

ISSN 2436-469X

Journal of
Izumi City General
Hospital

和泉市立総合医療センター雑誌

**第32巻
2021**

和泉市立総合医療センター雑誌

2021. VOL.32

目 次

巻 頭 言	ダビンチはアトムになれるのか	病院長	松下 晴彦	1
原 著	当院職員における新型コロナワクチン接種と 副反応および抗体価の推移について	感染対策室	小田 学 他	2
	コロナ禍における乳がん患者会の取り組み	看護部	白井 雅美 他	7
	CT装置の画像解析による評価	中央放射線科	橋本 燎 他	11
	褥瘡発生と薬物投与との関連性についての検討	薬剤部	濱崎 淳哉 他	17
	2型糖尿病患者の罹患期間が 筋肉に与える影響	リハビリテーション科	林 孝明 他	20
	Midazolam, Fentanyl Citrate 併用静注麻酔下胸腔鏡 検査における呼吸状態の安全性について	呼吸器内科	柳生 恭子 他	24
	Diagnostic Usefulness of The loop-mediated Isothermal Amplification Method Specific for Aspergillus fumigatus	呼吸器内科	柳生 恭子 他	28
症 例	Osimertinib induced cardiomyopathy	腫瘍内科	大田 隆代 他	34
	心臓 MRI 検査が診断に有用であった 左室心筋緻密化障害の一例	循環器内科	川崎 雄平 他	38
	レボフロキサシンが著効した結核性心膜炎の一例	循環器内科	児玉 侑香 他	42
	Fabry 病成人男性からの家族内検索で発見された 未発症小児例を含めた 1 家族	小児科	澤田 智 他	47
	術前診断しえた OHVIRA 症候群の 1 例	婦人科	松原 裕明 他	50
投稿規定			54
編集後記			55

病院の理念

1. 患者さんの視点に立った安心・安全な医療の実践に努めます。
2. 患者さんに最適な医療を提供できるように努めます。
3. 新しいことにもチャレンジし、医療の質の向上に努めます。
4. 思いやりのある医療人の育成に努めます。

病院の基本方針

市民の皆様の健康を守る信頼される病院をめざします。

1. 市民の皆様が安心できる、患者様本位の医療を実践するよう努めます。
2. 患者様の権利を尊重した思いやりのある医療人の育成に努めます。
3. 地域の中核病院として、質の高い医療を提供できるように努めるとともに、地域医療機関との連携を図ります。
4. 市民の皆様が安心して生活できるよう、救急医療の充実に努めます。

患者の権利

- * 良質な医療を受ける権利があります。
- * 人格を尊重される権利があります。
- * 自己決定ができる権利があります。
- * プライバシーを保護される権利があります。
- * 情報を知る権利があります。

❖ 巻頭言

ダビンチはアトムになれるのか

病院長 松下晴彦

新型コロナウイルス感染の流行,がんゲノム診療の広がりによりニュースでDNA,RNA,PCR 遺伝子解析,遺伝子変異といった単語を毎日のように目にするようになりました.最近まで臨床の場でさえこのような単語がかわされることはありませんでした.私が教育を受けた時代はワトソン・クリックの二重らせんの話が中心でありヒトの全ゲノム解析は夢のまた夢でした.次世代シーケンサーは遺伝子解析には非常に有用ですが,膨大なデータを処理するためにスーパーコンピュータをもってしても時間を要します.ここで期待されるのが量子コンピュータです.本格的な実用化は10年くらい必要と考えられていますがこの量子コンピュータの実用化は夢物語ではなくなってきました.また量子技術が得意とする医療関連分野は先に挙げたゲノム解析だけではなく,化学反応,創薬の2つを加えた3つが考えられています.未来にはスーパーコンピュータでは踏み込めなかった意識の領域まで到達できるかもしれません.こちらも私が教育を受けた時代がビットのAND/ORが主流であり遺伝子解析と同様,完全に理解不能ではありませんが他人に説明することはほぼ不可能です.無理をして説明をするのであれば,分野を限定すれば物凄く速いコンピュータといったところでしょうか.

さて本題は自動運転です.自動運転といえば当然自動車を考えます.しかし飛行機分野ではもっと進歩しており今や離陸でさえも可能ですが,実際には離陸は着陸と異なり危険が多く自動運転は使われていないようです.この最先端技術の塊である飛行機でさえ,オートパイロットが機能しなくなり,結果として手動での操縦ができずに墜落するという事故が多発しているようです.飛行機でさえこの状況であるのに,常識的に考えて自動車では不可能と考えるのが普通でしょう.ちなみに自動車という語は automobile に由来しており「みずから動くも

の」という意味であり,「自動運転の車」では当然ありません.ここで忘れてはならないのは,では自動運転が安全なのかだと思えます.自動運転における事故の9割はヒューマンエラーに起因すると言われています.自動運転ではこのエラーはなくなるので事故の割合は相当減少するでしょう.事故が激減するのであれば自動運転が機能しないときの自動運転での事故には目をつぶるとする判断は,正しいとは言にくいですが妥当なのかもしれません.

現在当センターでは多くの手術に da Vinci を使ったロボット支援手術を行っています.なかなか制約も多くすべての手術に使用できませんが,今後の主流になるものと考えています.ここでのロボットは,私世代の代表ロボットである「アトム」ではなく「ガンダム」です.ではロボット支援手術が今後「アトム」の方向に向かうのかと聞かれれば,そうではないと答えます.その一番の理由としては,飛行機のオートパイロットでの離陸と同じで危険が多すぎるのです.もう一つの理由はヒューマンエラーが減るからと言って,自動手術が機能しないときの失敗は当然許されないからだと思えます.こちらは今後100年くらい実現できそうにありません.

最後に国産初の医療用ロボットの名前を手塚治虫氏の代表作品である『火の鳥』に由来する「ヒノトリ」とし「アトム」としなかったのは,やはり将来の自動手術ロボットの名称に残しておきたかったためでしょうか.今後の国産メーカーの活躍に期待をするとともに,このような先端医療を地域医療に広めることも当センターの重要な役割と考えています.

当院職員における新型コロナワクチン接種と副反応 および抗体価の推移について

和泉市立総合医療センター

小田学¹, 堀口悠太², 中村泰浩³, 澤田隆吾⁴

1. 感染対策室, 2. 薬剤部, 3. 学術関連委員会, 4. 医療関連感染防止委員会

【要旨】

新型コロナウイルス感染症に対する予防としてワクチン接種が推奨されている。当院では、希望する職員に対しファイザー社製の新型コロナワクチンを2021年3月から6月の期間に2回接種した。接種の際に副反応の調査を行った。また同年6月および9月にSP-IgG抗体価を測定した。ワクチン接種にて抗体価の陽性率は99.8%であった。6月時点の抗体価と比べて9月時点の抗体価は有意に低下していた。副反応は痛み、倦怠感、発熱等であり、1回目より2回目接種の方が頻度は多かった。抗体価は経時的に低下するため、ワクチン接種を受けても感染リスクを完全に予防することはできないことを十分に認識し、適切な感染防止策を行う必要がある。

【キーワード】

新型コロナウイルス, ワクチン, 抗体価, 副反応

【はじめに】

新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease2019:COVID-19) は severe acute respiratory syndrome coronavirus2 (SARS-CoV-2) による感染症である。本邦では新型コロナウイルス感染対策の基本的対処方針として、「人と人との距離の確保」「マスクの着用」「手洗いなどの手指衛生」などの基本的な感染対策に加えて、ワクチン接種が推奨されている。新型コロナウイルス感染症に係るワクチンの接種目的は、新型コロナウイルス感染症の感染拡大を防止し、発症を予防し、死亡者や重症者の発生をできる限り減らすことである¹⁾。

ファイザー社製のコロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (販売名: コミナティ) はメッセンジャー RNA (mRNA) ワクチンである。SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質 (ウイルスがヒトの細胞へ侵入するために必要なタンパク質) の設計図となる mRNA を脂質の膜に包んだ製剤になる。本剤を接種し、mRNA がヒトの細胞内に取り込まれると、この mRNA を基に細胞内でウイル

スのスパイクタンパク質が産生され、スパイクタンパク質に対する中和抗体産生及び細胞性免疫応答が誘導されることで、SARS-CoV-2 による感染症の予防ができると考えられている²⁾。ファイザー社製の新型コロナワクチンによる発症予防効果は、94.6~95.0% と報告されている^{3, 4)}。しかしながら、接種による副反応の問題や時間の経過とともに感染予防効果が徐々に低下することが示唆されている⁵⁾。

当院でも希望する職員に対し、2021年3月からファイザー社製の新型コロナワクチンの任意の予防接種を開始された。同時に、希望する職員に対して6月および9月に Spike Protein-Immunoglobulin G (SP-IgG) 抗体価測定を行った。今回、当院での新型コロナワクチン接種の状況、副反応の報告、および6月・9月の SP-IgG 抗体価の結果を報告する。

【対象】

ファイザー社製の新型コロナワクチン (販売名: コミナティ) を2021年3月から6月の期間に当院で2回接種し、かつ6月および9月に SP-IgG 抗体価を測定しえた新型コロナウイルス未感染職員 664 人を対象とした。

【方法】

上記の期間にコミナティ (1回 0.3mL) を約3週間あけて計2回、26ゲージ針を用いて上腕三角筋に筋肉注射を行った。6月および9月に採血で SP-IgG 抗体価を測定した。ワクチン接種時期に基づき、①3月中に1回目のワクチン接種 (1回目: 3月11日から3月30日, 2回目: 4月9日から4月10日) を3月接種群、②4月中に1回目のワクチン接種 (1回目: 4月2日から4月24日, 2回目: 4月24日から5月15日) を4月接種群、③5月中に1回目のワクチン接種 (1回目: 5月8日から5月29日, 2回目: 5月29日から6月19日) を5月接種群とした。

SP-IgG 抗体価はアメリカ (シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス社)⁶⁾ と AIA (東ソー株式会社)⁷⁾ の2種類を用い当院の臨床検査部中央検査科で測定した。

表2 背景と各群の抗体価

	全体	3月接種群	4月接種群	5月接種群
接種期間	1回目: 3/11~5/29 2回目: 4/9~6/19	1回目: 3/11~3/30 2回目: 4/9~4/10	1回目: 4/2~4/24 2回目: 4/24~5/15	1回目: 5/8~5/29 2回目: 5/29~6/19
人数	664	438	58	168
年齢(歳)	37±12	40±12	28±9	32±10
男性(人)	196	155	18	23
女性(人)	468	283	40	145
6月アテリカ S-IgG 抗体価 (U/mL)	87.0±56.7	70.4±50.5	137.7±28.9*	112.5±59.5*
9月アテリカ S-IgG 抗体価 (U/mL)	15.3±20.3	10.3±13.9	19.7±20.7*	27.1±28.2*
6月AIA S-IgG 抗体価 (U/mL)	49.9±47.9	31.2±21.5	77.7±42.3*	88.8±67.6*
9月AIA S-IgG 抗体価 (U/mL)	10.8±13.0	7.8±6.2	13.4±10.3*	17.4±21.6*

平均 ± 標準偏差 *P <0.0001 vs 3月接種群

は有意差を認めなかった。なお、当院での採血項目である、AIA (S-トータル) は血清中の抗 SARS-CoV-2 SP 抗体(IgG を含む総免疫グロブリン) 検出であるため、今回の検討から除外した。

【考察】

新型コロナワクチンは、新型コロナウイルス感染症の発症を予防する高い効果があり、感染や重症化を予防する効果が確認されている。ワクチン接種により、ウイルスのスパイクタンパク質に対する抗体が産生される(液性免疫)に加えて、抗ウイルス活性をもつ免疫細胞が誘導される(細胞性免疫)、およびこれらの相乗効果によってウイルス感染そのものや重症化が顕著に抑制されることが知られている。

当院職員においてはファイザー社のワクチン接種にて、99.8%の割合で1.00U/mL以上のSP-IgG抗体価の検出を認めた。ただし抗体価は時間の経過とともに感染予防効果が徐々に低下することが示唆されている。Chemaitellyらは、カタールでファイザー社ワクチン効果の持続性を検査陰性症例対照研究で検討した結果、ワクチンの有効性は1回目接種から3週目に上昇し、2回目接種1ヶ月後にピークに達し、その後は徐々に低下し、4ヶ月目以降は急速に低下すること、入院予防効果や重症化予防効果は6ヶ月後まで維持されることを報告した⁸⁾。また、Levinらはイスラエルの医療従事者を対象にファイザー社ワクチンを2回接種後6ヶ月間の液性免疫応答を縦断的前向き研究で検討したところ、ワクチンの液性免疫応答は半年で低下すると報告した⁵⁾。

当院の結果では、ワクチンの接種時期にかかわらず6月時点の抗体価に比べて9月時点の抗体価は有意に低下していた(図3)。特に3月接種群の抗体価は、4月および5月接種群と比べて有意に低下していた(図4)。

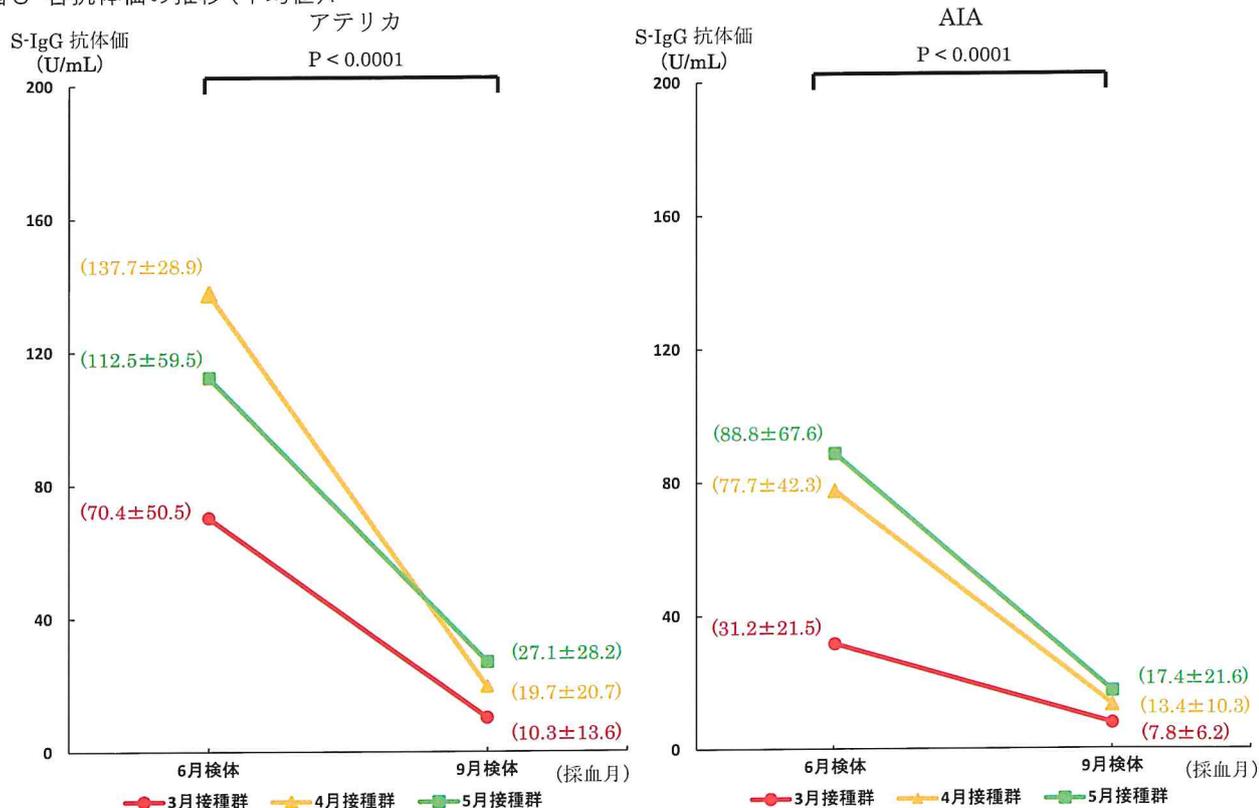
このことから当院職員でも経時的に抗体価の低下が認められ、特にワクチン接種2から3ヶ月後にはすでに抗体価の低下が始まっているものと考えられた。有効な抗体価のカットオフ値はアテリカで10から20 U/mL⁹⁾、AIAで10U/mL⁷⁾と報告されている。

しかし、それら抗体価の値と細胞性免疫との関連性は未だ明確ではない。加えて2回ワクチン接種終了後のブレイクスルー感染も報告されていることもあり、諸外国ではワクチンの追加接種が勧められている。2回目のワクチン接種から時間が経った者に追加ワクチン接種を実施すると、2回目ワクチン接種直後よりも高い抗体価を獲得することが報告されている¹⁰⁾。本邦でも2回目のワクチン接種が完了した対象者に対し3回目のワクチン追加接種の準備が進められている。当院でも職員に対する3回目のワクチン追加接種が行われた。しかしながら、これまでワクチン接種後にも新型コロナウイルス感染症と診断される症例があること、変異株の出現や免疫の減衰の影響を踏まえ、引き続き基本的な感染対策が重要である。なおSARS-CoV-2はエンベロープをもつRNAウイルスであり、エタノール・次亜塩素酸ナトリウムに消毒効果が期待できる。なお変異ウイルスに対する感染予防策も、基本的に従来のウイルスに対するものと同様である。

ワクチン接種の主な副反応は、頭痛、関節や筋肉の痛み、注射した部分の痛み、疲労感、倦怠感、悪寒等がある。まれに起こる重篤な副反応として、アナフィラキシーやショックが報告されている¹¹⁾。当院でも、1回目、2回目の接種ともに、接種部位の痛み、筋肉痛、倦怠感、悪寒、発熱、頭痛、関節痛等が報告され、その頻度はワクチン接種1回目よりも2回目の方が多かった。重篤な副反応としてアドレナリン投与が必要なアナフィラキシーショックは1例認めた。ワクチンの接種を行うにあたっては、リスクとベネフィットの双方を考慮する必要があり、特に安全性の監視を強化して接種を進める必要がある。

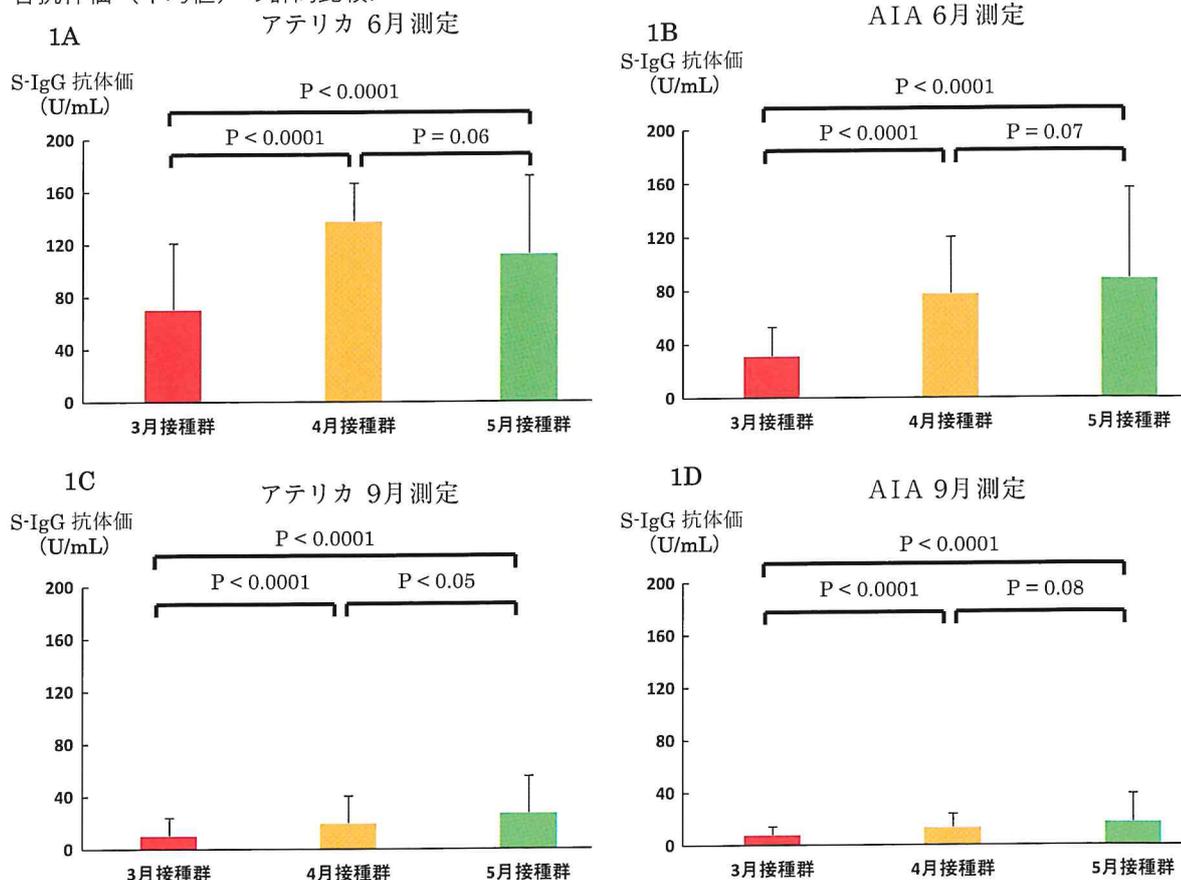
今回の論文では以下の限界がある。①ワクチン接種の日時が2021年3月から6月の期間であり一定でなかった。そのため、1回目のワクチン接種の期間で3

図3 各抗体価の推移(平均値)



赤：3月ワクチン接種群，黄：4月ワクチン接種群，5月ワクチン接種群。
アテリカ，AIAともに接種時期に関わらず，6月の抗体価に比べ9月の抗体価は有意に低下していた (P < 0.0001)。

図4 各抗体価(平均値)の群間比較



赤：3月ワクチン接種群，黄：4月ワクチン接種群，5月ワクチン接種群。

1A:6月の抗体価測定(アテリカ):3月接種群は，4月接種群・5月接種群と比べ有意に低値であった。4月接種群と5月接種群との間には有意差は認めなかった。

1B:6月の抗体価測定(AIA):3月接種群は，4月接種群・5月接種群と比べ有意に低値であった。4月接種群と5月接種群との間には有意差は認めなかった。

1C:9月の抗体価測定(アテリカ):3月接種群は，4月接種群・5月接種群と比べ有意に低値であった。4月接種群は5月接種群との間に有意差を認めた。

1D:9月の抗体価測定(AIA):3月接種群は，4月接種群・5月接種群と比べ有意に低値であった。4月接種群と5月接種群との間には有意差は認めなかった。

群のカテゴリーに分けたが、各群内でも1回目の接種日に最大3週間の差があった。②ワクチン接種日から6月および9月の抗体価測定までの日時が一定でない。③抗体価測定は研究用試薬を用いており臨床の有用性については確立されていない。また抗体価から感染・発症を予防できる絶対的な閾値については未だ確定されていない。加えて抗体の親和性成熟による高機能化や細胞性免疫の寄与もあり、抗体価のみで中・長期的なワクチンの有効性を評価することは困難である。④免疫系測定機器には各々特徴があるため、今回測定に用いた2社の抗体価は異なった値になっている。⑤ワクチンによって抗体が作られる量にも性別、年齢、基礎疾患の有無など個人差がある。今回はそれらの背景は検討していない。⑥当院単施設でのワクチン接種および抗体価の研究報告であるため、見解は今後の知見の更新によって変わる可能性がある。⑦ワクチンはファイザー社製のみの検討である。

【結語】

当院職員におけるファイザー社製の新型コロナワクチンの接種状況、副反応および抗体価の推移について報告した。ワクチンの接種を受けても、感染リスクを完全に予防することはできないことを十分に認識し、接種時期にかかわらず適切な感染防止策を行う必要がある。

【謝辞】

和泉市立総合医療センター臨床検査部中央検査科の皆様には、抗体価分析装置の管理とデータ解析についてご協力頂きこの場を借りて深く感謝いたします。

【利益相反】

本論文について申告する利益相反なし。

【引用文献】

- 1) 厚生労働省, 新型コロナウイルス感染症対策の基本的対処方. <https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/seifunotorikumi.html>
- 2) 厚生労働省, ファイザー社の新型コロナワクチンについて. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_pfizer.html
- 3) Polack F. P, Thomas S. J, Kitchin N, et al: Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine, N Engl J Med 2020;383:2603-2615.
- 4) Haas E. J, Angulo F. J, McLaughlin J. M, et al:

- Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalizations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data, Lancet 2021;397:1819-1829.
- 5) Levin E. G, Lustig Y, Cohen C, et al: Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months, N Engl J Med 2021;385:e84.
 - 6) Irsara, C, Egger, A. E, Prokop W, et al: Clinical validation of the Siemens quantitative SARS-CoV-2 spike IgG assay (sCOVG) reveals improved sensitivity and a good correlation with virus neutralization titers, Clin Chem Lab Med 2021;59:1453-1462.
 - 7) Kubo S, Ohtake N, Miyakawa K, et al: Development of an Automated Chemiluminescence Assay System for Quantitative Measurement of Multiple Anti-SARS-CoV-2 Antibodies, Front. Microbiol 2021;11:628281.
 - 8) Chemaitelly H, Tang P, Hasan M. R, et al: Waning of BNT162b2 Vaccine Protection against SARS-CoV-2 Infection in Qatar. N Engl J Med 2021;385:e83.
 - 9) Anand S, Montez-Rath M. E, Han J, et al: Antibody Response to COVID-19 vaccination in Patients Receiving Dialysis, J Am Soc Nephrol 2021;32:2435-2438.
 - 10) Falsey A. R, Frenck R. W Jr, Walsh E. E, et al: SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine Dose 3, N Engl J Med 2021;385:1627-1629.
 - 11) ワクチンの有効性・安全性と副反応のとりえ方について。第17回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会。2020(令和2)年10月2日. <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000680224.pdf>

コロナ禍における乳がん患者会の取り組み

白井雅美¹⁾, 高田晃次²⁾, 中野雄介³⁾, 松山しま子¹⁾, 手塚健志²⁾
和泉市立総合医療センター 看護部¹⁾, 乳腺外科²⁾, 腫瘍内科³⁾

【要旨】

がん治療では患者とその家族に対して、心理・社会的支援を目的とした「患者会」が重要視されているが、新型コロナウイルス感染症流行に伴い開催が困難なことが多い。われわれは以前より Social networking service (SNS) を併用した患者会を行っており、今回 SNS を利用した回答選択制のアンケートにて、その有用性と改善点について検討した。結果、SNS による患者会では、対面患者会と比較して辛さや感情を表出する機能では不良の傾向が認められ、原因に感情の表出のために文章化することへの困惑が影響を与えていた。しかし、多くの項目で対面患者会と同等のピアサポート機能が認められ、SNS でも患者同士の精神的相互扶助を行うことができることが示唆された。

【キーワード】

患者会, Social networking service (SNS), 新型コロナウイルス感染症流行

【はじめに】

乳がんの年間罹患数は 94519 人であり、女性では最も罹患頻度の高い癌腫である¹⁾。また、思春期・若年成人世代である 30 歳代より罹患率が増加し、40～50 歳代の仕事や子育てを行っている若年者で発症するがんの 1 つである。乳がん治療では、外科的治療・薬物療法・放射線療法といった集学的治療を行うことが多く、それに伴う副作用や合併症、またボディイメージの変化、再発への不安といった身体面・心理面・スピリチュアル面での問題が生じうる。早期発見や近年の治療効果の改善によって、5 年相対生存率が 92.3% と高いものの¹⁾、そのような問題を抱えながら生活することを余儀なくされる。更に、若年者では同年代でのがん患者が少ないことから、話をできる相手がいないことや、生活と治療の両立における社会面での問題も生じうる。その対処方法の 1 つとして、患者会の機能がある。乳がん患者支援を目的とした同会は、セルフヘルプ・グループとして、同じ悩みや困難を抱える当事

者同士が、相互作用を通して課題を乗り越えることを目指す、自発的な集まりである²⁾。さらに、患者会に参加することは患者の心理的苦痛の改善に有効である³⁾だけでなく、自分の体験が他者を支援する力になることに気づき、がん体験に肯定的な意味を見出し、自己洞察を深めることで人として成長していくことが報告されている⁴⁾。患者会は情報を得ることや、「乳がん」という同じ問題を抱えたものと語り合うことで、孤独感の解消につながり、相互の精神的支援効果や、自尊心や自己効力感が向上する効果が得られる。多くの施設で独自の患者会が設立されており、活動内容としては、患者同士の話し合いや講演会の開催、会報や文集の発行といった情報提供が主である⁵⁾⁶⁾。しかし、2020 年初頭からの新型コロナウイルス感染症流行に伴い、直接対面や集会を行うことが困難になってきた。

当院では以前より、年 4 回の定例会を行うとともに、Social networking service (SNS) の 1 つである LINE でのトークグループ(LINE)を併用してきた。今回われわれは、新型コロナウイルス感染症流行下での SNS を併用した乳がん患者会の有用性について検討を行った。

【方法】

1. 本患者会の概要

本患者会は、「サクラ IZU」と命名し、2019 年に当施設にて発足した。乳がんと診断され当院で治療、通院している患者とその家族を対象とし、情報提供や心理的サポートを目的とした。乳がん治療開始前に当会を案内して自由参加とした。活動内容は年 4 回開催する定例会と、SNS の 1 つである LINE の運用の併用とした。

定例会は医療講演と、グループ毎に患者やその家族が自らの体験や思いを語る場を提供しており、患者代表数名と医療者による共同主催である。

LINE は定例会に参加が困難な方や、疑問や問題が生じた時にすぐに利用できないなどの問題への対応を目的として設立した。LINE は患者のみならず、医師・看護師・薬剤師など医療者も参加し、トークルームでの自由な発言を許可した。経験者からの情報について

は後から入会した患者も閲覧できるように、項目毎に分けてアーカイブ化しノートに保存した。

2. 研究対象と調査方法

2021年5月19日現在でLINEに参加している患者82人を対象とした。2021年5月19日にLINEを利用して本調査内容を説明し、調査に同意を得られた患者に対して、同年5月19日から5月31日までにアプリ内での無記名アンケートに回答を依頼し集積した。

3. 有用性の評価方法

既報の「ピアサポート機能尺度」³⁾を基に簡略化し、アンケートを設定した。アンケート内容に関しては、参加者が自身の年代と治療経験を選択肢で選び、『LINEで得ることができたこと』(7項目)、『対面の患者会で得ることができたこと』(7項目)、『LINEのメリット』(8項目)、『LINEのデメリット』(10項目)の4つの質問内容を定め、各質問に対して3つまで選択してもらうように定めた。各質問内容にはそれぞれ選択肢の一つに「その他」を作成して、「その他」を選択した際には自由記載方式をとった(表1)。

表1 アンケート内容

質問項目	選択肢
年代	・30代 ・40代 ・50代 ・60代 ・70代以上
治療内容 (複数回答可)	・手術 ・再建 ・抗がん剤 ・ホルモン剤 ・放射線治療
LINEで得ることができたこと (3つまで)	・治療や副作用、生活アドバイス ・乳がんになってからの思いや、体のつらさを素直に話せる ・自分だけでないと思え、気持ちが落ち着く ・人からの支えを感じたり、前向きに向きあう人を見て励まされる ・経験をもとに、他の乳がん患者の役に立つことで自分も励まされる ・特になし ・その他
対面の患者会で得ることができたこと (参加者のみ・3つまで)	・治療や副作用、生活アドバイス ・乳がんになってからの思いや、体のつらさを素直に話せる ・自分だけでないと思え、気持ちが落ち着く ・人からの支えを感じたり、前向きに向きあう人を見て励まされる ・経験をもとに、他の乳がん患者の役に立つことで自分も励まされる ・特になし ・その他
LINEのメリット (3つまで)	・タイムリーに相談できる ・自由な時間に参加できる ・顔を見ずに話せる ・多数の人に見てもらえる ・自分の意見を言わなくても参加できる ・後で見直すことができる ・特になし ・その他
LINEのデメリット (3つまで)	・時間を問わず入ってくるのが煩わしい ・流れについていけない ・顔が見れないのが不安 ・多数の人に見られるのがいやだ ・意見が言えない ・文書では上手く伝わらず、内容が誤解されるのではないかと不安に思う ・返事が無いと不安になる ・後に残るのがいやだ ・特になし ・その他

4. 倫理規定

症例報告として医の倫理審査委員会に届出済。

【結果】

1. アンケート結果から見た患者背景(表2)

82人のうち、65人(79.3%)から回答を得た。アンケート結果によると、患者の年齢は40歳代と50歳代が23人(それぞれ35.4%)と多くを占めていた。治療内容は、手術を受けた人が61人(93.8%)であり、術前化学療法中の患者以外は全員手術を受けていた。再建手術は5人(7.7%)、化学療法は36人(55.4%)、内分泌療法は34人(52.3%)、放射線療法は38人(58.5%)が受けていた。

『対面の患者会で得ることができたこと』の項目に無回答であった患者を「対面患者会非参加者」と定義し、該当者数は31人(47.7%)であった。一方、前記の項目に回答した患者を「対面患者会参加者」と定義し、34人(52.3%)であった。

表2 アンケート集積による結果

質問項目と選択肢	回答数 (%) (n=65)	対面患者会非参加者 (%) (n=31)	対面患者会参加者 (%) (n=34)
年代			
・30代	1 (1.5%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)
・40代	23 (35.4%)	9 (29.0%)	14 (41.2%)
・50代	23 (35.4%)	12 (38.7%)	11 (32.4%)
・60代	16 (24.6%)	8 (25.8%)	8 (23.5%)
・70代以上	2 (3.1%)	1 (3.2%)	1 (2.9%)
治療内容			
・手術	61 (93.8%)	27 (87.1%)	34 (100.0%)
・再建	5 (7.7%)	5 (16.1%)	0 (0.0%)
・抗がん剤	36 (55.4%)	15 (48.4%)	21 (61.8%)
・ホルモン剤	34 (52.3%)	15 (48.4%)	19 (55.9%)
・放射線治療	38 (58.5%)	13 (41.9%)	25 (73.5%)
LINEで得ることができたこと			
・治療や副作用、生活アドバイス	32 (49.2%)	13 (41.9%)	19 (55.9%)
・乳がんになってからの思いや、体のつらさを素直に話せる	8 (12.3%)	2 (6.5%)	6 (17.6%)
・自分だけでないと思え、気持ちが落ち着く	48 (73.8%)	22 (71.0%)	26 (76.5%)
・人からの支えを感じたり、前向きに向きあう人を見て励まされる	35 (53.8%)	19 (61.3%)	16 (47.1%)
・経験をもとに、他の乳がん患者の役に立つことで自分も励まされる	20 (30.8%)	12 (38.7%)	8 (23.5%)
・特になし	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
・その他	1 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
対面の患者会で得ることができたこと			
・治療や副作用、生活アドバイス	-	-	20 (58.8%)
・乳がんになってからの思いや、体のつらさを素直に話せる	-	-	12 (35.3%)
・自分だけでないと思え、気持ちが落ち着く	-	-	21 (61.8%)
・人からの支えを感じたり、前向きに向きあう人を見て励まされる	-	-	16 (47.1%)
・経験をもとに、他の乳がん患者の役に立つことで自分も励まされる	-	-	9 (26.5%)
・特になし	-	-	0 (0.0%)
・その他	-	-	1 (2.9%)
LINEのメリット			
・タイムリーに相談できる	18 (27.7%)	7 (22.6%)	11 (32.4%)
・自由な時間に参加できる	32 (49.2%)	18 (58.1%)	14 (41.2%)
・顔を見ずに話せる	10 (15.4%)	3 (9.7%)	7 (20.6%)
・多数の人に見てもらえる	4 (6.2%)	2 (6.5%)	2 (5.9%)
・自分の意見を言わなくても参加できる	45 (69.2%)	24 (77.4%)	21 (61.8%)
・後で見直すことができる	44 (67.7%)	18 (58.1%)	26 (76.5%)
・特になし	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
・その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
LINEのデメリット			
・時間を問わず入ってくるのが煩わしい	1 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
・流れについていけない	17 (26.2%)	7 (22.6%)	10 (29.4%)
・顔が見れないのが不安	5 (7.7%)	2 (6.5%)	3 (8.8%)
・多数の人に見られるのがいやだ	1 (1.5%)	1 (3.2%)	1 (2.9%)
・意見が言えない	5 (7.7%)	3 (9.7%)	3 (8.8%)
・文書では上手く伝わらず、内容が誤解されるのではないかと不安に思う	35 (53.8%)	13 (41.9%)	22 (64.7%)
・返事が無いと不安になる	5 (7.7%)	1 (3.2%)	4 (11.8%)
・後に残るのがいやだ	1 (1.5%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)
・特になし	20 (30.8%)	11 (35.5%)	9 (26.5%)
・その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (5.9%)

しかしながら、LINEは内容が保存されるため、患者が必要な時に自由に情報を得ることが可能である。LINE患者会運用の中では、患者が自主的に化学療法による脱毛からの発毛の経時的変化の写真や(図1)、入院時の部屋の様子と工夫点(図2)などの経験からの情報を掲載している。具体的な情報を得て不安が軽減された患者が、それをLINEグループで発言することで、情報受信側のみならず、情報発信側の自己効力感も向上し、相互の心理的サポート機能にもつながっていると考えられる。

また、がん体験者たちは患者会への参加に意義を感じながらも、その時々体調などによって参加を決めているという報告もあり⁶⁾、壮年期の役割の多い多忙な世代や、治療中で体調が不安定な患者にとって、LINEは自分の時間に合わせて見ることや参加が可能なたため有用であると考えられた。

本調査の限界としては、アンケートに答えてもらった65人による解析であり、有用性の検討として対象サンプル数はやや少ないと考える。また援助機能については、患者本人の心理的適応やQuality of Life、社会的要因も深く関わってくる。今回の調査では因子解析を行うことが困難であった。さらに、LINEを使用することへの援助機能の有用性を検討したが、SNSでのやりとりへのストレスや不安、LINE操作へのストレスといった、ネガティブな面への評価を行っていない。若年者は患者会への参加に対して「居心地のよさ」が低く、その原因として多くの参加者が自分より年上で、恋愛や結婚・妊娠・仕事などの世代特有の悩みを分かち合うことに緊張を感じている可能性があるとして報告されている¹⁰⁾。LINEでは参加者全員に発信することとなるため、対象者がずれるという観点から各個人の悩みを分かち合うことには不利と考える。しかし、患者会の個々の活動内容が特定の援助機能しかないのではなく、いくつもの活動内容によって多くの援助機能を発しているとされている³⁾。つまり、LINEだけでは援助機能は十分ではないと考えられ、今までの患者会の活動内容の補助的・補足的役割であると考えられた。

【結語】

コロナ禍以前では、多くの施設で行われている患者会の活動によって、患者への精神的サポートが可能であった。しかし、新型コロナウイルス感染症拡大によって、患者会の体制について検討が必要となってきた。実際に、当患者会でも定例会を中止・延期が余儀なくされた。その中で、我々が行っているLINE

を使用した患者会の方法では、患者同士の精神的相互扶助が多く見られた。LINEのみでは十分とは言えず、今後デメリットの改善が必要ではあるが、治療経過において重要な役割を担っている患者会に対して、LINEは補助的・補足的役割を果たしていると考えられた。

本論文に関連する著者の利益相反：なし

【文献】

- 1) 国立研究開発法人国立がん研究センター. がん情報サービス がん統計. 2021-7-1
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/14_breast.html#anchor1, (参照 2021-11-9)
- 2) 久保五月, 坂元敦子, 嶺岸秀子, 他: がん体験者と家族のセルフヘルプ・グループ活動の継続・活性化に役立つ要素. 日がん看会誌 2007; 21(2): 32-37
- 3) 黄正国, 兒玉憲一, 荒井佐和子, 他: がん患者会参加者による会の援助機能評価とその関連要因の検討. Palliative care research 2013; 8(2): 223-31
- 4) 高橋都: がん患者とセルフヘルプ・グループ—当事者が主体となるグループの効用と課題. ターミナルケア 2003; 13: 357-60
- 5) 黄正国, 中岡千幸, 兒玉憲一: がん患者会代表者のコミュニティ援助機能評価とベネフィット・ファインディングの関連. 広島大学大学院教育学研究科紀要(第三部) 2012; 61: 149-58
- 6) 坂元敦子: がんサバイバーシップ—がんとともに生きる人びとへの看護ケア. 近藤まゆみ, 久保五月編. 医歯薬出版, 東京, 2006: 77-81
- 7) 石田順子, 石田和子, 狩野太郎, 他: 外来化学療法を受けている乳がん患者の気がかりとその影響要因. 群馬保健紀 2004; 25: 41-51
- 8) 溝口全子, 片岡健: 医療施設内における乳癌患者会の存在と役割. 広島大学保健学ジャーナル 2003; 3(1): 46-54
- 9) 阿部恭子, 矢形寛: 診断時のケア. 乳がん患者ケアパーフェクトブック. 学研メディカル秀潤社, 東京, 2017: 201-205
- 10) 大坂和可子, 川端愛, 細田志衣, 他: 乳がん女性を対象とした継続型サポートグループの評価. 聖路加看護学会誌 2016; 19(2): 46-53

CT装置の画像解析による評価

和泉市立総合医療センター 中央放射線科

○橋本燎, 益田優希, 古田卓, 春木真人, 谷川原竜乙, 穴井重男

【要旨】

CT装置で使用されるフィルタ逆投影法(FBP)は、撮像後に短時間で再構成画像を作成できる一方、画像ノイズが多い欠点があった。この問題の解決策として開発されたのが逐次近似応用再構成法(AIDR-3D)である。本研究の目的は、当施設で有しているCT装置の逐次近似応用再構成法における再構成フィルタ関数の変化が画像の物理特性に及ぼす影響について検討した。当施設のCT装置は、Aquilion Prime SP 80列とAquilion ONE 320列である。CT画像を評価するためのファントムとしてCatphan CTP700(The Phantom Laboratory社製)を用い、画像再構成されたCT画像の物理特性を計測した。画像再構成は従来から使用されているFBPと開発されたAIDR-3Dの使用の有無にてそれぞれのCNR, NPS, MTFを比較した。NPS, CNRの結果からAIDR-3Dの強度がより高くなることで回路ノイズの影響が小さくなり、高周波数領域で画像のざらつきが抑えられた。同じ線量であるCTDIvolのときは、MTFはほぼ同じ値であった。また、FBPからAIDR-3Dへフィルタ強度を高くすることで徐々に分解能は低下した。Catphanファントムを用いて2台のCT装置の画像解析の評価においては、両装置の画質の基本性能の大きな差は認めなかった。しかし、AIDR-3Dフィルタ強度はCT画像のコントラストと粒状性に影響を与えることが理解できた。

【はじめに】

1. 緒言

CT装置の進歩とともに画像処理分野の開発が進み、画像再構成でより多くのフィルタ処理を備えている。しかし、誤ったフィルタ処理が病変の識別能を低下させる可能性があることから、その特性を理解することが重要である。

CT装置で使用されるフィルタ逆投影法(FBP)は、画像ノイズが多い欠点があった。この問題の解決策として開発されたのが逐次近似応用再構成法(AIDR-3D)である¹⁾。この再構成法は、はじめに初期画像を

仮定しその画像から計算で作成した投影(順投影)と実測投影との誤差量を算出しその誤差量が小さくなるように断層画像の推定量を繰り返す手法である。これにより画像ノイズを低減できるという特徴があり、画質の向上および低線量の撮像と組み合わせることで被ばく線量の低減が可能である。

本研究の目的は、当施設で有しているCT装置の逐次近似応用再構成法における再構成フィルタ関数の変化が画像の物理特性に及ぼす影響について検討した。

Keywords: Filter back projection(FBP), Adaptive iterative dose reduction-3D(AIDR-3D), Contrast-to-noise ratio(CNR), Noise power spectrum(NPS), Modulation transfer function(MTF)

【方法】

2. 1 使用機器および使用ファントム

当施設で使用した2台のCT装置は、Aquilion Prime SP 80列(キヤノンメディカルシステムズ社製)とAquilion ONE 320列(東芝メディカルシステムズ社製)である。CT画像を評価するためのファントムとしてCatphan®CTP700(The Phantom Laboratory社製)を用い、画像再構成されたCT画像の物理特性を計測した。今回はこの指標を基準として物理データの収集および処理を行った。

Aquilion PrimeとAquilion ONEのCTDI値と撮影条件が一致しない原因は、X線質(HVL)の違いである。画質を左右する線量は、2台の装置の線質が異なるため線量指標であるCTDIvol値を採用した。

Catphan700は主に5つの試験項目を行うことができる。Low contrast modelのSupra-Sliceレベルでは1.0%(HU値1000)であり、外形は15.0, 9.0, 8.0, 7.0, 6.0, 5.0, 4.0, 3.0, 2.0mm 9段階である。NPSは、水で満たされた領域に対して5か所の正方形70mm×70mm領域を設定し収集した。MTFは球30mmのTeflon(相対電子密度1.868e/cm³)を動径方向にスキャンしたプロフィールから計算した。また、スリット分解能を計測す

る高分解能ゲージは、スリットの3と4番目においてそれぞれ間隔が0.167と0.125cm/本を使用した。

2.2 画像収集条件

CT画像の画質は、撮影線量と画像収集パラメータに大きく影響を受ける。そこで画質を一定にするために、AEC(Auto exposure control)が変化したときのS/Nが一定となる線量を基準とした。また、画像再構成は従来から使用されているFBP(Filter back projection)と開発されたAIDR(Adaptive iterative dose reduction)-3Dの使用の有無を比較した。AIDR-3D Weak(DR25%), Mild(DR50%), Standard(DR75%), Strong(DR75%)の4種類で、画像ノイズの低減効果がWeakで低く、Mild, Standard, Strongの順に高くなる。

なお、対象装置は画像収集条件および画像再構成等の諸条件が異なるため、撮影項目を以下の通り示す(表1)。

2.3 画像解析

画像解析で用いるCNR(Contrast-to-noise ratio)は、画像のざらつき具合を測る。また、画像の粒状性を周波数解析したNPS(Noise power spectrum)や鮮鋭度の尺度であるMTF(Modulation transfer function)の測定を行った。NPSとMTFの画像解析は、CT画像計測プログラムであるCT measure(日本CT技術学会)を用いて計測した。

2.3.1 CNR

CT画像の統計雑音に対する信号を評価するために水の均一画像内に関心領域(region of interest:ROI)を2か所設定してCT値およびバックグラウンドの画像Standard deviation(SD)値を計測した。計測は、ImageJ

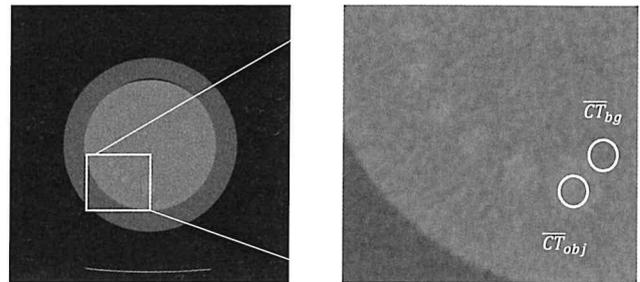
を使用して円形20mmφのROIを図1(a)に示すようにCatphanの円形信号とバックグラウンドの2か所で計測し、3回の計測の平均をCT値の平均値とした。この計測した値を、式(1)を用いてCNRを算出した。

$$CNR = 2 \cdot \frac{(\overline{CT}_{obj} + \overline{CT}_{bg})^2}{\sigma_{obj}^2 + \sigma_{bg}^2} \quad (1)$$

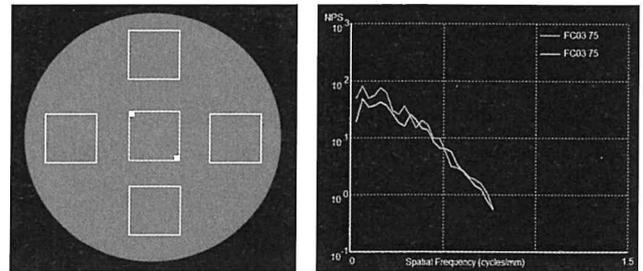
\overline{CT}_{obj} : 対象物のCT値

\overline{CT}_{bg} : バックグラウンドのCT値

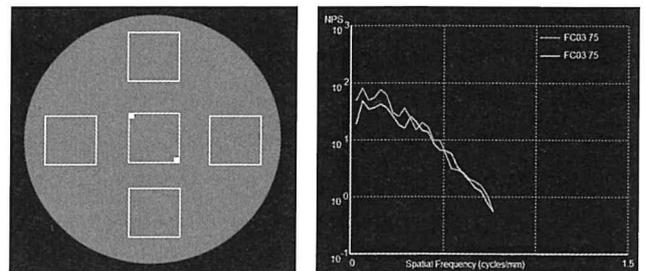
図1 Catphan 画像評価ファントム内の計測部位



(a) CNR 計測



(b) NPS 計測



(c) MTF 計測

表1 CT収集条件表(腹部ルーチン)

Aquilion Prime (80 row)			Aquilion ONE (320 row)		
Tube voltage	120kV	CTDI _{vol} (mGy)	120kV	CTDI _{vol} (mGy)	
Tube current	150mA (75mAs)	5.2	150mA (75mAs)	7.6	
	100mA (50mAs)	3.5	100mA (50mAs)	5.1	
	50mA (25mAs)	1.7	50mA (25mAs)	2.5	
Slice thickness		5.0 mm			5.0 mm
Pitch		0.625 mm			0.625 mm
Scan speed		0.5 sec/mm			0.5 sec/mm
FC(reconstruction function)		FC 13			FC 03
FOV		320 mm			
Detector		0.5×80 列			
PF(Pitch factor)		0.813 / Helical pitch			

2. 3. 2 NPS

ノイズ特性を調べるために NPS を用いて評価した。CT 画像の統計雑音の評価するために、水の均一画像内に関心領域 ROI を 5 か所設定して CT 値およびバックグラウンドの画像 SD 値を計測した(図 1(b))。

$$NPS(u, v) = N_x N_y \Delta_x \Delta_y \{ \{ FT | \Delta I(x, y) | \}^2 \} \quad (2)$$

$NPS(u, v)$, (x, y) : フーリエ変換対

ΔI : ノイズ画像の平均のばらつき (平坦領域の画像)

$N_x N_y$: 画像のピクセル数

$\Delta_x \Delta_y$: 画像のピクセルサイズ

ROI 計測は、ImageJ を使用し正方形 50mm×50mm を Catphan 中心部と左右、上下の 5 か所に設定し、3 回の計測の平均を CT 値の平均値とした。この計測した値を、式(2)を用いて NPS を算出した。NPS の計算に関しては市川勝弘氏の作成した NPS 算出ソフト CTWS を参考にした²⁾。

2. 3. 3 MTF (u)

MTF は円柱形の断面に直交する動径方向の平均プロファイルを作成し、離散フーリエ変換で計算した(式(3))。MTF の計測では、腹部の撮影条件で Catphan の円柱形のファントムを用いて算出した³⁾(図 1(c))。

$$MTF(u) = \sum_{i=1}^N \alpha_i EXP(-(\frac{u-\beta_i}{\gamma_i})^2) \quad (3)$$

u : 空間周波数

α, β, γ : フィッティングパラメータ

N : 周波数の分割数

【結果】

AIDR-3D は CT データ収集後の生データの後処理としてのアーチファクトを加味したノイズ補正である。この補正効果について、2 台の CT 装置の CNR, NPS, MTF を比較した。

3. 1 CNR 特性

図 2 は CNR 特性を示した。装置(a) Aquilion Prime と(b) Aquilion One の比較では、装置(a)の CNR 値は線量を増加させても同じ値であるのに対して、装置(b)は撮影条件を増加させると CNR 値がより高くなる傾向となり、撮影条件 25mAs と 75mAs の 3 倍の mAs(管

電流時)値に対し、CNR 値も約 3 倍となった。

図 2 CNR 特性の比較 (@5mm スライス厚さ)

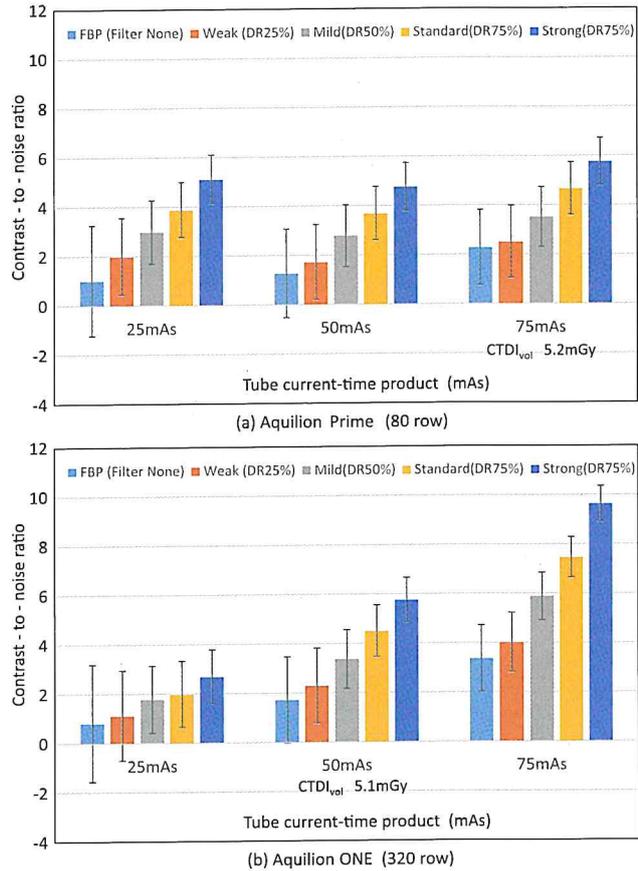


図 3 は図 2 のグラフから同じ線量値の CTDIvol のときの CNR 値を比較した。装置(a)と(b)のコントラスト値および画像 SD 値はほぼ同じ値であり、FBP と AIDR-3D のフィルタの強度変化によるコントラストもほぼ同じ値であった。フィルタ強度の Strong と FBP, Weak, Mild は分散が等しいとは限らない Welch の t 検定で 2 機種ともに CNR 値に有意な差を認めた。

CNR 特性を実際の画像として観察したのが図 4 である。FBP と AIDR-3D の Strong を比較した場合、画像ノイズ低減効果が発揮され滑らかな画像となった。AIDR-3D の強度がより高くなることで回路ノイズの影響が小さくなり、高周波数領域で画像のざらつきが抑えられた。

3. 2 NPS 特性

図 5 は NPS 特性の比較(@5mm スライス厚さ)を示した。(a) は Aquilion Prime, (b) は Aquilion ONE の NPS である。それぞれ縦軸に対数の NPS 値²⁾、横軸は空間周波数(lp/mm)を示した。FBP と AIDR-3D (Standard) でそれぞれ再構成した場合の NPS 値を示した。ここでは、画質の粒状性の違いを手法として

図3 同じ線量のCNR特性の比較 (@5mm スライス厚さ)

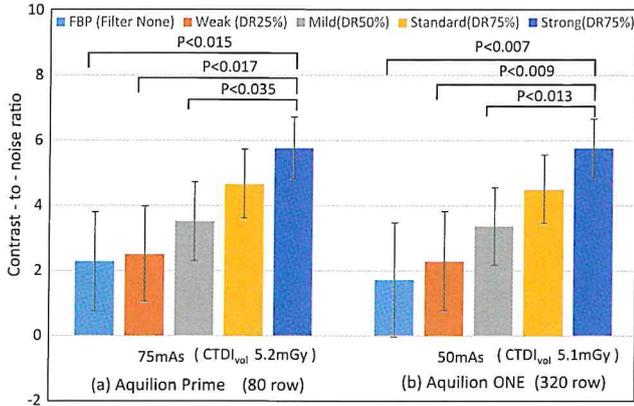


図5 NPS特性の比較 (@5mm スライス厚さ)

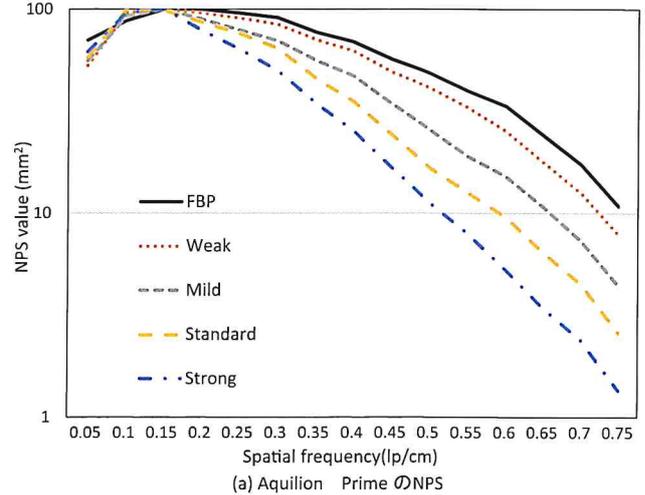
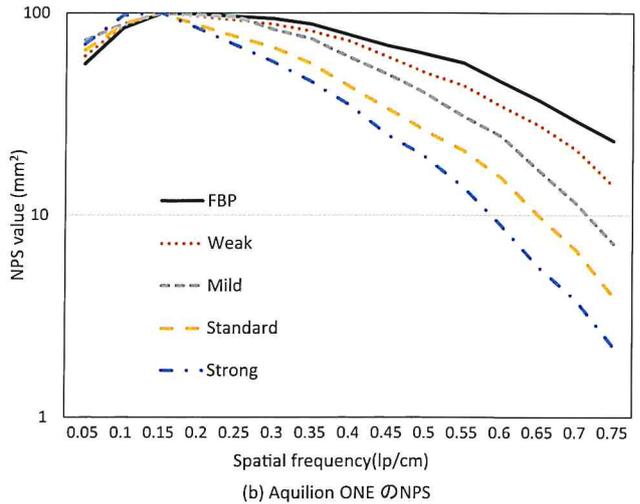
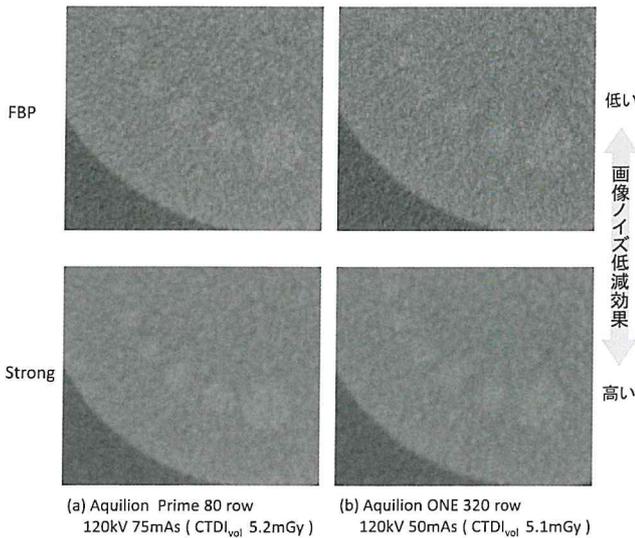


図4 CNR特性の比較 (@5mm スライス厚さ)



NPS 曲線を用いて FBP と AIDR-3D の比較を行った⁶⁾。画質の粒状性をノイズ周波数分布として低周波で正規化した場合、高周波で AIDR-3D の効果が顕著であり、Weak よりも Strong の方が NPS 値の低下を認めた。これは AIDR-3D の強度がより高くなることで回路ノイズの影響が小さくなり、高周波数領域で画像のざらつきが抑えられた。

3.3 解像力特性

図6は装置(a)と(b)の0.6 cycles/mmのときのMTF値を比較した。同じ線量であるCTDIvolのときは、MTFはほぼ同じ値であった。また、FBPからAIDR-3Dへフィルタ強度を高くすることで徐々に分解能は低下した。

図7は解像度チャートのプロファイルを示した。装置(a)と(b)でのスリット像プロファイル(SliceNo.13)において、横軸は距離、縦軸は相対ピクセル値を示した。FBPとAIDR-3Dの解像度の比較では、プロファイル形状が異なり、フィルタのStrongではスリット像の振幅がやや小さくなった。

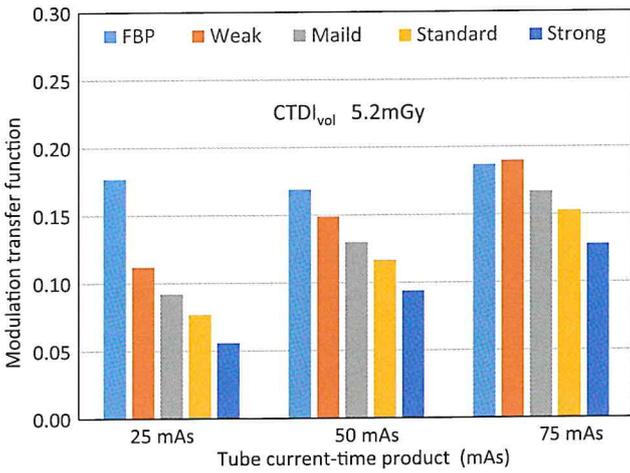
【考察】

高速回転するCTの画像の品質管理を行うために、導入から2年のAquilion Primeと5年のAquilion ONEの2台の装置性能の比較を行った。現状におけるCT装置は、線質(HVL)が異なるものの、基本性能は大きな差を認めなかった。

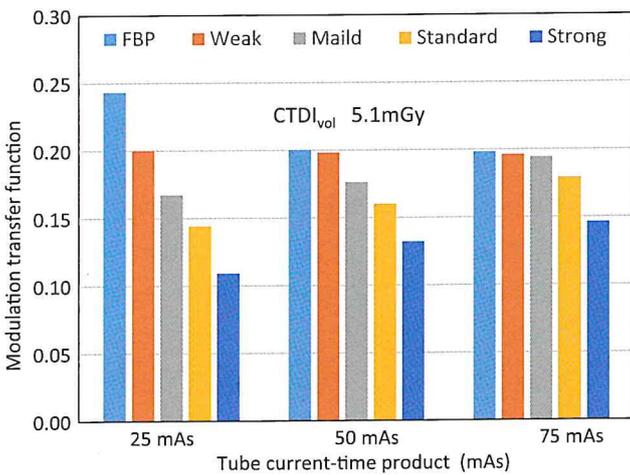
しかし、Sungら⁴⁾は再構成フィルタ強度の変化で臨床上的テクスチャ特徴量から肝臓病変に差があると指摘しており、本測定においてもAIDR-3Dのフィルタ強度差により画質の違いであるノイズや平滑さの効果の差異を認めた。

CNRはフィルタ強度を高くすることで向上した(図2)。ただし、CNRは線量に大きく依存するため、撮影条件ではなく同じCTDIvol値で比較した。図2の(b)の装置では線量増加とフィルタ強度を高くすることでCNRの向上を認めた。Rapalinoら⁵⁾は線量の増加とともにノイズは減少し、逆にCNRは線量の増加とともに大きくなる逆相関関係と報告した。図2は、撮影条件(線量)の増加とともにCNRが向上しており、この結果は他の

図6 解像力特性の装置間の比較 (MTF@5mm スライス厚さ)
(MTF of Spatial frequency @0.6 cycles/mm)

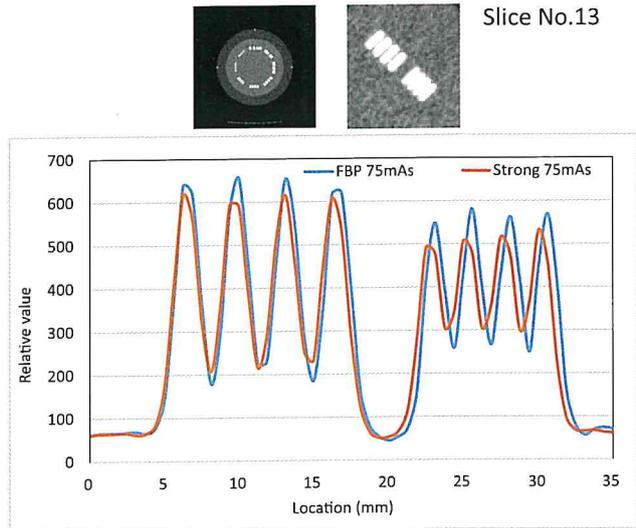


(a) Aquilion Prime

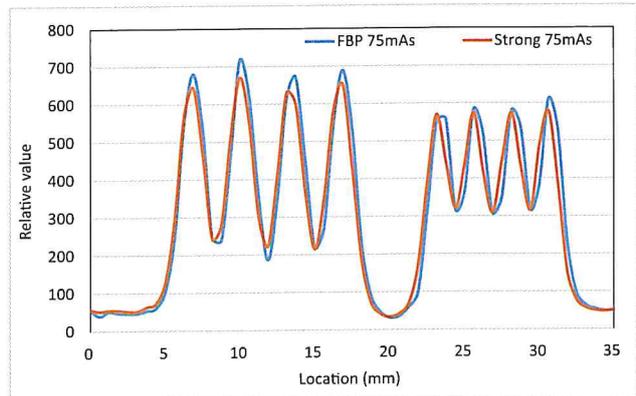


(b) Aquilion ONE

図7 解像力特性スリット像プロファイルの比較
(MTF@5mm スライス厚さ)



(a) Aquilion Prime



(b) Aquilion ONE

研究者^{6,7)}のデータとも一致した。逆に、CTDIvol 線量が同じであれば CNR はほぼ同じ傾向を示した(図3)。

均一画像の SD 値と SNR だけでノイズを評価するには限界がある。そこで、NPS を測定することでノイズの空間特性と再構成フィルタのノイズ分布の変化を同時に計測することが可能となる。NPS についてはフィルタ強度が高くなるにつれて高周波成分でノイズが低下した。さらに、低周波成分で正規化していることを考慮するとフィルタ強度により低周波成分でもノイズが減少し、滑らかになったと考えた。この結果は、肝臓などの小病変に対しては、AIDR-3D の Strong がより効果的であり、AIDR-3D を用いることでノイズを減少させて、小病変の検出向上が期待できると考えた⁴⁾(図4, 図5)。

MTF に関して CTDIvol が同じ値で比較した場合、フィルタ強度が高くなると MTF が低下した。通常、MTF は線量と再構成アルゴリズムに左右される。そのため、再構成アルゴリズムによりノイズが減少すると

同時に平滑化処理された画像となり鮮鋭度が低下したと考えた(図6)。臨床でも低コントラストの場合、フィルタ強度を高くすると鮮鋭度が低下することが指摘されている。しかし、Funama らは低コントラストの検出率を調べた結果、フィルタ強度を高くすることでノイズが抑えられ検出効率もわずかに向上するとしている⁷⁾。そのため、臨床においても MTF の低下よりも AIDR-3D の使用はノイズを低減し、病変の検出能が向上すると推察された。

Löve らは、CT4 機種において AIDR-3D を使用し線量と画質の関係を調べた結果、線量の増加とともに機種によりバラツキがあるものの NPS, CNR, SNR が改善されることを示した⁸⁾。また、FBP を基準にするとフィルタ強度が高くなるにつれて、NPS は低周波数領域で向上、CNR も向上し、これらの結果はほぼ一致した。しかし、図2の CNR の結果はフィルタ強度の変化により(a)の Prime では線量に依存しないのに対し、(b)の ONE では線量に依存した。これは

Primeには線質を変化させるフィルタ機構が備わっているため撮影条件が変化してもフィルタ強度の影響を受けなかったことが原因である。

Tabariらはフィルタ強度による肝臓の病変と病変境界部分の画像の見え方について検討した⁹⁾。肝臓の微小病変に対してはフィルタ強度を高くすることでノイズが低減され、肝臓の実質部が滑らかになることから病変検出能が向上すると指摘した。また、病変境界部分でも同様の効果が期待できるとした。つまり、肝臓のHCC (Hepatocellular carcinoma)などの微小病変を探す場合には、ザラザラした画像よりもMTFは低下してもノイズが少なくコントラストの高い画像が適している。そのため、フィルタ強度を高くするメリットがあるとしている¹⁰⁾。

線量が同じ場合2台の装置の物理評価の差は小さいものの、フィルタ強度による差は大きいことが分かった。今後、最適な撮影条件と被ばく線量の関係については更なる検討が必要である。

【まとめ】

今回、Catphanファントムを用いて2台のCT装置の画像解析の評価を行った。両装置の画質の基本性能の大きな差は認めなかった。しかし、AIDR-3Dフィルタ強度はCT画像のコントラストと粒状性に影響を与えることが理解できた。

【謝辞】

測定においてCatphan CTP700を借用したキヤノンメディカルシステムズ社に感謝申し上げます。

本論文に関する著者の利益相反なし。
本論文は倫理委員会にて審査済。

【引用文献】

- 1) 益田翔太, 杉澤浩一, 南島一也, 他: 逐次近似画像再構成法を用いた頭部CT高速撮影の低コントラスト検出能評価. 日放技 2019;75(3):254-262
- 2) 市川勝弘, 原孝則, 丹羽伸次: CT画像におけるノイズパワースペクトル算出方法の比較評価. 医用画像情報会誌 2008;25:29-34
- 3) 平野高望, 安田光慶, 鈴木航, 他: 逐次近似応用再構成法と逐次近似再構成法における物理評価と視覚評価について: フィルター補正逆投影法との比較. 日放技学誌 2018;17:237-242

- 4) Sung P., Lee J. M., Joo I., et al: Evaluation of the impact of iterative reconstruction algorithms on computed tomography texture features of the liver parenchyma using the filtration-histogram method. Korean J Radiol 2019;20(4):558-568
- 5) Rapalino O., Kamalian S., Kamalian S., et al: Cranial CT with adaptive statistical iterative reconstruction: Improve image quality with concomitant radiation dose reduction. AJNR Am J Neurodiagn 2012;33:609-15
- 6) Alikhani B., Jamali L., Raatschen H.-J., et al: Impact of CT parameters on the physical quantities related to image quality for two MDCT scanners using the ACR accreditation phantom: A phantom study. radiography 2017;23:202-210
- 7) Funama Y., Takahashi H., Goto T., et al: Improving low-contrast detectability and noise texture pattern for computed tomography using iterative reconstruction accelerated with machine learning method: A phantom study. Acad Radiol 2020;27(7):929-936
- 8) Löve A., Olsson M-L, Siemund R, et al: Six iterative reconstruction algorithms in brain CT: a phantom study on image quality at different radiation dose levels. BJR 2013;86:2-11
- 9) Tabari A., Singh R., Khera R. D., et al: Can fully iterative reconstruction technique enable routine abdominal CT at less than 1 mSv?. European Journal of Radiology 2019;6:225-230
- 10) Sung P., Lee J. M., Joo I., et al, Evaluation of the impact of iterative reconstruction algorithms on computed tomography texture features of the liver parenchyma using the filtration histogram method. Korean J Radiol 2019;20(4):558-568

褥瘡発生と薬物投与との関連性についての検討

和泉市立総合医療センター 薬剤部

濱崎淳哉, 裏山悠哉, 向井淳治, 奥田広志

【要旨】

近年、褥瘡発生の要因の1つとして、薬剤誘発性褥瘡が報告されており、褥瘡発生に薬物投与と関連性があるか検討するため、当院で褥瘡の報告があった患者についてこれらの薬剤の使用状況について調査を行った。2020年4月から2021年3月の褥瘡発生患者をリストアップし、入院前に褥瘡を発症している患者(持ち込み)と院内で発症した患者(院内発生)で分類した。持ち込みの患者は持参薬、院内発生の患者は入院中の処方薬から催眠・鎮静薬や抗不安薬、精神神経用剤を被疑薬として抽出し、褥瘡回診患者の被疑薬の使用割合と使用薬剤数を集計した。被疑薬を使用している割合は院内発生患者と比べ持ち込み患者で多く、全使用薬剤数では院内発生患者と持ち込み患者で差はみられなかった。6剤以上使用していた患者が半数近く存在したことから、被疑薬だけでなくポリファーマシーによっても発生している可能性も示唆された。今後、褥瘡の治療や発生予防に関して身体機能に影響を及ぼす可能性がある薬剤や使用薬剤数の確認を行う必要があると考える。

【キーワード】

薬剤誘発性褥瘡, 過鎮静, ポリファーマシー

【はじめに】

近年、催眠・鎮静薬や抗不安薬、精神神経用剤などの使用により、過鎮静や無動が生じ日常生活動作が低下し、発症する褥瘡として「薬剤誘発性褥瘡」という概念が提唱されている¹⁾。薬剤誘発性褥瘡の特徴として、①原因薬物の投与前は自力で歩くことができる。②原因薬物の投与後、患者の運動機能が急激に低下している。③予期せぬ障害のため、在宅介護や家族からのケアを受けていないことが多く、褥瘡の発見が遅れてしまい、深部褥瘡が発生することがある。④原因薬物の中止で活動性が改善し、褥瘡が回復する点が挙げられる²⁾。

林らは、認知症を患い、抗精神病薬や抗てんかん薬、ベンゾジアゼピン系薬を服用していた患者で、被疑薬を中止することで褥瘡が改善したと報告している²⁾。しかし、褥瘡の発生と内服薬との関連性について検討されている研究が少ないのが現状である。直接的に、または間接的に褥瘡の発生に関与している可能性のある薬剤が存在しているのか、また実際に薬剤誘発性褥瘡として報告されている薬剤と同じような薬効を持つ薬剤が、褥瘡発生にどのような影響を及ぼしているのか解明されていない。

今回、我々は当院入院中に褥瘡の報告があった患者について、薬剤の使用状況について調査を行ったので報告する。

【対象と方法】

1. 対象

2020年4月～2021年3月に、当院に入院した患者で褥瘡の報告を受けた119名を対象とした。内訳は、入院前より褥瘡を発症していた患者(持ち込み)が68名、入院中に褥瘡を発症した患者(院内発生患者)が51名であった。

2. 薬剤剤数と薬効分類ごとの評価

持ち込み患者は持参した内服薬、院内発生患者は発生時点で処方されていた内服薬を調査した。内服薬数を5剤以下、6剤以上10剤以下、11剤以上の3つに分類し、各対象内でその割合を計算し、各対象でその薬効分類の内服数を調査した。持ち込み患者の持参薬の内容が不明の患者4名は検討からは除外した。また薬効分類ごとの服用していた割合を調査した。

3. 被疑薬の設定

高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015³⁾の「特に慎重な投与を要する薬剤のリスト」で過鎮静が主な副作用として記載されている催眠・鎮静薬や抗不安薬、精神神経用剤を被疑薬として設定し、被疑薬の

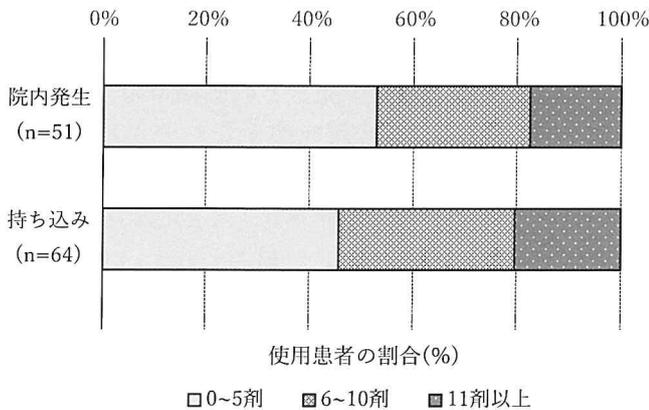
服用の有無を各対象で算出した。

【結果】

1. 褥瘡発生患者の使用薬剤数

持ち込み患者 64 名中 5 剤以下が 29 名 (45%)、6～10 剤が 22 名 (34%)、11 剤以上が 13 名 (20%)、院内発生患者でそれぞれ 27 名 (53%)、15 名 (29%)、9 名 (18%) で、いずれも 5 剤以下の占める割合が多く、双方間での差は認めなかった (図 1)。

図 1 服用薬剤数



2. 薬効分類ごとの評価

持ち込み患者、院内発生患者ともに消化器官用薬がそれぞれ、52 人、34 人と最も多く、続いて中枢神経系用薬がそれぞれ 38 人、27 人、循環器用薬がそれぞれ 34 人、25 人と続き、上位内服薬で、持ち込み患者と院内発生患者での差異は認めなかった (表 1)。

表 1 薬効分類ごとの使用患者数

薬効分類	持ち込み (n=64)	院内発生 (n=51)
消化器官用薬	52	34
中枢神経用薬	38	27
循環器用薬	34	25
血液・体液用薬	23	10

3. 被疑薬服用患者数

持ち込み患者 64 名中、被疑薬服用が 26 例、服用なしが 38 例、院内発生患者でそれぞれ 15 例、36 例と持ち込み患者で被疑薬の服用している割合が多く認めた (図 2)。

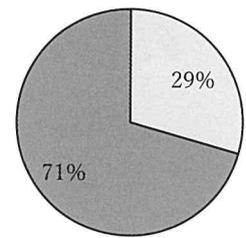
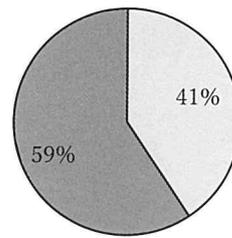
【考察】

今回、当院での褥瘡発生患者の内服薬の服用状況について調査を行い、褥瘡の発生と内服薬に相関がないか検討を行った結果、院内発生患者と持ち込み

図 2 被疑薬服用

持ち込み (n=64)

院内発生 (n=51)



□被疑薬服用あり ■服用なし

患者で服用薬剤数の差はなかったが、服用している薬剤の種類に違いがみられた。

持ち込み患者の持参薬と院内発生患者の処方薬でそれぞれ異なった特徴は見られず、6 剤以上服用している患者が半数近く存在し、中枢神経用薬、循環器用薬、消化器官用薬を服用していた割合が多かった。このことから慢性疾患に対して服用されていた患者が多い傾向にあり、ポリファーマシーによる影響が考えられた。ポリファーマシーの状況下では、薬物間相互作用により、ふらつきや傾眠などの有害事象のリスクが高まるため、今後褥瘡発生患者の内服薬について、副作用の発現の有無や相互作用の確認などの評価が必要になってくると考えられる。

被疑薬の使用割合については、持ち込み患者では、被疑薬の使用割合が院内発生患者よりも多く認めた。このことから、持ち込み患者の褥瘡発生には過鎮静のリスクがある薬剤が影響している可能性が考えられた。今回の検討では、持ち込み患者と院内発生患者を比較したものであるため、同じような患者背景で褥瘡発生している患者と褥瘡が発生していない患者の内服薬の比較等、新たな検討が必要であると考えられる。

今回の検討では褥瘡の発生と内服薬との明確な関連性は確認できなかったが、褥瘡の発生と内服薬との関連性について継続して検討を行うために、身体機能に影響を及ぼす可能性がある薬剤や使用薬剤数の確認を行う必要があると考える。特に、持ち込みの患者は外来で処方された薬剤を継続して服用している状態で褥瘡が発生しており、褥瘡発生の原因が薬剤にある可能性に気付くことが困難であることから、持参薬の確認を行い、褥瘡発生時の服薬状況を薬剤師が把握する必要がある。褥瘡の治療における薬剤師の役割は、外用薬の指導に限らず、褥瘡発生の要因を把握した上で、褥瘡発生に関わっている可能性のある薬剤の減量・中止の提案を行うことで、服薬アドヒアランスの向上や薬物相互作用による薬物有

害事象の予防だけでなく、褥瘡の予防・治療に貢献できると考える。

本研究は施設における倫理審査を受け、承認されています。(承認番号：21-J14-1)

【利益相反】

利益相反はありません。

【文献】

- 1) 溝神文博, 磯貝善蔵: 薬剤誘発性褥瘡の全国調査～薬物投与が褥瘡発生に与える影響に関する意識調査～. 褥瘡会誌, 22 (4) : 385-390, 2020.
- 2) Yuichi Hayashi, Hideaki Shibata, Takuya Kudo, et al : Drug-induced Pressure Ulcers in a Middle-aged Patient with Early-stage Parkinson's Disease. Intern Med 57 : 1483-1486, 2018
- 3) 日本老年医学会編: 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015, 22-38, メジカルビュー社, 東京, 2015

2型糖尿病患者の罹患期間が筋肉に与える影響

林孝明¹⁾, 東慎佑¹⁾, 福井航平¹⁾,

小川誠人²⁾, 田中陽一²⁾, 大野恭裕²⁾

1) 和泉市立総合医療センター リハビリテーション科

2) 和泉市立総合医療センター 内分泌・糖尿病内科

【要旨】

糖尿病の罹患期間が長くなればなるほど糖尿病性合併症が増加すると言われている。糖尿病の罹患期間の違いが筋肉、認知機能、身体機能に及ぼす影響について検討した。当院に2型糖尿病の治療目的で入院した患者を対象とし、上肢・下肢筋力、体成分分析、Short Physical Performance Battery (SPPB)、身体活動量を測定した。糖尿病の罹患期間6年未満群と6年以上群で筋力を筋量で除した値：筋力量比 (Muscle quality: 以下MQ) において有意な差を認め (p < 0.05)。また、MQと立ち座り動作速度に有意な相関関係 (r = -0.408) を認めた。糖尿病性合併症の一要因としてMQの低下が生じる可能性が示され、評価方法として立ち座り動作速度が挙げられた。糖尿病の罹患期間やMQに応じた運動療法の指導が必要であると考え。

キーワード：2型糖尿病, Muscle quality, 立ち座り動作速度, 運動療法

【はじめに】

日本糖尿病学会の糖尿病診療ガイドライン2019において、2型糖尿病患者に対する有酸素運動とレジスタンス運動は、ともに単独で血糖コントロールに有効であり、併用によりさらに効果が高まるとされている¹⁻⁴⁾。

一方で、糖尿病患者の下肢筋力は健常者と比べて早期に10～20%低下するとされており⁵⁾、2型糖尿病患者において、筋肉量は上肢・下肢ともに非糖尿病患者と比較して絶対量の減少はみられないのに対して、筋力の低下が著しいとの報告もある⁶⁾。

近年、筋力と筋量との関係を示す指標として筋肉

の質 (Muscle Quality: 以下MQ) が着目されており、2型糖尿病患者におけるMQの低下の原因として、罹患期間が6年以上であることやHbA1cが8%以上であることが関連していると報告されている⁶⁾。

当院において、2019年8月より糖尿病治療目的で入院された2型糖尿病患者に対して、有酸素運動とレジスタンス運動を中心とした運動療法を実施している。また、評価として行った下肢筋力測定では、糖尿病の罹患期間が長い患者においてより大きな筋力低下がみられる傾向となっていた。

これまでに2型糖尿病患者の罹患期間やHbA1cの値に応じた運動療法は明確化されておらず、どの時期にどの運動療法を行うかは明らかではない。本研究の目的は、糖尿病の罹患期間の違いが筋肉、認知機能、身体機能に及ぼす影響について検討することである。

【対象】

対象は2020年9月1日から2021年7月31日までに2型糖尿病の治療目的で当院内分泌・糖尿病内科に入院した患者のうち、下記の除外基準に該当しなかった34例とした。除外基準はADLが自立していない、重度の骨・関節疾患の既往がある、脳血管疾患障害の既往がある、ペースメーカーなどの体内植え込み型装置が入っていることとした。

【方法】

診療録より性別、年齢、身長、糖尿病罹患年数、HbA1c、細小血管障害 (網膜症、腎症、神経障害) の有無を抽出し、体成分分析、身体機能、認知機能、身体活動量の4項目を測定した。

体成分分析は生体電気インピーダンス方式の体成

分分析装置 (InBODY770, InBODY 社) を用い、体成分分析結果にて得られたデータより、体重、BMI、体脂肪率、四肢の筋量を抽出した。

身体機能は等尺性膝伸展筋力、握力、SPPB (Short Physical Performance Battery: 以下 SPPB) の測定を行った。等尺性膝伸展筋力の測定には、ハンドヘルドダイナモメーター (μ Tas F-1, アニマ社) を用いた。被験者は検査台に端坐位となり、大腿部が水平となるよう大腿後面にバスタオルを敷き高さの調整を行った後、センサーアタッチメントを測定肢の下腿遠位部 (内果上方) に設置した。膝関節 90° 屈曲位となるように固定ベルトの長さを調節し、下腿後方の検査台支柱に固定した (図 1)。

図 1 測定姿勢



測定に際しては、両腕組みかつ体幹垂直を指示し、センサーアタッチメントがずれないように検者が固定した上で、約 3 秒間、なるべく強く膝を伸展するよう教示した。左右それぞれ 2 回ずつ測定し、最大値を左右の等尺性膝伸展筋力とした。握力は握力計 (グリップ D TKK5401, 竹井機器社) を用いた。直立姿勢で握力計を握り、示指の PIP 関節が 90 度になるように調整した。腕を自然に下げた状態で左右それぞれ 2 回ずつ測定し、最大値を左右の握力とした。SPPB は⁹⁾、立位バランス、歩行、立ち座り動作の 3 課題から成るパフォーマンステストである。各課題の達成度を 0～4 点で採点し、合計点を指標とした (12 点満点)。SPPB の中から歩行速度、立ち座り動作速度、合計点を抽出した。

認知機能は MMSE (Mini-Mental State Examination: 以下 MMSE) を用いて調査を行った。MMSE は時間の見当識、場所の見当識、3 単語の即時再生

と遅延再生、計算、物品呼称、文章復唱、3 段階の口頭指示、書字指示、文章書字、図形模写の計 11 項目から構成される 30 点満点の認知機能検査であり、合計点を抽出した。

身体活動量は国際標準化身体活動質問票 (International Physical Activity Questionnaire: 以下 IPAQ) Long 版を用いて調査を行った。IPAQ は、1 週間における高強度および中等度の身体活動を行う日数および時間を質問するものである。工作中、移動中、家庭内、レジャータイムなどの生活場面別に質問し、平均的な 1 週間の身体活動量を抽出した。

本研究において、上肢 MQ は左右の握力を左右の上肢筋量で除した値の平均値とし、下肢 MQ は左右の等尺性膝伸展筋力を左右の下肢筋量で除した値の平均値とした。

統計解析では糖尿病の罹患期間が 6 年未満群、6 年以上群の 2 群に分類した。基本属性及び各評価項目の 2 群間の比較には、Mann-Whitney の U 検定を行った。上肢 MQ と年齢、HbA1c、糖尿病罹患年数、BMI、SPPB、IPAQ の相関については Pearson の積率相関関係にて算出した。下肢 MQ と年齢、HbA1c、糖尿病罹患年数、BMI、SPPB、歩行速度、立ち座り動作速度、IPAQ の相関関係については Pearson の積率相関関係にて算出した。細小血管障害 (網膜症、腎症、神経障害) の有無を 2 群とし、下肢 MQ との 2 群間比較には、Mann-Whitney の U 検定を行った。統計解析ソフトには、EZR, version 1.55 を使用し、検定有意水準は 5% 未満とした。

本研究は、和泉市立総合医療センター倫理審査委員会の承認 (承認番号: 21-J07-1) を得て行われた。本研究は後ろ向き研究であったため、対象となった患者へは和泉市立総合医療センターのホームページ上で情報公開文書による情報公開を行った。

【結果】

対象者は、男性 24 名、女性 10 名、年齢 60.3 ± 11.4 歳、糖尿病罹患年数 8.4 ± 8.0 年、HbA1c 値 $10.0 \pm 1.8\%$ 、BMI $25.4 \pm 3.8 \text{ kg/m}^2$ 、体脂肪率 $30.5 \pm 7.8\%$ であった。細小血管障害については、腎症が 23.5%、網膜症が 14.7%、神経障害が 44.1% に合併を認めた (表 1)。

糖尿病の罹患期間が 6 年未満群と 6 年以上群の比較について表 2 に示す。基本属性及び体成分分析については両群において有意な差を認めた項目はなかった。身体機能では上肢及び、下肢 MQ いずれも罹

患年数が6年未満群で高かった(上肢MQ: $p=0.0396$, 下肢MQ: $p=0.025$). SPPB, MMSE, IPAQにおいて両群に差は認めなかった。

表1 対象者の基本属性

n=34	
年齢(歳)	60.3±11.4
性別(男/女)	24(70.6%)/10(29.4%)
糖尿病罹患年数(年)	8.4±8.0
HbA1c(%)	10.0±1.8
BMI(kg/m ²)	25.4±3.8
体脂肪率(%)	30.5±7.8
腎症(n)	8(23.5%)
網膜症(n)	5(14.7%)
神経障害(n)	15(44.1%)
平均値±標準偏差	

表2 罹患年数の差における各項目の比較

	罹患年数6年未満 (n=19)	罹患年数6年以上 (n=15)	p値
年齢(歳)	61(48.5-65.5)	65(54.0-74.0)	0.187
HbA1c(%)	10.6(9.1-11.7)	8.6(8.1-10.5)	0.0609
BMI(kg/m ²)	25.5(24.3-28.9)	24.1(21.7-25.4)	0.0768
体脂肪率(%)	31.6(28.8-35.7)	26.9(24.2-38.4)	0.567
上肢MQ(kgff/kg)	12.6(11.8-13.3)	11.6(10.2-12.0)	0.0396
下肢MQ(kgff/kg)	5.2(4.6-5.6)	4.6(3.8-4.9)	0.025
SPPB(点)	12(12-12)	12(9.5-12)	0.188
MMSE(点)	29(26.5-30)	29(27-30)	0.813
IPAQ(kcal/day)	199.7(95.0-565.7)	102.9(60.9-512.8)	0.445
中央値(四分位範囲)			

上肢MQと各項目, 下肢MQと各項目の相関分析について表3, 4に示す。上肢MQと各項目において有意な相関関係を認めた項目はなかった。下肢MQと年齢($r=-0.366$, $p=0.0333$), 糖尿病罹患年数($r=-0.412$, $p=0.0156$), 立ち座り動作速度($r=-0.408$, $p=0.0165$)で相関関係を認めた。

表3 上肢MQと各項目の相関係数

変数	相関係数	p値
年齢	-0.0465	0.794
HbA1c	0.29	0.0957
罹患年数	-0.314	0.0708
BMI	-0.142	0.424
SPPB	0.173	0.329
IPAQ	-0.116	0.513

p値はPearsonの積率相関係数に基づいて算出

表4 下肢MQと各項目の相関係数

変数	相関係数	p値
年齢	-0.366	0.0333
HbA1c	-0.0292	0.87
罹患年数	-0.412	0.0156
BMI	-0.0643	0.718
SPPB	0.307	0.077
歩行速度	-0.273	0.119
立ち座り速度	-0.408	0.0165
IPAQ	0.184	0.297

p値はPearsonの積率相関係数に基づいて算出

下肢MQと細小血管障害の合併の有無の比較について表5に示す。腎症, 網膜症, 神経障害の有無に関しては, 下肢MQと有意な差は認めなかった。

表5 下肢MQと細小血管障害の合併の有無の比較

	あり	なし	p値
腎症	4.3(3.8-4.6)	5.1(4.5-5.4)	0.152
網膜症	4.6(4.6-5.5)	4.7(4.1-5.3)	0.888
神経障害	4.6(3.9-5.3)	4.7(4.5-5.5)	0.372

中央値(四分位範囲)

【考察】

本研究では, 糖尿病の罹患期間の違いが筋肉, 認知機能, 身体機能に及ぼす影響について検討を行った。筋肉の指標として上肢MQと下肢MQを用いた。先行研究より糖尿病の罹患期間が6年以上であるとMQの低下が生じるとされており⁵⁾, 本研究においても糖尿病の罹患期間が6年以上群で上肢MQ, 下肢MQに有意な低下を認めた。下肢MQに関しては糖尿病の罹患年数と有意な相関関係を認めており, Hirataらは, 血糖値の上昇がWPP1とKLF15という2つのタンパクの量に影響を及ぼすことにより筋肉を減少させると報告している⁹⁾。糖尿病の罹患期間が長くなることで下肢の筋肉の質が低下することが示唆された。

糖尿病の罹患期間と認知機能の関係性については, Alexis M Stranahanらは高血糖による神経系細胞の機能変化が認知機能障害の発症に関わる可能性があることを報告しているが, 本研究においては糖尿病の罹患期間6年未満群と6年以上群で年齢, 認知機能に有意な差は認めなかった。これは被験者の平均年齢が60.3±11.4歳と中年層を対象としていることが影響したと考えられる。

身体機能においては、SPPBやIPAQで糖尿病の罹患期間6年未満群と6年以上群に差は認めなかったが、一方で下肢MQとSPPBの評価内における立ち座り動作速度と有意な相関関係を認めており、糖尿病の罹患期間が長くなることで下肢の筋肉の質が低下し、日常生活における立ち座りの動作に影響を及ぼす可能性が示唆された。

下肢MQと細小血管障害の合併における検討では、下肢MQと腎症、網膜症、神経障害ともに有意な差は認めておらず、細小血管障害の有無に関わらず、糖尿病性合併症の一要因として筋肉の質が低下する可能性が示唆された。

【結語】

本研究において、糖尿病の罹患期間と筋肉の評価指標であるMQが関連していると示唆された。MQは糖尿病患者において運動障害を捉える上で、重要な要因の一つであると考えられる。また、下肢MQを評価する指標として、SPPBの評価項目の一つである立ち座り動作速度が簡便かつ短時間で可能な評価であると考えられる。糖尿病に対する運動療法を行う上で、糖尿病の罹患期間やMQの低下に応じた運動療法の指導が必要であると考えられる。

利益相反について本研究に開示すべき利益相反はない。

【文献】

- 1) Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, et al: Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes a systematic review and meta-analysis, JAMA 2011;305: 1790-1799
- 2) Neil J Snowling, Will G Hopkins: Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients a meta-analysis, Diabetes Care 2006; 29: 2518-2527
- 3) Lukas Schwingshackl, Benjamin Missbach, Sofia Dias, et al: Impact of different training modalities on glycaemic control and blood lipids in patients with type 2 diabetes a systematic review and network meta-analysis, Diabetologia 2014;57: 1789-1797
- 4) Anna Chudyk, Robert J Petrella: Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 dia-

- betes: a meta-analysis, Diabetes Care 2011;34: 1228-1237
- 5) Takuo Nomura, Yukio Ikeda, Satoshi Nakao, et al: Muscle Strength is a Marker of Insulin Resistance in Patients with Type 2 Diabetes: A Pilot Study, Endocr J 2007;54 : 791-796
- 6) Seok Won Park, Bret H Goodpaster, Elsa S Strotmeyer, et al: Decreased muscle strength and quality in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study, Diabetes 2006;55:1813-1818
- 8) J M Guralnik, E M Simonsick, L Ferrucci, et al: A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. J Gerontol 1994;49:M85-94
- 9) Yu Hirata, Kazuhiro Nomura, Yoko Senga et al: Hyperglycemia induces skeletal muscle atrophy via a WWP1/KLF15 axis, JCI Insight 2019;4: e124952
- 10) Alexis M Stranahan, Thiruma V Arumugam, Roy G Cutler, et al: Diabetes impairs hippocampal function through glucocorticoid-mediated effects on new and mature neurons, Nat Neurosci 2008;11:309-317

Midazolam, Fentanyl Citrate 併用静注麻酔 下胸腔鏡検査における呼吸状態の安全性について

柳生恭子¹, 小林真晃¹, 上田隆博¹, 宮本篤志², 上西力¹, 田中秀典¹, 松下晴彦¹

1. 和泉市立総合医療センター 呼吸器内科

2. 大阪市立大学大学院医学研究科呼吸器内科学講座

著者連絡先：柳生恭子

大阪市立総合医療センター 呼吸器内科

〒534-0021 大阪市都島区都島本通 2-13-22

e-mail : yagyu604@helen.ocn.ne.jp

【要旨】

局所麻酔下胸腔鏡検査において Midazolam(MDZ)・Fentanyl Citrate(FC)併用静脈鎮静法は高く評価されている。しかし、この鎮静方法の呼吸状態に与える影響を検討した報告は少ない。局所麻酔下胸腔鏡検査を行なった患者 17 例を対象として観察研究を行なった。患者は検査前に 2 L/分の酸素投与を開始し、MDZ 2.0 mg と FC20 μ g を loading dose として投与した。検査中は SpO₂ 92% 以上を保つように酸素流量を調節した。平均 SpO₂ 97.4%, 最低 SpO₂ 93.9%, 平均経皮二酸化炭素分圧(PtcCO₂) 41.6 mmHg, 最高 PtcCO₂ 値 48.5 mmHg であった。検査前値より最低 SpO₂ 値は有意に低下し、最高 PtcCO₂ 値は上昇した。pH 7.3 を下回った症例は 2 例、PtcCO₂ 値が 50 mmHg 以上となった症例は 5 例であった。MDZ・FC 併用静脈麻酔法は、CO₂ 貯留を引き起こす事があり注意が必要である。

【索引用語】

局所麻酔下胸腔鏡検査, Midazolam, Fentanyl Citrate, 経皮血中ガス分析装置

【はじめに】

局所麻酔下胸腔鏡検査は、安全・簡便・迅速性に優れており、胸腔内の観察と病巣部の生検を確実にこなう事ができるため、従来の盲目的な経皮胸膜生検より診断率が高い¹⁾。さらに、合併症として、出血・疼痛・再膨張性肺水腫・皮下気腫・感染等が²⁾挙げられ、それに対し実際に処置を必要とする率は 2.0%, 完遂率は 94.3%³⁾と報告される。しかし、患側胸腔内圧の変動による胸部不快感、長時間の姿勢保持、内視鏡を

傾けて深部を観察する時の胸壁の圧痛や胸膜生検時の疼痛など、患者が受ける身体的精神的ストレスは計り知れない。こうした問題を受け、Kim 等⁴⁾は MDZ・FC 併用静脈麻酔法を局所麻酔下胸腔鏡検査に使用し、検査の安全性と患者の苦痛や不安の軽減を報告した。しかしながら、これ等の薬剤には呼吸器・循環器・中枢神経系等の副作用がある事が知られている⁵⁾。さらに、胸腔内に内視鏡を挿入する事による肺の虚脱と胸腔内圧の上昇が、呼吸運動障害を引き起こす可能性も考えられる。我々は、経皮血中ガス分析装置を使用し、胸腔鏡検査下の SpO₂ と PtcCO₂ を連続的に測定して呼吸状態の安全性を検討した。

【対象と方法】

1. 解析対象の有害事象の抽出方法

2018 年 4 月から 2019 年 3 月までに、当院で MDZ・FC 併用静脈麻酔下胸腔鏡検査を行なった 17 例を対象とした。検査時間は鎮静剤投与開始から Flexible Trocar(8 mm MAJ-1058 ; Olympus)を抜去し皮膚縫合が終了するまでとした。検査開始前に酸素 2 L/分を投与し、MDZ2.0 mg と FC20 μ g を loading dose として静脈注射をした。被験者は健側下側臥位とし、超音波所見等で癒着の認められない穿刺部位を選び、1%Lidocaine10 ml で局所麻酔施行後、皮膚切開を加え Flexible Trocar を挿入した。そして、EVIS LUCERA 細径胸腔 Video Scope Olympus LTF Type 260 を用いて胸腔内を観察した。鎮静目標は米国麻酔科学会鎮静・麻酔で分類される意識下鎮静 moderate; conscious sedation⁶⁾を目標に、鎮静評価は Ramsay Sedation Score SS 2-3 を維持するように MDZ を 0.5 mg ずつ追加静注した。痛みに対しては、

Wong-Baker Faces Rating Scale 3 以上に対し、FC を 10 μg ずつ追加静注した。検査中は、SpO₂ 92% 以上を保つように酸素流量を調節した。検査直前に動脈血ガス分析を行ない異常が無い事を確認した。実際の検査記録を図 1 に示す。評価項目は、心拍数・血圧・経皮血中ガス分析装置 TCM5:RADIOMETER MEDICAL ApS (Denmark) による PtcCO₂ と SpO₂ である。全症例、最高 PtcCO₂ 値測定時の予想 pH 値は、検査前に測定された動脈血 HCO₃⁻ 値を使用し $pH=6.1+\log([\text{HCO}_3^-]/0.03 \times \text{PCO}_2)$ により算出した。

MDZ・FC 併用静脈麻酔下胸腔鏡検査下での呼吸状態安全性の検討について、診療録と検査記録をもとに研究調査を行なった。検査前値と検査中 PtcCO₂ 値と SpO₂ 値、心拍と収縮期血圧の変動、PtcCO₂ 値測定時の予想 pH 値について調査した。血圧、SpO₂、PtcCO₂ の 3 項目について関連 2 群標本 t test を行ない $p<0.05$ で有意差ありとした。また、最大 PtcCO₂ 値に対し年齢、検査時間、MDZ と FC の使用量について CORREL 関数を用いて評価し、 $-0.2 \leq r \leq 0.2$ 相関なし、 $0.2 \leq r \leq 0.4$ 弱い相関、 $0.4 \leq r$ 正の相関とした。

【結果】

対象期間中に胸腔鏡検査を施行した症例は 17 例 (男 14 例, 女 3 例), 平均年齢 72.2 ± 3.4 歳 (Mean ± Standard error: SE) であった。Body Mass Index (BMI) は 21.3 ± 0.7 , 既存肺疾患は肺気腫が最も多かった。検査前の平均収縮期/拡張期血圧値は $163 \pm 5.0/81.7 \pm 3.7$ mmHg, SpO₂ は $97.0 \pm 0.5\%$, PtcCO₂ は 38.8 ± 1.4 mmHg, 脈拍は 83.5 ± 3.7 /分であった (表 1)。検査中の収縮期血圧最大変動数は 40.0 ± 5.2 mmHg, 心拍最大変動数は 37.6 ± 4.3 /分であった (表 2)。最低収縮期血圧は前値と比べ有意に低下したが (図 2), 急速輸液が必要な症例は無かった。

検査中の平均 SpO₂ 値 $97.4 \pm 4.0\%$ であったが、最低値 SpO₂ 値 $93.9 \pm 0.7\%$ は検査前より有意に低下し (図 2), 3.5% の低下率を示した。SpO₂ 値低下により追加酸素吸入を行なった 1 例は、併存症として陳旧性結核性胸膜炎をもつ 81 歳の男性であった。この患者は、検査開始 12 分後に SpO₂ 85% を測定し、酸素流量 1 L/分を追加している。

検査中の平均 PtcCO₂ 値は 41.6 ± 1.6 mmHg であったが、最大 PtcCO₂ 値は 48.5 ± 2.0 mmHg であった。最大 PtcCO₂ 値の時の予想平均 pH 値は 7.345 ± 0.009 であった (表 2)。最大 PtcCO₂ 値が 50 mmHg を超えていた症例は 5 例, その内の 3 例は 60 mmHg

図 1 Recording of the SpO₂ and PtcCO₂ of the TCM5® sensor during thoracoscopic procedure

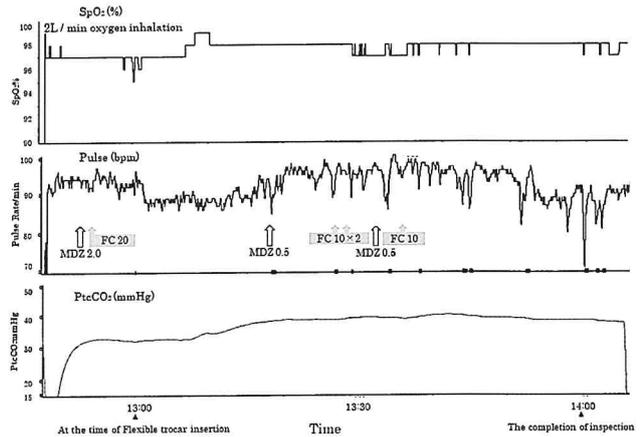


表 1 Characteristics of patients

All patients: Men / Female	17: 14 / 3
Age ± SE (Range)	72.2 ± 3.4 years (27-89)
Body Mass Index ± SE (Range)	21.3 ± 0.7 (17.1-25.1)
Underlying pulmonary disease	
Pulmonary emphysema	4
Old tuberculosis	2
chronic empyema	1
Hepatic cirrhosis	1
Renal failure	1
None	8
Vitals before examination	
Systolic blood pressure ± SE (mmHg)	163.2 ± 5.0
Diastolic blood pressure ± SE (mmHg)	81.7 ± 3.7
SpO ₂ ± SE (%)	97.0 ± 0.5
PtcCO ₂ ± SE (mmHg)	38.8 ± 1.4
Pulse rate ± SE /min	83.5 ± 3.7

Data are presented as the mean ± standard error.

表 2 Analyzing data during Medical thoracoscopy under sedation using Midazolam and Fentanyl Citrate

Maximum variation of Systolic BP ± SE mmHg	40.0 ± 5.2
Maximum variation of heart rate ± SE /min	37.6 ± 4.3
SpO ₂ ± SE %	97.4 ± 4.0
Minimum SpO ₂ ± SE %	93.9 ± 0.7
PtcCO ₂ ± SE mmHg	41.6 ± 1.6
Maximum PtcCO ₂ ± SE mmHg	48.5 ± 2.0
An expected pH ± SE at Maximum PtcCO ₂	7.345 ± 0.009
Use of Midazolam ± SE mg	3.1 ± 0.7
Use of Fentanyl Citrate ± SE μg	87.0 ± 13.2
Duration min ± SE	71.1 ± 3.3

Data are presented as the mean ± standard error.

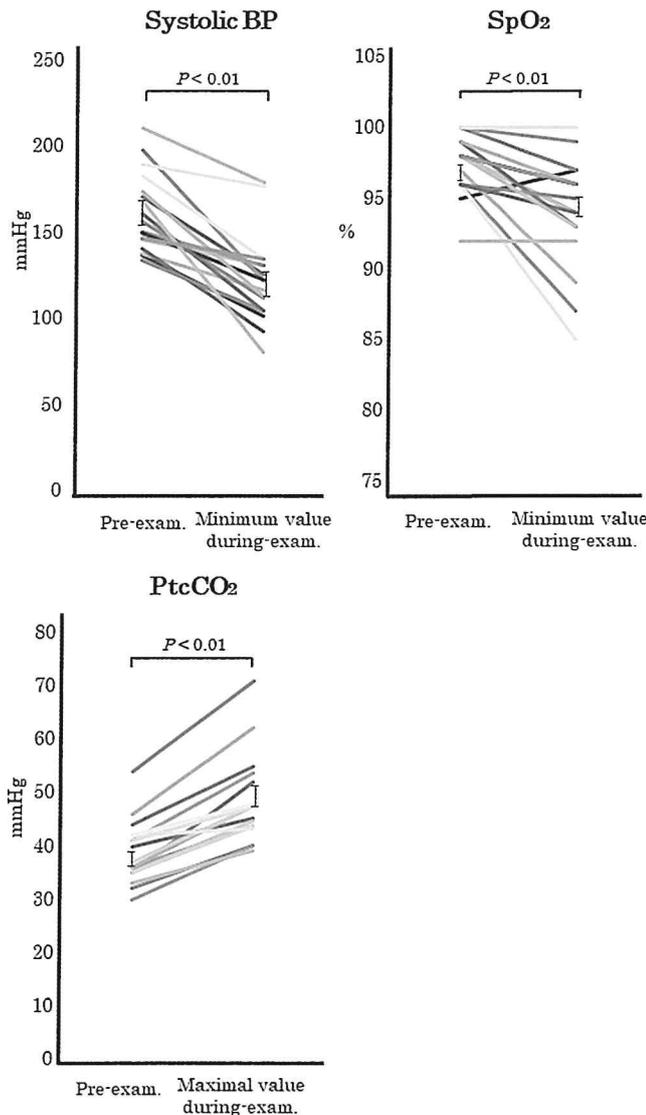
Systolic Blood Pressure: Systolic BP

までの一時的な上昇であり経過観察とし、残りの 2 例は PtcCO₂ 値が 60 mmHg 以上となったため検査の終了を早めた。この 2 症例は共に 80 歳代の男性で、それぞれに陳旧性結核性胸膜炎と慢性膿胸を既存症にもち、前者は追加酸素吸入を要した患者と同一である。また、各々の最大 PtcCO₂ 時の予想 pH 値は 7.285 と 7.270 検査時間は 73 分と 77 分, MDZ 使用量は共に

2.5 mg, FC 使用量は $70 \mu\text{g}$ と $50 \mu\text{g}$ であった。平均最大 PtcCO₂ 値は検査前より有意に上昇し (図 2), 25.3% の上昇率を示した。検査終了後に Flumazenil の投与を必要とした症例は無く, CO₂ 貯留が遷延し呼吸管理を要した例も無かった。

胸腔鏡検査を受けた 17 例の平均検査時間は 71.1 ± 3.3 分, MDZ 使用量は 3.1 ± 0.7 mg, FC 使用量は $87.0 \pm 13.2 \mu\text{g}$ であった (表 2)。最大 PtcCO₂ 値 48.5 mmHg に対する年齢・検査時間・MDZ 使用量・FC 使用量の相関関係について解析したところ, それぞれの相関係数は, $-0.01, 0.21, 0.13, 0.17$ であり, 所要時間にもみ相関関係がみられた。

図2 Comparison Data before and during examination-Miss



【考察】

2007年に video system を導入した細径胸腔ファイバースコープが国内販売されてから, 局所麻酔下胸腔

鏡検査は呼吸器専門施設間で急激に普及するようになった。本検査方法は, 安全かつ簡易, 低費用, 高い完遂率と診断率の高さが特色である⁴⁾。しかし, 患者側の評価は必ずしも高いわけではない。近年は患者に我慢を強いる事の無い Stress free な検査環境や処置が求められるようになってきており, 軟性気管支鏡施行時には, BTS ガイドライン⁶⁾や American College of Chest Physicians の consensus statement⁷⁾に従い, 禁忌がない限り経静脈的に鎮静剤を併用する事が推奨されている。それに倣い, 局所麻酔下胸腔鏡検査においても, 経静脈的に鎮静薬を使用する施設が増えてきている。石井⁸⁾等によると, 術中の MDZ の使用により疼痛 Score Numerical Rating Scale は非使用時の 3.0 以上から 1.0 前後に低下し, 患者の満足度は有意上昇したと報告されている。我々の研究では, 検査中は Ramsay Sedation Score SS 2~3 を維持するように MDZ で調節しており, 興奮や不安を訴える患者はいなかった。超短時間型 Benzodiazepine 系睡眠薬である MDZ の抗不安・一過性前健忘作用⁹⁾が, 患者の Stress 緩和に有効に作用したものと考えられる。

本研究において検査中の平均 SpO₂ 値は 97.4% であり, PtcCO₂ 値は 41.6 mmHg であったが, 追加酸素吸入例が 1 例, PtcCO₂ 値が 60 mmHg を超えた症例は 2 例あった事は看過できない。検査中の PtcCO₂ の変動をみると図 1 に示すように, 全症例を通し PtcCO₂ 値は SpO₂ 値如何に関わらず検査中頃から後半に向け緩徐に上昇してゆく傾向があった。血清濃度依存性に呼吸抑制を有する MDZ の血中半減期は, 1.5~3 時間¹⁰⁾とされている。本研究において, 最大 PtcCO₂ 値が検査時間に相関性があった事は, 検査後半に MDZ の血中濃度が上昇した結果と考えられる。また, PtcCO₂ 値が 60 mmHg 以上となった患者は, ともに 80 歳台であった。高齢者群の半減期は非高齢者群の約 2 倍まで延長するといわれており⁹⁾, 年齢を考慮し半減期よりも短い間隔で追加投与する時は, 慎重に検査を進める必要がある。

FC は脳・脊髄や末梢神経に分布するオピオイド受容体と結合する事により, 強力な鎮痛・鎮咳作用を発現させる¹¹⁾。内視鏡検査全般において, 咳反射は安全な操作と観察を阻む悩ましい現象である。強力な鎮痛効果は勿論の事, 鎮咳作用も併せ持つ FC は, 術者にとって安定した検査環境を可能にするだけで無く MDZ の使用量を減量させる事ができる。

今回の論文には以下の制限がある。①症例数が少なく厳密性に欠けるため, さらなる症例数を増やし検討

を加える必要がある。②鎮静薬使用群と非使用群との比較検討で無いため、鎮静剤静脈下での効果が明確ではない。

【結語】

MDZ・FC併用局所麻酔下胸腔鏡検査において、高齢患者や検査時間が長引く場合などは、血中CO₂が蓄積する可能性を考慮してPtcCO₂60 mmHgを目安に鎮静剤の追加中止や、検査の終了を早めたりするなどの対応が必要である。

本文に関連する開示すべき利益相反関係にある企業はない。

【謝辞】

和泉市立総合医療センター臨床工学科の皆様には、経皮血液ガス分析装置の管理とデータ解析についてご協力頂きこの場を借りて深く感謝いたします。

本論文の要旨は、第59回日本呼吸器学会学術講演会にて発表した。

本研究は、和泉市立総合医療センターの倫理審査委員会の承認のもと実施した。(承認番号18-jo7)

【引用文献】

- 1) Blanc FX, Atassi K, Bignon J, et al. Diagnostic value of medical thoracoscopy in pleural disease: A 6-year retrospective study. *Chest*. 2002;121:1677-1683.
- 2) Uedima H. Indication and technique of medical thoracoscopy under local anesthesia. *J Jpn Soc Respir Endoscopy*. 2004;26:336-666
- 3) Kaburagi T, Uchium K, Hashimoto I, et al. Safety of Thoracoscopy Under Local Anesthesia. *J Jpn Soc Respir Endoscopy*. 2006;28:582-584.
- 4) Kim SJ, Choi SM, Lee J, et al. Medical thoracoscopy in pleural disease: experience from a one-center study. *Tuberc Respir Dis*. 2017;80:194-120.
- 5) 公益社団法人日本麻酔科学会. 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版 II 鎮痛薬・拮抗薬. 2018;3:51-61.
- 6) British Thoracic Society. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax*. 2001;56: i1-i21.
- 7) Society of Anesthesiologists. Practice guidelines

for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. An updated report by the American Society of Anesthesiologists task force on sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2002;96:1004-1017.

- 8) Ishii S, Suzuki M, Katsuno T, et al. Midazolam Sedation During Thoracoscopy Under Local Anesthesia. *J Jpn Soc Respir Endoscopy*. 2018; 40: 536-541.
- 9) 澄川耕二, 稲垣喜三, 吉矢生人, 他. ミダゾラムの血清濃度と薬理効果. *日本臨床麻酔学会誌* 1999; 10:1342-1350.
- 10) Gamble JAS, Kawar P, Dundee JW, et al. Evaluation of midazolam as an intravenous induction agent. *Anaesthesia*. 1981;36:868-873.
- 11) Chan KS, Sham MM, Tse DM, et al. Palliative medicine in malignant respiratory diseases. In: Doyle D, Hanks GW, Cherny N, Calman KC, editors. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 3rd ed. New York: Oxford University Press. 2004;587-618.

Diagnostic Usefulness of The loop-mediated Isothermal Amplification Method Specific for *Aspergillus fumigatus*

Kyoko Yagyu, Haruhiko Matsushita

^aDepartment of Respiratory Medicine, Izumi City General Hospital, 4-5-1
Wake-Cho, Izumi city, Osaka 594-0073, Japan

Corresponding author:

Kyoko Yagyu, Department of Respiratory Medicine, Izumi City General Hospital, 4-5-1
Wake-Cho, Izumi city, Osaka 594-0073, Japan

E-mail: yagyu604@ helen.ocn.ne.jp FAX: +81 725 43 3350 Tel: +81 725 41 1331

Author contributions:

Haruhiko Matsushita conceived the study idea. Kyoko Yagyu designed the study, drafted the manuscript, and revised it.

Abstract

Introduction: The definitive diagnosis of pulmonary aspergillosis is based on the confirmation of the presence of the pathogen in respiratory specimens. However, it is difficult to make accurate diagnosis due to low detection rate of the culture test. Recently, the loop-mediated isothermal amplification method specific to *Aspergillus fumigatus* (Asp-Loop-mediated isothermal amplification [LAMP]) was developed by Eiken Chemical Co. Ltd, Tokyo, Japan. Here we investigated the clinical utility of Asp-LAMP.

Methods: Thirty-three consecutive patients who received diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis based on clinical symptoms and radiological findings in Izumi City General Hospital between August 2018 and May 2020 were included retrospectively. Their average age was 69.7 ± 1.9 years, and there were 16 women and 17 men. In each patient, the results of Asp-LAMP method were compared with those of the culture test using bronchoscopic samples of clinically diagnosed aspergillosis.

Results: Nineteen of the 33 patients revealed growth of *Aspergillus* spp. in the culture test, positive on Asp-LAMP, or both. Specifically, *Aspergillus* spp. were isolated from 12 patients, while 14 patients were positive for Asp-LAMP. The bacteri-

ologically identified species included *A. fumigatus* (n=6), *A. terreus* (n=1), *A. flavus* (n=1), and *A. niger* (n=4). All of the patients from whom *A. niger* was isolated were negative on Asp-LAMP. Seven patients showed positive-Asp-LAMP despite no detection of *Aspergillus* spp. in culture test.

Conclusion: In clinical setting, it is difficult to confirm the presence of *Aspergillus* spp. in patients with possible pulmonary aspergillosis. Because of the simplicity, rapidity, and high sensitivity of the Asp-LAMP method, we can substitute it for microbiological examinations.

Keywords: Chronic pulmonary aspergillosis; *Aspergillus fumigatus*; Loop-mediated isothermal amplification method; Bronchoscopic specimen

Introduction

Pulmonary aspergillosis shows a variety of imaging findings depending on the immune status of the host. Chronic pulmonary aspergillosis complicates the existing lung diseases, with high morbidity and mortality¹⁾. A definitive diagnosis is necessary to identify *Aspergillus* spp. from the responsible lesion by mycological or histopathological methods²⁾. However, it is difficult to make a diagnosis of aspergillosis because *Aspergillus* spp. show low a detection rate in the culture examination³⁾. Apart

from the culture, there are other possible methods that can increase the detection rate of *Aspergillus*, including ELISA detection of galactomannan⁴⁾ and *Aspergillus fumigatus* PCR⁵⁾ in bronchoalveolar lavage fluid. However, there are some problems with these methods, such as unclear cutoff values, lack of standardization, and difficulty to differentiate between colonization and infection due to high sensitivity.

Herein, we present a new effective and reliable method to make the diagnosis of aspergillosis. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) is a widely used method of nucleic acid amplification, with rapid and easy characteristics⁶⁾. Recently, LAMP for *A. fumigatus* has been developed by Eiken Chemical Co. Ltd., Tokyo, Japan as *Aspergillus fumigatus* Detection Kit. In this study, we aimed to investigate the utility of this new detection method for *A. fumigatus* in bronchoscopic specimens.

Material and methods

Study design

For this study, we included all consecutive patients with pulmonary aspergillosis who had undergone fiberoptic bronchoscopy with endobronchial washing, bronchoalveolar lavage (BAL), and transbronchial sucking of the sputum at Izumi City General Hospital. We revised the Bulpa criteria⁷⁾ by adding refractory asthma, bronchiectasis, interstitial pneumonia, lung cancer, nontuberculous mycobacterial infection, hypersensitivity pneumonia, and destroyed lung due to infection to the host factors. In accordance with the revised modified Bulpa criteria⁷⁾, patients fulfilling the three criteria of host factor, compatible symptoms, and radiological finding were classified as "probable" fungal disease. In this study, we investigated the concordance of Asp-LAMP using bronchoscopy specimens for patients with confirmed presence of *Aspergillus* spp. with the culture test.

LAMP assay (Loopamp.eiken.co.jp/e/lamp/index.html)

For the LAMP procedure, firstly the nucleic acid extraction and purification from samples are

performed. In this study, we employed the Procedure for Loopamp Ultra Rapid Extraction (PURE) DNA Extraction kit (Eiken Chemical Co., Ltd, Tokyo, Japan). This reagent kit is commercially available to isolate the DNA from clinical samples easily, referring to the Instructions for Use of Loopamp™ PURE DNA Extraction Kit⁸⁾. Subsequently, the amplification of target DNA can be purified by Loopamp *Aspergillus fumigatus* Detection Kit for LAMP procedure (Asp-LAMP), which has not yet been commercial available. According to the manual of this kit, it allows qualitative detection of *A. fumigatus*, with no cross-reactivity for *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, and *Penicillium citrinum*; however, there is cross-reactivity with closely related species, such as *A. lentulus*, *A. udagawae*, and *A. viridinutans*. Minimum detectable sensitivity of LAMP assay for the internal transcribed spacer gene (ITS) is 10 copies/ μ L. The sensitivity of Asp-LAMP is higher for mycelium than for conidiospore using fungus liquid prepared from *A. fumigatus* culture samples.

The measurement process was performed for about 2 hours. Specifically, 30 μ L of the extracted DNA from the bronchoscopic sample as well as negative and positive controls for *Aspergillus* were directly added to the LAMP reaction tube; the LAMP reaction tube contained dried LAMP reaction mix that included primers, deoxynucleotide triphosphates, buffer, and Bst DNA polymerase. The primers were designed for the ITS gene *A. fumigatus*, but the details are kept as an industrial secret. The detection was performed by Loopamp Realtime Turbidimeter Loopamp EXIA (Eiken Chemical Co., Ltd, Tokyo, Japan) and visual observation with a naked eye from turbidity under natural light. LAMP reactions were carried out at 67° C for 40 min. The result of the test was positive when turbidity of the sample increased in a similar curve as the positive control for *Aspergillus*.

Positive control DNA

For sensitivity assay, positive control DNA included in the kit was transcribed from DNA plasmid

containing the target sequence of the ITS gene from *A. fumigatus*.

Clinical samples

This study was conducted on patients who received the diagnosis of pulmonary aspergillosis based on clinical symptoms and radiological findings in our hospital during the period from August 2018 to May 2020. The average age of the patients was 69.7 ± 1.9 (49–89) years, and there were 16 women and 17 men. These patients were retrospectively enrolled in accordance with the following inclusion criteria: (1) Host factors including steroid therapy, pulmonary dysfunction (GOLD III or IV), pulmonary comorbidity ; (2) Radiographic CT findings consisting of nonspecific infiltrates and patchiness, multiple nodules distributed along the airway, well-shaped nodule(s), with or without halo sign, wedge-shaped consolidation, mass consolidation, air-crescent sign, or cavitation; (3) clinical symptoms, such as cough, dyspnea, hemoptysis, or fever refractory to antibiotic therapy⁷⁾. The total of 33 patients underwent bronchoscopy for microbial identification. Asp-LAMP was examined with these bronchoscopic samples. Additionally, Aspergillus precipitating antibody (APAb) and Aspergillus galactomannan antigen (GM) were analyzed in serum samples of the patients. This study was approved by the internal review board of Izumi City General Hospital (IRB approval no. 20-J07) and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

APAb and GM testing

The APAb test was performed using the Aspergillus immunodiffusion system for antibody activity against *A. fumigatus* antigen by agar gel double diffusion (Mercia Diagnostics Ltd., Surrey, UK). The serum GM test was carried out using the Bio-Rad Platelia™ Aspergillus Ag kit by enzyme-linked immunoassay (cutoff value of 0.5, EU Bio-Rad Ltd., Hercules, Ca, USA).

Statistical analysis

Categorical variables were presented as numbers and percentages. The Cohen's kappa coefficient was

used to investigate the compatibility of Asp-LAMP and Aspergillus spp. detection with the culture test.

Results

Categories of pulmonary aspergillosis in this study

The patients were classified into three categories: simple pulmonary aspergilloma (SPA), chronic necrotizing pulmonary aspergillosis (CNPA), or allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). Three patients (9.1%) had SPA, 22 patients (66.7%) had CNPA, and eight patients (24.2%) had ABPA. The isolation/growth rate of Aspergillus spp. from bronchoscopic specimens was 36.3%.

Clinical characteristics of patients with pulmonary aspergillosis diagnosed from LAMP or microbial examination

In total, in 19 patients, Aspergillus spp. were detected either with one of the methods or with both methods. Twelve patients were identified as being positive for Aspergillum spp. by culture. The identified species included *A. fumigatus* (n=6), *A. terreus* (n=1), *A. flavus* (n=1), and *A. niger* (n=4). Fourteen patients showed positive findings on Asp-LAMP. In five Asp-LAMP-negative cases, there were one case of *A. fumigatus* and four cases of *A. niger*. Seven patients without detected Aspergillus spp. showed positive on Asp-LAMP. The results of all of the APAb-positive patients corresponded with those of the Asp-LAMP-positive patients. Six patients (31.6%) showed positive in the serum GM antigen test in the group whose Asp-LAMP and culture tests confirmed the presence of Aspergillus spp. (Table 1).

Concordance between the Asp-LAMP and microbial examination

Using bronchoscopic specimens, we investigated the concordance between the Asp-LAMP and microbial examination (Aspergillus spp. detected on culture). Fourteen patients were positive for Asp-LAMP test; among them, seven patients were positive and seven were negative for the culture of Aspergillus spp.. In five of Asp-LAMP-negative patients, culture was

Table 1. Clinical characteristics of patients with pulmonary aspergillosis

No	Age	Sex	Type of Aspergillosis	Comorbidity	Asp-LAMP	APAb	GM	Identified species
1	71	F	CNPA	NTM	+	NA	+	<i>A. terreus</i>
2	53	F	ABPA	Bronchiectasis	+	NA	—	<i>A. fumigatus</i>
3	64	M	CNPA	Interstitial pneumonia	+	+	—	<i>A. fumigatus</i>
4	89	F	CNPA	COPD	+	+	+	<i>A. fumigatus</i>
5	53	M	SPA	Old tuberculosis COPD	+	+	—	<i>A. fumigatus</i>
6	56	F	ABPA	Intractable asthma	+	NA	—	<i>A. flavus</i>
7	54	M	ABPA	Old tuberculosis	+	+	—	<i>A. fumigatus</i>
8	66	M	SPA	Postoperative lung cancer	+	NA	—	ND
9	83	F	SPA	Lung cancer	+	NA	—	ND
10	73	F	CNPA	NTM	+	+	—	ND
11	80	F	CNPA	NTM	+	+	—	ND
12	76	M	CNPA	Bronchiectasis	+	+	+	ND
13	75	M	CNPA	Bronchiectasis, COPD	+	+	—	ND
14	54	M	CNPA	COPD	+	+	—	ND
15	72	M	CNPA	NTM	—	+	+	<i>A. fumigatus</i>
16	75	F	CNPA	Hypersensitivity pneumonia	—	+	+	<i>A. niger</i>
17	83	M	CNPA	NTM	—	+	+	<i>A. niger</i>
18	54	F	CNPA	Old tuberculosis	—	—	—	<i>A. niger</i>
19	57	F	ABPA	Intractable asthma	—	—	—	<i>A. niger</i>

CNPA, chronic necrotizing pulmonary aspergillosis; ABPA, allergic bronchopulmonary aspergillosis; SPA, simple pulmonary aspergilloma; NTM, nontuberculous mycobacterial infection; COPD, Chronic obstructive pulmonary disease; Asp-LAMP, Asp-Loop-mediated isothermal amplification; APAb, Aspergillus precipitating antibody; GM, Aspergillus galactomannan antigen; NA, Not Applicable; ND, Not detected

positive for Aspergillus spp. (*A. niger*, n=4, *A. fumigatus*, n=1).

To measure the inter-rater reliability of *A. fumigatus* identification in culture and Asp-LAMP, Cohen's kappa statistic showed fair agreement of the two methods ($\kappa=0.33$) (Table 2).

Table 2. Concordance between Asp-LAMP specific for *A. fumigatus* and microbial examination

		Microbiological examination		Count
		Positive	Negative	
Asp-LAMP	Positive	5	9	14
	Negative	1	18	19
Count		6	27	33

Cohen's kappa statistic: $\kappa=0.33$

Discussion

In the clinical environment, it is not easy to diagnose Aspergillus infections. This is because radiological findings are numerous and occasionally nonspecific⁹⁾ and it is remarkably difficult to prove Aspergillus spp. from the respiratory samples microbiologically³⁾. Although the diagnosis of aspergillus

infection by smear and culture from the bronchoalveolar specimens have a high specificity, they have low sensitivity, reportedly ranging from 30% to 50% for bronchoscopic samples^{10), 11)}. In our study, the isolation/growth rate of Aspergillus spp. from clinical specimens was 36.3%.

To improve detectability, the Asp-LAMP has been newly developed by Eiken Chemical Co., Ltd. To our knowledge, this is the first report evaluating the usefulness of Asp-LAMP focusing on *A. fumigatus* for the diagnosis of pulmonary aspergillosis. This method has high specificity, having no cross-reactivity with *A. terreus* and *A. flavus*. Cases where *A. terreus* and *A. flavus* were isolated were Asp-LAMP-positive in our study. In these case, the samples might have been contaminated with *A. fumigatus*. A case of *A. fumigatus* isolated with negative on Asp-LAMP may suggest the following: (1) extremely small amount of *A. fumigatus* (below the detection sensitivity); (2) uneven distribution of *A. fumigatus* in the specimen, given that sensitivity of Asp-LAMP of mycelium is higher than that of conidiospore; (3) contamination of Aspergillus spp. in the environment; (4) erroneous procedure of culture or Asp-LAMP. All four cases with *A. niger* were Asp-LAMP-negative. It is expected to develop Asp-LAMP targeting *A. niger* in the future; it is important because this infection is the second most common species of the genus Aspergillus in Japan^{12), 13)}. Note that Asp-LAMP-positive cases should also be treated with caution. The Asp-LAMP is cross-reactive with closely related species, such as *A. lentulus*, *A. udagawae*, and *A. viridinutans*; thus, it could not distinguish these three fungi morphologically. Molecular biological methods are required for the accurate identification of these Aspergillus spp., which have higher MIC values for azole antifungals and amphotericin B. Therefore, attention should be paid to the diagnosis and treatment progress^{14), 15)}.

Fourteen patients (42.4%) in pulmonary aspergillosis group classified as "probable" fungal disease were negative for identification of Aspergillus spp. in both Asp-LAMP and culture test. The reasons for this, apart from false negative Asp-LAMP and difficulty in fungal culture, include inappropriate site for

sampling, misoperation of bronchoscopy, image misreading, and absence of aspergillus. Therefore, reliable serological tests for fungal infections are strongly desired. In this study, GM and APAb were applied as common serological surrogate diagnostic markers focusing on aspergillosis available in general practice (APAb is not insured in Japan). The sensitivity of the markers APAb and GM were 88.6% and 27.3%, respectively¹⁶⁾. APAb shows high positive rate in the chronic progression³⁾. In our study, the results of APAb were consistent with those of Asp-LAMP. With a cutoff value of 0.5, it was reported that the serum GM test was effective for patients with hematological malignancies¹⁷⁾, but the serum GM for chronic pulmonary aspergillosis had a low sensitivity of 23% and its specificity was 85%¹⁸⁾. In our study, the positive rate of serum GM was 31.6% in the pulmonary aspergillosis group diagnosed with Asp-LAMP test and culture test. And it was 21.2% in registered 33 probable pulmonary aspergilloses. Then, certain antibiotics, e.g., amoxicillin-clavulanate, piperacillin-tazobactam, cefepime, cefepime, cefoperazone-sulbactam¹⁹⁾ and intestinal colonization of bifidobacterium spp. cause false-positive GM in serum²⁰⁾. At present, when pulmonary aspergillosis is suspected based on imaging, clinical progress, and referring to serological surrogate diagnostic markers, bronchoscopic samples should be obtained from the lesion to identify the causative organism, if possible. In summary, we evaluated the concordance between microbiological examinations and the Asp-LAMP on bronchoscopic specimens of patients with clinical and radiological diagnosis of pulmonary aspergillosis. It is difficult to make fungal diagnosis in a general hospital without facilities for DNA analysis and enzyme-linked immunosorbent assay or technicians proficient in mycology culture. The Asp-LAMP, point-of-care testing method that does not depend on fungal culture test, is characterized by rapidity, simplicity, and high sensitivity, as well as established technology. Therefore, Asp-LAMP has potential to be considered for mycological testing. A limitation of this study is: sample size is small; largest larger number of pulmonary aspergillosis

cases should be evaluated to assist in the diagnosis of a broad range of pulmonary aspergillosis in the clinical setting. Then, it is necessary to conduct a comparative study using the Aspergillus group and non-Aspergillus as controls to elevate the specificity of Asp-LAMP. In further studies, it is useful to evaluate the sensitivity of Asp-LAMP by analyzing the concordance of Asp-LAMP with GM and *A. fumigatus* PCR, which have been reported to be highly detectable in BAL.

Declaration of Interest: The authors have no conflicts of interest directly relevant to the content of this article.

Acknowledgments: The authors are grateful to staffs of clinical laboratory center, Kishiwada Tokushukai Hospital, and this work is supported by Enago (www.enago.jp) for the English language review.

Funding: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

- 1) Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, et al. European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases and European Respiratory Society. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016;47:45-68.
- 2) Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002;121:1988-99.
- 3) Kitasato Y, Tao Y, Hoshino T, et al. Comparison of Aspergillus galactomannan antigen testing with a new cut-off index and Aspergillus precipitating antibody testing for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. *Respirology* 2009;14:701-8.
- 4) Guegan H, Robert-Gangneux F, Camus C, et al. Improving the diagnosis of invasive aspergillosis by the detection of Aspergillus in

- broncho-alveolar lavage fluid: Comparison of non-culture-based assays. *J Infect* 2018;76:196-205.
- 5) Mikulska M, Furfaro E, De Carolis E, et al. Use of *Aspergillus fumigatus* real-time PCR in bronchoalveolar lavage samples (BAL) for diagnosis of invasive aspergillosis, including azole-resistant cases, in high risk haematology patients: the need for a combined use with galactomannan. *Med Mycol* 2019;57:987-96.
 - 6) Notomi T, Okayama H, Masubuchi H, et al. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res* 2000;28(12):e63.
 - 7) Huang L, He H, Jin J, et al. Is Bulpa criteria suitable for the diagnosis of probable invasive pulmonary Aspergillosis in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease? A comparative study with EORTC/MSG and ICU criteria. *BMC Infect Dis* 2017;17:209.
 - 8) Instructions for Use; Loopamp™ PURE DNA Extraction Kit. EIKEN CHEMICAL CO., LTD. Date of Revision: 2019.
 - 9) Franquet T, Müller NL, Giménez A, et al. Spectrum of pulmonary aspergillosis: histologic, clinical, and radiologic findings. *Radiographics* 2001;21:825-37.
 - 10) Reichenberger F, Habicht J, Matt P, et al. Diagnostic yield of bronchoscopy in histologically proven invasive pulmonary aspergillosis. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:1195-9.
 - 11) Russo A, Giuliano S, Vena A, et al. Predictors of mortality in non-neutropenic patients with invasive pulmonary aspergillosis: does galactomannan have a role? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;80:83-6.
 - 12) Ohba H, Miwa S, Shirai M, et al. Clinical characteristics and prognosis of chronic pulmonary aspergillosis. *Respir Med* 2012;106:724-9.
 - 13) Tashiro T, Izumikawa K, Tashiro M, et al. Diagnostic significance of *Aspergillus* species isolated from respiratory samples in an adult pneumology ward. *Med Mycol* 2011;49:581-7.
 - 14) Yoshida H, Seki M, Umeyama T, et al. Invasive pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus lentulus*: Successful treatment of a liver transplant patient. *J Infect Chemother* 2015;21:479-81.
 - 15) Balajee SA, Kano R, Baddley JW, et al. Molecular identification of *Aspergillus* species collected for the Transplant-Associated Infection Surveillance Network. *J Clin Microbiol* 2009;47:3138-41.
 - 16) Kohno S, Izumikawa K, Ogawa K, et al. Intravenous micafungin versus voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis: a multicenter trial in Japan. *J Infect* 2010;61:410-8.
 - 17) Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006;42:1417-27.
 - 18) Shin B, Koh W, Jeong B, et al. Serum galactomannan antigen test for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. *J Infect* 2014;68:494-9.
 - 19) Boonsarngsuk V, Niyompattama A, Teosirmongkol C, et al. False-positive serum and bronchoalveolar lavage *Aspergillus* galactomannan assays caused by different antibiotics. *Scand J Infect Dis* 2010;42:461-8.
 - 20) Mennink-Kersten M. A. S. H., Ruegebrink D, Klont RR, et al. Bifidobacterial Lipoglycan as a New Cause for False-Positive Platelia *Aspergillus* Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Reactivity. *J Clin Microbiol* 2005;43:3925-31

Osimertinib induced cardiomyopathy

Takayo Ota¹, Keiko Kasamatsu², Kaoru Matsui¹, Masaaki Terashima¹,
Yoshikazu Hasegawa¹, Masahiro Fukuoka¹

¹Department of Medical Oncology,

²Department of Cardiology, Izumi City General Hospital, Izumi, Osaka 594-0073, Japan

Corresponding Author: Takayo Ota, Department of Medical Oncology, Izumi City
General Hospital, 4-5-1, Wake, Izumi, Osaka 594-0073, Japan, Tel.: +81-725-41-1331,
Fax: +81-725-43-3350, e-mail: takayo.ota@gmail.com

Abstract

Osimertinib is a 3rd-generation epidermal growth factor receptor (EGFR)- tyrosine kinase inhibitor (TKI), that selectively inhibits both EGFR-TKI sensitizing mutations and the T790M resistance mutation. Osimertinib is recommended as a first-line therapy for patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC). We report a patient with EGFR-mutated lung adenocarcinoma who developed cardiac failure with osimertinib treatment. Two-three months after cessation of osimertinib, with cardioprotective medications, cardiac function was recovered.

Keywords: osimertinib, lung adenocarcinoma, cardiomyopathy

Introduction

Epidermal growth factor receptor (EGFR) is a transmembrane tyrosine kinase receptor that regulates cell survival, proliferation, and migration. Wild-type EGFR needs ligand binding for conformational change that activates the downstream of signal transduction cascade. Somatic EGFR mutation in the kinase domain enables to activate the downstream of signaling pathways without ligand binding, which promotes cell survival¹⁾. The incidence of EGFR mutations in lung adenocarcinoma is around 40-50 % in East Asia and 10-20% in North America²⁾. Most common activating EGFR mutations are exon 19 deletions and exon 21 point mutations (L858R),

which accounts for up to 90% of all EGFR mutations³⁾. Other uncommon mutation, such as T790M is a most frequently acquired resistant mutations, which are found in 50% or more cases following treatment with 1st- or the 2nd-generation EGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKIs)⁴⁾. Osimertinib is an oral 3rd-generation irreversible EGFR-TKI, that selectively inhibits both EGFR-TKI sensitizing mutations and the T790M resistance mutation⁵⁾. In this report, we present a case of cardiac failure induced by osimertinib in EGFR-mutated lung adenocarcinoma.

Case Report

In February 2021, a 71-year-old woman without heart disease history presented with progressive exertional dyspnea for the last two months. In November 2020, metastatic lung adenocarcinoma was diagnosed. The clinical stage was cT3N3M1c, cStage IVB. In December 2020, on day 1, osimertinib (80 mg/day) was introduced because of EGFR mutation (exon 19 deletion). On day 68, when she presented with dyspnea, her oxygen saturation was 90% on room air. Chest X-ray and computed tomography showed bilateral pleural effusion (Fig.1). An ECG showed no ischemic changes (Fig.2). Transthoracic echocardiography showed severe global left ventricular hypokinesis and an estimated left ventricular ejection fraction (LVEF) was 25%. Her brain natriuretic peptide was elevated to 1269 ng/ml and troponin I was negative. She was diagnosed with congestive

heart failure due to osimertinib-induced cardiomyopathy. She was admitted to the hospital, stopped osimertinib, and started carperitide (0.025 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), potassium canrenoate (100 mg/day), and furosemide (bolus 20mg and continuous injection 5 mg/h). On day 71, medications were switched to carvedilol (2.5 mg/day) and diuretics (spironolactone 50 mg/day and furosemide 2.4 mg/day; Fig.3). On day 82, she was discharged with improving her symptoms. Chest X-ray showed that pleural effusion was disappeared. Follow-up echocardiography 2 months after discharge showed an estimated LVEF of 44%.

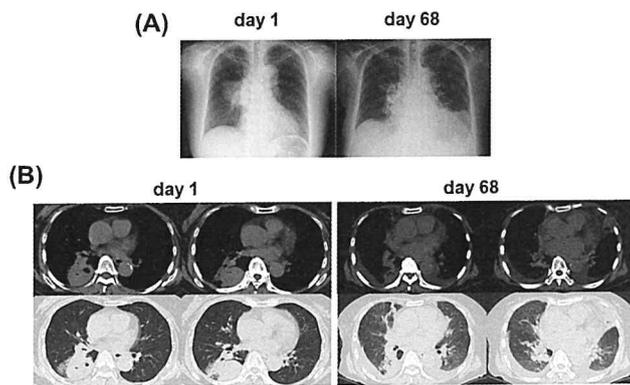


Figure 1. (A) Chest X-ray, (B) chest computed tomography (CT). day 1, before osimertinib treatment; day 68, at emergency hospitalization.

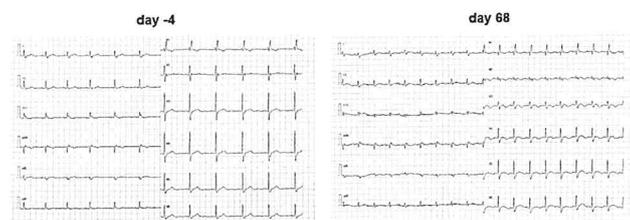


Figure 2. ECG. Day 0, before osimertinib treatment; day 68, at emergency hospitalization.

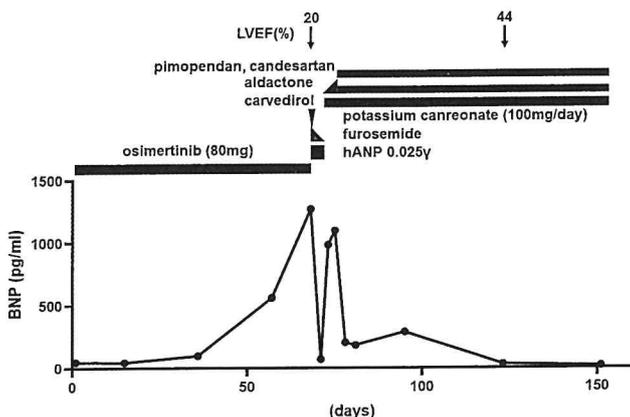


Figure 3. The clinical course of the patient treated with osimertinib.

Discussion

Osimertinib has a better safety profile, compared with standard EGR-TKIs, however, higher risk of cardiac toxicity^{6,7)}. In a randomized phase 3 trial, FLAURA study, which compared osimertinib with the 1st generation of EGFR-TKI in patients with untreated EGFR-mutated non-small cell lung cancer, LVEF decrease, cardiac failure, and prolonged QT intervals were reported, and the frequency of cardiac adverse events (AEs) in the osimertinib group was higher than those in the standard EGFR-TKI group⁶⁾. A retrospective review of the U.S. Food and Drug Administration Adverse Events Reporting System showed from 2016 to 2018, 8450 cases of AEs were caused by EGFR-TKIs. Out of 8450 cases, 2454 cases were caused by osimertinib. The risk of cardiac events including, QT prolongation, cardiac failure, and atrial fibrillation were more increased due to osimertinib than other EGFR-TKIs (erlotinib, afatinib, and gefitinib)⁷⁾. According to osimertinib clinical trials, 2.6% of 1142 developed cardiomyopathies and 0.1% of which were fatal⁸⁾. Of 908 patients, 3.9% developed a >10% decrease in LVEF or LVEF <50%. In this case, we observed cardiac failure, but not QT prolongation or atrial fibrillation. We did not have data of LVEF at baseline, but the LVEF at cardiac failure was <50%. EGFR signaling pathways play a protective role in the adult heart⁹⁾. Cardiomyocyte -specific deletion of EGFR in mice develop contractile dysfunction by 9 weeks of age¹⁰⁾. The contractile dysfunction continues until 10 months of age, after which the mice eventually die because of severe heart failure. In addition, EGF-like ligands are cardiomyocyte protective against stress-induced injury. Administration of EGF can alleviate the damage caused by catecholamine release via β -adrenergic receptor stimulation¹¹⁾. Osimertinib might disrupt these protective homeostatic functions of EGFR signaling pathways in the heart.

Thus far, 13 cases of osimertinib-cardiomyopathy have been reported, including this case^{8,12)}. After osimertinib was discontinued, LVEF was improved

in 8 of 9 patients, which indicates that osimertinib-induced cardiotoxicity is reversible together with cardioprotective strategies, such as β -blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and diuretics.

A dose of 80 mg/day of osimertinib might cause cardiac dysfunction. All reported cases, including our case develop cardiac failure at a dose of 80 mg/day. One patient was started at 40 mg/day for 7 months with no cardiac symptoms, however when the dose was increased to 80 mg/day, after 4 months, the patient presented with cardiac failure⁸). Recommended starting dose of osimertinib is 80 mg/day. We need to clarify the relationship between the dose of osimertinib and the development of cardiac toxicity.

In summary, we describe a case of cardiac failure induced by osimertinib. This case illustrates the importance of cardiac monitoring during osimertinib treatment.

Written reports have been prepared with ethical approval (S2105).

Consent

The patient provided written informed consent for publication of this case report and any accompanying images. A copy of the consent form has been made available for review by the Editor-in-Chief of this journal.

Disclosure

The authors declare no conflict of interest.

Funding

Not applicable.

References

- 1) Greulich H, Chen TH, Feng W, et al. Oncogenic transformation by inhibitor-sensitive and -resistant EGFR mutants. *PLoS Med* 2005;2:e313.
- 2) Midha M, Dearden S, McCormack R. EGFR

mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res* 2015;5:2892-911.

- 3) Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:169-81.
- 4) Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res* 2013;19:2240-2247.
- 5) Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov* 2014;4:1046-61.
- 6) Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:113-125.
- 7) Anand K, Ensor J, Trachtenberg B, et al. Osimertinib-Induced Cardiotoxicity: A Retrospective Review of the FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). *JACC Cardio-Oncol* 2019;1:172-178.
- 8) Patel SR, Brown SN, Kubusek JE, et al. Osimertinib-Induced Cardiomyopathy. *JACC Case Rep* 2020;2:641-645.
- 9) Shraim BA, Moursi MO, Benter IF, et al. The Role of Epidermal Growth Factor Receptor Family of Receptor Tyrosine Kinases in Mediating Diabetes-Induced Cardiovascular Complications. *Front Pharmacol* 2021;12:701390.
- 10) Guo S, Okyere AD, McEachern E, et al. Epidermal growth factor receptor-dependent maintenance of cardiac contractility. *Cardiovasc Res* 2021;cvab149.
- 11) Lorita J, Escalona N, Farauo S, et al. Effects of epidermal growth factor on epinephrine-stimulated heart function in rodents. *Am J Physiology-Heart Circulatory Physiol* 2002; 283, H1887-H1895.

- 12) Shinomiya S, Kaira K, Yamaguchi O, et al.
Osimertinib induced cardiomyopathy: A case
report. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e22301.

心臓 MRI 検査が診断に有用であった 左室心筋緻密化障害の一例

循環器内科 川崎雄平 伊藤信治 中村友香 梶尾啓子 笠松慶子
松本健嗣 村田恵理子 中村泰浩 河瀬吉雄

【要旨】

症例は、71 歳男性。高血圧で近医通院中の患者。咳嗽および動悸症状の精査加療目的にて当院循環器内科に紹介となった。うっ血性心不全と診断し、利尿薬、 β 遮断薬、ACE 阻害薬で治療開始したところ、症状は改善した。心不全の原因精査目的に冠動脈造影検査、心筋生検、心臓 MRI 検査を施行した。冠動脈には有意な狭窄病変は認められず、心筋組織にも有意な異常所見は得られなかった。しかし、心臓 MRI 検査で心尖部にかけて全周性に左室心筋緻密化障害が認められた。高血圧性心疾患に加えて、左室心筋緻密化障害の診断に至った症例を経験したので報告する。

【キーワード】

心筋緻密化障害 心臓 MRI 検査

【はじめに】

心筋緻密化障害は胎生期での左室心筋の緻密化過程が途中で停止したと考えられる先天性心疾患である。しかしながら、しばしば成人症例にも認められる。心筋緻密化障害の診断には心エコー図検査が有用であるが、統一した診断基準はない。また、心尖部に緻密化障害が限局する症例では診断が困難な場合も多い。本症例では、心エコー図検査では不明瞭であったが、心臓 MRI 検査で明瞭に心室壁の肉柱形成による非緻密層と緻密層の 2 層構造が観察され、診断に有用であった。

【症例】

患者：71 歳、男性。

主訴：咳嗽、動悸。

現病歴：高血圧症で近医通院中の患者。X 年 3 月中旬から咳嗽および動悸症状を認め前医を受診した。心電図検査で洞性頻脈、完全右脚ブロックを認め、精査加療目的に当院循環器内科に紹介となった。来院時、血圧 153/110 mmHg であり、両側下肺野に coars crackle を聴取し、頸静脈怒張も認められた。血液検査では

BNP の上昇、心エコー図検査ではびまん性左室壁運動低下、左室肥大を認めたことから、うっ血性心不全と診断し、同日入院となった。

既往歴：腎結石、高血圧症、高尿酸血症。

嗜好品：喫煙歴なし。飲酒歴なし。

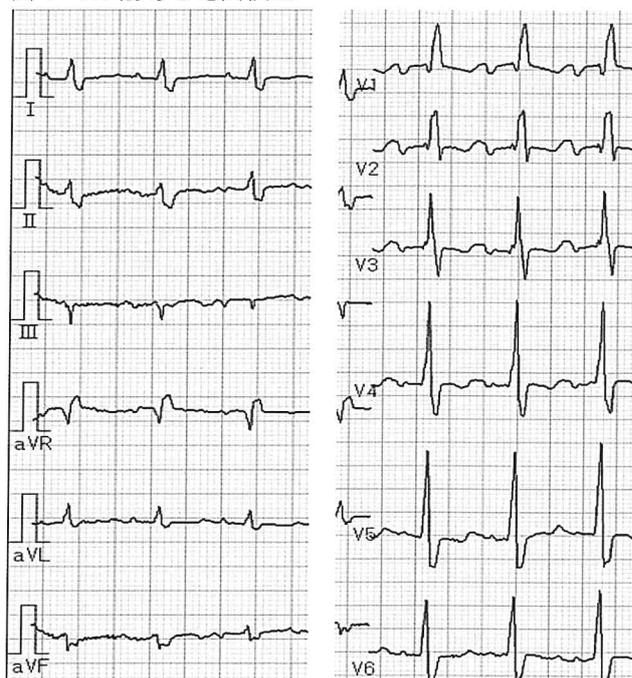
家族歴：心血管疾患なし。

来院時現症：身長 168.8 cm。体重 72.3 kg。BMI 25.4。JCS 0, GCS 15 (E4, V5, M6)。体温 36.5 °C。脈拍 122 回/分。血圧 153 / 110 mmHg。SpO₂ 97 % (Room Air)。

頭頸部：眼瞼結膜貧血なし。眼球結膜黄疸なし。肝頸静脈逆流で頸静脈怒張 8 cm 上昇あり。胸部：傍胸骨拍動なし。心音：ギャロップ音あり。心雑音は聴取せず。呼吸音：両側下肺野で水泡音を聴取。腹部：平坦、軟。圧痛なし。四肢：末梢まで動脈触知良好。下腿浮腫なし。

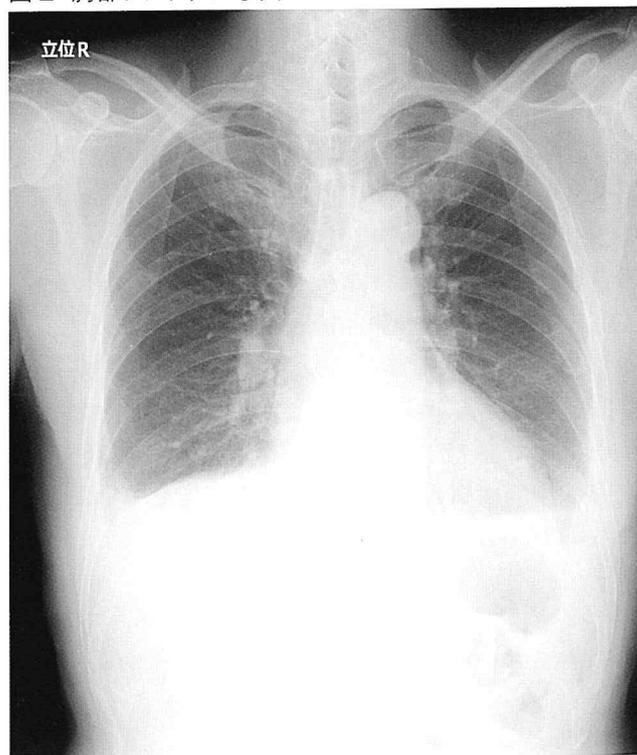
12 誘導心電図検査：洞調律。心拍数 117 回/分。左軸偏位、完全右脚ブロックを認めた。全誘導で T 波の陰性～平低を認めた (図 1)。

図 1 12 誘導心電図検査



完全右脚ブロック、T 波の陰性化を認めた。

図2 胸部レントゲン写真



肺門部血管陰影増強あり。

胸部レントゲン写真：肺野に異常陰影なし。肺門部の血管陰影増強あり。両側肋骨横隔膜角は鈍。心胸郭比56% (図2)。

血液検査所見：

< 生化学検査 > TP 6.2 g/dL, Alb 3.6 g/dL, CK 102 U/L, AST 17 U/L, ALT 18 U/L, LD 233 U/L, ALP 212 U/L, γ -GT 28 U/L, AMY 69 U/L, CRE 1.18 mg/dL, UA 5.9 mg/dL, BUN 21.2 mg/dL, Glc 123 mg/dL, HbA1c 5.6 %, TG 52 mg/dL, TC 158 mg/dL, LDL-C 74 mg/dL, HDL-C 68 mg/dL, Na 140 mEq/L, K 4.2 mEq/L, Cl 106 mEq/L, Ca 3.8 mg/dL, T-Bil 0.9 mg/dL.

< 血液検査 > RBC $453 \times 10^4 / \mu\text{L}$, Hb 15.0 g/dL, Ht 45.3 %, Plt $22.3 \times 10^4 / \mu\text{L}$, WBC $55 / \mu\text{L}$, 血液像 (Neu 78.4 %, Mo 5.3 %, Ly 12.8 %, Eo 2.9 %, Ba 0.6 %).

< 凝固検査 > FDP $4 \mu\text{g/mL}$, d-dimer $0.9 \mu\text{g/mL}$.

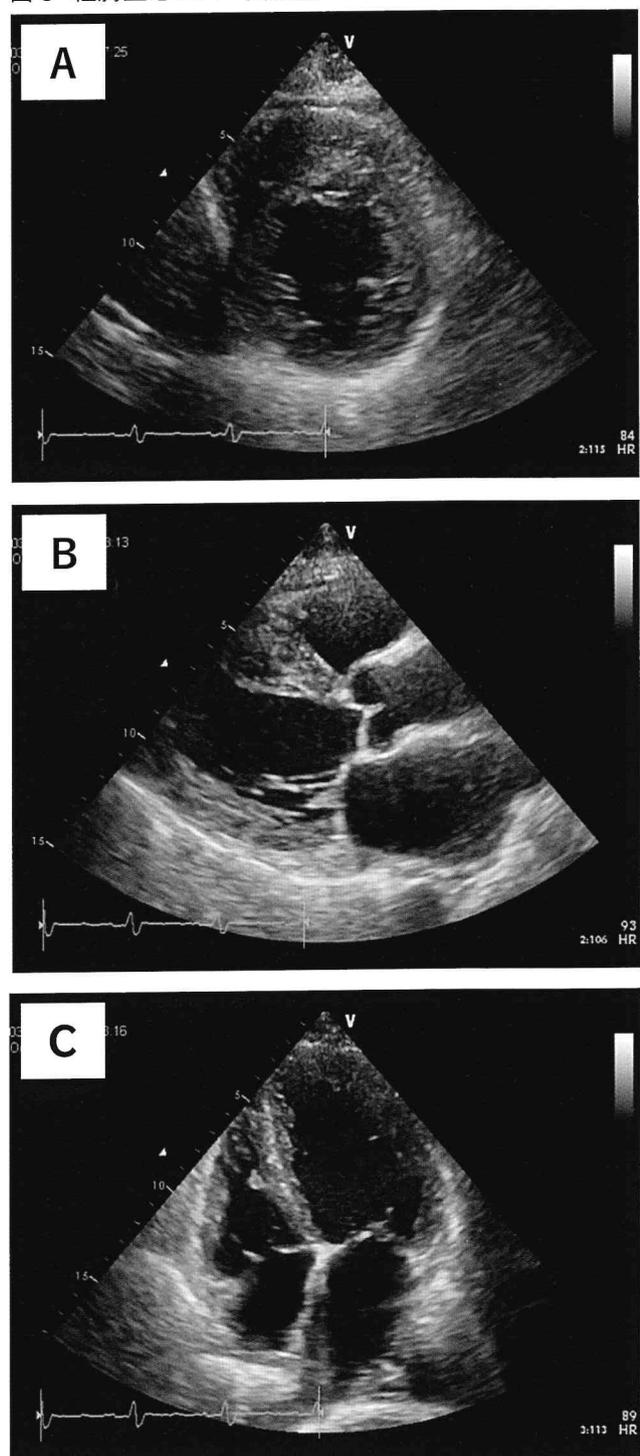
< 内分泌検査 > TSH $2.549 \mu\text{IU/mL}$, FT3 2.32pg/mL , FT4 1.02ng/dL , BNP 1092.4pg/mL .

< 免疫血清学検査 > CRP 0.57mg/dL .

経胸壁心エコー図検査：左室拡張期末期 45.9 mm, 左室収縮期末期径 41.1 mm, 心室中隔壁径 12.8 mm, 左室後壁厚度 13.5 mm, 左室駆出率 23 %。左室収縮能はびまん性に高度低下しており、特に心尖部は基

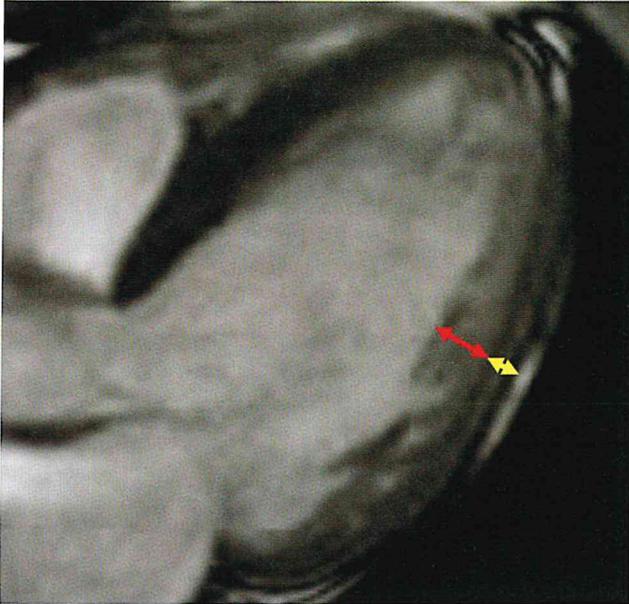
部からびまん性に無収縮に近い状態であった。左室肥大, 左房拡張を認めた。僧帽弁逆流, 大動脈弁逆流は軽度であった。肺高血圧は認めなかった (図3)。冠動脈造影検査：冠動脈に有意狭窄は認めなかった。右心カテーテル検査：右房圧 4 mmHg, 右室圧 25 mmHg, 肺動脈楔入圧 14 mmHg, 心拍出量 2.7 L/min, 心係数 1.57L/min/m^2 。Forrester III 群であった。

図3 経胸壁心エコー図検査



(A. 胸骨左縁長軸像 B. 胸骨左縁短軸像 C. 心尖部四腔像) 左室収縮能のびまん性高度低下, 左室肥大, 左房拡張を認めた。僧帽弁逆流, 大動脈弁逆流は軽度, 肺高血圧は認めなかった。

図4 心臓 MRI 検査 心尖部四腔像

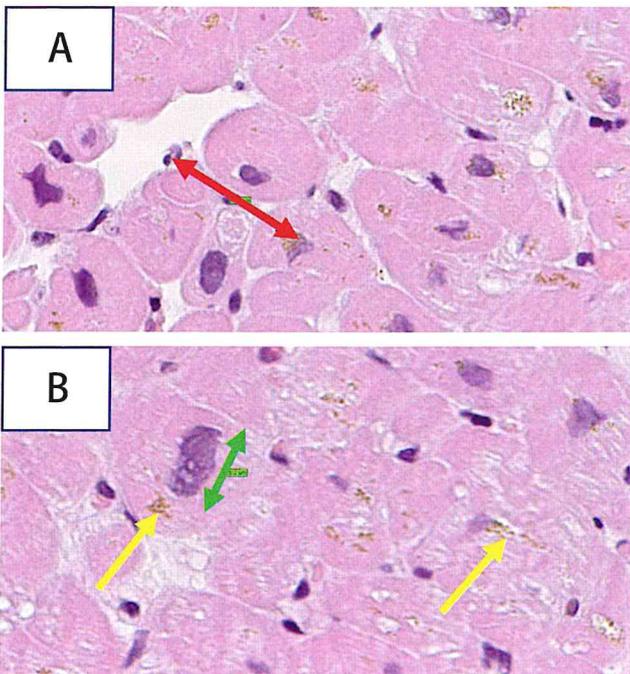


肉柱層(赤矢印)と緻密化層(黄色矢印)を認めた. 肉柱層/緻密化層 > 2 であった.

心臓 MRI 検査 : 左室収縮能はびまん性に高度低下あり. 心尖部にかけて全周性に肉柱層 / 緻密化層 > 2 となっており, 左室緻密化障害を疑う所見であった(図4).

病理所見: 右心室中隔より3箇所生検施行した. 心筋細胞は核の多形性, 大小不同, 肥大傾向が認められた. また胞体内の各所にリポフスチンが沈着していた. コンゴレッド染色ではアミロイドーシスの所見は認めなかった. その他, 特異的な変化は認めなかった(図5).

図5 心筋細胞診



A.心筋細胞横径は肥大傾向であった(赤矢印の細胞横径 41 μ m)
B.核腫大と不整(緑矢印),リポフスチンの沈着(黄色矢印)を認めた.

経過 : 急性うっ血性心不全と診断し, 利尿薬, β 遮断薬, ARB で治療開始した. 治療開始後から症状改善傾向であり, 第4病日の血液検査では BNP 改善傾向, 胸部レントゲン検査では胸水が著明に減少した. その後も, 経時的に改善し状態安定したため, 心不全原因精査目的に, 冠動脈造影検査, 右心カテーテル検査, 心筋生検, 心臓 MRI 検査を施行した. 冠動脈造影検査では冠動脈に有意狭窄病変は認められず, 心筋組織にも有意な異常所見は得られなかった. しかし, 心臓 MRI 検査で心尖部にかけて全周性に左室心筋緻密化障害が認められた. 以上から, 高血圧性心疾患に加えて, 左室心筋緻密化障害の診断に至った. 投薬加療で症状再燃なく, 病状も安定していることから第16病日に退院となった.

【考察】

心筋緻密化障害とは, 心室壁の過剰な網目状肉柱形成と深い間隙を特徴とする心筋症の一つである. 世界保健機構では unclassified cardiomyopathy の1つと, AHA (American Heart Association) 分類では遺伝性心筋症と位置づけされている¹⁾. 胎生初期における心室心筋はスポンジ状であり, 発生の過程で, 次第に網目状肉柱や間隙が消失していき, 緻密な心筋構造になっていく. 心筋緻密化障害では, この緻密化する過程が停止し, スポンジ状の胎児心筋が遺残することによって心筋緻密層が低形成になると仮定されている²⁾. 臨床的には, 主に心不全の症状が認められ, そのほか様々な不整脈, 血栓塞栓イベントを認める. 著明な肉柱形成のために心内膜面や肉柱間隙からの血液供給が障害され, 心内膜下の心筋虚血を引き起こし, 心収縮力が低下すると考えられている. また, 肉柱間隙における血流の鬱滞により, 他の心筋症と比較し血栓イベントが多いとされる²⁾.

心筋緻密化障害は年間100万人当たり8-12人認めると推定されている. しかし, 無症候の人は見逃されている可能性が高いため, 実際はさらに多いことが予想される. 心エコー図検査や CT/MRI 検査の発展に伴い, 検出率は高くなっている. 小児例に比べ成人例の割合は低いとされる. また男性は女性よりも2-3倍多いともいわれている. 家族歴との関連は40%で見られるとの研究もある³⁾.

現在, 心筋緻密化障害を診断するにあたり, 心エコー図検査が多く用いられるが, 統一された診断基準は存在しない. 心エコー図検査では, 左室に存在する顕著な肉柱と肉柱間隙を伴う厚い二層の心筋を検出

することができる。診断には、圧縮層と非圧縮層の比率や肉柱、肉柱間隙の存在などを使用する。しかし、緻密化障害は主に心尖部を中心に側壁、下壁で多く認められるため、心尖部に限局する症例では見逃されやすい。また心エコー図検査の熟練度によっても診断率は変わってきてしまう⁴⁻⁶⁾。そのため、心臓 MRI 検査での診断が注目されている。長軸像や短軸像における拡張末期での緻密層と非緻密層の比率を使用したり、肉柱の質量を推定したり、非緻密化層の分布を確認したりして診断する。しかし、心臓 MRI 検査でも確立した診断基準はいまだ存在していない^{3,7,8)}。

それぞれの診断基準に基づく診断の有病率は大きく異なってくることも、診断基準が確立していない要因の一つと考える。しかし、どの診断基準において診断されても、その後の臨床経過や合併症との相関性はないとの報告も存在した⁹⁾。

本症例においては、心筋緻密化障害の存在下において、高血圧性心疾患の要素が加わり、心不全が増悪したと考える。緻密化層が心尖部を中心に分布していたため、心エコー図検査では検出が困難であった。しかし心臓 MRI 検査を用いることで、心尖部の更に詳しい評価が可能となり、診断に至った。今後、心筋緻密化障害を疑う症例には心エコー図検査のみではなく、心臓 MRI 検査での評価も検討されるべきである。

【結語】

心臓 MRI が診断に有用であった左室心筋緻密化障害の一例を経験した。心筋緻密化障害の診断基準はいまだ統一したものが存在していない。本症例では心エコー図検査で診断に至らなかった心筋緻密化障害が心臓 MRI 検査で診断することができた。今後、心筋緻密化障害の診断において心臓 MRI 検査での評価も重要となってくると考える。

症例報告として医の倫理審査委員会に提出済。

本論文に関連する著者の利益相反：なし

【文献】

- 1) Maron B J, Towbin J A, Thiene G : Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes

Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006 ; 113 : 1807-16.

- 2) 市田 露子 : 心筋緻密化障害 . 日本内科学会雑誌 . 2014 ; 103 : 327-335
- 3) Gerecke B J, Engerding R : Noncompaction Cardiomyopathy – History and Current Knowledge for Clinical Practice. *Clinical Med* 2021 ; 10 : 2457
- 4) Paterick T E, Tajik A J : Left Ventricular non-compaction: a diagnostically challenging cardiomyopathy. *Circulation Journal* 2012 ; 76 : 1556-62
- 5) Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al : Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart* 2001 ; 86 : 666-671
- 6) Chin T K, Perloff J K, Williams R G, et al : Isolated Noncompaction of Left Ventricular Myocardium. A Study of Eight Cases. *Circulation* 1990 ; 82 : 507-13
- 7) 白浜素子, 山野倫代, 川崎達也, 他 : 磁気共鳴画像が右室評価に有用であった両室心筋緻密化障害の 1 例 . *J Cardiol* 2007 ; 50 : 149-154
- 8) Petersen S E, Selvanayagam J B, Wiesmann F, et al : Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; 46 : 101-5
- 9) Ivanov A, Dabiesingh D S, Bhumireddy G P, et al : Prevalence and Prognostic Significance of Left Ventricular Noncompaction in Patients Referred for Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2017 ; 10

レボフロキサシンが著効した結核性心膜炎の一例

循環器内科 児玉侑香, 梶尾啓子, 伊藤信治, 中村友香, 笠松慶子
松本健嗣, 村田恵理子, 中村泰浩, 河瀬吉雄

【要旨】

症例は70代男性。呼吸困難感精査の胸部CTで心嚢液貯留・両側胸水貯留を認めた。その後も心嚢液の漸増を認め、心嚢ドレナージにて、心嚢液中ADAの著明な上昇、IFN- γ 陽性を認め、結核性心膜炎の診断となった。リファンピシン(RFP)+イソニアジド(INH)+ピラジナミド(PZA)+エタンブトール(EB)で治療開始し、心嚢液減少し症状は改善傾向であったが、肝酵素の著明な上昇があり、抗結核薬を全て中止とした。肝庇護薬内服で肝機能は改善し、RFP+INHを開始するも、T-bilの上昇があり、RFP中止し、レボフロキサシン(LVFX)+INHで治療開始した。その後PZA+EBを追加し、心嚢液再貯留なく、肝酵素上昇もなく、LVFX+INHにて治療継続中である。LVFXで著効が認められ、肝障害なく経過していることより、抗結核薬使用中の肝障害出現時、Second lineとして、速やかなLVFXへの移行は有用であると考えられた。

【キーワード】

結核性心膜炎, 薬剤性肝障害, 心嚢液

【はじめに】

結核性心膜炎を含む肺外結核の治療は、一般的に肺結核の化学療法に準ずる。一般的な結核治療として、RFP+INH+PZA+INHによる抗結核薬4剤による治療がFirst lineとされおり、薬剤耐性や副作用によりFirst line drugsが使用できなくなった場合、LVFX等によるSecond lineに移行することが推奨されている。本症例において、結核治療のガイドラインに沿って、肝障害出現時にSecond lineに移行したところ、結核性心膜炎に対してLVFXが著効したため報告する。

【症例】

患者：70代, 男性
主訴：呼吸困難感

現病歴：X年5月初旬に咳嗽・倦怠感が出現。5月中旬、

呼吸困難感も出現したため前医受診。胸部レントゲンにて右上葉肺炎の診断となり、当院呼吸器内科受診。CTにて心嚢液貯留を認めたため、当科紹介となった。心嚢液精査したところ、心嚢液ADA上昇、IFN- γ 陽性にて結核性心膜炎の診断となった。

既往歴：心不全発作性心房細動高血圧糖尿病

嗜好歴：喫煙40本×20年, 20年前禁煙飲酒：なし

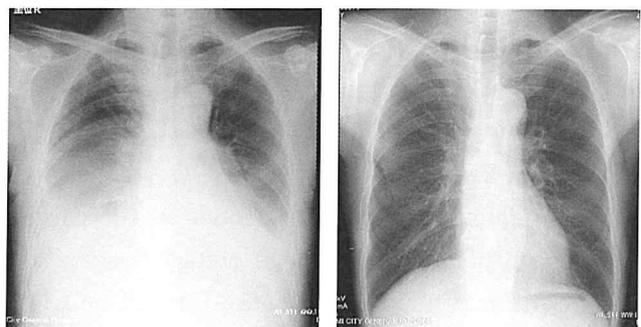
家族歴：母；結核

来院時現症：身長173.8cm, 体重64.5kg, BMI 21.35kg/m², 意識清明, 体温37.3℃, 呼吸数18回/分, SpO₂ 98%(room air), 血圧168/86mmHg, 脈拍96回/分不整。頸静脈怒張あり, 頸部血管雑音聴取せず, 心音：不整, 頻脈あり, S₁→S₂→S₃(-) S₄(-), 心雑音(-)。呼吸音：清。腹部：平坦・軟, 肝腫大なし。四肢：両側下腿浮腫軽度, 四肢冷感なし。末梢動脈触知：橈骨動脈R/L+/+, 上腕動脈R/L+/+, 大腿動脈R/L+/+, 膝窩動脈R/L+/+, 足背動脈R/L+/+, Allen's test positive。

12誘導心電図検査：洞調律, 心拍数131 bpm, rapid AF, 有意なST-T変化なし。

胸部レントゲン写真：両側CP angle dull, 心陰影拡大あり(図1A)。

図1 胸部レントゲン



A：治療前
両側CP angle dull, 心陰影拡大あり
B：治療後
両側CP angle sharp, 心陰影拡大なし

血液検査所見：

〈生化学検査〉

TP 7.1g/dL, Alb 3.2g/dL, T-Bil 0.98mg/dL, AST 17U/L, ALT 26U/L, LD 275U/L, ALP 526U/L, γ -GTP 117U/L, Amy 35U/L, BUN 14.6mg/dL, Cre 0.86mg/dL, eGFR 66mg/dl, Glu 156mg/dL, HbA1c 6.4%, TG 74mg/dL, LDL-Chol 108mg/dL, HDL-Chol 24mg/dL, Na 141mEq/L, K 3.9mEq/L, Cl 104mEq/L, BNP 163.5pg/mL, CK 53U/L

〈血液学検査〉

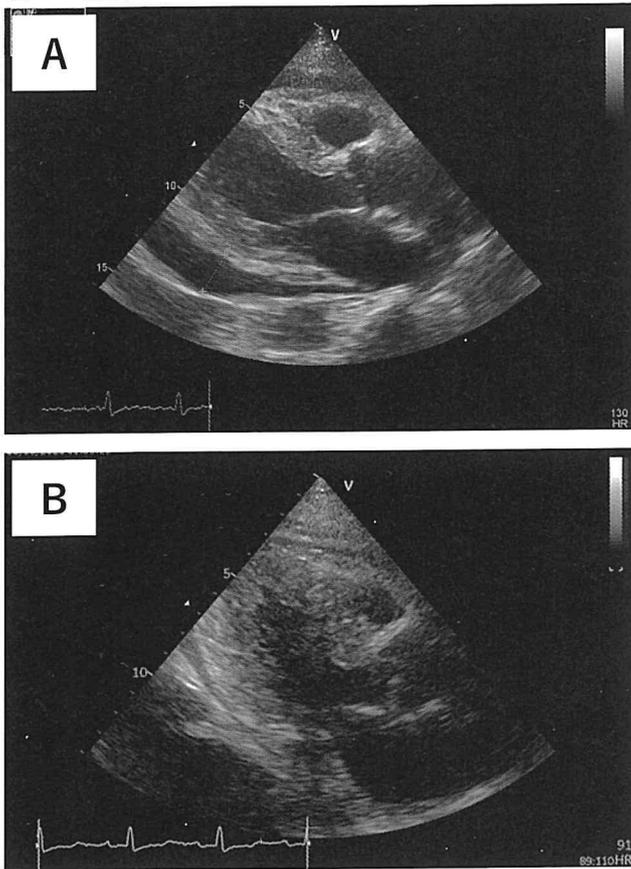
WBC 12000/ μ L, RBC 461万/ μ L, Hb 13.9g/dL, Ht 42.7%, Plt 69.8万/ μ L

〈免疫学的検査〉

CRP 7.91mg/dL, PCT 0.07ng/dl

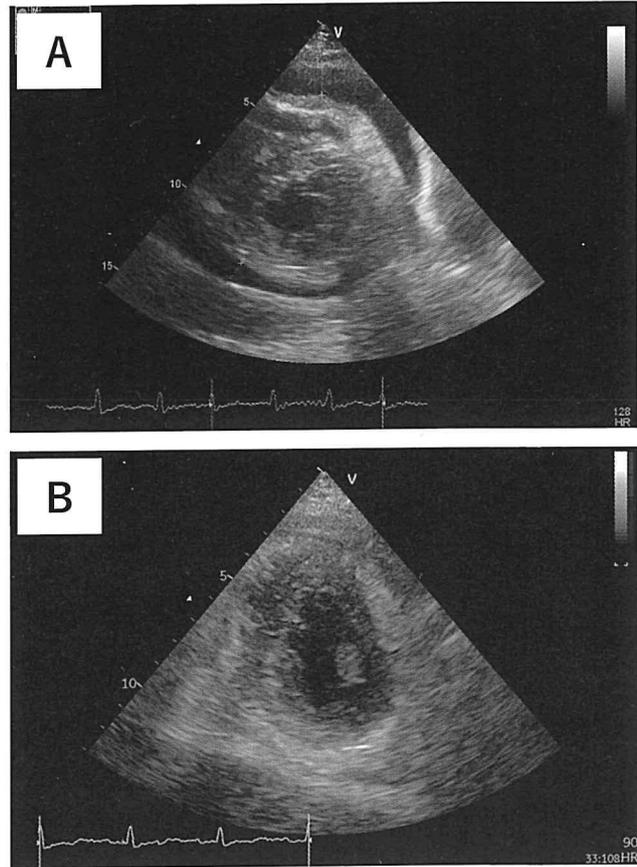
経胸壁心エコー図検査：Visual EFは70%と良好であり、弁膜症や心腔内血栓、明らかな壁運動異常は認めなかった。心嚢液貯留を認めており、心窩部 view RV側10mm, LAX RV側9mm/LV後壁側20mm, SAX RV側12mm/LV後壁側15mm, apical 12mmであった(図2A, 3A)。

図2 経胸壁心エコー図(傍胸骨長軸像)



A：治療前 心嚢液貯留 RV側9mm LV後壁側20mm
B：治療後 心嚢液貯留は改善を認めた。

図3 経胸壁心エコー図(傍胸骨短軸像)

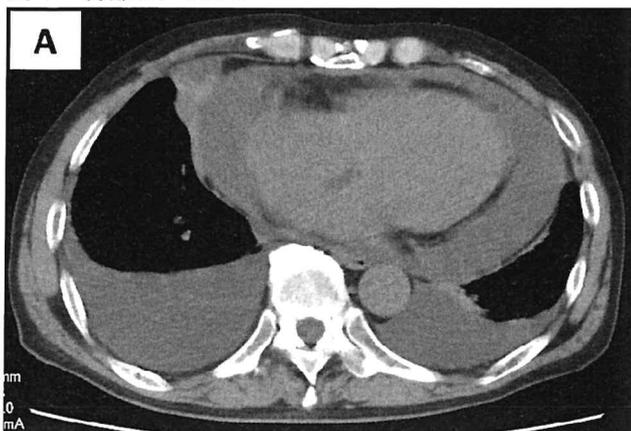


A：治療前 心嚢液貯留 RV側12mm LV後壁側15mm
B：治療後 心嚢液貯留は改善を認めた。

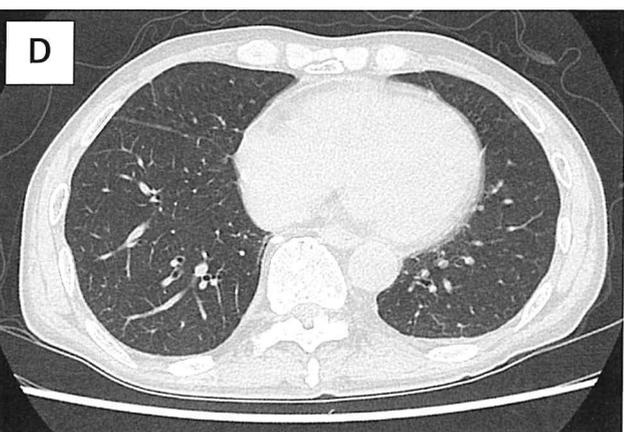
胸部単純CT：両側に胸水貯留を認めた。心拡大・心嚢水貯留あり、右肺中葉無気肺を認めた。その他、肺野に明らかな腫瘤影や結節影は認めなかった(図4A, B)。

経過：来院時検査所見より、心嚢液貯留を認めたが、少量でドレナージ施行できなかった。胸水貯留に対しては、右胸腔穿刺可能であったため施行したところ、漏出性胸水の診断となった。その他、12誘導心電図にて頻脈性心房細動を認めており、血液検査結果と併せて、心不全・腎不全の診断にてフロセミドで治療開始とした。また、血液検査にて炎症反応高値であることより、感染の可能性も考慮し、ABPC/SBT 3g*2回/dayも併せて開始とした。しかし、上記治療にて改善なく、発熱持続しており、胸水・心嚢液も増加を認めたため、心嚢ドレナージを施行した。炎症性の心嚢液が得られ、心嚢液中のADA 83.0U/Iと上昇を認め、また心嚢液中IFN- γ も陽性であった。70代のIFN- γ の陽性率は高いとされているが、ADAのカットオフ値を72IU/lにすると感度100%、特異度94%であったと報告されており¹⁾、ADAの値と併せて、結核性

図4 胸部CT (単純)



A: 治療前 (縦隔条件) 両側胸水貯留, 心嚢液貯留を認めた
 B: 治療前 (肺野条件) 右中葉無気肺を認めた



C: 治療後 (縦隔条件) 両側胸水貯留改善, 心嚢液貯留改善をみとめた
 D: 治療後 (肺野条件) 右中葉無気肺改善を認めた

心膜炎の診断とした。第14病日 REF+INH+PZA+EBでの抗結核薬4剤にて治療開始とした。抗結核薬にて治療開始後、速やかに解熱を認め、心嚢液も減少傾向であったが、胸水貯留については改善を認めなかった。第21病日、血液検査にて肝酵素の上昇を認めため、薬剤性を疑い、一旦抗結核薬をすべて中止とした。第35病日、肝酵素改善を認めため、INH+REF減感作にて治療を再開した。心嚢液については再貯留なく経過していたが(図2B, 3B)、胸水については改善を認めなかったため、トルバプタン7.5mgを開始し、ダイアート15mg追加とした。INH+REF減感作当初は経過良好であったが、最終増量時に肝酵素再度上昇を認めため、INH+REF継続し、ウルソデオキシコール・グリチルリチン内服にて経過観察とした。胸水貯留は改善を認めなかったが、一旦退院となった。第65病日、肝胆道系酵素の著明な上昇あり、REFを中止とした。その後、第80病日で肝胆道系酵素の改善認めため、REF再開は困難であると判断し、Second lineであるLVFX 500mgにて治療開始とした。LVFX開始後より速やかに胸水貯留の改善を認めた。第85病日、肝胆道系酵素上昇なく経過良好であるため、LVFXを継続し、ウルソデオキシコール・グリチルリチンを中止とした。第95病日、肝胆道系酵素上昇なく、PZA 1500mg+EB 750mgを追加とした。追加後、肝胆道系酵素上昇なく、心嚢液も再貯留なく経過していたが、右胸水貯留を認めため、右胸腔穿刺にて1200mlの胸水を回収した。漏出性胸水を疑う所見であったため、INH+LVFXは継続とし、アゾセמיד15mgから30mgに増量とした。第175病日、CRP上昇なく、BNPも改善傾向であり、PZA+EBを終了とした。胸水については改善傾向であったが、残存を認めるため、トルバプタン継続とした。第205病日、肝胆道系酵素・CRPも正常範囲内であり、経過良好であった。胸部レントゲンにて胸水についても消失しており(図1B)、トルバプタンを終了とした。第235病日、やや脱水傾向であり、アゾセמידも終了とした。各種利尿剤終了後も、心不全再燃なく経過良好であった。第325病日、CTにて心嚢液貯留なく(図4C,D)、血液検査上も経過良好であった。その後も、2ヵ月ごとのフォローにて再燃なく経過良好であり、X+2月までLVFX+INH継続の方針となっている。

【考察】

結核性心膜炎は心膜炎全体の5%程度を占めるとされており²⁾、比較的稀な疾患である。また、結核性

心膜炎の確定診断は、心嚢液中の結核菌培養が陽性、心嚢組織における類上皮細胞性肉芽腫の証明、結核病変を有し心膜炎の原因となる他の疾患が除外される場合とされているが、心嚢液での結核菌陽性率は低く、4-6週間と時間も要する³⁾。以上のことより確定診断に至ることは難しく、本症例においても心不全・腎不全として治療開始とし、診断までに時間を要した。また、本症例においても心嚢液中結核菌は陰性であり、確定診断には至らなかった。しかしながら、心嚢液検体における ADA 測定は結核性心膜炎の補助診断として比較的迅速に検査が可能で、カットオフ値を 40U/L として、感度 83-100%、特異度 72-97%³⁾、カットオフ値を 72IU/l にすると感度 100%、特異度 94%¹⁾と報告されているため、本症例においても補助的診断を用い、結核性心膜炎の診断とし、診断的治療も兼ねて結核治療を開始した。

結核性心膜炎を含む肺外結核の治療は、一般的には肺結核の化学療法に準ずるとされている。本邦で現在使用可能な抗結核薬は6剤ある。First line drugsとしての REF, リファブチン(RBT), INH, PZA の4剤は、最も強力な抗菌作用を有し、結核標準治療の中心的役割を担う。ただし、RBT は RFP が副作用や薬物相互作用で使用できないときに選択され、RBT と RFP の併用はできない。First line drugs としてのストレプトマイシン(SM)と EB の2剤は、上記4剤の First line drugs との併用で効果が期待される薬剤である⁴⁾。上記薬剤の中で、INH, RFP, PZA に、EB または SM の4剤で初期強化期2か月間、その後、INH と RFP を維持期として4か月間継続し、全治療期間6ヵ月(180日)が本邦での標準治療とされている⁵⁾。

しかしながら、抗結核薬にはそれぞれ特徴的な副作用があり、その中でも肝障害についてはしばしば報告されている。2005年12月の日本結核病学会治療委

員会に抗結核薬による薬剤性肝障害のアンケートによると、抗結核薬による肝機能障害の発生率は20-50%とされており、そのうち重症肝障害発生率は0.1-0.6%と報告されている⁶⁾。

薬剤性肝障害にはいろいろな病型があるが、重症化しやすいものは AST, ALT の上昇のタイプである肝細胞障害型である。抗結核薬の中では INH と PZA の肝障害がそれにあたる。一方、RFP は胆汁うっ滞型の肝障害を起こしやすく、この場合は長期化して患者が搔痒感に苦しむことがあっても重症化の頻度は低いとされている。他の薬剤はこの3剤に比して薬剤障害が比較的少ない⁷⁾。

日本結核病学会が示した肝障害発症時への対応として、どの肝障害の機序であっても、総ビリルビン値が 2.0mg/dL 以上の場合には、全薬剤を中止とし、また肝酵素の上昇については、症状の有無によって対応が異なり、無症状時には、AST または ALT 値が基準値上限の5倍以下までは、肝機能検査を1週間ごとに繰り返し、上昇傾向がなければ抗結核薬は継続、AST または ALT 値が基準値の5倍以上となった場合には全抗結核薬を中止するとされている⁷⁾。本症例において、REF+INH+PZA+EB の抗結核薬4剤にて治療開始後、AST 367IU/l と基準値上限の5倍以上の上昇を認めたため、抗結核薬4剤全て中止とした。

また、減感作開始後に T-bil 6mg/dl まで上昇あり、REF による胆汁うっ滞型の肝障害と考えられた。そのため、REF が原因薬剤と考え、INH は継続とし、REF は継続困難と判断した。

薬剤耐性や薬剤の副作用のために標準治療が行えない場合に重要となるのが、Second line drugs の6剤である。図5のような順で使用が推奨されている⁴⁾。REF 中止後、Second line drugs の First choice である LVFX を使用した。

図5 結核治療における使用可能薬剤^{4) 5)}

	特性	薬剤名	略号	優先順位
First line drugs (a)	最も強力な抗菌作用を示し、菌の撲滅に必須の薬剤	リファンピシン	RFP	優先順位 高 ↓ 低 } 順位付けなし
		リファブチン	RBT	
		イソニアジド	INH	
		ピラジナミド	PZA	
First line drugs (b)	First line drugs (a)との併用で効果が期待される薬剤	ストレプトマイシン	SM	
		エタンブトール	EB	
Second line drugs	First line drugs に比して抗菌力は劣るが、多剤併用で効果が期待される薬剤	レボフロキサシン	LVFX	
		カナマイシン	KM	
		エチオナミド	TH	
		エンビオマイシン	EVM	
		パラアミノサリチル酸	PAS	
		サイクロセリン	CS	
Multi drug resistant tuberculosis drugs	使用対象は多剤耐性肺結核のみ	デラマニド	DLM	
		ベダキリン	BDQ	

LVFXにて治療開始後,AST/T-bilともに改善あり,心嚢液の再貯留もなく経過良好であった。また,結核治療開始後も問題となっていた胸水貯留についても, LVFX 開始後より著明に改善を認めたことより, 本症例においては, LVFX が著効したと考えられた。以上より First line drugs が使用困難な場合に, 速やかな Second line drugs への切り替えは有用であると考えられた。

症例報告として医の倫理審査委員会に届出済
本論文に関連する著者の利益相反: なし

【結語】

本症例において, LVFX が著効した結核性心膜炎の一例を経験した。

結核治療において, 薬剤耐性や薬剤の副作用のために First line drugs が使用できなくなった際に, Second line として速やかな LVFX への切り替えは有用であると考えられた。

【文献】

- 1) Aggeli C, Pitsavos C, Brill S, et al.: Relevance of adenosine deaminase and lysozyme measurements in the diagnosis of tuberculous pericarditis. *Cardiology*. 2000;94:81-85.
- 2) 河本紀一, 川端研治, 則井久尚, 他: 心嚢液中に特異な細胞を検出し, エコー下ドレナージが有効であった結核性心外膜炎による急性心タンポナーデの1例. *因島総合病院医学雑誌* 1999; 5:126-130
- 3) Rooney JJ, Crocco JA, Lyons HA, et al: Tuberculous pericarditis. *Ann Intern Med* 1970;72:73-78
- 4) 根本健司: 結核の診断と治療. *日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌* 2020;29, 2:228-233
- 5) 日本結核病学会治療委員会: 「結核医療の基準」の改訂-2018年. *結核* 2018;93:61-68
- 6) 日本結核病学会治療委員会: 抗結核薬による薬剤性肝障害アンケート調査結果. *結核* 2005;80: 751-752.
- 7) 与芝真彰: 抗結核薬による肝障害の対策について -重症化例を中心に-. *結核* 2011;86, 2:87-99

(((症 例)))

Fabry 病成人男性からの家族内検索で発見された 未発症小児例を含めた 1 家族

小児科 澤田智, 坂東賢二, 村上天子

【要旨】

Fabry 病は X 連鎖性遺伝の先天代謝異常症の一つで、ライソゾーム内の α -galactosidase A の遺伝的異常により基質 globotriaosylceramide が分解されず全身に蓄積される疾患である。小児期から発症するが診断されず、無治療男性は 50 歳代で死亡するため早期発見早期治療が重要となる。今回 Fabry 病として治療中の 38 歳男性からの家族内検索で発見された 1 家族を経験した。37 歳妹は既婚で 3 人の男児 (12, 9, 3 歳) がいた。妹と 9 歳は症状があり 3 歳は未発症だった。遺伝子検査で異常遺伝子を妹はヘテロ接合体、9・3 歳男はヘミ接合体で有していた。妹と 9 歳男は治療を開始し、3 歳男は経過観察とした。X 連鎖性疾患は家系内に患者が潜んでいることが多く詳細な家族歴聴取が重要と考えられた。

【キーワード】

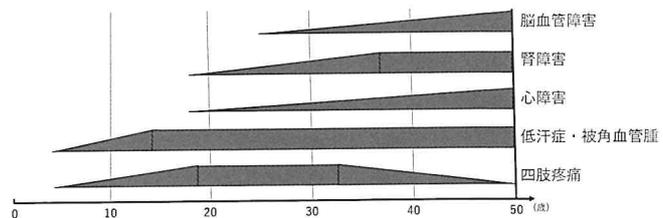
Fabry 病, 家族内検索, 未発症小児

【はじめに】

Fabry 病は先天代謝異常症の一つのライソゾーム病である。ライソゾーム内の酵素 α -ガラクトシダーゼ A (α -galactosidase A:GLA) の先天的な欠損または活性低下により、その基質である糖脂質グロボトリアオシルセラミド (globotriaosylceramide:Gb3) が体内に蓄積し臓器障害を来す。X 連鎖性の遺伝形式をとり、発症頻度は以前男性 40,000 人 (欧米)¹⁾ ~ 出生 117,000 人 (豪州)²⁾ に 1 人と報告されたが、最近の我が国からの報告では約 7,000 人に 1 人であった³⁾。X 連鎖性疾患のためヘミ接合体の男性は発症し、ヘテロ接合体の女性は変異保有者となるが、同じ X 連鎖性疾患の他疾患と異なりヘテロ接合体でも発症することが多いとされている⁴⁾。典型的な症状としては小児期に四肢末端痛、低汗症や被角血管腫で発症し、その後蛋白尿などの腎症状、左室肥大などの心症状、脳血管症状などを次々と発症し (図 1)、男性は 50 歳代、女性は 60 ~ 70 歳代で、腎不全、心不全、脳梗塞などで死亡する⁵⁾。欠損している酵素を人工的に作成

し静脈内投与する酵素補充療法 (enzyme replacement therapy: ERT) が新しい治療薬として 2004 年に日本で認可されたのを契機に治療法が大きく進歩した。2021 年現在酵素薬は 3 種類に増え、さらに 2018 年には薬学的シャペロン療法 (細胞内で変異酵素と結合し、安定化させることで分解、不活化されることなく変異酵素をライソゾーム内に運び、ある程度の酵素活性を発現させる薬剤) の経口内服薬も認可され使用されている。いずれの治療法も患者の QOL や生命予後を大きく改善させたが、より早期から治療を開始する方がより効果的と言われている⁶⁾。今回成人発端者からの家系内検索で未発症の小児を含む 1 家族 3 名を発見したので報告する。

図 1 古典型 Fabry 病患者の自然歴



【症例】

発端者は 38 歳男性。幼少期より激しい手足の疼痛を認め近医を数回受診し精査されるも原因不明だった。18 歳時に転居に伴い他院受診。症状から Fabry 病を疑われ、末梢血リンパ球 GLA 活性が 3.1 unit (control: 28.9~33.7) と著明な低値を認めたため診断に至った。その後 2004 年 (24 歳時) ERT が認可されたと同時に治療を開始し現在まで大きな合併症を来すことなく経過している。60 歳母も幼少期より手足の疼痛を認めていたが経過観察となっていた。37 歳妹も発熱時 (インフルエンザ罹患時など) に手足の激しい痛みがあり、発端者の症状を幼少期から見ていたため同じ症状がある自分も Fabry 病の可能性が高いと考えていた。妹は既婚で男児 3 人 (12, 9, 3 歳) がいた。発端者、妹に遺伝子検査のメリット、デメリットを説明し同意を得たのち、まず発端者の遺伝子解析から行った。古典型として既報告の exon6 c.982 G>C

(p.G328R) 変異をヘミ接合性で認めた。その後妹にも遺伝子検査を行い、同変異をヘテロ接合性で認めため変異保有者と診断した。X連鎖性遺伝のため男児は1/2の確率で患者になることなどを妹に説明し男児3人にも問診・診察を行ったのちリンパ球中GLA酵素活性測定と遺伝子検査を行った。問診・診察上12歳男児はFabry病で出現する症状は認めなかった。9歳男児は手足の痛み(特に夏に)を認めており、腰背部に被角血管腫を認めた。3歳男児は痛みに関しては年齢的に表現が難しい可能性もあったが認めず、診察上も異常を認めなかった。酵素活性は12歳男児で20.47 pmol/punch/hr (control:32.20 ± 9.93)と軽度低値、9歳男児と3歳男児はそれぞれ3.68, 3.74と著明に低値であり、遺伝子検査でも後者2名は前述の変異をヘミ接合性で有していたため患者と診断し、12歳男児の遺伝子異常は認めず正常と診断した。なお発端者の母も症状を有しており変異保有者の可能性が高く検査を勧めたが本人が拒否したため行わなかった。図2に家系図を示す。

図2 家系図

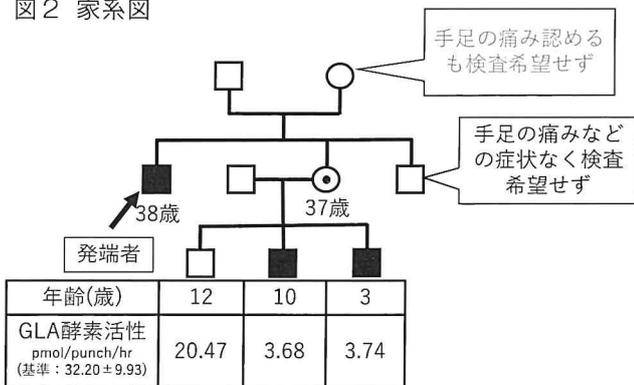


表1

	手足の痛み	被角血管腫	角膜混濁 網膜血管蛇行	心障害 (胸部Xp、心電図、 エコー)	腎障害 (検尿・エコー)	脳血管障害 (頭部MRI)
発端者 (38歳)	●	×	▲ ×	×	×	×
妹 (37歳)	●	×	×	×	×	×
男児 (9歳)	●	●	▲ ●	×	×	×
男児 (3歳) (2年後出現)	×	×	×	×	×	▲?

●: 異常あり ▲: 軽度異常あり ×: 異常なし

発端者を含めた4名の患者の臨床症状、各種検査結果を表1に示す。3歳男児以外は手足の痛みを認めたが、被角血管腫は9歳男児のみだった。Fabry病で特徴的な角膜混濁は発端者と9歳男児に軽度認めた。網膜血管蛇行は38歳発端者以外3名で認めた。心疾

患は全例で認めず、蛋白尿などの腎障害も認めなかった。3歳男児のみ頭部MRIで小さい白質病変を1ヶ所認めたが、病的な意義があるかはっきりしなかった。妹と9歳男児は治療開始し、3歳男児は未発症だったため妹夫婦の希望もあり治療は開始せず経過観察となった。

現在ERT開始後2年が経過するが症状の悪化や薬の副作用など認めず経過している。3歳男児(現在5歳)は手足の痛みが出現してきたため近々ERTを開始予定である。

【考察】

Fabry病は小児期に発症することが多いが症状が非特異的なため見逃され、より重い症状が出現する30歳前後で診断される例が多く存在する。ヨーロッパのFabry Registryでは初発症状の出現平均年齢は男性9歳、女性13歳であるのに対し、診断平均年齢は男性25.7歳、女性32.2歳と報告している⁷⁾。治療法はERTとシャペロン療法の2種類が存在し効果を認めているが、診断時にはすでに重篤な症状を有していることも多く治療反応性も乏しくなる例も存在する。そこで早期発見早期治療が重要となってくる。早期発見の方法は様々あるが、①発症早期に発見する、②新生児スクリーニング、③家系内検索で発見などが考えられる。①に関してはFabry病が頻度の低い疾患であり、症状が手足の痛みなど非特異的であるため、小児科を受診しても成長痛など他疾患と間違われてしまうことも多く、今後疾患啓蒙を積極的に行っていく必要がある。②に関してはすでに日本でも行われており、Sawadaらは約60万人の新生児に対してスクリーニングを行い疾患推定頻度1:7683と報告している³⁾。しかしまだ全国で実施されておらず今後拡充されることが望まれる。実際は本症例のように③から発見される例が多いが、それも発端者からの詳細な家族歴の聴取によって初めて発見されるため問診が重要となってくる。我々の他のFabry病患者も腎不全で透析中の甥の診断をきっかけに診断されていた。本症例ではすでに発症していたが診断されてない38歳妹・9歳男児の診断のみならず、未発症の3歳男児も診断されており、前者2名は速やかに治療を開始でき、後者は症状が出現すればすぐに治療を開始できる環境を整えることができた。

【結語】

Fabry病のようなX連鎖性遺伝形式の疾患は家系

内に患者が集簇している可能性が高く、詳細な家族歴聴取・問診が未診断例の早期発見・早期治療の重要な鍵となることが改めて認識された。

この発表は院内の医の倫理審査委員会の承認を得た。すべての著者に開示すべき COI 関係にある企業などはない。

【文献】

- 1) Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM: α -Galactosidase A deficiency: Fabry disease, in Scriver CR, Beaudet CL, Sly WS, Valle D(Eds.): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease 8th ed. McGraw-Hill, New York, 2001, pp3733-3774
- 2) Meikle PJ et al: Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA 1999 Jan 20; 281(3): 249-254
- 3) Sawada T et al: Newborn screening for Fabry disease in the western region of Japan. Mol Genet Metab Rep 2020 Jan 11; 22: 100562
- 4) Kobayashi M et al: Clinical manifestations and natural history of Japanese heterozygous females with Fabry disease. JIMD 2008 Dec; 31 Suppl 3: 483-487
- 5) 衛藤義勝, 他: ファブリー病 UPDATE. 第2版, 診断と治療社, 東京都, 2013年, 62-65
- 6) 江藤義勝, 他: ファブリー病診断治療ハンドブック, 第3版, イーエヌメディックス, 東京都, 2018年, 34-40
- 7) Eng et al: Fabry disease: Baseline medical characteristics of a cohort of 1795 males and females in the Fabry Registry. JIMD 2007; Apr 30(2): 184-192

術前診断しえた OHVIRA 症候群の1例

婦人科 松原裕明, 深山雅人, 井上裕, 梅咲直彦

【要旨】

先天性子宮形態異常の一種である OHVIRA (obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly) 症候群は, 重複子宮, 重複膈, 患側膈閉鎖による膈留血腫, 患側腎低形成を特徴とする稀な疾患である. 特異的な症状はなく, 月経開始とともに月経困難症様 (月経モリミナ様) 症状を呈し発見されることが多い. 超音波検査や MRI 検査なしでは正確な診断は困難であり, 診断の遅れにより子宮内膜症, 骨盤癒着, 膈中隔による性器出血の逆流による不妊症などの重篤な合併症を発症することがあり, 妊孕性や QOL に関わるため早期に診断・治療介入することが望ましい.

今回, 我々は月経不順を機に発見され MRI 検査で術前に OHVIRA 症候群と診断しえた 1 例を経験したので報告する.

キーワード: OHVIRA 症候群, 重複子宮, 膈留血腫, 子宮奇形, 腎欠損

【はじめに】

胎生期における発生学的機序により, Wolff 管に發育障害が生じると同側の Müller 管の癒合障害が引き起こされる. 片側の Müller 管の癒合障害による女性性器形態異常を認めた場合, 腎泌尿器系は Wolff 管から発生するため, 同側の腎泌尿器系の形態異常を伴うことも多い¹⁾.

非対称性子宮奇形に腎低形成や欠損を伴う疾患のうち, 重複子宮, 重複膈を認め, 患側膈閉鎖による膈留血腫と患側腎低形成を伴うものを obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly (OHVIRA) 症候群という. 周期的下腹部痛・月経困難症・不正性器出血などを認めるが特異的な症状はなく, 多くの場合, 月経開始とともに月経困難様 (月経モリミナ様) 症状を呈し発見される. 有病率は約 20,000 例に 1 例とまれであり²⁾, 子宮内膜症, 骨盤内癒着, 不妊症などを引き起こすことがある³⁾.

今回我々は, MRI にて術前に OHVIRA 症候群と診断でき, 手術により確定診断に至った一例を経験

したので報告する.

なお, 本論文は所属施設の倫理審査委員会に届出ている.

【症例】

年齢は 19 歳, 月経不順にて近医受診し超音波検査にて子宮瘤血腫を指摘され, 精査・加療目的に当科紹介受診となった. 妊娠分娩歴は 0 妊 0 産であり, 二次性徴としては發育異常は認めず, 性交経験を有していた. また既往歴としては鬱病にて内服加療中であった.

診察所見については, 腹部は平坦, 軟であった. 陰鏡診にて外子宮口は正常様で 1 つでほぼ正中に位置しており, 膈壁の偏位・膨隆は認めず. また膈壁に明らかな瘻孔などは認めなかった.

画像検査については, 経膈および経腹超音波検査にて, 子宮体部は 2 つ存在し, 7cm 大の骨盤内腫瘍を認めその壁は厚く, また膈の奥に短い中隔の存在が示唆された (図 1). 骨盤部 MRI 検査にて, 重複子宮, 膈中隔, および右側の子宮頸管と連続し右側の膈腔にかけて留血腫を認め, 右側膈閉鎖が疑われた. 両側卵巣については正常様であり, 少量の腹水を認めた (図 2). さらに, 腹部超音波検査・骨盤部 MRI 検査にて右腎臓は確認できなかった (図 3). 以上の所見より OHVIRA 症候群が疑われた.

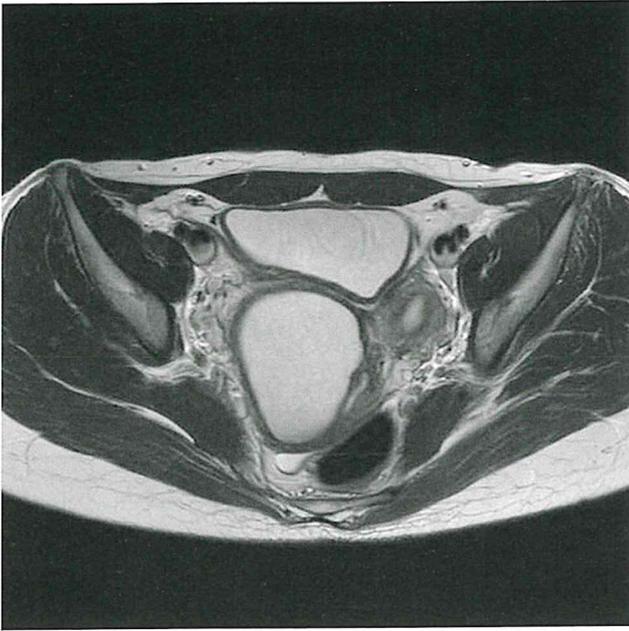
図 1 経腹超音波検査画像.



子宮体部は 2 つ存在し 7cm 大の骨盤内腫瘍を認めた.

図2 骨盤部単純 MRI 検査画像.

A. T2 強調横断像



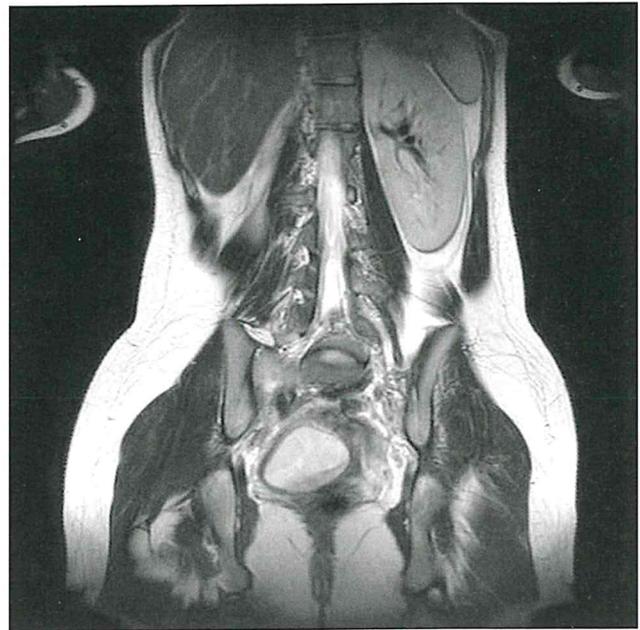
B. T2 強調矢状断像



重複子宮, 腔中隔, および右側の子宮頸管と連続し右側の腔腔にかけて留血腫を認め, 右側腔閉鎖が疑われた.

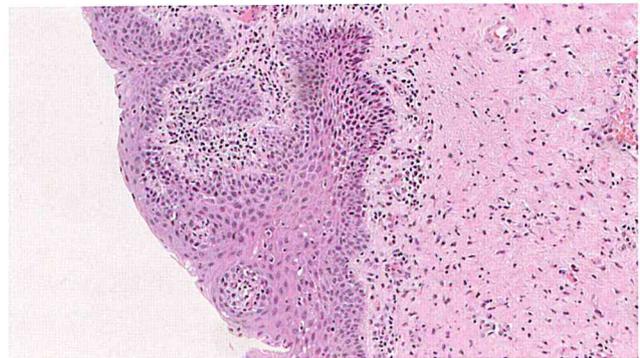
治療として, 留血腫に対する開窓術, および, 腔中隔 (患側腔壁) 腔壁部分摘出術を施行した. 術中所見についてであるが, 全身麻酔下で再度腔鏡診を施行したが左子宮頸部は確認できるが右子宮頸部は確認できなかった. 超音波ガイド下に腔壁右側の腔入口部より 2cm 程度のあたりで嚢胞を穿刺したところ, 悪臭を伴う褐色粘稠性の内容物が 150ml 程度排出された. 続けて穿刺部より開窓した. 嚢胞内の右外子宮口を確認すべく開窓部より子宮鏡を挿入し内腔の観察を試みたが確認することは困難であったため,

図3 骨盤部単純 MRI 検査 T2 強調冠状断像.



右腎臓は確認できず.

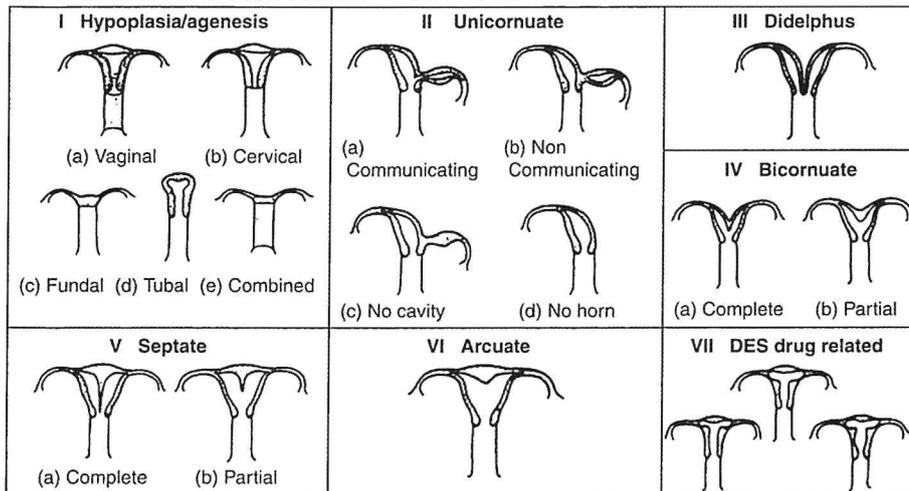
図4 盲端内腔の病理組織像



(×132, Hematoxylin-Eosin;HE 染色)

超音波検査にて確認することとした. 超音波検査にて正常様に右子宮頸部が描出されたため, これにより嚢胞は右腔壁であると推察された. 子宮鏡にて再度観察したところ, 嚢胞壁は右腔壁と推察された. 開窓部が腔中隔 (患側腔壁) であることを確認し, 同部より左右子宮頸部から 1cm 程度の部位までを摘出した. 摘出検体の病理検査結果にて, 扁平上皮であったことから OHVIRA 症候群の診断に至った (図4). 術後については, 月経は正常様で月経困難症様症状も認めず経過した. 適宜, 腔鏡診を施行したが, 外子宮口は左側は確認できるも右側は確認できず. 経腔超音波検査では正常様の子宮を左右とも確認でき, 嚢胞様部位などは認めず. MRI 検査では双頸双角と同様の所見であった. 子宮腔中隔 (患側腔壁) は両側子宮頸部より 1cm 程度残存しているが性交渉には支障はなく, その他治療を要す症状も認めないため, 術後半年頃に終診となった.

図5 Müllerian duct anomalies (MDA) 分類



(The American Fertility Society, Fertil Steril. 1988,49,944-955)

【考察】

重複子宮、重複膣の患側膣閉鎖とそれに伴う留血腫を認め、加えて患側腎低形成を伴うものを OHVIRA 症候群という。これは 1922 年に初めて報告され、胎生期における Wolff 管の発育障害と Müller 管の癒合不全により発生する Müller 管による形態異常とされ、有病率は約 20,000 例に 1 例とまれである²⁾⁴⁾。月経開始とともに月経困難症様（月経モリミナ様）症状を呈し発見されることが多く、多くの場合、初経後まもなく下腹部痛を機に診断に至る⁵⁾。

子宮奇形の頻度に関しては不妊症・不育症による調査では 3.4～12.6% との報告もあるが⁶⁾、子宮奇形の分類としては American Fertility Society (AFS) による Müllerian duct anomalies (MDA) 分類が用いられ（図 5）、わが国では弓状子宮の頻度が最も高く、中隔子宮、双角子宮と続く⁷⁾。

非対称性子宮奇形に腎低形成や欠損を伴う疾患としては、OHVIRA 症候群のほか Wunderlich 症候群や Herlyn-Werner 症候群が存在し、留血腫または留膿腫のドレナージを行う際に生検した閉鎖側子宮の盲端内腔の病理組織により鑑別される⁸⁾⁹⁾（表 1）。円柱上皮であれば Wunderlich 症候群、扁平上皮であれば OHVIRA 症候群と診断される。本症例では扁平上皮であったことから OHVIRA 症候群の診断に至った。ただし、これらの鑑別は海外では重要視されておらず、報告症例においても病理組織による診断に至っていないものもあり¹⁰⁾¹¹⁾、混在している可能性がある。臨床症状や画像検査所見もこれらは類似しており、OHVIRA 症候群が Wunderlich 症候群や Herlyn-Werner 症候群として報告されているものもある。

Rock らは OHVIRA 症候群を A～C 型の 3 型に分類している¹²⁾（表 2）。A 型は完全閉塞型で左右の子宮・膣に交通は認めず、初経時より進行する高度の月経困難症様（月経モリミナ様）症状を認める。一方、B・C 型は不完全閉塞型であり、B 型は膣間で、C 型は子宮間で、それぞれ対側との交通を認め、膿性帯下の流出以外の臨床症状としては少なく月経困難症様症状も軽度である場合が多く、また月経不順も認めない

ため成人期に診断されることが多い。頻度としては A 型が最も多く、B 型、C 型がそれに続くと考えられるが、B 型および C 型は症状が軽度もしくは少ないため臨床現場で遭遇する機会は少ない。診断には MRI 検査が有用とされており¹³⁾¹⁴⁾、その他、超音波検査、CT 検査、子宮卵管造影検査などの画像検査と併せることでより詳細な情報が得られることもあり、状況によっては診断的腹腔鏡検査も考慮される¹²⁾。本症例においては不完全閉塞型のうちの膣壁からの膿汁漏出は認めなかったため C 型と推察されるが、厳密には子宮間の交通部位を確認できていない。このように、不完全閉塞型のうち B 型か C 型かを診断することは交通の部位およびサイズによっては困難である場合があるが、临床上 B 型か C 型かを区別する意義は乏しい印象である。

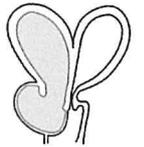
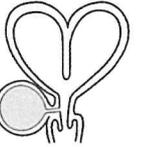
治療としては、留血腫や留膿腫などを認める場合は経膣的な開窓術が一般的であるが、重症例や再発例では子宮卵管摘出が必要となる場合もある。診断・治療が遅れると、子宮・卵管留膿腫を呈し感染や子宮内膜症を合併し、不妊症など妊孕能低下に至る可能性があり、さらに状況によっては壊死や腹腔内破裂から腹膜炎に至る可能性もあるため、早期の診断・治療が必要である⁵⁾。

【結語】

OHVIRA 症候群を術前診断することができた症例を経験した。

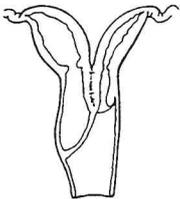
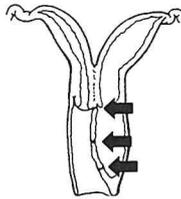
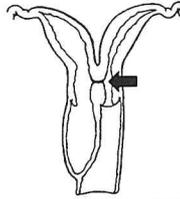
非対称性子宮奇形や膣壁腫瘤を疑う所見を認めた場合、同疾患を念頭に置き腎低形成や腎欠損の有無を確認するとともに、適切な治療を早期に行うために超音波検査や MRI 検査などの画像検査から鑑別す

表1 非対称性子宮奇形に腎低形成や欠損を伴う疾患および鑑別

	Wunderlich 症候群	OHVIRA 症候群	Herlyn-Werner 症候群
			
閉塞部位	子宮頸部	膣	Gartner 管嚢胞
病理所見	円柱上皮 (頸部由来)	扁平上皮 (膣壁由来)	円柱上皮 絨毛細胞

(石川玲奈, 三原卓志, 赤松千加, 他: 思春期に月経困難症を来した片側腎無形成を伴う重複子宮、重複膣、片側膣閉鎖—OHVIRA 症候群—の1例. 神奈川産科婦人科学会誌. 2016,53(1),2-5より改編)

表2 Rock らによる OHVIRA 症候群の分類

完全閉塞型	不完全閉塞型	
A 型 交通なし (56.7%)	B 型 膣間で交通あり (26.7%)	C 型 子宮間で交通あり (16.7%)
初経時より進行性で高度の月経困難症を呈する。 腫瘤・月経痛・下腹部痛の3兆候が多い。	月経時の下腹部痛は軽度。 感染兆候、膣壁より膿汁流出を認める。	月経時の下腹部痛は軽度。 膿性帯下が多い傾向。
		

(Rock JA, Jones HW Jr. The double uterus associated with an obstructed hemivagina and ipsilateral renal agenesis. Am J Obstet Gynecol 1980, 138:339-342.)

Anomaly. Journal of Health Sciences and Research, Volume2, No.3;2011.

- 4) Smith, N. A. & Laufer, M. R. Obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly(OHVIRA) syndrome:management and follow-up. Fertil Steril. 87,918-922.
- 5) 小林佑介, 今枝慶蓉, 青木大輔, 他:【性分化疾患と女性医療】子宮および膣の奇形と月経の異常. 最新女性医療 (2188-5842) 5 巻 3 号 Page143-149 (2018.10) .
- 6) G F Grimbizis, M Camus, B C Tarlatzis, et al: Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. Hum Reprod Update 7:161-174,2001.
- 7) 日本生殖医学会(編): 生殖医療ガイドブック 2010,p281-285, 金原出版, 2010.
- 8) 塩野入規, 近藤壮, 横井由里子, 他: 尿路奇形を合併した女性生殖器奇形を生後早期に診断した1例. 日産婦関東連会誌 50:57-62,2013.
- 9) 太田好穂, 佐藤あずさ, 加茂亜希, 他: Wunderlich 症候群の妊娠例 - 膣閉鎖側子宮に妊娠し, 胎胞膨隆をきたすも膣中隔により妊娠継続が図れた1例 -. 産婦人科の実際 (0558-4728) 67 巻 4 号 Page455-460 (2018.04).
- 10) 久保田佳穂里, 西森裕美子, 細川有美, 他: 膣中隔切除術を施行後, 患側子宮に自然妊娠した OHVIRA (Obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly) 症候群の1例. 東京産婦会誌 64:59-64,2015.
- 11) 渡邊佑子, 辻江智子, 小川美祈, 他: 患側子宮の進行流産にて診断された不完全閉鎖型 OHVIRA 症候群の1例. 産婦の進歩 69:85-92,2017.
- 12) Rock JA, Jones HW Jr. : The double uterus associated with an obstructed hemivagina and ipsilateral renal agenesis. Am J Obstet Gynecol 1980,138:3 39-342.
- 13) K. Marten, R. Vosschenrich, M. Funke, et al: MRI in the evaluation of müllerian duct anomalies. Clinical Imaging 27:346-350,2003.
- 14) Y O Tanaka, Y Kurosaki, T Kobayashi, et al: Uterus didelphys associated with obstructed hemivagina and ipsilateral renal agenesis:MR findings in seven cases. Abdom Imaging 23:437-441,1998.

ることが重要である。

【利益相反】

本論文についての利益相反に関する開示事項はありません。

【文献】

- 1) Acién P: Embryological observations on the female genital tract. Hum Reprod 7:437-445,1992.
- 2) Kimble RM, Khoo SK, Baartz D, et al: The obstructed hemivagina, ipsilateral renal anomaly, uterus didelphys triad. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2009; 49(5):554-7.
- 3) R. Ramesh Kumar and Suresh. V: Case of Obstructed hemi vagina with ipsilateral renal

和泉市立総合医療センター雑誌投稿規定および投稿要領

1. 投稿資格

本誌への投稿は原則として和泉市立総合医療センターに勤務または勤務歴のある職員に限る。ただし、編集委員会が特に依頼したものはこの限りではない。

2. 倫理

- (1) 投稿原稿は他紙に未発表であり、かつ投稿中でないものに限る。
- (2) 人を対象とした研究は世界医師会ヘルシンキ宣言（1964年採択，2013年修正）「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号，平成29年2月28日一部改正）および関連法規や指針を遵守して行われたものでなければならない。そのため当院の倫理委員会に指定の投稿申請書で届け出を行い、審査が必要である。
- (3) 本誌に掲載された論文の著作権は和泉市立総合医療センターに帰属し、無断掲載を禁ずる。
- (4) 当該論文に会する著者・共著者の利益相反状態について開示する。記載場所は論文内（引用文献の前）とする。開示すべき利益相反状態がない場合においても、その旨を同部分に記載する。

3. 投稿原稿の様式

- (1) 題名はなるべく簡潔かつ的確につける。
- (2) 論文の長さは、A4判に1頁あたり1行32文字×25行とし、20頁以内にまとめる。日本語はMS明朝体、英文はCenturyで記載する。句読点は「.」「,」を使用する。
- (3) 原稿には題名、所属部署名（科名）、著者名を明記する。
- (4) 原著、症例には要旨（300字以内）を付ける。
- (5) 本文の項目は以下の順に記載する。
 - ① 総説（特定の研究領域に関して、特定の視点に基づいて体系的にまとめたもの）
：はじめに、本文、おわりに、文献。
 - ② 原著（独創性に富み、目的・結論などが明確な研究論文）
：要旨、はじめに、対象、方法、結果、考察、文献。
 - ③ 症例（学術的意義のある調査または興味深い重要な症例の報告）
：要旨、はじめに、症例、考察、結語、文献。
 - ④ それ以外の「講演」については項目の指定はない。
 - ⑤ 3から5個のキーワードを、はじめに、または要旨の最後に付ける。
- (6) 図・表の番号、表題および説明文は一括して別項に記載する。本文中には挿入箇所を明記する。また、「Fig.やTable」とせず「図、表」に統一する。
- (7) 引用文献は本文中の引用箇所に、引用した順序に従い肩番号を1) 2) 3) …の番号を付し、引用順に末尾に一括して記載する。著者名は3名まで記し、それ以上は「,他」または「,etal」とする。
- (8) 引用誌名は医学雑誌略語表にもとづき、以下のように記載する。
 - ① 雑誌の場合
著者名：題名、雑誌名発行年；巻：項－項
発行年は西暦を用いる。
例) 管隼人, 鈴木英之, 鶴田宏之, 他: S状結腸軸捻転症に対し腹腔鏡補助下前方切除術を行った1例. 日臨外会誌 2008; 69: 1145-1150
 - ② 書籍、単行本の場合
著者名：書名. (巻), (版), 発行所, 発行地, 発行年, 項－項
発行年には西暦を用いる。
例) 坪田紀明: イラストレイテッド肺癌手術. 第2版, 医学書院, 東京, 2007, p13-16

4. 論文の受付

初回の論文投稿時は、原稿のコピーを2部（図、表も含む）提出する。編集委員による査読後、査読結果を参考に修正し、最終原稿をCD、USBなどの記録媒体にて提出する。

5. 審査

受け付けた論文は院内の学術委員会が指名した複数の査読者によって慎重かつ厳正に審査される。原稿の採否は、査読者の意見を参考にして学術委員会で決定する。

6. 改廃

この規定の改廃は院内の学術委員会の承認によって行う。

2020年 11月 6日改訂

2021年 9月 17日改訂

〈 編集後記 〉

2021年も新型コロナウイルス感染症はアルファ株、ベータ株、ガンマ株、デルタ株等変異をさせながら猛威を振るいました。本邦でも2020年(4/7～5/21)に引き続き計3回の緊急事態宣言(1/14～2/28、4/25～6/20、8/2～9/30)が発令されました。

当院は感染症チームを中心に、新型コロナ対策・治療を行いました。また、市民に対するワクチン接種も週末に職員が集まり、和泉市医師会の協力をえながら施行しました。国内ではコロナ感染者数が減少しましたが、12月になり新たな変異株(オミクロン株)の発生が世界を震撼させました。今後の感染状況の推移に注意が必要です。そのような中、本年も和泉市立総合医療センター雑誌の発刊となりました。昨年同様コロナ禍であり、年々業務量が増加していく中、論文投稿については特にご負担も大きかったものと感じています。快く執筆依頼を受けて頂いた皆様、査読や雑誌編集にご協力頂いた学術委員の皆様には深甚なる謝意を表します。当雑誌は2020年度の第31巻より医中誌に収載、国立国会図書館に納本されました。また、当院ホームページからも閲覧できるようになりました。今後の和泉市総合医療センターの発展とともに、和泉市総合医療センター雑誌もより一層の発展ができるよう祈念いたします。今後ともご指導、ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。

学術委員 雑誌編集長：中村 泰浩

和泉市立総合医療センター雑誌

第32号

令和4年3月25日 印刷

令和4年4月1日 発行

発行所 和泉市立総合医療センター

〒594-0073 大阪府和泉市和気町四丁目5番1号

電話 (0725) 41-1331

編集者 和泉市立総合医療センター雑誌
編集委員会

印刷所 藤原印刷株式会社

〒594-1102 大阪府和泉市和田町279-1番地

電話 (0725) 55-3480

