレーンをそれぞれ1本設置する。次に下腿後面の筋膜弁を下腿前面の筋膜に3-0バイクリルで固定縫合する。

皮下縫合も3-0バイクリルでまずラフに行い、細かくは4-0PDSで行う。

表皮縫合は5-0ナイロン糸を用いた下腿前面から後面へ向かってhalf buried sutureで行う(図2)。

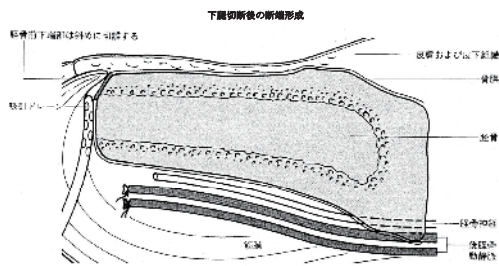


図2

- \*コツ6：洗浄時は大きな膿盆を切断端に置き、出血などで術野が汚れることを防ぐ。  
また、断端形成の際は、駆血時に用いたエスマルヒを巻き直し、切断端の下に置き術者・助手が操作しやすい高さを作る。
- \*コツ7：拮抗筋同士を縫合する筋形成術を行う。筋肉を骨へ固定する筋固定術は緊張がより加わり、虚血肢では適していない。
- \*コツ8：持続陰圧ドレーン留置は必ず、かつ脛骨・腓骨のレイヤーに留置する。  
骨髄からの出血・血腫が化膿・瘻孔形成の原因になるからである。
- \*コツ9：筋・筋膜弁・皮膚の操作に鑷子を用いない。軟部組織の愛護的操作を心がける<sup>1)</sup>ことで、皮弁壊死の予防につながる。また私は断端縫合部位のdog-ear修正は行わない。切開線のdog-earは数週間では腫脹の軽減とともに目立ちにくくなり、長期においては弾力包帯を巻いた断端管理で丸みを帯びてさらに目立ちにくくなるからである。つまり、不必要な皮弁への外科的侵襲は行わない。

5) ドレッシング

皮膚切開線にゲンタシンとプロスタンディンを混合した軟膏をたっぷり塗布し、次に生食を少し浸したガーゼ、その上に乾いたガーゼを集めに重ね、伸縮包帯で軽度圧迫して巻く。その上にエラテックステープ約25cm、5枚ほどで圧迫固定する。その上から弾性包帯で巻いて、手術は終了となる。

- \*コツ10：ゲンタシンとプロスタンディン軟膏、混合の割合は1：1、両方の役割を期待している。術直後は特に多めに塗布し、術後も使用するのまずは合計100gをオーダーしている。

代表症例

59歳 男性。基礎疾患として、24年前より糖尿病でインスリンを自己皮下注射している。8年前より慢性腎不全から、現在は血液透析中である。

同時期に脳梗塞から左不全片麻痺となり、2年前に左母趾切断を他院で施行された。

現病歴は、2か月前より左足底部中央に胼胝性潰瘍が出現し、それが徐々に潰瘍部位が黒色壊死となり、排膿を認めた。11月初旬より当科入院加療開始となった(図3)。



図3

血流評価として、CTアンギオとSPPが施行され、それぞれ、左下腿三分枝の血流はあまり描出されず、下腿1/2で46、足背で35、足底で46という結果であった。

詳細には血管造影で腹部大動脈から大腿動脈分岐部での閉塞と下肢動脈への乏しい血流が判明した(図4)。

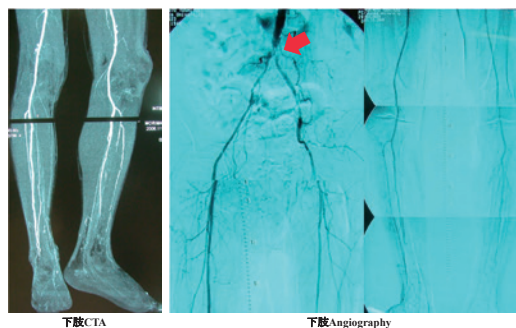


図4

12月初旬に心臓血管外科にて、左腋窩-両大腿動脈 Bypassが施行され、血流再開が確実に確認されたところで同時に左下腿切断術：後方長皮弁法(Burgess法)が施行された(図5)。



図5

術後経過良好で、約1か月後のCTアンギオ結果ではBypassの開存が確認できかつ、施行したABI結果では下肢血流の顕著な改善を認めた(図6)。

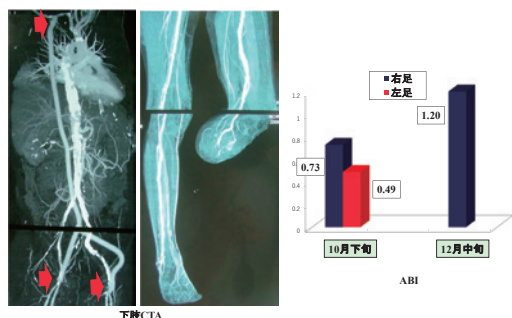


図6

術後1週間目で車いす移動を患者に励行し、その後は自己での切断端に弾性包帯を巻く soft dressing法を促し、かつ歩行リハビリも開始した。術後1.5か月でギプスソケットを用いた訓練用義足で歩行でき、術後3か月目には仮義足で歩行可能となり、術後6か月目にはシリコンライナーを用いたTSB (全面接触式) 下腿義足で外来通院となり、日常生活歩行も可能となった(図7)。



図7

## まとめ

循環障害から重症下肢虚血や壊死性筋膜炎などに陥った患者に対しては、集学的チーム医療を実践した下肢救済が目標である。しかし、血行再建や補助療法を駆使しても救肢が難しい場合は生命予後の改善と最大限の運動機能の再獲得を目指した次の段階のチーム医療に移行しなければならない。下腿切断は血行再建が奏功しなかった重症下肢虚血に対する有効な治療法の一つであると認識している。下腿切断手術に際しては、患者ごとの能力に応じた移動手段、生活などゴール設定を予測した上で臨むことにしている。術前は麻酔科や腎臓内科との連携、術中は軟部組織への愛護的操作を心がけ、手術時間の短縮と良好な創治癒を目指している。術後は義肢装具作成とリハビリなどさらに包括的なチーム医療が必要となってくる。

本編では手術について主に言及しているが、私は本来、「日常における患者の管理・指導が最も重要で、手術はその一端を担うものである。」と考えており、下腿切断した患者は可能な限りの長期フォローアップを肝に銘じている。  
\*サー・ハロルド・ギリース：ニュージーランド出身、英国の耳鼻咽喉科医であり、現代の形成外科の父。

そのギリース十戒の1つに「手術は人にさせても処置は自らが行うこと。」とある。「手術も大事であるが、患者さんを観ていくことも更に重要である」ことを如実に表している。

## 文 献

- 1) 三木勇治：閉塞性動脈硬化症の診断と治療 治療  
下肢切断術. 診断と治療 97(12):2471-2475,2009.
- 2) 井上芳徳：末梢動脈疾患に対する外科的治療とその  
適応, 限界 総説4 Part2 循環系の下腿潰瘍の治療  
療 その1. Visual Dermatology 9(9):938-941,2010.
- 3) Leena R, Raimo I, Tero V, et al.:Quality of life three  
years after major lower extremity amputation due  
to peripheral arterial disease. Aging Clin Exp Res.  
22(5-6):395-405,2009.
- 4) 大利昌宏, 他：当科における過去10年間の閉塞性  
動脈硬化症(ASO)による下肢切断例の予後調査.  
山形県病医誌 40(1):17-21,2006.
- 5) 荒川仁, 他：虚血性壊死による下肢切断症例の検討.  
中部整災誌 52(3):653-654,2009.
- 6) 竜江哲培, 他：両下肢切断症者の機能および生命  
予後. JOURNAL OF CLINICAL REHEBILITA-  
TION 14(2):162-164,2005.
- 7) 松島真司, 他：下肢切断症例における生命予後の検  
討. 中部整災誌 54(5):893-896,2011.
- 8) Noam R, Roy G, Amir H, et al.: Mortality and  
Reoperations following Lower Limb Amputation.  
IMAJ 16(2):83-87,2014.
- 9) 陳隆明：(5)下肢切断術後のリハビリテーションと義  
足処方の実際 PADの侵襲的療法. 臨床透析 26(7):  
970-982,2010.
- 10) Zameer A, Wong K L, Aziz N, et al.: Predictive  
factors for lower extremity amputations in diabetic  
foot infections. Diabetic foot & Ankle. 2011,2:7463-  
DOI:10.3402
- 11) 松崎恭一：重症虚血肢切断端の皮膚縫合と疼痛管理  
私の手術と合併症回避のコツ. 形成外科 52(11):1333-  
1341,2009.



## 腎移植後9年の移植尿管結石に対してf-TULを施行した1例

景岳会 南大阪病院 泌尿器科

壁井和也, 豊川起弘, 鎌田良子, 竹垣嘉訓

大阪市立大学大学院 泌尿器病態学

香東昌宏, 岩井友明, 内田潤次

石切生喜病院 泌尿器科

鶴島宏祐

## Transurethral lithotripsy for renal transplant lithiasis 9 years after kidney transplantation : A case report

Kazuya Kabei, Yukihiro Toyokawa, Yoshiko Kamada, Yoshinori Takegaki

Department of Urology, Minami Osaka Hospital

Akihiro Kosoku, Tomoaki Iwai, Junji Uchida

Department of Urology, Osaka City University Graduate School of Medicine

Kosuke Tsurushima

Department of Urology, Ishikiriseiki Hospital

Post-kidney transplant lithiasis is rare but often associated with worsening renal function. We report a case of transurethral lithotripsy treated with a flexible ureteroscopy (f-TUL) for transplant lithiasis after kidney transplantation. The case was a 65-year-old female. The main complaint was fever and deterioration of renal function. She received a kidney transplant abroad in 2012 and went to the transplant outpatient department of Osaka City University Hospital. She had previously had an asymptomatic 6 mm kidney stone. In 2020, she visited a former doctor with fever and malaise, and abdominal CT examination revealed hydronephrosis of the transplanted kidney and a 10 mm lithiasis. Although the deterioration of renal function and urinary tract infection improved, the stone remained. In 2021, she was referred to our hospital and was admitted for lithotripsy. Since the flexible ureteroscopy could be inserted smoothly from the transplanted ureteral ostium at the top of the bladder, the stone could be crushed. Blood sampling on the next day showed no increase in CRP or deterioration of renal function, and the patient was discharged from the hospital on the 5th day after the operation.

**Key words** : renal transplant lithiasis, transurethral lithotripsy

要 約

腎移植後尿管結石は腎移植後の合併症としては稀であるがしばしば重大な合併症や腎機能の悪化を伴う。今回、腎移植後の移植尿管結石に対して軟性尿管鏡を使用して治療した経尿道的尿路碎石術 (f-TUL) の1例を経験したので報告する。症例は65歳女性。主訴は発熱・腎機能悪化。2012年に海外で腎移植された患者で、大阪市立大学医学部附属病院で移植外来通院中であった。もともと無症状の6mm大の腎結石があったが経過観察されていた。2020年X月に発熱と倦怠感を主訴に前医を受診され、腹部CT検査で移植腎の水腎症および10mmの尿管結石を認めた。腎機能悪化および尿路感染症は改善するも、結石が残存しており2021年Y月当院泌尿器科を紹介受診され結石治療目的に入院。膀胱頂部にある移植尿管口からスムーズに軟性尿管鏡が挿入可能であったため結石を碎石できた。術翌日の採血はCRP上昇や腎機能の悪化もなく術後5日目に経過良好で退院となった。

Key words : 移植尿管結石 TUL

はじめに

腎移植後尿管結石は腎移植後の合併症としては稀であるが、通常の尿路結石症のような自覚症状がないことが多く、結石性腎盂腎炎を併発するとしばしば重大な合併症へと発展する<sup>1)</sup>。今回、腎移植後の移植尿管結石に対して経尿道的尿路碎石術 (f-TUL) を施行した1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：65歳女性  
 主訴：発熱・腎機能悪化  
 既往歴：高血圧症、2012年に海外で腎移植を施行。  
 家族歴：特記事項なし  
 現病歴：2012年に海外で腎移植され、大阪市立大学医学部附属病院移植外来に通院中であった。移植後はタクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、メチルプレドニゾロンの免疫抑制療法中であり、もともと無症状の6mm大の移植腎結石があったが経過観察されていた。2020年X月に発熱と倦怠感を主訴に前医を受診され、腹部CT検査で移植腎の水腎症および10mmの尿管結石を認めた。腎機能悪化および尿路感染症は保存的治療で改善するも、結石が残存しており当院泌尿器科を2021年Y月に紹介受診され尿管結石碎石術目的に入院。  
 内服薬：タクロリムス 4mg ミコフェノール酸モフェチル 1000mg メチルプレドニゾロン 4mg アジルサルタン 40mg ボノブラザン 10mg アト

ルバスタチン 10mg ミグリトール錠 150mg トレラグリプチン 100mg/W

表 1. 入院時検査所見

WBC	4200 / $\mu$ l	Na	144 mEq/l	LDH	194 IU/l
RBC	433 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	K	3.9 mEq/l	CK	61 IU/l
Ht	35.3%	Cl	110 mEq/L	T-Bil	0.6 mg/dl
Hb	10.5 g/dl	Ca	9.2 mg/dl	CRP	0.08 mg/dL
Plt	23.4 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	TP	6.5 mg/dl	BS	117 mg/dl
PT-INR	0.86	Alb	3.8 mg/dl	尿PH	5.5
D-dimer	3.4 $\mu$ g/ml	AST	17 IU/l	尿潜血	(3+)
BUN	20.3 mg/dl	ALT	13 IU/l	尿蛋白	(+/-)
Cr	0.90 mg/dl	$\gamma$ -GTP	18 IU/l	尿RBC	99</HPF
eGFR	48.6 mL/分	ALP	70 IU/l	尿WBC	1-4/HPF

検査所見：WBC 4200/  $\mu$  L, Cr 0.90mg / dL, eGFR 48.6mL / 分, CRP 0.08mg / dL, 尿 PH5.5, 尿潜血 3+, 尿蛋白 +/-, 尿RBC 99 < / HPF 尿 WBC 1 - 4/HPF (Table)。腎移植後のCr値は0.7~0.8mg/dLで経過していたが前医受診時はCr値 2.22mg/dLに上昇。当院受診時には腎機能および炎症所見は正常値に改善していた。CT：移植尿管内に10mmの結石と移植腎の水腎症 grade2 を認めた(図1)。上記所見から、

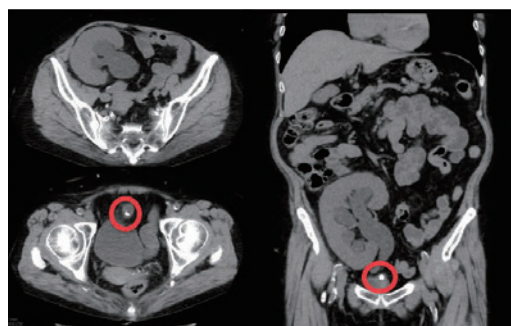


図1. 腹部単純CTでは移植尿管に10mm結石 (丸印)と水腎症を認める。

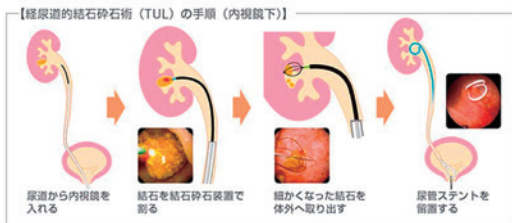


図2. 経尿道的結石碎石術の手順 (ボストン・サイエンティフィック株式会社ホームページより引用)

移植腎機能の保持と低侵襲性の観点から経尿道的尿路碎石術(TUL)の方針とした。

治療経過：2021年Y月，全身麻酔下で経尿道的尿路碎石術を施行。通常のTULの手術手順は(図2)に示す通りであるが，患者は移植手術時に移植尿管を膀胱頂部に吻合している尿管口的位置が通常と全く異なる。まず膀胱内を観察して移植尿管口を膀胱頂部に認め，0.035inch ラジフォカスガイドワイヤーを挿入した。尿管に屈曲を認めたが尿管カテーテルを挿入することで屈曲は改善し水腎症は解除された。次に硬性尿管鏡で移植尿管を観察し逆行性腎盂尿管造影(RP: Retrograde pyelography)を行い，結石の位置および移植尿管に狭窄や屈曲がないことを確認したがこの操作で尿管結石は移植腎の腎盂内へとpush upされた(図3)。硬性尿管鏡では膀胱頂部の尿管口から腎盂内に到達するのが困難であるため尿管アクセスシース(外径13Fr)を挿入し，シングルユース型軟性腎盂尿管鏡(WiScope<sup>®</sup>)で腎盂内を観察。腎盂内の下腎杯にある結石を同定できたため，ホルミウム・ヤグレーザーシステム(ODYSSEY30)を用いて破碎した(図4)。バスケット鉗子(Flex-

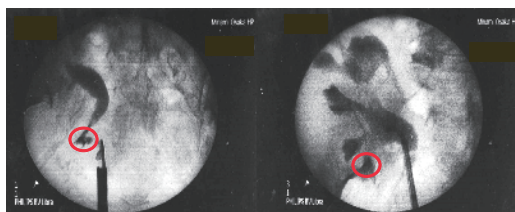


図3. 逆行性腎盂造影で移植尿管結石の位置を同定した(左)。尿管結石は下腎杯にpush upされアクセスシースを留置した(右)。

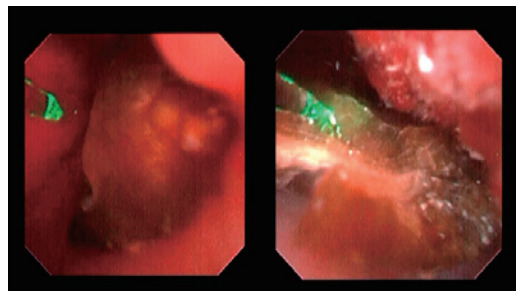


図4. 経尿道的結石碎石術にてホルミウムヤグレーザーで碎石している術中画像

Catch NT<sup>®</sup>)で破砕片を可能な限り回収し，尿管鏡で腎盂内を観察して残石がないことを確認し，透視画面上でも結石陰影がなかったため尿管ステント(6Fr, 14cm)を留置して手術を終了した。手術時間は1時間12分であった。術翌日の採血検査はCr 0.64mg/dL, eGFR 70.5mL/分, CRP 0.09mg/dLで腎機能の悪化などは認めず発熱もなし。その後も順調に経過し，術後5日目に退院した。尿管ステントは術後3週間の外来受診時に抜去した。結石分析の結果はシュウ酸カルシウム98%以上であった。以後外来で経過観察しているが，明らかな腎結石の再発や水腎症は認めていない。

## 考 察

腎移植後の移植腎に尿管結石が発症する頻度は，報告によって差があるが0.17～1.8%とされている。移植時の神経切除のため疝痛発作などの症状を認めないこともあり，肉眼的血尿，尿量減少(無尿)，クレアチニン値の上昇，尿路感染症による発熱などを症候として認める。移植腎尿管結石の原因はドナー腎からの持ち込み，二次性副甲状腺機能亢進症あるいはステロイドによる高カルシウム尿や高リン酸尿，免疫抑制剤(cyclosporineやMZ)による高尿酸尿，尿路感染症時の尿のアルカリ化，拒絶反応時の尿量減少などが挙げられるが，本症例はドナー腎からの持ち込みと考えられた。移植腎尿管結石の治療法は結石の大きさに応じて①経皮的尿路結石破碎術(PNL)，②経尿道的尿路結石破碎術(f-TUL)，③体外衝撃波結石破碎術(ESWL)，④切石術が挙げられる<sup>2,3)</sup>。15mm以上の比較的



大きな結石に対してはPNLが第一選択となる。PNLの利点は経皮的な手技であるため結石に対してのアプローチが比較的容易であることと、一期的に大きな結石をすべて破砕摘出できる可能性があることである。また細径腎盂鏡を用いた mini-PNLという術式は合併症を最小限に留められることから移植腎尿管結石に対して有効な治療法であるという報告もある<sup>3,4)</sup>。本症例で報告したf-TULは他の術式と比較して低侵襲手術であり、4mm以上15mm以下の結石であれば最初に試みるべき手術であると考えられる。しかし、移植手術で作成した移植尿管口は膀胱頂部から前壁よりも位置することが多く、尿管の走行も通常と異なり易可動性があるため到達には技術を要するとされる<sup>4)</sup>。本症例は頂部近くに尿管口があり簡便に尿管口が同定できたため、ガイドワイヤーおよびアクセスシースを容易に移植尿管に挿入できたことがf-TULの手術成功へとつながったと考える。術前に膀胱鏡で移植尿管口の位置確認をしておき、経尿道的なアプローチが可能かどうかを判断することが肝要である。また、尿管鏡を挿入できない場合は術中にPNLに切り替える必要があり、術前からPNLの準備をしておくことも重要である<sup>5)</sup>。10mm以下の結石であればESWLは移植腎尿管結石にも有効だが、腸骨と重なるため焦点を合わせるのが困難で有効性が低いとされ本症例でも腹部KUBで結石の同定は困難と考えられた。また、治療後の破砕片による尿路閉塞も問題となり移植後の経尿道的な手技は先述の通り技術的に困難である。切石術は免疫抑制剤使用による治療遅延や移植後の癒着の問題点から避けるのが望ましく、一部の珊瑚状結石を除いてほとんど施行されていない。

本症例では、手術の確実性と低侵襲性を考慮してf-TULを選択した。近年は泌尿器科結石手術領域において、尿管損傷のリスクが少ない細径アクセスシースや細径の軟性腎盂尿管鏡の手術デバイスも開発されている。今回われわれが手術で用いたシングルユース型軟性腎盂尿管鏡(WiScope<sup>®</sup>)は先端が細径かつ本体重量も185gと軽量であるため、手術時間の短縮および術後腎盂腎炎リスク減少に寄与したと考えられる。

## 結 語

今回、われわれは当院で腎移植後の移植尿管結石に対してf-TULを施行した1例を報告した。

## 文 献

- 1) Martin G, Sundaram CP, Sharfuddin A, et al. : Asymptomatic urolithiasis in living donor transplant kidneys: initial results. *Urology* 70(1):2-5, discussion, 5-6, 2007.
- 2) Mamarelis G, Vernadakis S, Moris D, et al. : Lithiasis of the renal allograft, a rare urological complication following renal transplantation: a single-center experience of 2,045 renal transplantations. *Transplant Proc* 46(9):3203-3205, 2014.
- 3) Stravodimos KG, Adamis S, Tyritzis S, et al. : Renal transplant lithiasis: analysis of our series and review of the literature. *J Endourol* 26(1):38-44, 2012.
- 4) Ji ZG, Tian Y, Chen YQ, et al. : A retrospective study of minipercutaneous laser lithotripsy for treatment of allograft kidney lithiasis obstruction. *Transplant Proc* 45(9):3298-3301, 2013.
- 5) 種田建史, 金光俊行, 小出卓生, 他 : 移植腎結石に対してPNLを施行した1例. *泌尿紀要* 62(12):669, 2016.

多嚢胞性卵巣形態(PCOM)併存の, 膵酵素上昇が軽度の  
コクサッキーウイルス A5 型関連劇症 1 型糖尿病  
- PCOM も併存した, 膵酵素上昇が軽度の FT1DM -

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,  
増本晃治, 澤 絢, 濱崎健司, 久米田靖郎

Mild elevation of pancreatic enzymes  
in Coxsackievirus A5 related fulminant type 1 diabetes mellitus,  
with coexisting polycystic ovarian morphology

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

The patient was a 25-year-old female. 2 weeks before, she had a fever and a runny nose. A week later, she started to feel nausea and thirst. On the day before the administration, her examination at the nearby clinic revealed postprandial plasma glucose (PPG) 450 mg/dL, HbA1c 6.5 %, so she was introduced to our hospital. PPG 462 mg/dL, serum C-peptide (CPR) 0.15 ng/mL, HbA1c 6.5 %, serious ketonuria, and metabolic acidosis were found, which meant that she had diabetic ketoacidosis. Her 2 hours post-prandial CPR was 0.43 ng/mL and urinary C-peptide was 4.4  $\mu$ g/day. Therefore, we diagnosed her with fulminant type 1 diabetes mellitus (FT1DM). High elevation of pancreatic enzymes is usually seen in FT1DM, but in this case, it wasn't. From the elevation of antibody titer, Coxsackievirus A5 was considered to be associated. Additionally, polycystic ovarian morphology (PCOM) was found from her pelvic MRI. We considered the mechanism of mild elevation of pancreatic enzymes, and also considered the relation between PCOM and FT1DM. For further investigation, more information and research are needed.

**Key words** : fulminant type 1 diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, pancreatic enzymes, Coxsackievirus, polycystic ovary syndrome

要 約

症例は25歳女性。入院2週間前に37.5℃の発熱と鼻汁を認め、1週間前より嘔気と口渇が出現した。前日に嘔気が悪化し近医受診すると血糖値450 mg/dL, HbA1c 6.5%で精査目的に当院に紹介となった。糖尿病の既往はなかった。来院時、糖尿病性ケトアシドーシスの状態で、食後2時間CPRは0.43 ng/mL, 尿中CPR 4.4  $\mu$ g/dayであり劇症1型糖尿病(fulminant type 1 diabetes mellitus: FT1DM)と診断した。FT1DMでは著明な膵酵素上昇を認めることが多いが、本症例では軽度であった。コクサッキーウイルスA5型の抗体価の上昇を認めた。また骨盤部単純MRIで、多嚢胞性卵巣形態を認めた。膵酵素上昇が軽度にとどまったFT1DM, また多嚢胞性卵巣形態を合併したFT1DM, それぞれについて考察した。

**Key words** : 劇症1型糖尿病, 糖尿病性ケトアシドーシス, 膵酵素(糖尿病学用語集には記載なし), コクサッキーウイルス(糖尿病学用語集には記載なし), 多嚢胞性卵巣症候群

## 緒 言

日本では、およそ5000～7000人の患者が劇症1型糖尿病(fulminant type 1 diabetes mellitus : FT1DM)で、ケトーシス発症後の急性発症1型糖尿病患者全体の19.4%、インスリン治療を受けている人の0.61%であると言われている<sup>1)</sup>。FT1DMは、数日～2週間程度以内に急激に膵β細胞が破壊され、内因性インスリン分泌が枯渇し、急激なケトーシス、ケトアシドーシスに至る1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus : T1DM)のサブタイプで、2000年に提唱された疾患である<sup>2)</sup>。先行症状として発熱、上気道炎症状、胃腸症状などを認める。通常T1DMで陽性となる糖尿病関連自己抗体は陰性であり、また急激な発症のため、著明な高血糖を認めてもHbA1cは正常または軽度上昇のみにとどまるという特徴がある<sup>3)</sup>。本症になりやすいHLA遺伝子型も報告されている<sup>3)</sup>。診断基準の参考所見<sup>4)</sup>にもあるように、約98%の症例で発症時に血中膵外分泌酵素の上昇を認めるが、膵外分泌酵素の上昇を認めなかった症例や、エラスターゼ1のみ上昇したような症例も存在する<sup>5)</sup>。

多嚢胞性卵巣症候群(polycystic ovary syndrome : PCOS)は、生殖年齢女性の3～5%に認める罹患率が比較的高い疾患で、アンドロゲン過剰による月経異常、不妊症、多毛、肥満などの臨床症状に加え、画像にて両側卵巣に多数の小卵胞を認める、未だ原因不明の疾患である<sup>6)</sup>。明らかな臨床症状はないが、画像所見のみ認めるものは多嚢胞性卵巣形態(polycystic ovarian morphology : PCOM)という<sup>7)</sup>。2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus : T2DM)患者やT1DM患者でPCOS・PCOMの有病率が高くなることという報告がある<sup>8)</sup>。原因としてT2DMではインスリン抵抗性がアンドロゲン過剰へつながることが報告されている<sup>9)</sup>が、T1DMとPCOS・PCOMの関連性については明らかでない点が多い。FT1DMにPCOS・PCOMを認

めたという報告は、ほとんどない。

今回、膵酵素上昇が軽度であったコクサッキーウイルスA5型関連のFT1DMで、また同時にPCOMの併存したFT1DMを経験し報告する。

## 症 例

患者 : 25歳, 女性

主訴 : 嘔気, 口渇

現病歴 : 2週間前に37.5℃の発熱と鼻汁を認めた。1週間前より嘔気が出現し、食事が摂れなくなつた。口渇も強く、4 L/dayの飲水をしていた。入院前日には嘔気が悪化し、近医受診すると、血糖値450 mg/dL、HbA1c 6.5%であり、精査目的に当院に紹介、入院となった。

既往歴 : 糖尿病や妊娠糖尿病の既往なし

家族歴 : 特記事項なし

妊娠歴 : あり(2回経妊2回経産, 月経周期正常, 不妊症なし)

入院時現症 :

身長155cm, 体重48 kg, BMI 20 kg/m<sup>2</sup>, 意識JCS 1-1, 血圧129/70 mmHg, 脈拍99/分 整, 呼吸数24/分, 体温36.9℃。眼瞼結膜:貧血なし, 眼球結膜:黄染なし, 胸部:肺音に異常はない。心音に異常はない。腹部:平坦, 軟で, 肝・腎・脾は触知しない。四肢:浮腫なし。

入院時検査所見(表1) :

尿中ケトン体は4+で強陽性であり、動脈血液ガス分析ではpH 7.166でAG 22 mmol/Lの代謝性アシドーシスを認めた。アセト酢酸は2880 μmol/L, ヒドロキシ酪酸は10783 μmol/Lで著明に上昇していた。血糖値は462 mg/dLと高値だが、HbA1c 6.5%と軽度上昇しているのみで、血清Cペプチド(CPR)は0.15 ng/mLと低下していた。抗GAD抗体, 抗IA-2抗体は陰性であった。HLA遺伝子型はHLAクラスIハプロタイプがA\*24, A\*33, B\*44, B\*52であり、HLAクラスIIハプロタイプがDRB1\*13:02-DQB1\*06:04, DRB1\*15:02-DQB1\*06:01であった。

表 1. 入院時検査所見

尿検査		糖尿病関連検査	
蛋白	(1+)	Glu	462 mg/dL
潜血	(3+) (生理中)	HbA1c	6.5 %
糖	(4+)	総ケトン体	13663 $\mu$ mol/L
ケトン体	(4+)	AcAc	2880 $\mu$ mol/L
		3-OHBA	10783 $\mu$ mol/L
		S-CPR	0.15 ng/mL
		食後 2hCPR	0.43 ng/mL
		U-CPR	4.4 $\mu$ g/day
		IRI	2.3 $\mu$ U/mL
		抗 GAD 抗体	陰性
		抗 IA-2 抗体	陰性
		<b>HLA 遺伝子型</b>	
		HLA クラス I ハプロタイプ A*24, A*33, B*44, B*52	
		HLA クラス II ハプロタイプ DRB1*13:02-DQB1*06:04, DRB1*15:02-DQB1*06:01	
<b>血液ガス</b>		<b>ホルモン検査</b>	
pH	7.166	LH	5.36 mIU/mL
pCO <sub>2</sub>	11.7 mmHg	FSH	6.16 mIU/mL
pO <sub>2</sub>	125.5 mmHg	PRL	5.7 ng/mL
HCO <sub>3</sub>	4.1 mmol/L	progesterone	0.14 ng/mL
BE	-21.7	11-OHCS	11.3 $\mu$ g/dL
SpO <sub>2</sub>	97.7 %	cortisol	9.56 $\mu$ g/dL
Anion gap	22 mEq/L	DHEA-S	368 $\mu$ g/dL
		estradiol	34 pg/dL
		testosterone	0.32 ng/dL
		free testosterone	0.9 pg/dL
<b>血算</b>		<b>ウイルス抗体価検査</b>	
WBC	20600 / $\mu$ L	Coxsackievirus A4	4 倍
RBC	509 $\times 10^3$ / $\mu$ L	Coxsackievirus A5	16 倍
Hb	14.2 g/dL	Coxsackievirus A6	<4 倍
Ht	42 %	Coxsackievirus B1	<4 倍
Plt	34.9 $\times 10^3$ / $\mu$ L	HSV IgM	0.27(-)
		HSV IgG	<2.0(-)
		CMV IgM	0.19(-)
		CMV IgG	<2.0(-)
		VZV IgM	0.30(-)
		VZV IgG	5.7(+)
		EBV IgM	0.0(-)
		EBV IgG	3.8(+)
		EBNA IgG	2.6(+)
<b>生化学</b>			
TP	8.3 g/dL		
Alb	5.1 g/dL		
BUN	16.4 mg/dL		
Cr	0.72 mg/dL		
Tbil	0.4 mg/dL		
AST	40 IU/L		
ALT	55 IU/L		
CPK	74 IU/L		
LDH	192 IU/L		
AMY	49 IU/L		
LIP	25 IU/L		
Elastase1	444 ng/dL		
Na	127 mEq/L		
K	5.3 mEq/L		
Cl	101 mEq/L		
Ca	8.9 mg/dL		
TCho	147 mg/dL		
TG	92 mg/dL		
HDL-C	52 mg/dL		
LDL-C	79 mg/dL		
CRP	0.36 mg/dL		
TSH	0.442 $\mu$ U/mL		
FT4	1.37 ng/dL		
FT3	1.94 pg/mL		
抗 TPO 抗体	9 未満 IU/mL		
抗 Tg 抗体	10 未満 IU/mL		

脂質代謝異常や甲状腺機能異常は認めなかった。肝酵素はAST 40 IU/L, ALT 55 IU/LでALTのみが軽度上昇していた。膵酵素については、アミラーゼは49 IU/L（正常範囲：30-120 IU/L）と正常範囲で、エラスターゼ1は444 ng/dL（正常範囲： $\leq$  300 ng/dL）と軽度上昇を認めた。LH, FSHなどの下垂体ホルモンや、アンドロゲンなどの性腺ホルモンの異常値は認めなかった。HSV, CMV, VZV, EBV, コクサッキーウイルス A4, A5, A6, B1 型の抗体価を測定し

た。HSV, CMV, VZV, EBV, コクサッキーウイルス A6, B1 型に関しては、今回の感染を疑うような抗体価の上昇を認めなかった。コクサッキーウイルス A4, A5 型は抗体価の上昇を認めたため経過を追った。

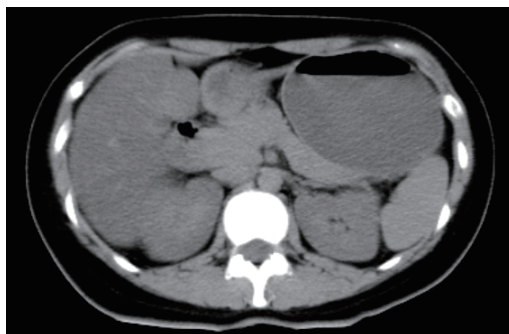


図 1. 腹骨盤部単純CT：膵腫大は認めない。

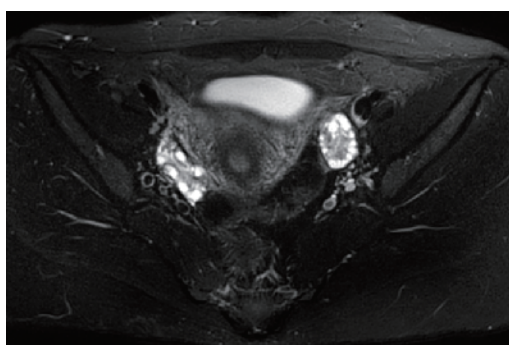


図 2. 骨盤部単純MRI：両側の卵巣に多嚢胞性卵巣形態を認める。

入院後経過：

2 週間以内に糖尿病性ケトアシドーシスに至っており、血糖値 462 mg/dL, 血清 CPR 0.15 ng/mL, HbA1c 6.5 %, 食後 2 時間 CPR 0.43 ng/mL, 尿中 CPR 4.4  $\mu$ g/dayで内因性インスリン分泌能の枯渇を認めたためFT1DMと診断した。糖尿病性ケトアシドーシスは、インスリンの持続静注で軽快し、インスリングリジンとインスリングルラルギンU 300による強化インスリン療法に切り替えた。肝酵素は、入院時AST 40 IU/L, ALT 55 IU/LとALTのみ軽度上昇していた。第3病日には、AST 69 IU/L, ALT 80 IU/LとAST・ALTが共に軽度上昇した。その後一旦低下傾向となるも、第15病日に

一過性のAST・ALTの軽度上昇を認め、以後正常化した。膵酵素の推移を図3に示す。

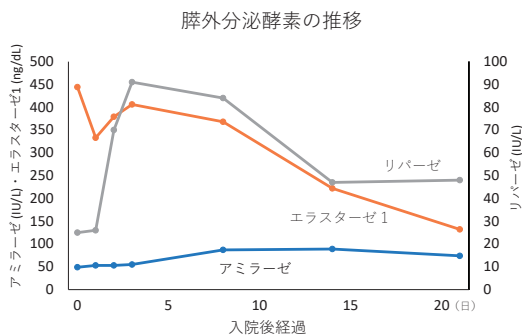


図3. 膵酵素の推移

膵酵素は、入院時アミラーゼは49 IU/L (正常範囲：30-120 IU/L) と正常範囲であり、その後も上昇することなく経過した。エラスターゼ1は入院時444 ng/dL (正常範囲：≤300 ng/dL) と高値で、第9病日まで高値のまま推移した。リパーゼは入院時25 U/L (正常範囲：11-53 U/L) と正常範囲であったが、第3病日に遅れて上昇し70 U/Lとなった。エラスターゼ1とリパーゼ共に、第15病日には正常化した。抗GAD抗体や抗IA-2抗体は陰性であった。HLA遺伝子型はHLAクラスIハプロタイプがA\*24, A\*33, B\*44, B\*52であり、HLAクラスIIハプロタイプがDRB1\*13:02-DQB1\*06:04, DRB1\*15:02-DQB1\*06:01でFT1DM診断基準の参考所見に示されている遺伝子型に一致しなかった。発症時の腹骨盤部単純CTでは膵腫大は認めず、脂肪肝と右卵巣腫大を認めた。卵巣腫大に関しては、卵巣嚢腫を鑑別に挙げ骨盤部単純MRIを撮影したところ、PCOMを認めた。そのため、下垂体ホルモンや性腺ホルモンを測定したところ、すべて正常で、アンドロゲンの上昇も認めなかった。FT1DMの原因検索のためHSV, CMV, VZV, EBV, コクサッキーウイルスA4, A5, A6, B1型のウイルス抗体価を測定したところ、コクサッキーウイルスA4型とA5型の抗体価が上昇しており経過を追った。表2に示すように、コクサッキーウイルスA5型の抗体価の上昇を認め、急性感染したと考えられた。

表2. Coxsackievirus A4, A5型の抗体価推移

	入院時	2週間後	8週間後
Coxsackievirus A4	4 倍	4 倍	4 倍
Coxsackievirus A5	16 倍	32 倍	64 倍

### 考 察

FT1DMの原因には、ウイルス感染の他に、妊娠<sup>10)</sup>や免疫チェックポイント阻害薬<sup>11)</sup>また最近、日本人において、これまでに報告されたHLA領域に加えてCSAD/Inc-ITGB7-1の関連が報告がされている<sup>12)</sup>。原因となりやすいウイルスは、エンテロウイルス、ロタウイルス、コクサッキーウイルス、サイトメガロウイルス、EBウイルス、HHV6などである<sup>3, 13, 14, 15)</sup>。膵臓へウイルスが感染することで、膵臓内で反応したマクロファージやTリンパ球が膵β細胞に浸潤し、細胞を破壊すると報告されている<sup>13, 14, 16)</sup>。本症例ではコクサッキーウイルスA5型の抗体価が上昇しており急性感染したと考えられ、今回のFT1DMの発症の原因となったと考えられた。FT1DMに関連したHLA遺伝子が報告されており、DRB1\*04:05-DQB1\*04:01やDRB1\*09:01-DQB1\*03:03は疾患感受性HLAハプロタイプであり、一方DRB1\*01:01-DQB1\*05:01やDRB1\*15:02-DQB1\*06:01やDRB1\*08:03-DQB1\*06:01は疾患抵抗性HLAハプロタイプである<sup>11, 17)</sup>。本症例ではHLA遺伝子型はDRB1\*13:02-DQB1\*06:04, DRB1\*15:02-DQB1\*06:01であり、疾患感受性HLAハプロタイプには一致せず、疾患抵抗性HLAハプロタイプを保有していた。

FT1DMの特徴として、約98%の症例で発症時に血中膵外分泌酵素が上昇することが診断基準に記載されている<sup>4)</sup>。2005年の論文では、76.6%の症例でアミラーゼの上昇、85.7%の症例でエラスターゼ1の上昇、84.7%の症例でリパーゼの上昇を認めたと報告されている<sup>18)</sup>。Imagawaらの報告<sup>17)</sup>では膵酵素上昇を認めた症例は、正常上限値の3, 4倍以上にまで上昇しているケースが多いが、本症例ではエラスターゼ1は正常上限値1.48倍程度の軽度上昇、遅

れて上昇したりパーゼも正常上限値1.32 倍程度の軽度上昇で、アミラーゼは正常範囲内での軽度上昇にとどまった。つまり、膵酵素は全体的に極軽度の上昇にとどまった。その原因が、過去の報告と比較し、遺伝子あるいは原因ウイルスにあるのではないかと考えた。まず1つ目の遺伝子について、膵酵素の上昇が軽度にとどまったFT1DMの報告<sup>19, 20, 21)</sup>を参照した。これらの報告ではアミラーゼのみを測定しており、エラスターゼ1やリパーゼの測定は行っていなかったが、HLA クラスIハプロタイプとしてHLA-A\*24がアミラーゼ軽度上昇にとどまるのに関与する遺伝子と示唆されている。これらの報告ではほぼすべての症例でHLA-A\*24と、同時にHLA クラスIIハプロタイプとしてDR4の両方を有していた。本症例はHLA-A\*24が陽性であり、これが膵酵素上昇を軽度にとどめた可能性がある。しかし一方、文献を調べる中ではHLA-A\*24を有しているにも関わらず膵酵素が10倍以上に著増した報告も認められた<sup>22, 23)</sup>。よって、HLA-A\*24を保有しているにも膵酵素上昇を認めるケースがあり、膵酵素が上昇しにくいメカニズムに関与しているのがHLA-A\*24だけとは断定し難いように考えられた。また本症例では上記記載したHLA クラスIIハプロタイプのDR4は有していなかった。膵酵素上昇が軽度にとどまる原因の遺伝子としてもう1つ考えられたのが、本患者のDRB1\*15:02-DQB1\*06:01であった。これは、FT1DMの疾患抵抗性HLAハプロタイプであると報告されている<sup>11, 17)</sup>。疾患抵抗性HLAハプロタイプであることが膵酵素分泌組織の腺房細胞へのウイルス感染を抑えた可能性もあるかもしれない。

膵酵素上昇が軽度にとどまる原因の2点目として考えたのが、発症に関連するウイルスである。膵臓にはランゲルハンス島と腺房細胞が存在し、ランゲルハンス島のβ細胞からインスリンが分泌され、また腺房細胞からはアミラーゼ、エラスターゼ1、リパーゼなどの膵外分泌酵素が分泌される。膵外分泌酵素の上昇を認めた症例では、病理的に見て、膵組織へのウイルス感染によるTリンパ球、マクロファージの浸潤を認め、また膵酵素が上昇している症例ほどTリンパ球、マクロファージの浸潤が多いと報告さ

れている<sup>17)</sup>。上記を踏まえると、本症例では膵生検は行っていないが、膵酵素上昇が軽度であることより、腺房細胞へのウイルス感染と、それに伴う細胞浸潤は軽度であったと考えられた。その原因にウイルスの種類が関与しているのではないかと考えた。エンテロウイルスが関連したFT1DMの報告<sup>24)</sup>では、病的に、ウイルス感染により発現するケモカインのCXCL 10がランゲルハンス島、腺房細胞、導管細胞に発現しており、CXCL 10により誘導されたT細胞やマクロファージの浸潤を認め、膵酵素の著明な上昇を認めている。本症例ではコクサッキーウイルスA5型が関連ウイルスと考えられたわけだが、インスリン分泌能が枯渇していることから、ランゲルハンス島ではウイルス感染と細胞浸潤によるβ細胞破壊が生じている一方で、膵外分泌酵素の推移から、腺房細胞への障害やウイルス感染は弱かったと考えられ、それがコクサッキーウイルスA5型の感染パターンとも考えられた。コクサッキーウイルスが関連した報告を可能な範囲で調べたところ、コクサッキーウイルスB群のうちB1型<sup>25)</sup>、B3型<sup>26)</sup>では膵酵素上昇を認め、一方B4型<sup>27)</sup>では膵酵素上昇は軽度であった。コクサッキーウイルスA群では、A2型<sup>28)</sup>は上記で述べたHLA-A\*24を保有しているにも関わらず膵酵素の上昇を認めている。A5型の関連した報告は検索し得た範囲では1例のみ<sup>29)</sup>見つかり、このケースではエラスターゼ1が3倍にまで上昇していたがアミラーゼは上昇していなかった。エラスターゼ1が著明に上昇した点が本症例とは異なっていたが、アミラーゼが正常範囲内であったことは本症例と同様であった。検索し得る範囲ではコクサッキーウイルス関連のFT1DMの文献が少なく、詳細な情報のために、さらなる症例数の確保が必要と考えられる。

約85年前にSteinとLeventhalによりPCOSが報告された<sup>6)</sup>。原因として遺伝説、視床下部ホルモン説、インスリン抵抗性説、アンドロゲン関与説などが出ているが、未だに原因が分かっていない。上述したように、PCOSで認める月経異常などの症状やホルモン異常はないが、画像所見のみ認めるものをPCOMという。PCOS・PCOMとT2DMの関係は報告されて

おり<sup>8)</sup>、インスリン抵抗性により生じる高インスリン血症が卵胞膜細胞によるアンドロゲン産生を高め、アンドロゲン過剰による症状が出現すると考えられている<sup>9, 30, 31)</sup>。PCOS・PCOMとT1DMに関しては、西欧諸国では、健常人と比較して、閉経前のT1DM女性では、アンドロゲン過剰症やPCOMの有病率が増加するという報告がある<sup>32, 33)</sup>。日本においても、同様に、閉経前のT1DM女性におけるPCOS・PCOMの有病率は高くなった<sup>7)</sup>。T1DM女性におけるアンドロゲン過剰症、PCOS、PCOMの有病率を評価した9つの報告を分析した論文がある<sup>34)</sup>。475人のT1DM女性のうち、25%にアンドロゲン過剰症、24%にPCOS、33%にPCOMを認めており、健常人よりも有病率が高くなった。T1DMとPCOS・PCOMの関連は明らかにはなっていないが、ある報告では、T1DMの女性でアンドロゲン過剰症とPCOS・PCOMの有病率が多い原因として、厳格な血糖コントロールを行うために、治療で外からインスリンを投与することが非生理的な全身性の高インスリン血症となり、卵巣でのアンドロゲン産生へつなると考えられている<sup>35)</sup>。

今回、このFT1DM患者にPCOMを認めた。本患者のPCOM発症の原因として上記機序のうち、インスリン治療による高インスリン血症がPCOS・PCOMの発症へつなるという理論は本症例にはあてはまらない。下垂体ホルモンや性腺ホルモンは異常値を認めず、アンドロゲンも上昇していなかった。よって本症例におけるPCOMの発症には遺伝子が関与している可能性が考えられた。PCOSに関与する遺伝子はCAPN10, Cytochrome family p450, Insulin gene, AR, FTO, FSHRなど多数あると報告されている<sup>36)</sup>。HLA遺伝子の関連も解明されている段階であり、現時点で分かっている原因HLA遺伝子はHLA-A\*11, A\*31, B\*54, またHLA-DRB1\*04:03, DRB1\*10, DRB1\*14, DQB1\*05であった<sup>37, 38, 39)</sup>。本症例で調べたHLA遺伝子は上記遺伝子と一致していないが、本患者がPCOS・PCOMに関与する他の遺伝子を持っている可能性もあり、PCOSが生殖年齢女性の3~5%に認める<sup>6)</sup>ことを考慮すると、現時点ではFT1DMにPCOMが併存し

たことは偶然の可能性もある。ただ、PCOS・PCOMに関与するHLA遺伝子が今後さらに発見され、FT1DM関連遺伝子と一致する可能性も残っている。今回調べうる範囲ではPCOMとFT1DMが併存した報告は1例のみ<sup>40)</sup>であった。今回、FT1DMとPCOS・PCOMの関連は明らかにできなかったが、PCOS・PCOMの原因そのものも、またT1DMとPCOS・PCOMの関連については不明な点が多い。解明のためにはさらなる症例数の確保と、いつからPCOS・PCOMを発症しているか明らかにする必要がある。一般的に糖尿病診療において、ルーチンでMRIを撮影することや、卵巣形態まで評価することは少ない。本症例においてもCTではPCOMははっきりせず、MRIで診断できた。本患者においては、治療による高インスリン血症によって、PCOMがPCOSへ進行し、血糖コントロールが悪化する可能性を持っている。早期にPCOMの存在を確認出来たことは、本患者の今後の診療においても認識しておくべき有意義な情報と考えられ、注意深い観察が必要であると考えた。

コクサッキーウイルス関連FT1DMの膵酵素の推移について、またPCOMとFT1DMの関連性について、詳細な情報のためには、より多くの症例数の確保と調査が必要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：特になし

## 謝 辞

本論文を執筆するに際して、ご協力頂いた南大阪病院のスタッフ一同に深謝申し上げます。

## 文 献

- 1) Shibasaki S, Imagawa A, Hanafusa T : Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus. AEMB 771:20-23,2012
- 2) Imagawa A, Hanafusa T : Pathogenesis of fulminant type 1 diabetes. Rev. Diabetic Stud. 3:169-177,2006
- 3) 花房俊昭, 今川彰久, 岩橋博見, 内湯安子, 金塚東, 川崎英二, 小林哲郎, 島田朗, 清水一紀, 丸山太郎,

- 牧野英一：劇症1型糖尿病調査研究委員会報告（追補）. 糖尿病 51(6):531-536,2008
- 4) 今川彰久, 花房俊昭, 栗田卓也, 池上博司, 内潟安子, 大澤春彦, 川崎英二, 川畑由美子, 小林哲郎, 島田朗, 清水一紀, 高橋和眞, 永田正男, 牧野英一, 丸山太郎: 1型糖尿病調査研究委員会報告—劇症1型糖尿病の新しい診断基準(2012). 糖尿病 55(10):815-820,2012
  - 5) 中尾大成, 岡地英紀, 若崎久生, 下村裕子, 小林正人, 中野好夫, 古田浩人, 松本英作, 西理宏, 佐々木秀行, 三家登喜夫, 南条輝志男: 糖尿病発症に遅発して血中膵外分泌酵素の上昇がみられた劇症1型糖尿病の1例. 糖尿病 48(8):627-631,2005
  - 6) 馬場剛, 遠藤俊明, 齋藤豪: 多嚢胞性卵巣症候群の病因論. 日本生殖内分泌学会雑誌 19:60-62,2014
  - 7) Miyoshi A, Nagai S, Takeda M, Kondo T, Nomoto H, Kameda H, Hirai A, Cho K, Kimachi K, Shimizu C, Atsumi T, Miyoshi H : Ovarian morphology and prevalence of polycystic ovary syndrome in Japanese women with type 1 diabetes mellitus. J Diabetes Investig. 4(3):326-329,2013
  - 8) Ehrmann DA : Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 352:1223-1236,2005
  - 9) De Leo V, Musacchio M, Morgante G, La Marca A, Petraglia F : Polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus. Minerva Ginecol. 56(1):53-62,2004
  - 10) Shimizu I, Makino H, Osawa H, Konoue E, Imagawa A, Hanafusa T, Kawasaki E, Fujii Y : Association of fulminant type 1 diabetes with pregnancy. Diab Res Clin Prac 62:33-38,2003
  - 11) Hosokawa Y, Hanafusa T, Imagawa A : Pathogenesis of fulminant type 1 diabetes: Genes, viruses and the immune mechanism, and usefulness of patient - derived induced pluripotent stem cells for future research. J Diabetes Investig. 10(5):1158-1164,2019
  - 12) Kawabata Y, Nishida N, Awata T, Kawasaki E, Imagawa A, Shimada A, Osawa H, Tanaka S, Takahashi K, Nagata M, Yasuda H, Uchigata Y, Kajio H, H, Makino H, Yasuda K, Kobayashi T, Hanafusa T, Tokunaga K, Ikegami H : A Genome-Wide Association Study Confirming a Strong Effect of HLA and Identifying Variants in CSAD/lnc-ITGB7-1 on Chromosome 12q13.13 Associated with Susceptibility to Fulminant Type 1 Diabetes. Diabetes 68:665-675,2019
  - 13) Hanafusa T, Imagawa A : Fulminant type 1 diabetes: a novel clinical entity requiring special attention by all medical practitioners. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 3:36-45,2007
  - 14) Imagawa A, Hanafusa T : Fulminant type 1 diabetes-an important subtype in East Asia. Diabetes Metab Res Rev. 27:959-964,2011
  - 15) Imagawa A, Hanafusa T, Awata T, Ikegami H, Uchigata Y, Osawa H, Kawasaki E, Kawabata Y, Kobayashi T, Shimada A, Shimizu I, Takahashi K, Nagata M, Makino H, Maruyama T : Report of the committee of the japan diabetes society on the research of fulminant and acute-onset type 1 diabetes mellitus: new diagnostic criteria of fulminant type 1 diabetes mellitus. J Diabetes Investig. 3:536-539,2012
  - 16) Sayama K, Imagawa A, Okita K, Uno S, Moriwaki M, Kozawa J, Iwahashi H, Yamagata K, Tamura S, Matsuzawa Y, Hanafusa T, Miyagawa J, Shimomura I : Pancreatic beta and alpha cells are both decreased in patients with fulminant type 1 diabetes: a morphometrical assessment. Diabetologia. 48:1560-1564,2005
  - 17) Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y : A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. N Engl J Med. 342(5):301-307,2000
  - 18) 花房俊昭, 今川彰久, 岩橋博見, 内潟安子, 金塚東, 川崎英二, 小林哲郎, 島田朗, 清水一紀, 丸山太郎, 牧野英一: 劇症1型糖尿病調査研究委員会報告—疫学調査の解析と診断基準の策定—. 糖尿病 48 (Suppl.1):A1-A13,2005
  - 19) 青木兼実, 谷山松雄, 大塚史子, 高橋隆, 佐藤勉, 井上稜, 高橋育克, 榎澤尚子, 佐藤尚太郎, 升田雄史, 鈴木晟時: 血清アミラーゼの著明な上昇を伴わずに発症した劇症1型糖尿病4症例の臨床的検討. 糖尿病 45(12):861-866,2002
  - 20) Aoki K, Taniyama M, Nagayama C, Oikawa Y, Shimada A : T cell immunity to glutamic acid decarboxylase in fulminant type 1 diabetes without significant elevation of serum amylase. Ann N Y



- Acad Sci. 1079(1):181-185,2006
- 21) Fujioka K, Sukamoto A, Ohnishi M, Yoshioka K : Three Cases of Fulminant Type 1 Diabetes-Typical and Atypical Cases. *Matsushita bulletin for medical science.* 47(1):46-53,2008
  - 22) 金田伊史, 池田幸雄, 塚本尚子, 川村攻, 岡本栄祐, 頼敏裕, 末廣正, 橋本浩三 : 膵外分泌酵素の上昇が遷延した劇症 1 型糖尿病の 1 例. *糖尿病* 48 (Suppl.1):A59-A62,2005
  - 23) 松田浩史, 古賀直子, 福島英生 : 劇症 1 型糖尿病の 2 例. *日本老年医学会雑誌* 48(5):565-569,2011
  - 24) Takita M, Jimbo E, Fukui T, Aida K, Shimda A, Oikawa Y, Yagihashi S, Miura J, Babazono T, Kobayashi T : Unique inflammatory changes in exocrine and endocrine pancreas in enterovirus-induced fulminant type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 104(10):4282-4294,2019
  - 25) Hayakawa T, Nakano Y, Hayakawa K, Yoshimatu H, Hori Y, Yamanishi K, Yamanishi H, Ota T, Fujimoto T : Fulminant type 1 diabetes mellitus associated with Coxsackievirus type B1 infection during pregnancy: a case report. *J Med Case Rep.* 13(1):1-4,2019
  - 26) 西田互, 長谷部晋士, 川村良一, 柱本満, 大沼裕, 大澤春彦, 牧野英一 : 発症時コクサッキー B3 ウイルス中和抗体価の上昇がみられた劇症 1 型糖尿病の 1 例. *糖尿病* 48 (Suppl.1):A23-A27,2005
  - 27) Takeno A, Kanazawa I, Morita M, Takedani K, Miyake H, Yamamoto M, Nogami K, Kaneko S, Sugimoto T : A case report of fulminant type 1 diabetes mellitus associated with drug-induced hypersensitivity syndrome in an elderly patient with coxsackie B4 virus infection and human leukocyte antigen-A24 haplotype. *Endocr J.* 65:129-132,2018
  - 28) Ohara N, Kaneko M, Nishibori T, Sato K, Furukawa T, Koike T, Sone H, Kaneko K, Kamoi K : Fulminant type 1 diabetes mellitus associated with Coxsackie virus type A2 infection: a case report and literature review. *J. Intern Med.* 55(6):643-646, 2016
  - 29) Shigemoto R, Anno T, Ohnuki E, Kosaka S, Okimoto N, Kaku K, Kaneto H : Onset of fulminant type 1 diabetes mellitus under immunotolerance status after long - term therapy for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Diabetes Investig.* 9(6):1378,2018
  - 30) Palomba S, Falbo A, Zullo F : Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev* 30:1-50,2009
  - 31) Lakkakula BV, Thangavelu M, Godla UR : Genetic variants associated with insulin signaling and glucose homeostasis in the pathogenesis of insulin resistance in polycystic ovary syndrome : a systematic review. *J Assist Reprod Genet* 30:883-895, 2013
  - 32) Escobar-Morreale HF, Roldan B, Barrio R, Alonso M, Sancho J, Calle H, García-Robles R : High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 85:4182-4187,2000
  - 33) Codner E, Soto N, Lopez P, Trejo L, Avila A, Eyzaguirre F, Iniguez G, Cassorla F : Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome and ovarian morphology in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2250-2256,2006
  - 34) Escobar-Morreale HF, Roldán-Martín MB : Type 1 diabetes and polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 39(4): 639-648,2016
  - 35) Codner E, Escobar-Morreale HF : Hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1209-1216,2007
  - 36) Ajmal N, Khan SZ, Shaikh R : Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 3:100060,2019
  - 37) Messadi A, Malalla ZH, Al-Madhi SA, Al-Jalahma JA, Almawi WY : Distribution of HLA DRB1 and DQB1 alleles and DRB1-DQB1 haplotypes among Bahraini women with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Immunol.* 17:76-80,2016
  - 38) Kaibe M, Takakuwa K, Murakawa H, Ishii K, Tamura M, Tanaka K : Studies on the Human Leukocyte Antigens in Patients with Polycystic Ovary Syndrome in a Japanese Population-Possible Susceptibility of HLA - A11 and - DRB1\*

- 0403 to Patient Population with Polycystic Ovary Syndrome. AJRI. 55(4):301-306,2006
- 39) Kim JJ, Hwang KR, Shin S, Yoon J, Kim B, Choi Y, Roh E: Association of polycystic ovarian syndrome with human leukocyte antigen polymorphism in Korean women. Apmis. 119(9):618-625,2011
- 40) 増山敦, 鶴田信慈, 横江勇, 西尾真也, 佐藤洋志, 西脇農真, 大西翼, 布目英男, 原岡ひとみ: 多嚢胞性卵巣症候群に劇症1型糖尿病が発症した1例(抄録). 糖尿病 55(11):904,2012



## 2型糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬ルセオグリフロジンの脂質プロファイルへの影響

景岳会 南大阪病院 内科

羽鹿由里子, 川口祐司, 和田憲嗣, 佐久間知子, 濱崎健司, 久米田靖郎

### The effects of Luseogliflozin on lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus

Yuriko Hajika, M.D., Yuji Kawaguchi, M.D. PhD, Noritsugu Wada, M.D. PhD,  
Noriko Sakuma, M.D., Kenji Hamazaki, M.D., Yasuro Kumeda, M.D. PhD

Department of Internal Medicine, Minami Osaka Hospital

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2-i), such as Luseogliflozin, is one of the oral hypoglycemic agents. SGLT2-i blocks the reabsorption of glucose in the proximal tubule of kidney and lowers serum glucose levels. In addition to the effect of lowering serum glucose levels in patients with diabetes, SGLT2-i has effects of reducing weight or body fat, and improving blood pressure or liver function. As for effects on lipids, there are still unknown facts. In a study using Dapagliflozin, elevation of LDL cholesterol was observed, but further examination revealed that the amount of small dense LDL, which promotes atherosclerosis, was reduced among total LDL cholesterol. In this study, we search the unknown effects of Luseogliflozin on lipid profiles. Also, we aim to search how the changes give effect on atherosclerosis, renal function, and liver function.

**Key words** : type 2 diabetes mellitus, Luseogliflozin, HbA1c, ApoA-1

#### 要 約

SGLT2阻害薬ルセオグリフロジンは、腎臓の近位尿細管におけるグルコースの再吸収を阻害し、グルコースの尿中排泄増加を機序とする2型糖尿病治療薬である。糖尿病患者における血中グルコースレベルの減少、体重と内臓脂肪量の減少、さらに血圧や肝機能の改善効果も認められている。また、脂質に関してはいくつかの臨床研究により薬剤や患者背景によって結果が違う。ダパグリフロジンの検討ではLDLコレステロールの上昇がみられたが詳細な解析を行ったところ、動脈硬化リスクとなるsmall dense LDLコレステロールは抑制されていたとの報告がある。今回の研究では過去に脂質への詳細な影響が検討されていないルセオグリフロジンを用いて脂質プロファイルの変化と、その変化が動脈硬化や腎臓・肝臓の臓器保護に関連しているかどうかを検討する。

**Key words** : 2型糖尿病, ルセオグリフロジン, HbA1c, ApoA-1

#### はじめに

糖尿病の合併症には腎症、網膜症、神経症、また動脈硬化性疾患として、心血管疾患、脳血

管障害、末梢動脈疾患などがある。2001-2010年の糖尿病患者の主な死因として、動脈硬化性疾患は、悪性新生物、感染症に次いで3番目の主な死因となっている<sup>1)</sup>。動脈硬化性疾患の

スクファクターには糖尿病のほか、肥満、高血圧、脂質異常症などがある。また糖尿病と関連する合併症として、他に脂肪肝いわゆる non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)、またそれが進行した肝硬変、肝臓癌がある。NAFLDは、飲酒量は少なく薬剤などによる二次性脂肪肝の原因がないにも関わらず肝臓に脂肪が蓄積する病態であり、病態に主に関わっているのがインスリン抵抗性、糖尿病、肥満、メタボリックシンドロームである。糖尿病患者において、これらの危険因子が相互に影響を与えており、包括的にコントロールすることが合併症の発症や進行予防に重要である。

2型糖尿病治療の基本となるのは生活習慣の改善である。その次に薬物療法としてメトホルミンの使用も検討するが、現在の糖尿病治療ガイドライン<sup>2)</sup>では、心血管疾患の既往・高リスクの患者、あるいは心不全の患者や慢性腎臓病の患者ではメトホルミンの使用の有無に関わらず、早期からSGLT2阻害薬やGLP1受容体作動薬を使用することが推奨されている。SGLT2阻害薬の効果については、様々な効果の報告があり、糖尿病患者に対しSGLT2阻害薬使用時には、心血管疾患による死亡や心血管イベント・全死亡の発症率の低下、腎保護作用、アルブミン尿減少作用も報告されている<sup>3,4,5)</sup>。このような結果を踏まえてSGLT2阻害薬は糖尿病治療において積極的に選択される経口血糖降下薬になってきている。

SGLT2阻害薬は、腎臓の近位尿細管におけるグルコースの再吸収を阻害し、グルコースの尿中排泄増加を機序とする2型糖尿病治療薬である。糖尿病患者において上述したような作用や血中グルコースレベル減少作用の他にも、体重や内臓脂肪量の減少、血圧や肝機能の改善効果も認められている。SGLT2阻害薬開始後、HbA1cの低下の他、肝内脂肪含有率の低下を認めたという報告もある<sup>6)</sup>。脂質に関してはいくつかの臨床研究により薬剤や患者背景によって結果が違う。ダパグリフロジンの検討ではLDLコレステロールの上昇がみられたが詳細な解析を行ったところ、動脈硬化リスクとなるsmall dense LDLコレステロールは抑制されていたと報告されている<sup>7)</sup>。今回の研究では過去

に脂質への詳細な影響が検討されていないルセオグリフロジンをを用いて脂質プロファイルの変化と、その変化が動脈硬化や腎臓・肝臓の臓器保護に関連しているかどうかを検討する。当院外来通院中の2型糖尿病患者のうち選択基準を満たした患者を対象に試験を開始し、開始12週後の結果を報告する。

## 対象と方法

### 2.1 患者

当院で外来通院中の2型糖尿病患者のうち、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】

①1ヶ月以上、食事療法・運動療法、あるいは糖尿病薬による治療にも関わらず、血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者 (HbA1c 7~10%) ②空腹時トリグリセライド値 120 mg/dL以上400 mg/dL未満の患者 ③eGFR30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上の患者 ④20歳以上の患者 ⑤本研究の参加に対して本人から文書による同意が得られた患者 ⑥BMI 20 kg/m<sup>2</sup>以上の患者

#### 【除外基準】

①1型糖尿病の患者 ②過去1ヶ月以内に、糖尿病治療薬および脂質異常症治療薬の用法・用量に変更があった患者 ③過去1ヶ月以内にSGLT2阻害薬を服用している患者 (SGLT2阻害薬が1ヶ月以上休薬された例は本研究に参加することができる) ④過去6ヶ月以内に重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡の既往のある患者 ⑤増殖性網膜症を有する患者 ⑥eGFR 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満または透析患者 ⑦排尿障害を有する患者 ⑧尿路感染症、性器感染症を有する患者 ⑨重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 ⑩半年以内に、脳血管発作、不安定狭心症、心筋梗塞、血管形成術、重篤な心疾患 (NYHA Class III-IV) の既往歴がある患者 ⑪妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の患者 ⑫重篤な肝障害を有する患者 (Child-Pugh分類C) ⑬本剤に対して過敏症の既往歴のある患者 ⑭主治医が医学的根拠から研究参画に不適切とした患者

## 2.2 試験方法

試験方法は図1の通りである。

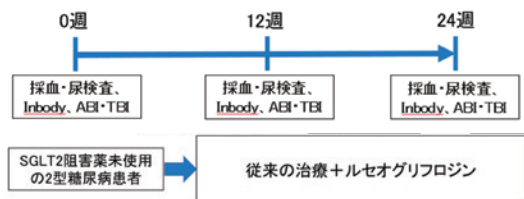


図1. 試験方法

本研究は当院倫理委員会の承認を得て実施した。1964年のヘルシンキ宣言に基づき、対象者には本研究の趣旨・目的を説明し、文書で同意を得た。前治療に糖尿病治療薬や脂質異常症治療薬を使用していた場合は用法用量を変更せず継続した。投与前に検査(採血, 尿検査, ABI/TBI測定, InBody測定)を実施。その後、ルセオグリフロジン2.5 mg/day朝食後で服用開始し、血糖コントロールが不十分な場合は5 mg/dayまで増量可能とした。投与12週目・24週目に再度検査(採血, 尿検査, ABI/TBI測定, InBody測定)を実施。0, 12, 24週のデータを評価した。

## 2.3 評価項目

主要評価項目は、投与12週後、24週後のHbA1c, 脂質代謝マーカー(総コレステロール, 中性脂肪, HDLコレステロール, LDLコレステロール, non-HDLコレステロール, ApoB, ApoA-1, ApoB/ApoA-1比, RLPコレステロール)の変化とした。副次評価項目は、血圧, 体重, BMI, 腹囲, 空腹時血糖値, 血清Cペプチド, CPI, AST, ALT,  $\gamma$ -GTP, LDH, IV型コラーゲン, FIB4-index, Fatty Liver Index (FLI), ABI, TBI, 尿中アルブミン/クレアチニン比, e-GFR, 赤血球数, Ht, 白血球数, 血小板数とした。

# 結 果

## 3.1 患者背景

患者背景を表1に示す。患者は、当院外来通院中の2型糖尿病患者のうち、本論文作成時に開始12週後のデータのある10名である。男性

9名, 女性1名で, 平均年齢は67歳, 平均糖尿病罹患歴は7.2年, 平均HbA1cは7.7%, 平均空腹時血糖は176.6 mg/dL, 平均体重は84.1 kg, 平均BMIは30.2 kg/m<sup>2</sup>であった。

表1. 患者背景

	平均
年齢(歳)	67 ± 14.4
罹病期間(年)	7.2 ± 4.8
HbA1c (%)	7.7 ± 0.5
空腹時血糖値(mg/dL)	176.6 ± 41.9
体重(kg)	84.1 ± 21.8
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	30.2 ± 4.8
腹囲(cm)	105.1 ± 13.2
中性脂肪(mg/dL)	197.3 ± 77.7
総コレステロール(mg/dL)	173.6 ± 24.6
HDLコレステロール(mg/dL)	47.2 ± 6.6
LDLコレステロール(mg/dL)	92.5 ± 24.9
non-HDLコレステロール(mg/dL)	126.3 ± 24.1
apoA-1(mg/dL)	150.6 ± 22.2
FLI	75.9 ± 14.9

(mean ± SD)

## 3.2 評価項目

開始12週後における主要評価項目については表2に示す通りである。HbA1cは-0.69%と有意に低下した(p < 0.01)。脂質に関しては、有意差は現時点では出ていないが、HDLコレステロール(+3.6 mg/dL), ApoA-1(+10.6 mg/dL), LDLコレステロール(+1.6 mg/dL)が上昇傾向、また中性脂肪(-5.2 mg/dL)は低下傾向を示している。総コレステロール, non-HDLコレステロール, ApoB, ApoB/ApoA-1比 RLPコレステロールに関しては有意な変化を現時点では認めていない。副次評価項目については、表3に示す。収縮期血圧(-6.8 mmHg), 空腹時血糖値(-28.1 mg/dL), 体重(-2.85 kg), BMI(-0.88 kg/m<sup>2</sup>), 腹囲(-3.99 cm)が有意に低下し(p < 0.05), また赤血球数(+22.9 × 10<sup>4</sup>/μL), Ht(+2.2%)が有意に上昇した(p < 0.01)。肝機能に関しては、FLI(-12.14)が有意に低下している(p < 0.05)。その他の副次評価項目に関しては有意な変化を現時点では認めていない。また脂質と肝機能それぞれに関連する項目のうち、ApoA-1の上昇とFLIの改善が有意差をもって正相関していた(p < 0.01)(図2)。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

表2. 主要評価項目

	0週	12週後	変化量	p値
HbA1c (%)	7.74 ± 0.5	7.05 ± 0.6	-0.69 ± 0.6	0.0062
中性脂肪 (mg/dL)	197.3 ± 77.7	192.1 ± 123.5	-5.2 ± 64.4	0.8043
総コレステロール (mg/dL)	173.6 ± 24.6	177 ± 36.9	3.4 ± 22	0.6374
HDLコレステロール (mg/dL)	47.2 ± 6.6	50.8 ± 9.1	3.6 ± 6	0.0904
LDLコレステロール (mg/dL)	92.5 ± 24.9	94.1 ± 31.6	1.6 ± 12.6	0.6975
non-HDLコレステロール (mg/dL)	126.3 ± 24.1	126.2 ± 32.1	-0.1 ± 18.3	0.9866
apo B (mg/dL)	85.9 ± 15.4	87.2 ± 21.6	1.3 ± 12.3	0.7459
apoA-1 (mg/dL)	150.6 ± 22.2	161.2 ± 36.6	10.6 ± 23.1	0.1808
apoB/apoA-1比	0.58 ± 0.1	0.55 ± 0.1	-0.03 ± 0.1	0.21
RLPコレステロール (mg/dL)	7.94 ± 2.3	7.85 ± 4.8	-0.09 ± 3.2	0.9315

(mean ± SD, paired t-test)

表3. 副次評価項目

	0週	12週後	変化量	p値
収縮期血圧 (mmHg)	142.89 ± 16.1	135.33 ± 11.9	-6.8 ± 9.4	0.0458
拡張期血圧 (mmHg)	88.11 ± 9.1	84.56 ± 7.7	-3.2 ± 6.2	0.1354
体重 (kg)	84.11 ± 21.8	81.26 ± 21.7	-2.85 ± 1.9	0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30.19 ± 4.8	29.31 ± 4.9	-0.88 ± 0.5	0.0004
腹囲 (cm)	105.11 ± 13.2	101.12 ± 13.4	-3.99 ± 1.8	0.0001
空腹時血糖値 (mg/dL)	176.6 ± 41.9	148.5 ± 22.3	-28.1 ± 30.3	0.0167
血清Cペプチド (ng/mL)	3.88 ± 1.5	2.86 ± 1	-1.01 ± 1.7	0.0925
CPI	53.14 ± 1.8	30.56 ± 5	32.68 ± 4.9	0.5446
AST (IU/L)	22.4 ± 6.3	20.6 ± 2.9	-1.8 ± 4.5	0.2393
ALT (IU/L)	25.3 ± 6.1	22 ± 5.8	-3.3 ± 5.6	0.0962
γ-GTP (IU/L)	55.4 ± 33.6	40.6 ± 18.4	-14.8 ± 24.7	0.0907
LDH (IU/L)	181 ± 21.9	170.5 ± 17.5	-10.5 ± 24.2	0.2031
IV型コラーゲン (ng/mL)	133.2 ± 33.2	129.9 ± 20.4	-3.3 ± 27.2	0.7104
FIB4-index	1.46 ± 0.7	1.51 ± 0.7	0.04 ± 0.2	0.5571
FLI	75.93 ± 14.9	63.78 ± 20.8	-12.14 ± 13.3	0.0255
ABI (右)	1.05 ± 0.1	1.09 ± 0.1	0.04 ± 0.1	0.1711
ABI (左)	1.07 ± 0.1	1.06 ± 0.1	0 ± 0.1	0.8735
TBI (右)	0.76 ± 0.1	0.85 ± 0.1	0.09 ± 0.1	0.065
TBI (左)	0.74 ± 0.1	0.81 ± 0.2	0.07 ± 0.2	0.2515
尿中Alb/Cr比 (mg/gCr)	172.55 ± 380.8	209.55 ± 466.6	37 ± 86.1	0.2637
eGFR (mL/分/1.73m <sup>2</sup> )	76.35 ± 13.8	72.01 ± 13.7	-4.34 ± 6.5	0.0643
赤血球数 (×10 <sup>4</sup> /μL)	455.7 ± 30	478.6 ± 35.5	22.9 ± 15.7	0.0012
Ht (%)	42.29 ± 2.5	44.49 ± 3.1	2.2 ± 1.6	0.0021
白血球数 (×10 <sup>2</sup> /μL)	7890 ± 2282	7380 ± 1326.5	-510 ± 1196.7	0.2107
血小板数 (×10 <sup>4</sup> /μL)	22.15 ± 6.8	21.82 ± 5.7	-0.33 ± 2.2	0.6466

(mean ± SD, paired t-test)

象は発生しなかった。

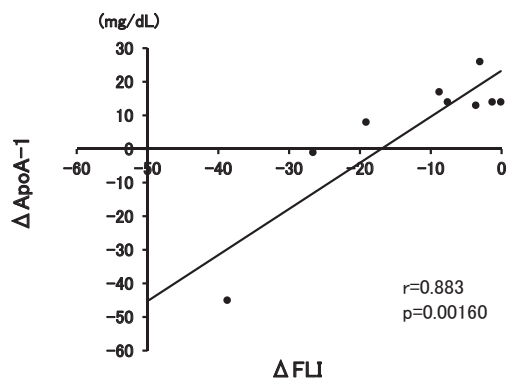


図2. ApoA-1変化量とFLI変化量の相関

### 考 察

2型糖尿病患者において、ルセオグリフロジンを開始することで、3か月後、HbA1c(-0.69%)、空腹時血糖値(-28.1 mg/dL)と有意に低下しており、糖尿病に対する効果を認めていると判断できる。他のルセオグリフロジンの報告同様<sup>8)</sup>、収縮期血圧(-6.8 mmHg)、BMI(-0.88 kg/m<sup>2</sup>)、体重(-2.85 kg)、腹囲(-3.99 cm)も減少した。本研究ではCT検査などによる正確な内臓脂肪量の把握は出来ていないが、腹囲は内臓脂肪面積と相関すると報告されている<sup>9)</sup>ので、

内臓脂肪量も減っていると予想する。

脂質に関しては、有意差は現時点では出ないが、HDLコレステロール (+3.6 mg/dL), ApoA-1 (+10.6 mg/dL), LDLコレステロール (+1.6 mg/dL) が上昇傾向、また中性脂肪 (-5.2 mg/dL) は低下傾向を示している。ApoA-1 は主に肝臓や小腸で産生され、HDLコレステロールを構成する主要な蛋白質である。ApoA-1, HDLは末梢の過剰なコレステロールと結合し肝臓へ運搬する働きを持ち、動脈硬化進行抑制効果があると報告されている<sup>10)</sup>。またApoA-1の上昇はHDLコレステロールの上昇以上に冠動脈疾患リスクの低下に強く関連していると報告されている<sup>11)</sup>。ApoA-1の増加は、スタチン治療を受けLDLコレステロール <50 mg/dLの患者においても心血管イベントの減少と関連したという報告もある<sup>12)</sup>。一方、逆に中性脂肪の増加は動脈硬化の危険因子となる<sup>13)</sup>。よって今回ルセオグリフロジン開始後、ApoA-1が上昇傾向、中性脂肪が減少傾向にあることより、心血管疾患リスクの低下、動脈硬化進行抑制効果が期待できると考える。HDLコレステロールとApoA-1の上昇程度に関しては、HDL粒子あたりのApoA-1タンパク質の数は様々であるため、ApoA-1はHDL粒子の1対1の代理マーカーとはならず、差が出てくるものと考え。LDLコレステロールに関しては、ダバグリフロジンの報告ではLDLコレステロールの上昇がみられたが、動脈硬化リスクとなるsmall dense LDLコレステロールは抑制されていた<sup>7)</sup>。本研究ではLDLコレステロールは+1.6 mg/dLと上昇傾向であるが現時点で有意差はない。small dense LDLコレステロールの測定は行っていないため詳細は不明である。

肝機能に関する項目では、FLI (-12.14) が有意に低下している ( $p < 0.05$ )。FLIは中性脂肪、BMI、 $\gamma$ -GTP、腹囲の4項目より算出される値である。NAFLDやNASHという脂肪肝、脂肪肝の診断には肝生検が必要だが侵襲の大きい検査であるため、より簡便にスクリーニングする手段の1つとしてFLIがある。脂肪肝の有無を予測できる指標の1つであり、FLIが30未満で脂肪肝の確率が12.3%、FLIが30以上60未満で脂肪肝の確率が58%、FLIが60より高

値で脂肪肝の確率が87%である<sup>14)</sup>。本研究では開始時のFLIが75.93で12週後には63.78に有意に低下していた。LEAD trialではNAFLDを持つ2型糖尿病患者に対しルセオグリフロジン開始後、HbA1cは低下し肝内脂肪含有率が低下している<sup>6)</sup>。以上を踏まえると、本研究では治療前の脂肪肝の有無は評価していないが、FLIの低下を認めていることより、ルセオグリフロジンによる脂肪肝改善効果が期待できると考える。ただ、本研究では現時点でIV型コラーゲンなどの線維化マーカーには有意な変化を認めていない。もともと肝機能異常のない患者層が多いことを考慮すべきであるが、今後の経過を追って評価しようとする。

今回、脂質と肝機能それぞれに関連する項目のうち、ApoA-1の上昇とFLIの改善を認めているため、相関をみたところ有意差をもって正相関していた ( $p < 0.05$ )。図2に示す。ApoA-1と脂肪肝に関して、韓国人を対象とした研究ではあるが、肥満体型でなくてもApoA-1やHDLコレステロールが低値であるほどNAFLD有病率が上昇することが報告されている<sup>15)</sup>。また過食でNAFLDを発症させたマウスとApoA-1の関連を調べた研究では、ApoA-1欠損マウスにおいて肝臓への中性脂肪の沈着が高まりNAFLD発症率が高くなっていった<sup>16)</sup>。以上の報告から、ApoA-1と脂肪肝は関連しており、ApoA-1が低値であるほどNAFLD発症率が高まることが分かる。ApoA-1は耐糖能にも関連しており、ApoA-1欠損マウスでは耐糖能やインスリン感受性も低下している。以上を踏まえると、ルセオグリフロジンを開始後、ApoA-1やHDLが上昇することは、肝臓脂肪含有率が低下し、脂肪肝の進行抑制・改善へ働き、そのことがFLIの改善にもつながっていくのだと考える。

本研究では赤血球数 ( $+22.9 \times 10^4 / \mu\text{L}$ )、Ht ( $+2.2 \text{ g} \%$ ) が有意に上昇した ( $p < 0.01$ )。このような変化は、過剰な糖の再吸収のため低酸素状態となっている尿細管がSGLT2阻害薬開始により低酸素状態から回復することで、隣接する線維芽細胞も回復しエリスロポエチンが産生されるからであり、脱水を示しているわけではない<sup>17)</sup>ということが報告されている。つまり本研究においても、ルセオグリフロジンが腎尿管



に対し保護的に作用しているのだと考えられる。

「はじめに」で述べたように、インスリン抵抗性、糖尿病、肥満、メタボリックシンドローム、NAFLD、その他合併症は相互に関連している。糖尿病治療薬としてSGLT2阻害薬ルセオグリフロジンに、インスリン抵抗性改善作用、体重減少、動脈硬化進行抑制、脂肪肝改善効果があることは、糖尿病患者の血糖コントロールのみならず合併症の発症や進行抑制に貢献していくと考えられる。その重要な効果の1つに脂質プロファイルの改善も大切と考えられ、中でもApoA-1が増加傾向にあることは、上記効果に貢献する重要な要素となると考える。SGLT2阻害薬はガイドライン上も立ち位置が上がってきており積極的に選択して良い薬剤であると考ええる。ただ、生じやすい副作用として尿路感染症、性器感染症、低血糖、脱水症がある<sup>18)</sup>ので、飲水量が少ない患者、また尿検査所見より上記のリスクが高いと考えられるような患者への投与開始については慎重に判断した方が良いと考える。SGLT2阻害薬ルセオグリフロジンの本研究では、中間報告ではあるが、血糖値の改善に合わせて体重や腹囲が低下し、脂質に関しては特にApoA-1が上昇傾向を認め、肝機能に関してはFLIが低下傾向にあることから、糖尿病、インスリン抵抗性、肥満、動脈硬化性疾患やその他の合併症の進行抑制や改善へと導く可能性がある薬剤と考える。

## 結 語

2型糖尿病治療においてルセオグリフロジンを投与することで、治療早期からHbA1cの改善を認めており、同時に脂質、肝機能パラメータの改善が期待できると考える。今後、症例数を増やし、開始24週後の最終解析を行う。

## 文 献

- 1) 中村二郎, 神谷英紀, 羽田勝計, 他. : 糖尿病の死因に関する委員会報告 アンケート調査による日本人糖尿病の死因 2001~2010年の10年間, 45,708名での検討. 糖尿病 59(9):667-684,2016.
- 2) Association AD : 9. Pharmacologic Approaches to

Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 45:S125-S143,2022.

- 3) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. : Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes.. New England Journal of Medicine 373:2117-2128,2015.
- 4) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. : Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes.. New England Journal of Medicine 377: 644-657,2017.
- 5) Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. : Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes.. New England Journal of Medicine 380:347-357, 2019.
- 6) Sumida Y, Murotani K, Saito M, et al. : Effect of luseogliflozin on hepatic fat content in type 2 diabetes patients with non - alcoholic fatty liver disease: A prospective, single - arm trial (LEAD trial). Hepatology Research 49:64-71,2019.
- 7) Hayashi T, Fukui T, Nakanishi N, et al. : Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: comparison with sitagliptin. Cardiovascular diabetology 16:1-13,2017.
- 8) Sasaki T, Sugawara M, Fukuda M : Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor - induced changes in body composition and simultaneous changes in metabolic profile: 52 - week prospective LIGHT (Luseogliflozin: the Components of Weight Loss in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) Study.. Journal of diabetes investigation 10:108-117, 2019.
- 9) Japan ECoCfODi. : New criteria for 'obesity disease' in Japan. Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society 66(11):987-992, 2002.
- 10) Linsel-Nitschke P, Tall AR : HDL as a target in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. Nature reviews Drug discovery 4(3):193-205, 2005.
- 11) Assessment R : Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. Jama 302(18):1993-2000, 2009.

- 12) Boekholdt SM, Arsenault BJ, Hovingh GK, et al. : Levels and changes of HDL cholesterol and apolipoprotein AI in relation to risk of cardiovascular events among statin-treated patients: a meta-analysis. *Circulation* 128(14):1504-1512,2013.
- 13) Talayero BG, Sacks FM : The role of triglycerides in atherosclerosis. *Current cardiology reports* 13 (6):544-552,2011.
- 14) Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. : The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC gastroenterology* 6:33,2006.
- 15) Yang MH, Sung J, Gwak G-Y : The associations between apolipoprotein B, AI, and the B/AI ratio and nonalcoholic fatty liver disease in both normal-weight and overweight Korean population.. *Journal of clinical lipidology* 10(2):289-293,2016.
- 16) Karavia EA, Papachristou DJ, Liopeta K, Triantaphyllidou I-E, Dimitrakopoulos O, Kypreos KE : Apolipoprotein AI modulates processes associated with diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Molecular Medicine* 18(1):901-912,2012.
- 17) Sano M, Takei M, Shiraishi Y, Suzuki Y : Increased hematocrit during sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy indicates recovery of tubulointerstitial function in diabetic kidneys. *Journal of clinical medicine research* 8(12):844-847,2016.
- 18) McGill JB, Subramanian S : Safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *The American Journal of Cardiology* 124(Suppl.1):S45-S52,2019.



## 右肝円索に伴った左側胆嚢に対し腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した1例

景岳会 南大阪病院 外科

逸見冴子, 瀧井麻美子, 藤尾長久, 多田隆馬, 嶋田泰尚, 形部 憲,  
山田正法, 大嶋 勉, 眞弓勝志, 田中芳憲, 竹村雅至

景岳会 南大阪病院 乳腺外科

原田知明

### Laparoscopic cholecystectomy for a patient with left-sided gallbladder associated with right round ligament.

Saeko Henmi, Mamiko Takii, Nagahisa Fujio, Ryuma Tada, Yasutaka Shimada,  
Ken Gyobu, Masanori Yamada, Tsutomu Oshima,  
Katsuyuki Mayumi, Yoshinori Tanaka, Masashi Takemura,  
Department of Surgery, Minami Osaka Hospital

Tomoaki Harada

Department of breast Surgery, Minami Osaka Hospital

A 58 years old man who has been underwent laparoscopic total gastrectomy for advanced gastric cancer at 1 year and 3 months ago was diagnosed multiple Gall stones at abdominal ultrasonography. Enhanced abdominal CT showed an anomalous right side round ligament followed branching the right portal vein and the gallbladder was attached to the left side of the liver. We diagnosed the left sided gallbladder, and laparoscopic cholecystectomy was performed.

In the case, the trocar using the right hand of the operator was placed on the left side of the round ligament.

Because the gallbladder was dissected from bottom to neck, the surgical field of the neck of the gallbladder was secured. By detaching the Calot triangle from dorsal side, the cystic duct and gallbladder artery could be safely identified. In order to perform surgical procedure safely for left sided gallbladder, it is necessary to devise the trocar position and dissected procedure.

#### 要 約

症例は58歳男性。胃体上部の進行癌に対し腹腔鏡下胃全摘術を施行した1年3ヶ月後の腹部超音波検査にて多発胆石症を指摘され手術の方針となった。腹部造影CT検査で右側門脈臍部を認め、肝臓左葉に胆嚢が付着していた。胆嚢胆石を伴う左側胆嚢と診断で、腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した。本例では術者操作右ポートを肝円索の左側に挿入した。胆嚢は底部から剥離を先行することで頸部の視野を向上させた。Calot三角は背側からの剥離を中心に行うことで胆嚢管、胆嚢動脈の同定が容易であった。

本症に対して安全に手術を実施するためには術前の解剖を十分に把握し、操作ポート位置の工夫と慎重な剥離操作が重要である。

**Key words** : 左側胆嚢症, 右肝円索, 右門脈臍部, 腹腔鏡下胆嚢摘出術

## はじめに

左側胆嚢は、内臓逆位がなく肝門索の左側に胆嚢が位置し、肝臓左葉に胆嚢床が存在する稀な先天的位置異常と定義されている。本症は腓胆管合流異常や胆管走行異常を伴う例も報告されており、腹腔鏡手術の際には解剖学的特徴の理解と手技工夫が必要である。今回、我々は右肝門索に伴った左側胆嚢結石症に対し腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した1例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：58歳，男性

主訴：特になし

既往歴：57歳時に胃体上部の進行胃癌に対し腹腔鏡下胃全摘術をうけた。

家族歴：なし

現病歴：胃癌術後経過観察中に実施した腹部超音波検査にて胆嚢内の多発胆石を指摘され、手術施行の方針となった。

現症：身長172 cm，体重60.8 kg，体温36.6℃，腹部は平坦・軟で圧痛は認めなかった。上腹部に胃癌手術創を認めた。

入院時血液検査：白血球数5000 /  $\mu$  L，CRP 0.01 mg/dlと正常であった。肝機能ではASTのみ46 IU/Lと軽度上昇を認めた。CEAやCA19-9の上昇は認めなかった。

腹部超音波検査：胆嚢体部にacoustic shadowを伴うhyperechoic lesionを複数認め多発胆石と診断した。それぞれの結石サイズは径5mm大であった(図1)。胆嚢壁の肥厚はなく、内臓逆位は認めなかった。

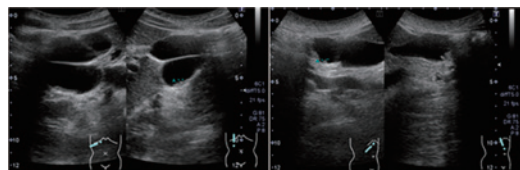


図1. 腹部超音波検査所見

胆嚢内に5mm大の結石を複数個認めた。

腹部造影CT検査：胆嚢は肝左葉に付着していた。門脈左枝臍部が消失し右側門脈臍部を有す

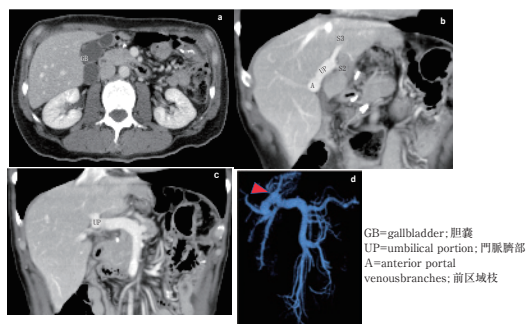


図2. 腹部造影CT検査

胆嚢は肝左葉に付着し(a)、右側門脈臍部を有する右肝門索所見を呈していた(b-d)。

る右肝門索所見を呈していた(図2a~2d)。

MRCP所見：腓胆管合流異常や胆管の破格は認めなかった。胆嚢管は総胆管下部左側より分岐し総胆管と並行に走行していた(図3)。



図3. MRCP所見

胆嚢管は総胆管左側より分岐していた。

手術所見：患者を仰臥位とし、術者は患者左側に位置した。まず臍部に12mmのカメラ用ポートを挿入し、腹腔内を観察した。図のごとく心窩部、右肋骨弓下鎖骨中線上、右肋骨弓下前腋窩線上にそれぞれ操作用5mmポートを配置した。術者右手の心窩部ポートは心窩部やや左に設置した(図4)。胆嚢床は肝門索の左側に認め、術前診断通りの所見であった(図5a)。なお胃癌の再発を示唆する所見は認めなかった。

通常の手術手順の如く胆嚢頸部より漿膜切開をすすめたが、Calot三角部の視野確保が難しかった。胆嚢の可動性を得るため、底部から剥離を先行し頸部の視野を向上させた。さらに、助手

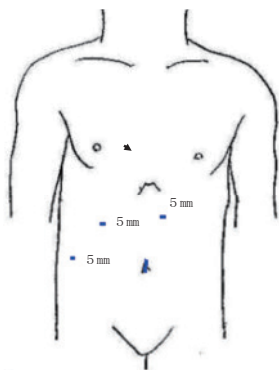


図4. 本例の腹腔鏡下胆嚢摘出術のポート配置  
心窩部やや左側に術者右手の操作用ポートを配置した(矢印)

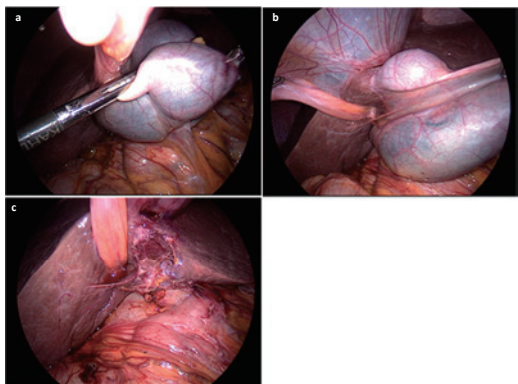


図5. 術中所見

- a: 肝円索左側に胆嚢を認めた。
- b: 胆嚢背側面の視野は良好であった。
- c: 胆嚢摘出後

によって肝円索を右側へ牽引し、術者が胆嚢を把持して左側に牽引することで操作空間を広げた(図5b)。肝門部まで剥離するとCalot三角部の展開が可能となり、胆嚢管を同定した。Calot三角部背側より胆嚢管および胆嚢動脈を剥離し、体腔内結紮で処理した後に、胆嚢を摘出した(図5c)。ドレーンは留置しなかった。手術時間は97分、出血量は少量であった。

摘出標本(図6):胆嚢壁の肥厚は軽度で粘膜病変を認めなかった。内腔に数個のビリルビン結石を認めた。病理組織学的検査にて慢性胆嚢炎と診断された。

術後経過:術後経過に問題なく、術3日後に退院となった。

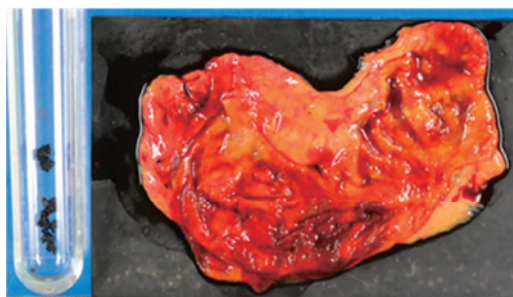


図6. 摘出標本

胆嚢の壁肥厚は軽度で多数のビリルビン結石を認めた。

## 考 察

左側胆嚢とは、内臓逆位を伴わず胆嚢が肝円索の左側に位置する稀な先天的異常と定義される<sup>1)</sup>。しかし近年では肝内門脈分岐異常と左側胆嚢の関連が報告され、右門脈臍部に伴った左側胆嚢の報告が増加している。通常は胎生期に左右対になっている臍静脈の右方が胎生早期に消失し、左臍静脈に連結し門脈臍部を形成するが、右側肝円索症例ではこの過程において左臍静脈が消失し右臍静脈が右門脈臍部を形成すると考えられている<sup>2)</sup>。右側肝円索の頻度は0.2~1.2%と言われているが<sup>3)</sup>、近年では左側胆嚢は胆嚢の位置異常ではなく肝円索の位置異常により生じているとの認識が広がっている<sup>2)</sup>。

Nagaiらも左側胆嚢の多くは胆嚢の位置は正常であり、右側肝円索の存在により左側胆嚢が生じていることを述べるとともに、門脈臍部の分岐形態を検討している。これによると、①右後区域枝が独立分岐後に左門脈を分岐し右前区域・右門脈臍部を形成する trifurcation type(図7a)と、②門脈が左枝と右枝とに分かれ、右枝から後区域枝と前区域枝・右門脈臍部とに分岐する bifurcation type(図7b)の2型に分類されるが、頻度として前者がやや多いとしている<sup>4)</sup>。一方、本症例の門脈分岐形態をみると左門脈はなく、右S6枝が分岐したあとに右門脈臍部を形成し、S3枝とS2枝がそれぞれ分岐し、さらに右門脈臍部より前区域枝が分岐していた(図7c)。我々の検索する限りでは同様の分岐形態の報告はなく非常にまれな症例と思われる。このほか



RHV=right hepatic vein;右肝静脈 MHV=middle hepatic vein;中肝静脈 LHV=left hepatic vein;左肝静脈 UP=umbilical portion;門脈臍部 GB=gallbladder;胆嚢  
RRL=right-sided round ligament;右側肝円索 A=anterior portal venous branches;前区域枝 P=posterior portal venous branches;後区域枝

## 図7. 門脈走行の分類

A : Bifurcation type

B : Trifurcation type

C : 本例では左門脈が存在せずいずれにも分類されなかった。

にも、左側胆嚢は臍胆管合流異常や、本症例のように胆嚢管が総胆管左側に合流する例など<sup>5)</sup>、様々な胆管走行異常を伴う例が報告されている<sup>6)</sup>。当院では原則術前にCT検査およびMRCP検査を実施しているが、CTやMRCPでは胆管走行は把握できるが門脈走行は不明であり、左側胆嚢を疑う場合には門脈走行も把握しておくことが肝要である。

左側胆嚢に対する腹腔鏡手術の場合、通常の手術と比べ、視野展開や鉗子操作性が困難となる場合が多いとされている。左側胆嚢の症例では肝床部と胆嚢頸部が同軸に観察され、Calot三角の腹側に胆嚢が覆い被っているため、胆嚢頸部からの剥離操作が困難である。これに加えて胆嚢の右側に位置する肝円索が下垂し視野が妨げられることが多いとされる。このため、従来心窩部に挿入していた術者操作ポートを肝円索左側に留置する工夫や、肝円索が視野の妨げとならないよう、糸や鉗子を用いて肝円索を吊り上げるなど良好な視野を得るための手技工夫が報告されている<sup>7,8)</sup>。

またCalot三角を展開し頸部操作を行いやすくするためには胆嚢を右側に牽引する必要がある、胆嚢の可動性を上げるために肝床部の剥離を先行させる方法が報告されている<sup>8)</sup>。しかし、肝床部から直接胆嚢へ流入する胆嚢動脈があり、不十分な処理や剥離中の損傷によって術中出血をきたし、開腹移行に至った症例があることから流入血管には注意を払いながら慎重に操作をすすめるべきである<sup>8)</sup>。患者左側からの手術操作が困難な場合は患者右側からの剥離操作が安全であることも報告されている<sup>9)</sup>。本症例では

肝円索のつり上げは行わなかったが、術者操作用心窩部ポートを左側よりに配置するとともに、胆嚢底部の剥離を先行することで胆嚢の可動性を得た。また肝円索を助手が把持し、胆嚢を術者が把持することでColot三角背側の視野が良好となり、背側から胆嚢管、胆嚢動脈の露出を行うことが可能となり安全に手術が可能となった。しかしながら、胆嚢腹側面の剥離において若干の視野展開や鉗子操作が困難となる場面もみられたため、Co-axial Positionでの操作を加えることで、さらなる操作性の向上が得られる可能性があると考えられた。さらにそしてColot三角部への操作は背側からの方が視野確保しやすく、胆嚢底部の自由度を先にあげる方が操作性が良くなることから、従来の胆嚢摘出術とは異なる手順が求められる。また合併奇形が多いため副損傷に注意が必要である。胆嚢管走行、胆管走行異常の合併を伴う症例では術中の胆管損傷の有無を確認するために必要であれば胆道造影を行うことも考慮すべきである<sup>10)</sup>。

## 結 語

右側門脈臍部を伴った左側胆嚢結石症に対して腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した症例を報告した。左側胆嚢に対して安全に手術を実施するためには、術前に本疾患の認識を持つこと、門脈および胆管の走行を十分に把握し、展開方法や操作ポート位置、術者の立ち位置を工夫すべきである<sup>10)</sup>と考える。従来のポート配置で操作性が悪い場合には躊躇せず操作ポートの追加を検討すべきである。

## 文 献

- 1) Gross RE : Congenital anomaly of the gallbladder. A review of one hundred and forty-eight cases, with report of a double gallbladder. Arch Surg 32:131-162,1936.
- 2) 関根隆一, 加藤貴史, 田中淳一, 他 : 右側肝円索を伴う急性有石性胆嚢炎の1例. 日臨外会誌 78(5):1073-1076,2017.
- 3) Uesaka K,Yasu K,Morimoto T : Left-sided gallbladder with intrahepatic portal portal nenous

- anomalies. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2:425-430,1995.
- 4) Nagai M, Kubota K, Kawasaki S, et al. : Are left-sided gallbladder really located on the left side? Ann Surg 225:274-280,1997.
  - 5) 藤田恒憲, 味木徹夫, 松本拓, 他 : 左側胆嚢に対し腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した1例. 日鏡外会誌 12(4):403-407,2007.
  - 6) 松本直基, 長谷川洋, 白子隆志, 他 : 左側胆嚢と胆管走向異常を伴う急性胆嚢炎に対して腹腔鏡下胆嚢摘出術を行った1例. 日消外会誌 41(9):1704-1709, 2008.
  - 7) 瀧口修司, 関本貢嗣, 松井成生, 他 : 肝内門脈分枝異常を伴った左側胆嚢に腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した1例. 日消外会誌 29(12):2294-2298,1996.
  - 8) 山本英夫, 早川直和, 山本竜義 : 右肝門索に伴った左側胆嚢に対する腹腔鏡下胆嚢摘出術の検討. 胆道 26(4):583-591,2012.
  - 9) 名波竜規, 田村晃, 白坂健太郎 : 腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した左側胆嚢の1例. 日外科系連会誌 36(4):687-692,2011.
  - 10) 小泉大, 佐田尚宏, 笠原尚哉, 他 : 高度慢性胆嚢炎を合併した左側胆嚢結石症に腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した1例. 日鏡外会誌 14(5):557-562,2009.





## 褥瘡予防対策委員のラダーレベルに応じた教育方法と評価表の作成

景岳会 南大阪病院 看護部

村上 巖

要 約

皮膚・排泄ケア認定看護師として褥瘡予防対策委員への指導を行っている。委員への指導や業務分担、活動評価などが客観的に行えるよう、看護師のキャリア開発ラダーをもとに褥瘡予防対策委員会用のラダー別評価表を作成した。評価表を活用することで客観的な評価が可能となり、委員自身の目標設定や実践活動の指標となった。

**Key words** : 褥瘡予防, ラダーレベル, 委員会活動, 教育・指導, 評価表

### はじめに

皮膚・排泄ケア認定看護師の役割のひとつに看護スタッフに対する『指導』がある。そのひとつとして、褥瘡予防対策委員会の看護部褥瘡予防対策委員への活動支援や教育・指導を行っている。指導内容や担当業務の割り当ては、委員の経験年数などをもとに検討していた。しかし、毎月の委員会や各部署に訪問した際など、ごく限られた時間内でしか各委員と関わる機会はない。そのため、限られた情報から指導内容や業務分担を検討するには、自分自身の主観での判断が大きな割合を占めることになる。主観のみでの判断では、委員への指導や業務分担が過多・過少となっているのではという懸念があった。また、委員会活動の評価も、月1回の活動報告や年2回の面談など限られた機会しかなく、客観的に評価する指標もなかった。

日本看護協会は2016年に『看護師のクリニカルラダー』を発表した。これは、看護師の能力開発・評価のシステムの1つであり、看護師の看護実践能力を段階的に表し、各段階において期待される能力を示し、到達度によって看護師の能力が示されるシステムである。クリニカルラダーの活用により、看護師は能力段階を確認しながら自己研鑽や人材育成を目指すことが可能とされている。

A病院でも日本看護協会の『看護師のクリニ

カルラダー』をベースとして、『キャリア開発ラダー(以下、ラダーとする)』が整備された。ラダーの特徴として、①個々の実践能力を客観的に測定する評価基準や測定法が明示されている、②自己評価をすることで看護師個人の看護実践能力のレベルがわかる、③個々の看護実践能力の到達段階に連動した教育プログラムに選択的・自主的に参加できるなどが挙げられている。

このラダーのレベルをもとに、褥瘡予防対策委員会の活動内容に対応した評価項目を作成することができないかと考えた。褥瘡予防・ケアにおける看護実践能力や委員として求められる役割をラダー別に標準化することで、委員への指導や活動支援をより可視化できる。そして、委員自身もラダーレベルに応じた委員会活動を実践し、褥瘡予防対策のさらなる活性化と質の向上を図ることを目的とした。

### 方 法

ラダーの評価表をもとに褥瘡予防対策委員会ラダーレベル別評価表を作成した。上半期・下半期の委員会活動面談で評価表の自己および他者評価を実施した。そして、褥瘡予防対策委員に対して、評価表の内容や委員会活動への意識の変化があったかなどについてアンケート調査を実施した。

## 倫理的配慮

アンケート調査および看護研究の実施にあたっては、研究への参加は自由意志での参加であり、参加しない場合でも不利益を受けないこと、参加後もいつでも撤回でき、その場合にも不利益を受けないことを保障した。また、個人情報是对象者が特定されることはないこと、嚴重に保護すること、調査結果は集計後に速やかに破棄することを伝えた。なお、本研究はA病院看護部倫理委員会の承認を得て実施した。

## 結果

アンケート調査の結果は以下のとおりである。

問1. 委員会活動は自分自身のラダーレベルと比較して適当であったか？

『過多』40% 『適当』50% 『過少』10%

問2. 褥瘡予防対策委員会ラダーレベル別評価表を使用することで、委員として求められる能力や役割が明確となったか？

『明確になった』90%

『どちらとも言えない』5%

『明確にならなかった』5%

問3. 褥瘡予防対策委員を経験する前に褥瘡予防対策に興味があったか？

『興味があった』20%

『どちらとも言えない』50%

『興味がなかった』30%

問4. 褥瘡予防対策委員を経験して褥瘡予防対策に興味を持ったか？

『興味を持った』100%

『どちらとも言えない』0%

『興味を持てなかった』0%

## 結論

褥瘡予防対策委員用にラダーレベルⅠ・Ⅱ・Ⅲごとの評価表を作成し、上半期・下半期評価を実施した。同様の評価項目であってもラダーレベルに応じて達成度などが異なる。例えば、ラダーレベルⅠのスタッフには各項目に『支援を受けて』といった文言が添えられている。ラダーレベルⅢであれば、自分自身の実践はもと

よりリーダーシップを発揮することが求められる。評価者(皮膚・排泄ケア認定看護師)にとっては評価基準が可視化・標準化されることで、指導や教育すべき内容がより明確となった。被評価者(褥瘡予防対策委員)にとっては委員に期待される能力や活動内容が明確となったと考える。アンケート調査では、委員の50%が委員会活動は自身のラダーレベルと比較して『適当』と回答した。また、評価表を使用することで委員として求められる能力や役割が明確となったか？という問いでは、90%の委員が『明確になった』と回答した。よって、部署での目標設定や活動計画の立案・実践の際の指標として活用することができたと考える。

好井<sup>1)</sup>らは、「各職位・ラダー別・委員会活動の有無を考慮した教育プログラムの作成が必要である」と述べている。委員会活動は病院全体の活動であるとともに、委員を経験する看護師自身にとっては専門分野を学ぶ学習の機会となる。委員会活動におけるラダーレベル別評価表を使用することで、経験年数だけではなく個別性に応じた活動支援や指導の指標となった。

また、好井<sup>1)</sup>らは、「委員会活動の経験は看護師の自立性向上につながる」とも述べている。アンケート調査では、褥瘡予防対策に興味があるか？という問いに対して、委員を経験する前後で『興味がある』という回答が20%から100%へ変化した。褥瘡予防対策委員という役割を担い、活動していく中で意識の変化があったと考える。しかし、活動内容に興味を持てなかったり活動が負担となったりするとモチベーションの低下につながる可能性がある。委員会活動を円滑にかつ委員の教育や指導を実践するためには、共通言語としての指標が必要であると考えられる。今回検討した評価方法は、委員の経験年数だけではなく個別性に応じた活動支援や教育・指導の指標となった。また、委員自身にとって求められる役割や達成目標が明確となり、興味を持って委員会活動に取り組むとができたのではないかと考える。

今後の課題として、外来や手術室など部署によっては評価が困難な項目があった。評価表の内容を再検討するとともに、その他の分野の委員会活動にも応用できるよう検討していきたい。

## 引用文献

- 1) 好井理世, 西美恵, 金山千明: A病院の教育プログラムの評価と今後の課題, 看護師の教育ニード・学習ニードから見えてきたもの. 堺市立総合医療センター医学雑誌 18:2018.



---

---

南大阪病院学術懇話会 (旧学術集談会)

---

---

第64回南大阪病院学術懇話会(第672回学術集談会) 令和3年1月

新型コロナウイルス感染拡大防止のため中止

第65回南大阪病院学術懇話会(第673回学術集談会) 令和3年3月

新型コロナウイルス感染拡大防止のため中止

第66回南大阪病院学術懇話会(第674回学術集談会) 令和3年5月

新型コロナウイルス感染拡大防止のため中止

第67回南大阪病院学術懇話会(第675回学術集談会) 令和3年7月28日(水)

1. 高血糖高浸透圧症候群と糖尿病性ケトアシドーシスの合併により2度の心停止を来し、

蘇生後に小腸壊死を合併した2型糖尿病の一例

内科 蘆田 成美

2. 心タンポナーデを契機に診断に至ったSLE心膜炎の一例

循環器内科 綾田 健士

第68回南大阪病院学術懇話会(第676回学術集談会) 令和3年9月

新型コロナウイルス感染拡大防止のため中止

第69回南大阪病院学術懇話会(第677回学術集談会) 令和3年11月24日(水)

1. 時間管理意識の向上に向けた院内での取り組み

7階病棟 赤井 えり

2. 褥瘡予防対策委員のキャリア開発ラダーレベルに応じた教育と評価表の作成

8階病棟 村上 巖

3. 退院支援に関わる看護師の質向上に向けた教育プログラムの開発と成果

—ラダーレベルに応じた専門知識の習得を目指して—

9階病棟 宇崎 真由子

## 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69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, 福田 隆, 山川 智之,  
山名 琢薫, 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, Takashi Fukuda, Tomoyuki Yamakawa, Takumasa Yamana,  
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





hbc  
human health care

# 患者様の想いを見つめて、 薬は生まれる。

顕微鏡を覗く日も、薬をお届けする日も、見つめています。  
病気とたたかう人の、言葉にできない痛みや不安。生きることへの希望。  
私たちは、医師のように普段からお会いすることはできませんが、  
そのぶん、患者様の想いにまっすぐ向き合いたいと思います。  
治療を続けるその人を、勇気づける存在であるために。  
病気を見つめるだけでなく、想いを見つめて、薬は生まれる。  
「ヒューマン・ヘルスケア」。それが、私たちの原点です。

## ヒューマン・ヘルスケア企業 エーザイ



エーザイはWHOのリンパ系フィラリア病制圧活動を支援しています。

NOVARTIS

Otsuka



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 ril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、

製造販売

(文献請求先及び問い合わせ先)

禁忌を含む使用上の

**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 販売情報提供活動に関するご意見  
TEL: 0120-003-293 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)

注意等につきましては

提携

文献請求先及び問い合わせ先

添付文書をご参照ください。

**大塚製薬株式会社**  
東京都千代田区神田司町2-9

**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

ENR00010IH0002

2021年5月作成

ER2104101

# 明日の しあわせに 化ける術。



人知れずこっそり、世界中の“すきま”に潜んでいる。火薬の力を使って瞬時にエアバッグを膨らませたり、電子機器の半導体に使われる樹脂をつくったり、また、人々の健康を守る抗がん剤などの医薬品や食料の安定供給に欠かせない農業を提供していたり。私たちは、技術をしあわせに化けさせる会社です。現在から未来へ。すきまから世界へ。これからの暮らしになくてはならない価値を、次々と発想します。



世界的すきま発想。



たった一度の  
いのちと  
歩く。

協和キリン株式会社



**KYOWA KIRIN**

私たちの志  検索



HIF-PH阻害剤 一腎性貧血治療剤 薬価基準収載

 **バフセオ<sup>®</sup>** 錠 150mg  
300mg  
VAFSEO<sup>®</sup> Tablets 150mg, 300mg (パダデュスタット錠)

劇薬 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」等については添付文書をご参照ください。

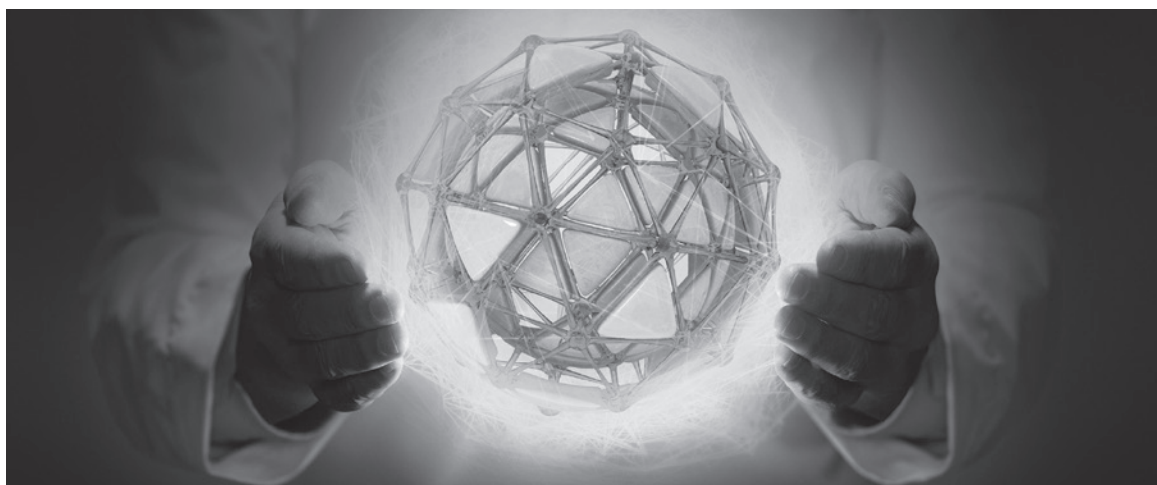


製造販売元(文献請求先及び問い合わせ先)  
田辺三菱製薬株式会社  
大阪市中央区道修町3-2-10



プロモーション提携  
扶桑薬品工業株式会社  
大阪市城東区森之宮二丁目3番11号

2021年6月作成



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<sup>®</sup>** 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<sup>®</sup> 5g・10g powder for suspension (single-dose package)

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 ☎0120-188-115 (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)

2021年5月改訂

世界中の人々の  
より豊かな人生のため、  
革新的医薬品に  
思いやりを込めて



Lilly

日本イーライリリーは製薬会社として、  
人々がより長く、より健康で、  
充実した生活を実現できるよう、  
がん、糖尿病、筋骨格系疾患、  
中枢神経系疾患、自己免疫疾患、  
成長障害、疼痛などの領域で、  
日本の医療に貢献しています。

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通 5-1-28  
www.lilly.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。

 **astellas**

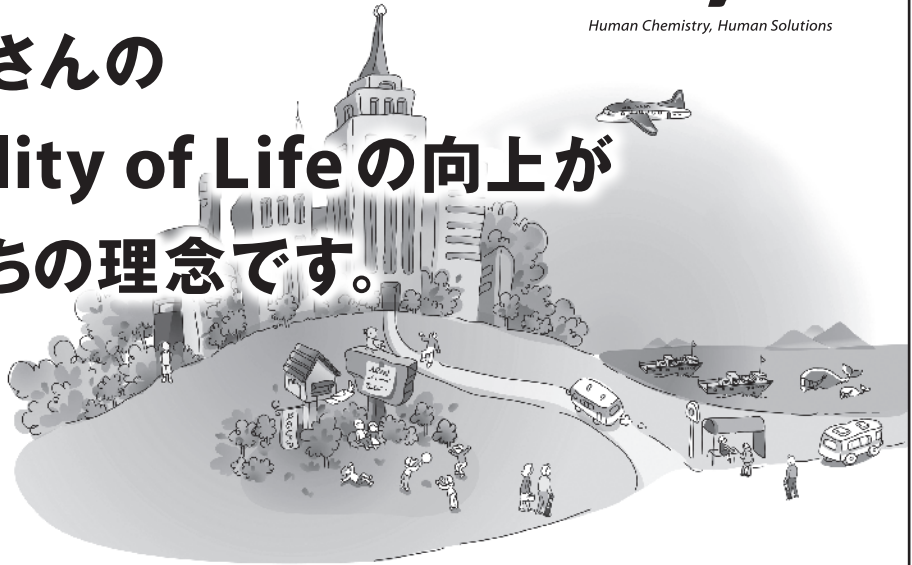
アステラス製薬株式会社

[www.astellas.com/jp/](http://www.astellas.com/jp/)

**TEIJIN**

Human Chemistry, Human Solutions

# 患者さんの Quality of Lifeの向上が 私たちの理念です。



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-2103-1

**AsahiKASEI**  
旭化成ファーマ

歳のせい？  
いいえ、  
骨のせいかも。

もし、あなたや、あなたの大切な人の身長が、  
若い頃より低くなっている気がしたら。  
どうか「歳だから」で済ませないで。

2cm以上の身長低下、それは骨粗鬆症の黄色信号。  
日本ではなんと1,000万人以上の方が患っていると言います。  
骨粗鬆症は、骨が折れるまで気づかないケースも多く、  
さらに場合によっては、骨折が原因となって、  
日常生活に支障をきたすことさえあるのです。

残念ながら、骨の老化は目に見えない。だから、  
自ら「気づく」ことが大切です。

これからの人生を楽しみ尽くすために。  
どうか、骨にも検診を。  
まずは、身長-2cmのチェックから。


# CHECK-2cm

骨粗鬆症リスクを、測ろう。

骨にも検診プロジェクト



骨のでんわ相談室 0120-108-049 平日9:00-17:00  
(土・日・祝日・12/31-1/3は除く)

骨粗鬆症を正しく知りましょう。(骨検 )

※「骨粗鬆症予防と治療ガイドライン」より、身長低下が2cm以上ある場合、椎体骨折のリスクは135倍となるという研究結果が出ています。  
※日本国内における骨粗鬆症の患者さんの数は、推計1,280万人です。自宅でもできる簡単なチェックとして、身長測定をおすすめしています。

検査は医師にご相談ください



医療・健康ニーズに応じて、  
人々の健康・福祉にいつそう貢献したい。



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。



MOCHIDA

持田製薬株式会社

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

健康寿命の延伸に  
貢献していきたい。

大正製薬は、皆様の健康な暮らしの実現を目指しています。

代謝性疾患、炎症・免疫、感染症の領域を中心に、  
さまざまなメディカルニーズにお応えしていきます。

皆様の信頼と期待をいただきながら  
私たちは挑み続けます。



大正製薬株式会社

〒170-8633 東京都豊島区高田3-24-1  
<https://www.taisho.co.jp/>

TSB521C 2020年4月作成

# 「健康」と「幸せ」を すべての人に届けたい

こころからの笑顔と幸せな未来。  
確かな安心を健康というカタチにして  
世界へ届けたい。



H A P P I N E S S F O R L I F E



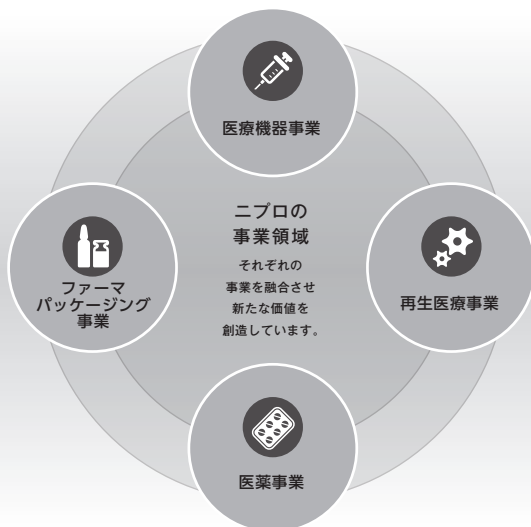
興和株式会社

東京都中央区日本橋本町三丁目4番14号



## その技術は、 人のために。

私たちは、これからも大切な「健康」を  
支える製品と技術を提供し世界中の  
人々の豊かな暮らしを支えていきます。



(資料請求先)



ニプロ株式会社

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

医療機器についてのお問い合わせ  
(医療機器情報室)

☎0120-226-410

医薬品についてのお問い合わせ  
(医薬品情報室)

☎0120-226-898

2021年11月作成(KI)  
[審2111302116]