

# THE MEDICAL JOURNAL OF MINAMI OSAKA HOSPITAL

# 南大阪病院醫學雜誌

第71卷 第1号

(令和6年5月1日発行)

## — 目 次 —

COVID-19 オミクロン株流行期における重症化予測マーカーの後方視的検討 ..... 崎間 里実・他 ..... 1
局所進行乳癌切除で生じる広範な皮膚欠損を菱形皮弁術で補填した一手術例 ..... 中谷 守一・他 ..... 11
食道アカラシアに対する POEM 療法後の瘢痕性狭窄に対して外科的治療を適応した1例 ..... 竹村 雅至・他 ..... 17
不明熱および肝機能障害で受診しミノサイクリン内服加療で軽快した日本紅斑熱症例 ..... 新藤 光郎・他 ..... 23
私がよくする手術、そのコツ その3：褥瘡手術 —今こそ院内連携でしょ— ..... 蔡 顯真・他 ..... 31
2型糖尿病患者および高齢者の慢性便秘治療について ..... 川口 祐司・他 ..... 39
内膜肥厚の少ない陰性リモデリングに DCB は効くのか? ..... 増本 晃治・他 ..... 45
躍進する糖尿病診療 2023 ..... 羽鹿由里子・他 ..... 51
診断に苦慮した家族性地中海熱遺伝子関連腸炎の一例 ..... 金 大裕・他 ..... 57
保存的加療を施行した特発性大網出血の3例 ..... 加藤きみ佳・他 ..... 65
旭化成メディカル社製へモダイアフィルター V-RA(ヴェィエラ)の性能評価 ..... 坂上 恭司・他 ..... 71
救急外来での院内トリアージの現状と課題 —適正率上昇に向けた取り組みを実施して— ..... 樋口雄之輔 ..... 75

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



# COVID-19 オミクロン株流行期における 重症化予測マーカーの後方視的検討

北大阪ほうせんか病院 感染管理センター  
崎間里実、吉川昌平

北大阪ほうせんか病院 内科  
吉川昌平

北大阪ほうせんか病院 消化器外科  
佐藤公司

北大阪ほうせんか病院 院長  
富士武史

## Consideration of severity predictive markers for the COVID-19 infection after mutating to the Omicron strain.

Satomi Sakima, Shohei Yoshikawa

Department of Infection Control, North Osaka Housenka Hospital

Shohei Yoshikawa

Department of Internal Medicine, North Osaka Housenka Hospital

Koji Sato

Department of Digestive Tract Surgery, North Osaka Housenka Hospital

Takeshi Fuji

Director, North Osaka Housenka Hospital

We evaluated the predictive performance of severity predictive markers for coronavirus disease-2019 (COVID-19) during the Omicron strain epidemic. Patients (n=853) who were admitted to our hospital from December 2021 to March 2023 and had laboratory test data at the hospitalization were included for this analysis. Patients were divided into two groups; severe group (n=58) used HFNC (High-Flow Nasal Cannula) or ventilator, or death, and non-severe group (n=795) recovered without HFNC or ventilator. Logistic regression analysis was performed on items for which a significant difference was observed in univariate analysis. Increased C-reactive protein (CRP) (odds ratio 1.11, 95% CI: 1.07-1.16), decreased albumin (odds ratio 0.35, 95% CI: 0.20-0.62), increased creatinine (odds ratio 1.74, 95% CI: 1.27-2.37) were identified as severity predictive markers with significant difference (P<0.05).

The results of the present study suggest that CRP, albumin, and creatinine would be predictive factors of the severity of COVID-19 during the Omicron strain epidemic.

**Key words** : COVID-19, severity predictive markers, Omicron strain epidemic

## 抄 録

オミクロン株流行期の新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) により入院した患者の入院時検査データを含む患者背景を調査し、重症化予測マーカーの後方視的な検討を行った。2021年12月から2023年3月までに当院に入院し、入院時の検査データが得られた症例 (n=853) を対象とし、ネーザルハイフロー (HFNC: High-Flow Nasal Cannula) 又は人工呼吸器の使用、もしくは死亡した症例を重症化群 (n=58)、HFNC 又は人工呼吸器の使用なく軽快した症例を非重症化群 (n=795) として集計を行った。単変量解析で有意差を認めた項目に対し、ロジスティック回帰分析を実施した結果、C 反応性タンパク (C-reactive protein; CRP) 上昇 (オッズ比 1.11, 95%信頼区間: 1.07 - 1.16)、アルブミン低下 (オッズ比 0.35, 95%信頼区間: 0.20 - 0.62)、クレアチニン上昇 (オッズ比 1.74, 95%信頼区間: 1.27 - 2.37) で有意差を認めた ( $P < 0.05$ )。今回の検討結果から CRP、アルブミン、クレアチニンの3項目がオミクロン株流行期における COVID-19 の重症化予測の一助になりうることが示唆された。

**Key words :** COVID-19, 重症化予測マーカー, オミクロン株流行期

## I はじめに

2020年から感染が拡大した新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) については、重症化マーカーとして減少する項目 (リンパ球数, 血小板数), 上昇する項目 (D-ダイマー, C反応性蛋白 (C-reactive protein; CRP), procalcitonin (PCT), creatine kinase (CK), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), クレアチニン (creatinine; Cre), lactate dehydrogenase (LD)) が人工呼吸や死亡と有意に関連するとされ, その他にも Interleukin-6 (IL-6) の上昇など様々な臨床検査項目が COVID-19 の重症化予測因子として報告されている<sup>1)~3)</sup>。その後 COVID-19 に対するワクチン接種や抗ウイルス薬の使用により, オミクロン株流行期 (2021年12月以降) は重症化する症例が減ったものの, いまだに重症化する症例も報告されている<sup>4)~6)</sup>。一方で, オミクロン株流行期の臨床検査データの重症化予測性能についての報告は少ないため, 今回オミクロン株流行期に入院した患者を対象として, 入院時の臨床検査項目や患者背景の重症化への影響について後方視的に検討した。

## II 統 計

臨床データは実数と割合 (%) または中央値と [四分位範囲: interquartile range; IQR] で表示し, フィッシャーの正確検定またはマン・ホイットニーのU検定で単変量解析を行った。単変量解析より有意差を認めた項目について多重ロジスティック回帰分析

を実施した。従属変数を重症化の有無, 独立変数を単変量解析で有意差を認めた項目とし, 独立変数が多かったため, p 値によるステップワイズ法を適用した。異なる群間の比較の有意水準は  $p < 0.05$  とした。統計ソフトは EZR Ver.1.52 を使用した。

## III 対象と方法

2021年12月から2023年3月までの期間に入院し, 入院時の臨床検査データのある SARS-CoV-2 PCR 検査陽性 (n=853) 症例を対象とした。重症化については, ネーザルハイフロー (High-Flow Nasal Cannula; HFNC) 又は人工呼吸器の使用あり, 重症転院, 死亡した群を重症化群 (n=58), HFNC 又は人工呼吸器の使用なく軽快した群を非重症化群 (n=795) とした。検討した項目は性別, 年齢, 体格指数 (body mass index; BMI), 合併症, ワクチン接種回数, 白血球数, リンパ球数, hemoglobin (Hb), 血小板数, アルブミン (Albumin; ALB), AST, ALT, LD, CK, hemoglobin A1c (HbA1c), 尿素窒素 (Urea nitrogen; UN), Cre, CRP, Dダイマー, フェリチン, IL-6, SARS-CoV-2 PCR の Ct (Threshold Cycle) 値とした。SARS-CoV-2 PCR (Ct 値) の測定には Takara SARS-CoV-2 ダイレクト PCR 検出キットリアルタイム RT (Revers Transcription)-PCR 法<sup>7)</sup>,<sup>8)</sup> を採用した。2022年8月以降, 国立感染研究所の示す試薬の性能評価基準を満たすことを確認したうえ, iCAT DIRECT MasterMix (SARS-CoV-2) (以下 iDM) に変更した<sup>9)~11)</sup>。測定装置は ThermoFisher SCIENTIFIC QuantStudio 5 リアルタイム PCR 装置

を使用した。本研究は、北大阪ほうせんか病院倫理委員会 (承認番号: RR050801) の承認を得ている。

#### IV 結 果

##### 1. 患者背景

当院に入院適応となった患者全体の背景として、入院時の性別、年齢、BMI、合併症、ワクチン接種回数をTable 1に、重症度、ADL (Activities of Daily Living: 日常生活動作)、入院元、退院先の情報をFigure 1に示す。

Table 1. 入院時の患者背景

項目	重症化群 n=58	非重症化群 n=795	p-value*
性別; 男性, n (%) :	34 (58.6%) :	382 (48.1%) :	0.135
女性, n (%)	24 (41.4%)	413 (51.9%)	
年齢 (歳)	83.5 [76.0, 89.8]	80.0 [69.0, 88.5]	0.018
BMI** (kg/m <sup>2</sup> )	20.6 [18.2, 24.6]	21.2 [18.7, 24.3]	0.219
合併症***			
高血圧症, n (%)	33 (56.9%)	370 (46.5%)	0.136
糖尿病, n (%)	17 (29.3%)	145 (18.2%)	0.054
脂質異常症, n (%)	8 (13.8%)	94 (11.8%)	0.674
慢性閉塞性肺疾患, n (%)	2 (3.4%)	50 (6.3%)	0.571
心・脳血管疾患, n (%)	28 (48.3%)	205 (25.8%)	<0.001
慢性腎臓病, n (%)	5 (8.6%)	49 (6.2%)	0.405
固形がん, n (%)	7 (12.1%)	85 (10.7%)	0.665
ワクチン接種回数			
0回又は1回, n (%)	18 (31.0%)	149 (18.7%)	0.038
2回以上, n (%)	40 (69.0%)	646 (81.3%)	---

データは症例数 n と各群の割合 (%), 又は中央値と [四分位範囲: interquartile range; IQR] で表記。

\*年齢と BMI はマン・ホイットニーの U 検定、それ以外の項目はフィッシャーの正確検定

\*\* BMI の症例数: 重症化群 n=51 (不明 7), 非重症化群 n=726 (不明 69)

\*\*\*合併症は複数持つ症例があるため、合計は各群の症例数の和より多くなっている。

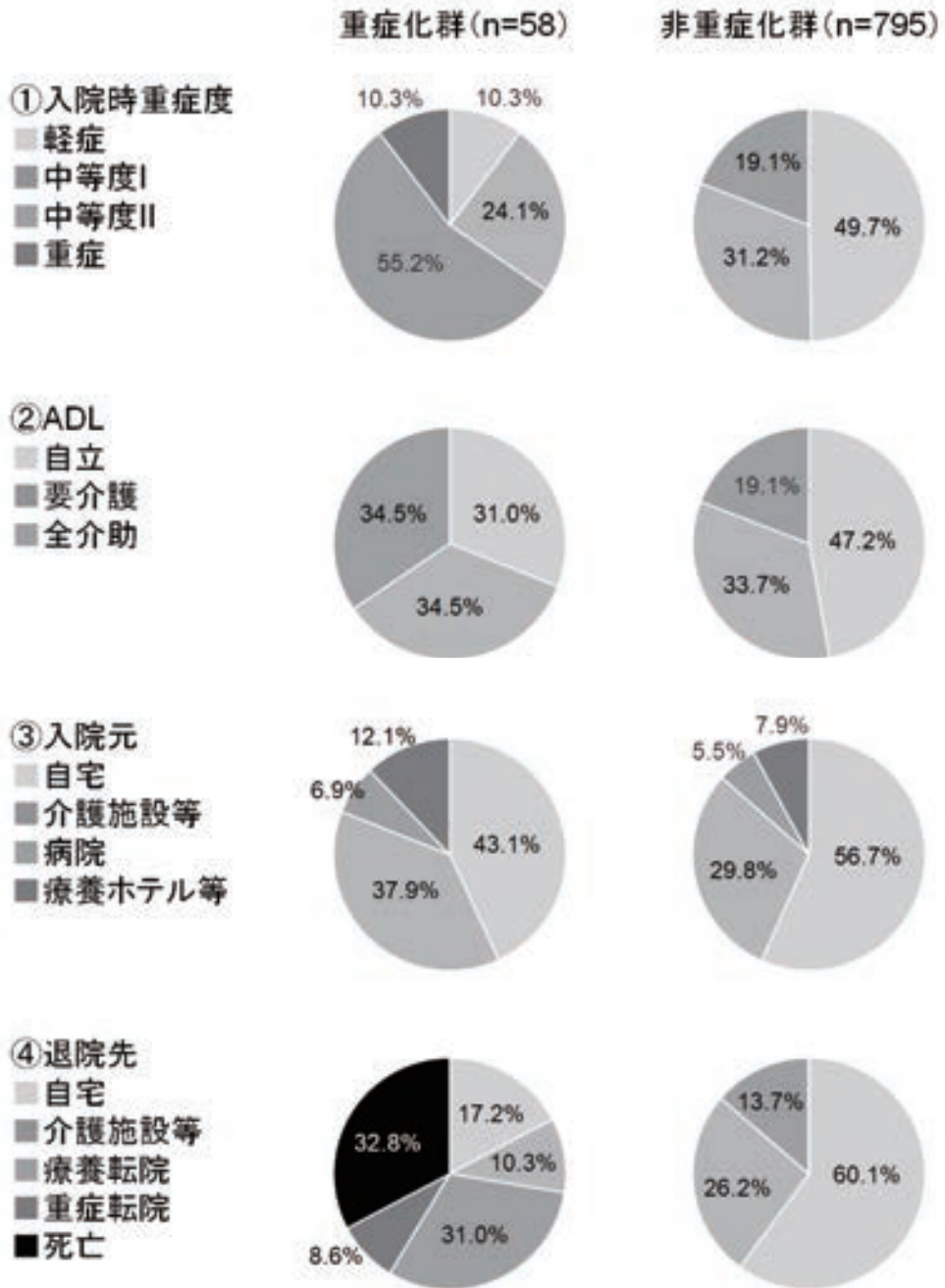


Figure 1 : 重症化群, 非重症化群の入院時重症度, ADL, 入院元, 退院先の割合

### 1) 性別, 年齢, BMI

性別は男性の割合が重症化群で58.6%, 非重症化群で48.1%であり, 両群間で有意差を認めなかった。年齢の中央値は重症化群で83.5歳, 非重症化群で80.0歳であり, 重症化群で有意に高かった。BMIは重症化群で20.6 kg/m<sup>2</sup>, 非重症化群で21.2 kg/m<sup>2</sup>であり, 両群間で有意差を認めなかった。

### 2) 合併症

心・脳血管疾患以外の合併症については両群間で有意差は認められなかった。心・脳血管疾患のある患者では, 重症化群で48.3%, 非重症化群で25.8%であり, 重症化群で有意に高かった。

### 3) ワクチン接種回数

ワクチンを2回以上接種した割合は重症化群69%, 非重症化群81.3%であり, 重症化群で有意に低かった。

### 4) 入院時重症度

COVID-19診療の手引き<sup>3)</sup>による重症度分類に基づいた入院時の重症度は, 重症化群では軽症10.3%, 中等症Ⅰ 24.1%, 中等症Ⅱ 55.2% 重症10.3%で, 中等症Ⅱが最も多かった。非重症化群では軽症が49.7%と最も多く, 中等症Ⅰ 31.2%, 中等症Ⅱ 19.1%, 重症0%であった。

### 5) ADL

入院時のADLは重症化群では自立31.0%, 介護が必要な患者の割合34.5%, 全介助が必要な患者の割合は34.5%で, 非重症化群では自立47.2%, 要介護33.7%, 全介助19.1%であった。重症化群で全介助の割合が増え, 要介護, 全介助合わせて69%と, ADLの低い患者の割合が約2/3を占めた。

### 6) 入院元

重症化群の自宅から入院の割合は43.1%, 介護施設等から37.9%, 病院から6.9%, その他療養ホテル等から12.1%であった。非重症化群では自宅56.7%, 介護施設等29.8%, 病院5.5%, 療養ホテル等7.9%であった。重症化群では非重症化群と比較して自宅以外からの入院の割合が多かった。

### 7) 退院先

重症化群の退院先は自宅退院17.2%, 介護施設等10.3%, 療養転院31.0%, 重症転院8.6%, 死亡退院32.8%であった。非重症化群では自宅60.1%, 介護施設等26.2%, 療養転院13.7%で, 重症化群で自宅以外に移られた方が多かった。

## 2. 臨床検査値との関係

重症化群と非重症化群の入院時検査データの単変量解析より白血球数, リンパ球数, ALB, AST, ALT, LD, CK, HbA1c, UN, Cre, CRP, Dダイマー, フェリチン, IL-6で両群間に有意差を認めた。Hb, 血小板数, SARS-CoV-2 PCR (Ct値) は有意差を認めなかった (Table 2)。2項のロジスティック回帰分析で, ステップワイズ法を適用した結果, CRP上昇 (1.11, 95%CI; 1.07-1.16, p<0.05), ALB低下 (オッズ比0.35, 95%CI; 0.20 - 0.62, p<0.05), Cre上昇 (1.74, 95%CI; 1.27-2.37, p<0.05) の3項目が重症化に影響することが示唆された (Table 3)。

Table 2. 入院時の検査所見

項目	重症化群 n=58	非重症化群 n=795	p-value*
白血球数(/ $\mu$ L)	6700 [4850, 9975]	5400 [4200, 7400]	0.001
リンパ球数 (/ $\mu$ L)	736 [484, 939]	973 [652, 1315]	<0.001
Hb (g/dL)	12.2 [10.5, 13.8]	12.7 [11.5, 13.9]	0.051
血小板数 ( $10^4$ / $\mu$ L)	17.4 [15.0, 21.6]	18.5 [14.6, 22.5]	0.654
ALB (g/dL)	3.1 [2.8, 3.4]	3.6 [3.3, 4.0]	<0.001
AST (U/L)	40.5 [29.0, 54.0]	27.00 [21.00, 37.00]	<0.001
ALT (U/L)	24.0 [16.0, 37.5]	17.0 [12.0, 26.0]	0.001
LD (U/L)	326.5 [257.5, 446.3]	217.0 [183.0, 264.0]	<0.001
CK (U/L)	160.5 [71.8, 356.3]	92.0 [58.0, 185.0]	0.003
HbA1c (%)	6.1 [5.6, 6.5]	5.7 [5.4, 6.2]	0.005
UN (mg/dL)	27.1 [19.6, 40.0]	16.8 [12.5, 22.6]	<0.001
Cre (mg/dL)	1.06 [0.74, 1.72]	0.83 [0.66, 1.06]	<0.001
CRP (mg/dL)	12.84 [6.36, 17.62]	2.45 [1.01, 6.24]	<0.001
D ダイマー ( $\mu$ g/mL)	1.7 [1.0, 3.3]	0.9 [0.5, 2.0]	<0.001
フェリチン (ng/mL)	393.5 [197.6, 645.3]	161.3 [74.3, 311.0]	<0.001
IL-6 (pg/mL)	111.5 [61.1, 232.3]	25.0 [10.7, 58.4]	<0.001
SARS-CoV-2 PCR (Ct 値)	23.9 [21.2, 28.0]	22.7 [19.8, 27.7]	0.089

中央値と [IQR]

\* マン・ホイットニーの U 検定

略語：Hb (Hemoglobin; 血色素), ALB (Albumin; アルブミン), AST (Aspartate aminotransferase; アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ), ALT (Alanine aminotransferase; アラニンアミノトランスフェラーゼ), LD (Lactate dehydrogenase; 乳酸脱水素酵素), CK (Creatine kinase; クレアチンキナーゼ), HbA1c (hemoglobin A1c; 糖化ヘモグロビン), UN (Urea nitrogen; 尿素窒素), Cre (Creatinine; クレアチニン), CRP (C-reactive protein; C 反応性タンパク), IL-6 (Interleukin-6; インターロイキン-6)



Table 3. 重症化因子に関する多重ロジスティック回帰分析

項目	変数選択なし				ステップワイズ法による変数選択			
	オッズ比	95%CI		p value*	オッズ比	95%CI		p value*
		下限	上限			下限	上限	
CRP	1.09	1.04	1.14	<0.001	1.11	1.07	1.16	<0.001
ALB	0.39	0.20	0.75	0.005	0.35	0.2	0.62	<0.001
HbA1c	1.30	0.95	1.77	0.099		—		
リンパ球数	1.00	1.00	1.00	0.143		—		
LD	1.00	1.00	1.00	0.152		—		
年齢	1.02	0.99	1.06	0.155		—		
Cre	1.46	0.83	2.56	0.189	1.74	1.27	2.37	<0.001
CK	1.00	1.00	1.00	0.376		—		
IL-6	1.00	1.00	1.00	0.399		—		
フェリチン	1.00	1.00	1.00	0.417		—		
Dダイマー	1.01	0.99	1.04	0.446		—		
白血球数	1.00	1.00	1.00	0.601		—		
UN	1.00	0.98	1.03	0.893		—		
ALT	1.00	0.98	1.02	0.98		—		
AST	1.00	0.99	1.02	0.996		—		

95%CI; 95% Confidence Interval (95%信頼区間)

\* ワルドのカイ二乗検定

### V 考 察

今回、重症化予測マーカーとして特定されたCRPの上昇、ALBの低下、Creの上昇の3項目についてはオミクロン株流行期以前の段階においても、COVID-19の重症化に関連していることが報告されている。まず、炎症性のバイオマーカーであるCRPに関しては重症化を早期に予測し、予後を予測する因子という報告がある<sup>12),13)</sup>。ALBは肝機能の評価に用いられるバイオマーカーであるが、栄養状態の指標となる。入院時のALBの低下はCOVID-19患者の予後の信頼できる指標とみなされるとの報告がある<sup>14)</sup>。また腎機能低下を反映するCreの上昇はCOVID-19患者において、院内死亡の独立リスク因子になるという報告がある<sup>13)</sup>。

SARS-CoV-2 PCR (Ct値) については、重症化及び死亡の危険性のある患者の早期指標となる可能性があるという報告がある<sup>15)</sup>。また他の報告では、年齢70歳以上、SpO2≦90%、酸素補給の必要性、eGFR≦60 mL/min、SARS-CoV-2 PCRのCt値≦26を考慮すると死亡リスクスコアの予測精度が向上するとされる<sup>16)</sup>。ただしCt値の予測値については検体採取の個人差など多くの弱点も指摘されており、またCt値は病気の経過とともに変化するため、サンプリング時期に依存することになるとされている<sup>17)</sup>。非重症化、重症、無症状患者でCt値に差がなかったとする報告<sup>18)</sup>もあり、当院のCOVID-19入院時のCt値も重症化群と非重症化群で有意差を認めなかった (Table 2)。

ワクチン接種については重症化予防効果が確認

されており<sup>19),20)</sup>,本検討でもワクチンの接種歴は患者の予後について重要な情報となりうることが示唆された。

大阪府の第6波以降の死因として、直接死因がコロナ関連であった割合は、第6波では60.7%、第7波(2022年9月26日まで)では53.2%、全数届け見直し後(同年9月27日以降)では47.4%と報告されている<sup>21)</sup>。コロナ関連の死因が減少し、原疾患の悪化による死亡の増加を認めていることは今後も注視すべきと思われる。

なお本研究の限界として、大阪郊外のCOVID-19専用病床数60床の単一医療機関での集計結果であり、入院患者が高齢者に偏っていることがあげられる。入院時点で府入院フォローアップセンター<sup>22)</sup>でトリアージが行われているため、重症化が強く疑われる症例は搬送されていない可能性が高い。また、検査値を得た採血の時期はCOVID-19の病期が一定でないため、重症化していく段階での採血になっている可能性がある。従って、COVID-19の発症からの予後予測にはなっていない症例を含むことも考えられる。

## VI 結 語

オミクロン株流行期の入院時臨床検査所見より、CRP上昇、アルブミン低下、クレアチニン上昇で有意差を認め、オミクロン株流行期におけるCOVID-19の重症化予測の一助になりうることが示唆された。

本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業等はありません。

## 文 献

- 1) 厚生労働省:新型コロナウイルス感染症COVID-19診療の手引き 第9.0版.  
<https://www.mhlw.go.jp/content/000936655.pdf>  
(2023年2月31日アクセス)
- 2) 濱田悦子:新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の臨床検査. バイオメカニズム学会誌 46(1):43-50,2022.
- 3) 丹正勝久:新型コロナウイルス SARS-CoV-2 によるCOVID-19 重症化の機序と重症化予測マーカーにつ

いて. 日本在宅救急医学学会誌 4:38-46,2020.

- 4) 厚生労働省:第111回(令和4年12月21日)新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード. 資料 4. 新型コロナウイルスの重症化率と致死率とその解釈に関する留意点について.  
<http://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001027743.pdf>(2023年3月1日アクセス)
- 5) 厚生労働省:データからわかる-新型コロナウイルス感染症情報-. <https://covid19.mhlw.go.jp/>(2023年5月8日アクセス)
- 6) 厚生労働省:第121回(令和5年4月19日) 新型コロナウイルス感染症対策 アドバイザリーボード. 資料3-7. 新型コロナウイルス感染症のこれまでの疫学と今後想定される伝播動態.  
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001088929.pdf>(2023年5月8日アクセス)
- 7) タカラバイオ株式会社:Takara SARS-CoV-2 ダイレクトPCR検出キット.  
[https://www.takara-bio.co.jp/medical/pcr\\_kit.htm](https://www.takara-bio.co.jp/medical/pcr_kit.htm)(2023年3月1日アクセス)
- 8) 厚生労働省:新型コロナウイルス感染症(COVID-19)病原体検査の手引き 第6版.  
<https://www.mhlw.go.jp/content/000914399.pdf>(2023年3月1日アクセス)
- 9) リアルタイムPCR検査株式会社アイキャット:iDMと感染研法との比較.  
<https://icatcorp.jp/pcr/documents/pdf-evidence-1.pdf> (2023年3月1日アクセス)
- 10) 国立感染症研究所:新型コロナウイルス(2019-nCoV)の遺伝子検査法の性能評価について(令和2年3月13日). <https://www.niid.go.jp/niid/ja/covid-19/9482-covid14-15.html>(2023年3月1日アクセス)
- 11) 国立感染症研究所:病原体検出マニュアル 2019-nCoV Ver.2.9.1 (令和2年3月19日).  
<https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/2019-nCoV20200319.pdf>(2023年3月1日アクセス)
- 12) 山口宗一:新型コロナウイルス感染症のバイオマーカーと重症化予測. モダンメディア 68(12):15-22,2022.
- 13) Giulia Bivona, Luisa Agnello, Marcello Ciaccio, et al : Biomarkers for Prognosis and Treatment Response in COVID-19 Patients. Ann Lab Med 41:540-548,2021.
- 14) Gulam Rabbani, Saeyoung Nate Ahn : Roles of human serum albumin in prediction, diagnoses and treatment

- of COVID-19. *International Journal of Biological Macromolecules* 193:948-955,2021.
- 15) Jyoti E. John, Dnyanesh B.Amle, Roshan Takheimayum, et al : Association of COVID-19 Real-Time Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) Cycle Threshold Value With Surrogate Markers of Disease Severity. *Cureus* 14(11): e31034,2022.
  - 16) Luis Kurzeder, Rudolf A.Jörres, Thomas Unterweger, et al : A simple risk score for mortality including the PCR Ct value upon admission in patients hospitalized due to COVID 19. *Infection* 50:1155-1163,2022.
  - 17) 国立感染症研究所：患者病日とリアルタイム PCR Ct 値の相関について. *IASR* 41:117-118,2020.
  - 18) Anika Singanayagam, Monika Patel, Andre Charlett, et al : Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020 . *Euro Surveill.* 25(32):2001483,2020.
  - 19) 東京都：第 86 回新型コロナウイルス感染症モニタリング会議（令和 4 年 4 月 21 日）. ワクチン接種歴別の新規陽性患者の新規陽性者数について. [https://www.bousai.metro.tokyo.lg.jp/\\_res/projects/default\\_project/\\_page\\_/001/021/411/85/20220421\\_09.pdf](https://www.bousai.metro.tokyo.lg.jp/_res/projects/default_project/_page_/001/021/411/85/20220421_09.pdf) (2023 年 3 月 1 日アクセス)
  - 20) Kevin W. McConeghy, Elizabeth M. White, Carolyn Blackman, et al : Effectiveness of a Second COVID-19 Vaccine Booster Dose Against Infection, Hospitalization, or Death Among Nursing Home Residents — 19 States, March 29–July 25, 2022. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 71(39):1235-1238,2022.
  - 21) 大阪府：第 87 回大阪府新型コロナウイルス対策本部会議（令和 5 年 5 月 3 月 22 日）. 資料 3-1.現在の感染・療養状況について. [https://www.pref.osaka.lg.jp/attach/38215/00448575/3-1\\_230322kansenzoukyou.pdf](https://www.pref.osaka.lg.jp/attach/38215/00448575/3-1_230322kansenzoukyou.pdf) (2023 年 4 月 10 日アクセス)
  - 22) 大阪府：第 10 回大阪府新型コロナウイルス対策本部会議（令和 2 年 4 月 2 日）. 資料 1-2. 新型コロナに関する都道県調整本部（府入院フォローアップセンター）について. [https://www.pref.osaka.lg.jp/attach/38215/00360607/014\\_shiryoy1-2.pdf](https://www.pref.osaka.lg.jp/attach/38215/00360607/014_shiryoy1-2.pdf) (2023 年 4 月 10 日アクセス)



## 局所進行乳癌切除で生じる広範な皮膚欠損を 菱形皮弁術で補填した一手術例

景岳会 南大阪病院 乳腺外科  
中谷守一、荻澤佳奈、原田知明

のはらクリニック  
野原丈裕

景岳会 南大阪病院 消化器外科  
加藤きみ佳、菊川拓也、稲津大輝、瀧井麻美子、刑部 憲、山田正法、  
真弓勝志、大嶋 勉、田中芳憲、竹村雅至、飛田忠之

景岳会 南大阪病院 病理診断科  
奥野高裕、小林庸次、菊井正紀

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、岡田美和

A case of rhomboid flap surgery performed to compensate for  
extensive skin defects caused by breast surgery for locally advanced  
breast cancer

Shuichi Nakatani, M.D., Kana Ogisawa, M.D., Tomoaki Harada, M.D.,  
Department of Senology, Keigaku-kai, Minami Osaka Hospital

Takehiro Nohara, M.D.,  
Nohara Clinic

Kimika Katou, M.D., Takuya Kikukawa, M.D., Taiki Inazu, M.D., Maho Sasaki, M.D.,  
Mamiko Takii M.D., Ken Gyobu, M.D., Masanori Yamada, M.D., Katsushi Mayumi, M.D.,  
Tsutomu Ohshima M.D., Yoshinori Tanaka, M.D., Masashi Takemura, M.D., Nagahisa  
Fujio, M.D., Tadayuki Hida, M.D.  
Department of Surgery, Keigaku-kai, Minami Osaka Hospital

Takahiro Okuno, M.D., Yasutsugu Kobayashi, M.D., Masanori Kikui, M.D.

Department of Pathology, Keigaku-kai, Minami Osaka Hospital

Miyako Utsuno, CT, IAC, Eiko Yamada, CT, IAC, Yuki Yamato, MT, Keita Yamamori MT,  
Takako Tanaka, JMS., Mariko Shirahata, JMS, Naomi Nagaosa JMS

Department of Clinical Laboratory, Keigaku-kai, Minami Osaka Hospital

JMS. :JSUM Registered Medical Sonographer

Etsuko Hamakawa, Jyunko Fujitani, Miwa Okada

Department of Nursing, Keigaku-kai, Minami Osaka Hospital

Since 1994, we have used the rhomboid flap technique (hereinafter referred to as this method), a classic flap technique for repairing small skin defects, to remove breast tumors, and have achieved results in repairing wide skin defects of more than 100 square centimeters. This method has been actively applied to fill defects in mastectomies and partial mastectomies to avoid disfigurement and complete removal of breast cancer lesions, and we believe that it can also be applied as an oncoplastic surgical technique. This time, we will report on the use of this method to fill in a wide range of skin defects during surgery for a case of advanced breast cancer with marked breast deformity.

**Key words** : breast surgery, rhomboid flap technique

## 要 約

われわれは小皮膚欠損を修復する古典的皮弁術式である菱形皮弁術(以下本法)を 1994 年以来、乳腺腫瘍切除に利用し 100 平方 cm 超の広範囲皮膚欠損修復に成果を挙げてきた。本法により乳房切除術や乳房部分切除術の欠損補填にも積極的に応用し醜形回避と乳癌巣切除完遂をえており oncoplastic surgery technique としても応用可能と考えている。今回は乳房変形が著しい進行乳癌例の手術に際してその広範囲の欠損皮膚補填を本法で施行したので報告する。

**Key words** : 乳腺手術, 菱形皮弁術

## 本 文

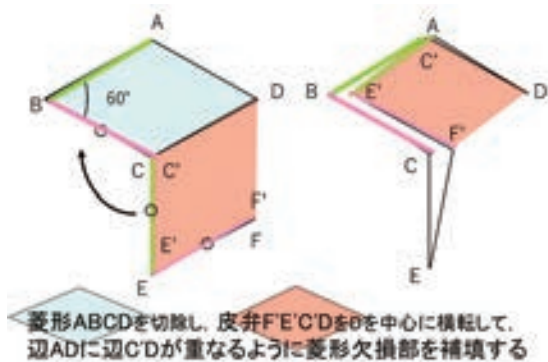
われわれは小皮膚欠損を修復する古典的皮弁術式である菱形皮弁術(以下本法)を 1994 年以来、乳腺腫瘍切除に利用し 100 平方 cm 超の広範囲皮膚欠損修復に成果を挙げてきた<sup>1, 2, 3)</sup>。本法は乳房病巣を含む皮膚切除部を狭角 60 度、広角 120 度の菱形域とし、この菱形域と一辺を共有する線対称、同大の菱形皮弁を形成し、これを狭角側に 60 度横転して欠損部を修復する横転皮弁のひとつである(図 1)。本法により乳房切除術や乳房部分切除術の欠損補填にも積極的に応用し醜形回避と乳癌巣切除

完遂をえており oncoplastic surgery technique としても応用可能と考えている<sup>4)</sup>。

今回は乳房変形が著しい進行乳癌例の手術に際してその広範囲の欠損皮膚補填を本法で施行したので報告する。患者は 80 歳女性。近医からの紹介で X 年 9 月受診。既往に小児麻痺があり左股関節固定術と左足関節固定術を受けた。右上肢と右足の浮腫を訴え、右乳房には 7.8×6.5 cm 径の出血潰瘍形成性乳癌があり乳房は退縮して胸筋固定し腋窩には母指頭大の固定性リンパ節を触知した。原発巣は胸壁筋にも浸潤固定していた(図 2、図 3)。

右乳房皮膚生検施行し浸潤性乳癌 ER:陽性、PgR:

陰性 Ki67:15.2%で、HER2:1+、陰性の病理診断をえた(図4)。遠隔転移は明らかでないため T4N2M0 病期 3B として手術適応を認めた。



菱形皮弁術の基本 (図1)



近医紹介でX年9月受診。小児麻痺で左股関節固定術と左足関節固定術を受けた。右上肢浮腫と右乳房に8.2×6.4cm径の出血潰瘍形成性乳癌があり乳房は退縮して胸筋固定し腋窩に母指頭大の固定性リンパ節を触知した。T4N2M0病期3B以上の乳癌と診断した。

症例：80歳女性 (図2)

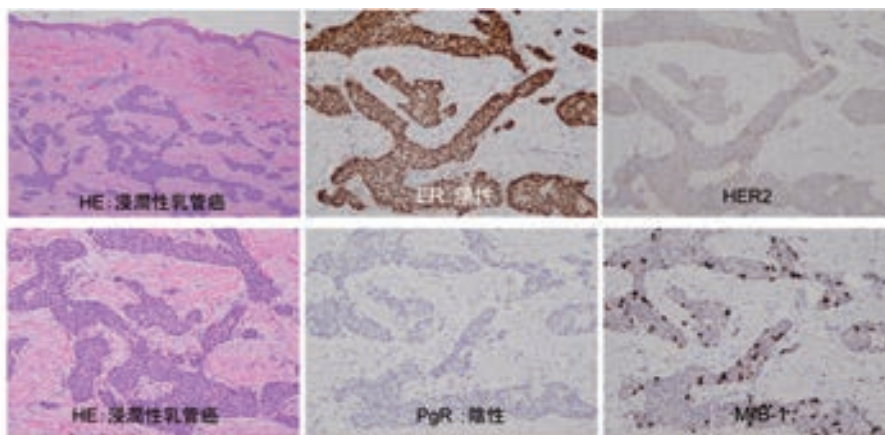


右前胸壁浸潤のある扁平な腫瘤像を認めた



右腋窩には節外浸潤のあるリンパ節を認めた

初診時 CT 所見 (図3)



浸潤性乳管癌、ER:陽性、PgR:陰性  
Ki-67:15.2%で、HER2 :1+ 陰性。

針生検病理検査結果 (図4)



広範な皮膚浸潤のため大なる皮膚切除が必要で創閉鎖には皮膚補填が必要であったため本法を適応することにした (図 5)。

- 原発巣は胸壁筋にも浸潤固定し広範な皮膚浸潤のため大なる皮膚切除が必要で創閉鎖には皮膚補填が必要であった。
- 皮膚補填については遊離皮膚移植術または皮弁術などを考慮する必要があると判断した。
- 当科で1994年から実績を積んでいる菱形皮弁術を適応することとした。

手術の考え方 (図 5)

胸筋切除型乳房切除術に続く菱形皮弁一辺 12 cm を計画した (図 6)。

乳房手術については本法を用いることで創閉鎖は 1 期的に可能であった (図 7)。

創治癒も 1 期的で遠隔期所見も右肩関節可動域

制限もなく良好である (図 8)。本法は 100 平方超の広範囲皮膚欠損補填にも対応できる安全な手術手技で有用である。

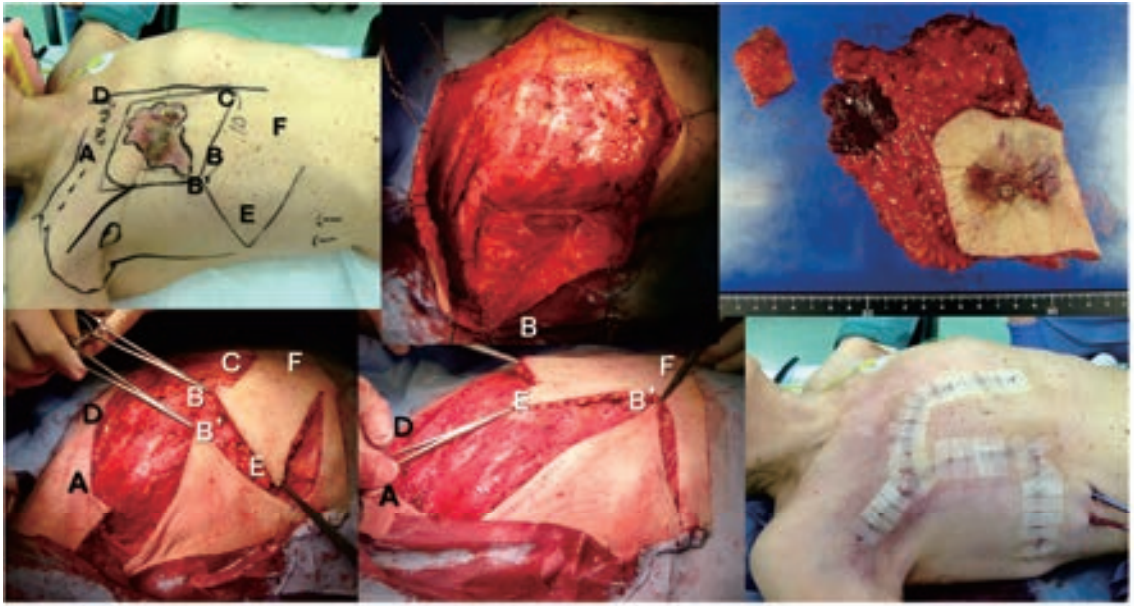
菱形皮弁は本例のように皮膚を補填するだけではなく乳房部分切除で欠損した乳房のボリュームリプレースメントにも用いることも可能である。菱形皮弁は乳房外科において非常に重要な手術手技と考える。

菱形皮弁は乳房外科において非常に有用な形成外科の手技と考えられるが、その応用は進んでいない。とくに菱形皮弁に取り組んだことのない外科医にとっては本法を実施するには躊躇があると推測される。本法の安全な施行には手術型紙の作成・使用が有用である<sup>5)</sup>。ただし、本法は病変の位置や大きさにより適応を制限される可能性があるため形成外科医など他科医と緊密に連携して手術計画を立案できる環境が好ましい。

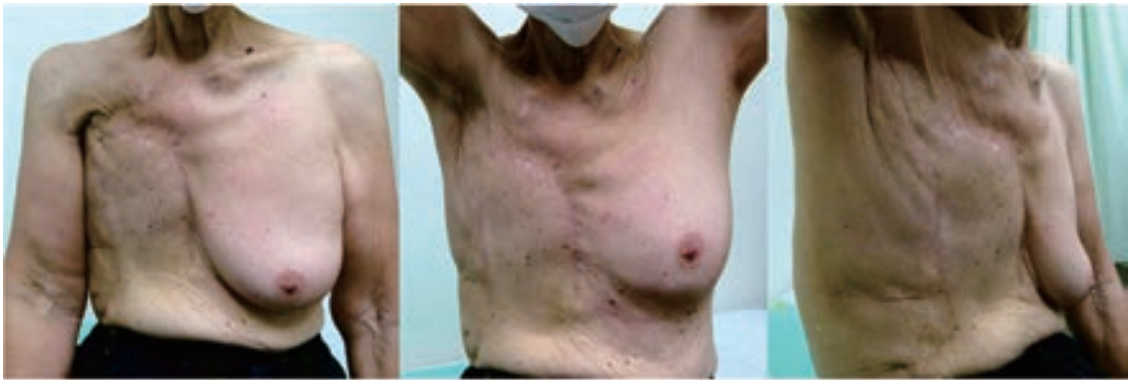


術前マーキング (図 6)





菱形 ABCD を切除、  
菱形皮弁 FEBC を 60 度横転し欠損補填  
手術所見 (図 7)



胸筋切除型乳房切除術に続いて菱形皮弁術を実施したところ  
創閉鎖は一期的に可能で創治癒も一期的であった。  
また遠隔期にも異常所見を指摘しえず。

遠隔期所見 (図 8)

さいごに本法は以下のような特徴をもつことを重ねて強調したい。

- ① 100 平方超の広範囲皮膚欠損補填にも対応できる安全な手術手技で有用である。
- ② 乳房皮膚欠損補填に際して菱形皮弁術は同一体位で施行可能で、その整容的利点は大きく病巣完全切除に貢献する。
- ③ oncoplastic surgery technique のひとつとして一般の乳腺外科医にも利用しやすく推奨できる安全な術式と考える。

なお本論文の要旨は日本乳癌学会第 31 回学術集会で 2023 年 7 月 1 日外科治療 L-13. その他(外科治療)『局所進行乳癌切除で生じる広範な皮膚欠損を菱形皮弁術で補填した一手術例』としてポスター発表した。

### 参考文献

- 1) 中谷守一, 西山典利, 竹村茂一, 堀高明: 広範囲胸壁軟部切除における菱形皮弁術の応用. 大阪市勤務医師会研究年報 28 号:499-502,2002.
- 2) 中谷守一: 乳腺外科への菱形皮弁術の応用. 乳癌診療二頁の秘訣. 光山昌珠【編】 金原出版,手術-形成,再建:194-195,2004.
- 3) 中谷守一, 原田知明, 野原丈裕, 他: 乳腺外科における菱形皮弁術応用の経緯. 日本外科学会雑誌 112(臨増 1-2):574,2011.
- 4) Tanaka S, Nohara T, Nakatani S, et al. : Esthetic result of rhomboid flap repair after breast-conserving surgery for lower quadrant breast cancer lesion with skin invasion: report of two cases. Surg Today 41(6):832-836,2011.
- 5) 中谷守一, 原田知明, 野原丈裕, 他: 乳腺外科医のための菱形皮弁術と手術型紙作成法について. 日本乳癌学会総会プログラム抄録集 26 回:673,2018.
- 6) 中谷守一, 原田知明, 野原丈裕, 他: 広範な乳房欠損補填のための拡大菱餅型皮弁術(仮称)について. 日本乳癌学会総会プログラム抄録集 21 回:578,2013.

# 食道アカラシアに対する POEM 療法後の癒痕性狭窄に対して 外科的治療を適応した 1 例

景岳会南大阪病院 消化器外科

竹村雅至、加藤きみ佳、菊川拓也、稲津大輝、瀧井麻美子、  
形部 憲、山田正法、大嶋 勉、田中芳憲、眞弓勝志

## A case with surgical treatment for esophageal stricture after POEM for esophageal achalasia.

Masashi Takemura, Kimika Kato, Takuya Kikukawa, Daiki Inazu, Mamiko Takii,  
Ken Gyoubu, Masanori Yamada, Tsutomu Oshima, Yoshinori Tanaka, Katsuyuki Mayumi,  
Department of Gastrointestinal Surgery, Keigaku-kai, Minami Osaka Hospital

Laparoscopic surgery was the standard treatment for esophageal achalasia, but in recent years POEM, a new endoscopic treatment, has become popular as a minimally invasive treatment. However, it has been reported that the facilities where the POEM can be performed are limited institution and that reflux esophagitis occurs with a certain frequency after POEM. Here we report a case in which lower esophageal stricture occurred after undergoing two times of POEM, and surgical treatment was indicated. The patient is a 78-year-old woman. After administering two times of POEM for esophageal achalasia, she complained vomit after diet. She visited our hospital. Barium swallowing revealed dilatation of the thoracic esophagus with stricture of the lower esophagus. Because of repeated vomiting, proximal gastrectomy with lower esophagectomy was performed laparoscopically. Postoperatively, anastomotic stenosis was observed, but the patient improved conservatively and was discharged from the hospital. Cases of stenosis after POEM have not been reported and are extremely rare.

**Key words :** Esophageal achalasia, POEM, Esophageal stricture

### 要 約

食道アカラシアに対しては、腹腔鏡手術が標準治療であったが、近年では内視鏡による新しい治療法である POEM 法が低侵襲治療として普及してきている。しかし、POEM 法は施行可能施設が限定されることと、術後には逆流性食道炎が一定の頻度で発症することが報告されている。今回我々は POEM 法を 2 回施行された後に、下部食道に狭窄を来し、外科的治療を適応した症例を報告する。症例は 78 歳、女性。POEM 法を 2 回施行後も嘔吐が持続するため当院受診された。経口造影で胸部食道の拡張と、下部食道に狭窄を認めた。嘔吐を繰り返すため、腹腔鏡下に下部食道噴門側胃切除を施行した。術後は吻合部狭窄を認めたが、保存的に改善し退院となった。POEM 法後の狭窄症例は報告されておらず非常に稀な症例である。

**Key words :** 食道アカラシア, POEM 法, 食道狭窄

## はじめに

食道アカラシアは原因不明の食道運動機能障害を呈する良性疾患である。以前は、食道アカラシアに対する治療は腹腔鏡下 Heller-Dor 法が標準治療であったが、最近では低侵襲治療として経口内視鏡下に筋層切開を行う Per Oral Endoscopic Myotomy (以下、POEM 法) が普及し、その有用性が報告されている<sup>1) 2)</sup>。今回、POEM 法を 2 回施行後にも嘔吐が持続し症状改善が得られず、外科的治療を適応した症例を経験したので報告する。

症例：78 歳、女性

主訴：食後の頻回の嘔吐

現病歴：以前より食道アカラシアと診断されていた。2018 年 1 月に POEM 法を受けたがその後も症状が持続するため再度 POEM 法を施行された。その後も嘔吐が持続し、食事摂取が困難となり当院を受診された。

既往歴：他院で食道アカラシアに対して POEM 法 2 回、バルーン拡張術を 2 回受けている

血液検査：白血球数 5900/u、CRP 0.43mg/dl と軽度の炎症所見を認め、TP 7.4g/dl、ALB 4.1g/dl であり、肝腎機能には異常はなかった。

単純レントゲン写真：肺野に異常なく、胃泡は認めなかった。腹部単純写真では腸管ガスは少なかった。

## 胸腹部 CT 検査

食道は拡張し内腔に液体貯留を認めた (図 1)。

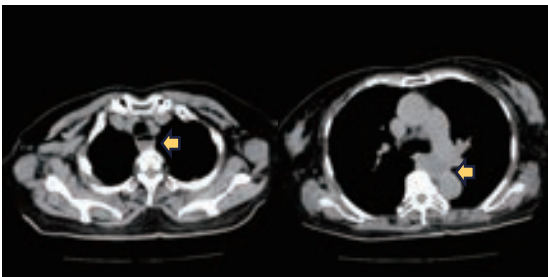


図 1 胸腹部 CT 検査

胸部食道は拡張し内腔に液体貯留を認めた。食道胃接合部には腫瘍は認めなかった (矢印：拡張した食道)。

上部消化管内視鏡検査では食道内に大量の食物残渣を認めた。食道胃接合部は硬く狭窄を認めたが、内視鏡の通過は可能であった (図 2a,b)。食道胃接合部からの生検では悪性所見は認めなかった。

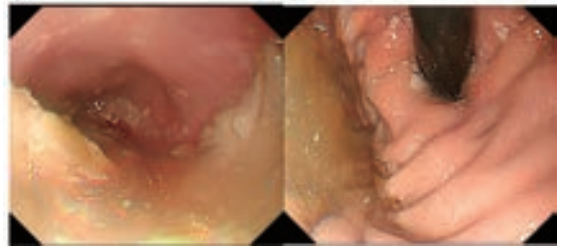


図 2 上部消化管内視鏡検査

食道内に多量の食物残渣を認めた (a)

食道胃接合部には狭窄を認めたが、内視鏡の通過は可能であった (b)

## 上部消化管造影

胸部食道は横径 4.3 cm に拡張していた。胃内に造影剤の流出は認めたが、下部食道で狭窄を認めた (図 3)。



図 3 上部消化管造影

胸部食道の拡張と下部食道の狭窄(矢印)を認めた。

以上より、食道アカラシアに対する POEM 後の食道胃接合部の癒痕狭窄と診断し、腹腔鏡下に経裂孔的に下部食道噴門側胃切除を行い、有茎空腸によるダブルトラクト再建を行うこととした。



### 手術所見

腹腔鏡下胃切除術のトロカー配置で手術を開始した。腹水はなく、腹腔内に炎症所見は無かった。胃の大網を切開し、胃体中部で胃を横断できるように小彎側の脂肪組織を切開した。左胃動静脈を処理後に、食道裂孔から食道周囲を剥離し、胸部下部食道で食道を切断した (図 4a)。再建はダブルトラクト法で行うべく、空腸を結腸前経路で挙上し、食道空腸吻合を Overlap 法で行った。ついで、残胃空腸吻合・空腸空腸吻合術の順で吻合を行い手術を終了した (図 4b)。手術時間は 203 分、出血量は少量であった。

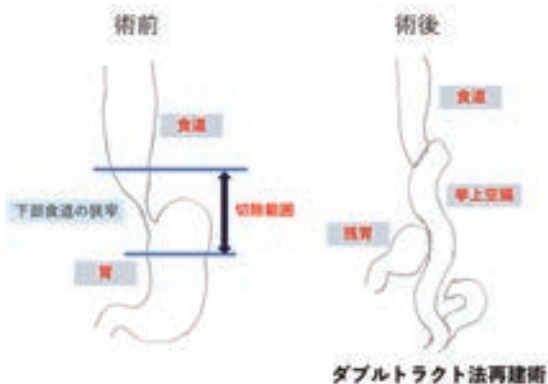


図 4 術中所見  
腹腔鏡下に下部食道切除と噴門側胃切除術を行い、再建はダブルトラクト法で行った。

### 病理組織学的検索

切除標本の病理組織学的な検索では粘膜固有層および上皮層内にリンパ球浸潤が高度で、食道胃接合部の胃側には粘膜筋板と固有筋層の融合を認め、POEM 後の変化と診断された。

術後経過：術後は食道空腸吻合部の浮腫による通過障害を認めたが、ステロイド投与で改善し経口摂取は可能となった。嘔吐は時々あるものの、手術前より食事は増加したため術 30 日後に退院となった。現在術 3 年経過し、外来通院中である。

### 考 察

食道アカラシア取扱い規約によると、食道アカラシアは「下部食道括約部の弛緩不全と食道体部の蠕

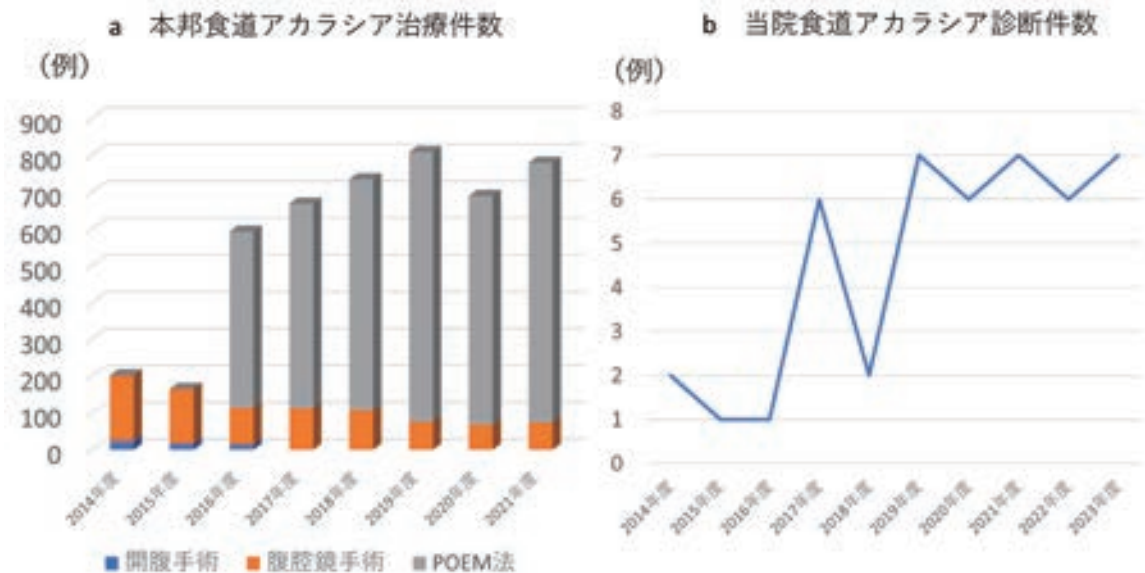
動運動の障害を認める原因不明の食道運動機能障害」と定義されている<sup>3)</sup>。嚥下困難や胸痛・嘔吐・夜間の咳嗽などを主訴とする良性疾患であるが、経時的に症状が悪化する症例も多い。さらに、10 万人から 20 万人に 1 人と比較的まれな疾患であることから、前述の症状があっても内視鏡検査を施行しても食道アカラシア特有の所見に関する知識が無いと、食道アカラシアの確定診断に至らないことも多い<sup>4)</sup>。食道アカラシアの治療は、薬物療法・内視鏡的治療・腹腔鏡手術があるが、薬物療法は効果が期待できない<sup>5)</sup>。以前は内視鏡的にバルーンを用いて食道胃接合部の筋層を拡張する治療が行われていたが、穿孔のリスクがあるとともに、数回の施行が必要な症例も多いことが問題点であった<sup>6)</sup>。確実な症状の改善が得られる治療法としては腹腔鏡下に食道胃接合部の筋層を切開し、逆流防止術を同時に行う腹腔鏡下 Heller-Dor 法が行われてきたが、最近では新たな低侵襲な治療法として経口内視鏡を用いて筋層切開を行う POEM 法が急速に普及している<sup>5) 6)</sup>。しかし、POEM 法は施行できる施設が限定されることと、施行後に腹腔鏡手術では少ない逆流性食道炎が比較的多く発症することが報告されている<sup>6)</sup>。いずれの治療法にしても、原因が不明な食道アカラシアに対しては、症状を改善するための対症療法であることに注意が必要である。さらに、食道アカラシアには発症要因は不明であるが、治療の有無に関わらず食道癌が高頻度に合併することが知られており、内視鏡によるサーベイランスも重要であると報告されている<sup>7)</sup>。

日本消化器内視鏡学会による「POEM 診療ガイドライン」によると、POEM に関連した主な偶発症は、粘膜損傷(4.8%)、粘膜穿孔(0.2%)、出血(0.2%)、気胸(1.2%)、胸水貯留(1.2%)とされており、今回の症例のような癒痕狭窄は記載されていない<sup>8)</sup>。また、POEM 法では腹腔鏡下に行う Heller-Dor 法と異なり、逆流防止術は付加されないため、施行後の逆流性食道炎は 20%程度に生じるとの報告があるものの、多くの症例では酸分泌抑制薬の投与でコントロール可能であるとされている<sup>8) 9)</sup>。今回の症例の下部食道の癒痕狭窄の原因は明らかではないが、筋層切開部に癒痕が生じたことによるか、逆流性食道炎による繰り返す炎症により癒痕を生じた可能性があると思われる。

食道アカラシアに対する診断・治療は、食道内圧測定法（ハイレゾリューションマノメトリー）の開発と POEM 法の普及により大きなパラダイムシフトが生じた。まず、食道内圧測定によりこれまで通常の内視鏡検査では診断困難であった食道アカラシアが診断可能となり、食道アカラシアと診断される症例が増加した。さらに低侵襲な POEM 法が多施設で施行されるようになり、これまで外科的治療が主であった食道アカラシアの治療も POEM 法が主流になった。厚生労働省の NDB データからも、診断症例数の増加と相まって食道アカラシアで治療を受ける方の急速な増加が認められる<sup>10)</sup>。当院では 2019 年より食道内圧測定は施行可能であるが、

POEM 法は施行していない。しかし、食道内圧測定の導入後に食道アカラシアと診断される症例が増加しており、希望された方には腹腔鏡下手術を行なっている。今後も、日本食道学会の認定する食道外科専門医認定施設として、食道アカラシアの診断治療を積極的に行なっていく必要があると考えている。

今回の症例は、他院で POEM 法を 2 回施行されたが、その後も食後の嘔吐が持続し食事摂取が困難となり当院へ来院された非常に稀な病態の症例である。当院外科では、今後とも様々な食道の疾患に対応できるように診断能や治療成績の向上に努める必要がある。



厚生労働省：第1～8回NDBデータから作成

図5 本邦食道アカラシア治療件数と当院のアカラシア患者の推移  
食道内圧測定と POEM 法の普及に伴い食道アカラシアに対する治療件数は増加している(a)。  
当院での推移を見ると、以前に比べて食道アカラシアの診断患者数は増加している(b)。

## 文 献

- 1) Tuason J, Inoue H. : Current status of achalasia management: a review on diagnosis and treatment. *J Gastroenterol* 52(4):401-406,2017.
- 2) 塩飽洋生, 山下兼史, 井上晴洋, 他 : 食道アカラシアに対する POEM のコツと注意点. *Gastroenterological Endoscopy* 60(8):1491-1501,2018.
- 3) 日本食道学会編 : 食道アカラシア取扱い規約. 第4版 金原出版株式会社, 東京:2012.
- 4) 岩切勝彦, 川見典之, 貝瀬満 : 食道運動異常症の内視鏡診断. *Gastroenterological Endoscopy* 63(11):2308-2321,2021.
- 5) 井上晴洋, 福田 舞 : 【食道疾患の診療】その他の食道疾患の診療 食道アカラシア. *臨床消化器内科* 37(9):1188-1192,2022.
- 6) Ponds FA, Fockens P, Lei A, et al : Effect of Peroral Endoscopic Myotomy vs Pneumatic Dilation on Symptom Severity and Treatment Outcomes Among Treatment-Naive Patients With Achalasia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 322(2):134-144,2019.
- 7) Sato H, Terai S, Shimamura Y, et al : Achalasia and esophageal cancer: a large database analysis in Japan. *Journal of Gastroenterology* 56(4): 360-370,2021.
- 8) 井上晴洋, 塩飽洋生, 岩切勝彦, 他 : POEM 診療ガイドライン. *Gastroenterological Endoscopy* 60(6):1251-1271,2018.
- 9) Gong F, Li Y, Ye S. : Effectiveness and complication of achalasia treatment: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian J Surg*. 46(1):24-34. 2023.
- 10) 厚生労働省 : NDB オープンデータ,  
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177182.html> (2024年1月27日閲覧)





# 不明熱および肝機能障害で受診し ミノサイクリン内服加療で軽快した日本紅斑熱症例

社会医療法人景岳会 南大阪病院 総合内科  
新藤光郎

社会医療法人景岳会 南大阪病院 感染制御室  
夜久直也、舩本隆浩、木下賢二

A case of Japanese spotted fever that was diagnosed with fever of unknown origin and liver dysfunction and was relieved by oral minocycline treatment.

Mitsuo Shindo

Department of General Internal Medicine, Keigaku-kai, Minami Osaka Hospital

Naoya Yaku, Takahiro Masumoto, Kenji Kinoshita

Department of Infection control room, Keigaku-kai, Minami Osaka Hospital

A 49-year-old woman had persistent fever of 39°C or higher for more than 7 days after trekking to Tenkawa Village, Nara Prefecture, and visited our department on the 9th day of onset to investigate the cause of the fever and liver dysfunction. Blood tests showed no increase in white blood cell count (5900/ $\mu$ L), disappearance of eosinophils, appearance of atypical lymphocytes of 1.5%, liver dysfunction (AST166 U/L, ALT191 U/L, r-GTP135 U/L, LDH685 U/L), ferritin 1424.7ng/mL) and elevated inflammatory response (CRP 15.34mg/dl, blood sedimentation rate 65mm/h), but no thrombocytopenia was observed. She also had no erythema on her extremities and trunk at the time of her presentation, but a 5 mm central bloody eschar on the posterior surface of her right lower leg was suspected of being a tick bite. She started outpatient treatment with instructions to take 1 tablet of minocycline (100 mg) twice a day and an oral rehydration solution of 1 L/day to treat rickettsial infection. The patient's fever subsided 9 days after the start of treatment, and the liver dysfunction and elevated inflammatory response improved over time, so oral treatment was discontinued 19 days later. Paired serum tests during the acute phase (9th day of onset) and convalescent phase (20th day of onset) confirmed a 320-fold increase in Japanese spotted fever Rickettsia IgM antibody titer, and based on the clinical course, a final diagnosis of Japanese spotted fever was made.

**Key words** : Japanese spotted fever, fever of unknown origin, liver dysfunction, oral minocycline

## 要 約

49歳女性が奈良県天川村へのトレッキング後に7日以上39°C以上の弛張熱が持続し、発症9日目に発熱および肝機能障害の原因精査のため当科を受診した。血液検査で白血球数5900/ $\mu$ Lと増加なく、好酸球消失、異型リンパ球1.5%の出現、肝機能障害(AST166 U/L、ALT191 U/L、 $\gamma$ -GTP135 U/L、LDH685 U/L、フェリチン1424.7ng/mL)および炎症反応の著明な上昇(CRP15.34mg/dl、血沈65mm/h)を認めたが、血小板減少は認めなかった。受診時点で四肢体幹に紅斑は認めなかったが、右下腿後面に5mmの中心部血癍状硬結を確認しダニ咬傷を疑った。リケッチア感染症を念頭にミノサイクリン(100mg)1錠2回/日の内服、経口補水液1L/日の摂取を指示し外来診療を開始した。治療開始9日後に解熱し、肝機能異常や炎症反応も経時的に改善したため19日後に内服治療を終了した。急性期(発症9日目)および回復期(発症20日目)のペア血清検査で、日本紅斑熱リケッチアIgM抗体価上昇(320倍)を確認し、臨床経過と併せ日本紅斑熱と最終診断した。

**Key words** : 日本紅斑熱, 不明熱, 肝機能障害, ミノサイクリン内服

## はじめに

ダニ媒介感染症は登山や農作業など屋外活動後に熱発する病因の一つである。近年、マダニにより媒介されるリケッチア感染症である日本紅斑熱(4類感染症)の届け出数は増加し、2020年以降年間400例を超えた<sup>1)</sup>。季節、地理的背景、屋外行動歴などからダニ媒介感染症を疑った場合、重症化を防ぐために診断確定前にテトラサイクリン系抗生物質を迅速に経験的投与することも重要である<sup>2)</sup>。今回、不明熱および肝機能障害で受診しミノサイクリン内服治療が奏功した日本紅斑熱患者の外来診療を経験した。マダニが媒介するウイルス感染症である重症熱性血小板減少症候群(Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome 以下SFTS)との鑑別上留意すべき点をふまえ報告する。

症例 49歳女性

【主訴】肝機能障害および持続する39°C以上の弛張熱

【既往歴】7年前から顔面発赤に対し複数の皮膚科で加療中(治療内容不明)

【服薬歴】抗アレルギー薬(詳細不明)を2週間前まで服用

【家族歴】3人暮らし(夫、長女26歳):同居者に発熱症状なし

【職業】主婦、惣菜加工

【嗜好歴】喫煙習慣、飲酒習慣なし

【アレルギー】薬剤、食物アレルギー歴なし

【最終月経】受診の6ヶ月前

【現病歴】2023年6月末(当院受診8日前)、友人たちと奈良県天川村の観音峰展望台へ肌を露出しない服装でトレッキング(往復4時間)にかけた。トレッキング中に首の周りの強い凝りを自覚し、帰宅後こわばりのため首を回旋できなくなったため、市販の鎮痛剤(イブプロフェン)を服用して就寝した。

翌日朝(受診7日前)から食欲が低下し、出勤後に頭痛、嘔気が持続した。午後に体調不良は増悪したが、市販の鎮痛薬を服用し夕方まで勤務して帰宅した。帰宅時に39.6°Cの発熱を認めイブプロフェンを服用した。解熱後も下痢、腹部膨満感、両膝、両肘の関節痛や全身倦怠感が持続した。

受診6日前も発熱が持続していた。仕事を休みA診療所を受診し、SARS-CoV-2抗原およびインフルエンザ抗原検査を受けたがいずれも陰性と判定されロキソプロフェンを処方された。夜間2回および昼間1回、悪寒戦慄後に37°C台から一気に39°Cまで体温が上昇し、ロキソプロフェンを内服後に多量に発汗し数時間解熱する発熱パターンを繰り返した。受診4日前にB診療所で再度SARS-CoV-2抗原およびインフルエンザ抗原検査を受けたがいずれも陰性と判定された。受診3日前の血液検査で、白血球数4700/mm<sup>3</sup>、CRP13.83mg/dL、AST137IU/L、ALT124IU/L、LDH574IU/Lと白血球増多を伴わない炎症反応上昇および肝機能障害が判明し、発症8日目に精査加療目的で当科を紹介受診した。

初診時身体所見

身長 148.7cm 体重 63.1kg BMI 28.5  
 バイタルサイン：意識 清明、血圧 107/67mmHg、  
 脈拍 86/分、呼吸数 16/分、体温 36.7°C、SpO<sub>2</sub> 99%  
 眼瞼結膜に貧血、眼球結膜に黄疸を認めず。咽頭  
 発赤や口蓋扁桃腫大を認めず舌表面は乾燥してい  
 た。

左後頸部リンパ節の圧痛を認めたが、項部硬直を  
 認めず頸部の回旋も可能であった。

呼吸音は左右差なく wheeze などの副雑音は聴取  
 せず。心音は整で心雑音を聴取せず。

胸腰椎移行部の叩打痛を訴えたが、両側肋骨脊柱  
 角の叩打痛は認めない。

両側頬部にびまん性の発赤(痒みなし)を認めた  
 が、体幹四肢に皮疹を認めなかった。

右下腿後面に 5 mm 大の中心部血痂状の硬結を  
 認めた(図1)。

発熱、肝機能障害の原因精査のため血液検査、尿  
 検査、血液培養、尿培養、単純 CT 検査(頸部～骨

盤部)を実施した。

初診時採血検査(表1)：白血球増多を伴わず、異  
 型リンパ球が出現していたが好酸球は消失し、血小  
 板減少を認めなかった。著明な炎症反応の上昇  
 (CRP 15.34 mg/dl 血沈 65 mm/hr)、肝酵素上昇、  
 フェリチンの増加を認め、肝炎ウイルス検査は HBs  
 抗原、HCV 抗体共に陰性で、EB ウイルスおよび  
 サイトメガロウイルスは既感染パターンを示した。  
 また可溶性 IL2R 2080 U/mL の上昇を認めた。自己  
 免疫関連抗体検査はいずれも上昇を認めなかった。



図 1

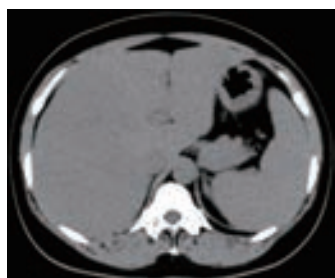
表 1.初診時検査所見

白血球数	5900 /μL	総蛋白	7.2 g/dl	AMY	54 U/L	フェリチン	1424.7 ng/mL	HBs抗原(定性)	(-)
赤血球数	454 万/μL	アルブミン	3.7 g/dl	CPK	238 U/L	CRP	15.34 mg/dl	HBs抗原(定量)	0.1
ヘモグロビン	13.6 g/dl	AST	166 U/L	BUN	9.7 mg/dl	血沈	65 mm/hr	HCV抗体(定性)	(-)
ヘマトクリット	39.6 %	ALT	191 U/L	クレアチニン	0.84 mg/dl	リウマチ因子(RF)	9.7 IU/ml	HCV抗体(定量)	0.09
桿状核球	8.0 %	r-GTP	135 U/L	eGFR	56.8 mL/分/1.7	抗CCP抗体	0.6未満 U/mL	EB抗VCAIgG	3.7(+)
分節核球	58.0 %	LDH	685 U/L	区分	G3a	MMP-3	40.5 ng/mL	EB抗VCAIgM	0.3(-)
リンパ球	24.0 %	ALP	175 U/L	Na	135 mEq/L	抗核抗体(ANA)	40未満 倍	抗EBNAIgG	3.5(+)
単球	6.0 %	ChE	235 U/L	K	4 mEq/L	PR3cANCA	1.0未満 U/mL	CMVlgM抗体	0.23
好塩基球	1.0 %	総ビリルビン	0.6 mg/dl	Cl	98 mEq/L	MPO(P)ANCA	1.0未満 U/mL	Index 判定	陰性
異型リンパ球	1.5 %	直接ビリルビン	0.3 mg/dl	Ca	9.2 mg/dl	可溶性IL2R	2080 U/mL	CMVlgG抗体	250以上
好酸球数	0 %	PT	13.3 秒	血糖	115 mg/dl			Index 判定	陽性
血小板数	16.2 万/μL	PT	98.0 %						

尿検査：尿蛋白 TP (2+) 尿潜血 (2+) 尿糖 (-)  
 尿ケトン体 (-)尿赤血球 5-9/HF 扁平上皮 5-  
 9/HF 尿白血球 30-49/HF  
 血液培養検査：Staphylococcus hominis 1セット陽  
 性(受診3日目に報告されコンタミネーションと判  
 断)

尿培養検査：Staphylococcus epidermidis +  
 単純 CT 検査所見(図2)：  
 (a)脂肪肝および脾腫を認める。(b)(c)頸椎後縦靱帯  
 骨化症が疑われた。頸部、縦隔リンパ節腫大はなく、  
 肺炎像や胸水腹水貯留は認めなかった。

図 2



(a)



(b)



(c)

トレッキング後の発症、身体診察で確認した右下腿後面の血痲状硬結および検査結果からダニ咬傷後のリケッチア感染症を疑った。入院加療を希望されなかったためミノサイクリン 100mg 1錠 2回/日、発熱や頭痛時にアセトアミノフェン 500 mgを内服する外来治療を開始した。高温多湿が続く夏季のため発汗が多く、強い倦怠感、食欲低下が持続するため、脱水防止目的で経口補水剤を1日 1000ml 飲用するように指示した。

再診時(受診5日目)に発熱時の頭痛、強い全身倦怠感も持続していた。発熱の状況を確認したところ、1日3~5回程度、悪寒戦慄を伴う39°C以上の発熱があり、アセトアミノフェン内服後に大量に発汗し36°C台に解熱するパターンを繰り返していたため、自宅での体温記録を指示した。その後熱型から発熱の回数が減少し発熱間隔が開いてゆき体温上昇の程度が軽くなっていることが確認できた(図3)

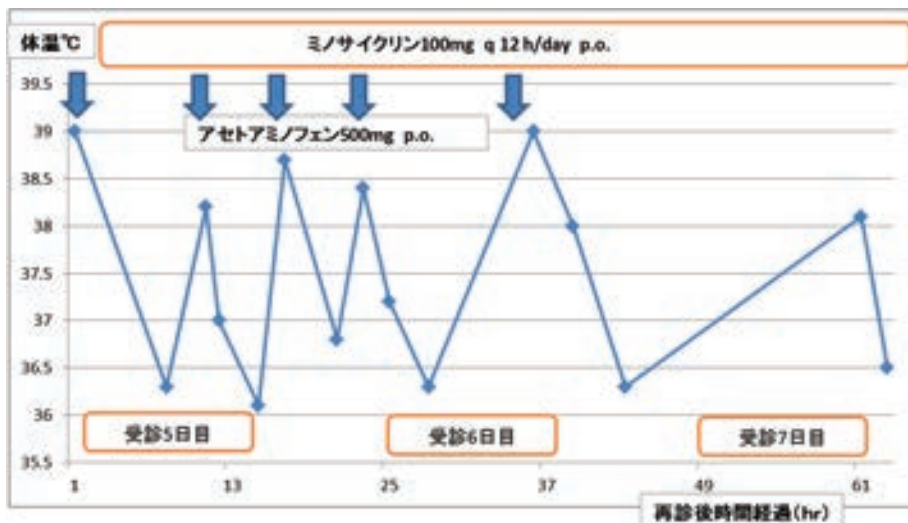


図 3

受診 8 日目以降は38°C以上の急激な体温上昇を認めなくなり、受診 9 日目に解熱し、頭痛も消失して食欲も回復した。受診12日目に倦怠感が消失したため、受診13日目に仕事に復帰した。受診19日目に

ミノサイクリン内服を終了し、受診24日目の採血検査で肝機能異常や炎症反応の上昇の改善を確認し治療を終了した(表2)。

表 2 .血液検査の治療後推移

	初診時	受診5日目	受診12日目	受診24日目
白血球数(/μL)	5900	8300	3800	3100
異型リンパ球(%)	1.5	1	0	0
好酸球(%)	0.0	0.5	0.8	3.2
好酸球数(/μL)	0.0	41.5	30.4	99.2
血小板数(万/μL)	16.2	23.7	26.7	22.3
AST(U/L)	166	160	69	46
ALT(U/L)	191	223	115	62
γ-GTP(U/L)	135	213	145	58
LDH(U/L)	685	623	281	179
フェリチン(ng/mL)	1424.7	761.3	322.5	163
CRP(mg/dl)	15.34	10.7	2.35	0.16



発熱の原因精査のため本人および家族の同意を得て大阪市保健所（大阪安全基盤研究所）に急性期（初受診時：発症9日目）および回復期（受診12日目：発症20日目）のペア血清を提出した。ツツガ虫病および日本紅斑熱のreal-timePCR検査はいずれも陰性、間接蛍光抗体法によるツツガ虫病オリエン

チアIgM抗体、IgG抗体はいずれも陰性と報告されたが、日本紅斑熱リケッチアIgM抗体価の上昇（1：320）を確認した（表3）。ミノサイクリン経口投与が奏功した臨床経過を踏まえ日本紅斑熱と最終診断し、大阪市保健所に発生届を提出した。

表3.ペア血清での real-time PCR 検査および間接蛍光抗体法検査結果

	急性期血清		回復期血清	
	PCR検査	(-)	PCR検査	(-)
日本紅斑熱リケッチア	IgM抗体	320倍	IgM抗体	320倍
	IgG抗体	160倍	IgG抗体	80倍
	PCR検査	(-)	PCR検査	(-)
つつが虫病オリエンチア	IgM抗体	(-)	IgM抗体	(-)
	IgG抗体	(-)	IgG抗体	(-)
	PCR検査	(-)	PCR検査	(-)

考 察

本症例では発症初日に嘔気、嘔吐、腹痛、下痢などの消化器症状を認めた後、弛張熱が1週間以上継続した。直感的診断（system 1）のための病歴聴取では、臨床症状、社会生活歴、他疾患を鑑別するポイント（薬剤歴、地域で流行している感染症の存在、アレルギー、ワクチン接種状況、sick contactの有無）などの確認が重要である<sup>3)</sup>。初診時の病歴聴取から以下の感染性および非感染性の病因を検討した。トレッキング時に自覚した頸部硬直と回旋制限、頸部痛から頸椎偽痛風やウイルス性髄膜炎、トレッキング時の脱水や排尿制限を考慮し急性腎盂腎炎からの敗血症やマダニ咬傷によるリケッチアやウイルス感染症、前医の血液検査で指摘された肝機能障害からEBウイルスやサイトメガロウイルスを含めたウイルス性肝炎や自己免疫性肝炎、悪性リンパ腫など血液疾患や自己免疫疾患を鑑別診断として想起し、血液検査、尿検査、血液培養、頸椎を含めた全身X線CT検査で診断を絞りこんだ。頸椎偽痛風では通常肝機能障害を認めないこと、CT検査で歯突起周囲の石灰化を認めず、発症3日目から頸部の可動域も改善していたことからその可能性を除外し、また受診時点で頸部症状が改善していたため髄膜炎も除外した。呼吸器症状がなく、CT所見、尿培養、血液培養所見から肺炎、尿路感染症、敗血症を除外

した。血液検査結果から肝機能障害、肝脾腫（CT所見）で想起される伝染性単核球症（EBウイルスやサイトメガロウイルスを含めたウイルス性肝炎）や自己免疫性肝炎、全身性エリテマトーデスも否定され、ANCA関連血管炎など自己免疫疾患の可能性も低いと判断した。屋外活動（トレッキング）後の発熱という病歴および右下腿後面に5mm大の中心部血痂状の硬結（図1）を発見した身体所見からマダニ咬傷によるリケッチアやウイルス感染症を強く疑った。

ダニ媒介感染症の診断のためには病歴、症候で鑑別診断を絞り込み身体診察でダニの刺し口を発見することが最重要である<sup>2)</sup>。マダニに媒介される微生物による感染症は一般的に春先から晩秋にかけて発生する<sup>1)-3)</sup>。発生時期はマダニの生育時期と人とマダニが接触する機会により異なり、マダニ咬傷自体は自覚されないことが多い。野外活動歴の確認は診断のため重要な問診事項である<sup>3)</sup>。本症例は都市在住で農作業にも従事していなかったが、定期的に近隣の山にトレッキングする習慣があった。患者本人は虫刺されを用心し肌を露出しない服装で参加していたためマダニ咬傷はまったく自覚しなかった。

日本でのマダニ咬傷後の発熱疾患ではツツガ虫病、日本紅斑熱、STFSの鑑別が必要で、日本紅斑熱、STFSは西日本に発生分布することが多い<sup>1)</sup>。日本紅

斑熱は、悪寒戦慄を伴う発熱、皮疹、刺し口を三徴とし<sup>1)-3)</sup>、頭痛、倦怠感、筋肉痛や嘔吐のような非特異的な症状を伴う<sup>3)4)</sup>。原因微生物である日本紅斑熱リケッチアはマダニの中腸に生息し、咬傷時に唾液を通じて体内に侵入後、宿主マクロファージ細胞内で増殖し、サイトカイン産生を通じて局所炎症反応を増幅する<sup>4)</sup>。増殖したリケッチアが皮膚の樹状細胞や血管内皮細胞に侵入すると、血管内皮細胞を障害して紅斑が形成される<sup>4)</sup>。紅斑は顔面、四肢から体幹部に広がり、搔痒感や疼痛を認めないことが多く、早期には手掌紅斑を認めることもある<sup>3)</sup>。サイトカイン産生を通じ食細胞の活性化や血小板活性化や凝固異常が生じ、重症例では播種性血管内凝固DICや多臓器不全に至る<sup>4)</sup>。

日本紅斑熱とSFTSの鑑別は治療に直結するため重要である。診断確定には血清診断が用いられ、日本紅斑熱リケッチアの抗体価を間接蛍光抗体法で測定し、急性期IgMの上昇、もしくは2週間の間隔をおいたペア血清でIgG抗体価の4倍以上の上昇で判定する<sup>2)</sup>。本症例では回復期血清の反応性が悪くIgG抗体の抗体価の上昇は確認できなかったが、急性期IgM抗体の上昇を確認し日本紅斑熱と診断した(表3)。また痲疹や発疹部皮膚組織を検体としたPCR検査も診断に有用とされる<sup>2)</sup>。しかし商業的検査機関での血清診断、PCR検査は提供されていないため研究機関での対応が必要で<sup>2)</sup>、結果が得られるまで時間がかかり急性期の迅速診断には活用できない。

次に本症例の通常の血液検査や症候から早期の段階でSFTSとの鑑別が可能であったか検討する。異型リンパ球の出現(表2)はウイルス感染症で多くみられるが、細胞内に感染するリケッチア症でもみられるため両者の鑑別は難しい<sup>2)</sup>。本症例で急性期の好酸球の消失を確認した(表2)。その機序として日本紅斑熱リケッチアに対する防御機構としてサイトカイン濃度が大きく変動し、早期にIL-6とINF- $\gamma$ が上昇することが推定されている<sup>5)</sup>。高濃度のINF- $\gamma$ により好酸球への分化が抑制され、好酸球のアポトーシスが誘導されるため末梢血液中の好酸球は急性期に消失するが、発症14日で好酸球数が正常域まで回復する<sup>5)</sup>。Nakadaらは、SFTSでは白血球減少( $<4000/\mu\text{L}$ )、意識障害、皮疹がないことが臨床的な鑑別点として重要で、さらにSFTSで

は全身のウイルス血症による下痢の合併が多いとした<sup>6)</sup>。KawaguchiらもSFTS患者ではCRP低値( $<1.0\text{mg/dL}$ )、白血球減少、皮疹の欠如が特徴であると指摘している。SFTSでも日本紅斑熱と同様、早期にCRPを産生するIL-6が上昇するが、同時にIL-10が上昇するため、CRP産生が抑制され、CRP低値となる可能性を挙げている<sup>7)</sup>。本症例に当てはめると、問診や身体診察で四肢や体幹の紅斑は確認できなかったが、初診時に意識障害はなく、初診時の検査値で白血球数 $5800/\text{mm}^3$ 、CRP $15.34\text{mg/dl}$ 、末梢血の好酸球消失などから日本紅斑熱の可能性が高い。一方『皮疹がなかった理由』としては、既往の顔面紅斑に紛れてしまった可能性や発症から8日経過していたため診察時点で皮疹が消退していた可能性を考える。

リケッチア感染に対する過剰なサイトカイン分泌からDICおよび血球貪食症候群を併発した死亡例の報告では、日本紅斑熱の致死率は約1%とされている<sup>8)</sup>。治療開始の遅れが予後の悪化につながるため、発症後早期の治療開始は重要である。リケッチア感染症治療にはテトラサイクリン系の抗生物質の投与が第一選択であるが<sup>2)</sup>、第二世代のテトラサイクリン系抗生物質であるミノサイクリンはドキシサイクリンと共に消化管からの吸収率が90%から100%と高く、経口投与でも静脈内投与と同様の血中濃度を保つことができる<sup>9)</sup>。発疹熱リケッチアによる発疹熱に対するミノサイクリン経口投与の著効例も報告されている<sup>10)</sup>。またツツガ虫病でミノサイクリン静脈内投与とドキシサイクリン経口投与の治療効果を比較した検討で、両群とも抗生剤使用後72時間以内に解熱し、入院期間が1週間以上に遷延する因子は入院後テトラサイクリン系抗生物質投与を開始するまでの時間によるとされた<sup>11)</sup>。本症例は入院加療を希望されずミノサイクリン経口投与による外来診療を選択し、症状改善まで12日間要した。発症から当院受診(ミノサイクリン投与開始)まですでに8日経過していたことや外来では入院患者と比べて患者の状態を連続的に細かく把握できなかったためミノサイクリン内服終了の判断が難しく、結果的に19日間のミノサイクリンの内服期間となった。リケッチアの感染部位が血管内皮細胞であるため、ミノサイクリンの血中濃度を確実に高く保つことで、早期の症状改善や治療期間短縮

につながる可能性を期待して、静脈内投与で開始し、経口投与に切り替える方法も検討すべきであった。

### おわりに

ダニ媒介感染症の診断のため病歴、症候での絞り込み、身体診察でダニの刺し口を発見することが最重要である。日本紅斑熱では通常検査で白血球減少やCRP低値を認めないことがSFTSとの鑑別に有用で、早期診断、ミノサイクリンによる治療開始につながる。

### 文 献

- 1) 岩崎 博道：我が国におけるダニ媒介感染症の現況。環境感染誌 38(3):86-89, 2023.
- 2) 田居 克規, 岩崎 博道：リケッチア感染症の診断と治療～つつが虫病と日本紅斑熱を中心に～. 日本化学療法学会雑誌 66(6):704-714, 2018.
- 3) 志水太郎, 忽那賢志 編：病歴と診察で診断する感染症-System 1 と System 2-, 第 1 版 医学書院、東京:64-68,2018.
- 4) Kim HK : Rickettsia-Host-Tick Interactions: Knowledge Advances and Gaps. Infection and Immunity 90(9):1-17,2022.
- 5) M Kondo, Y Matsushima, K Mizutani, et al. : Transition of Serum Cytokine Concentration in Rickettsia japonica Infection. Infect Dis Rep 12(3):127-131,2020.
- 6) N Nakada, K Yamamoto, M Tanaka, et al. : Clinical Differentiation of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome from Japanese Spotted Fever . Viruses 14(8):1807,2022.
- 7) T Kawaguchi, K Umekita, A Yamanaka, et al. : Impact of C-Reactive Protein Levels on Differentiating of Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome From Japanese Spotted Fever. Open Forum Infectious Diseases 7(11): 1-6,2020.
- 8) M Kaneko, N Ishimaru, T Nakajima, et al. : Japanese Spotted Fever with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Intern Med 59:445-451,2020.
- 9) 大野博司：感染症レクチャーノート. 第 1 版 医学書院. 東京:192-195,2006.
- 10) 高木和貴, 岩崎博道, 岸慎治, 他：福井県奥越地方で発症した発疹熱. 感染症学雑誌 75(4):341-344,2001.
- 11) Tsai C-C, Lay C-J, Ho Y-H, et al. : Intravenous minocycline versus oral doxycycline for the treatment of noncomplicated scrub typhus. J Microbiol Immunol Infect 44(1):33-8, 2011.





# 私がよくする手術、そのコツ その3：褥瘡手術-今こそ院内連携でしょ-

景岳会 南大阪病院 形成外科  
蔡 顯真

景岳会 南大阪病院 看護部  
村上 巖

## My loved Surgery, its knack Part 3: The surgery of pressure sore, now the time for the collaboration in our hospital

Kenshin Sai MD

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Keigaku-kai, Minami Osaka Hospital

Iwao Murakami

Department of Nursing, Keigaku-kai, Minami Osaka Hospital

For chronic ulcers in the elderly, there are cases where it is difficult to decide whether to have surgery or conservative treatment due to social backgrounds such as disease knowledge and postoperative rest. The representative case in this paper was an 88-year-old woman, who required nursing care V, and had an untreated dislocated fracture of both shoulder joints with the gastrostomy. The pressure ulcer team, nutrition department, and rehabilitation department intervened in the patient's sacral pressure ulcer stage IV, and the general condition and wound condition improved in a few months, and the patient was able to be covered with a perforator flap. It can be said that the collaboration within our hospital was successful.

**Key words** : pressure sore, in-hospital cooperation, perforator flap, design of flap continuous negative pressure wound therapy

### 要 約

今回、私がよくする手術、そのコツ その3：褥瘡手術-今こそ院内連携でしょ-と銘打ち、褥瘡に対する形成外科的アプローチを述べる。代表症例として、88歳女性、要介護V、胃瘻増設中で未治療の両肩関節脱臼骨折を認め、持ち込みの仙骨部褥瘡ステージIVに対して、褥瘡チーム、栄養科、リハビリ科が介入し、全身状態と創部状態を数か月で改善させ、穿通枝皮弁による被覆ができた。チーム医療が奏功した貴重な症例を経験した。

**Key words** : 褥瘡, 院内連携, 穿通枝皮弁, 皮弁デザイン, 持続陰圧閉鎖療法

### はじめに

高齢者の難治性潰瘍に対して、病識、術後安静度などの社会的背景から手術か保存的加療か悩む場

合がある。本論文における代表症例は、88歳女性、要介護V、胃瘻増設中で未治療の両肩関節脱臼骨折を認めた。その患者の仙骨部褥瘡ステージIVに対して、褥瘡チーム、栄養科、リハビリ科が介入し、全

身状態と創部状態を数か月で改善させ、穿通枝皮弁による被覆ができた。本篇では、私がよくする手術その3として、仙骨部褥瘡に対する穿通枝皮弁術について述べていく。その中に当院、市中病院だからこそできた院内連携についても言及する。

**慢性創傷・難治性潰瘍とは？**

「治りにくい創傷」と簡易的に定義できる。

何らかの原因で秩序立った創傷治癒機転の阻害・破綻が起こった状態であり、閉塞性動脈硬化症・静脈環流障害・糖尿病などに伴う下肢潰瘍や褥瘡がその代表といえる。

**褥瘡とは？**

漢字からひも解くと、「褥」は寝るときに下に敷くもの(布団)という意味、「瘡」は内部要因による壊死、痂皮、「おでき」という意味を含め治りにくい傷を指す。(2011 日本褥瘡学会 ホームページより) 発生起序は、皮膚に一定上の圧迫が加わるその部位の微小循環が閉塞し、血流が途絶える。その時間が長時間続き、酸素・栄養を供給されなくなった皮膚・軟部組織が虚血性の壊死となり、皮膚潰瘍となる。

褥瘡が頻発する部位として、仰臥位では後頭部、胸腰椎部、仙骨部、踵部が、側臥位では大転子部、坐位では坐骨部が挙げられる(図1)

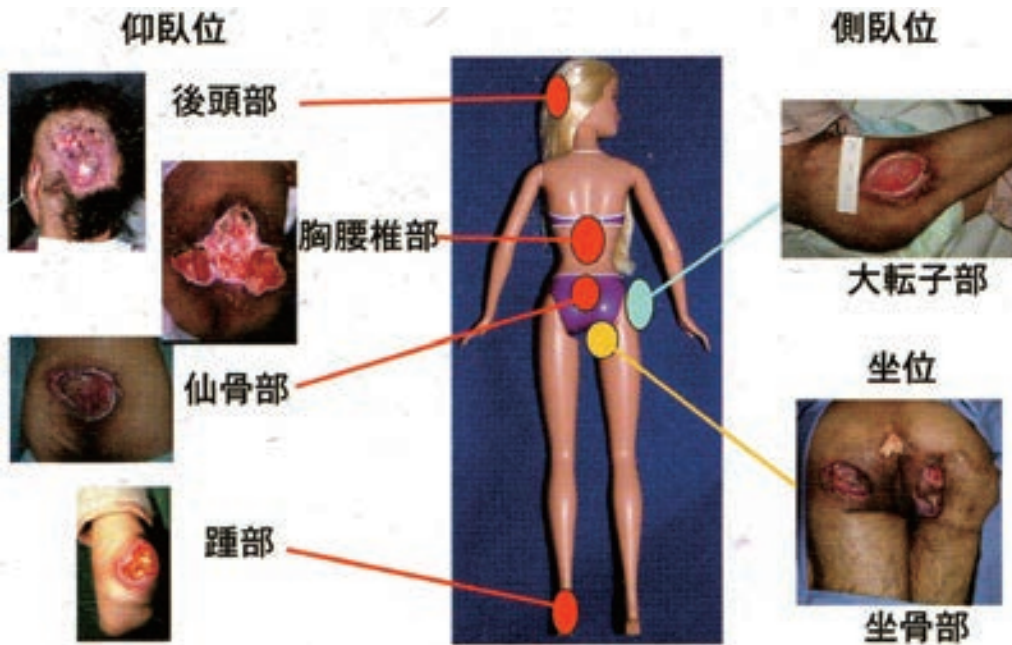


図1：褥瘡の頻発部位

**仙骨部褥瘡に対する穿通枝皮弁術とは？**

殿部には穿通枝が豊富に存在し、片側約 20 本は存在するといわれている。よって、有茎で用いる場合は挙上が比較的簡便で血流も安定している(図2)。特に上下殿動脈領域の皮弁は太く長い血管柄が得られるため遊離皮弁として乳房再建に使用さ

れることもある。有茎皮弁として用いる場合、褥瘡滑液包膜切除後の欠損部近くの穿通枝を含めれば下床の筋体から分離させずに移動できる。よって、デザインを工夫すれば、片側の殿部から数回の皮弁挙上が可能である<sup>1),2)</sup>。

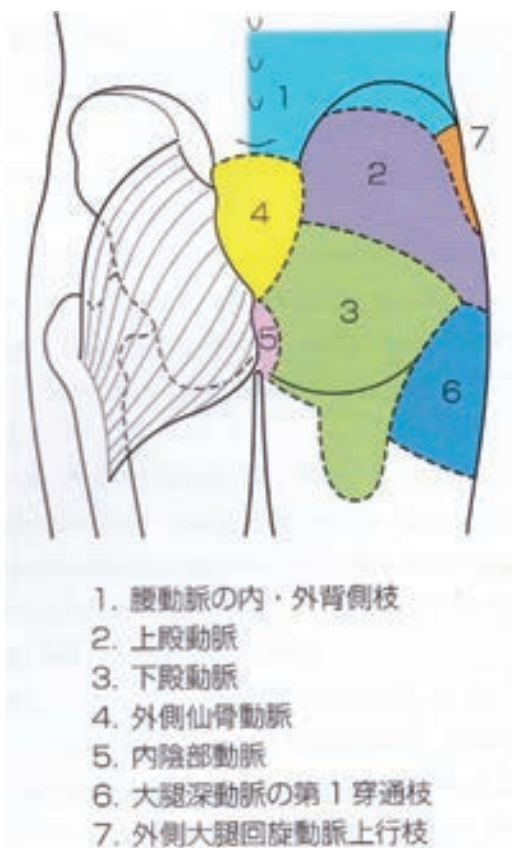


図2：腰殿部に分布する穿通枝

### 私の施術の実際

#### 1. 手術施行までの流れ

何よりも患者家族、ケアマネージャー、施設職員との面談に時間を費やす。

患者本人や家族の希望を傾聴し、余生をどこでというADLで過ごしたいかを一緒に考える。よって、創部の経過を観つつ手術までに2,3回はキーパーソンからインフォームドコンセント(以下、IC)を得ている。その際、術後の再発についても必ず言及する。患者家族、施設職員に再発防止の自覚を徹底している<sup>1),2)</sup>。

**\* コツ1**：自己のPCを用いて説明用スライドを作成し、褥瘡手術の実際の具現化に努めている。

**\* コツ2**：その際、術後の安静度の問題で創離開し、リオペになってしまった症例も提示している。患者本人の病識や家族や施設職員へ再発予防を促すことになる。

#### 2. 穿通枝皮弁 手術までに

当院では初めから穿通枝皮弁による創閉鎖は施行していない。

まずはポケットや褥瘡発赤部分の天蓋切開し、加えて褥瘡潰瘍面の郭清と仙骨骨髓炎を呈していると思しき部分の骨髓除去を行う。陰圧閉鎖療法を施行前の準備を行う。全身状態が悪いことが多いので採血データを鑑みて、手術可能なタイミングで行う。全身や創部状態が延期となる場合もある。

**\* コツ3**：麻酔科医師に前もって全身麻酔が可能か患者についてコンサルトをしておく。全身麻酔下での施術が理想的であるが、短時間、可能な限り低侵襲で局所麻酔+静脈から鎮静剤を投与し施術することもある。

**\* コツ4**：褥瘡面の郭清は後で大出血を来すことがあるのであまり深く行わない。

ただ、実際には加減が難しい。場合によっては輸血する。

手術数日後に陰圧閉鎖療法を導入し、肉芽の状態を観察していく。

同時に栄養状態を含めた採血データを定期的に観て、栄養科も介入していただく。

アルブミン、プレアルブミン、血清亜鉛の数値を鑑み、その都度栄養プランを見直していただく。リハビリ科は入院初期より介入してもらう。

**\* コツ5**：骨処理を含めたデブリドマン数回に分けて行っても良いと考える。

穿通枝皮弁までは患者さんにとって万全の創状態、全身状態で臨む方が良い。

#### 3. 穿通枝皮弁 手術前日

手術室、病棟スタッフに勉強会を開催する。手術室スタッフには手術の流れを提示し、病棟スタッフには術後体位・安静度、術後の展望などを共有する。

**\* コツ6**：説明用スライドに加え、実際の褥瘡手術症例写真を提示している。

皮弁基部の免荷場所や処置方法を明示できる。

実際の手術体位を取り、ドップラー血流計を用いて皮弁の基部になる穿通枝に検討をつけ、皮弁デザインをしておく。術前シミュレーションを行う(図3)。



図3：ベッドサイドで術前シミュレーション

長時間伏臥位、外科的侵襲の大きい手術であり、可能なら応援医師を前立医師以外に確保した方が良い。

#### 4. 穿通枝皮弁 手術の実際

1) **デザイン**：全身麻酔がかかり、手術体位を取り、手術野承諾前にドップラー血流計を用いて改めて皮弁の基部になる穿通枝を確認し、皮弁のデザインを行う。

手術前日にすでにシミュレーションしているので楽である。

ただ、収縮期圧が低ければ穿通枝の拍動をよく捉えないので、麻酔科医に120mmHgに上げて頂いた方が良い。

\* **コツ7**：前進させ皮膚欠損部を被覆する皮弁より、島状皮弁を多用している。

島状皮弁とは、例えば水面に浮かぶ蓮の葉を皮弁としたら茎をもとに自由に水面を移動できる皮弁で、時計反時計回りにも回転移動でき、大きい皮弁をデザインしなくて済む。

\* **コツ8**：患者の年齢、体格によるが、縫縮が楽な皮弁幅は約10cmと考える。

ただ、それも双葉皮弁としてデザインすることで克服可能である(図4)。

いずれにせよ、皮弁デザインでは褥瘡最深部に皮弁が最も血流の良い箇所が移動し被覆することが肝要である。

2) **皮弁の挙上**：筋膜下より末梢から挙上する。

褥瘡潰瘍周囲は癒痕で層構造が判然としない場合があるが、皮弁に向かって筋膜下で切開する。

\* **コツ8**：皮弁基部となる穿通枝は剖出する必要は必ずしもない。

前述したように褥瘡の炎症の波及により血管が脆くなっており、血管創傷を惹起しやすい。

3) **皮弁の移動、創閉鎖**：十分な止血創部洗浄を行った後に形成外科医2チームに分かれ中枢と末梢から創閉鎖していく。

止血は3-0絹糸で主に結紮し、創部は生食10L以上でジェット噴流による洗浄を行う。

持続陰圧ドレーンは、仙骨部と皮弁挙上部の皮下2か所に設置する。

最も太い口径のものを選択する。

4) **ドレッシング**：ワセリン基剤ゲンタマイシン含有軟膏とプロスタンディン含有軟膏を創面にたっぷり塗りウエットな状態にしている。テープによる圧迫は軽度で、もちろん皮弁基部穿通枝の上は免荷にする。

\* **コツ9**：陰圧閉鎖ドレーンの流量に留意する。止血が不十分であれば皮弁下皮下血腫形成も起こり得る。夜間の緊急血腫除去手術などは断じてあってはならない。

#### 代表症例

88歳 女性、仙骨部褥瘡ステージIVの患者。

前病院にて、左肩反復性肩関節脱臼骨折に対して手術予定で入院中であったが、仙骨部褥瘡が発生し、かつ悪化し、急性胆嚢炎も認めため、精査加療目的で4月下旬に当院外科に転院となった。転院翌日に経皮経肝胆嚢ドレナージ(以下、PTGBD)が施行され、当院褥瘡チームの介入も開始された。

既往歴にパーキンソン病があり、右肩も陳旧性脱臼骨折を認めた。

患者の社会的背景として、日常生活自立度 C-II、自分で寝返りができない、嚥下障害・栄養状態不良も認め、要介護 IVであった。

4月中旬、転院時の褥瘡所見は、皮下組織を越え、4.2×3.7cmの潰瘍を呈し、全周性のポケット11×8cm、明らかな感染はなく、黄色壊死組織、中等度浸出液を認めた(図5)。

5月中旬 PTGBD チューブ抜去でき、5月下旬に栄養状態向上目的でPEG造設し、当科に紹介となった。数回の家族との面談では、「自宅退院や転院も視野に褥瘡を治したい。」という希望を鑑み、



6月初旬にまずは、ポケット切開を施行し、陰圧閉鎖療法を導入した。陰圧閉鎖療法により肉芽形成は良好で、更に全身状態と創状態を改善させる目的で入院当初から介入していた栄養科に経腸栄養プランを再検討していただいた(図6)。

手術は、7月中旬に全身麻酔下、肩関節脱臼骨折があり左側臥位で行った。仙骨処理を含め潰瘍面郭

清+上殿部動脈穿通枝皮弁14×6cmを筋膜下より挙上し、皮膚欠損部に約135度時計回りに回転移動し、著変なく手術を終了した(図7)。術後合併症なく経過し、2.5か月目9月下旬に老健施設へ転院となった(図8)。

約1年後に永眠されたと家族より伝え聞いた。

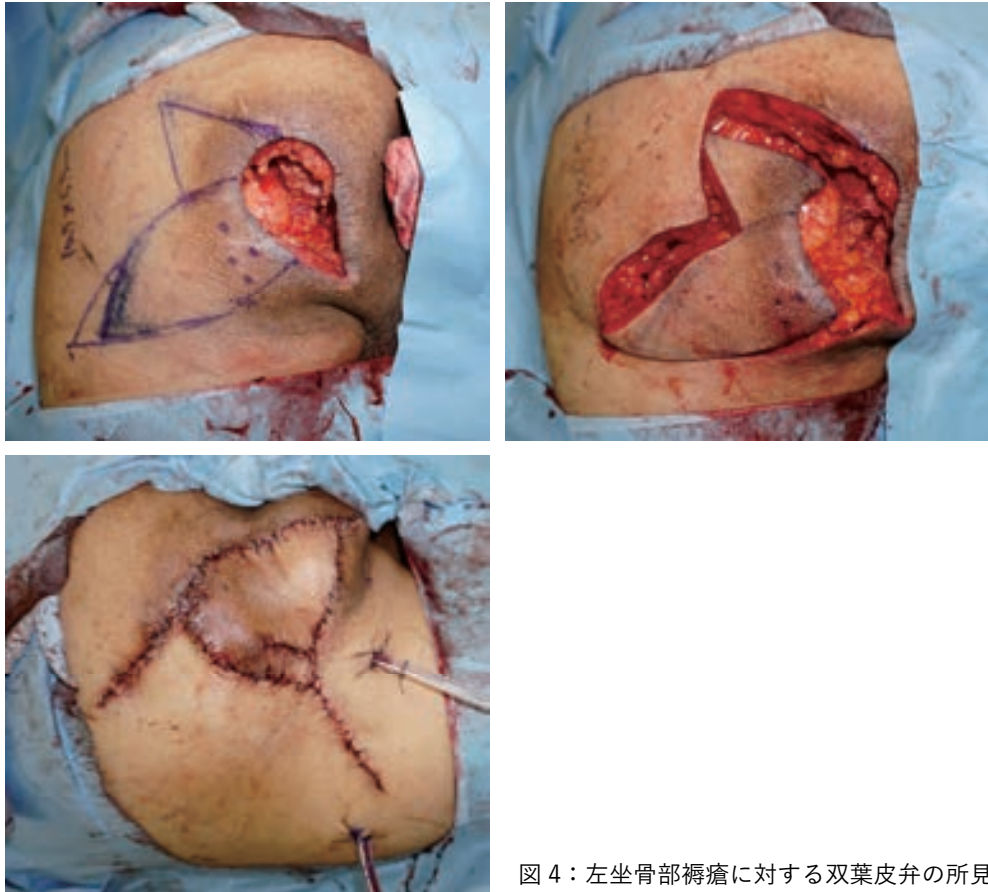
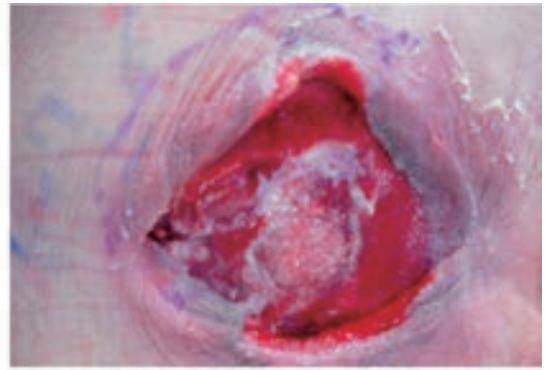


図4：左坐骨部褥瘡に対する双葉皮弁の所見



図5：4月中旬、転院時所見



	栄養プラン検討前	栄養プラン検討後
アルブミン g/dl	1.6	2.2
血清亜鉛 µg/dl * 80~130	58	65
プレアルブミン mg/dl * 22~40	8.0	12.3

図 6：栄養プラン検討前後の創状態

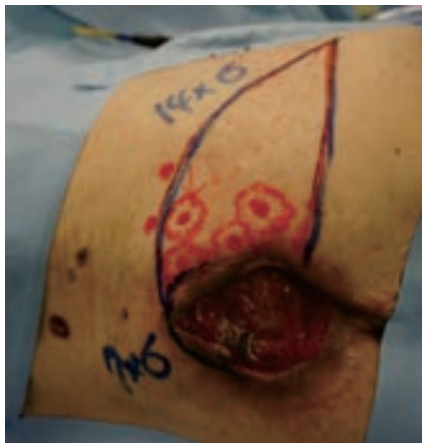


図 7：7月中旬、手術時所見



図 8：術後 2.5 か月 老健施設 入居前所見

## 考 察

### 1. 褥瘡手術で大事な事とは、

本編で言及した88歳女性、要介護V、胃瘻増設中で未治療の両肩関節脱臼骨折を認める持ち込みの仙骨部褥瘡ステージIVに対して、私は全身状態、病識、術後安静度などの背景を鑑みて初期は手術か保存的加療か悩んだ。しかし、数か月かけて褥瘡チーム、栄養科、リハビリ科が介入し、全身状態と創部状態を改善させ、穿通枝皮弁による被覆ができた。当院退院後は主に老健施設で過ごしたが、実は数日自宅で過ごせることもでき家族はもとより本人の希望に沿うことができた。

原岡らは、褥瘡治療において重要なことは、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。その再建法は、より再発しにくく、次なる手段が残されている方法が望ましい<sup>1),2),3)</sup>と述べており、私はそこに「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」と追加解釈したい<sup>4)</sup>。

### 2. 効果的な医療チームとは、

褥瘡は臨床所見とともに患者さんのバックグラウンドを垣間見、人と人の関わり方を考えさせられる病変でもありコメディカルの役割も多く、多職種

チーム医療が不可欠である。チーム医療には、「専門的志向」「患者志向」「職種構成志向」「協働志向」4つの要素が相補的關係にあることが理想とされている<sup>5)</sup>。

チーム医療が可能となるには、Opieは異なる原理に基づく「知識」を持つ者同士の討議が必要であると述べている<sup>6)</sup>。加えて細田らは実際の現場においては、その場その時に生まれる「情報」に基づいた実践がチーム医療には不可欠と述べている<sup>7)</sup>。

### 3. 最後に、

当院では日常から診療に熱意ある院内スタッフの存在を確認できていた。それにより褥瘡をはじめとする慢性創傷に対するチーム医療が可能となっている。何事においても熱意は大事であると考えている。

私が形成外科入局後、間もなく見に行った映画、1998年 今村昌平監督「カンゾー先生」での主人公医師 柄本明が演じる赤城風雨の言葉を紹介したい。彼は第二次世界大戦の末期、瀬戸内海に面した町を舞台に連日往診に走り回り、町で最近異常に増えている肝臓病にドン・キホーテのように立ち向かう医師を全身で表現していた。

「開業医は走れ」という家訓を守り、「両足折れなば手にて走らん」と激走していた<sup>8)</sup>。

## 文 献

- 1) 青 雅一：殿部穿通枝皮弁の挙上と応用. PEPARS 37 穿通枝皮弁マニュアル<増大号>: 60-67, 2010.
- 2) 吉本信也、一瀬正治：褥瘡の手術における皮弁の選択. 皮弁・筋皮弁実践マニュアル II. 臨床応用<体幹>:141-149, 2002.
- 3) 原岡剛一、元村尚嗣：拡大大殿動脈穿通皮弁による巨大仙骨部褥瘡の治療経験. 日形会誌(J, Japan PRS) 24(4):231-235,2004.
- 4) 蔡 顯真: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-. 南大阪病院醫學雑誌 69(1):13-19,2022.
- 5) 細田満和子:「チーム医療」の理念と現実：看護に生かす医療社会学からのアプローチ. ナーシング・トゥデイ・コレクション No.20 日本看護協会出版会:2009.
- 6) Opie. A: Thinking Teams/Thinking Clients, New York: Columbia University Press:2000.
- 7) 細田満和子:「チーム医療」再考-チームアプローチでデザインするこれからの医療ケア-. 保健医療社会論集 23(2):7-15,2013.
- 8) 立花珠樹：カンゾー先生、日本映画の再発見-観れば納得の 100 本-:162-163, 2022.



## 2 型糖尿病患者および高齢者の慢性便秘治療について

社会医療法人 景岳会 南大阪病院 内科

川口祐司、羽鹿由里子、林下真保、濱井智恵、桑村幸伸、  
増本晃治、澤 絢、濱崎健司、久米田靖郎

### Treatment of Chronic Constipation in Persons with Type 2 Diabetes Mellitus and the Elderly

Yuji Kawaguchi, Yuriko Hajika, Maho Rinka, Chie Hamai, Yukinobu Kuwamura,  
Koji Masumoto, Jun Sawa, Kenji Hamazaki, Yasuro Kumeda

Department of Internal Medicine, Keigaku-kai, Minami Osaka Hospital

The proportion of elderly people and the prevalence of diabetes mellitus (DM) in our country are increasing with changes in lifestyle and social environment. As for the treatment of DM, appropriate treatment is necessary because it causes various complications such as retinopathy, nephropathy, and neuropathy. It has also been reported that persons with DM have a higher prevalence of constipation and diarrhea than patients without DM, which is associated with hard stools, residual stools, and sudden bowel movements, resulting in a lower mental and physical quality of life. In addition, elderly persons should be aware of the development of fecal embolization, in which a fecal mass accumulates in the rectum due to pathological abnormalities specific to the elderly, such as decreased colon motility and blunted rectal sensory threshold. Magnesium oxide should be used first in the treatment of non-elderly persons, but hypermagnesemia should be noted in the elderly. Since the medical practice is changing dramatically with the recent introduction of many new drugs to treat constipation, we discussed the treatment of constipation in elderly persons with DM.

**Key words** : persons with type 2 diabetes mellitus, the elderly, constipation

要 旨

わが国における高齢者の比率と糖尿病有病者数は、生活習慣と社会環境の変化に伴って増加している。糖尿病治療に関しては網膜症・腎症・神経障害などの様々な合併症を引き起こす疾患であることから適切な治療が必要である。また、糖尿病患者は非糖尿病患者と比較して便秘、下痢の有病率が高く、硬便、残便感、急な便意と関連し、その結果、精神的および身体的 QOL が低下することが報告されている。それと共に高齢者では結腸運動能の低下、直腸知覚閾値の鈍麻など高齢者特有の病態異常で直腸に便塊が貯留する糞便塞栓の発症に注意しなければならない。高齢でない方の治療は酸化マグネシウムをまず使うが高齢者では高マグネシウム血症に注意する必要がある。最近多くの便秘治療新薬の登場で医療現場が大きく変わりつつあり、糖尿病合併した高齢者の便秘治療について考えてみたい。

**Key words** : 2 型糖尿病患者, 高齢者, 便秘

## 1. 背景

糖尿病治療の最終的な目標は糖尿病のない人と変わらない quality of life (QOL)の維持と寿命の確保である。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をする必要があるが、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重要である。さら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糖尿病のない人と変わらないQOLを目指す上で重要となる<sup>1)</sup>。糖尿病性腎症に関するエビデンスは多く発表されており、sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) 阻害薬や mineralocorticoid receptor (MR)拮抗薬が慢性腎臓病の適応をとっているが、神経障害に関してはどのように治療をしていけばいいのかわからない点が多く、今のところ血糖マネジメントを的確に行うことが合併症進展阻止に最も重要と考えられている。

糖尿病性神経障害と言うと下肢のしびれ、疼痛、感覚麻痺がまずは考えられる。しかし、患者はなかなかその症状を訴えることはなく、医師が足の裏に違和感がないですか？砂利道を歩いている感じのような症状はないですか？と聞くと、そういえばありますといった感じで返答される。しかしながら、便秘や下痢の消化器症状は患者自身が最も気にする症状の一つなので、かなりの頻度で症状を訴える。糖尿病専門医は糖尿病治療を行うだけではなく、患者一人一人の日常生活の不満に対して可能な限り解決していかなければならない。よって消化器症状に対してステレオタイプ化された治療だけを行なえばいいわけではない。

## 2. 糖尿病と便秘

糖尿病治療の最終的な目標は糖尿病のない人と変わらないQOLである。例えば糖尿病性腎症の進展阻止をするためにSGLT2阻害薬やMR拮抗薬を処方することは健康寿命を延ばすことに対しては重要である。糖尿病性神経障害は糖尿病患者の

QOLを低下させるので放置してはいけない。糖尿病患者の便秘症状があると生理的機能、身体的健康の役割、身体的な痛み、一般的な健康の知覚、体力から得られた身体的健康のサマリースコアと、一般的な健康の知覚、精神的健康の知覚、社会的機能、意味のある役割の精神的スコアが有意に高くなっており、身体的にも精神的にもQOLが低下していると報告されている<sup>2)</sup>。日本人の大腸内視鏡検査受検者4,738例（うち糖尿病603例）を対象に消化器症状アンケートを実施し、腹鳴、腹部膨満、腸内ガス増加、便秘、下痢、軟便、硬便、切迫便意、残便感を7段階の尺度で前向きに評価した結果、糖尿病があると便秘と硬便との有意な関連性があると報告されている<sup>3)</sup>。

糖尿病に関連した便秘の要因としては、糖尿病性自律神経障害に伴う消化管運動障害や糖尿病性感覚・運動神経障害による直腸知覚・直腸収縮力の低下の糖尿病性神経障害が原因となる以外に糖尿病薬、特にインクレチン製剤による消化管運動抑制から便秘が生じたり、便秘症状を悪化させたり、糖尿病に起因する心理ストレスなども原因となる。実際に糖尿病患者の消化管運動が障害を受けているかに関して、糖尿病患者と糖尿病の無い人の放射線不透過性マーカーを用いた結腸通過時間を調べた結果、糖尿病患者は糖尿病の無い人と比較して左結腸、直腸S状部および全体において、結腸通過時間が有意に長かったことが報告されている<sup>4)</sup>。日本人の1型および2型糖尿病患者419例を対象とした、便秘症状および排便回数週3回未満の患者の割合と糖尿病性神経障害の有無、その他の合併症(糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症)の数との関係性を評価した結果<sup>2)</sup>では、糖尿病患者における便秘症状の有病率は28.6%であった。糖尿病患者の便秘症状の有症率は、神経障害を合併していない者に対し、神経障害合併者で約2倍有意に高く、排便回数が週3回未満の患者の割合でも同様に神経障害を合併していない者に対し、神経障害合併者で約2倍有意に高いと報告されている。

もちろん糖尿病患者に限らず、糖尿病の無い方も便秘症状を訴える方が多い。インターネットによる約5,000人へのアンケート調査<sup>5)</sup>では、日本内科学会の定義及びRomeIII基準を参考に便秘診断に関する13問の質問表への回答結果、自分が便秘であると感じている人の割合は約30%で、性別では女性が2倍

多く便秘の認識がある方は排便回数が有意に少なく、硬便と残便感の割合が有意に多いという結果であった。自分で行う便秘の対処法としては水分摂取や食事の改善、睡眠をよくとる、ストレスを無くす、運動をするといった回答が多く、病院を受診する方は5%と非常に少なく、便秘症状だけで診察を受けることに抵抗があるのかもしれない。

### 3. 便通異常症診療ガイドライン<sup>6)</sup>

それでは我々は便秘を訴える患者さんにどのような治療をするといいのか？2023年、便通異常症診療ガイドラインが改訂された。

まずは、便秘はどのように定義されるか？「本来排泄すべき糞便が大腸内に滞ることによる兎糞状便・硬便、排便回数の減少や、糞便を快適に排泄できないことによる過度な怒責、残便感、直腸肛門の閉塞感、排便困難感を認める状態」と定義されている。また慢性便秘症はどのように定義されるか？「慢性的に続く便秘のために日常生活に支障をきたしたり、身体にも様々な支障をきたしうる病態」と定義されている。慢性便秘症の診断基準を表1に示す。排便中核症状として便形状が兎糞状、または硬便、排便回数が週3回未満であること、および排便周辺症状（怒責、残便感直腸肛門の閉塞感・困難感、用手的介助）から診断される。

表1 慢性便秘症の診断基準（Rome IV診断基準より翻訳作成）

<p>1. 「便秘症」の診断基準</p> <p>以下の6項目のうち、2項目以上を満たす。</p> <p>排便中核症状（Defecation core symptom）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ C1（便形状）：排便の4分の1超の頻度で、兎糞状便または硬便（BSFSでタイプ1か2）である。</li> <li>・ C2（排便頻度）：自発的な排便回数が、週に3回未満である。</li> </ul> <p>排便周辺症状（Defecation peripheral symptom）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ P1（怒責）：排便の4分の1超の頻度で、強くいきむ必要がある。</li> <li>・ P2（残便感）：排便の4分の1超の頻度で、残便感を感じる。</li> <li>・ P3（直腸肛門の閉塞感・困難感）：排便の4分の1超の頻度で、直腸肛門の閉塞感や排便困難感がある。</li> <li>・ P4（用手的介助）：排便の4分の1超の頻度で、用手的な排便介助が必要である（摘便・会陰部圧迫など）。</li> </ul>
<p>2. 「慢性」の診断基準</p> <p>6ヵ月以上前から症状があり、最近3ヵ月間は上記の基準を満たしていること。</p> <p>ただし、「日常診療」においては、患者を診察する医師の判断に委ねる。</p>

BSFS：Bristol Stool Form Scale（ブリストル便形状スケール）

診断と治療のフローチャートとしては、まずは問診、身体所見、血液検査、便潜血検査、腹部単純レントゲン検査を行う。便柱の狭小化、便潜血反応陽性、鉄欠乏性貧血、閉塞症状、50歳以上で過去に大腸癌スクリーニングを受けたことがない、最近発症した便秘で原因が明らかでない、血便、直腸脱、大腸癌あるいは炎症性腸疾患の家族歴、体重減少といった警告症状や臨床検査値異常があれば大腸内視鏡検査や腹部CT検査などを行う。異常が無い場合は薬剤性便秘の除外を行った後、便秘症状が排便回

数減少型か排便困難型に分類する。今回は排便回数減少型に関して考察を行う。生活習慣の改善や食事療法で効果が無い時は浸透圧性下剤としてマグネシウム製剤を基本的に使用するが、高齢者や腎機能障害のある方には血清マグネシウム値のモニタリングが必要となる。その他の浸透圧性下剤としては高分子化合物としてマクロゴール4000（モビコール）が安全に使用できる。これにより改善が認められない場合は上皮機能変容薬としてルビプロストン（アミティーザ）やリナクロチド（リンゼス）、または胆

胆汁酸トランスポーター阻害薬としてエロピキシバット（グーフイス）が用いられる。または代替・補助治療薬として消化管運動機能改善薬のモサプリド（ガスモチン）やダイオウ、カンゾウなどの漢方薬それに加えて症状発現時のオンデマンド治療としてセンノシドやピコスルファートなどの刺激性下剤や浣腸を行う方法もある。ただし、刺激性下剤は耐性や習慣性を避けるために必要最小限の使用にとどめ、できるだけ頓用または短期間の投与が推奨されている。それぞれの薬剤には特徴があり、患者の状態に応じた使い分けが必要である。アミティーザ、リンゼス、グーフイスを用いるべき臨床的特徴は明らかではない。アミティーザは空腹時に内服すると吐き気が出やすくなり、リンゼスは食後に内服すると下痢になりやすいため食前投与となっており、グーフイスは食事により吸収量が増えることおよび、食事により胆汁酸が分泌される前に服用する必要があるため食前投与となっている。グーフイスは水分に加えて腸管の蠕動運動を亢進させることがあり腹痛が出やすいが服用を続けることによりおさまることが多い。アミティーザは下痢の頻度が高く、初期に吐き気が出やすい。このような特徴を踏まえて患者さんに合った処方が必要となる。その中でも慢性便秘症にグーフイスは有効であり、投与することをエビデンスレベルAで推奨されている。

筆者らはグーフイスをよく使用する。一番の理由は自然な排便が起こり、患者さんの満足度が高いためである。グーフイスの作用機序は胆汁酸トランスポーターを阻害して、胆汁酸の再吸収を阻害することにより大腸内への水分分泌を亢進し、大腸の蠕動運動を促進させ、直腸進展刺激への感度を高め、便意を促進させるという三つの機序がある。筆者らが胆汁酸の再吸収阻害に着目したのは、経口血糖降下薬のメトホルミンが胆汁酸の再吸収抑制作用があるからである。メトホルミンの副作用として軟便があり、約50%の人が軟便になる。しかしながら下痢までの症状は少ない。このことが胆汁酸の再吸収抑制と関係しているの、グーフイスをよく使用している。胆汁酸は胆汁の主成分であり、肝臓でコレステロールより生合成されるが、その大部分は腸管から再吸収され、肝臓に戻って再利用される。胆汁酸の主な役割は、体内のコレステロールの調整や小腸内における脂質の消化・吸収である。また、再吸収

されなかった胆汁酸は、大腸へ到達する。大腸内に流入した胆汁酸は、消化管運動と水分分泌を促進することが知られている。

排便に重要なことは食物繊維をとる食生活と腸内環境を整えること、そして水分摂取となる。しかし、水分はほとんどが小腸で吸収されるため水ばかり飲んで便秘は解消しない。腸に入ってくる水分は、食べたり飲んだりした水分と分泌される消化液を合わせて約10Lと言われている。しかし、その殆どが小腸で吸収され、便として排出される水分はおよそ100~200mLと言われている。よって大腸での水分量を適切に保つことが重要である。慢性便秘症を合併する糖尿病患者に対するグーフイスの有効性と安全性に関する報告がある<sup>7)</sup>。グーフイスを朝食前に8週間投与を行った調査で、主要評価項目は週あたりの自発排便回数についての、ベースラインから8週時までの変化であった。内服プロトコルをきっちりと守られた集団30例ではベースライン時の排便回数が週5回から週6回に有意に増加を認めた。このように糖尿病患者に対してのグーフイスの有効性は実臨床で実証されている。グーフイスの適応は便秘症であるが、空腹時血糖値、HbA1c値は4週時、8週時ともにベースラインと比べて有意な変化は認められなかったが、グリコアルブミン値は8週時に有意な低下が認められ、総コレステロール値も4週時に有意な低下が認められた。LDLコレステロール値は4週時、8週時に有意な低下が認められ、HDLコレステロール値は8週時に有意な増加が認められた。このような糖尿病、脂質異常症の改善は胆汁酸の再吸収抑制効果が影響している可能性がある。

#### 4. 高齢者と便秘

最後に高齢者の方と便秘の関連であるが、年齢とともに便秘の有病率は増加すると言われ、特に70歳以上で急激に増加を認める。その要因として、生活環境の変化として食事量の変化などをはじめ、加齢による腸管運動に関与する神経の変化、これは神経細胞数の変化や直腸感覚閾値の変化など複数の要因が考えられる。まずは、食事量の変化についてである。高齢者では活動量が低下し、骨格筋量が低下しサルコペニアを起こす。このことが有酸素運動能



力を低下させ、消化機能や咀嚼・嚥下機能の低下を引き起こし、その結果、食量や飲水量の低下が起こる。これらは便秘の発症を促すとともに、栄養障害やさらなる活動量の低下を引き起こすという悪循環を形成していく。次は腸管運動に関する変化である。高齢者は若年者に比して、結腸通過時間の延長が認められている<sup>8)</sup>。高齢者の平均結腸通過時間は高齢者では66時間に対し、若年者では約半分の39時間となっている。最後に直腸感覚閾値の変化である。高齢者は若年者と比較して直腸進展圧が高くなると便意の知覚、便意の切迫、疼痛の自覚が起こらず直腸感覚が鈍くなっている<sup>9)</sup>。一般的に成人の慢性便秘症に対しては浸透圧下剤の使用は強く推奨されているが、高齢者の便秘症に対してマグネシウム製剤を使用する時には定期的なマグネシウム血中濃度の測定が推奨されている。高マグネシウム血症の悪心、嘔吐、筋力低下、傾眠、低血圧、呼吸抑制を起こし時には心停止を起こすこともあるため注意が必要である。筆者らは高齢者で腎機能が落ちてきている場合はマグネシウム製剤はあまり使用せず、モビコールを処方することが多い。モビコールは高分子量化合物のポリエチレングリコール製剤で、内服すると、①浸透圧効果により保持された水分が腸に届き、大腸内の水分量が増加する。その結果、②便中水分量が増加し、便が軟化、便容積が増大することで、③生理的に大腸蠕動運動が活発化し用量依存的に排便が促される。また、④腸管内の水分増加に伴う滑らかな排便により、モビコールの便秘治療効果が発現すると考えられている。なぜモビコールがいいのか？モビコールを処方する利点としては次の2つが挙げられる。モビコールの服用量は、患者の便秘の状態に応じて服用量を調整できる。最初の処方ではモビコールLDを1日2包内服していただく。その後は患者の排便状況に応じてモビコールLDは1日最大6包まで増量可能である。このように細やかな用量調節が可能な薬剤であることが1つ目の特徴である。内服量が安定したらモビコールHDに変更の検討もする。次の特徴としてモビコールの味は少し塩味が強いいため、その味が気になる場合には、紅茶やジュースなど、水以外の飲料に溶かして服用することもできる。このようにすると患者さんにも飲みやすく内服を継続することが可能となる。

## 5. まとめ

便秘治療においては、患者の排便習慣を医師と患者双方が把握し、目を向けていくことが重要である。排便習慣を把握するためには、排便日誌を活用することも一つの方法である。排便日誌は患者に記録してもらうことで、患者自身も自分の排便状況を把握することに関心を向けることができ、医師も排便状況を正確に把握できる。このことから、排便日誌は、治療方針の策定や患者とのコミュニケーションの円滑化に役立つ。患者の排便をバナナ状便（ブリストル便形状スケールのタイプ4）に近づけるために、治療の効果判定や薬剤の調整を進めていくうえで有用となる。日誌に記録するのは、「排便時刻」「便の硬さ」「便の量」で、便の硬さはブリストル便形状スケールに基づいて評価する。便秘薬の服用状況や腹部の症状、食事内容は気づいた範囲で記録してもらう。排便日誌は患者の排便状況を正確に把握できるとともに、治療に臨む患者さんの意欲向上効果も期待できるツールなので積極的に活用してほしい。

## 引用文献

- 1) 日本糖尿病学会 編・著 糖尿病治療ガイド 2022-2023:31-34
- 2) Yamada E, Namiki Y, Takano Y, Takamine H, Inazumi K, Sasaki H, et al. : Clinical factors associated with the symptoms of constipation in patients with diabetes mellitus: a multicenter study. *Journal of gastroenterology and hepatology* 33(4):863-868,2018.
- 3) Ihana-Sugiyama N, Nagata N, Yamamoto-Honda R, Izawa E, Kajio H, Shimbo T, et al. : Constipation, hard stools, fecal urgency, and incomplete evacuation, but not diarrhea is associated with diabetes and its related factors. *World journal of gastroenterology* 22(11):3252,2016
- 4) Myung S-J, Lee TH, Huh KC, Choi SC, Sohn C-I : Diagnosis of Constipation: a Systematic Review. *Korean J Gastroenterol* 55(5):316-324,2010.
- 5) Tamura A, Tomita T, Oshima T, Toyoshima F, Yamasaki T, Okugawa T, et al. Prevalence and Self-recognition of Chronic Constipation: Results of an Internet Survey. *Journal of neurogastroenterology and motility* 22(4):677-685,2016.
- 6) 日本消化管学会 編, 便通異常症診療ガイドライン

2023－慢性便秘症，南江堂，2023

- 7) Hishida Y, Nagai Y, Tsukiyama H, Nakamura Y, Nakagawa T, Ishizaki S, et al. Effects of elobixibat in patients with diabetes and concomitant chronic constipation: an 8-week, prospective, single-center, single-arm study. *Advances in Therapy* 39(9):4205-4217,2022.
- 8) Madsen JL, Graff J. Effects of ageing on gastrointestinal motor function. *Age and ageing* 33(2):154-159,2004.
- 9) Lagier E, Delvaux M, Vellas B, Fioramonti J, Bueno L, Albarede JL, et al : Influence of age on rectal tone and sensitivity to distension in healthy subjects . *Neurogastroenterology and motility* 11(2):101-7,1999.



## 内膜肥厚の少ない陰性リモデリングに DCB は効くのか？

景岳会 南大阪病院 バスキュラーアクセス科

増本晃治

和歌山県立医科大学 腎臓内科学講座

山本脩人

市立東大阪医療センター 放射線科

田口秀彦

景岳会 南大阪病院 内科

羽鹿由里子、蘆田成美、林下真保、濱井智恵、桑村幸伸、澤 絢、濱崎健司、  
川口祐司、久米田靖郎

## Does DCB work for negative remodeling with less intimal hyperplasia?

Koji Masumoto

Department of Vascular access, Keigaku-kai, Minami Osaka Hospital

Hidehiko Taguchi

Department of Radiology, Higashiosaka City Medical Center

Shuto Yamamoto

Department of Nephrology, Wakayama Medical University

Yuriko Hajika, Narumi Ashida, Maho Rinka, Chie Hamai, Yukinobu Kuwamura, Jun Sawa,  
Kenji Hamazaki, Yuji Kawaguchi, Yasuro Kumeda

Department of Internal medicine, Keigaku-kai, Minami Osaka Hospital

Although maintenance of AVF (Arteriovenous Fistula) is important in hemodialysis, frequent PTA (percutaneous transluminal angioplasty) may be required due to progressive vessel stenosis, which is problematic. The latest KQOQI guidelines set a target of up to three PTAs per year for both AVF and AVG<sup>1)</sup>. INPACT AV DCB, the first DCB (drug-coated balloon) in Japan, is said to inhibit restenosis by inhibiting the growth of neointima with paclitaxel applied to the balloon surface<sup>2)</sup>. Intimal hyperplasia type, shrinking type, mixed type, and valve type are known as AVF stenosis forms. IN.PACT AV Access study showed the superiority of DCB in both De Novo and Restenotic groups<sup>4)</sup>. However, the difference in the effect of DCB according to the type of stenosis has not been investigated. Based on the mechanism of action, we believe that DCB may be less effective for negative remodeling type with a small intimal thickening component, and we report on the results of treatment by stenosis type in our first use of DCB.

**Key words** : Drug-coated balloon, Morphology of stenosis, Restenosis of arteriovenous fistula

## 要 約

透析シャント狭窄治療において、パクリタキセルの基本的メカニズムより内膜肥厚成分が少ない陰性リモデリング型に対する DCB の効果がこれまで疑問であった。当院でシャント PTA を行った陰性リモデリング型に対する DCB PTA の治療成績を後ろ向きに検討を行ったところ、DCB PTA は POBA のみと比較して約 2 倍の開存期間の延長が得られた。DCB の効果が乏しいのではないかと想定された陰性リモデリング型再狭窄病変に対し、DCB PTA が有効であるという予想を覆した結果は、臨床上有益であると考えこれを報告する。

**Key words :** Drug-coated balloon, Morphology of stenosis, Restenosis of arteriovenous fistula

## 緒 言

血液透析において AVF (Arteriovenous Fistula) の維持は重要だが、血管の狭窄進行から頻回に PTA (Percutaneous transluminal angioplasty) を必要とする場合があり、問題となっている。最新の KQOQI ガイドラインでは、AVF、AVG いずれも年間 3 回までの PTA に抑えるべきであると目標を設定している<sup>1)</sup>。透析領域で本邦初の DCB (Drug-coated balloon) である IN.PACT™ AV DCB は、balloon 表面に塗布されたパクリタキセルが新生内膜の増殖を阻害することにより再狭窄抑制効果が得られるとされる<sup>2)</sup>。AVF の狭窄形態として、内膜肥厚型 (intimal hyperplasia type)、陰性リモデリング型 (血管収縮型、shrinking type)、混合型、弁性狭窄型 (valve type) が知られている<sup>3)</sup>。IN.PACT AV Access study において、De Novo 群、Restenotic 群のいずれでも DCB の優位性が示されている<sup>4)</sup>が、狭窄形態による DCB の効果の違いは検討されていない。我々はその作用機序より、内膜肥厚成分が少ない陰性リモデリング型には DCB の効果が乏しい可能性があると考え、当院での IN.PACT 初回使用症例での狭窄形態別の治療成績について検討を行ったのでこれを報告する。

## 対象及び方法

2021年5月27日から2022年9月12日までに当院で再狭窄症例に IN.PACT を初回使用した連続 76 例のうち、死亡 9 例、エコー画像なし 1 例、弁性狭窄 2 例を除く 64 例を解析対象とした (Table 1)。PTA のクライテリアは透析効率の低下、脱血不良など臨床症状、FV<sub>m</sub><400 or RI>0.6、狭窄径<2.0mm のいずれかとした。狭窄の形態分類は IN.PACT 使用前検査でのエコー画像をもとに、VA 血管内治療認定医 3 名の医師が独立して判定し、3 名の多数決で決定した。患者背景については表に示す (Table 2)。なお混合型は優位な変化を示す群に分類した。同一患者での直近の POBA (Plain Old Balloon Angioplasty) のみでの Access Circuit の開存期間と、初回治療介入なしでの Access Circuit の開存期間を retrospective に比較した。開存期 IN.PACT 使用後の間の検討は Kaplan-Meier 法の Log-rank 検定を用いた。P<0.05 をもって統計学的に優位と判定した。統計解析には EZR version 1.61 を用いた。



Table 1. 組み入れ基準と除外基準  
南大阪病院で IN.PACT を初回使用した連続 76 例のうち、組み入れ基準を満たさない 12 例を除く 64 例の狭窄形態分類を行い、内膜肥厚型 23 例、陰性リモデリング型 41 例に分類した。

	Total n=64	Intimal hyperplasia n=23	negative remodeling n=41
Age, years	73 ± 12.3	73 ± 10.0	72.9 ± 13.5
Male	64% (41)	52% (12)	71% (29)
Dialysis, years	4.3 ± 4.6	4.8 ± 4.4	4.0 ± 4.7
Diabetes mellitus, %	55 %	57 %	54 %
Drugs			
antiplatelet drug	48 %	65 %	39 %
Warfarin	13 %	13 %	12 %
Statin	44 %	43 %	45 %
Pre-dilatation balloon diameter, mm	5.5 ± 0.8	5.5 ± 0.9	5.5 ± 0.7
DCB diameter, mm	5.7 ± 0.9	5.3 ± 0.9	5.9 ± 0.8

Table 2. Patient characteristics (Total, intimal hyperplasia, negative remodeling)

結 果

狭窄形態の分類により、内膜肥厚型に分類された23例では、POBA のみの場合は180日開存率17.4%(95%CI: 5.4-35.0%)、開存期間中央値94日(95%CI: 63-134日)であったのに対し、DCB PTA後はそれぞれ60.9%(95%CI: 38.3-77.4%)、189日(95%CI: 103-303日)であり、再狭窄抑制効果を認

めた(P<0.05) (Figure 1)。

陰性リモデリング型に分類された41例では、POBAのみの場合180日開存率14.6%(95%CI: 5.9-27%)、開存期間中央値105日(95%CI: 91-126日)に対し、DCB PTA後はそれぞれ65.1%(95%CI: 48.2-77.6%)、231日(95%CI: 154-315日)と再狭窄抑制効果を認めた(P<0.001) (Figure 2)。

Figure 1. 6-month Access circuit patency for DCB and POBA in intimal hyperplasia type (n=23).

	180日開存率 (%)	開存期間中央値 (Days)
POBA	17.4 (8.0-29.5)	94 (63-134)
DCB PTA	60.9 (39.3-74.1)	219 (182-303)
	p<0.001	

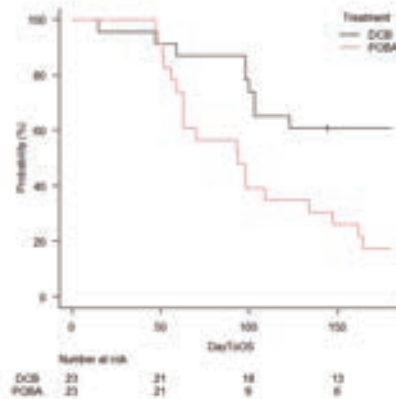
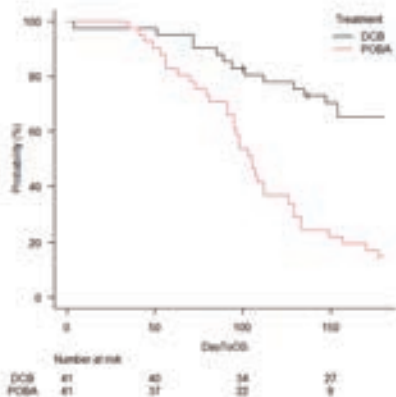


Figure 2. 6-month access circuit patency for DCB and POBA in negative remodeling type (n=41).

	180日開存率 (%)	開存期間中央値 (Days)
POBA	14.6 (5.9-27)	105 (91-126)
DCB PTA	65.1 (48.2-77.6)	231 (154-315)
	p<0.001	



## 考 察

日本も参加した IN.PACT AV Access Study の結果が 2020 年の New England Journal of Medicine に掲載された<sup>4)</sup>。つまり DCB は今後の血管内治療に大きな変化をもたらすと判断されたと考えられる。IN.PACT<sup>TM</sup>AV DCB は、2021 年 2 月 1 日に保険適用となり、シャント DCB 適正使用指針に基づき原則として AVF の再狭窄病変に対して使用可能となった。海外との体格差も指摘されていたが、その後日本人のみを対象とした Japan cohort でも、standard PTA 群に対し DCB PTA 群は明かな開存期間延長効果を示した<sup>5)</sup>。

原則として再狭窄病変に使用するのが望ましいことや、開存期間延長効果を得られないと判断した場合むやみに DCB で治療を繰り返さないことなどがシャント DCB 適正使用指針に記載されているが、POBA でどれくらいの開存期間の再狭窄病変に対して DCB を使用するべきか、開存期間延長効果の判断基準など具体的な指針は示されておらず、今後検討すべき課題は多く残されている。

バクリタキセルが新生内膜の増殖を阻害するという基本的メカニズムより、内膜肥厚成分が少ない陰性リモデリング型に対する DCB の効果がこれまで疑問であった。AVF において、内膜平滑筋細胞の動員と増殖、新生内膜内の筋繊維芽細胞とマクロファージ、及び細胞外マトリックスの沈着によって内膜肥厚が起きるとされている<sup>6)</sup>。しかし内膜肥厚型と陰性リモデリング型の POBA による開存期間の違いが報告されており<sup>7)</sup>、その成因は異なると思われる。前述の研究では形態分類に血管径に対する内膜肥厚成分の割合を測定した IHR (Intimal hyperplasia rate)<sup>7)</sup>が用いられたが、狭窄形態の厳密な定義付けは難しく、IHR は狭窄の前後径が考慮されない。本研究はより臨床に即した形を取るため肉眼的分類で行った。ヨーロッパやアメリカと比較して日本人は AVF の血流量が少なく、過剰血流や乱流など血管損傷よりも、PTA による機械的損傷が再狭窄の原因として多い可能性が示唆されている<sup>5)</sup>。本研究も再狭窄病変を対象にしており、陰性リモデリング型にも少ないとはいえ内膜肥厚成分

が含まれている。しかし POBA のみで開存期間が約 3 ヶ月の陰性リモデリング型病変に対しても IN.PACT は開存期間を約 2 倍に伸ばす再狭窄抑制効果があったという結果より、陰性リモデリング型という肉眼的診断だけで再狭窄病変に対して DCB の使用を避けることは治療機会の逸脱に繋がると思われた。内膜肥厚成分の全く含まれない純粋な陰性リモデリング型に対する DCB の効果を判断するには、De Novo の患者群に対する DCB PTA の効果を検討する必要があるかもしれない。

IN.PACT AV Access Study の解析で、DCB PTA を行うと standard PTA と比較して Access circuit primary patency の延長により医療費の削減が見込まれると報告されている<sup>8)</sup>一方で、高価なデバイスでもあることから、その最大効果を得るためにどういった病変に対して DCB を積極的に使用していくべきで、逆にどういった病変には効果が期待できないため DCB の使用は避けるべきか引き続き検討していくことは今後重要であると考えられる。

## 本研究の限界

単施設、後ろ向き研究、サンプルサイズ、狭窄の形態分類

## まとめ

肉眼的分類により陰性リモデリングと診断された AVF の再狭窄病変に対し、IN.PACT を用いた DCB PTA を行うと約 2 倍の開存期間の延長が得られた。研究前に DCB の効果が乏しいのではないかと想定された内膜肥厚の少ない陰性リモデリング型再狭窄病変に対し、DCB PTA が有効であるという予想を覆した結果は、臨床上有用であると考えこれを報告した。

## 参考文献

- 1) Lok CE, et al. : KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. Am J Kidney Dis 75(4 Suppl 2):S1-S164,2020.
- 2) IN.PACT<sup>TM</sup> 薬剤コーティングバルーンカテーテル

添付文書及び製品使用手順

- 3) 山本裕也, 大川博永, 他: バスキュラーアクセス超音波検査における狭窄病変の評価に関する検討. 透析会誌 53(1):1-6,2020.
- 4) Lookstein R, Haruguchi H, Ouriel K, et al. : Drug-Coated Balloons for Dysfunctional Dialysis Arteriovenous Fistulas. *N Engl J Med* 383(8):733-742, 2020.
- 5) Haruguchi H, Suemitsu K, Isogai N, Murakami M, Fujihara M, Iwadoh K, Menk J, Ookubo H, Ogawa T; IN.PACT AV Access Investigators : IN.PACT AV access randomized trial: Japan cohort outcomes through 12 months. *Ther Apher Dial.* 27(4):682-693,2023.
- 6) Chen Q, et al. : Pathological Analysis of Vascularization of the Arterialized Veins in Failed Arteriovenous Fistulae. *J Vasc Interv Radiol* 33(8):904-912,2022.
- 7) K. Suemitsu et al. : Impact of lesion morphology on durability after angioplasty of failed arteriovenous fistulas in hemodialysis patients. *J Endovasc Ther.* 25(5):649-654,2018.
- 8) Jan B Pietzsch, et al. : IN.PACT AV Access Trial: Economic Evaluation of Drug-Coated Balloon Treatment for Dysfunctional Arteriovenous Fistulae Based on 12-Month Clinical Outcomes . *J Vasc Interv Radiol* 33(8):895-902.e4,2022.





# 躍進する糖尿病診療 2023

南大阪病院 内科

羽鹿由里子、川口祐司、久米田靖郎

## Dramatical changes in Diabetes Treatment 2023

Yuriko Hajika, M.D., Yuji Kawaguchi, M.D.PhD, Yasuro Kumeda, M.D.PhD

Department of internal medicine, Keigaku-kai, Minami Osaka Hospital

Diabetes treatment has progressed greatly in recent years, with changes observed in wide areas, including large-scale clinical trials, guidelines, hypoglycemic agents, blood glucose monitoring, insulin pumps, and advocacy campaigns. Regarding hypoglycemic agents, two new oral drugs and three new injectable drugs have been launched on the market in the past three years. Automation of insulin pumps is also progressing. Advocacy campaign was proposed in 2019, and now we are now in an era where the Japanese term 'tounyou-byou' is about to change. It is essential for medical professionals to keep learning new information to provide better medical treatment tailored to each patient. We have summarized the recent changes in diabetes treatment.

**Key words** : diabetes, changes

### 要 約

糖尿病診療は、ここ数年で大きく進歩しており、大規模臨床試験の結果、ガイドライン、糖尿病治療薬、血糖管理デバイス、インスリンポンプ、アドボカシー活動など様々な分野において変化を認めている。糖尿病治療薬に関しては、約3年間で内服薬2種類、注射剤3種類もの新規薬剤が登場している。インスリンポンプに関しては自動化が進んでいる。2019年に提唱されたアドボカシー活動に関しては現在‘糖尿病’という名称が変わろうとする時代がきている。患者個人ごとに合った、より良い診療を行うことができるように医療者も新しい情報を学び続けることは大切である。本論文では各分野における変化をまとめた。

**Key words** : 糖尿病,変化

### 1.はじめに

糖尿病の治療目標は、血糖、血圧、脂質代謝の良好なコントロール状態と適正体重の維持、および禁酒の遵守を行うことにより糖尿病の合併症の発症・進展を阻止し、糖尿病のない人と変わらない寿命と日常生活の質の実現を目指すことである<sup>1)</sup>。この目標を掲げて、糖尿病診療はここ数年で様々な変化と遂げている。その変化は、治療薬のみならず、治療

目標、血糖管理デバイスなど様々な分野において認めている。高齢化により増加するサルコペニアやフレイルなどの予防・管理の必要性、さらに、アドボカシー活動を通じたスティグマ、社会的不利益、差別を取り除く努力の重要性も注目されている。今回、本論文ではここ数年での躍進する糖尿病診療についてまとめてみたいと思う。

## 2.各分野における進歩

### ① ガイドラインの改訂

次項にも記載しているようなエビデンスの蓄積によって、糖尿病治療ガイドラインの改訂が進んでいる。2022年の米国糖尿病学会のガイドライン変更より、今まではメトホルミンを第1候補に選択することが提案されていたが、動脈硬化性疾患やそのリスク、心不全、慢性腎臓病をもつ場合には、メトホルミンの使用有無に関わらずSGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) 阻害薬やGLP-1 (glucagon-like peptide-1) 受容体作動薬を優先的に使用することが提案されている<sup>2)</sup>。さらにSGLT2阻害薬に関しては、次項に示すような大規模臨床試験の結果を踏まえ、慢性心不全ガイドラインや「慢性腎臓病における糖尿病管理のためのガイドライン」<sup>3)</sup>においてもSGLT2阻害薬が優先的に選択すべき薬剤として取り上げられるようになっており、奥の深い薬剤となっている。

### ② 経口糖尿病治療薬とGLP-1受容体作動薬に関して

2015年より経口糖尿病治療薬として登場したSGLT2阻害薬に関しては、エンパグリフロジンを用いたEMPA-REG OUTCOME、EMPEROR-Reduced、EMPEROR-Preserved、ダパグリフロジンを用いたDECLARE-TIMI 58、DAPA-CKD、DAPA-HF、DELIVER、カナグリフロジンを用いたCANVAS Program、CREDESCENCEなど多数の大規模臨床研究により、ここ数年で心保護効果、腎保護効果が示されている。さらにはNAFLD (nonalcoholic fatty liver disease) への有効性に関しても示されており、NAFLDの組織像の改善を示した報告もある<sup>4)</sup>。我々も、SGLT2阻害薬ルセオグリフロジンの脂質プロファイルの変化と、その変化が動脈硬化や肝臓・腎臓の臓器保護に関連しているかどうかを検討し報告した。結果、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、HbA1cの改善、脂質プロファイルの改善、肝機能パラメータの改善を認め、動脈硬化やNAFLDの進行抑制につながる可能性があることを示した<sup>5)</sup>。

2021年にはイメグリミン (ツイミーグ<sup>®</sup>) が登場した。この薬剤はミトコンドリアをターゲットとし

ており、従来の糖尿病治療薬は異なる作用機序を持っている。腭作用と腭外作用があり、腭作用として、NAMPT遺伝子の発現増加によりNAD+を増加させ、細胞内Caの増加、β細胞保護作用、グルコース濃度依存的なインスリン分泌作用を発揮する<sup>6)</sup>。また腭外作用として、ミトコンドリア呼吸鎖複合体Iを競合阻害することで骨格筋での糖取り込みを改善し、肝臓での糖新生を抑制する<sup>7)8)</sup>。慢性的な高血糖による酸化ストレスなどで生じる小胞体ストレスによって、腭β細胞のアポトーシスと分泌能低下に至ることが知られているが、イメグリミンがこの小胞体ストレスを軽減し腭β細胞のアポトーシスを防ぐ可能性をもっており<sup>9)</sup>、本剤を早期導入することで糖尿病の経時的な進行抑制にも期待できると考える。これからの臨床試験により、より適応となる患者像や副次的効果が明らかになっていくだろう。

さらに2021年には経口セマグルチド (リベルサス<sup>®</sup>) も登場している。今までGLP-1受容体作動薬は皮下注射剤のみだったが、2021年2月に初めての経口GLP-1受容体作動薬である経口セマグルチドが登場した。服用方法に特徴 (起床時に、約120 mLの水で内服し、内服後少なくとも30分間は飲食不可) があるが、皮下注射剤よりも内服薬の方が好まれ治療意欲が上がるという報告<sup>10)</sup>もあり、経口セマグルチドは注射という精神面でのハードルがない点で導入しやすい。GLP-1受容体作動薬は食欲抑制作用や体重減少作用も持つので、肥満を合併する2型糖尿病患者には有益である。我々は、経口セマグルチドの高齢者に対する有効性・安全性を評価している。日本人高齢2型糖尿病患者に対する経口セマグルチドは、GLP-1受容体作動薬のため低血糖を生じにくい点、1日1回の内服薬という点で服薬アドヒアランスを維持できる点に加えて、3 mg・7 mg・14 mgと用量調整が可能な中で、3 mgや7 mgでも個々の目標HbA1cを達成することが可能であり、高齢者の2型糖尿病治療の有力な候補となることを示した<sup>11)</sup>。

2023年にはチルゼパチド (マンジャロ<sup>®</sup>) というGIP/GLP-1 (glucose-dependent insulinotropic polypeptide/glucagon-like peptide-1) 受容体作動薬が発売開始となった。HbA1cの改善だけでなく、他の糖尿病治療薬にないほどの体重減少効果があるという点で注目を集めている薬剤である。チルゼパ

チドのHbA1c低下や体重減少効果はセマグルチドを上回ることも示されている<sup>12)</sup>。しかし本来の糖尿病治療のみならず、美容・痩身・ダイエット等を目的とした適応外使用による世界的な需要の増加のため、2023年12月時点においても限定出荷のため使用制限がかかっている。学会からも「GLP-1受容体作動薬およびGIP/GLP-1受容体作動薬の適応外使用に関する日本糖尿病学会の見解」として適応外使用への注意喚起が報告される<sup>13)</sup>ほどの異常事態となっている。さらに、GLP-1受容体作動薬へのニーズが高まり、国内外の需要拡大や生産能力の不足によって、注射製剤のデュラグルチド（トルリシティ®）やセマグルチド（オゼンピック®）ですら使用制限がかかり処方が困難な状況となっている。チルゼパチドに関しては、体重減少効果が特に注目を集めているが、GLP-1受容体作動薬よりも副作用、特に消化器症状を認めやすいというデメリットもある。また急激な体重減少により生じうる併発症がないかこれから使用する際には注意すべきである。

新規糖尿病治療薬に期待される効果は、これほどまでも日常診療に影響を及ぼすことに驚いている。そして薬剤の適応症も拡大されており、セマグルチドは2型糖尿病のみならず、肥満症も適応症として2023年11月に承認された。チルゼパチドも海外ではすでに肥満症に対しても適応となっている。糖尿病のみならず肥満症に対しての治療薬の選択肢が広がることはメリットであるが、適応症以外の目的で使用された場合の有効性・安全性は確認されておらず思わぬ健康障害のリスクとなり得る。セマグルチドに関しては、肥満症の中でもBMIが35 kg/m<sup>2</sup>以上である場合は高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有する場合、27 kg/m<sup>2</sup>以上35 kg/m<sup>2</sup>未満である場合は、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかに加えて、11の健康障害のうちのいずれか1つを含め、計2つ以上の健康障害を有する場合、保険適用となる。適応外使用が増加している背景もあり、肥満学会や厚生労働省からも適応となる患者像が発表されている。このように注目を浴びているGLP-1受容体作動薬、GIP/GLP-1受容体作動薬であるが、実はまだ開発中・承認待ちの薬剤が存在している。週1回のGLP-1/グルカゴン受容体作動薬のSurvodutideや週1回のGIP/GLP-1/グルカゴン受容体作動薬のRetatrutideの開発・臨床試験が進ん

でいる。Survodutideは投与開始46週後の体重減少率が最大18.7%<sup>14)</sup>、Retatrutideは投与開始48週後の体重減少率が最大24%以上<sup>15)</sup>であり、いずれも驚くほどの体重減少効果を認めている。

### ③ インスリン製剤に関して

躍進しているのは経口糖尿病治療薬やGLP-1受容体作動薬だけではない。インスリン製剤についても進歩を認めている。2019、2020年には基礎インスリンとGLP-1受容体作動薬の合剤であるインスリン デグルデク/リラグルチド（ゾルトファイ®）とインスリン グラルギン/リキシセナチド（ソリクア®）が登場した。これらは2型糖尿病に対して適応となる薬剤である。2型糖尿病のインスリン治療では、アンメットメディカルニーズとして基礎インスリンの調整・増量による低血糖や体重増加のリスクがあったが、GLP-1受容体作動薬との合剤にすることで、空腹時血糖値のみならず食後血糖値のいずれも改善し、低血糖と体重増加のリスクを増やさずに有意にHbA1cを低下させることが可能となっている<sup>16)</sup><sup>17)</sup><sup>18)</sup>。経口糖尿病治療薬で血糖管理が不十分な2型糖尿病患者に対して導入する新規注射薬として、基礎インスリン+GLP-1受容体作動薬の合剤は有用な治療選択肢となる。

超速効型インスリンに関しては2020年に、従来のもよりも効果がより早く出現する超速効型インスリンのインスリン リスプロ（ルムジェブ®）とインスリンアスパルト（フィアスプ®）も登場した。食事の内容、食べる速さ、消化の速さなどによっては、従来超速効型インスリンではインスリンの効果発現が血糖上昇に追い付かずに十分な血糖管理ができない場合があったが、新しい超速効型インスリンの登場で食後血糖の上昇を抑制することが可能となった。ルムジェブ®に関しては、皮下からの吸収が速くなっており、日本人1型糖尿病患者でヒューマログ®に比べて最高濃度の50%に達する時間を13分、曝露持続時間を88分短縮し、速やかなインスリン作用発現および消失を実現している。従来超速効型インスリンでは効果発現までの時間を考慮して食前10分程度に打つ必要があるが、ルムジェブ®は、その効果出現の速さがあるため、「いただきます」のタイミングで投与することが可能で、また必要な場合は食事開始後20分以内に投与することも

可能となっている。PRONTO試験ではルムジェブ食事開始時群はヒューマログに対し、食後15分から4時間までの各測定点で有意に食後血糖上昇幅が抑制されている<sup>19) 20)</sup>。インスリンの効果発現と血糖上昇があわず食後血糖が上がりやすい症例では、この新しい超速効型インスリンも治療の選択肢の1つとなる。従来の超速効型インスリンか、新しい超速効型インスリンのどちらが良いかは患者ごとに異なる生活スタイルや血糖変動をふまえ、適切に選択する必要がある。

現在開発・承認待ちのインスリンもある。Icodecは、初めてかつ唯一の、新しい週1回投与の基礎インスリン製剤であり、日本においても承認されれば、「基礎インスリンといえば毎日注射しないといけないもの」という認識を払拭する躍進的な治療薬である。現時点ではONWARDS試験を通じて、1日1回投与の持続型溶解インスリンと比較して非劣性が検証され、良好な有効性が認められている<sup>21)</sup>。注射回数の減少により、利便性と簡便性が向上し、患者の心理的負担も軽減されることが予想される。しかし、低血糖時の対応や、治療切り替え時の対応など導入に際した課題がこれから出てくるであろう。

#### ④ 血糖管理デバイスに関して

インスリン治療においては血糖変動を抑え、なおかつ低血糖を回避することが大切である。それを他覚的に把握するためには血糖測定器が必要であるが、そのデバイスに関しても進化を遂げている。血糖測定方法には血糖自己測定 (self monitoring of blood glucose : SMBG) の他、持続血糖モニター (continuous glucose monitoring : CGM) がある。CGMはSMBGでは把握しきれない血糖変動の評価を可能としている。米国や欧州の糖尿病学会のガイドラインでは、HbA1cに加えて、CGMによる目標血糖値範囲の割合の評価することが推奨されている<sup>22)</sup>。具体的には、一般的な2型糖尿病患者で目標血糖値範囲の割合を70%より大きくすることを治療目標としている。CGMにはリアルタイムCGM (real time CGM : rtCGM)、間歇スキャン式CGM (intermittently scanned : isCGM) がある。rtCGMの「Dexcom G6 CGMシステム」に関しては、対象が従来まで1型糖尿病の患者や血糖コントロールが不安定な2型糖尿病の患者などに限られていたが、

2022年12月より、糖尿病の病型に関わらず、インスリン自己注射を1日に1回以上行っているすべての患者に保険適応となった。また、これまでのような施設基準に関する届出が不要となった。IsCGMのFreeStyle Libre<sup>®</sup>に関しては、海外ではすでにアラート機能がついたLibre 2<sup>®</sup>やより小さくて薄いLibre 3<sup>®</sup>が出てきている。CGMに関しては、より小さく、より薄く、より非侵襲的なデバイスの開発が進められている。CGMは1日の血糖のトレンドを把握することができるので便利である。しかし、患者がCGMのみに頼らずSMBGで血糖値を確認すべき状況について適切に理解していることは大切であり、また医療者側は膨大な量のデータの解釈や臨床判断および指導を適正に行うためのチーム医療が必要である。

#### ⑤ インスリンポンプに関して

2022年にはハイブリッドクローズドループ (Hybrid Closed Loop : HCL) を搭載したインスリンポンプ「ミニメド770Gシステム」が登場した。従来のインスリンポンプは、医療者が診察時に基礎インスリン注入速度を設定し、その設定通りにインスリンが投与されていたが、HCL機能の搭載された「ミニメド770Gシステム」では患者の過去のインスリン注入履歴と、連動するrtCGMから5分ごとに得られるセンサグルコース値を参考に、基礎インスリンを自動調整してくれる。この機能はオートモードと呼ばれる。生活、仕事、体調などで必要なインスリン量は変化するので、医師の指示通りにインスリンを注射しても、さまざまな要因で高血糖や低血糖になりうるが、基礎インスリンの自動調整機能で今まで以上に血糖変動を抑えることが可能となる。しかし、必要な血糖測定による較正ができていない場合や、ボラス注射不足など様々な要因で高血糖の状態が続く場合などではオートモードが外れるようになっている。そのため、患者のライフスタイルによっては頻回にオートモードが外れてしまうケースがあり、自動化というものの、誰にでも万能な機能というわけでもない。

しかし、日本初の、基礎インスリンと補正インスリン両方の自動インスリン注入機能をもつアドバンスハイブリッドクローズドループ (Advanced Hybrid Closed Loop : AHCL) 機能を搭載した「ミ



ニメド780Gシステム」の導入が進んでいる。この機能のおかげで、基礎インスリンの自動調整では抑えられない高グルコースに対して自動で補正インスリンが注入することが可能となり、現状よりさらに便利で簡潔に目標血糖を目指すことが可能となる。低血糖を予防しつつ、推定HbA1c 6.7% (平均)、Time In Range 76% (平均) を達成しているデータもでている<sup>23)</sup>。このように便利になってきたインスリンポンプであるが、費用という面で従来のインスリン療法よりもハードルが上がるという現実があり、今後の課題となっている。

#### ⑥ アドボカシー活動に関して

糖尿病診療においては、スティグマをアドボカシー活動を通じて除去していくことの大切さも警鐘されている。スティグマは訳すと、不名誉、汚名、烙印という意味で、糖尿病に関連する間違ったイメージの拡散により生じる偏見、マイナスイメージをもつことである。スティグマがゆえに、患者が必要なサービスを受けられない、就職や昇進に影響がでるなどの不利益が生じるケースがある。そこで偏見により生じる不利益を取り払おうという活動がアドボカシー活動で、日本糖尿病学会と日本糖尿病協会により提唱される活動である。2019年は「問題提起の年」、2020-2021年は「調べる・考える年」、2022年は「動く・変える年」、2023年からは「成果の年」として糖尿病学会・糖尿病協会を中心とした活動が行われている<sup>24)</sup>。現在は、「糖尿病にまつわる“ことば”を見直すプロジェクト」も進んでいる。スティグマを生じうる医療用語の改革の必要性が注目されており、「コントロール」や「療養指導」などといった用語は避けるよう提唱されている。また、近い将来に「糖尿病」という名称の変更が行われる可能性が高い。

### 3.さいごに

以上、ここ数年における糖尿病診療の変遷をまとめた。ここにまとめた内容は変遷の一部であり、糖尿病診療に関する幅広い分野で進歩を認めている。糖尿病と関連する腸内細菌の解明も進んでいる。合併症・併存症に関してはNAFLDの注目度が上がり、奈良宣言2023が提唱されている。アドボカシー活動

においては今後、「糖尿病」という名称が変更されれば、ここに記載した文章に使用した単語に違和感を覚える日がいずれくるだろう。様々な分野における進歩により、今後の糖尿病診療は患者個々のニーズに合わせた、より細やかな診療を行うことが可能になると考える。

### 文 献

- 1) 日本糖尿病学会 編・著: 糖尿病治療ガイド 2022-2023, 文光堂, p31, 2022.
- 2) American Diabetes Association Professional Practice Committee : 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 45 (Suppl.1):S125-S143, 2022.
- 3) Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, et al. : KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney International* 102(5S):S1-S127, 2022.
- 4) Takahashi H, Kessoku T, Kawanaka M, et al. : Ipragliflozin Improves the Hepatic Outcomes of Patients With Diabetes with NAFLD. *Hepatol Commun* 6:120-132, 2022.
- 5) Hajika Y, Kawaguchi Y, Hamazaki K, et al. : Beneficial effects of luseogliflozin on lipid profile and liver function in patients with type 2 diabetes mellitus (BLUE trial): a single-center, single-arm, open-label prospective study. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 15(1):97, 2023.
- 6) Hallakou-Bozec S, Kergoat M, Fouqueray P, et al. : Imeglimin amplifies glucose-stimulated insulin release from diabetic islets via a distinct mechanism of action. *PLoS One* 16(2):e0241651, 2021.
- 7) 西川武志, 荒木栄一: 糖尿病合併症および糖尿病発症における酸化ストレスの意義. *実験医学* 27(No15増刊):2457-2461, 2009.
- 8) 久木留大介, 梶原伸宏, 西川武志, et al. : ミトコンドリアと糖尿病血管合併症. *Diabetes Frontier* 28 :699-706, 2017.
- 9) Li J, Inoue R, Togashi Y, Okuyama T, et al. : Imeglimin ameliorates  $\beta$ -cell apoptosis by modulating the endoplasmic reticulum homeostasis pathway. *Diabetes* 71(3):424-439, 2022.

- 10) Igarashi A, Bekker Hansen B, Langer J, et al. : Preference for oral and injectable GLP-1 RA therapy profiles in Japanese patients with type 2 diabetes: a discrete choice experiment. *Adv Ther* 38:721-738,2021.
- 11) 羽鹿由里子, 川口祐司, 濱崎健司, 久米田靖郎 : 日本人高齢 2 型糖尿病患者に対する経口セマグルチドの安全性と有効性の検討. *糖尿病* 66(9):667-674, 2023.
- 12) Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. : Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes . *New England Journal of Medicine* 385(6):503-515,2021.
- 13) 日本糖尿病学会 : GLP-1 受容体作動薬および GIP/GLP-1 受容体作動薬の適応外使用に関する日本糖尿病学会の見解.  
[http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?content\\_id=191](http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?content_id=191) 2023 年 12 月 17 日時点.
- 14) Blüher M, Rosenstock J, Hoefler J, et al. : Dose-response effects on HbA1c and bodyweight reduction of survodutide, a dual glucagon/GLP-1 receptor agonist, compared with placebo and open-label semaglutide in people with type 2 diabetes: a randomised clinical trial. *Diabetologia*:1-13,2023.
- 15) Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, et al. : Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity—A Phase 2 Trial. *New England Journal of Medicine* 389(6):514-526,2023.
- 16) Kaku K, Araki E, Tanizawa Y, et al. : Superior efficacy with a fixed - ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with insulin degludec and liraglutide in insulin - naïve Japanese patients with type 2 diabetes in a phase 3, open - label, randomized trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 21(12):2674-2683,2019.
- 17) Watada H, Kaneko S, Komatsu M, et al. : Superior HbA1c control with the fixed - ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with a maximum dose of 50 units of insulin degludec in Japanese individuals with type 2 diabetes in a phase 3, double - blind, randomized trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 21(12):2694-2703,2019.
- 18) Matsuhisa M, Miyoshi H, Yabe D, et al. : Use of iGlarLixi for management of type 2 diabetes in Japanese clinical practice: SPARTA Japan, a retrospective observational study. *Diabetes Therapy* 14(1):219-236,2023.
- 19) Klaff L, Cao D, Dellva MA, et al. : Ultra rapid lispro improves postprandial glucose control compared with lispro in patients with type 1 diabetes: results from the 26 - week PRONTO - T1D study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 22(10):1799-1807,2020.
- 20) Blevins T, Zhang Q, Frias JP, et al. : Randomized double-blind clinical trial comparing ultra rapid lispro with lispro in a basal-bolus regimen in patients with type 2 diabetes: PRONTO-T2D . *Diabetes Care* 43(12):2991-2998,2020.
- 21) Lingvay I, Asong M, Desouza C, et al. : Once-Weekly Insulin Icodec vs Once-Daily Insulin Degludec in Adults With Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The ONWARDS 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 330(3):228-237,2023.
- 22) Battelino T, Danne T, Bergenstal R, 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.
- 23) Carlson AL, Sherr JL, Shulman DI, et al. : Safety and glycemic outcomes during the MiniMed™ advanced hybrid closed-loop system pivotal trial in adolescents and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics* 24(3):178-189,2022.
- 24) 清野裕 : 1. 糖尿病のステイグマとアドボカシー. *糖尿病* 66(4):230-233, 2023.



## 診断に苦慮した家族性地中海熱遺伝子関連腸炎の一例

景岳会 南大阪病院 消化器内科

金 大裕、森本謙一、宮部渉平、山本一輝、  
櫻井裕久、中谷雅美、佐々木英二、福田 隆

### A case of Familial Mediterranean Fever (MEFV) Gene-related Colitis with difficulty in differential diagnosis

Daiyu Kin, Kenichi Morimoto, Shohei Miyabe, Ikki Yamamoto,  
Hirohisa Sakurai, Masami Nakatani, Eiji Sasaki, and Takashi Fukuda

Department of Gastroenterology, Keigaku-kai, Minami Osaka Hospital

Familial Mediterranean fever is an autoinflammatory disease characterized by periodic fever and attacks of serositis. It is thought to be caused by an abnormality in MEFV gene. Fever of 38°C or higher and serositis ( particularly peritonitis , pleuritis , and arthralgia ) occur periodically, lasting for 12 to 72 hours and resolving spontaneously. A complication is reactive AA amyloidosis, which occurs when repeated attacks increase the production of amyloid A and deposit it in tissues. The first choice of treatment is colchicine, and the important point is to prevent attacks and avoid amyloidosis. Abdominal pain in FMF is mostly caused by peritonitis, and it has been thought that gastrointestinal mucosal lesions are rare. However, in recent years, there has been an increase in the number of cases reported in FMF patients with recurrent fever, abdominal pain, diarrhea and bloody stool, and gastrointestinal lesions resembling inflammatory bowel disease. Here we report a case of MEFV gene-related colitis with difficulty in differential diagnosis.

#### 要 約

家族性地中海熱 ( Familial Mediterranean fever : FMF ) は周期性発熱と漿膜炎発作を特徴とする自己炎症性疾患である。MEFV ( Mediterranean fever ) 遺伝子異常が原因とされている。38°C以上の発熱と漿膜炎 (特に腹膜炎、胸膜炎、関節痛) が 12-72 時間続き、自然軽快することを周期的に繰り返す。発作を繰り返すことでアミロイド A の産生が増加し組織に沈着して反応性 AA 型アミロイドーシスを合併する。治療の第一選択はコルヒチンであり、発作を予防しアミロイドーシスを起こさないことが重要である。FMF の腹痛は腹膜炎によるものが大半で、消化管粘膜病変を有することは稀であると考えられてきた。しかし、近年、FMF 患者で繰り返す発熱、腹痛、下痢、血便があり、炎症性腸疾患に似た消化管病変を有する報告例が増加している。今回、診断に苦慮した MEFV 遺伝子関連腸炎の一例を経験したので報告する。

**Key words :** 家族性地中海熱, MEFV 遺伝子, コルヒチン, アミロイドーシス

## はじめに

家族性地中海熱 (Familial Mediterranean fever : 以下 FMF) は、繰り返す発熱と漿膜炎発作を特徴とする常染色体劣性遺伝性自己炎症疾患である<sup>1)</sup>。1997年に責任遺伝子である MEFV (Mediterranean fever) 遺伝子が同定され<sup>2),3)</sup>、本邦でも遺伝子変異を伴う症例報告が増加している。近年、FMF 患者が炎症性腸疾患 (Inflammatory bowel disease ; 以下 IBD) に似た消化管病変を有する家族性地中海熱遺伝子関連腸炎 (MEFV 遺伝子関連腸炎) の報告例が増加傾向にある。今回、IBD 非典型例として経過観察中に MEFV 遺伝子関連腸炎の診断に至った一例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：45 歳，男性

主訴：繰り返す発熱，腹痛，血便，下痢

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

現病歴：2 日前からの下腹部痛，水様便を主訴に X-1 年 2 月初旬に当科を受診された。CT で腸液貯留，腸管浮腫の所見を認めており，感染性腸炎と診断した。炎症反応上昇は軽微であったため，初期治療として整腸剤にて対応した。3 月に入り発熱，血便も認めため再度当科を受診，精査加療目的で入院となった。

単純 CT では，大腸の壁肥厚・浮腫を認め，特に下行結腸～S 状結腸の浮腫が著明であった。

X-1 年 3 月下部消化管内視鏡検査 (以下 CS) (図 1)：回腸末端に炎症所見を認めなかった。盲腸～S 状結腸まで血管透見像の消失，粘膜内出血，浮腫が目立ち，潰瘍性大腸炎 (Ulcerative Colitis ; 以下 UC) 様であるが，直腸粘膜は炎症所見が乏しく，UC として非典型的であった。粘膜生検では，びまん性炎症細胞浸潤，びらん，陰窩膿瘍，杯細胞の減少を認め，UC や感染性腸炎を否定しえない結果であった。大腸粘膜を採取し顕微鏡検査を行ったが，赤痢アメーバは検出されなかった。また便中 Clostridium difficile toxin 陰性であり偽膜性腸炎は否定的であった。

感染性腸炎と診断し，CMZ 2g/日，整腸剤を開始した。UC 非典型例の可能性も考慮し，時間依存性メサラジン 4000 mg 内服も開始した。便培養で腸管出血性大腸菌 (O18) が検出されたため，抗生剤を LVFX 500 mg 経口内服に変更した。その後，徐々に腹痛，血便，下痢は消失し退院となった。退院時に抗生剤は終了，メサラジンは継続とした。

退院後，発熱，腹痛，血便，下痢の再燃はみられず，炎症反応の上昇もなく経過していた。

X-1 年 5 月 CS (図 2)：盲腸～S 状結腸に偽ポリポース様の polypoid lesions の多発を認めた。易出血性は認めず，粘膜の発赤・浮腫は前回と比較して改善し，介在粘膜では血管透見像を認めた。直腸は健常粘膜であった。粘膜生検では，前回同様にびらん，陰窩膿瘍，杯細胞の減少を認めた。便培養は Normal flora であった。

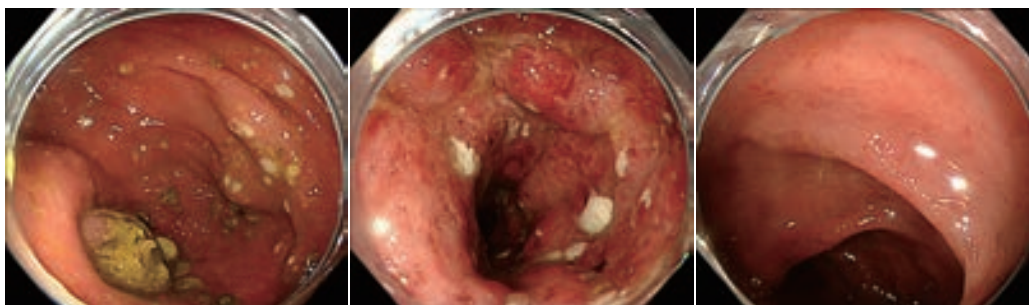
臨床症状の消失と内視鏡像の改善を認めたため，メサラジンを 1500mg まで減量した。

その後，安定した経過であったが，X 年 7 月初旬に発熱，腹痛，血便が出現したため，当科を受診した。軽度の炎症反応の上昇を認めた。

熱型を確認すると夕方～早朝にかけて 12 時間ほど 38℃ 台の発熱が持続することを数日間繰り返していた。

X 年 7 月 CS (図 3)：盲腸～S 状結腸に易出血性の polypoid lesions を多数認め，特に下行結腸～S 状結腸では発赤・浮腫が目立っていた。介在粘膜で血管透見像を認め，直腸粘膜の炎症所見は乏しかった。UC としては非典型的な内視鏡像であった。粘膜生検は前回と同様に UC を否定しえない結果であった。便培養は Normal flora，赤痢アメーバや便中 Clostridium difficile toxin は検出されなかった。

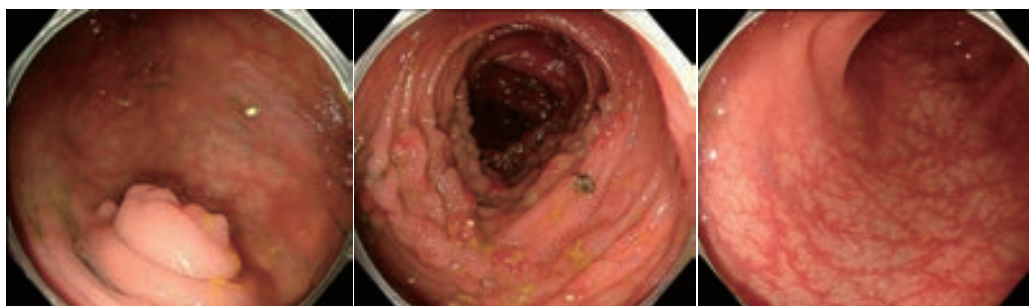
発熱，腹痛，血便が持続し，貧血，炎症反応を認めたため，精査加療目的で，入院となった。



a | b | c

図1：X-1年3月CS（初回）

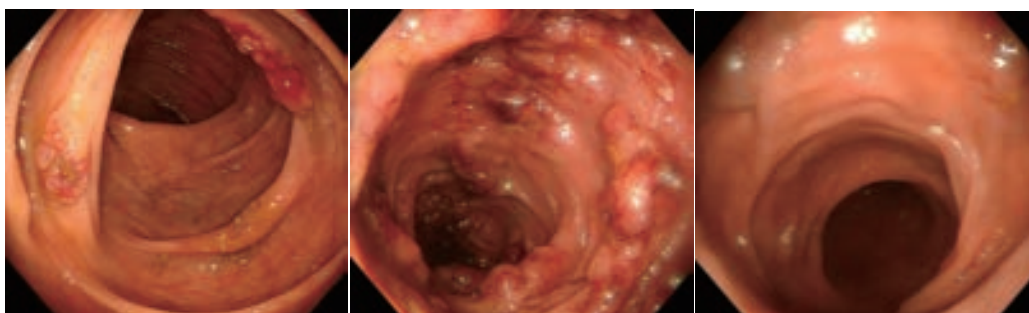
盲腸～S状結腸の粘膜でびまん性に白苔の付着，粘膜内出血，浮腫が目立ちUC様だが（a, b），直腸粘膜の炎症所見は乏しい（c）点が，UCとして非典型的。



d | e | f

図2：X-1年5月CS（初回退院後）

盲腸～S状結腸に polypoid lesions が多発し，前回と比較して炎症所見は改善している（d）（e）。介在粘膜や直腸粘膜（f）には血管透見を認めている。



g | h | i

図3：X年7月CS（症状再燃後）

盲腸～S状結腸に易出血性の polypoid lesions を認める。介在粘膜に血管透見を認めている（g）（h）。直腸粘膜の炎症所見乏しい（i）。MEFV 遺伝子関連腸炎に矛盾しない所見である。



j | k | l

図4：X年12月CS（コルヒチン開始後）

盲腸～S状結腸に polypoid lesions が多発しているが前回より発赤は目立たず，易出血性はない（j, k）。介在粘膜や直腸粘膜（l）に血管透見を認める。



(表 2) 厚生労働省研究班の家族性地中海熱診断基準

1. 臨床所見

①必須項目：12 時間から 72 時間続く 38℃以上の発熱を 3 回以上繰り返す。発熱時には、CRP や血清アミロイド A (SAA) などの炎症検査所見の著明な上昇を認める。発作間歇期にはこれらが消失する。

②補助項目

- i) 発熱時の随伴症状として、以下のいずれかを認める。
  - a. 非限局性の腹膜炎による腹痛
  - b. 胸膜炎による胸背部痛
  - c. 関節炎
  - d. 心膜炎
  - e. 精巣漿膜炎
  - f. 髄膜炎による頭痛
- ii) コルヒチンの予防内服によって発作が消失あるいは軽減する。

2. MEFV 遺伝子解析

- ①臨床所見で必須項目と、補助項目のいずれか 1 項目以上を認める場合に、臨床的に FMF 典型例と診断する。
- ②繰り返す発熱のみ、あるいは補助項目のどれか 1 項目以上を有するなど、非典型的な症状を示す症例については、MEFV 遺伝子の解析を行い、以下の場合に FMF あるいは FMF 非典型例と診断する。
  - i) Exon 10 の変異 (M694I, M680L, M694V, V726A) (ヘテロの変異を含む) を認めた場合には、FMF と診断する。
  - ii) Exon 10 以外の変異 (E84K, E148Q, L110P-E148Q, P369S-R408Q, R202Q, G304R, S503C) (ヘテロの変異を含む) を認め、コルヒチンの診断的投与で反応があった場合には、FMF 非典型例とする。
  - iii) 変異がないが、コルヒチンの診断的投与で反応があった場合には、FMF 非典型例とする。

入院時血液検査所見：WBC 8300 / μL, RBC 418 × 10<sup>4</sup> / μL, Hb 13.2 g/dl, MCV 96.2 fL, PLT 46.5 × 10<sup>4</sup> / μL, 血沈 1 h 68 mm, 血沈 2 h 86 mm, TP 6.7 g/dL, ALB 3.1 g/dL, AST 49 U/L, ALT 57 U/L, γGTP 62 U/L, LDH 148 U/L, 91 U/L, T-BIL 0.4 mg/dL, AMY 26 U/L, CPK 34 U

/L, BUN 6.3 mg/dL, Cre 0.62 mg/dl, Na 138 mEq/L, K 4.5 mEq/L, Cl 99 mEq/L, BS 105 mg/dL, CRP 11.01 mg/dL, PCT 0.08 ng/mL, SAA 851 mg/L

入院後経過：

便培養で感染性腸炎は否定的であり抗生剤は使用



しなかった。UC の増悪と考え、第 1 病日にメサラジンを 4000 mg に増量したが、発熱、腹痛、下痢、血便は持続し、貧血の進行を認め、薬効は乏しいと考えた。

入院前の問診で FMF に特徴的な周期性発熱を認めており、内視鏡的に UC 様ではあるが、直腸粘膜の炎症が乏しく、*polypoid lesions* を認めていたことから、MEFV 遺伝子関連腸炎と考え、第 3 病日に診断的治療目的でコルヒチン 0.5 mg 内服を開始した。炎症反応、貧血は改善傾向だが発熱、腹痛が持続するため、第 4 病日にコルヒチン 1.0 mg に増量、第 5 病日に 1.5 mg へ増量した。第 9 病日に血便消失、第 10 病日には腹痛の軽減、炎症反応・血沈の減少を認めた。第 11 病日から食事再開したが、腹痛、血便は再燃せず、炎症反応の上昇もなく経過した。便性状は軟便程度まで改善を認め、第 17 病日に退院となった。

MEFV 遺伝子検査の結果、*exon2E148Q heterozygote* (E148Q ヘテロ接合体) を認めた。周期性発熱、コルヒチン反応性、E148Q 変異を認めており、家族性地中海熱診断基準 (表 2) に照らすと FMF としては非典型例となるが、内視鏡所見も加味して、MEFV 遺伝子関連腸炎と診断した。

X 年 12 月 CS (図 4) : 盲腸～S 状結腸に既知の *polypoid lesions* を認めた。前回と比較し発赤や浮腫は目立たず、易出血性はない。介在粘膜や直腸粘膜に血管透見を認めた。

退院後、発熱、腹痛、下痢、血便なく経過し、SSA は正常範囲まで減少している。

## 考 察

### I.FMF

#### 疫学

2009 年の全国調査では、本邦における FMF 患者数は約 500 名と推定されている<sup>4)</sup> が、実際にはより多くの未発症または軽症患者が存在すると考えられている。発症年齢は、地中海地方では 90% 以上が 20 歳以下での発症とされているが<sup>5)</sup>、本邦では成人発症例が非常に多く、やや女性に多い。

#### 病態

MEFV 遺伝子産物であるパイリンの機能異常が原因である。通常は、炎症やアポトーシスに関与す

るインフラマソームと呼ばれる細胞質内蛋白複合体とパイリンインフラソームを形成し、炎症性サイトカインである IL-1 $\beta$  の活性化を抑制する<sup>6)</sup>。FMF は MEFV 遺伝子変異に伴うパイリンの機能障害によって IL-1 $\beta$  活性化が亢進することが病態の中心と考えられている<sup>7)</sup>。また、パイリンインフラソームの活性化に微小管が必要であり、微小管の重合を抑制するコルヒチンが治療薬として有効であることと関連している<sup>8)</sup>。

#### 診断

臨床的に診断される疾患であり、1997 年に発表された Tel-Hashomer criteria に改訂が加えられた厚生労働省研究班の FMF 診断基準 (表 2) が本邦では用いられている。周期的発熱が FMF を疑う必須項目であり、診断には詳細な問診が重要となる。1 回の発作の持続期間は 12～72 時間が典型である。本邦の FMF 患者は若干長い傾向があるが、1 週間以上続く発熱や、6 時間以内の短い熱は発作に含めないこととされている。

患者によっては発作のトリガーとなるものが存在する場合があります。過労やストレス、女性であれば月経が関連することもある<sup>9)</sup>。

発熱の随伴症状として多く見られる症状は腹膜炎である。腹膜刺激症状を伴う腹痛が典型的だが、部位が限局的で腹膜刺激症状がはっきりしない症例も見られる。また、胸膜炎や、下肢 (膝、足、股関節) の単関節炎 (滑膜炎) も出現することが多い。

#### 血液検査所見

発作期に炎症反応が上昇するが、CRP、SAA の上昇、血沈の亢進といった非特異的なものが多い。発作期に上昇した炎症反応は、発作間歇期には基本的に消失する。白血球数も増加することが多い<sup>10)</sup>。

#### 治療

第一選択薬はコルヒチンである。微小管の重合を抑え、好中球の遊走や炎症部位への浸潤を抑制するとされている。

治療の目標は反応性 AA アミロイドーシスの合併予防である。高度の炎症が遷延、繰り返されることによって、炎症性蛋白質である血清アミロイド A (SAA) の産生が増加し、重合・線維化し組織に沈着することで AA 型アミロイドーシスが出現する。消化管、腎が沈着の好発部位であり、難治性下痢や吸収不良、蛋白尿として発症する。本邦での発症率

は 1.7~3.7 %<sup>13),14)</sup>と地中海沿岸に比べ稀であるが、予後を規定する重要な合併症である。よって発熱発作の予防を目的に継続して治療薬を使用することが重要である。

コルヒチン無効例や抵抗性、副作用(肝障害など)により使用できない場合は、抗 IL-1 製剤(本邦では、抗 IL-1 $\beta$  モノクローナル抗体製剤であるカナキヌマブが 2016 年 12 月に保険適応)や抗 TNF $\alpha$  製剤などの有効性が報告されているが<sup>11)</sup>、保険適応外で効果も限定的であり、一般的には推奨されていない<sup>12)</sup>。

### 非典型例

近年、非典型例と言われる症例が多く発見されている。(a) 発熱の持続期間が 12~72 時間ではない (b) 発熱が必ずしも 38°C 以上とならない。(c) 腹部発作が不完全(限局性、腹膜刺激症状がない)。(d) 漿膜炎の発作期間が短い・長い。(e) 関節炎が非典型的な部位に発症する。などである<sup>15)</sup>。これら病像を呈する症例は FMF 非典型例 である可能性があり、MEFV 遺伝子解析が診断の補助となる。

### MEFV 遺伝子

MEFV 遺伝子は 第 16 染色体上に存在し、10 個の Exon で構成されている。全世界で 300 種類以上の変異が報告されており、Exon 10 (M694V, V726A, M694I, M680I) と Exon 2 (E148Q) の 5 つの中のどれかに 74% 以上の変異が同定されている<sup>16)</sup>。日本人 FMF 症例の多くが、E148Q か M694I の変異である。一方、地中海沿岸域の FMF 症例では M694V が最も多く報告されている<sup>13)</sup>。Exon 10 変異の症例では、ほとんどの場合、典型的な FMF の臨床像を示している。加えてコルヒチンの有効性も高く、この変異の存在は FMF の有力な診断根拠となる。しかし、Exon10 以外の変異の場合、健常者でも一定の割合で保有している変異もある、また、変異が同定できない FMF 症例も存在することもあ。よって、変異の有無だけで単純に FMF の診断はできない。あくまで、臨床診断を補完するものとして遺伝子検査を活用するとよい<sup>8)</sup>。

自験例では、Exon2 の E148Q ヘテロ接合体が検出された。この変異は本邦で最もよく見られ、発作頻度が他の変異より低く、症状も軽い例が多いという特徴をもつ。FMF の病態に何らかの影響を及ぼす可能性があるが、日本人健常者でも約 20% で認

められるものであり、病的意義について現在でも議論のあるところである<sup>17)</sup>。

### II. MEFV 遺伝子関連腸炎

FMF では高頻度に腹痛を認めるが、その病態は漿膜炎が主体であるため消化管病変を伴うことは稀であるとされてきた。しかし 2012 年、Arasawa らが既存治療抵抗性の腸炎患者が MEFV 遺伝子変異を有し、コルヒチン投与のみで寛解にいたった FMF 関連腸炎の症例を報告した<sup>18)</sup>。これ以降、IBD 非典型例として経過していたが、MEFV 遺伝子変異の確認やコルヒチンの投与により症状・内視鏡所見が改善したことにより、MEFV 遺伝子関連腸炎の診断に至った症例報告が散見する<sup>18),19),20)</sup>。また、既存の IBD 患者群の中で MEFV 遺伝子多型が見られたという報告<sup>21)</sup> もあり、IBD の中に一定数 MEFV 遺伝子関連腸炎が含まれている可能性がある。

仲瀬<sup>22)</sup> は、70 例を超える MEFV 遺伝子関連腸炎の症例について検討している。FMF 非典型例あるいは FMF 症状を有さない症例が約 70% 以上を占めていた。腹痛、下痢、血便といった腹部症状をほぼ全例で有していた。消化管内視鏡検査では、空腸(約 60%) や大腸(約 80%) に病変が多く存在していた。

大腸病変では UC に類似した連続性病変が認められるものの、直腸病変を伴わないことが特徴的な所見の 1 つであった。その他、偽ポリポース所見(polypoid lesions) や、クローン病患者でみられるような縦走潰瘍、狭窄病変を有する症例も存在することがわかりつつある。

自験例では CS で UC 様の炎症所見を認めていたが、直腸の炎症は乏しかった。2 回目以降の CS では偽ポリポース様の polypoid lesions を認めている。初回の CS で polypoid lesions を視認できなかったのは、感染性大腸炎の併発による高度炎症の影響が考えられる。

当初は感染性大腸炎を併発した UC 非典型例として 5-ASA 製剤(メサラジン)で経過を見ていたが、FMF に特徴的な周期性発熱と、腹痛、血便が出現した。コルヒチン開始後、症状は消失し、MEFV 遺伝子検査では exon2(E148Q ヘテロ接合体)が検出されたため FMF としては非典型例と考えられるが、上記の内視鏡所見と合わせて、MEFV 遺伝子関



連大腸炎と診断した。現在、内視鏡所見の改善を確認しながら、5-ASA 製剤の漸減予定である。

## 結 語

IBD 非典型例として経過フォローしていたが、周期性発熱、遺伝子検査、コルヒチン反応性から MEFV 遺伝子関連腸炎の診断に至った一例を経験した。内視鏡で非典型的な IBD 様の所見を認めた際は、本疾患を鑑別に挙げる必要があると考えられた。

## 謝 辞

信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科 岸田 大 先生に MEFV 遺伝子検査をご実施いただいた。厚く御礼を申し上げる。

## 文 献

- 1) McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. : Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 97(1):133-44,1999.
- 2) The International FMF Consortium : Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 90(4):797-807,1997.
- 3) French FMF Consortium : A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 17(1):25-31,1997. ; 17 : 32.
- 4) 難病情報センター  
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4447>
- 5) Sayarlioglu M, Cefle A, Inanc M, et al : Characteristics of patients with adult-onset familial Mediterranean fever in Turkey : analysis of 401 cases. *Int J Clin Pract* 59:202-205,2005.
- 6) Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, et al. : Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Mol Cell* 11(3):591-604,2003.
- 7) 松浦 稔, 本澤有介, 山本修司ほか : 家族性地中海熱. *IBD Research* 12(2):85-92,2018.
- 8) Dai Kishida, Masahide Yazaki and Akinori Nakamura, et al. : Diagnosis and Treatment of Familial Mediterranean Fever. *Shinshu medical journal* 67(4):229-240,2019.
- 9) 岡 賢二, 樋口正太郎, 岸田 大, 他 : 月経期の発熱を契機に診断された家族性地中海熱の 8 例. *日女性医学会誌* 25:34-38,2017.
- 10) Kallinich T, Wittkowski H, Keitzer R, Roth J, Foell D : Neutrophil-derived S100A12 as novel biomarker of inflammation in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 69(4):677-682,2010.
- 11) Özçakar ZB, Yüksel S, Ekim M, et al : Infliximab therapy for Familial Mediterranean Fever-related amyloidosis: case series with long term follow-up. *Clin Rheumatol* 31(8):1267-1271,2012.
- 12) 日本小児リウマチ学会 : 自己炎症性疾患診療ガイドライン 2017. 診断と治療社. 東京:2017.
- 13) Migita K, Uehara R, Nakamura Y, et al : Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine* 91(6):337-343,2012.
- 14) Kishida D, Nakamura A, Yazaki M, Tsuchiya-Suzuki A, Matsuda M, Ikeda S : Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever : differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations. *Arthritis Res Ther* 16(5):439,2014.
- 15) 『家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立』研究班 家族性地中海熱診療ガイドライン 2011.
- 16) Touitou I : The Spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 9(7):473-83,2001.
- 17) Ozen S, Batu ED : The myths we believed in familial Mediterranean fever : what have we learned in the past years?. *Semin Immunopathol* 37(4):363-369,2015.
- 18) Arasawa S, Nakase H, Ozaki Y, et al. : Mediterranean Mimicker. *Lancet* 380(9858):2052,2012.
- 19) Torisu T, Kawatoko S, Esaki M : Febrile Attacks With a Refractory Colonic Lesion. *Gastroenterology* 153(1):19-20,2017.
- 20) Kitade T, Horiki N, Katsurahara M, et al : Usefulness of Small Intestinal Endoscopy in a Case of Adult-onset Familial Mediterranean Fever Associated with Jejunoileitis. *Intern Med* 54(11):1343-1347,2015.

- 21) Akyuz F, Besisik F, Ustek D, et al : Association of the MEFV gene variations with inflammatory bowel disease in Turkey. J Clin Gastroenterol 47(3):e23-7,2013.
- 22) 仲瀬裕志 : 家族性地中海熱遺伝子関連腸炎の内視鏡診断. 消化器内視鏡 32(2):286-289,2020.

## 保存的加療を施行した特発性大網出血の 3 例

景岳会 南大阪病院 外科

加藤きみ佳、菊川拓也、稲津大輝、瀧井麻美子、形部 憲、大嶋 勉、  
山田正法、眞弓勝志、田中芳憲、竹村雅至

### Three cases of idiopathic omental hemorrhage treated conservatively

Kimika Kato, Takuya Kikukawa, Daiki Inazu, Mamiko Takii, Ken Gyobu, Tsutomu Oshima,  
Masanori Yamada, Katsuyuki Mayumi, Yoshinori Tanaka, Masashi Takemura

Department of Surgery, Keigaku-kai, Minami Osaka Hospital

Here, we reported that three cases of idiopathic omental hemorrhage treated conservatively. Case 1 was a 24-year-old man, Case 2 was a 47-year-old man, and Case 3 was a 72-year-old man. All patients came to our hospital because of sudden onset abdominal pain and fullness without any past medical history or trauma. In these cases, CT scan showed hematoma around stomach, but no obvious extravasation from the surrounding vessels. From their findings, we diagnosed idiopathic omental hemorrhage. The patient's vital sign was stable, so we indicated conservative treatment. Symptoms and anemia of the all patient improved, with no hemorrhage recurrence. Although surgical treatment has been choice for idiopathic omental hemorrhage, conservative treatment is considered one of the effective treatments when the patient's vital sign is stable.

**Key words** : Idiopathic omental hemorrhage, Conservative therapy

#### 要 約

保存的加療が可能であった特発性大網出血 3 例について報告する。

症例 1 は 24 歳、症例 2 は 47 歳、症例 3 は 72 歳、いずれも男性であった。3 例とも明らかな既往歴や外傷はなく、突発的な腹痛や腹部膨満感を自覚し当院受診となった。3 例ともに CT 検査では胃周囲に血腫を疑う高吸収域を認めた  
が、周囲血管からは明らかな造影剤の血管外漏出は認めず、特発性大網出血と診断した。循環動態は安定していたた  
め、保存的加療を行い症状および貧血の改善を認め、現在まで再発なく経過している。特発性大網出血は従来外科的治  
療が選択されることが多かったが、循環動態が安定している場合には保存的加療も有効な治療の一つであると考えら  
れた。

**Key words** : 特発性大網出血, 保存的加療

## はじめに

大網出血は大網血管の破綻により腹腔内、大網内に血腫や出血をきたす疾患である。原因として外傷性と非外傷性に分類され、非外傷性のうち明らかな原因が不明なものは特発性大網出血とされる<sup>1)</sup>。治療は従来外科手術による大網切除やIntervention Radiology (IVR治療) が選択され、保存的加療が選択されることはまれであった。今回、当院にて過去5年間に保存的加療が可能であった特発性大網出血の3例を経験したので報告する。

## 症例 1

患者：24歳、男性

主訴：腹痛

既往歴：川崎病

現病歴：帰宅途中、電車内で着席時に突然腹痛を自覚した。経過観察していたが腹痛の増強を認め、近医を受診した。CT検査で多量の腹水を認め精査加療目的に当院紹介となった。

身体所見：

意識清明、血圧 119/70mmHg、脈拍 98回/分。腹部：平坦、腹部全体に圧痛と反跳痛を認めた。特に心窩部と下腹部の圧痛が強かった。

血液検査所見：

Hb 11.9g/dLとWBC  $140 \times 10^2 / \mu\text{L}$ 、CRP 1.85mg/dLの炎症反応の上昇を認めた。D-dimer  $1.4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、Plt  $27 \times 10^4 / \mu\text{L}$ であった。

胸腹骨盤部造影CT検査所見：左胃大網動静脈周囲に高吸収域を認めた。明らかな造影剤漏出は認めなかった。肝表面、右傍結腸溝、骨盤底にかけて軽度高吸収の腹水貯留を認め血性腹水が疑われた(図1)。

以上の所見から大網出血と診断した。全身状態および循環動態は安定していたこと、CT検査では活動性出血を疑う造影剤の漏出を認めなかったため、絶食・補液加療とし経過観察の方針とした入院後鎮痛薬内服にて腹痛症状は改善を認めた。発症4日後の血液検査では貧血の増悪はなく、CT検査では血腫の縮小と腹水の減少を認めた。食事開始後も経過問題なく、第6病日に退院となった。症状の再燃は認めず、2カ月後の血液検査ではHb 13g/dLと貧

血の改善を認め、CT検査は腹水、血腫ともに完全に消失していた(図2)。

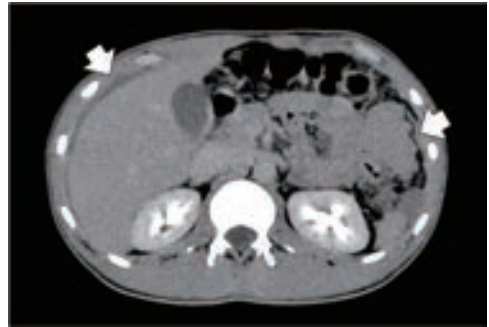


図 1 a)：胃大弯側に血腫を疑う腫瘍性病変あり  
肝表面に腹水あり

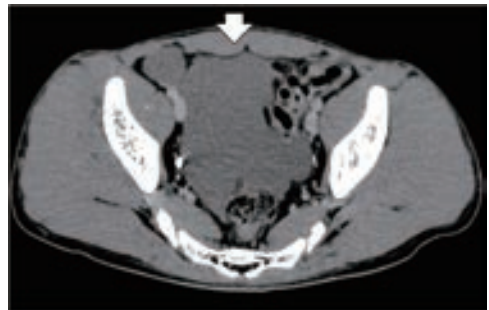


図 1 b)：骨盤内に腹水を認める

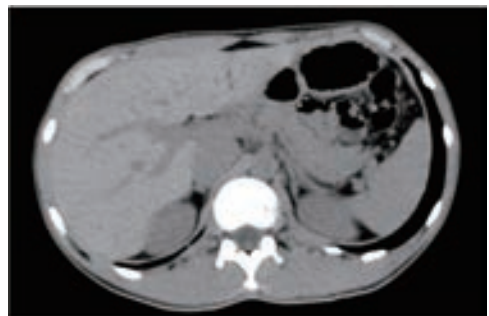


図 2 a)：3カ月後のCT検査では、  
血腫は消失した。

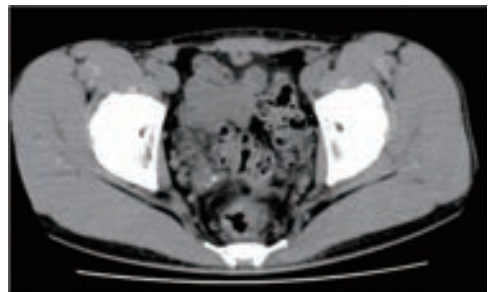


図 2 b)：腹水も消失した。

## 症例 2

患者：47歳、男性

主訴：腹部膨満感

既往歴：脂質異常症

現病歴：特発的な腹部膨満感を自覚し前医を受診した。腹部CT検査で胃大湾側に沿った血腫を疑う腫瘤性病変と腹水を認めた。本人希望にて自宅での経過観察としたが、症状持続するため翌日入院加療となった。

既往歴・家族歴：特記事項なし

身体所見：

意識清明、血圧 100/75mmHg、脈拍 80回/分。腹部：軽度膨隆あるが、圧痛はなく明らかな腫瘤性病変は触知しなかった。

血液検査所見：WBC 8700/ $\mu$ L、CRP 1.82mg/dL、Hb 9.7g/dLと炎症所見の上昇と貧血を認めた。

腹部造影CT検査所見：肝表面に血性腹水を認め、胃大湾側に沿って血腫を疑わせる腫瘤陰影を認めた。その他、明らかな病変は認めなかった。

上部消化管内視鏡検査：明らかな腫瘤性病変や潰瘍性病変は認めなかった。

以上より大網出血と診断し、全身状態が安定、痛みも軽度であったことから経過観察の方針とした。貧血の進行はあったものの、輸血は施行せず、第7病日に退院とした。約1か月半後のCT検査では、血腫は縮小し嚢胞化しており、再発は認めていない。

## 症例 3

患者：72歳、男性

主訴：上腹部痛

既往歴：高血圧

現病歴：深夜2時に心窩部と左肩放散痛を自覚した。疼痛のため体動困難であり、鎮痛薬内服で経過観察していたが、症状改善せず前医を受診した。上腹部に反跳痛とCT検査で少量腹水を認め、精査加療目的に当院紹介となった。

身体所見：

意識清明、血圧 148/107mmHg、脈拍 104/分。腹部：平坦・軟、軽度圧痛を認めた。

血液検査所見：WBC 8,700/ $\mu$ L、CRP 0.57mg/dL、Hb 12.1g/dLであった。

胸腹骨盤部造影CT検査所見：胃体上部大弯に血腫を疑う高吸収の腫瘤性病変を認めた。肝表面と傍結腸溝、骨盤底に腹水を認めた。

以上の所見から大網出血と診断した。全身状態および循環動態は安定していたこと、CT検査では明らかな出血源は不明であったため、絶食・補液加療とし経過観察の方針とした。経過は大きな問題なく第2病日に退院となった。退院後のCT検査では血腫の消失を認めた。以降再発は認めていない。

## 考 察

大網出血は大網内の血管の破綻に起因する腹腔内出血、血腫の総称であり、比較的にまれな病態である<sup>1)</sup>。原因としては外傷性と非外傷性に分類され、外傷に起因するものとして、腹部外傷後の炎症や血栓・捻転がある<sup>2)</sup>。非外傷性には血友病などの出血性素因、抗凝固療法中の合併症<sup>3)</sup>、大網の悪性腫瘍<sup>4)</sup>、などの他にSAM(Segmental Arterial Mediolysys)という非炎症性・非動脈硬化性の病態である腹部内蔵動脈(筋性動脈)の中膜が分節性に融解し多発動脈瘤を形成する特徴をもつ疾患などが原因とするものもあるが、原因不明のものは特発性と分類される<sup>5)</sup>。本症の診断には腹部CT検査、腹部超音波検査、腹腔穿刺法が有用であると報告されている<sup>6)</sup>。近年ではmultidetector-rowCT検査(MDCT)の発達により微細な出血源を同定することが可能となっている。一般的な腹腔内出血のCT検査所見における出血源の検索では血腫の存在、血管外漏出所見が重要な所見となってくるが、大網出血の場合はさらに、①腹壁下に限局した高吸収域を呈する腫瘤像、②腫瘤内部に脂肪と同程度のCT値を示す濃度を含む、③周囲の実質臓器・管腔臓器・腸管膜に異常を認めないことが特徴として挙げられる<sup>1)</sup>。当院の3例では原因検索のため造影CT検査を施行したが、いずれの症例でも明らかな動脈瘤や血管病変は指摘できなかった。また症例2では上部消化管内視鏡検査も併せて施行したが、明らかな病変は認めなかった。特発性大網出血は術前診断の困難さから治療方針の決定に難渋するとされている<sup>1)</sup>。医学中央雑誌で「特発性」「大網出血」(会議録除く)で検索したところ、2023年までに自験例を含め44例の報告を認めた(表1)。37例は外科治療が施行されており、2000



年台後半ごろからは腹腔鏡下手術例も増加傾向にあった。保存的加療を行ったものは9例で、このうち貧血の進行や再出血をきたし外科治療を要したものは4例であった。またIVR治療を行った症例は4例で内2例が外科手術を要した。

外傷による腹腔内出血の一般的な診断治療では、出血源の診断から塞栓術の治療まで一連で行うことができるIVR治療が有用であるとの報告<sup>7)</sup>が多くある。しかし大網出血の治療に関しては解剖学的交通性から出血部位の同定、塞栓治療を行うことが困難であるとの報告が多い<sup>8)</sup>。蒔田らの報告によると、特発性大網出血における血管造影検査の出血部位同定率は30%に過ぎず、また塞栓術が有効であった症例もほとんどないことから血管造影検査は必須ではないとされている<sup>9)</sup>。症例によってはSAMのような病態を呈する場合や悪性腫瘍の合併例などがあり病理学的検査の必要性、保存的療法後の再出血

<sup>10)</sup>の危険性を考慮すると、出血部位を含めた大網部分切除を選択すべきとの報告もある<sup>11)</sup>。一方で特発性大網出血は、血腫による圧迫で一時的な止血や出血の軽減が得られやすいことから全身状態が安定している症例が多く<sup>8)</sup>、大量出血によるショックを伴わない大網出血の確定診断例においては保存的加療も考慮されると考えられる<sup>12)</sup>。症例1のように血性腹水の影響で汎発性腹膜炎症状を呈する症例もあったが、全ての症例において全身状態やバイタルサインが安定していたこと、造影CT検査から特発性大網出血と診断しえたこと、明らかな活動性出血を疑う血管外漏出は認めなかったことから、保存的加療を選択し、いずれも再出血なく経過した。特発性大網出血は再出血の可能性もあるが、全身状態が安定しており緊急外科的対応が可能な施設においては保存的加療での経過観察も有用であると考えられた。

年齢	才	16~71才 (中央値 36才)
性別	男性	40例 (90%)
	女性	4例 (10%)
術前診断	あり	25例 (57%)
	なし (虫垂炎、腹部腫瘍など)	19例 (43%)
出血部位同定	あり (造影剤の血管外漏出)	14例 (32%)
	なし	30例 (68%)
治療方針 (外科治療を要した)	外科治療	37例 (84%)
	開腹	25例 (57%)
	腹腔鏡	12例 (27%)
	IVR治療	4例 (10%) (2例 (4%) )
	保存的加療	9例 (20%) (5例 (11%) )

表1：本邦報告 特発性大網血腫症例の集計

## 結 語

保存的治療が可能であった特発性大網出血の3例を経験した。本症に対しては外科的治療が選択されることが多いが、保存的治療が可能な場合もある。

## 文 献

- 1) 大西かよこ, 大友康裕, 本間正人, 他: 特発性大網出血の1例. 日本救急医学学会関東地方会雑誌 23:74-75,2002.
- 2) Schottenfeld LW, Rubinstein H, et al.: Hemorrhage and thrombosis of omentum: Their etiology in the acute

abdomen. Am J Surg 51:449-451,1941.

- 3) Adelman MI, Gishen P, Dubbins P, et al.: Localised intramesenteric hemorrhage--a recognizable syndrome in haemophilia?. Br Med J 15:642-643,1979.
- 4) Dixon AY, Reed JS, Dow N, et al.: Primary omental leiomyosarcoma masquerading as hemorrhagic ascites. Hum Pathol 15: 233-237,1984.
- 5) 松田佳子: 臨床的に特発性大網出血と考えられた1治療例. 日腹部救急医学会誌 30:689-692,2010.
- 6) 元宿めぐみ, 種田靖久, 森川五竜, 他: 術前に診断した特発性大網出血の1例. 日臨外会誌 68:2099-2102,2007.

- 7) 船曳知弘, 折田智彦, 佐藤智洋: 腹部外傷における腹腔内出血コントロール-Intervention Radiology と Damage control Surgery の適応の限界- 鈍的肝損傷に対する CT 所見から見た経カテーテル的動脈塞栓術の適応と限界. 日救急医学会誌 36(6):1340-2242,2016.
- 8) 河原健夫, 鈴木和志, 山崎由紀子, 他: 腹腔鏡下に治療した特発性大網出血の 1 例. 日臨外会誌 74:2289-2295,2013.
- 9) 蒔田勝見, 緑川武正, 八木秀文, 他: 術前診断しえた大網出血の 1 例. 日消外会誌 42: 1466-1471,2009.
- 10) 石井博道, 崔 聡仁, 北川昌洋, 他: 特発性大網出血の 2 例. 日本臨床外科学会雑誌 64: 1478-1481,2003.
- 11) 飯田優理香, 村田哲洋, 出口惣大, 他: 腹腔鏡手術で治療し得た特発性大網出血の 1 例. 日本腹部救急医学会誌 38(5): 839-843,2018.
- 12) 森脇義弘, 加藤 真: 特発性大網出血の 1 治験例. 臨と研 86: 756-758,2019.20) Blevins T, Zhang Q, Frias JP, et al.: Randomized double-blind clinical trial comparing ultra rapid lispro with lispro in a basal-bolus regimen in patients with type 2 diabetes: PRONTO-T2D. Diabetes Care 43(12):2991-2998,2020.



# 旭化成メディカル社製 ヘモダイアフィルターV-RA（ヴィエラ）の性能評価

景岳会 南大阪病院 臨床工学科

坂上恭司、上田大地、川西朔冬、村山 卓、村上咲彩、羽田野亜弓、野口浩一

景岳会 南大阪病院 内科

澤 絢、川口祐司、久米田靖郎

## Performance evaluation of ASAHI KASEI MEDICAL's hemodiafilter V-RA

Kyoji Sakaue, Daichi Ueda, Sakuto Kawanishi, Suguru Murayama,  
Saaya Murakami, Ayumi Hatano, Koichi Noguchi

Department of Clinical Engineering, Keigaku-kai, Minami Osaka Hospital

Jun Sawa, Yuji Kawaguchi, Yasuro Kumeda

Department of Internal Medicine, Keigaku-kai, Minami Osaka Hospital

The V-RA series developed by ASAHI KASEI MEDICAL, are vitamin E immobilized hemodiafilters that are expected to reduce oxidative stress, and have superior biocompatibility compared to conventional polysulfone hemodiafilters (ABH). Reduction of inflammation, improvement of anemia, and increase in serum albumin levels are also expected for the V-RA series. Therefore, we evaluated and compared the biocompatibility and the solute removal efficiency of each V-RA and ABH series. As a result, V-RA showed a tendency to be slightly lower in solute removal efficiency than ABH. Decreases in white blood cell and platelet counts were observed in both V-RA and ABH series, which were milder in V-RA than ABH. As for the platelet factor-4, increases were observed in both V-RA and ABH series, which were also milder in V-RA than ABH. These results suggest that platelet activation was suppressed and that V-RA series had superior biocompatibility to ABH series.

**Key words:** Vitamin E immobilization, oxidative stress, biocompatibility, anemia improvement effect, solute removal efficiency

## 要 約

旭化成メディカル社製 V-RA (ヴィエラ) シリーズは、酸化ストレスの軽減が期待されているビタミン E 固定化ヘモダイアフィルターであり、従来のポリスルホンヘモダイアフィルター (ABH) に比べ、生体適合性に優れ、炎症反応の軽減、貧血の改善、血清アルブミン値の上昇などが期待されている<sup>1)</sup>。そこで今回、生体適合性・溶質除去性能の観点から、両者を比較検討した。その結果、V-RA は ABH と比較して、溶質除去性能では若干低い傾向を認め、白血球数や血小板数において、共に低下を認めたが、V-RA は ABH と比較して軽度であり、血小板第 4 因子 PF4 においても、共に上昇を認めたが、こちらも軽度で、血小板の活性化が抑制され、より優れた生体適合性を有していることが示唆された。

**Key words** : ビタミン E 固定化, 酸化ストレス, 生体適合性, 貧血改善効果, 溶質除去性能

## はじめに

血液透析で使用される透析膜は血液と接触することで、好中球脱顆粒化、補体の活性化、サイトカインの放出など様々な生体反応が起こる<sup>2)</sup>。旭化成メディカル社では以前よりポリスルホン膜にビタミン E を固定化し、生体適合性に優れ、抗酸化作用、貧血の改善、栄養状態の改善などが期待されているダイアライザー VPS シリーズがあった。今回、新たにヘモダイアフィルター V-RA (以下ヴィエラ) シリーズが登場し、安定維持血液透析患者 10 名を対象に、使用を開始した。生体適合性では、白血球、および血小板の減少率と、血小板活性化マーカーの、 $\beta$  トロンボグロブリン、および血小板第 4 因子 PF4 の増加率を、溶質除去性能では、小分子物質として、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、無機リン。低分子量蛋白として、 $\beta$  2 ミクログロブリン、 $\alpha$  1 ミクログロブリンの除去率について、従来のポリスルホンヘモダイアフィルター (ABH) と比較検討した。

## 対象および方法

当院で、ABH-LA および ABH-PA (以下 ABH) 使用中の同意を得られた、安定維持血液透析患者 10 名 (男性 5 名、女性 5 名、平均年齢  $78.6 \pm 8.3$  歳、平均透析歴  $3.75 \pm 2.3$  年、糖尿病性腎症 2 名) を対象とし、ヘモダイアフィルター変更前後で、同じ膜面積を使用し、血液流量、補液流量、総透析液流量の変更は行わず、生体適合性では、白血球、および血小板の減少率と、血小板活性化マーカーの、 $\beta$  トロンボグロブリン、および血小板第 4 因子 PF4 の増加率を、溶質除去性能では、小分子物質として、尿素窒素、

クレアチニン、尿酸、無機リン。低分子量蛋白として、 $\beta$  2 ミクログロブリン、 $\alpha$  1 ミクログロブリンの除去率について、透析開始時、透析開始 15 分後、透析終了時の、血液検査データから、比較検討した。

## 結 果

C 反応性タンパク (CRP)・ヘマトクリット値・血清アルブミン値に有意差はなかった。(図 1、図 2、図 3)

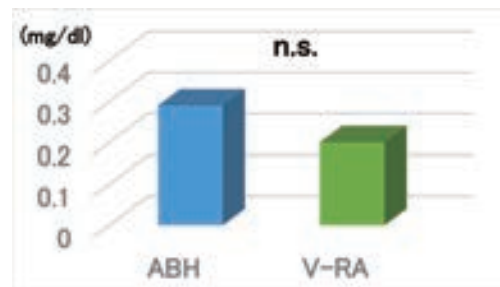


図 1 : C 反応性タンパク (CRP)

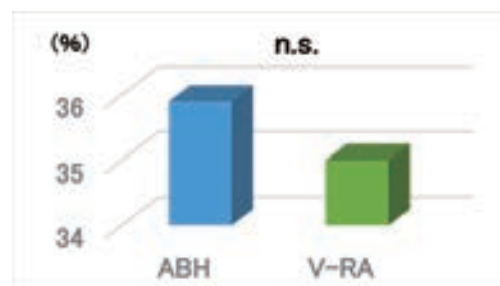


図 2 : ヘマトクリット値 (Hct)





図3：血清アルブミン値 (Alb)

白血球数では、ABHの開始時と15分後、開始時と終了時で有意な減少を認めたが、ヴィエラでは、有意差はなかった。(図4)

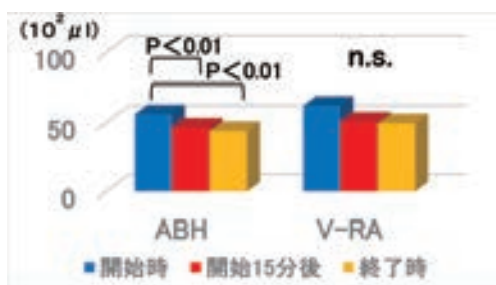


図4：白血球数 (WBC)

血小板数では、ABH、ヴィエラ共に、開始時と15分後、開始時と終了時で有意な減少を認めた。(図5)

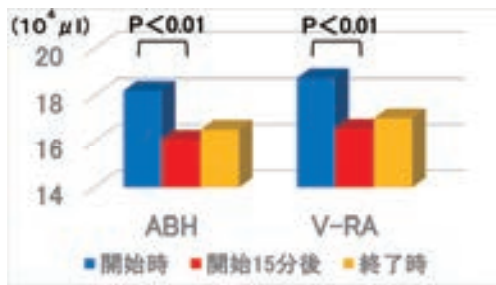


図5：血小板数 (PLT)

白血球数、血小板数の減少率を比較すると、両者に差はなかった。(図6)

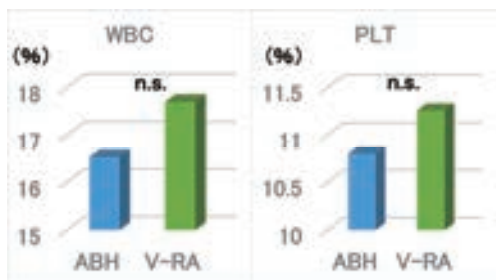


図6：減少率 (WBC · PLT)

β トロンボグロブリンでは、ABH、ヴィエラ共に同様の推移を示し、減少傾向を認めた。(図7)

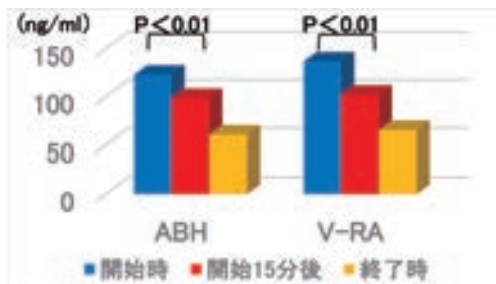


図7：β トロンボグロブリン (β-TG)

血小板第4因子 (PF4) も、共に同様の推移を示し、開始時と15分後で上昇を認めた。(図8)

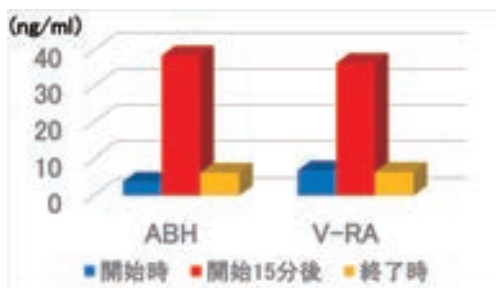


図8：血小板第4因子 (PF4)

β TG、PF4 の増加率を比較すると、β TGでは、両者に差はなかったが、PF4では、ABHで、有意な上昇を認めた。(図9)

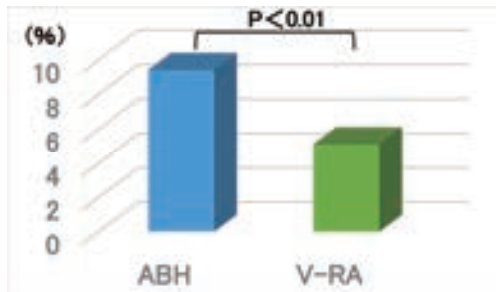


図9：増加率 (PF4)

以上から、生体適合性では、ヴィエラの方が有意な傾向が認められた。

小分子物質および低分子量蛋白の除去率は、両者に差はなかったが、ヴィエラの方が低い傾向を認めた。(図10、図11)

文 献

- 1) 松村昌樹：ビタミン E 固定化ポリスルホン膜へモダイアフィルタ (V-RA) . Clinical Engineering 34(11):987-993.2023.
- 2) 佐々木信博：ダイアライザーの生体適合性の検討. 透析会 32(5):363-368.1999.
- 3) 大澤貞利：ビタミン E 固定化膜を用いたヘモダイアフィルタ V-22RA の臨床評価. 腎と透析 94(1):154-156,2023.

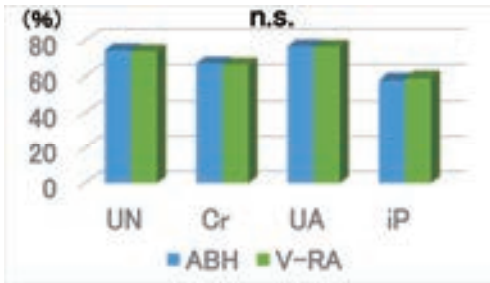


図 10：除去率（小分子物質）

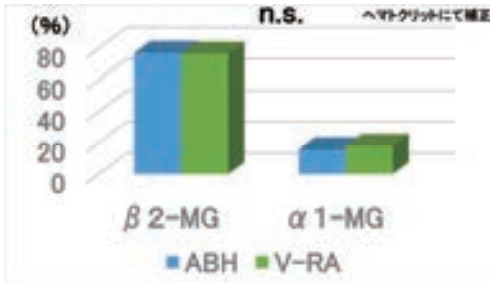


図 11：除去率（低分子量蛋白）

また、ABH-PAからの変更の方が除去率は低下を認めた。

これらクリアランスの差に関しては、ABHと比較してヴィエラは、低い傾向を認めた。

結 語

ヴィエラはABHと比較して、溶質除去性能では若干低い傾向を認め、白血球数や血小板数において、共に低下を認めたが、ヴィエラはABHと比較して軽度であり、血小板第4因子PF4においても、共に上昇を認めたが、こちらも軽度で、血小板の活性化が抑制され、より優れた生体適合性を有していることが示唆された。

今回は変更後数か月の結果であったが、今後も長期的な観察を継続し、貧血の改善（ESA製剤等の使用量）や栄養状態の改善についても、検討する必要がある<sup>3)</sup>。

倫理委員会 承認番号 2023-3

# 救急外来での院内トリアージの現状と課題 —適正率上昇に向けた取り組みを実施して—

景岳会 南大阪病院 看護部

樋口雄之輔

## Current status and issues of in-hospital triage in the emergency department — Implementing initiatives to increase the appropriate rate —

Yunosuke Higuchi

Department of Nursing, Keigaku-kai, Minami Osaka Hospital

Based on the results of the October 2019 in-hospital triage assessment survey, we held a study session to increase the appropriateness rate, and conducted a re-survey of emergency outpatient patients in October 2022. As a result, the in-hospital triage appropriateness rate increased and the overtriage rate decreased.

**Key words :** JTAS, In-hospital triage

### 要 約

2019年10月の院内トリアージ判定の調査結果から適正率上昇のための勉強会を開催し、2022年10月の救急外来受診患者について再調査を行った。その結果、院内トリアージ適正率は上昇し、オーバートリアージ率は下降した。

**Key words :** JTAS, 院内トリアージ

### はじめに

院内トリアージは、救急外来における業務の一過程であり、経験のある専門の看護師が批判的思考法と標準化されたガイドラインを用いて、患者の評価および優先順位づけを行い、治療を受けるまで患者が“安全に待つ”ことができる時間を決定することが大きな役割である。<sup>1)</sup>とされている。

各施設によって条件は異なるが、先行研究<sup>2) 3) 4)</sup>による院内トリアージ適正率は65.4%～86.5%との報告がある。

当院では2018年10月より院内規定を満たす者が、JTAS2017 (Japan Triage and Acuity Scale 以下JTASと略す) を参考にした5段階の分類で院内トリアージを実施している。しかし適正に院内トリアー

ジ判定されていない事例があると考え、2019年10月の院内トリアージ判定420症例をへるす出版「緊急度判定支援システムJTAS2017」アプリ (以下JTASアプリと略す) を使用して調査したところ、適正率は46.6%に留まり、アンダートリアージは48.1%、オーバートリアージは5.2%という結果であった。また院内トリアージ判定に重要な項目である「呼吸数」の入力は5.0%、疼痛に関する主訴のうち「Numerical Rating Scale (以下NRSと略す)」の入力は0.2%であった。調査結果を院内発表し、適正率上昇に向けた取り組みとして院内トリアージを実施している看護師に勉強会を開催した。今回2022年10月の院内トリアージ判定について調査を行い、適正率や明らかになった今後の課題について報告する。

対象と方法

倫理的配慮

1. 調査対象期間

2022年10月1日～31日 (1か月間)

2. 対象の条件

- (1) 救急外来で受診受付をした患者
- (2) 各科外来で診察後に他科紹介のため救急外来で診療を行った場合や外来透析、予約診察などのトリアージ実施対象でない症例は除外する。

3. 用語の定義

- (1) トリアージレベル:JTASに準じ、緊急度をレベル1 (蘇生)、レベル2 (緊急)、レベル3 (準緊急)、レベル4 (低緊急)、レベル5 (非緊急)の5段階で判定する。
- (2) アンダートリアージ:実際よりも緊急度が低いと判定すること。ただちに処置や治療が必要な患者を見逃してしまう可能性がある。
- (3) オーバートリアージ:実際よりも緊急度が高いと判定すること。ストレッチャーやベッド使用の増加や、煩雑化による業務量の増加が考えられる。

4. データ分析方法

- (1) 調査対象者の電子カルテの院内トリアージ記録より、緊急度判定に必要な情報を収集
- (2) 事後検証者が電子カルテの記録からJTASアプリを使用して院内トリアージを実施
- (3) 院内トリアージ判定結果を比較
- (4) トリアージ適正、アンダートリアージ、オーバートリアージそれぞれの件数や割合を算出する
- (5) 2019年10月の結果と比較して今後の課題を明らかにする

本研究は後ろ向き観察研究のため、対象者へ説明と同意を得ることはできなかった。また調査対象期間のデータ収集を行うため対象者以外に参加中止となる事例はない。そのことを踏まえたうえで看護部倫理委員会の承認を得た。対象者のプライバシーと匿名性保持のため使用する電子カルテデータは特定の場所で閲覧した。収集したデータは患者および職員の情報は個人が特定されないよう処理をし、研究目的以外では使用しない。

結 果

調査期間内の総数は469症例であり、そのうち除外対象となったのは65症例であった。調査対象404症例のうち、院内トリアージ適正は275症例 (68.0%)、アンダートリアージは77症例 (19.1%)、オーバートリアージは52症例 (12.9%) であった。事後検証での各レベルの症例数とその割合は、レベル1は3症例 (0.7%)、レベル2は62症例 (15.3%)、レベル3は92症例 (22.8%)、レベル4は192症例 (47.6%)、レベル5は55症例 (13.6%) であった。アンダートリアージ77症例のうち、検証前後の比較で1段階の変化は54症例 (70.1%、全体の13.4%)、2段階の変化は20症例 (26.0%、全体の5.0%)、3段階の変化は3症例 (3.9%、全体の0.7%) であった。オーバートリアージ52症例のうち検証前後の比較で1段階の変化は51症 (98.1%、全体の12.7%)、2段階の変化は1症例 (1.9%、全体の0.2%) であった。(表1)。

		トリアージ判定結果 (検証前)					
		レベル 1	レベル 2	レベル 3	レベル 4	レベル 5	総計
事後の結果 (検証後)	レベル 1	2		1			3
	レベル 2		25	16	18	3	62
	レベル 3		2	72	17	1	92
	レベル 4			25	146	21	192
	レベル 5			1	24	30	55
	総計	2	27	115	205	55	404

表 1 : 事後検証前後の緊急度判定

前回からの課題である「呼吸数」の入力は38症例(9.4%)であった。また疼痛に関する主訴116症例のうち、「NRS」の入力は10症例(8.6%)であった。院内トリアージ適正率を前回の結果と比較する

と、アンダートリアージ率は48.1%から19.1%、院内トリアージ適正率は46.6%から68.0%、オーバートリアージ率は5.2%から12.9%となった。(図1)

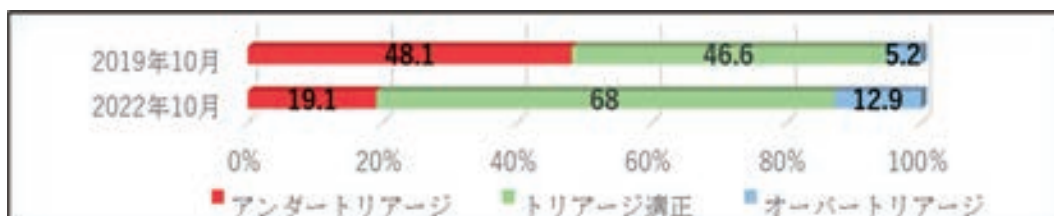


図1：2019年10月と2022年10月の比較

### 考 察

トリアージナースは、患者の訴えから異常を判断するために、迅速に全身の重点的・選択的アセスメントを行い、得られた情報を整理・解釈・分析・推論・判断するプロセスに批判的思考法(クリティカルシンキング)を活用して緊急度判定を行う<sup>5)</sup>能力が必要とされている。院内トリアージを実施している看護師に勉強会を開催したことでこれらの理解が深まった。そしてそのことで適正率が46.6%から68.0%へと大幅に上昇し、先行研究<sup>2) 3) 4)</sup>による院内トリアージ適正率と同等の結果となったのではないかと推察する。また判断に重要な項目を観察する意識が高まり、課題であった「呼吸数」と疼痛に関する主訴の「NRS」の入力率の上昇にもつながったのではないかと考える。オーバートリアージ率の上昇はアンダートリアージを避けるための判定をした結果ではないかと考えるが、適切なストレッチャー使用や煩雑化による業務量増加を回避するためには適正な判定が必要となる。

患者の生命を救い、社会復帰率を向上させるため、また患者・家族のニーズに応えることによる医療満足度を向上させるためには、院内トリアージに必要な知識や技術の習得支援やトリアージ基準の再周知を継続していくことが必要である。そして今後さらに院内トリアージ適正率を上昇させていくことが課題である。

今回の調査結果は地域特性や季節・気候による条件の違いによって、偏りが生じている可能性がある。またトリアージ実施の看護師については考慮して

いないため、調査結果に関連する要因の検証が必要となる可能性がある。

### 結 論

1. 院内トリアージを実施している看護師に勉強会を開催した結果、2022年10月の院内トリアージ判定の適正率は68.0%であり、アンダートリアージ率19.1%、オーバートリアージ率12.9%を大幅に上回った。
2. 院内トリアージ判定に必要な「呼吸数」や「NRS」の入力率も上昇がみられた。
3. 2019年10月の調査結果と比較すると適正率は上昇し、アンダートリアージ率は下降させることができた。
4. これらのことから院内トリアージ適正率上昇に向けた課題は改善傾向にあると考えるが、さらなる質の向上に向けて、トリアージ実施看護師の継続した教育が必要である。

### おわりに

院内トリアージ適正率のさらなる上昇に向けて、継続的な教育が必要である。

また定期的に結果の検証を行い、改善していく必要がある。



## 文 献

- 1) 一般社団法人日本救急看護学会：看護師のための院内トリアージテキスト，第1版 へるす出版,13,2012.
- 2) 前田晃史：院内トリアージ導入後の現状と課題ートリアージの質向上に向けた検証ー，ヒューマンケア研究学会誌 6(1):25-32,2014.
- 3) 尾留川真理，他：院内トリアージ導入後の経過と今後の課題，日農医誌 65(5):1030-1033,2017.
- 4) 五十嵐佑也，武藤博子：院内トリアージに関する調査，日本救急看護学会雑誌 23:48-56,2021.
- 5) 前掲載 1) p.14.

---

---

## 南大阪病院学術懇話会 (旧学術集談会)

---

---

**第78回南大阪病院学術懇話会 (第686回学術集談会) 令和 5年5月24日 (水)**

1. ヘルニア囊内に Free Air を認め緊急手術を行った巨大食道裂孔ヘルニアの一例

消化器外科 菊川 拓也

**第79回南大阪病院学術懇話会 (第687回学術集談会) 令和 5年7月26日 (水)**

1. 6年間で増大し巨大な有茎性ポリープの形態を呈した胃幽門腺腫内癌の一例

消化器内科 山本 一輝

**第80回南大阪病院学術懇話会 (第688回学術集談会) 令和 5年9月27日 (水)**

1. 両側腎盂癌に対して、腎機能を温存出来た一例

泌尿器科 長野 祐樹

**第81回南大阪病院学術懇話会 (第689回学術集談会) 令和 5年11月22日 (水)**

1. 急性期病棟における身体抑制削減を目指した取り組みーカンフォータブル・ケアを用いてー

看護部 溝脇 亜実

2. 救急外来での院内トリアージの現状と課題

看護部 樋口雄之輔

**第82回南大阪病院学術懇話会 (第690回学術集談会) 令和 6年1月24日 (水)**

1. 尿沈渣新規機器について ~導入時の検討~

臨床検査科 弘中 日向

2. 糖尿病運動療法と当科の教育

リハビリテーション科 松原 俊男

**第83回南大阪病院学術懇話会 (第691回学術集談会) 令和 6年3月27日 (水)**

1. 胆道結石症に対する内視鏡的胆道ドレナージ後に予期せぬ経過を辿った一例

研修センター 松谷 洸佑

## 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、必ず頁数を付す。  
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。

---

### 南大阪病院医学雑誌

第71巻 第1号  
創刊 1953年

名誉主幹 内藤景岳  
主幹 飛田忠之

編集委員長 川口 祐司  
編集委員 奥野 高裕, 桑山 和哉, 新藤 光郎, 高尾 豊, 竹垣 嘉訓,  
中谷 守一, 福田 隆, 山川 智之, 渡邊美津江 (五十音順)

Published by KEIGAKU-KAI SOCIAL MEDICAL CORPORATION  
MINAMI OSAKA HOSPITAL

Founded in 1953

Honorary Editor Keigaku Naito M.D.  
Editor Tadayuki Hida M.D.

Editor in Chief Yuji Kawaguchi  
Editor Board Takahiro Okuno, Kazuya Kuwayama, Mitsuo Shindo,  
Yutaka Takao, Yoshinori Takegaki, Shuichi Nakatani,  
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) 6685-5208

〒557-0063 大阪市西成区南津守7-15-16  
印刷所 株式会社 ケーエスアイ  
電話 代表 (06) 6652-8000  
FAX. (06) 6652-8894

# 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/](http://www.astellas.com/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



hvc  
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っていたいと思います。  
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。

## いのちの数だけ、 アンサーを。



旭化成ファーマ株式会社

旭化成ファーマの医療関係者向けサイト  
<https://akp-pharma-digital.com>

Pharma DIGITAL





# 「喜び」や「幸せ」を サポートしたい

1人でも多くの方が  
人生の喜びや幸せを感じるために  
生活習慣病に起因する組織障害への  
個別化医療に貢献したい



興和株式会社

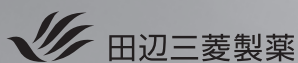
東京都中央区日本橋本町三丁目4番14号

## 選択肢をつくる。 希望をつくる。

なんでも選べるこの時代に、  
まだ選択肢が足りない世界があります。  
そこでは、たったひとつの選択肢が生まれることが、  
たくさんの希望につながります。  
だから、田辺三菱製薬はつくります。

病と向き合うすべての人に、希望ある選択肢を。

この国でいちばん長く培ってきた  
薬づくりの力を生かして、  
さまざまな分野で、挑みつけていきます。  
そこに待っている人がいるかぎり。



<https://www.mt-pharma.co.jp/>



たった一度の  
いのちと  
歩く。



**KYOWA KIRIN**

私たちの志

検索



