

- <実践報告> 滋賀県東近江医療圏における
急性期病院から発信するがん地域医療連携の試み
瀬戸山 博, 目片 英治p.1-5
- <実践報告> 当院における遺伝性乳癌診療の取り組みと現況
～HBOC の診療体制と今後の展望について～
河合 由紀, 北村 美奈, 木村 由梨, 勝元 さえこ, 佐藤 智佳, 茶野 徳宏,
富田 香, 森 毅, 梅田 朋子, 清水 智治, 谷 眞至p.6-10
- <原著論文> 当院におけるロボット支援下胃切除の導入と初期成績の報告
貝田 佐知子, 竹林 克士, 山口 剛, 安川 大貴, 森 治樹, 谷 総一郎,
前平 博充, 三宅 亨, 植木 智之, 飯田 洋也, 園田 寛道, 清水 智治,
谷 眞至p.11-14
- <実践報告> 当院におけるインシデントレポートの患者影響レベル別報告
伊藤 英樹, 臼井 陵子, 生野 芳博, 中野 育子, 萬代 良一, 田中 佐智子,
穴尾 百合, 田中 俊宏p.15-17
- <症例報告> 重症再生不良性貧血に対する同胞間骨髄移植後に発症した
レシピエント由来 EB ウイルス関連移植後リンパ増殖性疾患の発病機構
古屋 彩, 奥野 貴史, 程原 佳子, 岩佐 磨佐紀, 藤城 綾, 西村 理恵,
河原 真大, 南口 仁志, 木藤 克之, 安藤 朗, 仲山 貴永, 杉原 洋行
.....p.18-23
- < Case report> Breast cancer metastasis to the stomach: A case report
Hajime ABE, Kaori TOMIDA, Yuki KAWAI, Tsuyoshi MORI
Yoshihiro KUBOTA, Mitsuaki ISHIDA, Masaji TANIp.24-27

- <症例報告> 原発性眼内リンパ腫の4症例
西村 理恵, 寺本 由加子, 雑賀 渉, 永井 詩穂, 浅井 愛, 岩佐 磨佐紀,
藤城 綾, 河原 真大, 南口 仁志, 木藤 克之, 安藤 朗 …………… p.28-31
- <実践報告> 当院小児がん患者の保護者のニーズ把握に関するアンケート調査
飛田 良, 園田 悠馬, 池田 勇八, 木川 崇, 多賀 崇 …………… p.32-36
- <総説> 気管挿管デバイス
今宿 康彦, 北川 裕利 …………… p.37-41
- <症例報告> 重度褥瘡を伴う飢餓状態の高齢者に対して refeeding syndrome を念頭に
おいた栄養管理が奏功した1例
太田 裕之, 伊藤 明彦, 鶴飼 佳子, 小島 正継, 赤堀 浩也, 全 有美,
加藤 智恵子, 続宗 敬子, 山根 あゆみ, 畠中 真由, 橋本 亜由子,
辻川 知之, 目片 英治 …………… p.42-45
- <症例報告> 気管挿管を行わず吊り上げ式腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した
遺伝性血管浮腫の1例
東口 貴之, 塩見 尚礼, 前川 毅, 長門 優, 谷口 正展, 丹後 泰久,
張 弘富, 中村 一郎, 中村 誠昌 …………… p.46-49
- <症例報告> 大腸内視鏡検査前処置としてのピコスルファートナトリウム内服が誘因と
なった虚血性大腸炎の1例
長門 優, 塩見 尚礼, 前川 毅, 東口 貴之, 張 弘富, 谷口 正展,
丹後 泰久, 中村 一郎, 中村 誠昌 …………… p.50-54
- <症例報告> 低用量メトトレキサート治療中に発症した汎血球減少を伴う重症口腔粘膜炎
の1例
家森 正志, 北本 幸恵, 杉藤 雅孝, 太田 舞, 飯塚 忠彦 …………… p.55-58

— 実践報告 —

滋賀県東近江医療圏における 急性期病院から発信するがん地域医療連携の試み

瀬戸山 博^{1),2)} 目片 英治^{1),3)}

1) 滋賀医科大学 総合外科学講座

2) 医療法人 晋真会 ベリタス病院 外科

3) 独立行政法人 国立病院機構 東近江総合医療センター 外科

Regional Medical Cooperative Care and Treatment for Advanced Malignancies in Higashiom, Shiga Prefecture, Proposed by Acute Care Hospital

Hiroshi SETOYAMA^{1),2)}, Eiji MEKATA^{1),3)}

1) Department of Comprehensive Surgery, Shiga University of Medical Science

2) Department of Surgery, The Veritas Hospital

3) Department of Surgery, National Hospital Organization Higashi-Ohmi General Medical Center

要旨 平成 24 年から 29 年まで、滋賀県東近江医療圏のがん診療連携支援病院である東近江総合医療センター外科と、地域医療者の連携協働により実践した在宅支援型包括的がん診療を報告する。連携開始時にカンファレンスで在宅療養支援の具体的な方法を決定した。個々の患者・家族の期待に応える在宅支援チーム、予期し難い病状変化への対応など、患者・家族・医療者全員の安心を担保した地域がん医療連携体制の構築は、地域中核病院の主導により実践可能であることが示された。また、共有すべき患者情報を掘り下げた連携ツールの必要性が明確になり、滋賀県がん緩和ケア地域連携クリニカルパスの開発に寄与した。

キーワード がん地域医療連携 在宅療養支援 包括的がん診療 情報共有

はじめに

がん対策推進基本計画 [1] において提唱されたがん医療は「包括的がん診療モデル」と表現される。がん診療計画には、患者の意思を尊重し、手術、放射線、化学療法等のモダリティを適切に組み合わせた抗がん治療に加え、診断から治療終了まで継続的に提供される緩和ケアが必要である。抗がん治療と緩和ケアは、病院・自宅・入所施設等の場所を選ばず、安定して提供される診療システムが基盤となる。この基盤的医療資源を確保するため、地域における医療連携ネットワークの形成と、その構成メンバーによる有効な医療介入が求められる。

がん地域医療連携は、脳卒中や大腿骨頸部骨折とは異なり、治療を担当する急性期病院と在宅療養支援関係者の双方向性コミュニケーションにより成り立つ。進行・再発がん患者の地域医療連携が困難とされる要因の一つに、身体症状が変化する時間軸に対応した質の高い患者関連情報の共有法が挙げられる。がん地域医療連携推進のためのシステムとして滋賀県がん診療連携協議会は、5 大がん、前立腺がん、緩和ケアに特化した地域医療連携クリニカルパスを開発した [2]。県内では定着したシステムとして一定の成果を挙げているが [3]、がん患者の全治療期間における多種多様なプロセスを包括するには、同パスシステムのさらなる進化が望まれる。が

Received: January 16, 2019. Accepted: February 26.

Correspondence: 医療法人 晋真会 ベリタス病院 外科 瀬戸山 博

〒666-0125 兵庫県川西市新田 1 丁目 2 番 13 号 setoyama@shinshinkai.jp

ん治療を提供する東近江総合医療センターでは、がん診療病院サイドから地域医療資源へ積極的に働きかけ、多職種連携を企図することによって、東近江医療圏における包括的がん診療実現のための breakthrough を試みた。

方法

平成 24 年 7 月から 29 年 3 月まで、東近江総合医療センター外科と地域のがん関連医療者の連携協働によって施療した進行・再発がん患者のうち、治療開始から看取りまでを一貫して行った 24 名を対象に後方視的検討を加えた。東近江総合医療センター診療録（電子・紙ベース）からのデータ抽出を主体に、未記載項目は患者遺族や関係者との面談による聞き取りを行い、以下の項目に関する評価を行った。

- ① 医療連携開始状況：患者が入院中より在宅でのエンドオブライフを希望した場合、可及的に退院時拡大カンファレンスを開催し、在宅療養支援の具体的な方法を決定した。カンファレンスに参加した介入医療職種を患者ごとに抽出するとともに、必要と判断された在宅でのサービス内容を検討した。
- ② 訪問看護：患者の家族構成、日常生活の活動性に基づき訪問看護が必要と判断され、看護介入を受けた患者において、訪問看護師が提供したケアの実態を調査した。
- ③ 患者情報共有法：病院主治医、在宅医、訪問看護師、薬剤師などの介入職種間における患者情報の共有と相互連絡方法を調査した。
- ④ 病診連携：病院側と在宅医（かかりつけ医）間で分担した診療内容と実際に施療された内容の検討、特に患者状態急変時の対応について調査した。

結果

対象患者は 24 名で、消化器がん根治的切除術後の再発症例が大半を占めた。年齢が中央値 81（51-100）歳で、性別は男性 14 名、女性 10 名であった（表 1）。

がん治療歴	患者数
根治手術後再発	13
姑息的手術後	4
化学療法のみ	5
積極的抗治療拒否	1
根治手術後無再発	1

がん原発巣	患者数
上部消化管	12
下部消化管	9
膵・胆道	3
前立腺	1
肺	1
子宮	1

居住二次医療圏	患者数
東近江	20
甲賀	3
湖東	1

表 1. 患者プロフィール

患者がエンドオブライフを意識した（と想定される）時点で、患者、家族に療養を希望する場所を質問した結果、14 名が最期まで在宅を希望し、10 名は病院を希望した（表 2）。

		看取られた場所	
		在宅	病院
最期を迎える希望の場所	在宅	7	7
	病院	2	8

表 2. 看取りの場所の希望と実際

① 医療連携開始時状況

退院時拡大カンファレンスを 16 名に実施した。在宅で看取られた患者 9 名にはすべてカンファレンスが実施されていた。病院で最期を迎えた患者 15 名のうち、在宅看取り希望であった患者 7 名には全例カンファレンスが行われていたが、病院看取り希望であった 10 名のうち、在宅看取りに変更となった 2 名を除いた 8 名には、在宅生活支援に関する計画立案には至らなかった。

カンファレンス参加職種は（表 3）に示すごとく、患者と家族、病院から看護師と主治医、在宅サイドからは訪問看護師と応需薬局薬剤師（介入必要事例に限定）、ならびにケアマネージャーがほぼ全症例に参加していた。社会福祉士、在宅医、病院薬剤師は、業務都合のため参加できない事例があった。また、患者の介護必要程度に応じ、福祉用具会社、ホームヘルパーが、患者が社会的弱者（生活保護受給者など）の場合には市役所健康医療福祉部職員が参加した。

カンファレンス参加者属性		(人)
患者	本人	24
	家族	21
医師	病院	24
	診療所	17
看護師	病院	24
	訪問看護ステーション	13
薬剤師	病院	15
	応需薬局	10
理学療法士		5
ケアマネージャー		21
医療社会福祉士		23
福祉関連	ホームヘルパー	5
	医療福祉用具会社	12
医療行政	市健康医療福祉部	2

表 3. 退院時拡大カンファレンス 参加者

患者情報は病院医療職から在宅支援チームへの申し送り、質疑応答の形で共有を図った。患者の日常活動性について看護師と理学療法士が、疼痛の部位、性状、使用薬剤に関しては主治医、看護師、薬剤師が、患者の思い、家庭環境は社会福祉士と看護師が、それぞれ情報提示をした。さらに患者支援に係る介入サービスの内容、頻度、必要用具準備などを明確にすることによって、家族の負担軽減策を図るとともに、家族の患者支援への主体的参加を支援した。抗悪性腫瘍剤(殺細胞性薬剤・分子標的薬)やがん性疼痛治療薬の使用患者については、薬剤投与目的の周知、副作用症状と発生時に対処法を薬剤師(病院・応需薬局)、訪問看護師、医師(病院・診療所)で共有した。予想される oncologic emergency について

カンファレンス検討項目		件数
患者情報共有	身体状況・疼痛の部位/性状	24
	家庭環境	24
	患者の思い	24
医療サービス	内容・介入頻度	20
	役割分担	20
	準備必要物品	12
薬剤情報	処方内容の確認	15
	有害事象発症時の対応	24
病勢増悪時対応	連絡方法の確認	24

表 4. 退院時拡大カンファレンス 検討項目

も同様の申し合わせを行った(表 4)。

② 訪問看護

訪問看護師が介入したのは、在宅看取り患者 9 名のうち 8 名、入院看取り患者 15 名のうち 5 名であった。訪問看護師のタスクは二つに大別された。ひとつは関連職との連絡役、すなわち、患者の身体・精神症状、家族の気持ちや疲弊度などを評価し、医師への報告、薬剤師との連携(副作用報告、医療用麻薬の管理情報)、ケアマネージャーとの連携(患者・家族の日常生活の質を確保)であった。もうひとつは在宅での医療処置と看護ケア、すなわち末梢・中心静脈輸液、入浴・食事・排泄の介助、リンパドレナージ、オピオイド持続投与モジュールの更新、ストマケア、スキンケア(分子標的薬の皮膚障害)、患者ナラディヴの傾聴などのサービスであった。

③患者情報共有法

「滋賀県緩和ケア地域連携クリニカルパス」[4]の完成前試作ツールを 5 例に、完成後パスを 4 例に使用した。在宅医が連携ツールに積極的に記載する事例は少なく、記載者は主に患者家族と看護師であった。「診療情報提供書」による通信連絡が 5 例、「訪問看護報告書」による患者情報収集が 1 例、家族オリジナルの「連絡帳」が 1 例に使われ、患者肉親が各職種へ情報伝達(口頭・電話連絡)を行った事例も 1 例あった(一部重複あり)。患者情報の共有手段を持たなかった 9 例は、すべて訪問看護が非介入の病院看取り患者であった。

③ 病診連携

検討対象の 24 症例には、14 件の診療所へ在宅医・かかりつけ医介入を依頼した。これら診療所のうち、病院から逆紹介を受けた診療所が完全な在宅型主治医としてがん診療のリーダーシップをとり、地域の関係職種と積極的に協働した「在宅主治医」型施設は 7 件であった。また、がん治療に関連した病院外での有害事象に対し、自院を受診する患者のみに支持療法(薬剤処方、注射、輸液など)を提供する「支持療法参加」型の施設が 7 件であった。患者看取りの場所とかかりつけ診療所機能に関しては、「在宅主治医」型診療所が管理した患者 9 名は、全員が自宅で看取られ、「支持療法参加」型診療所の管理患者は、15 名中 14 名が病院での看取りとなった。地域医療連携開始から患者看取りまでの期間は、全患者の中央値が 3.0 か月(2 日-28 か月)であった。看取りの場所別に検討した場合、在宅の 9 名は 0.75 か月(2 日-2 か月)で、病院の 15 名は 6.5 か月(2 か月-28 か月)であった。

考察

滋賀県東近江医療圏は、人口約 23 万人の地方都市二次医療圏である。高齢化率 25%、急性期医療密度指数 0.78、慢性期医療密度指数 1.12、介護充足度指数-32%で、高齢化が進む医療過疎の圏域である。医療資源の充足度を全国偏差値で見ると、医師数 42、看護師数 43、一般病床数 45、療養病床数 56、診療所数 40、在宅療養支援診療所数 44、在宅療法支援病院数 45 と、急性期と在宅療養を担う医療資源が明らかに不足している（日医総研 2017 年）。二次医療圏のがん診療連携拠点病院は滋賀医科大学附属病院で、東近江総合医療センターは、県指定がん診療連携支援病院として近江八幡市立総合医療センターとともに「準拠点病院」としての指導力を求められる施設である。

第 5 次医療法改正における医療機能の分化連携推進 [5]、かかりつけ医制度は、がん患者の治療を継続するための支援プログラムの作成において重要な契機となった。平成 22 年より滋賀県がん診療連携協議会の主導による「滋賀県がん診療連携クリニカルパス」の運用が開始され、県内にがん患者の病診連携、地域医療連携システムの萌芽となった[2,3,6]。当圏域においては、地域がん診療連携拠点病院指定の遅延などの事由により、平成 24 年にがん患者の地域医療連携に対する具体的な取り組みが開始された。

がん患者の在宅療養生活における最大のハザードは身体症状の急変時対処である。抗悪性腫瘍剤の副作用や、がん病勢増悪による腫瘍随伴症状は oncologic emergency の対象であり、応急の対応が求められる。今回の検討対象症例においては、患者の退院後の診療プロセスへの希望、家族介護力などの評価に基づき、患者・家族の期待に応えうる在宅支援チームづくりを行った。したがって、訪問看護ステーションは 24 時間対応を必要条件とし、患者状態急変時には訪問看護師が初期対応を担う体制を確保した上で医療連携が開始された。在宅療養を希望する患者には、かかりつけ医を「在宅主治医」型診療所に連携参加を打診することが多く、訪問看護師との連携下での訪問診療、往診対応が行われた結果、多くの患者は在宅療養生活を継続し、看取りに至った。がん診療の質的担保を病院（通院・入院）に依存する患者には、患者居宅の近

隣診療所を優先して連携を依頼したため、「支持療法参加」型診療所が管理する事例が増えた。その結果として、有害事象発生や病勢増悪時には病院受診、緊急再入院となり、病院病床での死亡転帰をとる症例が多かった。

在宅看取りとなった患者群において地域医療連携の期間が短かったのは、がん治療開始にはすでにエンドオブライフ期に近い症例が多かったことによる。一方、病院看取り患者群における地域医療連携期間の中央値が半年余りとなった理由は、連携開始当初は在宅希望であった患者のうち化学療法などによる病勢制御効果によって長期生存者が多かったためである。本検討においては、連携診療所と訪問看護ステーションの選定においてセレクションバイアスが介在するため、連携医療資源の機能やがんの診療経過、予後の関連性について言及することはできない。

在宅生活支援において看護の果たす役割は大きい。訪問看護の介入状況を後方視的に検討した結果、看護師の患者状態観察は必要かつ十分な質が確保されていたが、情報共有において継続的にケアされるべきトータルペイン [7] のうち身体以外に関する記載や報告が少なかった。この事実は患者ごととに共有すべき情報内容を掘り下げた連携ツールの必要性を示唆しており、滋賀県がん緩和ケア地域連携クリニカルパス開発に大きく寄与することになった。

個々の患者・家族の期待に応えうる連携チームの呼びかけを行うこと、そして予期し難い病状変化への対応策を明示し、患者・家族、在宅支援チームメンバー全員の安心を担保したがん包括的がん医療連携体制の構築は、地域中核病院の責務である。本検討により、退院時にがん治療病院が主導して在宅療養支援計画を練り、継続を支援することが十分可能であることが示された。

地域のがん診療の指導的立場にある病院は、地域医療資源の特性を把握し、実践可能な支持的介入を計画、主導する必要がある。進行再発がん患者においては、連携により支える期間は短期に終わる事例が多く、退院・在宅移行が決定した時点で迅速な支援チームづくりと稼働開始が求められる。

文献

[1] 厚生労働省：がん対策推進基本計画

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/s0615-1.html>

滋賀県東近江医療圏における急性期病院から発信するがん地域医療連携の試み

- [2] 大野 辰治 瀬戸山 博 東出 俊一 他：滋賀県における
5 大がん地域連携クリティカルパスへの取り組み：日本
医療マネジメント学会雑誌 15(3), 177-182, 2014
- [3] 瀬戸山 博：がん地域医療連携クリニカルパスにおける
課題と今後のあり方：日本クリニカルパス学会雑誌
Vol. 20 No4, 557-561, 2018
- [4] 地域連携クリニカルパス 滋賀のがん診療・がん療養
<https://www.cancer-patients.shiga.jp/navi/navi4>
- [5] www.mhlw.go.jp/shingi/2007/11/dl/s1105-2b.pdf
- [6] 瀬戸山 博：大腸がん up to date -病診連携で行う大腸
がん診療- 滋賀医学 Vol135. 3, 9-11, 2013
- [7] がん患者と家族に対する緩和ケア 提供の現況に関する
調査 地域がん診療連携拠点病院における取組を中心に
<https://www.mhlw.go.jp/iken/after-service-vol27/dl/after>

— 実践報告 —

当院における遺伝性乳癌診療の取り組みと現況
～HBOCの診療体制と今後の展望について～

河合 由紀¹⁾, 北村 美奈¹⁾, 木村 由梨²⁾, 勝元 さえこ³⁾, 佐藤 智佳³⁾,
茶野 徳宏³⁾, 冨田 香¹⁾²⁾, 森 毅⁴⁾, 梅田 朋子⁵⁾, 清水 智治¹⁾, 谷 眞至¹⁾

- 1) 滋賀医科大学 外科学講座 乳腺・一般外科
2) 滋賀医科大学医学部附属病院 腫瘍センター, 3) 同 臨床遺伝相談科
4) 公立甲賀病院 外科, 5) 地域医療機能推進機構 滋賀病院 乳腺センター

Clinical Practice of Hereditary Breast Cancer

Current States and Future Prospects of Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome

Yuki KAWAI¹⁾, Mina KITAMURA¹⁾, Yuri KIMURA²⁾, Saeko KATSUMOTO³⁾, Chika SATO³⁾,
Tokuhiro CHANO³⁾, Kaori TOMIDA¹⁾²⁾, Tsuyoshi MORI⁴⁾, Tomoko UMEDA⁵⁾,
Tomoharu SHIMIZU¹⁾ and Masaji TANI¹⁾

- 1) Division of Breast and General Surgery, Department of Surgery, Shiga University of Medical Science
2) Cancer Center, Shiga University of Medical Science Hospital
3) Division of Medical Genetics, Shiga University of Medical Science Hospital
4) Department of Surgery, Kohka Public Hospital
5) Breast Center, Japan Community Health care Organization Shiga Hospital

要旨 本邦において乳癌は女性の癌罹患第1位であり、そのうち約5～10%が遺伝性乳癌といわれている。遺伝性乳癌の約半数以上を占めるBRCA1, BRCA2遺伝子を原因遺伝子とする場合、遺伝性乳癌卵巣癌症候群(Hereditary Breast and Ovarian Cancer syndrome: HBOC)という。遺伝性乳癌を疑う場合に行う遺伝学的検査として、当院では2015年にBRCA1/2遺伝子検査と遺伝カウンセリング体制を自費診療として導入した。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインを基準とし、遺伝カウンセリングは研修を修了した乳腺専門医や認定遺伝カウンセラーが協力して担当することとしている。2018年には本邦でも転移・再発乳がんの一部に対しPARP阻害薬のコンパニオン診断としてBRCA1/2遺伝子検査が保険承認され、当院は遺伝カウンセリング加算の施設基準に係る届出を行なっている医療機関として、近隣の医療機関と連携し積極的にこれを支援している。乳腺診療の現場では遺伝性乳癌に対して自費診療と保険診療が混在しているが、BRCA1/2遺伝子検査としての内容に実質的な変化はなく、結果の解釈や血縁者に与える影響に対しては専門的知識が要求される。当院におけるBRCA1/2遺伝子検査と遺伝カウンセリングの体制は、自費診療で培った体制を活かしながら、HBOC診療に有効に機能している。また、マルチプレックス遺伝子パネル検査の普及により、今後、二次的所見としてHBOC以外の稀な遺伝性乳癌への対応が増えることも予測される。遺伝医学に関わる多職種でのチーム医療として乳癌を含む遺伝性腫瘍の診療に取り組み、それぞれのリスクに応じた医学的管理体制の充実などが望まれている。

キーワード : 遺伝性乳癌. HBOC. BRCA. 遺伝子検査. 遺伝カウンセリング.

Received: January 15, 2019. Accepted: May 15, 2019.

Correspondence: 滋賀医科大学 外科学講座乳腺・一般外科 河合 由紀

〒520-2192 大津市瀬田月輪町 yuki9560@belle.shiga-med.ac.jp

はじめに

本邦では新たに乳癌と診断される女性は年間約 8 万人を越え、乳癌は女性のがん罹患の第 1 位となっている^[1]。乳癌の多くは環境要因からなる散発性乳癌（いわゆる一般の乳癌）であるが、15~20%は家族歴を持つ家族性乳癌であり、遺伝性要因からなる遺伝性乳癌（5~10%）を含む。遺伝性乳癌の原因遺伝子のうち、BRCA1 遺伝子が 30~35%、BRCA2 が 20~25%と BRCA1/2 がおよそ半分以上を占めており^[2]、この BRCA1/2 遺伝子の生殖細胞系列変異に起因する易罹患性腫瘍症候群を遺伝性乳癌卵巣癌症候群（Hereditary Breast and Ovarian Cancer syndrome：HBOC）という。遺伝性乳癌を疑う場合に行う遺伝学的検査は長らく自費診療として行われてきたが、2018 年 6 月に本邦でも転移・再発乳癌の一部に対する治療薬のコンパニオン診断として BRCA1/2 遺伝子検査が保険承認された。それに伴い乳腺診療の現場では遺伝性乳癌に対して自費診療と保険診療が混在することとなった。それぞれに対する当院での取り組みと現況について述べる。

遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) の遺伝診療

1. HBOC の特徴と対策

HBOC を疑う特徴を表 1 に示す^[3]。BRCA1 変異保持者、BRCA2 変異保持者とも乳癌、卵巣癌の生涯罹患リスクは高く^[4]、2 色（ピンク、ティール）使いのリボンの由来となっている。乳癌の生涯リスクは 41~90%と一般集団より 6~12 倍高く、両側乳癌のリスクが高いことも特徴である。特に、BRCA1 変異保持者の乳癌は、若年発症のホルモン受容体および HER2 陰性のトリプルネガティブ乳癌が多くを占め、BRCA2 変異保持者の乳癌は通常の乳癌と同様にホルモン受容体陽性 HER2 陰性の Luminal タイプが多い^[5]。卵巣癌の生涯リスクは調査集団によりばらつきがあるが、8~62%と一般集団より 8~60 倍高く^[4]、ほとんどが漿液性腺癌で III 期、IV 期の進行症例である^[6]。また、BRCA2 変異保持者では男性乳癌や前立腺癌、膵臓癌の罹患リスクが高くなることがわかっており^[4,7,8]、特に前立腺癌では

表 1 HBOC の特徴

<ul style="list-style-type: none"> ● 若年で乳癌を発症する ● トリプルネガティブ（エストロゲン・プロゲステロン受容体、HER2 全て陰性）の乳癌を発症する ● 両側、あるいは片側の乳房に、複数回の乳癌を発症する ● 乳癌だけでなく、卵巣癌（卵管癌、腹膜癌）も発症する ● 男性で乳癌を発症することがある ● 家系内に、膵臓癌や前立腺癌になった人がいる乳癌や卵巣癌になった人がいる
--

✓ 上記の特徴のうちいずれかまたは複数見られる
 ✓ 全ての人に見られるとは限らない

表 2 HBOC への対策

女性での対策
<ul style="list-style-type: none"> ● 自己乳房について意識する：18歳から開始 ● 医療機関での乳房検診：25歳から6~12ヶ月ごと <ul style="list-style-type: none"> — 25~29歳：年1回のMRI(できなければマンモグラフィ) — 30~75歳：年1回のMRIとマンモグラフィ — 乳癌治療後：残存乳房に対して、年1回のMRIとマンモグラフィを継続 ● リスク低減乳房切除術(RRM)の選択について、カウンセリングを含めて話し合う ● 出産完了後、リスク低減卵管卵巣摘出術(RRSO)を推奨する
※RRSOを選択しないときは； 経膈超音波検査、腫瘍マーカー(CA125)の測定
男性での対策
<ul style="list-style-type: none"> ● 自己乳房触診：35歳から開始 ● 医療機関での乳房検診：35歳から12ヶ月毎 ● 45歳からの前立腺癌スクリーニングについて <ul style="list-style-type: none"> — BRCA2に変異がある場合：推奨する — BRCA1に変異がある場合：考慮する

若年発症、進行性で予後は不良とする報告もある^[9]。

HBOC への対策として、NCCN ガイドラインに詳細なサーベイランスや予防策が示されており^[4]、それらの概略を表 2 に示す。女性のリスク低減卵管卵巣摘出術は全死亡率を減少させることも報告されている^[10]。本邦においても 2017 年に『遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) 診療の手引き』^[11] が発刊され、リスク低減卵管卵巣摘出術は「推奨」されている。本邦では、リスク低減予防切除術を含む医学的管理は全て自費診療にて行われており、当院でもリスク低減予防切除術についての倫理審査への準備を進めている。

2. 遺伝学的検査と遺伝カウンセリング体制

現在、HBOC の診断および診療体系は、自費診療と保険診療の二通りある（図 1）。

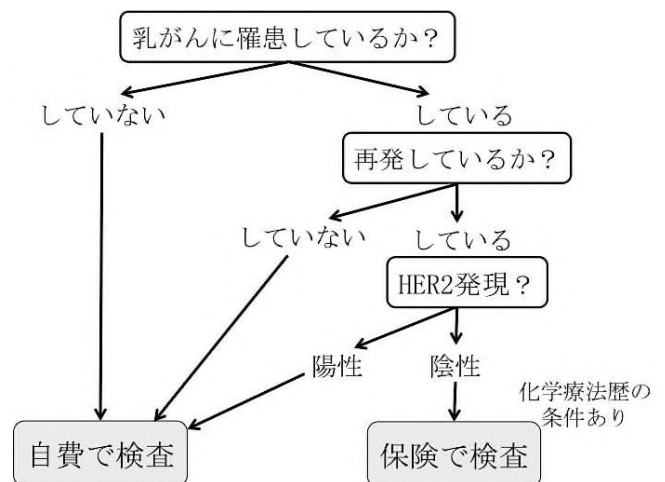


図 1 HBOC 診断の自費診療と保険診療の違い

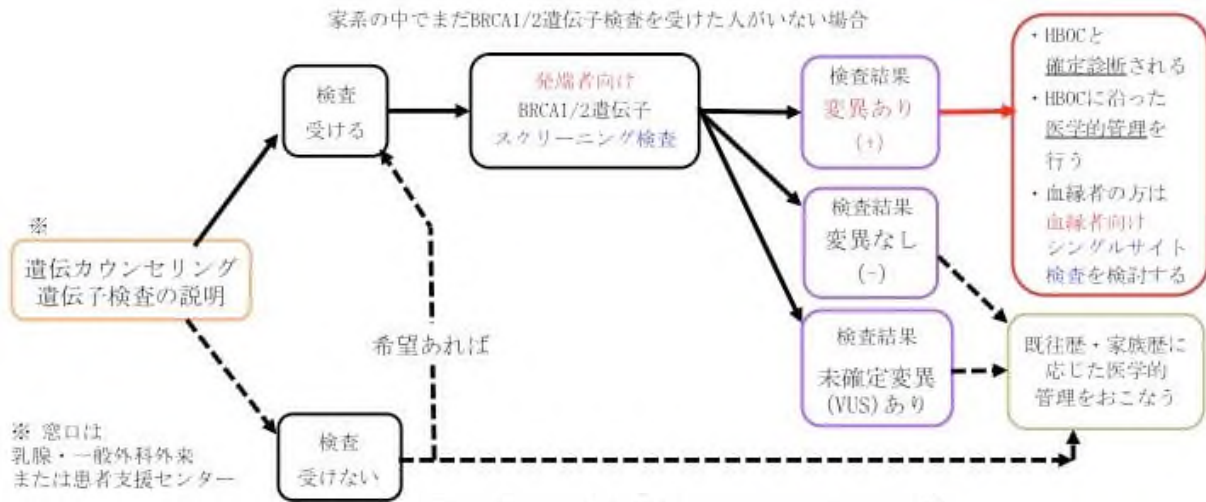


図2 当院での自費診療でのBRCA遺伝子検査

(1) 自費診療の体制 (図 2)

当院は滋賀県内でいち早く、自費診療での BRCA1/2 遺伝子検査 (米ミリアド社, ファルコパイオシステムズが受託) および遺伝性乳癌を含む家族性腫瘍に対する遺伝カウンセリング体制について、倫理審査を経て 2015 年 1 月より開始した。当院では、表 1 および NCCN ガイドライン^[4] の基準に準じて担当医からの拾い上げ、または患者および家族の希望により、まずは「家族性腫瘍外来」にて遺伝カウンセリングを行う。HBOC を含む遺伝性乳癌についての遺伝カウンセリングは、カリキュラムの基準を満たした研修を修了した乳腺専門医、がん看護専門看護師、もしくは臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラーが担当することとしている。遺伝カウンセリングでは、疑われる症候群の詳細と推奨される医学的管理、遺伝学的検査の内容とその結果の解釈、検査がもたらすメリットとデメリット、病的変異が見つかった場合の家系員への影響など、がんの遺伝に関する情報提供と心理社会的影響について話し合いが行われる。十分理解を得た後、クライアント本人 (発端者) が BRCA1/2 遺伝子検査を希望した場合にのみ血液検査で生殖細胞系列変異についてスクリーニング検査を実施する。結果説明と今後の対応についても遺伝カウンセリングの中で話し合っており、当院での流れを図 2 に示す。スクリーニング検査の結果で「(病的) 変異あり」の場合のみ HBOC と診断され、血縁者の遺伝学的検査も可能となる。血縁者からの希望があれば、血縁者に対する遺伝カウンセリングおよび変異部位のみを調べるシングルサイト検査についても対応している。「変異なし」(遺伝子多型のみを含む)、「VUS」 (= Variant of Uncertain Significance, 変異はあるが臨床的意義は不明) の場合は HBOC と診断されず、家族性腫瘍に準じたサーベイランス等について言及することとどめている。

(2) 保険診療での体制 (図 3)

保険診療での BRCA1/2 遺伝子検査はあくまでも PARP (poly-ADP ribose polymerase, ポリアデノシン 5'

ニリン酸リボースポリメラーゼ) 阻害薬のコンパニオン診断であり、2018 年 1 月再発卵巣癌への保険収載に引き続き 7 月に再発乳癌に対し効能追加されたオラパリブ (リムパーザTM錠, アストラゼネカ) の適応を判断するのが目的である。HER2 陰性転移再発乳癌のうちある一定の化学療法歴をもつ場合、保険診療での BRCA 1/2 遺伝子検査「BRACAnalysisTM診断システム」 (米ミリアド社, 国内窓口は SRL) にて生殖細胞系列変異があるかどうかのスクリーニング検査を行い、検査結果が「病的変異あり」であればオラパリブの処方が可能となる。しかしコンパニオン診断と言っても、BRCA1/2 遺伝子を網羅的に検索することは自費診療で行う検査と内容に変わりはない。よって、当院では検査前でもより専門的な説明を求められる場合に備え、認定遺伝カウンセラーによるプレカウンセリング介入が可能な体制を整えている。「病的変異あり」の結果は再発乳癌患者本人にとって治療選択肢を一つ増やすことになるが、一方で HBOC の家系であることを意味するためこの先は自費診療での遺伝カウンセリングへと移行し、①と同様、今後の医学的管理の対応と血縁者検査について話し合うことになる (図 3)

「BRACAnalysisTM診断システム」が保険診療で行われるためには、化学療法および乳腺科の常勤医師配置のほか、これらの遺伝カウンセリング体制が十分整い

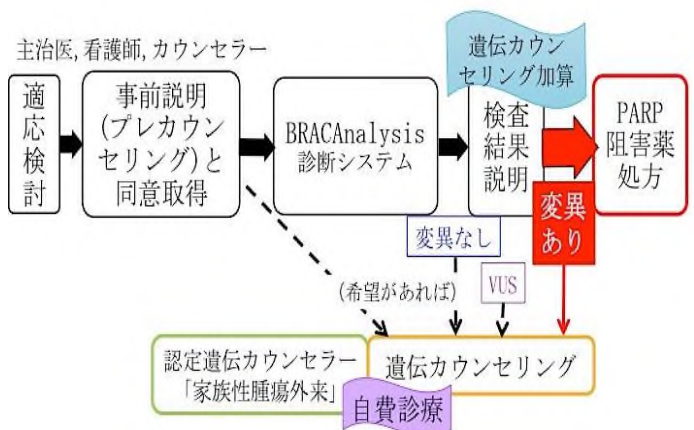


図3 当院での保険診療でのBRCA遺伝子検査

表3. その他の遺伝性乳癌

原因遺伝子	相対危険率 [95%信頼区間]	生涯 罹患率 (%)	他のがん	表現型
TP53	105 [62-165]		肉腫, 副腎皮質, 肺, 白血病, 中枢神経系	Li-Fraumeni症候群
PTEN	[2.0-5.0]		消化管過誤腫性ポリポーシス, 甲状腺, 脳	Cowden症候群
CDH1	6.6 [2.2-19.9]	53	びまん性胃がん	遺伝性びまん性胃癌症候群 (HDGC)
STK11	[2.0-4.0]		大腸, 膵, 卵巣	Peutz-Jeghers症候群
NF1	2.6 [2.1-3.2]	26	末梢神経鞘の悪性腫瘍, 中枢神経系	神経線維腫症
ATM	2.8 [2.2-3.7]	27	膵	毛細血管拡張性失調症
CHEK2	3.0 [2.6-3.5]	29	大腸, 前立腺, 肺	Li-Fraumeni亜型症候群
NBN	2.7 [1.9-3.7]	23	Unknown	Nijmegen症候群

「遺伝カウンセリング加算」の施設基準に係る届出を行っている保険医療機関であることが条件とされている。「遺伝カウンセリング加算」の施設基準を満たす医療機関は決して多くなく、そのほかの医療機関では届出を行っている医療機関との連携体制のもと行うこととされている^[12]。当院は届出を行っている保険医療機関であり、県内外を問わず要請があった医療機関とは積極的に連携し、遺伝カウンセリングの提供や遺伝学的検査についての支援を行っている。

(3) 当院での遺伝子検査と遺伝カウンセリングの現況

2018年12月現在、①②合わせて20件のBRCA1/2遺伝子検査を施行しており、うち3件で病的変異が認められ、血縁者への対応を必要とした。1件目は、クライアント本人（発端者）が情報共有を行いたい血縁者がまだ未成年であったため、将来的に情報提供し遺伝カウンセリングを受けることを勧めた。2件目は、結果開示後に発端者と血縁者が一緒に遺伝カウンセリングを受け、現在血縁者検査について検討中である。3件目は、成人した血縁者がおり遺伝カウンセリングの対象ではあるが未婚のため、発端者の結果を血縁者に情報提供するかどうかをクライアント自身が思案中である。発端者検査で変異を認めても、実臨床の現場では一概にシェーマ通りの対応が進むとは限らず、その症例の環境に応じた対応が求められているのが実情である。そのほか、遺伝子検査は検査代金が高額などの理由から希望されなかったが、がんの家系内集積について遺伝カウンセリングで相談を受けることが5件あった。

また、当院では2016年からLynch症候群の遺伝学的検査も採用しており、「家族性腫瘍外来」での遺伝カウンセリングの対象も広がっている。

がんゲノム医療と遺伝性乳癌～今後の展望

昨今、個別化医療としてがんゲノム医療が唱えられ、

がん組織において約100～400種類の遺伝子を一度に検査できるマルチプレックス遺伝子パネル検査（マルチパネル検査）が本邦でも行われるようになり、当院でも導入された。がん細胞の体細胞変異を調べると同時に患者の血液から生殖細胞系列変異について並行して調べられた場合、病的変異として両方から一致した変異が認められれば遺伝性腫瘍であったと診断される。また発症していなくても、二次的所見として病的変異になりうる生殖細胞系列変異が見つかる場合もある。このような遺伝学的検査技術の進歩により、HBOCだけでなく、今まで頻度が低いとされ遺伝子検査による診断がほとんど行われてこなかったHBOC以外の遺伝性乳癌家系^[13,14]が診断される機会が増えると考えられる（表3）。

当院ではさらに、BRCA1/2遺伝子検査単独では遺伝性乳癌家系の約半数しか診断に至らないことに対し、その他の遺伝性乳癌の原因遺伝子を含めた約20種類程度の生殖細胞系列パネル検査の導入も準備中である。今後多様な遺伝性腫瘍に対応するために、2018年1月から多診療科、多職種による遺伝カンファレンスを開催し、チーム医療として取り組むようにしている。

結語

当院における遺伝性乳癌、特にHBOCについての診療体制と現況について述べた。HBOCではすでに生殖細胞系列遺伝子変異に基づいた治療薬が保険承認されており、当院では自費診療で培った体制を活かして遺伝診療に取り組んでいる。また今後マルチパネル検査の普及によりHBOC以外の遺伝性乳癌にも対応すべく、遺伝カウンセリングや医学的管理の体制を充実させることが望まれている。

文献

- [1]公益財団法人 がん研究振興財団 がんの統計編集委員会編. がんの統計 (2017年版), 東京, 公益財団法人 がん研究振興財団, 2018.

- [2] ND Kauff. Management of BRCA-negative hereditary breast cancer families. *Hereditary Breast Cancer*. New York, Isaacs C, CRC Press., 311-318, 2007.
- [3] 特定非営利活動法人 日本 HBOC コンソーシアム 広報委員会編. 遺伝性乳がん卵巣がん症候群 (HBOC) をご理解いただくために Ver3, 特定非営利活動法人日本 HBOC コンソーシアム, 2015.
- [4] Network National Comprehensive Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, ver2 2019, July 30, 2018.
- [5] Nakamura S, Takahashi M, Tozaki M, Nakayama T, Nomizu T, Miki Y, Murakami Y, Aoki D, Iwase T, Nishimura S, Yamauchi H, Ohsumi S, Baba S, Shimizu T. Prevalence and differentiation of hereditary breast and ovarian cancers in Japan. *Breast Cancer*, 22 : 462-468, 2015.
- [6] Sekine M, Nagata H, Tsuji S, Hirai Y, Fujimoto S, Hatae M, Kobayashi I, Fujii T, Nagata I, Ushijima K, Obata K, Suzuki M, Yoshinaga M, Umesaki N, Satoh S, Enomoto T, Motoyama S, Tanaka K, Group Japanese Familial Ovarian Cancer Study. Localization of a novel susceptibility gene for familial ovarian cancer to chromosome 3p22-p25. *Hum Mol Genet*, 10 : 1421-1429, 2001.
- [7] Mitra A. V, Bancroft EK, Barbachano Y, Page EC, Foster CS, Jameson C, Mitchell G, Lindeman GJ, Stapleton A, Suthers G, Evans DG, Cruger D, Blanco I, Mercer C, Kirk J, Maehle L, Hodgson S, Walker L, Izatt L, Douglas F, Tucker K, Dorkins H, Clowes V, Male A, Donaldson A, Brewer C, Doherty R, Bulman B, Osther PJ, Salinas M, Eccles D, Axcrone K, Jobson I, Newcombe B, Cybulski C, Rubinstein WS, Buys S, Townshend S, Friedman E, Domchek S, Ramon Y, Cajal T, Spigelman A, Teo SH, Nicolai N, Aaronson N, Ardern-Jones A, Bangma C, Dearnaley D, Eyfjord J, Falconer A, Grönberg H, Hamdy F, Johannsson O, Khoo V, Kote-Jarai Z, Lilja H, Lubinski J, Melia J, Moynihan C, Peock S, Rennert G, Schröder F, Sibley P, Suri M, Wilson P, Bignon YJ, Strom S, Tischkowitz M, Liljegren A, Ilencikova D, Abele A, Kyriacou K, van Asperen C, Kiemeny L, Easton DF, Eeles RA, Collaborators IMPACT Study. Targeted prostate cancer screening in men with mutations in BRCA1 and BRCA2 detects aggressive prostate cancer: preliminary analysis of the results of the IMPACT study. *BJU Int*, 107 : 28-39, 2011.
- [8] Mersch J Jackson MA, Park M, Nebgen D, Peterson SK, Singletary C, Arun BK and Litton JK. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian.. *Cancer*, 121 : 269-275, 2015.
- [9] Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, Mahmud N, Dadaev T, Govindasami K, Guy M, Sawyer E, Wilkinson R, Ardern-Jones A, Ellis S, Frost D, Peock S, Evans DG, Tischkowitz M, Cole T, Davidson R, Eccles D, Brewer C, Douglas F, Porteous ME, Donaldson A, Dorkins H, Izatt L, Cook J, Hodgson S, Kennedy MJ, Side LE, Eason J, Murray A, Antoniou AC, Easton DF, Kote-Jarai Z, Eeles R. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol*, 31 : 1748-1757, 2013.
- [10] Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, Garber JE, Neuhausen SL, Matloff E, Eeles R, Pichert G, Van t'veer L, Tung N, Weitzel JN, Couch FJ, Rubinstein WS, Ganz PA, Daly MB, Olopade OI, Tomlinson G, Schildkraut J, Blum JL, Rebbeck TR. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*, 304 : 967-975, 2010.
- [11] 厚生労働科学研究がん対策推進総合研究事業「わが国における遺伝性乳癌卵巣癌の臨床遺伝学的特徴の解明と遺伝子情報を用いた生命予後の改善に関する研究」班編. 遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) 診療の手引き 2017 年版, 東京, 金原出版, 2017.
- [12] 中央社会保険医療協議会. 第 394 回 (平成 30 年 5 月 23 日) 1 医療機器及び臨床検査の保険適用について (総-1-1), 2018.
- [13] Kurian AW, Hare EE, Mills MA, Kingham KE, McPherson L, Whittemore AS, McGuire V, Ladabaum U, Kobayashi Y, Lincoln SE, Cargill M, Ford JM. Clinical evaluation of a multiple-gene sequencing panel for hereditary cancer risk assessment. *J Clin Oncol*, 32 : 2001-2009, 2014.
- [14] Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, Devilee P, Meindl A, Couch FJ, Southey M, Goldgar DE, Evans DG, Chenevix-Trench G, Rahman N, Robson M, Domchek SM, Foulkes WD. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med*, 372 : 2243-2257, 2015.

— 原著論文 —

当院におけるロボット支援下胃切除の導入と初期成績の報告

貝田佐知子, 竹林克士, 山口剛, 安川大貴, 森治樹, 谷総一郎, 前平博充, 三宅亨,
植木智之, 飯田洋也, 園田寛道, 清水智治, 谷眞至

滋賀医科大学外科学講座

Clinical short-term outcomes of robotic gastrectomy for gastric neoplasms

Sachiko KAIDA, Katsushi TAKEBAYASHI, Tsuyoshi YAMAGUCHI, Daiki YASUKAWA, Haruki MORI, Soichiro TANI, Hiromitsu MAEHIRA, Toru MIYAKE, Tomoyuki UEKI, Hiroya IIDA, Hiromichi SONODA, Tomoharu SHIMIZU and Masaji TANI

Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

Abstract

Background: Since April 2018, 3 types of robotic gastrectomies (RG) for gastric neoplasms have been applied in insurance indication. Prior to this, our institute has been introducing robotic gastrectomy since December 2017. **Method:** From December 2017 to December 2018, 17 consecutive patients with gastric neoplasms underwent RG in our institute. Surgical approach for RG was performed as following procedures: the baseline methods were same as laparoscopic gastrectomy and the da Vinci Si Surgical System® was used for all of the RGs. **Results:** Among 17 patients, 11 were male. The median age was 64 (22 – 80) years. Distal, proximal, and total gastrectomy cases were 9, 4, and 4, respectively. The mean operating time was 380 (281 - 639) minutes, median intraoperative blood loss was 30 (0 - 251) ml and median postoperative length of stay was 11 (7 - 28) days. There were no complications related to robot in these cases. **Conclusions:** It is suggested that RG is a feasible and safe procedure for gastric neoplasms.

Keywords: Robotic gastrectomy, gastric neoplasms, da Vinci Surgical System®

はじめに

腹腔鏡下手術支援ロボットは、1999年より Intuitive Surgical 社の da Vinci Surgical System が臨床導入されて以降、世界中で急速に発展し、2016年9月現在、世界では3803台、本邦では237台が設置・稼働している。腹腔鏡手術では手技的に高難度とされる前立腺、心臓、直腸手術に広く応用されてきた[1-3]。滋賀医科大学では2013年よりロボット支援前立腺手術を開始して以降、da Vinci Surgical System Si が安全に導入されて稼働しており、消化管手術では2014年より直腸癌に対するロボット支援腹腔鏡下直腸切除術を施行開始し、これも安全に導入している[4]。

平成30年度 診療報酬改定(厚生労働省HPより抜粋)

内視鏡手術用支援機器を用いる対象となる術名	
1	胸腔鏡下縦隔悪性腫瘍手術
2	胸腔鏡下良性縦隔腫瘍手術
3	胸腔鏡下肺悪性腫瘍手術(肺葉切除又は1肺葉を超えるもの)
4	胸腔鏡下食道悪性腫瘍手術
5	胸腔鏡下弁形成術
6	腹腔鏡下胃切除術
7	腹腔鏡下噴門側胃切除術
8	腹腔鏡下胃全摘術
9	腹腔鏡下直腸切除・切断術
10	腹腔鏡下膀胱悪性腫瘍手術
11	腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術(子宮体がんに限る。)
12	腹腔鏡下腔式子宮全摘術

表 1 12 術式の内訳(□内は胃の3術式)

Received: January 14, 2019. Accepted: May 15, 2019.

Correspondence: 滋賀医科大学外科学講座 貝田 佐知子

〒520-2192 大津市瀬田月輪町 kaida@belle.shiga-med.ac.jp

胃癌に対するロボット支援下胃切除術 (Robotic gastrectomy : RG)については従来の腹腔鏡手術と比較して出血量の減少や術後在院日数を減少させるとする短期成績の報告が国内外でなされてきた[5-7]。日本では先進医療 B の臨床試験の後、2018 年 4 月より一度に 12 術式、うち胃切除術では 3 術式(幽門側胃切除、噴門側胃切除、胃全摘)が施設・術者限定での保険収載となった(表 1)。当科ではこれに先立ち、2017 年 6 月より RG を安全に導入すべく準備を行い、2018 年 6 月までに 10 例の RG 症例を経験し、7 月より保険診療にて 7 例の RG 症例を施行した。今回、当院での RG 導入から現在までの初期成績を報告する。

方法

ロボット支援手術の術者(Console Surgeon)は日本内視鏡外科学会の定める技術認定取得医(胃領域)である貝田佐知子、Assistant Surgeon は竹林克士が担当した。初回手術に先立ち、da Vinci Surgical System 製造販売業者(Intuitive Surgical Inc., Sunnyvale, CA, USA)が提唱するトレーニングコース(Online training, On-site training, Off-site training)を受講し、内視鏡手術支援ロボット使用に関する Certificate を取得して手術を施行した。滋賀医科大学規定に基づき、高難度手術の初期導入においては、経験豊富な施設の見学を 3 回行うこととされており、今回は藤田医科大学へ 2 回、京都大学へ 1 回、手術見学を行った。またロボット支援手術は外科医単独で行うものではなく、手術室の直接・間接介助看護師、臨床検査技師、麻酔科医の協力が不可欠であるため、これらのスタッフで構成される医療チームを結成し、導入から施設見学、シミュレーションまでをチームで行った。初回から 3 回までの手術症例については同手術の経験豊富な指導者(Proctor)を京都大学から招聘し、指導の下に手術を行った。

2017 年 12 月の初回手術症例から保険収載までの 10 症例目までは滋賀医科大学医学部附属病院診療の質管理室に於いて手術の妥当性を 1 例毎に検討し、許可の下りた症例に手術を施行した。10 症例までは滋賀医科大学校費にて施行し、11 例目以降は保険収載の施設基準を満たしたため、保険診療として施行した。本研究報告については滋賀医科大学倫理審査委員会の承認を受けている(承認番号 : 30-139)。

手術術式

RG の手技は腹腔鏡下胃切除術に準じて行った。ポート配置は指導を受けた京都大学のポート配置と同様の配置とした[9](図 1)。手術室の配置はチームでシミュレーションを行い、初回症例から現在まで以下の配置で行っている(図 2)。

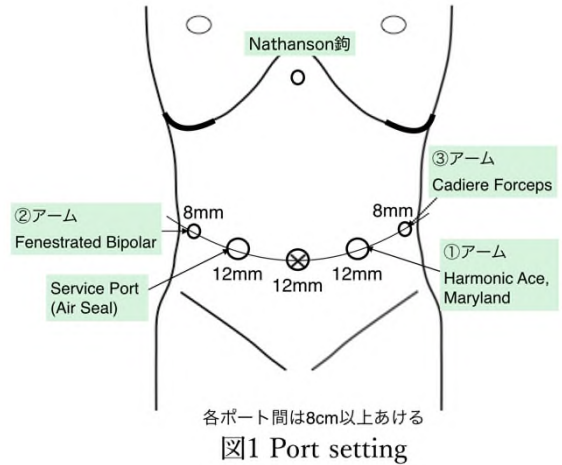


図1 Port setting

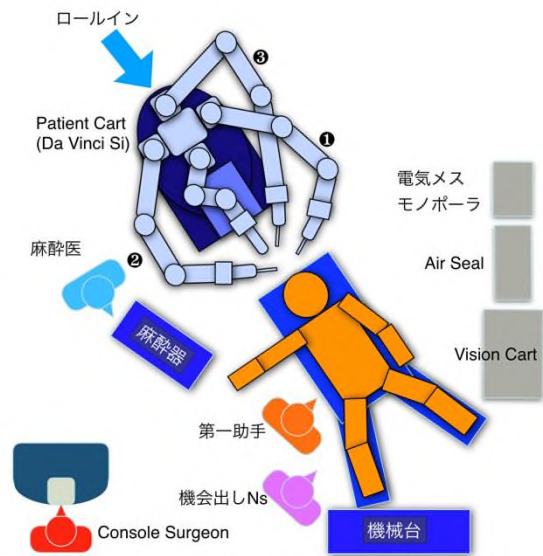


図2 手術室配置

結果

2017 年 12 月より 2018 年 12 月までの 1 年間に、計 17 例のロボット支援腹腔鏡下胃切除術を施行した。患者の内訳を表 2 に示す。男:女=11:6、年齢中央値は 64 歳 (22-80)、BMI 中央値は 23.2 kg/m² (17.1-32.0)、術前診断は胃癌 16 例、食道胃接合部にかかる胃粘膜下腫瘍 1 例であった。胃癌症例の病理学的ステージは Ia:11 例、Ib:3 例、IIa:2 例であった。術式の内訳は幽門側胃切除 9 例、胃全摘 4 例、噴門側胃切除 4 例であった。再建法は Billroth I 法再建 8 例、Roux-en Y 再建 5 例、食道残胃吻合 4 例であった。リンパ節郭清度は胃粘膜下腫瘍の 1 例には郭清を行わず D0 郭清であったが、胃癌の 16 例では D1/D1+郭清 12 例、D2 郭清 4 例であった。手術時間中央値は 380 分 (281-639)、出血量中央値は 30ml (0-251)、開腹移行症例は 0 例であった(表 3)。合併症は 5 例に認め、Clavien Dindo 分類[10] Grade IIIa の症例は 1 例で、Billroth-I 法再建後吻合部の縫合不全を認めたが、保存的に軽快した。他の合併症は Grade I-II (残胃排泄遅延 2 例、肺炎 1 例、せん妄 1 例)であった。ロボット関連術中・術後の合併症は認めな

かった。

背景因子	N(17)	中央値 (範囲)
年齢		64 (22 - 80)
性別 (男/女)	11 / 6	
BMI(Kg/m ²)		23.2 (17.1 - 32.0)
術前診断		
胃癌	16	
平滑筋腫	1	
胃癌臨床病期		
Ia	11	
Ib	3	
IIa	2	

表 2 患者背景

因子	N(17)	中央値 (範囲)
術式		
幽門側胃切除	9	
胃全摘	4	
噴門側胃切除	4	
再建法		
B-I	8	
R-Y	5	
食道残胃吻合	4	
郭清度		
D0	1	
D1/D1+	12	
D2	4	
手術時間		380 (281 - 639)
出血量(g)		30 (0 - 251)
開腹移行	0	

表 3 手術術式の内訳

考察

腹腔鏡下胃切除術が普及する中、近年では腹腔鏡手術で用いられる鉗子の動作制限が問題視されている。胃切除術では必ず行う膵周囲の操作では、膵臓を転がすように圧排することで膵周囲リンパ節の郭清を行っていたが、昨年には腹腔鏡下胃切除術で術後膵液瘻を増加させる可能性について報告された[11]。従来の腹腔鏡手術と比較して、ロボット支援手術の利点は大きく次の3つが挙げられる。(1)高輝度 3D モニタを搭載した拡大視効果を有する腹腔鏡、(2)手ブレ防止機能、(3)多関節機能 (EndoWrist[®])。これらにより、深部での腹腔鏡手術では困難であった縫合・郭清などの操作が比較的容易となる[9]。具体的には、患者左側から入る2本のロボットアームのうち最もよく使用する術者右手の①アームには鑷子型(Maryland bipolar[®])、ハサミ型(Monopolar curved scissors[®])、超音波凝固切開装置型(Harmonic ACE[®])、そして縫合時には持針器型のinstrumentsを適宜変更して使用している。組織を把持

する③アームには把持鉗子(Cadiere forceps[®])、術者左手に相当する②アームには凝固止血の可能な把持鉗子(Fenestrated bipolar[®])を装着し、状況に応じて最適なinstrumentにて手術をすすめることが可能である。これらの利点を生かし、胃切除術で問題となる術後合併症である膵液瘻の発症を、ロボット支援手術では有意に抑制するという報告[12]をはじめ、従来の腹腔鏡手術と比較して合併症を減少しうる可能性のある治療法として注目される。実際、今回の症例においては術後膵液瘻を認めなかった。また、腹腔鏡手術では鉗子操作の難易度が高く、数十例施行しなければ安全に手術が施行できないのに対し、ロボット支援手術の場合ではラーニングカーブが腹腔鏡手術より急峻に上達するという報告がある[13,14]。

一方、ロボットアームには触覚がないため予想外の強い力が加わる危険性や、視野の外にアーム先端が位置した場合、思わぬ臓器損傷を引き起こす危険性も指摘されている[15]。今回、我々はRGの危険性を知り、利点を最大限に活用することで、ロボット手術関連の合併症を起こすことなく安全に初回の10例を施行することが可能であった。当院における2011年～2018年に施行された従来の腹腔鏡下胃切除術(LG)症例163例と比較したところ、年齢、性別、BMI、臨床病期、術式など患者背景に有意差を認めなかったが、出血量はRGの方がLGと比較して有意に少ない結果であった(中央値RG:30ml vs LG:104ml, p=0.0041)。また11例目以降は進行胃癌や、相対的無輸血患者の症例を経験したが、いずれも合併症なく施行することが可能であった。ObamaらはRGの長期成績についても検討し、腹腔鏡下胃切除と比較して差はなかったと報告している[16]が、長期成績の報告は依然少ないのが現状である。RG導入時の報告は藤田保健衛生大学(現：藤田医科大学)や静岡県立がんセンター、京都大学などからなされているが、いずれも従来のLGと比較して合併症や出血量が増加した報告はない[17-19]。また静岡県立がんセンターからの第II相試験の報告では18例のStageIA胃癌症例のうち出血量は少ない傾向にあり、手術時間は長い傾向にあるが、従来法と比較して有意差のない結果であった[18]。当院においても今後はさらに症例を蓄積し、また現段階では報告の少ない、長期成績についても従来法と比較して報告してゆく必要があると思われる。

結語

当院においてロボット支援下胃切除術を安全に導入し、現在まで施行することが可能であった。

文献

- [1] Atug F, Castle EP, Woods M, Davis R, Thomas R. Robotics in urologic surgery: an evolving new

- technology. *Int J Urol*. 13:857-863, 2006.
- [2] Nifong LW, Chitwood WR, Pappas PS, Smith CR, Argenzian M, Starnes VA, et al. Robotic mitral valve surgery: a United States multicenter trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 129:1395-404, 2005.
- [3] Lanfranco AR, Castellanos AE, Desai JP, Meyers WC. Robotic surgery: a current perspective. *Ann Surg*. 239:14-21, 2004.
- [4] 園田寛道、清水智治、太田裕之、三宅亨、植木智之、貝田佐知子、飯田洋也、赤堀浩也、山口剛、森毅、谷眞至。当院における内視鏡手術支援ロボット（ダ・ヴィンチ）を用いた腹腔鏡下結腸・直腸切除術の有用性と安全性の検討。滋賀医科大学雑誌, 30(1):93-96, 2017.
- [5] Song J, Oh SJ, Kang WH, Hyung WJ, Choi SH, Noh SH. Robot-assisted gastrectomy with lymph node dissection for gastric cancer: lessons learned from an initial 100 consecutive procedures. *Ann Surg*. 249:927-32, 2009.
- [6] Woo Y, Hyung WJ, Pak KH, Inaba K, Obama K, Choi SH, et al. Robotic gastrectomy as an oncologically sound alternative to laparoscopic resections for the treatment of early-stage gastric cancers. *Arch Surg*. 146:1086-92, 2011.
- [7] Tokunaga M, Sugisawa N, Kondo J, Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, et al. Early phase II study of robot-assisted distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA gastric cancer. *Gastric Cancer*. 17:542-7, 2014.
- [8] Suda K, Man IM, Ishida Y, Kawamura Y, Satoh S, Uyama I. Potential advantages of robotic radical gastrectomy for gastric adenocarcinoma in comparison with conventional laparoscopic approach: a single institutional retrospective comparative cohort study. *Surg Endosc*. 29:673-85, 2015.
- [9] Obama K, Sakai Y. Current status of robotic gastrectomy for gastric cancer. *Surg Today*, 46:528-34, 2016
- [10] Dindo D, Demartines N, Clavien PA: Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240:205-13, 2004
- [11] Hiki N, Honda M, Etoh T, Yoshida K, Kodera Y, Kakkeji Y, Kumamaru H, Miyata H, Yamashita Y, Inomata M, Konno H, Seto Y, Kitano S. Higher incidence of pancreatic fistula in laparoscopic gastrectomy. Real-world evidence from a nationwide prospective cohort study. *21:162-170*, 2018
- [12] Guerra F, Giuliani G, Formisano G, et al. Pancreatic Complications After Conventional Laparoscopic Radical Gastrectomy Versus Robotic Radical Gastrectomy: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 28:1207-15, 2018
- [13] Park SS, Kim MC, Park MS, Hyung WJ. Rapid adaptation of robotic gastrectomy for gastric cancer by experienced laparoscopic surgeons. *Surg Endosc*. 26:60-7, 2012
- [14] Kim HI, Park MS, Song KJ, Woo Y, Hyung WJ. Rapid and safe learning of robotic gastrectomy for gastric cancer: multidimensional analysis in a comparison with laparoscopic gastrectomy. *Eur J Surg Oncol*. 40:1346-54, 2014
- [15] Alemzadeh H, Reman J, Leveson N, Kalbarczyk Z, Lyer RK. Adverse events in robotic surgery: A retrospective study of 14 years of FDA data. *PLoS One*. 20:11(4): e0151470, 2016
- [16] Obama K, Kim YM, Kang DR, Son T, Kim HI, Noh SH, Hyung WJ. Long-term oncologic outcomes of robotic gastrectomy for gastric cancer compared with laparoscopic gastrectomy. *Gastric Cancer* 21:285-295, 2018

- [17] 石田善敬、宇山一朗、金谷誠一郎。【近未来の新たな手術 ロボット手術と NOTES】胃癌に対するロボット手術。外科治療, 101(1):15-19, 2009.
- [18] 寺島雅典、徳永正則、谷澤豊、坂東悦郎、川村泰一、幕内梨恵、三木友一朗、絹笠祐介、上坂克彦。癌の臨床, 60(3):335-339, 2011.
- [19] 小濱和貴、松尾宏一、玉木一路、伊藤鉄夫、久保田恵子、井上英信、花本浩一、里輝幸、上本祐介、玉置信行、山本栄司、森本泰介。京都医学会雑誌, 62(1):43-49, 2015.

和文抄録

【背景】腹腔鏡下手術支援ロボットは 1999 年より世界で急速に導入され、前立腺、直腸、胃、心臓など多岐にわたる領域での手術が広く行われている。日本でも 2018 年 4 月より 12 術式が保険収載され、うち 3 術式が胃切除術である。【目的】当院では保険収載に先立ち 2017 年 12 月よりロボット支援下胃切除 (RG) を導入し、現在まで施行してきたので、初期成績を報告する。

【方法】2017 年 12 月から 2018 年 12 月までに当院で施行した RG 症例 17 例につき、その短期成績を検討した。【結果】男:女=11:6、年齢中央値 64 歳 (22-80)、BMI 中央値 23.2 kg/m² (17.1-32.0)、術前診断は胃癌 16 例、胃粘膜下腫瘍 1 例。術式は幽門側胃切除 9 例、胃全摘 4 例、噴門側胃切除 4 例であった。再建法は Billroth I 法再建 8 例、Roux-en-Y 再建 5 例、食道残胃吻合 4 例。胃癌 16 例のリンパ節郭清は D1/D1+: 12 例、D2: 4 例。手術時間中央値は 380 分 (281-639)、出血量中央値は 30ml (0-251)、開腹移行症例は 0 例であった。有害事象を 5 例 (29.4%) に認め、縫合不全 1 例 (保存的に軽快)、残胃排泄遅延 2 例、肺炎 1 例、せん妄 1 例であった。開腹移行はなく、ロボット関連術中・術後の合併症は認めなかった。【結語】当院におけるロボット支援胃切除術は安全に導入、施行可能であった。

キーワード：ロボット支援手術、胃切除術、Da Vinci Surgical System®.

—実践報告—

当院におけるインシデントレポートの患者影響レベル別報告

伊藤 英樹¹⁾, 臼井 陵子¹⁾, 生野 芳博¹⁾, 中野 育子¹⁾,
萬代 良一¹⁾, 田中佐智子²⁾, 穴尾 百合¹⁾³⁾, 田中 俊宏¹⁾⁴⁾,

- 1) 滋賀医科大学医学部附属病院 医療安全管理部
- 2) 滋賀医科大学 医療統計学部門
- 3) 滋賀医科大学医学部附属病院 看護部
- 4) 滋賀医科大学 皮膚科学講座

Disproportion of incident reports corresponding to each adverse effect on patients

Hideki ITOH¹⁾, Ryoko USUI¹⁾, Yoshihiro IKUNO¹⁾, Ikuko NAKANO¹⁾,
Ryoichi MANDAI¹⁾, Sachiko TANAKA¹⁾, Yuri ANAO¹⁾ and Toshihiro TANAKA¹⁾²⁾

- 1) Medical Safety Section, Shiga University of Medical Science
- 2) Department of Surgery, Shiga University of Medical Science
- 3) Nurse, Shiga University of Medical Science
- 4) Dermatology, Shiga University of Medical Science

要旨 当院では 2011 年からコンピューターを用いたインシデント報告システムを導入し、職員が匿名でインシデントを報告できる体制となった。本体制開始後 7 年間でインシデントレポートは 16613 件報告されたが、患者影響レベルに従ってレベル 0 からレベル 5 に分類した。レベル 0 は 557 件(全報告数のうち 3.4%)、レベル 1 は 7491 件(同 45.1%)、レベル 2 は 6795 件(同 40.9%)、レベル 3a は 1340 件(同 8.1%)、レベル 3b は 339 件(同 2%)、レベル 4a は 14 件(同 0.1%)、レベル 4b は 47 件(同 0.3%)、レベル 5 は 30 件(0.2%)であった。この傾向に経年的な変化は認めなかった。当院におけるレベル別報告件数の比率は統計学上、ハインリッヒの法則に沿っておらず、いわゆる“ヒヤリ・ハット事例”の報告が不十分であることが考えられた。ヒヤリ・ハット報告には重大インシデントを回避しえた実践的対策の秘訣が隠されていると考えられるため、今後研修会などを通じて報告を促すこと等、何らかの対策が急務であると考えられる。

キーワード インシデント、医療安全、ハインリッヒの法則

はじめに

インシデントとは「患者の診療やケアにおいて、本来あるべき姿からはずれた行為や事態の発生」と定義され [1]、各医療職員がインシデントレポートとして自主的に報告するシステムが病院の規模に関わらず世

界中で普及している。インシデントレポートの適切な報告は各病院の医療安全文化の醸成を反映しているといわれ、報告されたレポートの分析は各職員の医療安全に関する意識を把握する上で重要である。

医療現場のみならず他の労働現場においても事故

Received: November 22, 2018. Accepted: March 15, 2019.

Correspondence: 滋賀医科大学医療安全管理部 伊藤 英樹

〒520-2192 大津市瀬田月輪町 itohhide@belle.shiga-med.ac.jp

あるいは事故に関わるイベントを適切に把握することは労働環境の整備上重要な課題であるが、ハーバート・ウイリアム・ハインリッヒは、重大事故、軽い事故、ヒヤリ・ハット事例の比率を 1:29:300 であることを報告し、重大エラーの影に多くの軽い事故が隠れていることを示した[2]。医療現場での患者影響度レベルに応じたインシデント発生数も上記のハインリッヒの法則に沿っていると考えられ、当院のインシデントが適切に報告されているか比較検討した。

方法

2011 年 4 月から 2018 年 3 月の 7 年間にコンピューター報告システムを用いて医療安全管理部に報告された 16613 件のインシデントレポートを対象とし、発生年度別に患者影響度レベルを分析した。「患者の診療やケアにおいて、本来のあるべき姿からはずれた行為や事態の発生」をインシデントと定義し、合併症や薬剤副作用もインシデントに含んだ。医療安全管理部に所属する専従部員が、患者影響度（表 1）に従ってインシデントレポートをレベル 0、1、2、3a、3b、4a、4b、5 の 8 ランクに分類した。医療評価機構ではヒヤリ・ハット集としてレベル 0、1 を収集対象としており、レベル 0、1 を「回避されたエラー」、2、3a を「中等度のエラー」、レベル 3b 以上を「重篤なインシデント」に該当すると分別した。同一インシデントに対し、複数のレポートが報告された場合、1 報告とカウントした。

表 インシデントの患者影響度判断基準

レベル	継続性	傷害の程度	状況
レベル 0	—		エラーや医薬品・医療用具の不具合が見られたが、患者には実施されなかった。
レベル 1	なし		患者への実害はなかった。 (何らかの影響を与えた可能性は否定できない) 処置や治療は行わなかった。(患者観察の強化、バイタルサインの軽度変化、安全確認のための検査などの必要性は生じた)
レベル 2	一過性	軽度	簡単な処置や治療を要した。(消毒、湿布、皮膚の縫合、鎮痛剤の与薬など)
レベル 3a	一過性	中等度	濃厚な処置や治療を要した。(バイタルサインの高度変化、人工呼吸器の装着、手術、入院日数の延長、外来患者の入院、骨折など)
レベル 3b	一過性	高度	
レベル 4a	永続的	軽度～中等度	永続的な障害や後遺症が残ったが、有意な機能障害や美容上の問題は伴わない。

レベル 4b	永続的	中等度～高度	永続的な障害や後遺症が残り、有意な機能障害や美容上の問題を伴う。
レベル 5	死亡		死亡(原疾患の自然経過によるものを除く)

結果

1. 患者影響度別報告件数とその推移

全 16613 件のインシデントレポートのうち、レベル 0 は 557 件(全報告数のうち 3.4%)、レベル 1 は 7491 件(45.1%)、レベル 2 は 6795 件(40.9%)、レベル 3a は 1340 件(8.1%)、レベル 3b は 339 件(2%)、レベル 4a は 14 件(0.1%)、レベル 4b は 47 件(0.3%)、レベル 5 は 30 件(0.2%)であった。この傾向は経年的な変化は認めなかった(図 1)。

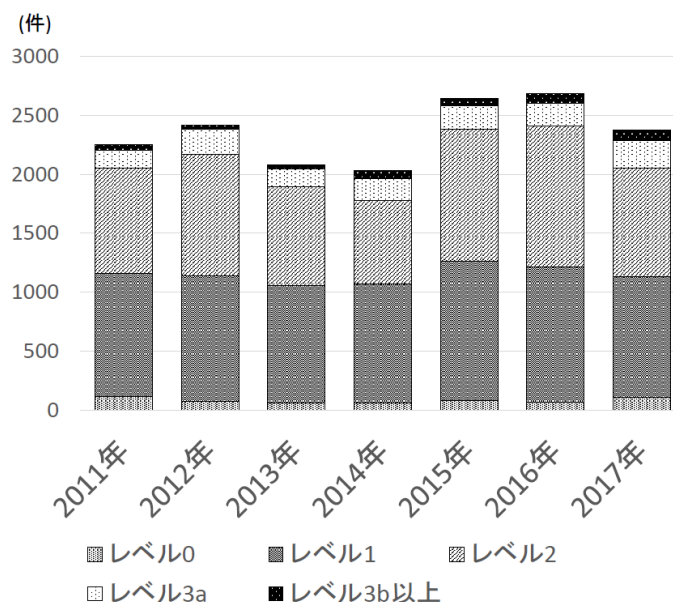


図 1 患者影響レベル別インシデント報告の経年変化

2. ハインリッヒの法則との比較

7 年間で報告された影響レベル別インシデントの報告件数とハインリッヒの法則をカイ 2 乗検定を実施した。インシデント報告の患者影響レベルの分布はハインリッヒと有意に異なり(図 2)、「重篤なインシデント」、「中等度のエラー」、「回避されたエラー」はそれぞれ、430 件、8135 件、8048 件であり、おおよそ 1:19:19 の比率であった。

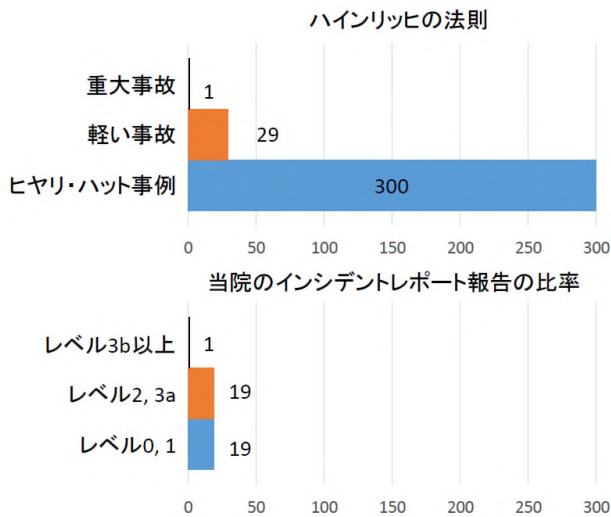


図2 ハイน์リッヒの法則と当院インシデントレポート報告の比率

考察

本検討の結果、当院の患者影響レベル別インシデント報告件数はハイน์リッヒの法則に沿っておらず、インシデントを回避し得たヒヤリ・ハット事例の割合が極端に低いことが明らかとなった。

ヒヤリ・ハット報告はインシデントを回避しえた事例に該当し、実践医療における成功例といえる。厚生労働省の医療事故情報収集等事業の一環として、平成13年度10月からヒヤリ・ハット事例の収集、分析が開始され、現在は日本医療機能評価機構に事業が移管したが、ホームページ上で自由に閲覧できるよう整備されており、目的に応じて分析可能である。病院の規模や特徴によって、ヒヤリ・ハットの特徴も異なることが想定されるため、各病院におけるオリジナルな「ヒヤリ・ハット集」を作成する必要があるとも考えられる。

ヒヤリ・ハット事例に対する意識は職種によって差があることは事実であり、特に医師においては意識改革が急務である。薬剤師の間ではヒヤリ・ハット報告は重要課題として位置づけられており、日本病院薬剤師会が「プレアボイド報告」として事例情報を収集している [3]。3つの報告形式があり、副作用の発生を予想して投与前に薬剤を変更あるいは中止した「未然回避型」と、薬剤投与後に副作用の発生を迅速にキャッチし中止し得た「重篤化回避型」、「薬物治療効果の向上」[4]に分類されて報告され、学会ホームページから誰でも自由に閲覧することが可能である。平成29年10月に厚生労働省から発出された「薬局機能に関する情報の報告及び公表にあたっての留意点について」の文書にも、プレアボイド報告の重要性が述べられている[5]。医師においては現時点で学会を挙げてヒヤリ・ハット事例を推奨する取り組みはなく、今後インシデントを回避しえた機転を知ることの重要性を教育する

必要がある。

我々は今回の結果を踏まえて、レベル0報告を職員に促す対策を立案したが、その一つが、「ファインプレー賞」を設定したことである。重大エラーに気づき、そのエラーを回避する行動を起こし、その経緯に関してインシデント報告していただいた症例を対象とし、その中から特に優れたものに対し賞を与えることにした。インシデントレポートは責任追及のために利用される報告システムでなく、医療安全のPDCAサイクルを潤滑にまわすために活用されることを職員に周知させることで、職員が「報告しやすい」文化が生まれ、滋賀医大病院で医療安全に対する意識が醸成されていくことを期待している。

文献

- [1] 滋賀医大医療安全マニュアルより，2017.
- [2] Heinrich HW. Relation of Accident Statistics to Industrial Accident Prevention. Proc. of the Casualty Actuarial Society, XVI(33-34): 170-174, 1930.
- [3] 医薬品情報委員会，プレアボイド報告評価小委員会．日病薬誌，41:1129-1133，2005.
- [4] 日本病院薬剤師会ホームページより：プレアボイド報告への新様式，「薬物治療効果の向上」(様式3)について．<http://www.jshp.or.jp/cont/16/0407-2.html>.
- [5] 笠原英城．平成28年度プレアボイド報告の概要．日本病院薬剤師会雑誌，54(2)，111-115，2018.

—症例報告—

重症再生不良性貧血に対する同胞間骨髄移植後に発症した レシピエント由来 EB ウイルス関連移植後リンパ増殖性疾患の発病機構

古屋 彩¹⁾²⁾、奥野 貴史²⁾、程原 佳子²⁾、岩佐 磨佐紀²⁾、藤城 綾²⁾、西村 理恵²⁾、
河原 真大²⁾、南口 仁志²⁾、木藤 克之²⁾、安藤 朗²⁾、仲山 貴永³⁾、杉原 洋行³⁾

1) 済生会滋賀県病院 血液内科

2) 滋賀医科大学医学部 消化器血液内科

3) 滋賀医科大学医学部 病理学講座 (分子診断病理学部門)

Pathogenesis of Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorder of recipient origin after allogeneic bone marrow transplantation in a patient with severe aplastic anemia.

Aya FURUYA¹⁾²⁾, Takafumi OKUNO²⁾, Keiko HODOHARA²⁾, Masaki IWASA²⁾, Aya FUJISHIRO²⁾,
Rie NISHIMURA²⁾, Masahiro KAWAHARA²⁾, Hitoshi MINAMIGUCHI²⁾, Katsuyuki KITO²⁾,
Akira ANDOH²⁾, Takahisa NAKAYAMA³⁾, Hiroyuki SUGIHARA³⁾

1) Department of Hematology, Saiseikai Shiga Hospital

2) Department of Gastroenterology and Hematology, Shiga University of Medical Science

3) Division of Molecular and Diagnostic Pathology, Shiga University of Medical Science

要旨

症例はEBV既感染30歳男性。重症再生不良性貧血に対してEBV未感染HLA一致同胞ドナーよりFludarabine、Cyclophosphamide、antithymocyte-globulinを前処置として骨髄移植を施行した。免疫抑制剤はcyclosporine A、methotrexateを使用した。移植後、著明な合併症なくday 50で退院となった。Day 82より咳嗽、day 86より発熱あり、肺感染症として加療を開始したが呼吸状態は急激に増悪した。Day 93に経気管支肺生検を施行し大型異形リンパ球のびまん性増生を確認、また血液中EBV-DNA 51×10^4 copy/mlと著増していたためEpstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorder (EBV-PTLD)と診断した。Rituximab投与、ステロイドパルス療法を施行するも病状回復することなくday 97に永眠された。病理解剖では、両肺、全消化管、肝臓、膵臓、腎臓、骨髄、心臓にEBV-encoded small RNA (EBER)陽性免疫芽球様細胞の浸潤を認めた。腫瘍細胞はレシピエント由来であった。一般的に骨髄移植後PTLDはドナー由来であるが、本症例はレシピエント由来であり、その理由としてEBV既感染患者に対して骨髄非破壊的前処置による骨髄移植を行ったことでレシピエント体内に残存したEBVが再活性化、ドナーがEBV未感染であったためにドナーのEBV特異的細胞障害性T細胞が作用せずにEBV-PTLD発症に至ったと考えられた。

キーワード: EBV-PTLD、EBV未感染ドナー、レシピエント由来PTLD、再生不良性貧血

Received: December 20, 2018. Accepted: May 3, 2019.

Correspondence: 済生会滋賀県病院 血液内科 古屋 彩

〒520-3046 滋賀県栗東市大橋 2-4-1

furuya-a@saiseikai-shiga.jp

はじめに

Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorder (EBV-PTLD)は、造血幹細胞もしくは臓器移植後に免疫機構が機能不全に陥っている状況下で、潜伏感染している Epstein-Barr virus (EBV) が再活性化し、EBV が感染しているリンパ球や形質細胞が増殖する疾患の総称である。発症頻度は移植臓器によって異なり、心肺同時移植(10%)、肺・小腸移植(5%以上)、肝臓、心臓移植(1-2%)、腎臓移植(1%)、造血幹細胞移植(1%未満)と報告されている。造血幹細胞移植においては、T 細胞除去移植、抗胸腺グロブリン(anti thymocyte-globulin; ATG)の使用、非血縁もしくは human leukocyte antigen (HLA)不一致ドナーからの造血幹細胞移植、移植時年齢 50 歳以上、2 度目の移植、脾臓摘出術後、EBV 未感染レシピエント(特に EBV 既感染ドナーからの移植)が PTLD 発症のリスクファクターになることが知られており、ハイリスク群での発症率は 8.1-35.7%にのぼる^{[1]-[3]}。一方これまでに、EBV 未感染ドナーからの移植がリスクファクターとなるか検討した報告はほとんどない。今回、我々は EBV 既感染重症再生不良性貧血に対し、EBV 未感染ドナーより骨髄移植を施行後、レシピエント由来の EBV-PTLD を発症、急激な経過を辿った症例を経験したので報告する。

症例

患者：30 歳 男性

既往歴：ダウン症候群、停留精巣、腎機能障害

臨床経過：ダウン症候群のため、幼少時より近医に定期的に通院されていた。17 歳時より軽度の腎機能障害と高尿酸血症を認め、allopurinol による薬物療法を開始されていた。26 歳頃より白血球減少と血小板減少が出現しはじめ、徐々に進行、汎血球減少へと進展(RBC $2.24 \times 10^{12}/L$ 、Hb 7.2g/dL、WBC $1.0 \times 10^9/L$ 、Plt $11 \times 10^9/L$)したため 27 歳時に当院血液内科を受診し、骨髄生検にて 3 系統の細胞減少を伴う高度の造血細胞減少、脂肪髄を確認し(図 1)、再生不良性貧血と診断した。

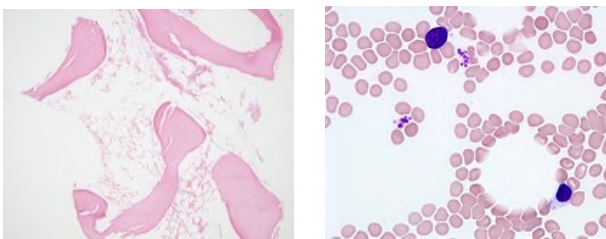


図 1. 骨髄生検(左)/骨髄塗抹標本(右)

薬剤性も考慮して allopurinol を中止し経過観察をしていたが、さらに血球減少が進行し、翌年には重症型

に移行、赤血球輸血依存状態となったため、同胞間骨髄移植を計画した。この際に測定した EBV の抗体値は、VCA-IgG 640 倍、VCA-IgM<10 倍、EA-DR-IgG<10 倍、EBNA 10 倍と EBV 既感染パターンを示していた。しかし、移植前検査で前縦隔腫瘍が判明したため、移植を延期し cyclosporine A 投与にて経過をみたが、半年後、腫瘍が増大したため摘出術を施行、縦隔原発精上皮腫と診断した。この際に再検した EBV の抗体値は、VCA-IgG 1280 倍、VCA-IgM <10 倍、EA-DR-IgG <10 倍、EBNA 10 倍とやはり EBV 既感染パターンを示していた。術後、精上皮腫に対しては無治療で経過観察していたが、9 か月後に左鎖骨上窩に再発したため放射線治療(前縦隔～両側鎖骨上窩 30Gy: 20 回照射+再発腫瘤部に 10Gy: 5 回 Boost 照射)を施行、腫瘍は消失した。再生不良性貧血に対しては、定期的な輸血療法のみ継続していた。

その後、1 年以上経過しても精上皮腫の再々発はなく、30 歳時に重症再生不良性貧血に対して EBV 未感染 HLA 完全一致同胞女性ドナー(EBV 抗体価: VCA-IgG<10 倍、VCA-IgM <10 倍、EA-DR-IgG <10 倍、EBNA<10 倍)より血縁者間骨髄移植を行った。レシピエントの移植直前の EBV 抗体価は VCA-IgG 640 倍、VCA-IgM <10 倍、EA-DR-IgG 40 倍、EBNA <10 倍と、EA-DR-IgG の陽性化、EBNA の陰性化が認められた。しかし、臨床的に発熱やリンパ節腫脹などの症状は認めなかったため、予定通り骨髄移植を施行した。ダウン症候群症例であり、心毒性を軽減するために、前処置には Fludarabine(30mg/m², 4 日間)、Cyclophosphamide (25mg/kg, 4 日間)、ATG(2.5mg/kg, 3 日間)を用い、移植片対宿主病(graft-versus-host disease、GVHD)予防に cyclosporine A、short term methotrexate を用いた。移植後は軽度の胃腸障害を認めた以外に特記すべき合併症を認めなかった。day 22 には好中球生着を確認、急性 GVHD 症状なく経過し、day 40 に骨髄でのキメリズム解析(fluorescence in situ hybridization :FISH 法)で 99.6% ドナータイプであることを確認し、day 50 に退院となっていた。

退院後も特記すべき症状なく経過していたが、day 82 より咳嗽が出現し始め、day 86 には発熱も伴うようになったため外来を受診した。左下肺野に淡い浸潤影を認めたことから内服抗菌薬を開始したが、day 88 に再度発熱し、day 89 に入院となった。広域抗菌薬にて肺炎加療開始、サイトメガロウイルス抗原血症(C7HRP 9/50000)を認めたため、サイトメガロウイルス肺炎を考え valganciclovir を開始したが呼吸状態は急激に増悪した。胸部 CT 検査で比較的境界明瞭な 0.5-1cm 大の結節影を多数認め(図 2)、真菌感染も考慮し、day 92 より liposomal amphotericin B を追加、day 93 に気管支鏡検査を施行、肺生検を行った後、気管内挿管を施行し集中治療室管理とした。day 94 より prednisolone (PSL) 2mg/kg を開始、day 96 に血中 EBV-DNA 定量 51×10^4 copy/ml と著増していることが判明、臨床的に

EBV-PTLD と診断し、Rituximab を投与、ステロイドパルス療法を施行したが病状回復することなく day 97 に呼吸循環不全のため永眠された(図 3)。生前の肺生検組織で CD20 陽性の大型異型リンパ球のびまん性増生を確認し(図 4)、EBV プロウイルスクローナリティー解析にてモノクローナリティーを証明(図 5)、monomorphic PTLD と確定診断した。Y 染色体を標的とした FISH 法ではこれらの細胞はレシピエント由来(XY 細胞 94%)であることが判明した。

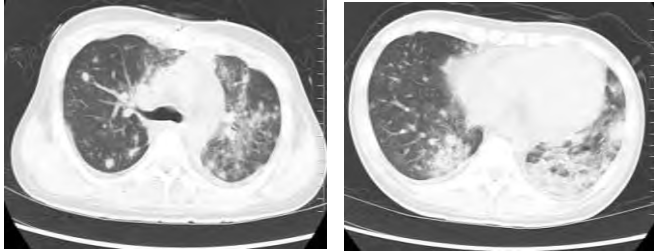


図 2. 胸部 CT 検査 (day92)
左下葉中心に前肺野に粒状影、結節影が多発。縦隔・腋窩にリンパ節腫脹を認める。

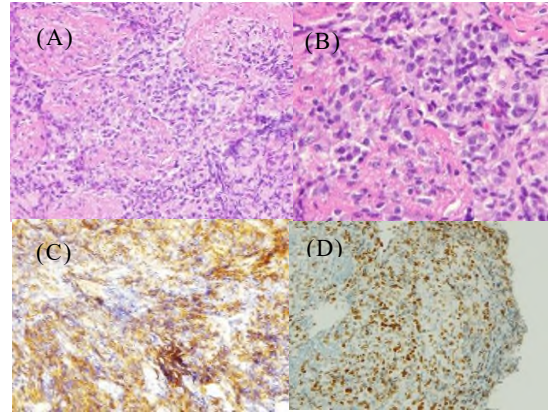


図 4. 肺生検病理組織検査：
(A)大型サイズの異常リンパ球のびまん性増生が認められる。(HE×100 倍)
(B)大型リンパ球は核小体を伴う大型で歪みのある核をもつ。(HE×400 倍)
(C)免疫組織染色では大型リンパ球は CD20(+)を示す。(CD20×400 倍)
(D)免疫組織染色では大型リンパ球は EBER(+)を示す。(EBER×400 倍)

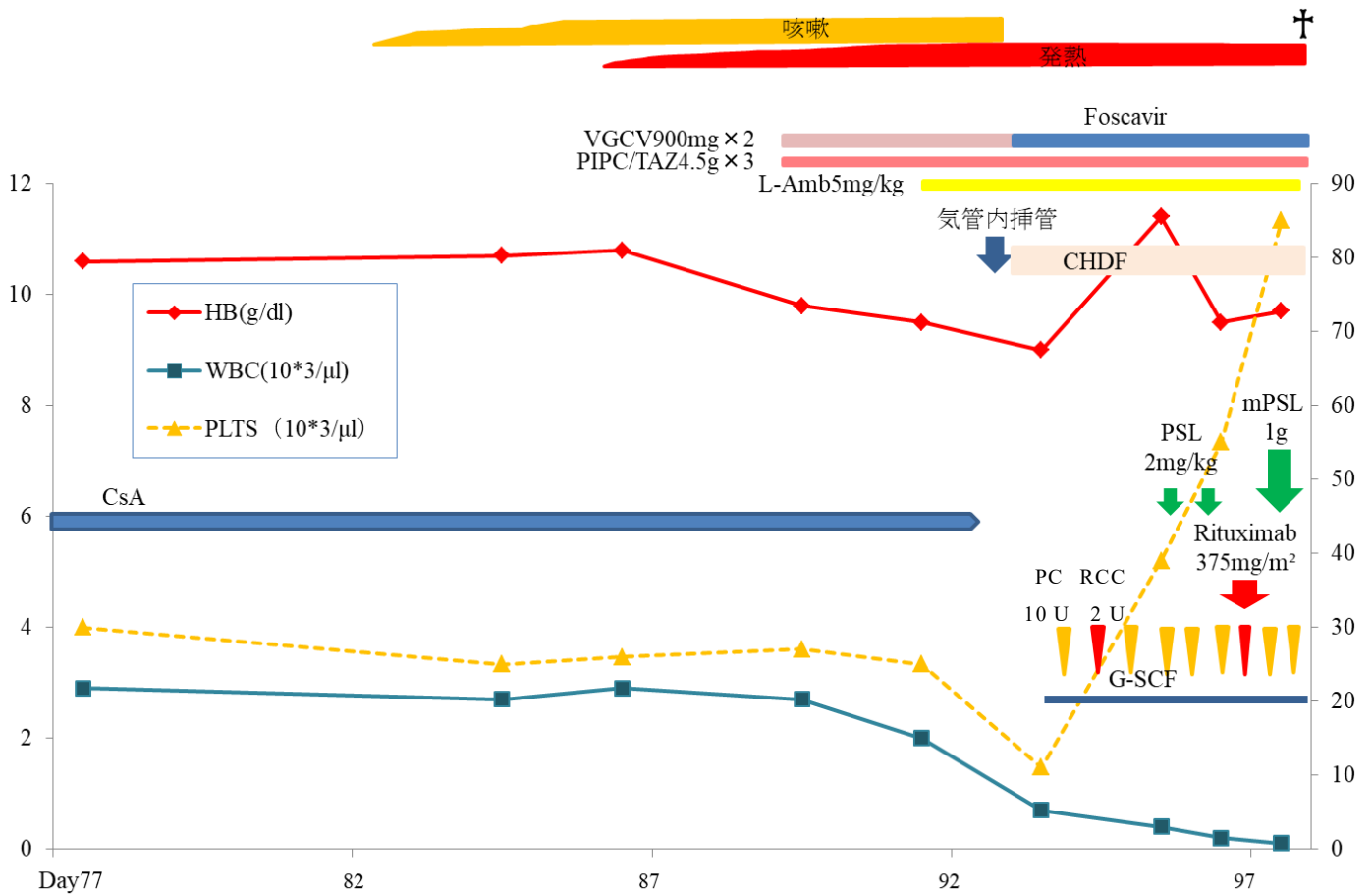


図 3. PTLD 発症後臨床経過

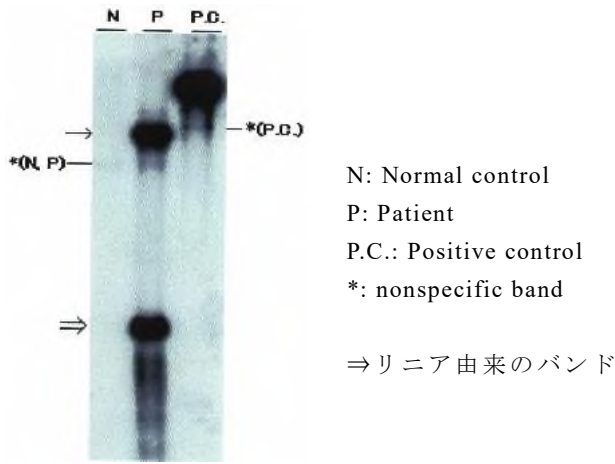


図 5. EBV プロウイルスクローナリティー解析 (サザンブロットハイブリダイゼーション法) →ウイルス由来の DNA (モノクローナル) を認める

病理解剖を行ったところ、肉眼的には両肺、心臓、肝臓、腎臓に白色病変を多数認め、消化管は食道から直腸まで全消化管にかけて、びらんや潰瘍性病変を多数認めた。病理組織検査では両肺、全消化管、肝臓、膵臓、腎臓、骨髄、心臓に免疫芽球様細胞や形質細胞様が混在する異常リンパ球の浸潤を認め、Polymorphic PTLD の病理像を呈しており、肺だけではなく全身性の EBV-PTLD であったことが判明した(図 6)。

考察

一般的に臓器移植後 PTLD はレシピエント由来が多く、造血幹細胞移植後 PTLD ではドナー由来が多い。臓器移植後患者の免疫機構の中心はレシピエント由来の細胞であり、これらが腫瘍化して PTLD を発症するためと考えられており、ドナー由来の PTLD が発症する場合、移植片に局限することが多い^[4-5]。一方、造血幹細胞移植後患者では生着後の免疫機構の中心がドナー由来であり、レシピエント由来のリンパ球は通常排除されているため、ドナー由来の PTLD が発症すると考えられる^[6]。

文献を検索したところ、8 例の造血幹細胞移植後に発症したレシピエント由来 PTLD 症例の報告を確認できた^[3,7-10] (表 1)。8 症例のうち、7 症例が生着不全もしくは拒絶(No.1,2,3,4,6,7)、再発(No.5)により骨髄中にレシピエント由来の細胞の残存を認めた。残りの 1 症例(No.8)のみが、移植後生着を確認し、再発も認めなかったにも関わらず、レシピエント由来の PTLD を発症しているが、この症例は移植前にすでに PTLD に進展する B 細胞のクローンが存在していたことが確認されている。これまでに、EBV 未感染患者が PTLD のリスクファクターになることは示唆されているが、EBV 未感染ドナーが PTLD のリスクファクターになるという報告はない。EBV 未感染ドナーに分類され得る

臍帯血移植においても PTLD の発症頻度が高くなるとはされていない。これについて、Reddy らは、臍帯血ドナーは EBV 感染していないという点で PTLD 発症リスクは低い、EBV 特異的細胞傷害性 T 細胞を持っていないという点で T 細胞除去移植と同様のリスクを有し、これらの要素が付きあっているために PTLD 発症頻度に有意差がでないと考察している^[11]。しかし、これは EBV 既感染であるドナーのリンパ球が十分に排除され得る造血器腫瘍における造血幹細胞移植においては成り立つが、再生不良性貧血においては同じ理論では説明できないと考えられる。Buyck らは、造血幹細胞移植を施行した再生不良性貧血症例に対して PTLD 発症リスクを検討しているが、そこでは、移植前の ATG 使用回数が多いことと、骨髄非破壊的前処置移植が PTLD 発症のリスクファクターであると述べている。移植前に ATG を用いた免疫抑制療法を行うことで、EBV 既感染患者では高率に EBV 再活性化を起こ

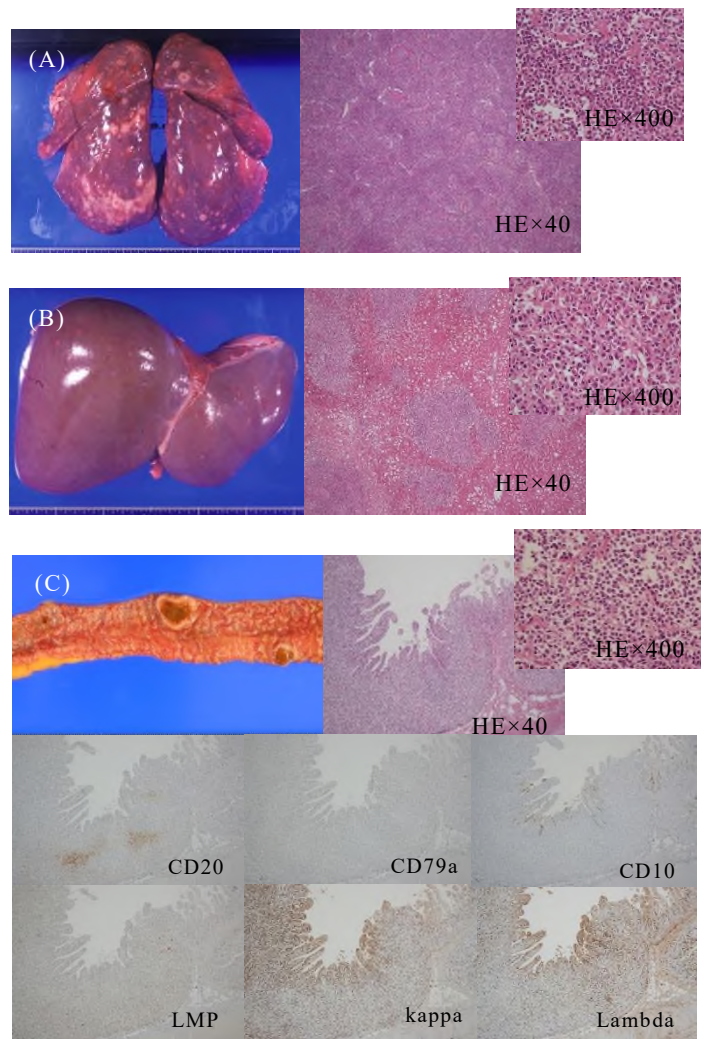


図 6. 病理解剖所見 (左:肉眼所見、右:病理組織標本所見) (A)肺(B)肝臓(C)小腸 各組織には核小体明瞭な大型異形リンパ球や細胞質が広い異形形質細胞様細胞が混在する異形リンパ球の浸潤を認める。

し、さらに骨髄非破壊的前処置下で造血幹細胞移植を行うと、患者由来の PTLD が発症しやすい環境を創り出してしまうと報告している^[12]。Sanz らは、臍帯血移植を施行した 288 症例について骨髄非破壊的前処置が PTLD 発症のリスクファクターとなり得ることを検討しており、骨髄非破壊的前処置症例において、有意差は検討されていないものの、再生不良性貧血症例はそれ以外の症例よりも PTLD 発症率は高く^[13]、移植前治療の影響は否定できない。

本症例は、造血幹細胞移植後、生着が得られていたにも関わらずレシピエント由来の EBV-PTLD が発症した。その機序としては以下の要因が考えられる。
①再生不良性貧血症例であり、移植前に強力な化学療法を行っていなかったこと、移植時には骨髄非破壊的前処置を行ったことから、レシピエント体内に存在する EBV 感染細胞を排除することができなかった。
②ATG を使用したことでレシピエントの EBV 特異的細胞傷害性 T 細胞の働きを強力に抑制し、免疫抑制状

症例	移植時 年齢 /性別	移植前 診断	移植片	移植前 EBV 感染状況 ドナー /患者	移植後 PTLD 発 症期間 (月)	PTLD 発症部位	移植後 キメリズム	治療 /効果
1	7.5 歳 /男性	Wiskcott- Aldrich 症候群	臍帯血	N.D. /+	16	脳、縦隔リン パ節	レシピエント	Aciclovir、免疫グロ ブリン製剤 /無効
2	13 か月 /女性	重症複合型 免疫不全 症候群	臍帯血	- /-	48	肺小結節、 頸部リンパ 節、 脾臓、腎臓	混合	Aciclovir、免疫グ ロブリン製剤、 ALG、 cyclophosphamide /無効
3	3 歳 /女性	急性骨髄性 白血病	臍帯血	- /+	1-2	Waldeyer 輪	レシピエント	Rituximab /有効
4	16 歳 /男性	重症複合型 免疫不全 症候群	臍帯血	- /+	<1	両側頸部リン パ節、肺	レシピエント	cellcept 中止、 cyclosporine 中止 /無効
5	36 歳 /女性	急性骨髄性 白血病	骨髄	N.D. /N.D.	30	肝臓、肺	混合	azathioprine 中止、 corticosteroid 中止 cyclosporine 中止 /無効
6	25 歳 /-	急性 骨髄線維症	骨髄	N.D. /N.D.	18	リンパ節、消 化管	混合	- /無効
7	36 歳 /-	急性骨髄性 白血病	骨髄	+ /+	5	リンパ節、肝 臓、脾臓、骨 髄	混合	acyclovir /無効
8	8 歳 /男性	急性リンパ 性白血病 (T 細胞性)	骨髄	+ /+	1.5	肝臓、脾臓、 末梢血	ドナー	cyclosporine 中止、 cyclophosphamide、 AraC、etoposide、 dexamethasone、 Rituximab、DLT /無効
本 症 例	30 歳 /男性	再生不良性 貧血	骨髄	- /+	2	肺、消化管、 肝臓、脾臓、 膵臓、腎臓、 骨髄、心臓	ドナー	cyclosporine 中止、 PSL、Rituximab /無効

表 1. 造血幹細胞移植後発症レシピエント由来 PTLD 症例

N.D.: no date ALG: anti-lymphocyte globulin PSL: prednisolone DLT: donor lymphocytes transfusion

態下においてレシピエント体内に残存、潜伏感染していた EBV が再活性化を起し腫瘍化した。
③ドナーが EBV 未感染であったためにドナーの EBV 特異的細胞傷害性 T 細胞が作用しなかった。

ただし、移植前の EBV 抗体価の結果から移植前に既に PTLD に進展する B 細胞のクローンが存在していた可能性は否定できない。しかし、移植時には無症状であったことから、臨床的に問題になるような EBV 再活性化は起こしていなかったと考えられたため、当時は ATG を使用する以外には PTLD のリスクは高くないと判断し、移植前の EBV クローナリティーや骨髄 EBER の確認、移植後の EBV-DNA 定量のモニタリングは行っていなかった。

なお、本症例はダウン症候群であったが、ダウン症

候群症例の再生不良性貧血発症は稀であり^[14-20]、EBV-PTLD に関してもこれまでに報告はなく、今回の病態にダウン症候群であることがリスクになったとは考え難い。

特に再生不良性貧血などの良性疾患に対して造血幹細胞移植を施行する際や骨髄非破壊的前処置による移植を施行する際など、レシピエント体内に EBV 感染細胞が残存することが予想される場合には、臍帯血ドナーをはじめ、EBV 未感染ドナーを選択することで EBV-PTLD 発症リスクをさらに高めてしまう可能性が示唆された。EBV 未感染ドナーが、一定の条件下では EBV-PTLD 発症リスクになり得るかどうか、今後、多数例での解析が期待される。

文献

- [1] Ola L, Ethel SG, J. Douglas R, et al: Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 113:4992-5001, 2009
- [2] Sundin M, Le BK, Ringdén O, et al: The role of HLA mismatch, splenectomy and recipient Epstein-Barr virus seronegativity as risk factors in post-transplant lymphoproliferative disorder following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*, 91(8):1059-67, 2006
- [3] Shapiro RS, McClain K, Frizzera G et al: Epstein-Barr virus associated B cell lymphoproliferative disorders following bone marrow transplantation. *Blood*, 71:1234-1243, 1988
- [4] Olagne J, Caillard S, Gaub MP, et al: Post-transplant Lymphoproliferative Disorders: Determination of Donor/Recipient Origin in a Large Cohort of Kidney Recipients. *American Journal of Transplantation*, 11:1260-1269, 2011
- [5] Irene OLN, Tony WHS, Swan NT et al: Microsatellite Analysis in Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorder to Determine Donor/Recipient Origin. *Modern Pathology*, 13(11): 1180-1185, 2000
- [6] Michael RP, Shawn CE, Gordon LY, et al: Epstein-Barr Virus-Associated Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder Following Lung Transplantation Is More Commonly of Host Origin. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 130(2):176-180, 2006
- [7] Jerald ZG, Michael GB, Linda MS et al: Posttransplant Lymphoproliferative Disorder After Umbilical Cord Blood Transplantation in Children. *American Journal of Surgical Pathology*, 30(3): 328-336, 2006
- [8] Au WY, Lie AK, Lee CK, et al: Late onset post-transplantation lymphoproliferative disease of recipient origin following cytogenetic relapse and occult autologous haematopoietic regeneration after allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplantation*, 28: 417-419, 2001
- [9] Zutter MM, Martin PJ, Sale GE, et al: Epstein-Barr virus lymphoproliferation after bone marrow transplantation. *Blood*, 72:520-529,1988
- [10] Udo K, Sridhar B, Andreas J, et al: Post-transplantation lymphoproliferative disorder of recipient origin in a boy with acute T-cell leukemia with detection of B-cell clonality 3 months before stem cell transplantation. *Haematologica*, 90(8):77-80, 2005
- [11] Reddy N, Rezvani K, Barrett AJ, et al: Strategies to Prevent EBV Reactivation and Posttransplant Lymphoproliferative Disorders(PTLD) after Allogeneic Stem Cell Transplantation in High-Risk Patients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 17(5):591-597, 2011
- [12] Buyck HCE, Ball S, Junagade P, et al: Prior immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin increases the risk of EBV-related lymphoproliferative disorder following allo-SCT for acquired aplastic anaemia. *Bone Marrow Transplantation*, 43:813-816, 2009
- [13] Sanz J, Arango M, Senent L, et al: EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disorder after umbilical cord blood transplantation in adults with hematological diseases. *Bone Marrow transplantation*, 49:397-402, 2014
- [14] Erdogan G, Aksoy M, Dincol K: A case of idiopathic aplastic anemia associated with trisomy-21 and partial endoreduplication. *Acta Haematologica*, 37:137-142, 1967
- [15] Weinblatt ME, Higgins G, Ortega JA: Aplastic anemia in Down's syndrome. *Pediatrics*, 67:896-897, 1981
- [16] McWilliams NB, Dunn NL: Aplastic anemia and Down's syndrome. *Pediatrics*, 69:501-502, 1982
- [17] Hanukoglu A, Meytes D, Fried A, et al: Fatal aplastic anemia in a child with Down's syndrome. *Acta Paediatrica Scandinavica*, 76:539-543, 1987
- [18] Pavithran K, Raji NL: Aplastic anemia in Down's syndrome. *American Journal of Hematology*, 73:213, 2003
- [19] Gathwala G, Dalal P, Dalal TS, et al: Transient aplastic anemia in Down's syndrome- a rare association. *European Journal of Medical Genetics*, 54: 341-342, 2011
- [20] Suzuki K, Muramatsu H, Okuno Y, et al: Immunosuppressive therapy for patients with Down syndrome and idiopathic aplastic anemia. *International Journal of Hematology*, 104:130-133, 2016

— Case report —

Breast cancer metastasis to the stomach: A case report

Hajime ABE¹⁾, Kaori TOMIDA²⁾, Yuki KAWAI²⁾, Tsuyoshi MORI³⁾
Yoshihiro KUBOTA⁴⁾, Mitsuaki ISHIDA⁵⁾, Masaji TANI⁶⁾

1) Breast Center, Bell Land General Hospital

2) Division of Breast and General Surgery, Shiga University of Medical Science Hospital

3) Department of Breast Surgery, Kohka Public Hospital

4) Department of Surgery, Uji Tokushukai Medical Center

5) Department of Pathology and Laboratory Medicine, Kansai Medical University

6) Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

Abstract The stomach is an infrequent site of breast cancer metastasis. It may prove very difficult to distinguish a breast cancer metastasis to the stomach from a primary gastric cancer on the basis of clinical, endoscopic, radiological and histological features. We present a case of a 57-year-old woman of gastric metastasis from breast cancer by immunohistochemistry 6 years after mastectomy. Since no other lesions were observed in the image examination, she underwent laparoscopic gastrectomy and endocrine therapy. The patient remains well after 6 years from gastrectomy. Complete histopathological and immunohistochemical analysis of the gastric biopsies and comparison with the original breast cancer pathology is important.

Keyword Breast cancer, Stomach, Metastasis, Immunohistochemistry

Introduction

Breast cancer has become the most common malignancy in Japanese women as well as women in Western countries. Breast cancer metastasis to the gastrointestinal (GI) tract is rare, with typical metastatic sites being the lung, bones, liver, and brain[1]. Breast cancer cases with lobular pathology show a higher tendency of metastases to the stomach, typically presenting as linitis plastica[2]. It is important to distinguish between breast cancer metastasis to the stomach, and primary gastric cancer since the treatment plans for these two malignancies are different. Here, we report a case of invasive ductal carcinoma of the breast involving the stomach, with the breast confirmed to be the primary site.

Case report

A 51-year-old woman underwent mastectomy with axillary lymph node dissection for invasive ductal carcinoma of the left breast in November 2004 (Fig. 1). Pathological examination revealed lymph node involvement, positive estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PgR), and negative human epithelial growth factor receptor type 2 (HER2) protein. She underwent adjuvant chemotherapy (epirubicin and cyclophosphamide, followed by docetaxel) and endocrine therapy (tamoxifen 20 mg/day switched to letrozole 2.5 mg/day). Two years after mastectomy, she underwent breast reconstruction surgery. Six years after surgery, elevated tumor marker levels were recorded

Received: January 6, 2019. Accepted: May 3, 2019

Correspondence: Hajime ABE Breast Center, Bell Land General Hospital,

500-3 Higashiyama, Naka-ku, Sakai, Osaka 599-8247 e-mail: abe@belle.shiga-med.ac.jp

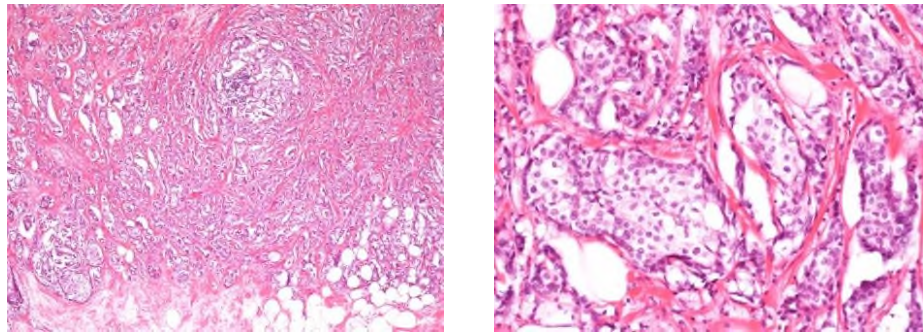


Fig. 1 Histological findings of the primary site of breast cancer.
Left; ×40, Right; ×200 (H.E stain)

(CEA, 10.9 ng/mL; CA15-3, 53.0 U/mL); Positron Emission Tomography revealed accumulation in the stomach (Fig. 2). Gastroscopy findings showed revealed an IIC like lesion in the mid greater curvature of the stomach (Fig. 3). Biopsy specimen showed atypical cells with slightly enlarged nuclei in the lamina propria. Further immunohistochemical (IHC) findings were positive for ER, negative for PgR, positive for gross cystic disease fluid protein-15 (GCDFP-15), and positive for E-cadherin (Fig. 4). These findings suggested that the gastric lesion was metastatic from the breast cancer. The patient was treated with capecitabine (1250 mg/m² bid, days 1–14, q3w) and exemastane (25 mg/day); however the gastric metastasis progressed, with a time to progression of 12 months. As no other metastatic lesions were observed on imaging examination, laparoscopic subtotal gastrectomy was performed in March 2012. Following gastrectomy, hormonal therapy with fulvestrant (500 mg/body) was administered, and the patient has remained well 6 years following gastrectomy.

Discussion

The metastasis of primary breast cancer to the GI tract is relatively rare; however there have been case reports documenting recurrences in the stomach and duodenum several years following the initial treatment for primary breast cancer[3]. Lobular carcinomas show a higher propensity to metastasize to the GI tract, with the incidence rate reported to be 2% to 18%[2,5] of all breast cancer cases. Although lobular carcinoma is the most common histological type of gastric metastasis, ductal carcinoma can also metastasize to the stomach[6]. Although the GI tract is a rare metastatic site of extra-abdominal carcinoma, breast cancer is reported to be the second most common primary site responsible, following lung cancer[7,8,9]. The clinical presentation of metastatic breast carcinoma to the GI tract is often the same as that of primary GI malignancies. Regarding clinical symptoms of gastric metastasis, Cormier et al.[2] have reported that 29 of the 31 patients with gastric metastasis showed digestive symptoms, weight loss, nausea, epigastric pain, early satiety, and melena,



Fig. 2 PET examination showed accumulation in the stomach fornix.



Fig.3 The gastroscopic findings showed an IIC-like lesion in the mid greater curvature side of the stomach.

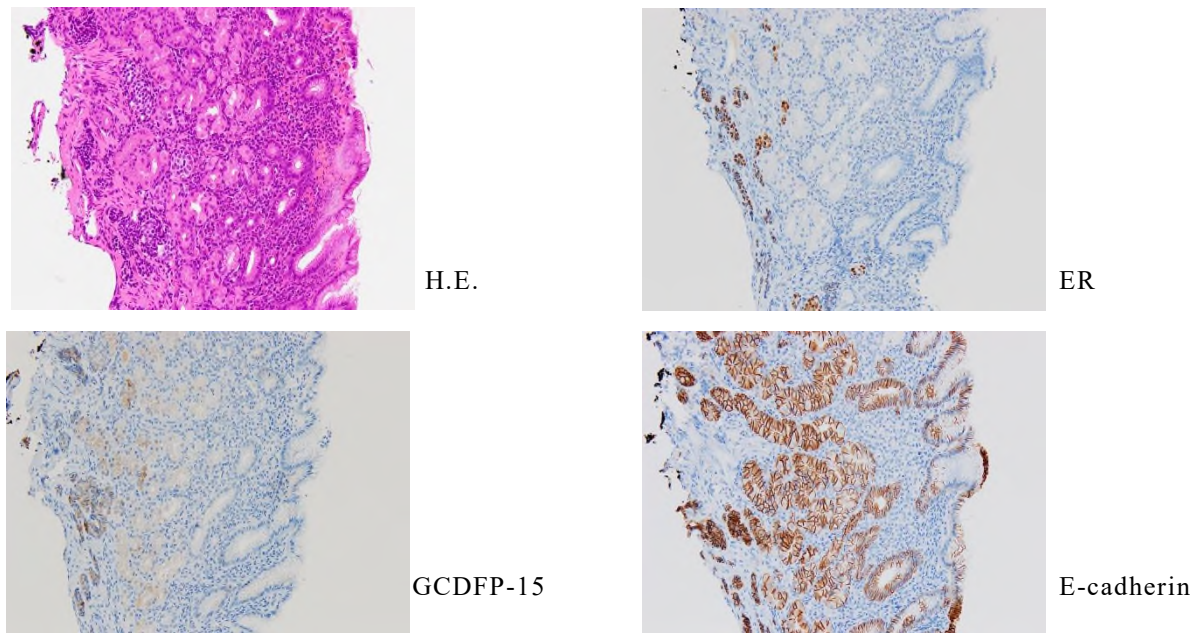


Fig. 4 The biopsy specimen revealed the atypical cells in the lamina propria. IHC examinations showed positive ER, GCDP-15 and E-cadherin staining.

while only 2 patients were symptom-free. In the present case, no symptoms were present, and only elevated tumor markers were identified. Diffuse infiltration of the stomach is a characteristic of metastasis from invasive lobular carcinoma, and linitis plastica with diffuse infiltration of the submucosa and lamina propria is a common imaging finding[8]. In invasive ductal carcinoma, endoscopic features are variable, and it is reported to represent gastric metastasis with more discrete nodules[2]. Accurately distinguishing gastric metastasis from either primary gastric cancer or gastritis-based endoscopic features alone may be difficult in invasive lobular and ductal carcinomas, due to the variable endoscopic appearance of the gastric metastasis of primary breast cancer[6,8].

Therefore, detailed IHC staining is necessary to differentiate metastatic carcinoma from primary gastric cancer[10]. IHC staining for ER and PgR appears to be useful for distinguishing metastasis from breast cancer; however, it is noteworthy that ER- and PgR-positivity has been reported in 32% and 12% of the primary gastric cancer cases, respectively[10,11]. GCDP-15 staining is useful to diagnose whether a case is a metastatic tumor from breast cancer or primary gastric cancer[12], because GCDP-15 is a sensitive (45%–76%) and specific (91.8%–100%) marker. However, GCDP-15 is expressed in apocrine and salivary glands. Thus, ER and GCDP-15 staining is useful for diagnosing metastatic carcinoma from the breast, and it is

important to compare results of IHC staining between primary and metastatic sites.

Taal et al.[6] have reported that gastric metastasis alone was present in 5.8% of the cases of metastatic breast cancer; and that majority of the cases of gastric metastasis were associated with the involvement of another organ, including the bones, liver, or lung. The treatment strategy for gastric metastasis from breast cancer comprises systemic therapy (chemotherapy, hormonal therapy, or both). Surgical resection of the stomach has a limited role in treatment and does not affect the survival outcomes of patients presenting with gastric metastasis[7,13]. However, surgery may be performed in palliative care for symptom relief and supportive care, and decision-making for surgical planning should be based on clinical presentation and symptoms. In the present case, oral chemotherapy and hormone therapy, gastrectomy was performed as there was no other metastatic lesion.

Patients with breast cancer show superior survival outcomes compared to those with other types of cancers, increasing the possibility of a second primary cancer arising during the clinical course. However, metastasis of primary breast carcinoma must also be considered. Gastric metastasis from breast cancer is rarely observed in metastatic breast carcinoma. However, it is important to distinguish gastric metastasis from breast cancer metastasis to determine the initial treatment of breast cancer as a systemic disease.

Consent

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and any accompanying images.

Completing interests

The authors declare that they have no competing interests.

References

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 68:7-30, 2018.
- [2] Cormier WJ, Gaffey TA, Welch JM, Welch JS, Edmonson JH. Linitis plastica caused by metastatic lobular carcinoma of the breast. *Mayo Clin Proc.* 55:747-753, 1980.
- [3] Bamias A, Baltayiannis G, Kamina S, Fatouros M, Lympelopoulos E, Agnanti N, Tsianos E, Pavlidis N. Rectal metastases from lobular carcinoma of the breast: Report of a case and literature review. *Ann Oncol.* 12:715-718, 2001.
- [4] Xu L, Liang S, Yan N, Zhang L, Gu H, Fei X, Xu Y, Zhang F. Metastatic gastric cancer from breast carcinoma: A report of 78 cases. *Oncol Lett.* 14:4069-4077, 2017.
- [5] Klein MS, Sherlock P. Gastric and colonic metastases from breast cancer. *Am J Dig Dis.* 17:881-886, 1972.
- [6] Taal BG, Peterse H, Boot H. Clinical presentation, endoscopic features and treatment of gastric metastases from breast carcinoma. *Cancer.* 89:2214-2221, 2000.
- [7] McLemore EC, Pockaj BA, Reynolds C, Gray RJ, Hernandez JL, Grant CS, Donohue JH. Breast cancer: presentation and intervention in women with gastrointestinal metastasis and carcinomatosis. *Ann Surg Oncol.* 12:886-894, 2005.
- [8] Jones GE, Strauss DC, Forshaw MJ, Deere H, Mahedeva U, Mason RC. Breast cancer metastasis to the stomach may mimic primary gastric cancer: report of two cases and review of literature. *World J Surg Oncol.* 5:1477-1478, 2007.
- [9] Namikawa T, Hanazaki K. Clinicopathological features and treatment outcomes of metastatic tumors in the stomach. *Surg Today.* 44:1392-1399, 2014.
- [10] Raju U, Ma CK, Shaw A. Signet ring variant of lobular carcinoma of the breast: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *Mod Pathol.* 6:516-520, 1993.
- [11] Schwarz RE, Klimstra DS, Turnbull Alan DM. Metastatic breast cancer masquerading as gastrointestinal primary. *Am J Gastroenterol.* 93:111-114, 1998.
- [12] Wick MR, Lillemoe TJ, Copland GT, Swanson PE, Manivel JC, Kiang DT. Gross cystic disease fluid protein-15 as a marker for breast cancer. *Hum Pathol.* 20:281-287, 1989.
- [13] Gadde R, Tamariz L, Hanna M, Avisar E, Livingstone A, Franceschi D, Yakoub D. Metastatic gastric cancer (MGC) patients: Can we improve survival by metastasectomy? A systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol.* 112:38-45, 2015.

— 症例報告 —

原発性眼内リンパ腫の4症例

西村 理恵, 寺本 由加子, 雑賀 渉, 永井 詩穂, 浅井 愛, 岩佐 磨佐紀, 藤城 綾,
河原 真大, 南口 仁志, 木藤 克之, 安藤 朗

滋賀医科大学 内科学講座 血液内科学部門

Four cases of Primary Intraocular Lymphoma

Rie NISHIMURA, Yukako TERAMOTO, Wataru SAIKA, Shiho NAGAI, Ai ASAI, Masaki IWASA,
Aya FUJISHIRO, Masahiro KAWAHARA, Hitoshi MIMAMIGUCHI, Katsuyuki KITO
and Akira ANDOH

Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Shiga University of Medical Science

要旨 原発性眼内悪性リンパ腫は稀な疾患であり、その治療法は確立していない。またぶどう膜炎として経過観察または治療され、診断に苦慮し早期に治療開始できない症例が存在する。2005年から2017年に当院で経験した原発性眼内リンパ腫4症例について検討した。硝子体液インターロイキン10(IL-10)とインターロイキン6(IL-6)の比率(IL-10/IL-6比率)は診断に有用であり、積極的に検査し早期に診断することが重要である。眼内悪性リンパ腫は診断時すでに中枢神経浸潤を伴っていることもあるが、初発時に眼内に限局している症例でもその多くが中枢神経再発をきたすため、生命予後不良な疾患の一つである。硝子体液IL-10/IL-6比率高値の症例については中枢神経再発予防のために全身化学療法あるいは全脳照射を含めた集学的治療が必要と考えられる。

キーワード 原発性眼内リンパ腫 IL-10/IL-6比率 中枢神経再発

はじめに

原発性眼内悪性リンパ腫は硝子体、網膜脈絡膜に発症する悪性リンパ腫であり、非ホジキンリンパ腫の1%と非常に稀な疾患であり[1]、その治療法は確立されていない。主に視力低下、霧視や飛蚊症などの自覚症状で発症するが、これはぶどう膜炎でみられる自覚症状とほとんど同じであり、眼所見でも鑑別困難であるため、確定診断に数か月から一年という時間を要することもある。

また原発性眼内リンパ腫は高率に中枢神経リンパ腫を発症するため、5年生存率は30-60%と報告され[2,3]、生命予後不良な疾患である。

今回、我々は2005年から2017年までに当院で経験した原発性眼内リンパ腫の4症例について検討した。それぞれの症例について主訴、診断までの期間、硝子体細胞診、硝子体液インターロイキン10(IL-10)とインターロイキン6(IL-6)の比率(IL-10/IL-6比率)、治療法、中枢神経浸潤までの期間などを検討した。

症例

患者1: 61歳、男性

主訴: 両側視力低下

現病歴: 20XX年7月に両側視力低下を主訴に眼科受診し、硝子体混濁(図1)を認めステロイドパルス療法施行された。症状軽快しないため発症から6か月後に硝子体手術を施行し、細胞診にてclass V(図2)、IL-10/IL-6比率47.5と上昇認めたことから、悪性リンパと診断した。PET-CTにて他病変を認めず原発性眼内リンパ腫と診断した。メトトレキサート硝子体内注射(400 μ g/0.05ml)を6回施行にて眼症状軽快した。眼治療開始から7ヶ月後に、嘔気と食欲低下にて施行されたMRI(図3a)にて脳内に多発腫瘤を認め中枢神経再発と診断した。高用量メトトレキサート療法(3.5g/m²)を3コースと髄腔内メトトレキサート注入2回を行い、脳病変は縮小し部分寛解が得られたが、しかし再燃したためカルボプ

Received January 14, 2019. Accepted: May 3, 2019.

Correspondence: 滋賀医科大学医内科学講座血液内科部門 西村理恵

〒520-2192 大津市瀬田月輪町 rmukai@belle.shiga-med.ac.jp

ラチン 300mg/m²、全脳照射 40Gy、全脊髄照射 30Gy を施行し寛解状態(図 3b)となった。寛解後 4 ヶ月毎に維持療法として CE 療法(カルボプラチン 340mg:d1、エトポシド 80mg/m²:d1-3)を 4 コース施行したが、中枢神経再発後から 27 ヶ月後に 2 回目の中枢神経再発となり、ICE 療法(カルボプラチン 450mg:d1、イフォスファミド 1.3g:d1-5+エトポシド 100mg:d1-5)を 3 コース施行後再度寛解を得た。3 ヶ月毎に維持療法として CE 療法 3 コース施行したが、2 回目の再発から 35 ヶ月後に 3 回目の中枢神経再発。ガンマナイフ治療施行したが、その 3 か月後に永眠された。発症から 6 年 6 ヶ月であった。

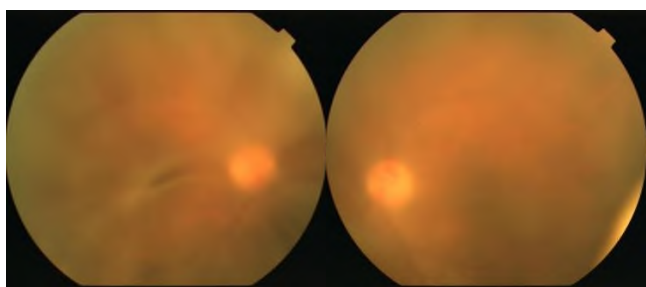


図 1 眼底写真(左から右眼、左眼) (患者 1)

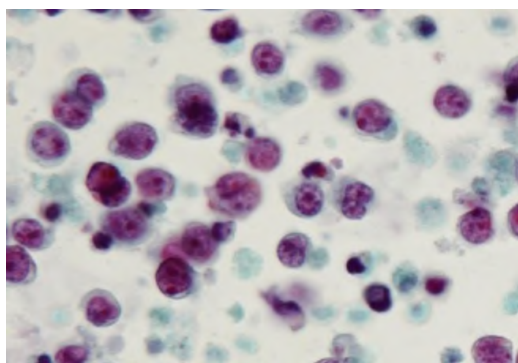


図 2 硝子体液細胞診(パパニコロウ染色) (患者 1)

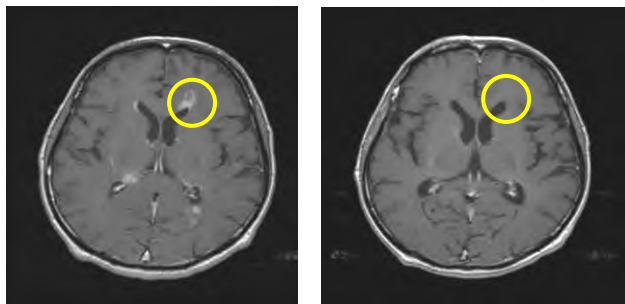


図 3a 頭部 MRI(患者 1) 図 3b 頭部 MRI(患者 1)

患者 2 : 69 歳 男性

主訴 : 左視力低下

現病歴 : 20XX 年 5 月、左眼視力低下を主訴に眼科を受診し硝子体混濁を認めステロイド療法施行するも症状は軽快せず、発症後から 1 年後に硝子体手術施行した。細胞診にて class IIIb、IL-10/IL-6 比率 1.1 と上昇認めため悪性リンパ腫と診断した。硝子体手術のみで症状が軽快したため、メトトレキサート硝子体内注射は施行せず、外来経過観察を施行し、以後 2 年以

上再燃を認めていない。

患者 3 : 70 歳 男性

主訴 : 左視力低下

既往歴 : 胃潰瘍 肺炎

現病歴 : 20XX 年 9 月に左眼の霧視を自覚し、眼科を受診した。ステロイド点眼治療にて症状は軽快せず、硝子体混濁を認め、発症から 4 カ月後に硝子体手術施行した。細胞診にて class IV、IL-10/IL-6 比率 81.4 と上昇認めため悪性リンパ腫と診断した。PET-CT、頭部 MRI にて他部位に病変を認めず、髄液細胞診で class III であり、原発性眼内リンパ腫と診断した。メソトレキサート硝子体内注射(400 μg/0.05ml)を 5 回施行し眼症状が軽快した後に、中枢神経浸潤予防目的に高用量メトトレキサート療法(3.5g/m²)を 2 コース、メトトレキサート髄腔内注入を 1 回施行した。眼内リンパ腫診断から 27 ヶ月後に、左上下肢筋力低下を認め、頭部 MRI にて右前頭葉に腫瘤を認めた(図 4)。脳生検施行し、病理学的にびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫と診断した(図 5、図 6)。中枢神経再発に対して CE 療法(カルボプラチン 330mg:d1、エトポシド 80mg/m²:d1-3)を 6 コースと全脳照射(36Gy)を施行して寛解を得た。現在まで眼症状、中枢神経症状認めず、寛解維持できている。

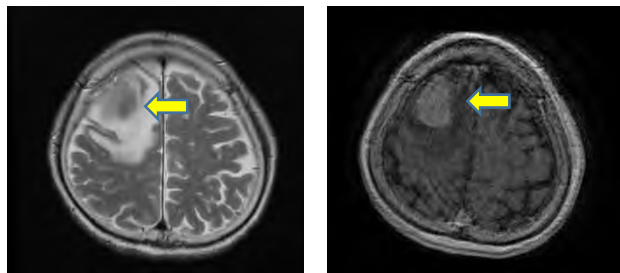


図 4 頭部 MRI (左から T2F、造影) (患者 3)

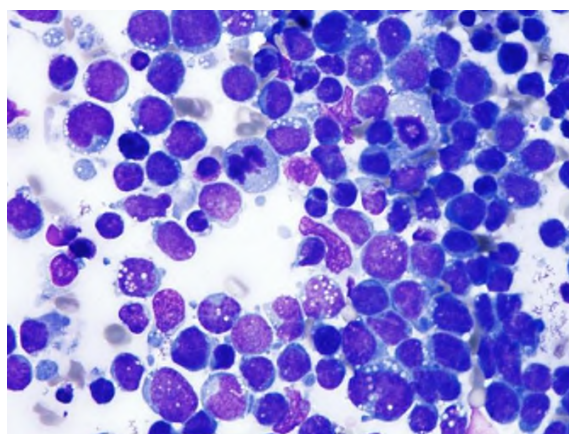


図 5 脳生検細胞診(ライトギムザ染色) (患者 3)

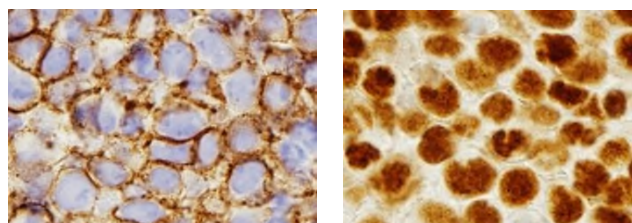


図 6 脳生検組織診免疫染色(CD20 染色、 bcl6 染色)

患者 4 : 72 歳 男性

主訴 : 両側視力低下

既往歴 : 高血圧 心房細動 脳梗塞 くも膜下出血 胃癌 (胃全摘出術) 器質性肺炎 (肺部分切除術) 陰嚢水腫 器質性気分障害

現病歴 : 20XX 年 12 月より両側視力低下を認め、眼科にて経過観察されていた。発症より 10 ヶ月後硝子体混濁が増悪したためぶどう膜炎としてステロイド療法施行したが、軽快しないため眼内リンパ腫を疑い、発症より 12 ヶ月後に両眼硝子体手術施行した。細胞診にて class III、IL-10/IL-6 比率 66.6 と上昇認めたため悪性リンパと診断した。診断後 3 ヶ月毎に頭部 MRI を施行して慎重に経過観察をしたところ、眼内リンパ腫診断から 13 ヶ月後に右後角に腫瘤を認め、中枢神経再発と診断した(図 7)。髄液細胞診は class III であった。全身状態不良であり、器質性気分障害の増悪状態であったため、本人、家族ともにベストサポートケア (BSC) を希望され、発症から 2 年 8 ヶ月後に永眠された。

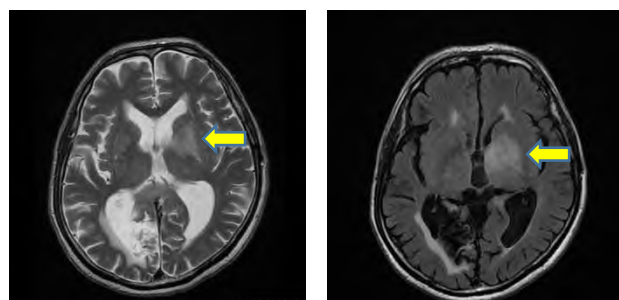


図 7 頭部 MRI(左から T2W1、FLAIR) (患者 4)

症例	主訴	診断までの期間	細胞診	IL-10/IL-6比	中枢神経浸潤までの期間	転帰
①61Y,M	両側視力低下	6ヶ月	Class V	47.5	13ヶ月	発症から6年6ヶ月後に死亡
②69Y,M	左眼視力低下	12ヶ月	Class III b	1.1	なし	再発なし
③70Y,M	左露視	4ヶ月	Class IV	81.4	27ヶ月	発症から3年4ヶ月経過
④72Y,M	両側視力低下	12ヶ月	Class III	66.6	25ヶ月	発症から2年8ヶ月後に死亡

図 8 4 症例のまとめ

考察

原発性眼内リンパ腫の眼科的所見はぶどう膜炎に酷似するため、ステロイド治療が施行されている場合が多く、病理学的検索時にはその影響から細胞診での診断が困難となる可能性がある[4]。ステロイドは腫瘍細胞のアポトーシスを誘導するため[5]、診断に必要な細胞数を減少させると考えられる。また組織の特性から得られる検体量が少ないため、病理組織診、フローサイトメトリーといった通常悪性リンパ腫の確定診断で使用される診断方法では実施困難である。一般に硝子体細胞診の陽性率は 44.5%と低く、一方で硝子体液 IL-10/IL-6 比率 > 1.0 を陽性とする感度は 91.7%と高いと報告されており[2]、診断には硝子体液 IL-10/IL-6 の比率が有用である。しかしステロイドにより IL-6 は低下すると考えられるため、IL-10/IL-6 比率も細胞診と同様にステロイドの影響を受けると考えられる。したがって IL10/IL-6 比率のみでの診断も困難であり、眼底所見も含め、細胞診、IL-10/IL-6 比率、PCR 法による IgH 再構成などを駆使して総合的に診断する必要がある。また IL-10 濃度と悪性細胞数には相関があり[3]、IL10 実測値も診断の補助となる可能性が考えられる[2]。当院の 4 症例は硝子体液細胞診の陽性率は 50%と低かったが、全症例で硝子体切除術を実施し、硝子体液中の IL-10/IL-6 比率は 4 症例ともに 1.0 を超えており、中枢神経浸潤を認めた 3 症例では平均 65.2 と高値を認めていた。

また硝子体切除後にメソトレキセート硝子体内注射を施行した症例は 2 例であり、視力回復を認め眼病変は寛解に至ったが、いずれも中枢神経浸潤による再発を認めており局所治療のみでは中枢神経への進展を抑制することはできなかった。原発性眼内リンパ腫の 60-82%が発症後に中枢神経浸潤に至り[2,6]、それまでの期間は 16-22 ヶ月と報告されている[2,7]。症例 3 は中枢神経浸潤予防のために高用量メソトレキセート療法を施行後 15 ヶ月後に中枢神経再発しているが、眼内リンパ腫発症後中枢神経浸潤までの期間を 27 ヶ月と延長できた。原発性眼内リンパ腫の中枢神経浸潤予防については、メソトレキセート硝子体注射(400 μg)による治療に引き続き高用量メソトレキセート療法(3.5g/m²)を 5 コース施行することにより 2 年間無中枢神経浸潤生存率は 58.3%との報告があり[8]、また高齢者(60 歳以上)においては全脳照射の有害事象として白質脳症による認知機能障害が懸念されるため[9]、高用量メソトレキセート療法による中枢神経浸潤予防も選択肢の一つになると考えられる。しかし高用量メソトレキセート療法のみでは再発は防止できないとされており[10]、症例 3 は中枢神経浸潤にて再発しており、これに対しては化学療法と全脳照射を施行することで寛解を維持できている。症例 1 や症例 3 のように高用量メソトレキセート療法後の中枢神経再発への救援療法は確立されておらず、再発後の治療には難渋するこ

とが多い[11]。原発性中枢神経リンパ腫には高用量メトトレキサート療法を含む全身化学療法と全脳照射が有用と考えられており[12,13]、原発性眼内リンパ腫の中枢神経浸潤においても有用であると考えられるため。中枢神経浸潤予防のためには積極的に集学的治療を検討すべきであるが、今後の症例の集積が望まれる。

本疾患の早期診断、ならびに治療には眼科医、脳神経外科医、放射線科医、そして血液内科医が協力して診療にあたることが重要である。

謝辞

本論文を作成するにあたり滋賀医科大学眼科学講座教授 大路正人先生にご指導いただきましたことをここに深く感謝申し上げます。

文献

- [1] Bardenstein DS. Intraocular lymphoma. *Cancer Control*. 5:317-325, 1998
- [2] Kimura K, Usui Y, Goto H. Clinical features and diagnostic significance of the intraocular lymphoma. *Jpn J Ophthalmol* , 56:383-389, 2012
- [3] Whitcup SM, Stark-Vancs V, Wittes RE, et al. Association of Interleukin 10 in the vitreous and cerebrospinal fluid and primary central nervous system lymphoma. *Arch Ophthalmol* 115:1157-1160, 1997
- [4] Fukutomi A, Iwahashi C, Yoshioka M, et al. Reconsidering biopsy results in primary intraocular lymphoma involving central nervous system invasion. *J Jpn Ophthalmol Society* 122:559-546,2018
- [5] Greenstein S, Ghias K, Krett NL, Rosen ST. Mechanisms of glucocorticoid-mediated apoptosis in hematological malignancies. *Clin Cancer Res*, 8:1681-1694, 2002
- [6] Chan CC, Gonzales JA. Primary intraocular lymphoma. Hackensack, NJ : World Scientific Publishing Co Pte Ltd, 19-42,2007
- [7] Levasseur SD, Wittenberg LA, White VA. Vitreoretinal Lymphoma. A 20-year review of incidence, clinical and cytologic features, treatment, and outcomes. *JAMA Ophthalmol*, 131:50,2012
- [8] Akiyama H, Takase H, et al. High-dose methotrexate following intravitreal methotrexate administration in preventing central nervous system involvement of primary intraocular lymphoma. *Cancer Sci* 107:1458-1464; 2016
- [9] Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*:16;859-863
- [10] Zhu JJ, Gerstner ER, Engler DA, et al. High-dose methotrexate for elderly patients with primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol* 11:211-215;2009
- [11] Mappa S, Marturano E, Likata G, et al. Salvage chemoimmunotherapy with rituzimab, ifosfamide and etoposide(R-IE regimae) in patients with primary CNS lymphoma relapsed or refractory to high-dose methotrexate-based chemotherapy. *Hematol Oncology* 31:143-150;2013
- [12] Glass J, Gruber ML, Cher L, et al. Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma. 81:188-195; 1994
- [13] Grommes C, DeAngelis LM Primary CNS Lymphoma. *J Clin Oncol* 35:2410-2418; 2017

— 実践報告 —

当院小児がん患者の保護者のニーズ把握に関するアンケート調査

飛田 良¹⁾, 園田 悠馬¹⁾, 池田 勇八²⁾, 木川 崇²⁾, 多賀 崇²⁾

1) 滋賀医科大学医学部附属病院リハビリテーション部

2) 滋賀医科大学小児科学講座

Questionnaire survey on needs of parents of childhood cancer at SUMS

Ryo TOBITA¹⁾, Yuma SONODA¹⁾, Yuhachi IKEDA²⁾, Takashi KIGAWA²⁾, and Takashi TAGA²⁾

1) Rehabilitation Units, Shiga University of Medical Science Hospital

2) Department of Pediatrics, Shiga University of Medical Science

要旨

近年、小児がん治療においてもトータルケアの重要性が周知され、当院でも医師・看護師・保育士・薬剤師・管理栄養士・理学療法士・作業療法士らから成る多職種チームによる療養支援を行っている。さらなるチーム支援に対する満足度向上のためには実態把握は不可欠であり、入院中および退院後の生活上で抱えている問題点等をアンケート調査した。当院で多職種チーム支援を開始した過去3年間に、小児がん治療入院の経験のある子どもを持つ保護者を対象に調査され、有効回答率は61.8% (21名) で回答はすべて「母親」からであった。最も多い診断群は「白血病」(9名, 43%) で、入院期間は「6ヵ月以上1年未満」が最も多かった(15名, 71%)。「入院中の生活」について、良し悪しの割合は同等であった。治療と看護ケア以外の既存の支援内容に関して、職種ごとの満足度は概ね高かった。また、「退院後の生活」における不安についても、小児がん専用窓口が必要であると90% (19名) が回答した。そこで、がん専門看護師や医療ソーシャルワーカー等による相談が可能であることを保護者に認識してもらうため、全例に対する案内を入院時に行うことにした。小児がん医療の進歩に伴い生存率は飛躍的に向上しているが、急な長期入院は患児だけでなく、その家族の日常生活をも一変させる。したがって、今後も詳細な調査から、質の高いトータルケアを実践することが重要である。

キーワード 小児がん, アンケート調査, 保護者, ニーズ

はじめに

小児がんとは、白血病、脳腫瘍、神経芽腫など、小児期に発症する悪性新生物の総称である。本邦における年間発症数は2,000~2,500人と稀少だが、小児期の死亡原因の上位を占めており、少子化が進む我が国において取り組むべき課題となっている。近年、小児がん医療の飛躍的な進歩により、小児急性白血病の長期生存率は約80% [1,2] を超えている一方で、小児がん特有の問題点として、①晩期合併症、②治療中および治療後の就学、③感染、④家族や同胞への支援などが挙げられ、これらに対する長期的なフォローが重要とされている[3]。我が国における小児がんの実態調査として、公益財団法人がんの子どもを守る会が1973年からこれまで4度に渡り、本会会員を対象とした大規模な実態調査を行っている[4]。

また、小児がん患児とその家族の Quality of Life (QOL) の向上を目指し「トータルケア」を提供する多職種チーム医療の重要性が広く認識されるようになってきている。当院においても、2014年から医師・看護師・保育士・薬剤師・管理栄養士・理学療法士・作業療法士らから成る、小児がん多職種チーム (Child Life Support Team; 以下, CLST) を結成した。CLSTは、入院中のすべての小児がん患児やその家族に対して、よりよい医療やケアを提供し、QOL向上に貢献するため活動している。主な活動内容は、月1回のチームカンファレンスにおいて、全症例について協議し、各専門職が共通認識を持って、患児やその家族に関わる体制を構築している。また、入院生活を少しでも楽しめる様、クリスマス会や運動会、夏祭りなどの病棟イベントの企画調整も行っている。

Received: January 15, 2019. Accepted: May 3, 2019.

Correspondence: 滋賀医科大学医学部附属病院 リハビリテーション部 飛田良

〒520-2192 大津市瀬田月輪町 tobirin@belle.shiga-med.ac.jp

そこで我々は、近年の小児がんチーム医療の目覚ましい発展に対する現状を示すデータも限られ、治療と医療機関・療養に関する情報が不足しているため、入院中および退院後の生活上で抱えている問題点等を聴取し、実態把握を目的とした調査を行うこととした。

対象と方法

当院 CLST が始動した過去 3 年間の 2014 年 4 月から 2017 年 8 月の間に、当院小児科病棟に入院経験のある小児がん患児の保護者の内、患児が死亡した例を除いた保護者 34 名を調査対象とした。

調査方法は、2017 年 12 月から 2018 年 1 月までに、無記名式の郵送アンケート調査にて行われ、手順は次の通りである。1) 外来受診の際、主治医より保護者に対し質問票と説明書を手渡す。2) 回答の上、同封の返信用封筒で郵送してもらう。3) 回答を以て、本調査の主旨に同意を得られたものとした。調査項目を表 1 に示す。

主要評価項目は“入院中あるいは退院後の生活上での問題点”とし、副次評価項目は“基本情報（回答者・児・家族について、疾患名、治療内容など）”と、“各職種の活動に対する満足度（リハビリテーション、管理栄養士、保育士）”の二つに分けた。

尚、本調査は事前に本学倫理委員会に申請した。人を対象とする医学系研究に関する倫理指針外とされ、本学学長の承認を得て実施した。

表 1. アンケート調査項目

大項目	小項目
基本情報	回答者・児・家族について、疾患名、治療内容、入院・治療期間
入院中の生活	付き添い(環境、休息、時間帯)、治療以外の問題点、同胞支援、ケアハウス、病棟イベント、退院前カンファレンス
退院後の生活	問題点、困ったこと、サポート、相談窓口
リハビリテーション	有無、職種、内容、要望
管理栄養士	相談の有無、対応について
保育士	活用の有無、人員、助かった点
その他	小児がん診療に対するご意見

結果

1. 基本情報 (図 1)

有効回答率は、61.8% (21 名) であった。回答はすべて「母親」からであり、年齢層は「40 代」が最も多かった (14 名, 67%)。患児の診断時の年齢は、乳児, 小学生 (高学年), 中学生が多く (各々 5 名, 24%), 男女比は同等であった (男 11 名, 女 10 名)。家族の人数は、4.4±1.4 人であり、同胞がいるのは 86% (18 名) であった。同胞が 2 人以上いるのは 22% (4 名) であり、祖父母と同居しているのは 29% (6 名) であった。診断名は、「白血病」が最も多く (9 名, 43%), 治療内容は「点滴治療のみ」が 57% で多くを占めた。病名告知の有無では、12 名が告知済み (57%) であり、その内 11 名 (92%) が入院中に告知を受けてい

た。入院期間は、「6 ヶ月以上 1 年未満」が最も多かった (15 名, 71%)。他院での入院歴があるのは 38% であった。

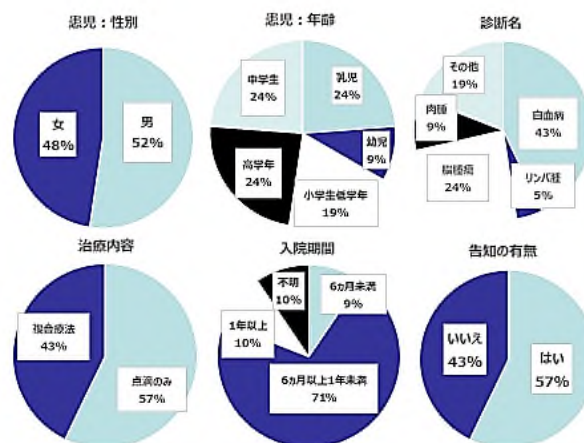


図 1. 基本情報

2. 入院中の生活について (図 2)

入院中の付き添い者は、「母親のみ」が最も多く (17 名, 81%), 全例母親が付き添っていた。「休息をとれていた」が 67% (14 名) であり、付き添いの環境については、「良かった」と「どちらかといえば良かった」が 52%, 「どちらかといえば悪い」と「悪かった」が 43% と拮抗していた。「悪かった」に関する自由記載では、「部屋について」が 6 件, 「寝具について」が 4 件, 「入浴と食事について」が各々 2 件, 「職員 (看護師) の対応について」が 5 件, 「その他」が 4 件であった。ケアハウス (治療を受ける子どもたちや遠方から来る家族のための施設のこと) が必要と回答したのは、13 名 (62%) であった。

治療以外の問題点として、「家族」の問題が最も多かった (40%)。きょうだいへの対応については、「良かった・どちらかといえば良かった」が過半数を占めた (13 名, 62%)。病棟イベントには、86% (18 名) が参加していた。イベントの内容は、「クリスマス会」が最も多かった (12 名, 39%)。感想として、「良かった」が 67% (14 名) であった。自由記載では、『医師、看護師など、みんなが協力してもらい、楽しい時間を過ごせて嬉しかった。』『娘も私 (保護者) も辛い治療期間中、代り映えない閉ざされた環境の中、病棟イベントはオープンな気持ちになる時間でとても気分転換になった。』などの肯定的な意見が 10 件, 時間調整についての否定的な意見が 1 件のみであった。

ボランティアスタッフに対し 71% (15 名) が必要と回答した。自由記載として、『室内安静でプレイルームへ行けない時などの遊び相手になってほしい』『先生に聞くほどでもない質問や雑談など、話ができる環境が欲しかった。』などが挙げられた。退院前の学校カンファレンスには、67% (14 名) が参加しており、その内の 93% (13 名) が「良かった」と回答した。

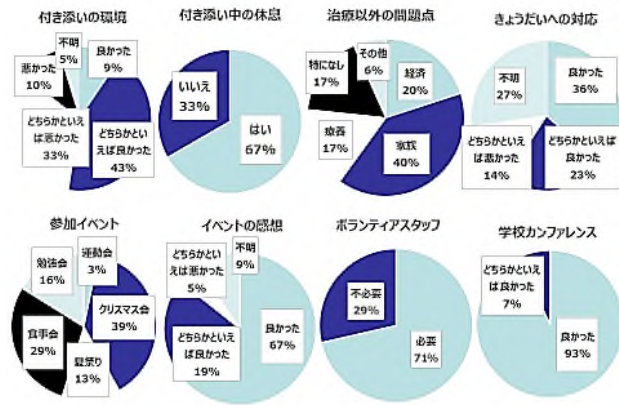


図 2. 入院中の生活

3. 退院後の生活について (図 3, 4)

外来通院中の問題点として、“感染への不安”(17%)が最も多く、次いで“外来受診までの待ち時間”(14%)が挙げられたが、その他にも多くの問題点がみられた。

日常生活上の問題点として、“特になし”と“健康状態に波がある”(各々26%)が最も多かった。

また、相談相手については、71% (15名)が“いる”と回答し、“同じ病院の仲間”、“病気を通じて知り合った仲間”、“学校教諭”が順に多かった(21%)。相談相手が“必要である”と回答したのは、67% (14名)であり、“療養上の問題”(50%)についての相談が最も多かった。また、当院にはない小児がん専用窓口については、90% (19名)が“必要である”と回答した。

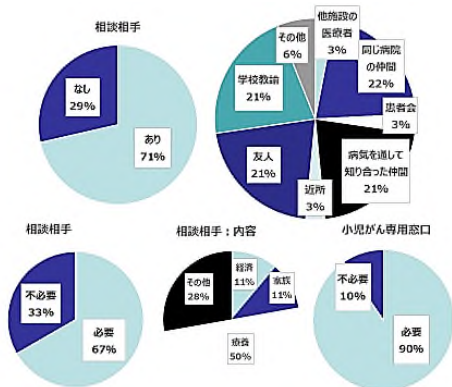


図 3. 相談相手

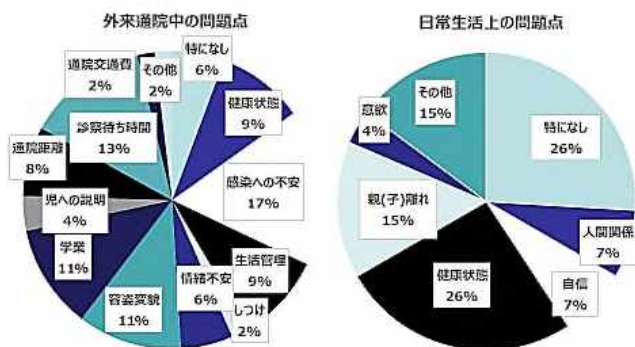


図 4. 退院後の問題点

4. 各職種の活動に対する満足度

① リハビリテーション

86% (18名)が介入しており、理学療法と作業療法の併診が最も多かった(11名, 52%)。“良かった”と回答したのが 76% (16名)と多くを占めた。自由記載では、『体力の低下が心配になったが、しっかりと診てもらえて安心した』『楽しく、気分が開放され、前向きになれた』などの肯定的意見が9件、室内安静時の対応やリハ時間外での利用などの指摘事項が2件あった。

② 管理栄養士

90% (19名)が介入しており、“対応が十分”と回答した者が過半数を占めた(13例, 62%)。自由記載では、『思うように食べてくれないこともあったが、希望に沿うようにしてくれた』『食欲がない時など、どうすれば食べたくなるかなど相談に乗ってもらえた』などの肯定的意見が10件、病院食のメニューや訪問時間・頻度に関する指摘事項が3件あった。

③ 保育士

43% (9名)が保育士を活用していた。38% (8名)が“数が不十分”と回答し、必要な人数として、2名が最も多かった(4名, 50%)。自由記載では、『自分から輪に入っていくタイプではないので、保育士が仲介してくれたおかげでプレイルームも楽しく行けた。』『長い入院期間でいろいろと話を聞いてもらい、心が開ける相手だった。とても支えになっていた。』などの肯定的意見が10件、小学生以上の児への対応についての指摘事項が1件であった。

考察

我々は、本調査により CLST 結成後から現在に至るまでの入院中あるいは退院後の療養生活の中での問題点について明らかにし、保護者からのニーズを把握した。本調査から得た情報は、今後の業務改善において、非常に貴重な資料であると捉えている。

以下に問題点を整理し、それらに対し行った対応策について検討する。

① 入院中の生活における問題点

付き添いの環境については、「良し悪し」が拮抗していた。その内容については、自由記載から「環境」といったハード面だけでなく、「職員の対応」などのソフト面での指摘も多くみとめられ、チームカンファレンスの場で病棟スタッフに調査結果のフィードバックを行い、これまでの患児や家族に対する関わり方について振り返りの場を設け、特に指摘のあった“発達障害をもつ児に対する関わり方”をテーマに、当院の小児発達専門医による勉強会を開催するなどして対応した。治療以外の問題点として、「家族」(40%)の問題が最も多かった。全国調査[4]でも同

様に、「家族」の問題が最も多く挙げられ、全体の52.9%を占めていた。その他、きょうだいへの対応や病棟イベント、学校カンファレンスに対しては、概ね高評価であった。

② 退院後の生活における問題点

外来通院中の問題点として、“感染への不安”(17%)が最も多かった。全国調査[4]でも同じ項目が挙げられているが、33.6%と割合としては本調査の方が低いことが分かった。これらは主治医からの退院前の患児家族への説明だけでなく、学校カンファレンスという形で、復学に向けた学校教諭との話し合いの場を設けており、抽出された“感染への不安”に対しも、日常生活（学校生活）を送る上での注意点を主治医より説明がなされているため、割合としては低いと考えられる。自由記載でも、「病気や治療法について調べたことを質問した際、子どものことを心配するのは当たり前だからとひとつひとつ丁寧に答えてくれた。」とあった。しかしながら、退院後は、外来主治医を中心とした関わりとなり、毎回の受診時間も限られてしまう事が問題点として挙げられる。

日常生活上の問題点として、“特になし”と“健康状態に波がある”(各々26%)が最も多かった。これは、多職種によるチーム医療を推進していることで、患児だけでなくその家族の自己肯定感/効力感を低下ないし失うことなく、退院後の生活を見据えた支援や指導を行うことで、退院後も不安なく過ごせている者が一定数存在していると考えられる。実際に自由記載でも、「長く辛い入院治療であったが、主治医の先生をはじめ、多職種チームの方々のサポートはとてもありがたく、心強いものだった。」「チームで様々な方々が関わってくれて、すごく支えになった。」などが挙げられた。

また、相談相手について、67%が必要と回答し、小児がん専用相談窓口の設置を望む者は90%であった。

対応策1. 相談窓口の案内チラシ改訂

急な長期入院により、患児だけでなく、その家族の日常生活をも一変させ、悩みや心配は絶えない。当院ではこれまで、成人のがん患者に対しては、相談支援センター[5]が中心となり、入院中に限らず退院後の療養に伴って生じる社会的、経済的、心理的問題に関して、がん専門看護師や医療ソーシャルワーカーなどによる無料相談の実績があるが、対象は成人がん患者が中心となっており、本調査結果からも、小児がん専用相談窓口の需要は高いことが伺える。しかしながら、当相談支援センターには小児科病棟での経験が豊富ながん専門看護師が常駐しており、小児も対応が可能であることを患児ないしは保護者に認識してもらうため、案内チラシ(図5)を改訂することとした。無料で専任の看護師や医療ソーシャルワーカーが電話ないしメールで対応し、

許可なく病棟スタッフや他者に相談内容を伝えないなどを明記した。この資料は現在、小児科病棟に入院する小児がんに限らず、すべての患児やその保護者に対しオリエンテーション時に配布することとなった。



図5. 改訂された相談窓口の案内チラシ

対応策2. 意見箱の設置

当院では、患者様からの様々なご意見を気軽に投函いただけるよう病棟の出入りに意見箱を設置しているが、すべての病棟に設置されていないのが現状である。そのため、小児科病棟を含め、一部の病棟では実態が上手く把握できていなかった。さらに、患児や保護者もその存在すら認知していなかった可能性がある。そこで我々は、本調査以上のリアルタイムな患者らの声が重要と感じ、意見箱の設置を要望した。しかしながら、意見箱という特性上、情報や要望内容のバイアスが非常に高まる恐れがある。

対応策3. 定期的な実態調査の実施

本調査の限界として、母親のみの回答であったこと、回答率がやや低かったこと、また当院に限られた調査であることなどが挙げられる。また、滋賀県内における小児がん診療施設は湖南地域の2施設に留まっており、湖北といった居住地(物理的な距離)によっては、入院中あるいは退院後の生活上での問題点が異なる可能性がある。これらの点を加味し、対策後の結果を踏まえた続報(研究報告)を予定している。

まとめ

今回我々は、当院 CLST が始動した過去 3 年間で小児科病棟に入院経験のある小児がん患児の保護者に対し、入院中および退院後の生活上で抱えている問題点をアンケート調査した。本調査は、CLST の臨床活動に対する強力なフィードバックでもあり、よりよい活動推進のために役立てられる。今後も定期的な調査実施により、患児とその家族の退院後の療養生活を見据えたトータルケアにつながるものとする。

文献

- [1] San Juan AF, Wolin K, Lucía A. Physical activity and pediatric cancer survivorship. *Recent Results Cancer Res*, 186:319–347, 2011
- [2] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*;63(1):11–30, 2013.
- [3] 植田高弘. 小児白血病治療の現状と展望. *日医大医会誌*, 11(4), 2015
- [4] 公益財団法人がんの子どもを守る会, 小児がん患児家族の実態調査報告 2012
- [5] 滋賀医科大学医学部附属病院 がん相談支援部門 <http://www.shiga-med.ac.jp/~hqyurari/bumon/shien.html> (2018.1.13 閲覧)

謝辞

本調査にご協力頂いた患児家族の皆様、ならびに CLST のメンバーに謝意を表する。

< CLTS の主な活動メンバー >

医師：多賀崇 木川崇 池田勇八
看護師：堀尾志津江 芝原彩貴
薬剤師：日置三紀 山本優 木村紘子 岡本陽香
管理栄養士：丈達知子 高岡あずさ
保育士：兼安正恵
理学療法士：飛田良
作業療法士：園田悠馬 他

— 総説 —

気管挿管デバイス

今宿 康彦¹⁾, 北川 裕利¹⁾

1) 滋賀医科大学麻酔学講座

Tracheal intubation device

Yasuhiko IMASHUKU¹⁾, and Hirotohi KITAGAWA¹⁾

1) Department of Anesthesiology, Shiga University of Medical Science

要旨 気管挿管は基本的医学手技の一つであり長年 Macintosh 型喉頭鏡を用いて直視下に行ってきた。しかしこのデバイスでは一定の割合で直視できない症例があり、気道確保を専門とする麻酔科医は技術の向上を目的に研鑽、教育を行ってきた。近年、小型ビデオカメラなどの内視鏡技術を利用した、いわゆるビデオ喉頭鏡が開発されその有用性が報告されている。本稿では主にこの新しい気管挿管デバイスを中心に概説する。

キーワード 気管挿管デバイス、Macintosh 型喉頭鏡、ビデオ喉頭鏡

はじめに

気管挿管は呼吸不全や循環不全時の呼吸補助のほか、全身麻酔時の呼吸管理として行われている基本的医学手技の一つである。70年にわたり多くの臨床医が Macintosh 型喉頭鏡を用いて直視下にその手技を行ってきた。しかし声門が直視できず挿管困難となるケースが見受けられ、それは時に医療訴訟に発展することさえある^[1,2]。安全性を高めるため気道管理を専門とする麻酔科医は気管挿管技術の研鑽や教育活動を日々行ってきた。技術の向上だけでは限界があるため Macintosh 型喉頭鏡にかわる様々なデバイスも発表されてきたがあまり普及しなかった。しかし近年、小型ビデオカメラなどの内視鏡技術を利用したいわゆるビデオ喉頭鏡が開発、臨床利用され始めた。そして様々な研究発表が行われ、Macintosh 型喉頭鏡に取って代わる可能性がでてきた。本稿では現在本邦で汎用されはじめた3つの新しい挿管デバイスを中心に概説する。

気管挿管の歴史

西暦 1000 年ごろの医学書に気管挿管と考えられる記載もあるが^[3]、一般的には 1770 年代に心肺蘇生法としてスコットランドの Monro² 世が世界で初めて気管挿管を成功したとされている^[4]。1800 年代にはジフテリアに代表される気道閉塞を呈する病態を阻止する目的で^[5]、1800 年代後半になると全身麻酔中の気道確保として行われたようである^[6]。当初はデバイスなどなく指を喉頭蓋の奥に入れることで挿管をしていた。おそらくかなり侵襲的な無理のある操作であったと想像される。その後、デバイスとして鏡をつけた舌圧子が用いられ、喉頭鏡と名付けられた^[7]。1940 年代にはいると Robert Reynolds Macintosh が現在でも使用されている Macintosh 型喉頭鏡を発明し(図 1)、第二次世界大戦の負傷兵に用いられた^[8]。この Macintosh 型喉頭鏡は現在まで 70 年以上臨床で使われてきたことになる。

Received: January 15, 2019. Accepted: May 10, 2019.

Correspondence: 滋賀医科大学麻酔学講座

〒520-2192 大津市瀬田月輪町

今宿 康彦

imashuku@belle.shiga-med.ac.jp

Macintosh 型喉頭鏡

開発から 70 年以上経った現在においても多くの臨床医が用いる気管挿管デバイスである。これは直接声門視認型喉頭鏡であり、声門を直視して気管挿管操作を行う。使用されてきた実績は非常に長いものの、実際にこの器具を使用してみると気管挿管困難である症例に少なからず遭遇する。表 1 にその主な要因を示した^[9]。また一般的に良好な視野を得るためには患者の枕の高さを調節し頭部後屈する体位—あたかも匂いを嗅ぐ様子であることからスニッフィングポジションと呼ばれる—が重要と言われている^[10]。ただし体位と声門視認の関係には現在においても不明な点が多い^[11,12]。文献的にはおよそ 4.3-8% の症例で困難であるとされている^[13,14]。



図 1 Macintosh 型喉頭鏡

Macintosh 型喉頭鏡以外の既存の挿管デバイス

気管支ファイバースコープを用いた気管挿管は従来の喉頭鏡と並び以前より行われてきた^[15,16]。挿管チューブの内腔に気管支ファイバースコープを通し、ファイバースコープで声門、気管を確認しスコープをガイドにして挿管チューブを気管内に誘導する。しかしこの器具の配置場所が限られていること、手技の習得に時間がかかること^[17,18]、視野が狭いため咽頭や喉頭の解剖学的異常のある患者や分泌物や出血が多い患者ではオリエンテーションがつきにくいことなどの理由より使用は限定的である。その気管支ファイバーを挿管用に改良したスタイレットスコープ^[19]や光源をガイドに挿管するトラキライトなどが一時臨床使用された。トラキライトは当初としては新しいコンセプトの挿管デバイスであり、口腔咽頭喉頭を一切観察することなく光源を体表面から観察することのみで気管の位置を探し出し、気管挿管を行うものである^[20]。しかしこのデバイスでの手技の習得は難しく喉頭鏡に代わる挿管デバイスとは言えなかった。何よりこれらの挿管デバイスはチューブが声門を通過する状況を確認できず安全性が担保できないという最大の弱点があった。

太い首
Body mass index 30kg/m ² 以上
頸部放射線治療後、頸部腫瘍
頚椎の不安定性、可動制限
下顎の前方移動制限
睡眠時無呼吸症候群の診断
マランパチ分類クラス III または IV (開口、舌を突き出した時の口腔咽頭の見え方。 III. 軟口蓋・口蓋垂基部のみ見える。 IV. 軟口蓋も見えない。)

表 1 気管挿管困難の主な要因

新しい気管挿管デバイス —ビデオ喉頭鏡

2000 年ころより小型ビデオカメラなどの内視鏡技術を利用した、いわゆるビデオ喉頭鏡が開発されはじめた^[21]。口腔咽頭内にブレードを挿入後、間接的にモニター画面などで声門を確認し、気管挿管する器具である。様々な機種が開発されているが Airway ScopeTM、AIRTRAQ[®]、McGRATHTMMAC が現在広く臨床応用されている。

1. Airway ScopeTM (日本光電、東京)

Airway ScopeTM は 2006 年に本邦において信州大学脳神経外科の小山淳一医師が開発した^[22]。本体先端に CCD カメラが搭載されており、ディスプレイのブレードを本体に装着して使用する (図 2)。このブレードはイントロックと呼ばれ、気管チューブを装着するガイド溝と吸引チューブを挿入できる吸引溝が作られている。形状は喉頭解剖にフィットするような L 字型となっている。声門の視認性はマッキントッシュ喉頭鏡と比較して圧倒的に優れている^[23]。内視鏡全般に言えることだが、視認が優れていても立体的な手技操作は難しいことがある。しかしこのビデオ喉頭鏡ブレードには気管チューブを誘導するガイドを設けておりスムーズに挿管手技を行うことができる。さらに初心者にも操作しやすいようにモニター画面にターゲットマークを施し、目標となる声門部にこのターゲットマークを合わせると挿管がスムーズに出来るように工夫されている^[24] (図 3)。挿管困難患者を対象にした研究でも有用性が示された^[25]。Macintosh 型喉頭鏡使用時のようにスニッフィングポジションと呼ばれる体位は必要なくそのため頚椎への負担は少ない^[26]。さらに気管挿管は侵襲処置であるため少なからず循環系への影響を認めるが、Macintosh 型喉頭鏡を用いた時よりも影響は少なくすむと言われている^[27]。視認性の良さは声門のみならず食道入口部の確認も容易となり、気管挿管だけでなく食道、胃への胃管留置^[28]や経食道心コープローベ留置にも役立つ^[29]。さらに本体のモニター

気管挿管デバイス

が可動式のため様々な角度から視認が可能である。そのため必ずしも手技者は患者頭側に位置する必要がなく、患者体位や手技者の位置に関わらず挿管が可能である^[30]。これは心不全、呼吸不全で仰臥位を取りにくい患者^[31]や災害時における救護において患者の頭側に医療者がアプローチできないような状況でも使用することができる^[32]。ただ改良型の AWS-s200®は軽量化され使いやすくなった反面、モニター画面が固定となり残念ながらこれら利点が制限される結果となった^[33]。

救急領域において胸骨圧迫時 Macintosh 型喉頭鏡を用いるよりも視野は良く、短時間にて挿管が可能であることが示されている^[34]。



図 2. Airway Scope™

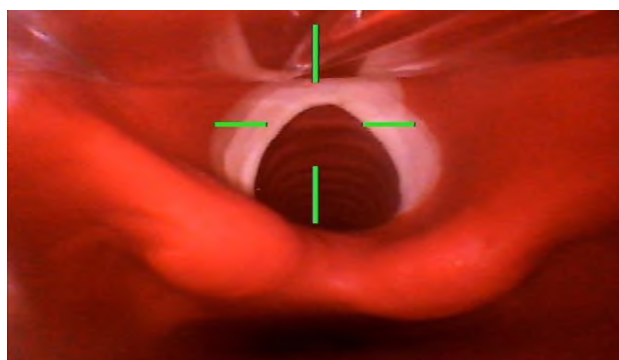


図 3. 声門にターゲットマークをあわせたところ

2. AIRTRAQ® (センシンメディカル、東京)

AIRTRAQ®はプリズムを利用して喉頭鏡先端のレンズでとらえた画像をファインダーに投影する挿管器具である(図4)。CCDカメラ等の高額な器機を用いていない分安価であり、予算的な面での利点は非常に大きい。カメラは使用しないが一般的にビデオ喉頭鏡に分類されている。対象物がやや拡大して見えるため声門の視認性に優れている^[35]。また挿管困難に対しても Macintosh 型喉頭鏡と比較し有用性が示されている^[36,37]。構造は Airway Scope™ に非常に似ているが、チューブを誘導するガイド溝が Airway Scope™ より

深く作られており、チューブの本体部分へのはめ込みはいつでも容易に行えるなどの利点もある^[38]。



図 4. AIRTRAQ®

3. McGRATH™MAC (コヴィディエン、東京)

Macintosh 型喉頭鏡に非常に形がよく似ており、その先端にカメラが付いているものである(図5)。モニターが付いた本体にディスプレイのブレードを装着する。Macintosh 型喉頭鏡に慣れた術者はその形状から非常に扱いやすくなっている。先端にカメラを用いることで Macintosh 型喉頭鏡と比較し視野は明らかに優れており、挿管も容易となる^[39]。形状は Macintosh 型喉頭鏡と類似しているため、直視下に挿管することも可能ではあるが、その場合には Macintosh 型喉頭鏡より手技的に難しいとされている^[40]。またチューブガイド溝が無い場合画面を見ながらチューブを誘導する分、挿管に時間がかかってしまうという欠点もある^[41]。さらにビデオ喉頭鏡による咽頭部外傷の報告のうち、McGRATH™MAC を用いた症例も報告されており視野が良くとも侵襲処置であり扱いには十分注意を要する^[42]。多くの臨床医にとってなじみのある Macintosh 型喉頭鏡と同じ形態であることからビデオ喉頭鏡の初心者にも使いやすく、またモニターに鮮明な画像を表示できるので挿管に影響するような喉頭部の異物や腫瘍などの場合にモニターを通じて様々な専門家の意見を集約することも可能である^[43]。



図 5. McGRATH™MAC

それぞれビデオ喉頭鏡の特徴を表2に示す。現在のところこれら3種類による使い分けにおいて明確な違いは示されていない。ただ Airway Scope™、AIRTRAQ®は挿入部分がやや大きく、開口制限のある患者では使用が制限される。

手順が多く、挿管手技までの時間がより多くかかってしまうという欠点が判明した^[45]。現在滋賀医科大学麻酔科にて研修を行う医師には Macintosh 型喉頭鏡だけではなく、ビデオ喉頭鏡を用いた挿管指導も必須として行い、普及に努めている。メディカルスタッフに対してもこれら器具の準備、介助法を適宜指導している。新しいデバイスの普及とともに準備を含めた手技・技術の向上や教育指導などが今後も我々に課せられた使命だと考えている。

文献

- [1] 橋本悟, 影山京子. 過去の医事紛争から学ぶもの. 臨床麻酔,36:478-483, 2012.
- [2] 奥田泰久. 抜管後の再挿管失敗. LiSA, 24:938-946, 2017.
- [3] 浅井隆. 気管挿管の歴史 6 世界最古の記載. 麻酔, 66:642-649, 2017.
- [4] 浅井隆. 気管挿管の歴史 3 心肺蘇生での使用. 麻酔,66:327-335, 2017.
- [5] 浅井隆. 気管挿管の歴史 2 気道閉塞防止のための使用. 麻酔,66:187-194, 2017.
- [6] 浅井隆. 気管挿管の歴史 1 全身麻酔中初の気管挿管. 麻酔, 66:99-103, 2017.
- [7] 菊地博達, 岩瀬良範. 麻酔の偉人たち.東京, 総合医学社, 158-186, 2016.
- [8] 浅井隆. 気道確保の進化と現状. 臨床麻酔, 40:189-195, 2016.
- [9] Japanese Society of Anesthesiologists. JSA airway management guideline 2014: to improve the safety of induction of anesthesia. J Anesth, 28:482-493, 2014.
- [10] Magill IW. Endotracheal anesthesia. Am J Surg, 34:450-455, 1936.
- [11] Adnet F, Baillard C, Borron SW, Denantes C, Lefebvre L, Galinski M, Martinez C, Cupa M, Lapostolle F. Randomized study comparing the“sniffing position”with simple head extension for laryngoscopic view in elective surgery patient. Anesthesiology, 95:836-841, 2001.
- [12] Akihisa Y, Hoshijima H, Maruyama K, Koyama Y, Andoh T. Effects of sniffing position for tracheal intubation: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am. J. Emerg. Med, 33:1606-1611, 2015.
- [13] Adnet F, Racine SX, Borron SW, Clemessy JL, Fournier JL, Lapostolle F, Cupa M. A survey of tracheal intubation difficulty in the operating room: a prospective observational study. Acta Anaesthesiol Scand, 45:327-332, 2001.
- [14] Rose DK, Cohen MM. The airway:problems and predictions in 18500 patients. Can J Anaesth, 41:372-383, 1994.
- [15] 青山和義, 竹中伊知郎. 麻酔と気道確保 ⑦気管支ファイバースコープ.日臨麻会誌, 34:601-607, 2014.
- [16] Murphy P. A fiber-optic endoscope used for nasal intubation. Anaesthesia, 22: 489-491, 1967.
- [17] Smith M, Calder I, Crockard A, Isert P, Nicol ME. Oxygen saturation and cardiovascular changes during fibreoptic intubation under general anaesthesia. Anaesthesia, 47:158-161, 1992.
- [18] K Latif R, Bautista A, Duan X, Neamtu A, Wu D, Wadhwa A, Akça O. Teaching basic fiberoptic intubation skills in a simulator: initial learning and skills decay. J Anesth, 30:12-19, 2016.

	Airway Scope™	AIRTRAQ®	McGRATH™ MAC
種類	(ブレード) 5種類 新生児用～ 成人用	(本体) 6種類 新生児用～ 成人用 経鼻用など	(ブレード) 3種類 (新生児、幼 児用はない)
チューブ ガイド溝	あり	あり	なし
外部出力	パソコンに接 続可 (録画可)	オプションの カメラキット 使用	不可 (録画不可)
電源	単三乾電池 (交換可)	単四乾電池 (交換不可)	専用 バッテリー (交換可)
本体価格	300000 円	12000 円	200000 円
利点	ターゲットマ ークを声門 に合わせる ことで挿管が 容易となる	価格が安く、 各部署に配 備しやすい	Macintosh 型喉頭鏡に 形態が類似 しており扱い やすい
欠点	本体が大き い 高価である	本体が大き い	チューブガイ ド溝が無い ため、チュー ブ挿入がやや 難しい

表2 各ビデオ喉頭鏡の比較

以上のように長年にわたり使用されてきた Macintosh 型喉頭鏡と比較してビデオ喉頭鏡の有用性は着実に示されつつあり Macintosh 型喉頭鏡にとって代わる可能性もあるが、臨床現場ではまだ Macintosh 型喉頭鏡が広く用いられている。70年間臨床医に親しまれた器具がすぐにとって代わるとも考えられない。そこで Macintosh 型喉頭鏡を用いて気管挿管を試みて、気管挿管できなかった場合のレスキュー器具としてビデオ喉頭鏡は役立つかを調べた研究がある。Macintosh 型喉頭鏡で挿管ができなかった 1427 例を解析し、レスキューとしてビデオ喉頭鏡を選択されたものは気管支鏡や声門上器具を選択されたものより圧倒的にレスキュー成功率は良いと報告された。ただそのレスキュー成功率は 92%であり^[44]、決して十分な成績とまでは言えない。更なるデバイスの改良なども必要であろう。さらに我々の調査ではビデオ喉頭鏡はシンプルな Macintosh 型喉頭鏡に比べ、あらかじめ準備しておく

- [19] Kitamura T, Yamada Y, Du HL. Efficiency of a new fiberoptic stylet scope in tracheal intubation. *Anesthesiology*, 91:1628-1632, 1999.
- [20] Hung OR, Pytka S, Morris I, Murphy M, Launcelott G, Stevens S, MacKay W, Stewart RD. Clinical trial of a new lightwand device (Trachlight) to intubate the trachea. *Anesthesiology*, 83:509-514, 1995.
- [21] 鈴木昭広, 岩崎寛. 病院前救護における新しい挿管器具使用の検討 エアウェイスコープとエアトラックの性能について. *蘇生*, 28:95-100, 2009.
- [22] Koyama J, Aoyama T, Kusano Y, Seguchi T, Kawagishi K, Iwashita T, Okamoto K, Okudera H, Takasuna H, Hongo K. Description and first clinical application of Air Way Scope for tracheal intubation. *J Neurosurg Anesthesiol*, 18:247-250, 2006.
- [23] Suzuki A, Toyama Y, Katsumi N, Kunisawa T, Sasaki R, Hirota K, Henderson J J, Iwasaki H. The Pentax-AWS rigid indirect video laryngoscope: clinical assessment of performance in 320 cases. *Anaesthesia*, 63: 641-647, 2008.
- [24] Hirabayashi Y, Seo N. Tracheal intubation by non-anaesthetist physicians using the Airway Scope. *Emerg Med J*, 24:572-573, 2007.
- [25] Asai T, Liu EH, Matsumoto S, Hirabayashi Y, Seo N, Suzuki A, Toi T, Yasumoto K, Okuda Y. Use of the Pentax-AWS in 293 patients with difficult airways. *Anesthesiology*, 110:898-904, 2009.
- [26] Aoi Y, Inagawa G, Nakamura K, Sato H, Kariya T, Goto T. Airway Scope versus Macintosh laryngoscope in patients with simulated limitation of neck movements. *J Trauma*, 69:838-842, 2010.
- [27] Nishikawa K, Matsuoka H, Saito S. Tracheal intubation with the PENTAX-AWS (airway scope) reduces changes of hemodynamic responses and bispectral index scores compared with the Macintosh laryngoscope. *J Neurosurg Anesthesiol*, 21:292-296, 2009.
- [28] Kitagawa H, Imashuku Y, Yamazaki T. Pediatric airway scope is available for gastric tube insertion in adult patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 26:e52, 2012.
- [29] Kitagawa H, Imashuku Y, Yamazaki T. The Airway Scope: An aid also in transesophageal echocardiography probe placement. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 23:275, 2009.
- [30] Komazawa N, Ueki R, Itani M, Nomura H, Nishi S, Kaminoh Y. Evaluation of tracheal intubation in several positions by the Pentax-AWS Airway Scope: a manikin study. *J Anesth*, 24:908-912, 2010.
- [31] Imashuku Y, Sukenaga C, Sonobe S, Kitagawa H. Tracheal intubation with the Airway Scope in congestive heart failure patients. *Anaesth Intensive Care*, 39:767, 2011.
- [32] Asai T. Tracheal intubation with restricted access: a randomized comparison of the pentax-Airway Scope and Macintosh laryngoscope in a manikin. *Anaesthesia*, 64:1114-1117, 2009.
- [33] Imashuku Y, Kojima A, Takahashi K, Kitagawa H. Problematic use of a Pentax AWS-S200 in emergency disaster medicine. *Anaesthesia*, 72:1045, 2017.
- [34] Truszewski Z, Czyzewski L, Smereka J, Krajewski P, Fudalej M, madziara M, Szarpak L. Ability of paramedics to perform endotracheal intubation during continuous chest compressions: a randomized cadaver study comparing Pentax AWS and Macintosh laryngoscopes. *Am J Emerg Med*, 34:1835-1839, 2016.
- [35] Imashuku Y, Kitagawa H, Ishikawa Y. Airtraq optical laryngoscope has an advantage over Macintosh laryngoscope for presbyopic anaesthetists. *Anaesthesia*, 65:309-310, 2010.
- [36] Maharaj CH, Costello JF, Harte BH, Laffey JG. Evaluation of the Airtraq and Macintosh laryngoscopes in patients at increased risk for difficult tracheal intubation. *Anaesthesia*, 63:182-188, 2008.
- [37] 高橋完. エアトラック: 過去5年間で見えたもの、その生き残る道は? *Lisa*, 20:142-144, 2013.
- [38] Imashuku Y, Kitagawa H, Kura M, Otada H. New technique using an Airtraq optical laryngoscope in emergencies. *J Clin Anesth*, 40:83-84, 2017.
- [39] Shippey B, Ray D, McKeown D. Use of the McGrath videolaryngoscope in the management of difficult and failed tracheal intubation. *Br J Anaesth*, 100: 116-119, 2008.
- [40] Wallace CD, Foulds LT, McLeod GA, Younger RA, McGuire BE. A comparison of the ease of tracheal intubation using a McGrath MAC laryngoscope and a standard Macintosh laryngoscope. *Anaesthesia*, 70:1281-1285, 2015.
- [41] Taylor AM, Peck M, Launcelott S, Hung OR, Law JA, MacQuarrie K, McKeen D, George RB, Ngan J. The McGrath Series 5 videolaryngoscope vs the macintosh laryngoscope: a randomised, controlled trial in patients with a simulated difficult airway. *Anaesthesia* 68:142-147, 2013.
- [42] Greer D, Marshall KE, Bevans S, Standlee A, McAdams P, Harsha W. Review of videolaryngoscopy pharyngeal wall injuries. *Laryngoscope*, 127:349-353, 2017.
- [43] 河島愛莉奈, 今宿康彦, 湯浅真由美, 青井良太, 高橋完, 北川裕利. 声門を閉塞する可能性のある喉頭腫瘍に対して McGRATH MAC ビデオ喉頭鏡を選択した1症例. *臨床麻酔*, 41:79-80, 2017.
- [44] Aziz M, Ansgar MB, Healy DW, Willett AW, Shanks A, Tremper T, Jameson L, Ragheb J, Biggs DA, Paganelli WC, Rao J, Epps JL, Colquhoun DA, Bakke P, Kheterpal S. Success of intubation rescue techniques after failed direct laryngoscopy in adults. *Anesthesiology*, 125:656-666, 2016.
- [45] Imashuku Y, Kitagawa H, Mizuno T. Evaluation of a new laryngoscope according to preparation time. *Saudi J Anaesth*. 12:351-353, 2018.

—症例報告—

重度褥瘡を伴う飢餓状態の高齢者に対して refeeding syndrome を 念頭においた栄養管理が奏功した 1 例

太田 裕之¹⁾、伊藤 明彦²⁾、鵜飼 佳子³⁾、小島 正継¹⁾、赤堀 浩也¹⁾ 全 有美¹⁾、加藤 智恵子⁴⁾、続宗 敬子⁴⁾、山根 あゆみ⁵⁾、畠中 真由⁵⁾、橋本 亜由子⁵⁾、辻川 知之²⁾、目片 英治¹⁾

- 1) 東近江総合医療センター 外科
- 2) 東近江総合医療センター 消化器内科
- 3) 東近江総合医療センター 皮膚科
- 4) 東近江総合医療センター 看護部
- 5) 東近江総合医療センター 栄養管理室

A case of successful nutrition management for starved elderly patient with severe decubitus, considering the prevention of refeeding syndrome

Hiroyuki OHTA¹⁾, Akihiko ITOH²⁾, Yoshiko UKAI³⁾, Masatsugu KOJIMA¹⁾, Hiroya AKABORI¹⁾
Yumi ZEN¹⁾, Chieko KATO⁴⁾, Keiko TSUGUMUNE⁴⁾, Ayumi YAMANE⁵⁾, Mayu HATAKENAKA⁵⁾
Ayuko HASHIMOTO⁵⁾, Tomoyuki TSUJIKAWA²⁾ and Eiji MEKATA¹⁾

- 1) Department of Surgery, Higashi-Ohmi General Medical Center
- 2) Department of Gastroenterology, Higashi-Ohmi General Medical Center
- 3) Department of Dermatology, Higashi-Ohmi General Medical Center
- 4) Department of Nursing, Higashi-Ohmi General Medical Center
- 5) Department of Nutritional Management, Higashi-Ohmi General Medical Center

要旨：症例は 88 歳女性。受診の約 2 ヶ月前より十分な介護が受けられずに臥床がちとなり、約 2 週間前より寝たきりとなっていた。家人が 2 日間不在にして帰宅すると、体動がなくなっており、呼びかけにも反応しないため救急要請がなされた。当院に搬送された際には、身体の汚染とるいそうが著明で飢餓状態であった。背部、腸骨部、右転子部、両足部には感染徴候を伴う重度の褥瘡を認めた。入院後に栄養サポートチームが介入し、治療初期における refeeding syndrome を予防するために中心静脈栄養の投与エネルギーを段階的に増加させ、低リン血症に対してはモニタリングを行いつつリン酸ナトリウムを随時補充した。多発する重度の褥瘡に対しては抗菌薬の全身投与のうえ外科的デブリードマンを行い、褥瘡対策チームによる創部の処置を行った。全身状態は徐々に改善し、介助下での経口摂取と車椅子への移乗が可能となるまで ADL の改善を認めた。褥瘡は肉芽形成が良好となり、体重は入院時より 2.2kg 増加し、%理想体重は 69%から 73%に増加した。入院後 109 日目にリハビリテーションの継続を目的として転院した。重度褥瘡を伴うような飢餓状態においては refeeding syndrome を念頭においた栄養管理とともに多職種による医療チームの連携が重要である。

キーワード： 褥瘡、飢餓状態、refeeding syndrome、低リン血症

Received: January 15, 2019. Accepted: May 17, 2019.

Correspondence: 東近江総合医療センター 外科 太田 裕之

〒527-8505 東近江市五智町 255 hohta@belle.shiga-med.ac.jp

はじめに

Refeeding syndrome (以下 RS) は飢餓状態において栄養投与を再開することにより生じる、細胞内への水分や電解質の移動に伴う症候群と定義される [1]。低リン血症や低マグネシウム血症、高インスリン血症などを病態として、致命的な心不全や呼吸不全、神経障害、消化器障害などを引き起こすことがある。今回我々は重度褥瘡を伴う飢餓状態の高齢者に対して RS を念頭においた栄養管理が奏功した 1 例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症例

患者：88 歳、女性

主訴：意識障害、体動不能

既往歴：84 歳時に右大腿骨頸部骨折に対して人工股関節置換術を受けている。

生活歴：長男と二人暮らし

現病歴：元来 ADL は食事介助を要する状態であったが、受診の約 2 ヶ月前より十分な介護が受けられずに臥床がちとなり、約 2 週間前には寝たきりとなっていた。家人が 2 日間不在にして帰宅すると、体動がなくなっており、呼びかけにも反応しないために救急要請がなされ当院に搬送された。

来院時身体所見：身長 162cm、体重 39.9kg、Body Mass Index (BMI) 15.2。JCS: I-3, Glasgow Coma Scale: E4 V1 M1 計 6 点、体温 34°C、血圧 174/110mmHg、脈拍数 90/min、呼吸回数 20/min、SpO₂ 97% (フェイスマスク酸素 10L/min 吸入下)。身体の汚染とるいそうが著明で飢餓状態であり、背部や腸骨部、右転子部、両足部には感染徴候を伴う重度の褥瘡を認めた。

血液検査所見：白血球数 24,390/ μ l、CRP 4.92 mg/dl と炎症所見を認めた。電解質では、低ナトリウム、高カリウム血症であったが、血清リン値とマグネシウム値は正常であった。

WBC	24390/ μ l	Uric acid	4.8 ng/ml
Hb	12.8 g/dl	P	4.0 mg/dl
Plt	34.8 x 10 ⁴ / μ l	Mg	2.2 mg/dl
TP	5.4 g/dL	Ca	8.3 mg/dl
Alb	2.1 g/dL	Na	130 mEq/L
Bil	0.8 mg/dL	K	5.6 mEq/L
AST	21 IU/	Cl	93 mEq/L
ALT	8 IU/L	Glucose	105 mg/dL
Ch-E	75 IU/L	Hb A1c	5.5 %
LDH	249 IU/L		
BUN	42 mg/dl		
Cre	0.44 mg/dl		
CRP	4.92 mg/dl		

表1 搬送時の血液検査

治療経過：多発感染性褥瘡、電解質異常を伴う高度脱水、飢餓状態と診断し、入院早期より栄養サポートチーム (NST)、褥瘡チームおよびリハビリチームが介入して治療にあたった。RSを予防するために血清リン値

およびマグネシウム値をモニタリングしつつ投与エネルギーを段階的に増加させた。中心静脈からの投与カロリーを必要栄養量に近づくように10日間かけて増加させる経過において、血清マグネシウム値は基準範囲内であったが、血清リン値の推移は入院後3日目で2.5 mg/dLと低下傾向を示した(図1)。このためリン酸ナトリウムを10-20mmol/dayで投与を開始したにもかかわらず、入院後7日目には1.9mg/dLと正常下限値(2.0mg/dL)以下に低減した。リン酸ナトリウムの投与を継続することにより血清リン値は徐々に上昇し、12日目には3.3 mg/dLまで回復したため補充を中止した。この頃よりビタミンB₁欠乏および低ナトリウム血症が原因と考えられた意識状態が改善し、リンとともにアルギニン、亜鉛・銅を含有するアルジネードウォーター®(100 kcal/125 ml/本)による経口摂取を開始した。血清リン値が安定してからは、褥瘡に対する肉芽形成の促進を期待してコラーゲンペプチドを含有するブイクレスCP10®(100 kcal/125 ml/本)を栄養補助食品として補充した。

褥瘡は多発しており、右転子部では人工関節部に及んでおり壊死組織のデブリドマンとともに抗菌薬(セフトリアキソンナトリウム:CTRX)を使用した。褥瘡チームの介入により感染および壊死をきたした組織は適宜デブリドマンを行いつつ外用剤を用いてドレッシングを継続することにより、徐々に褥瘡は改善傾向を認めた(図2)。褥瘡の重症度を定量化するDESIGN-Rスケールの合計点数は、いずれの褥瘡においても経時的に改善していた。中心静脈カテーテルは血流感染のために入院後79日目に抜去し、尿道カテーテルは尿路感染のために入院後93日目に抜去した。

全身状態は安定し、介助下において十分な経口摂取と車椅子への移乗が可能となった。入院前には介護保険サービスを使用しておらず、家人と相談のうえ市役所に要介護認定の申請を行った。リハビリテーションを継続する目的で入院後109日目にカテーテルフリーの状態で転院した。退院時の血液検査において血清総蛋白値とアルブミン値は基準値以下ではあるものの改善を認め(表2)、体重は42.1kgと入院時より2.2kg増加し、%理想体重は69%から73%に増加した。

WBC	4370/ μ l	Na	135 mEq/L
Hb	9.2 g/dl	K	3.1 mEq/L
Plt	38.6 x 10 ⁴ / μ l	Cl	94 mEq/L
TP	5.7 g/dL	Glucose	89 mg/dL
Alb	2.5 g/dL	Zn	49 μ g/dL
Bil	0.3 mg/dL	Cu	98 μ g/dL
AST	19 IU/		
ALT	10 IU/L		
LDH	191 IU/L		
BUN	13 mg/dl		
Cre	0.31 mg/dl		
CRP	1.07 mg/dl		

表2 退院時の血液検査

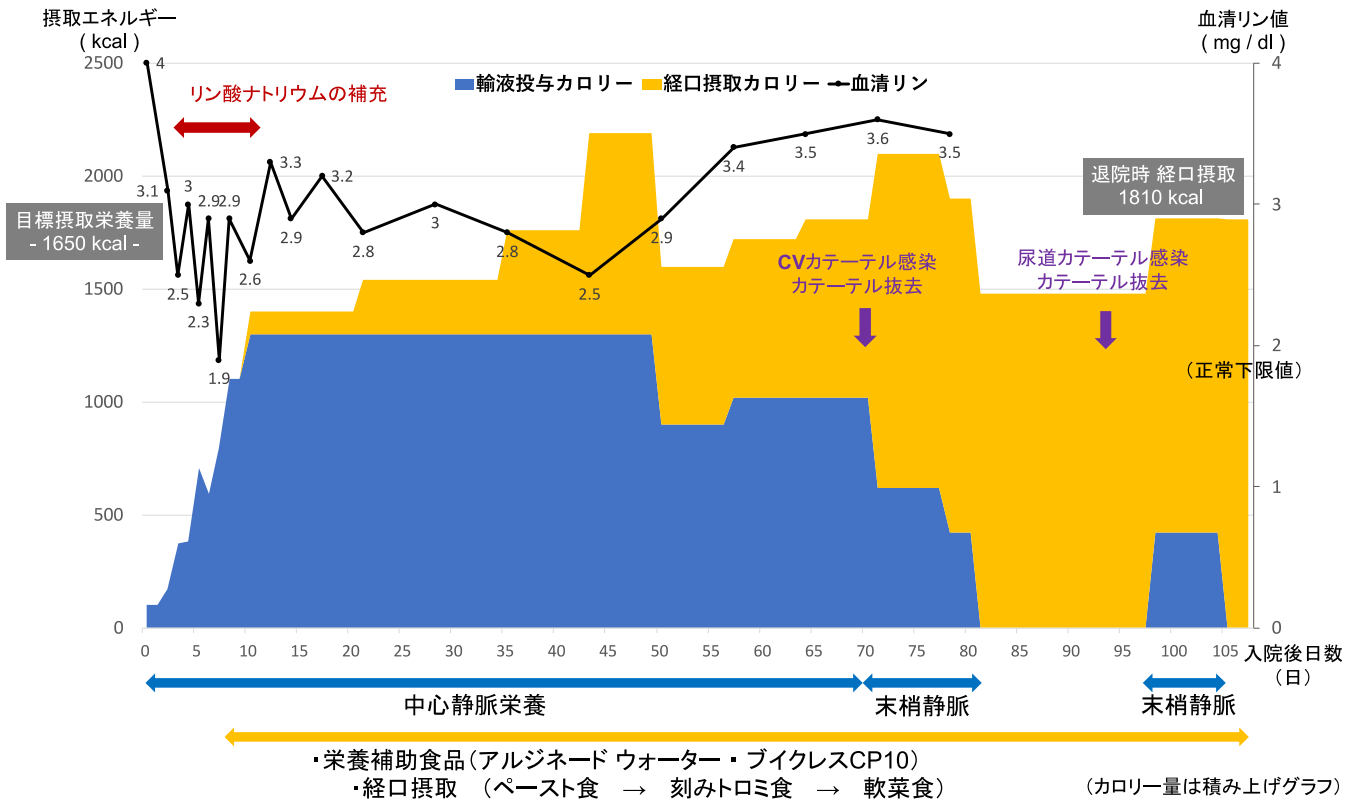


図1 摂取エネルギーと血清リン値の推移



D : Depth (深さ)、E : Exudate (浸出液)、S : Size (大きさ)、I : Inflammation/Infection (炎症/感染)、G : Granulation (肉芽組織)、N : Necrotic tissue (壊死組織)、P : Pocket (ポケット) (合計スコアに D 因子は加えない)

図2 褥瘡の推移

考察

RSは飢餓状態下でのグルコース負荷により血管内から細胞内に体液や電解質が急速に移動することで生じる代謝合併症の総称で明確な診断基準はないが、特に細胞内でのリン酸化代謝物の需要増大の結果生じる低リン血症が重要である[1,2]。飢餓状態における栄養療法では少量のエネルギー投与から開始し、血液検査所見や心不全の徴候などをモニタリングしながら必要量まで漸増することがRSの予防につながると考えられている[3]。日本静脈経腸栄養学会の編集による静脈経腸栄養ガイドラインにおいて、「高度の栄養障害患者に対しては、投与エネルギーは10kcal/kg体重程度の少量から開始し、血清カリウム、リン、マグネシウム値および血糖値を厳重にモニタリングしながら5~7日かけて漸増する」ことを推奨している[4]。「高度の栄養障害」の定義としては、米国の静脈経腸栄養学会が刊行するマニュアルによると「%理想体重が69%以下」または「%通常体重が74%以下」とされている[5]。自験例では通常体重は不明であるが、理想体重はBMI 22の設定で57.7kgとなり、%理想体重は69%と算出され高度の栄養障害に該当する。

またRSの高リスク患者として英国のNICE診療ガイドラインでは、1) BMIが16未満、2) 最近の15%以上の体重減少、3) 10日間以上の経口摂取不良、4) 治療前の低カリウム血症、低リン血症、低マグネシウム血症のうち1項目を満たすか、または、1) BMIが18.5未満、2) 最近の10%以上の体重減少、3) 5日間以上の経口摂取不良、4) アルコール依存やインスリン、化学療法、制酸剤、利尿剤の使用歴のうち2項目以上を満たすことを挙げている[6]。さらに神経因性食思不振症や担癌患者、術後患者、高齢者がリスク因子として挙げられており、本邦においても症例報告が散見される[7-9]。

自験例においては、高齢者でBMI 15.2と低体重および約2週間の経口摂取不良を認めており、診療開始時よりRSを念頭において血清リン、マグネシウム値をモニタリングしつつ、摂取エネルギーの増加に伴う低リン血症に対してリン補充を行うことにより血清リン値を基準範囲内に維持することができた。本症例のように初診時には血清リン値が正常でも、治療経過中に正常下限値以下となることもあり注意すべきである。

栄養の投与経路については、自験例では入院後11日目より言語聴覚士が介入して嚥下リハビリを行い、経口摂取を開始したものの意欲の低下から食事がなかなか増加せず、中心静脈からの栄養投与を早期に中止する機会を逸した。患者の体動が多く経鼻胃管を留置するためには抑制が必要であったとはいえ、経腸栄養を短期間でも導入して中心静脈栄養から早期に離脱すべきであり、中心静脈カテーテルの留置期間が約2ヶ月間に及んでカテーテル感染に至ったことは反省すべき点である。

栄養療法の重要性は臨床現場において広く浸透し

ているものの、RSに関しては広く認知されているとは言いがたい状況であると考えられる。当院ではRSの周知と高リスク患者の拾い上げを目的として、NICE診療ガイドラインから抜粋した対象患者やモニタリング項目、リンの補給方法等をまとめたスクリーニングシートを作成して、飢餓状態患者の初期対応にあたる機会が多い救急処置室に掲示し各病棟にも配布している。RSの高リスク患者に対する初期治療においては、NSTを中心に多職種が連携して栄養管理を行うことによりRSを予防することが重要である。

文献

- [1] Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ*,336:1495-8,2008.
- [2] 佐藤武揚、久志本成樹. 集中治療患者における refeeding syndrome. *外科と代謝*,50(6):321-326,2016.
- [3] 伊藤明彦: 急速な栄養補給を行ってはいけないのはどんなとき?. *Nutrition Care*,12(2):18-21,2019
- [4] 日本静脈経腸栄養学会: 静脈経腸栄養ガイドライン 第3版.東京,照林社,124-5, 2013.
- [5] American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: The A.S.P.E.N. Nutritional Support Practice Manual. 2nd Edition. Silver Spring, MD, 6-19, 2005
- [6] National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Nutrition support in adults. Oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. NICE clinical guideline, 32, 2006.
- [7] 則本和伸, 渡邊知朗, 川井廉之, 関 匡彦, 福島英賢, 藤岡政行, 奥地一夫: たこつぼ型心筋症と refeeding syndrome を併発し、2度の心停止を来した神経性食思不振症の 1 例. *日本救急医学会雑誌*,27(6): 184-191,2016.
- [8] 仲田真一郎, 横山元昭, 登内昭彦, 志田 崇, 中村純一, 宮崎 勝, 吉留博之: 直腸癌術後,意識障害と低カリウム血症を契機に refeeding syndrome と診断しえた 1 例. *日本消化器外科学会雑誌*,47(12): 832-8,2014.
- [9] 杉村朋子, 鯨坂和彦, 大田大樹, 田中潤一, 喜多村泰輔, 石倉宏恭: Refeeding syndrome から多臓器不全を合併した 1 例. *日本救急医学会雑誌* 22(5):213-8,2011.

—症例報告—

気管挿管を行わず吊り上げ式腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した 遺伝性血管浮腫の1例

東口貴之, 塩見尚礼, 前川毅, 長門優, 谷口正展, 丹後泰久, 張弘富, 中村一郎, 中村誠昌
長浜赤十字病院 外科

A case of cholecystolithiasis with hereditary angioedema operated under gasless laparoscopic surgery on the spontaneous respiration.

Takayuki HIGASHIGUCHI, Hisanori SHIOMI, Tsuyoshi MAEKAWA, Masaru NAGATO, Masanobu
TANIGUCHI, Yasuhisa TANGO, Hirotoomi CHO, Ichiro NAKAMURA, and Tomoaki NAKAMURA

Department of Surgery, Nagahama Red Cross Hospital

要旨：遺伝性血管浮腫(hereditary angioedema: HAE)は C1-inhibitor 遺伝子異常による C1-INH 蛋白の減少や機能異常により皮膚または粘膜の深層に限局性浮腫が出現し、時には気道閉塞や激しい腹痛といった重篤な症状を呈しうる疾患である。特に、気管内挿管による物理的的刺激により喉頭浮腫を来す可能性があり、周術期においては厳重な管理を要する。今回、我々は急性胆嚢炎を発症した HAE 患者に対し、絶食および抗生剤投与により保存的に治療し、待機的に、気管挿管を行わず硬膜外麻酔併用脊髄くも膜下麻酔下による吊り上げ式腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行したので若干の文献的考察を加えて報告する。

キーワード：遺伝性血管浮腫、腹腔鏡下胆嚢摘出術、周術期管理

はじめに

遺伝性血管浮腫(hereditary angioedema: HAE)は補体第 1 成分阻止因子(C1-inhibitor:C1-INH)の先天的欠損あるいは機能不全により反復性、一過性、限局性に生じる浮腫を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患である^{1,2)}。血管浮腫は精神的ストレスや物理的的刺激によっても誘発される可能性がある。手術中の精神的ストレスや人工呼吸管理に伴う気管内挿管により喉頭浮腫が惹起される危険性があり、全身麻酔下の手術においては慎重な麻酔計画および手術法の選択が必要である^{3,4,5)}。今回、急性胆嚢炎の既往歴のある多発胆石症の症例に対し気管内挿管を行わず、自発呼吸のもと、吊り上げ式腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症例

症例 1：患者 58 歳，女性。

主訴：腹痛

既往歴：急性胆嚢炎 58 歳、2 型糖尿病 53 歳より加療中。高血圧症 53 歳より加療中、帝王切開 2 回。

32 歳の時に自己免疫性疾患によるものと思われる皮疹が出現し C1-INH 活性および補体 C4 値を測定されたところ低値であった。それまでに同様の症状は認めなかった。さらに遺伝子検査が行われ C1-INH に点突然変異を認めたことで、HAE1 型と診断された。長女は 25 歳、次女は 28 歳の時に出産しているが、HAE 発症前であり、周産期において浮腫発作のエピソードはなかった。

家族歴：父親は胃癌、母親は悪性リンパ腫にて死亡。長女は皮疹の出現はないが繰り返される腹痛の出現によりC1-INH活性を測定したが正常範囲であった。ただし、補体C4の低下は認めている。次女はHAEを疑う症状を認めず補体C4の低下も認めない。

現病歴：深夜に発症した心窩部から右季肋部にかけての疼痛により当院救急外来を受診された。精査にて軽症急性胆嚢炎と診断され、入院して絶食と抗生剤投与による保存的治療を行う方針となった。

入院時身体所見：身長154cm、体重64kg。腹部は平坦軟、心窩部に圧痛あり。反跳痛なし。下腹部正中に帝王切開による手術痕を認めた。

入院時血液生化学検査所見：白血球が11,700/ μ lと上昇を認めたがCRPは0.80mg/dlと低値であった。肝胆道系酵素は総ビリルビンが1.3mg/dlでAST(GOT)とALT(GPT)が、それぞれ57IU/L、127IU/Lと軽度上昇しアルカリフォスファターゼが366IU/Lと上昇していたが、他の血液生化学検査所見は正常範囲内であった。

腹部単純CT所見：胆嚢内に胆石と思われるリング状の高吸収域が多数存在し、胆嚢の緊満は認めないが、胆嚢底部周囲の脂肪濃度が軽度に上昇(白矢印)していた(図1)。

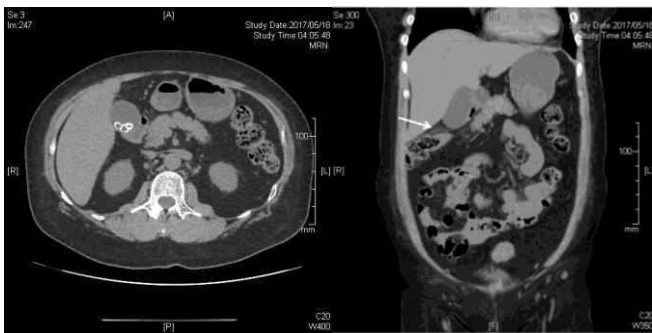


図1.腹部CT検査

MRCP検査所見：総胆管結石は認めず、膵胆管合流異常はなく、肝外胆道の分岐異常もなかった。T2強調画像で胆嚢内に数個の透亮像を認めた。

入院経過：急性胆嚢炎はSBT/CPZ 2g/dayを4日間投与により軽快し、入院7日目に退院された。入院経過中、急性腸炎を示唆するような周期性の腹痛や下痢症状は認めなかった。入院2日目に左頬部からオトガイにかけて発赤を伴う浮腫が出現し右頬部にも拡大したがC1-INH製剤の投与により速やかに軽快した。以上の経過から軽症の急性胆嚢炎を併発した胆嚢結石症と診断し、待機的手術として初回入院から4週間後に腹腔鏡下胆嚢摘出術を予定した。

麻酔法：トラネキサム酸とダナゾールの内服は手術日も通常通り投与し、出棟前にヒトC1-INH製剤を1,500単位投与した。脊椎麻酔はL3/4から高比重0.5%プロピバカイン塩酸塩水和物注射薬3mlとフェンタニル注射薬15 μ gを投与した。硬膜外麻酔は、T9/10から

チュービングを行い、0.375%レボプロピバカイン塩酸塩注射剤5mlと塩酸モルヒネ注射薬3mgを投与した。執刀前の麻酔高はT4レベルであること確認した。鎮静についてはマスク管理による4l/minの酸素投与を行いながらプロポフォール注の持続投与(0.8~1.6mg/kg/h)に加えて、ミダゾラム注の間欠追加投与(全量7mg)を行って維持した。なお、経鼻胃管は挿入していない。通常通り、執刀前の予防的抗菌剤投与を行っている。

手術所見：手術体位は頭高位10°、右側高位10°とした。臍部に2.5cmの縦切開を行い小開腹した。ラッププロテクター・ミニを装着し創縁保護を行い、西井式吊り上げ鉤(図2)を右肋弓と肝円索右側にかけて吊り上げ、術野を展開した。胆嚢への周囲組織の癒着は認めなかったが、内臓脂肪が多く、発達した大網により胆嚢頸部が埋没して観察不能なため、臍部から5mmフレキシブル内視鏡に加えて、柔軟鉤を挿入して大網を背側に圧排し、エンド・クリンチにて胆嚢底部を把持して胆嚢を腹側に吊り上げた(図3)。



図2.西井式開創器

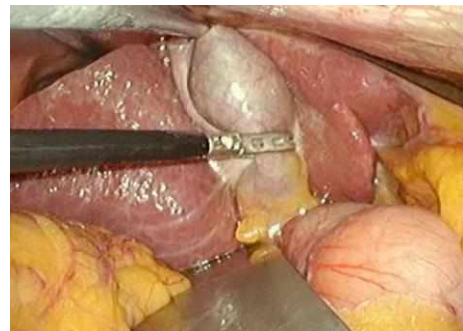


図3.腹腔内所見

心窩部と右肋骨弓下、鎖骨中線上に5mmポートをそれぞれ挿入し、術者用とした。麻酔時間は3時間6分。手術時間は2時間45分で出血量は少量であった。摘出した胆嚢は56mm×42mmで、壁が肥厚しており、内腔に9個の混成石を認めた(図4)。



図 4. 摘出標本

病理組織学的検査所見：粘膜層は異型の乏しい高円柱性の腺上皮に覆われ、粘膜のびらんは認めず、間質に軽い炎症細胞浸潤と充血を認めた。筋層、外膜側にも軽い炎症細胞浸潤と血管拡張を認めた程度であったため、非特異的な充血と軽度の炎症細胞浸潤から軽症の急性胆嚢炎後の治癒後、もしくは、遺伝性血管浮腫に関連する所見の可能性があった。また、Rokitansky-Aschoff 洞は少数であった(図 5)。

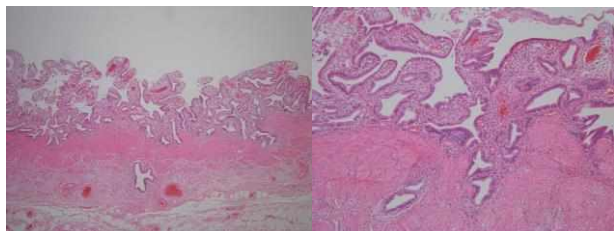


図 5. 病理組織標本

術後経過：術後翌日より飲水と食事を開始し術後 4 日目に退院となった。術後は C1-INH の投与は行わず、定期内服されているトラネキサム酸とダナゾールの内服を術後 1 日目から再開するのみで、特別な治療は行わず、良好な経過をたどり、HAE の症状としての顔面や創部を含めた体表面に血管浮腫の出現は認めず、腹痛の再燃も認めなかった。

考察

遺伝性血管浮腫(hereditary angioedema: HAE)は補体第 1 成分阻止因子(C1-inhibitor:C1-INH)の先天的欠損あるいは機能不全により皮膚や粘膜の深層に反復性、一過性、限局性に生じる浮腫を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患である^{1,2)}。疫学的には 5 万人に 1 人との報告が多い。診断基準は HAE ガイドライン⁶⁾に遺伝性血管浮腫を疑う皮下、あるいは粘膜下浮腫や消化器症状が出現する患者に対し C1-INH 活性および補体 C4 値の測定を行うことにより診断される、と記載されている。血管浮腫発作の誘因は外傷、精神的ストレス、物理的刺激、月経、感染などがあげられる^{7,8,9)}。HAE には HAE1 型、HAE2 型および HAE3 型が存在し、C1-INH 定量(保健適応外)および C1-INH 活性(保健適応)を測定することで診断できる。C1-INH 活性の低値を示し、C1-INH 定量が低値であれば HAE1 型、正常値、もしくは高値であれば HAE2 型と診断される。HAE3

型は病態の詳細が未だ不明で、エストロゲン依存性があり、一部に第 X II 因子の変異を認め C1-INH は定量、活性ともに正常範囲を示すものである⁶⁾。発作時の治療は C1-INH の補充を目的としたヒト C1-INH 製剤の投与が推奨されている^{6,10)}。したがって、アナフィラキシーのように IgE といった免疫グロブリンや炎症性細胞の関与する I 型アレルギー反応とは異なる機序であるため、抗ヒスタミン薬やエピネフリン、副腎皮質ステロイド薬は無効である。外科手術といった高侵襲が予想される際の短期予防については術前 1 時間前の C1-INH 補充療法、さらに 2 度目の C1-INH 補充療法の準備をしておくこととされている⁶⁾。長期的予防にはトラネキサム酸やダナゾールが使用される^{6,11)}。

今回、我々は HAE を合併した急性胆嚢炎に対し待機的手術として吊り上げ法による腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行したが、HAE ガイドラインを参考に血管浮腫の予防としてヒト C1-INH 製剤を 1,500 単位、出棟前に投与した。さらに気管内挿管による物理的刺激が上部気道の粘膜浮腫および気道閉塞を起こさないよう、気管内挿管を行わず、硬膜外麻酔併用脊椎麻酔にて腹腔鏡手術を施行した。また、術中の精神的ストレスも血管浮腫の誘因となり得るため、静脈麻酔下に自発呼吸を担保しつつ十分な鎮静を行った。今回、気管内挿管を行わない、自発呼吸下の腹腔鏡手術であったが、様々な合併症を有する患者において硬膜外麻酔併用脊髄くも膜下麻酔といった区域麻酔下に気腹による腹腔鏡手術を行った報告は散見される^{12,13)}。しかし、肩への放散痛の出現と放散痛出現による不安や、気腹による腹部膨満感と横隔膜への圧迫、嘔気・嘔吐、といった術中合併症の管理が問題となる¹²⁾。今回はこうした気腹による合併症を避けるため、西井式吊り上げ法による腹腔鏡下胆嚢摘出術を選択した。当科においては、整容性があり、かつ、専用ポートを要しない西井式吊り上げ法による単孔式腹腔鏡下胆嚢摘出術を、2009 年より導入している¹⁴⁾。気腹法によって呼吸性アシドーシスに至るリスクのある気管支喘息患者や慢性閉塞性肺疾患患者、あるいは、腹腔内圧の上昇による循環動態への影響を考慮することが必要な慢性心不全患者や小児に対し積極的に施行してきた¹⁵⁾。今回の症例も吊り上げ法であるからこそ、可能となった腹腔鏡手術であると考えられる。ただし、今回の症例においては内臓脂肪が多く、また、手術時間を短縮する必要があったため、通常の単孔式ではなく、4 ポートとした。

HAE 患者に対する気管内挿管は禁忌とはされていないが、挿管チューブの物理的刺激により喉頭浮腫が生じるリスクがある。また、全身麻酔時の気道確保として気管挿管の代わりに使用されるラリンジアルマスクも、かえって、気道粘膜との接触面積が気管内挿管に比べ、より広がるため喉頭浮腫のリスクを上昇させる可能性が指摘されており、推奨はされていない¹⁶⁾。一方で、HAE ガイドラインによると HAE を疑う症候としては、皮下浮腫、粘膜下浮腫以外に、腹痛、嘔気・

嘔吐といった消化器症状を含む急性腹症として発症する症例も存在するため、不要な腹部手術が行われたとの報告も存在する。医学中央雑誌で会議録を除いて「遺伝性血管浮腫」、「手術」をキーワードに1989年から2018年で検索したかぎりでは、気管内挿管を行わずに腹部手術を行った症例は帝王切開2例^{17,18)}、低位前方切除術1例のみであった¹⁹⁾。HAE患者に対して腹腔鏡手術を行った症例は論文報告としては1例も認めず、本症例は本邦で初の報告例と思われる。HAEガイドラインにもあるように、上気道粘膜の血管浮腫による気道閉塞は、適切な治療が行われない場合、30%~50%の高い致死率であると言われており、注意を要する^{6,20)}。我々も緊急気管切開の器材、手術機器と術者の用意をして麻酔導入を行った。

おわりに

HAE患者に対し、気管挿管を行わずに静脈麻酔による鎮静を行った上で硬膜外併用脊髄くも膜下麻酔下に、吊り上げ式腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行することが出来た。HAEガイドラインは診断、治療のみならず、周術期管理を行う上でも有用であった。

利益相反：なし

文献

- 1) Osler W. Hereditary angio-neurotic edema. *Am J Med Sci.* 1888; 95(2):362-7.
- 2) Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema. *Am J Med.* 1963;35:37-44.
- 3) 堀内孝彦. 遺伝性血管性浮腫(HAE)ガイドライン 改訂2014版. 日本補体学会学会誌. 2014;52(2):24-30.
- 4) 中井徹, 山本学. 静脈内鎮静法下に抜歯を行った遺伝性血管性浮腫患者の1例. *日本歯科麻酔学会雑誌.* 2013;41(1):75-76.
- 5) 寺西理恵, 牧野裕美, 天野栄三, 渋谷博美, 岡田俊樹. C1インヒビター補充療法を施行した遺伝性血管浮腫患者の麻酔経験. *麻酔.* 2015;64(4):441-443.
- 6) 岩井俊憲, 筑丸寛, 廣田誠, 渡貫圭, 川辺良一, 藤田浄秀. 遺伝性血管神経性浮腫の1例 周術期管理を中心に. *日本口腔外科学会雑誌.* 2005;51(5):260-263.
- 7) Chue PWY. Acute angioneurotic edema of the lips and tongue due to emotional stress. *Oral Surg.* 1976;41:734-738.
- 8) Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary Angioedema. *N Eng J Med.* 2008;359:1027-36.
- 9) 大澤勲. 遺伝性血管性浮腫とその問題点. *日本補体学会学会誌.* 2016;53(1):20-30.
- 10) Craig T, Pursun EA, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al. WAO guideline for the management of hereditary angioedema. *World Allergy Organization Journal.* 2012;5:182-199.
- 11) Hosea SW, Santaella ML, Brown EJ, Berger M, Katusha K, Frank MM. Long-term therapy of hereditary angioedema with danazole. *Ann Int Med.* 1980;93(6):809-12.
- 12) Mane RS, Patil MC, et al. Combined spinal epidural anesthesia for laparoscopic appendectomy in adults: A case series. *Saudi J Anaesth.* 2012;6:27-30.
- 13) Longo MA, Cavalheiro BT, de Oliveira Filho GR. Laparoscopic cholecystectomy under neuraxial anesthesia compared with general anesthesia: Systemic review and meta-analyses. *J Clin Anesth.* 2017;41:48-54.
- 14) 下松谷匠, 長門優, 谷口正展, 岡内博, 中村一郎, 中村誠昌. 吊り上げ鉤を用いた腹壁全層吊り上げ法による単孔式腹腔鏡下胆嚢摘出術. *日本内視鏡外科学会雑誌.* 2011;16(6):757-761.
- 15) 谷口正展, 東口貴之, 丹後泰久, 中村一郎, 中村誠昌, 下松谷匠. 吊り上げ式腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した小児胆嚢結石症の2例. *日本内視鏡外科学会雑誌.* 2017;22(1):117-122.
- 16) Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(3suppl):S51-131.
- 17) 大野原良昌, 上垣崇, 村上二郎, 木山智義, 周防加奈, 下雅意. 厳重な周産期管理により良好な予後が得られた遺伝性血管性浮腫合併妊娠の1例. *産科と婦人科.* 2016;83(11):1364-1367.
- 18) 近藤恵美, 松原圭一, 安岡稔晃, 井上彩, 内倉友香, 高木香津子, ほか. 遺伝性血管性浮腫合併妊娠の1例. *日本周産期・新生児医学会雑誌.* 2015;51(1):293-296.
- 19) 中安靖代, 吉松和彦, 中山真緒, 矢野有紀, 横溝肇, 山口健太郎, ほか. 直腸カルチノイドに対し低位前方切除術を施行した遺伝性血管性浮腫の1例. *日本消化器外科学会雑誌.* 2014;47(12):826-831.
- 20) Narayanan A, Date RR, Birur S, Bhakta P, Srinivasan S. Anaesthesia management of a patient with hereditary angioedema with prophylactic administration of C1 esterase inhibitor. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2013;13(3):E467-71.

— 症例報告 —

大腸内視鏡検査前処置としてのピコスルファート
ナトリウム内服が誘因となった虚血性大腸炎の一例
長門 優¹⁾²⁾, 塩見 尚礼²⁾, 前川 毅²⁾, 東口 貴之²⁾, 張 弘富²⁾,
谷口 正展²⁾, 丹後 泰久²⁾, 中村 一郎²⁾, 中村 誠昌²⁾³⁾

1) 長浜赤十字病院 集中治療科

2) 長浜赤十字病院 外科

3) 長浜赤十字病院 救急科

A case of ischemic colitis induced by Sodium picosulfate hydrate
for colonoscopy preparation.

Masaru NAGATO¹⁾²⁾, Hisanori SHIOMI²⁾, Takeru MAEGAWA²⁾,
Takayuki HIGASHIGUCHI²⁾, Hirotomi CHO²⁾, Masanobu TANIGUCHI²⁾,
Yasuhisa TANGO²⁾, Ichiro NAKAMURA²⁾, and Tomoaki NAKAMURA²⁾³⁾

1) Department of Intensive care, Japan Red Cross Nagahama Hospital

2) Department of Surgery, Japan Red Cross Nagahama Hospital

3) Department of Emergency Medicine, Japan Red Cross Nagahama Hospital

要旨 大腸内視鏡検査前処置としてのピコスルファートナトリウム内服が誘因となり発症した虚血性大腸炎の一例を経験した。症例は77歳、女性。3年前に直腸癌手術の既往あり、術後経過観察目的に大腸内視鏡検査を予定した。検査前日に前処置としてピコスルファートナトリウムを内服した後より急激な腹痛、発熱、下血が出現したため緊急入院となった。大腸内視鏡検査にて下行結腸～S状結腸に粘膜浮腫と易出血性の粘膜壊死が認められ、内視鏡像と病理組織所見、経過から虚血性大腸炎と診断し、ピコスルファートナトリウム内服が原因と考えられた。ピコスルファートナトリウムは大腸内視鏡検査前処置に最も汎用されている腸管蠕動運動を亢進する刺激性下剤であるが、腸管内圧上昇を来すことで虚血性大腸炎発症の誘因となり得ることに注意が必要である。

キーワード 虚血性大腸炎、大腸内視鏡検査前処置、ピコスルファートナトリウム

はじめに

虚血性大腸炎は、高齢者あるいは高血圧、糖尿病などの基礎疾患を有する患者に発症することが多く、薬剤が誘因となる頻度は少ないとされている。ピコスルファートナトリウムは大腸の蠕動運動を亢進させ、水分吸収を抑制することで排便促進作用を示す刺激性下剤であるが、腸管内圧上昇や粘膜血流不足を来し虚血性大腸炎の原因となり得る。今回我々は、大腸内視鏡検査前処置としてのピコスルファートナトリウム内服

が誘因となった虚血性大腸炎の一例を経験し、今後同様な副作用の発生に注意すべきと考え報告する。

症例

患者：78歳、女性

主訴：腹痛、悪寒、下血

既往歴：75歳時、直腸癌にて腹腔鏡下低位前方切除術施行（D2、左結腸動脈温存）

家族歴：特記事項なし

Received: January 10, 2019. Accepted: June 7, 2019.

Correspondence: 長浜赤十字病院 集中治療科 長門 優

〒526-8585 長浜市宮前町 14-7

nagoh@med.uoch-u.ac.jp

生活歴：特記事項なし。便通は1行/日であり便秘の既往なし。

現病歴：直腸癌術後の定期検査として大腸内視鏡検査を予定し、検査前日の18時に軽食を摂り、20時にピコスルファートナトリウム20mlを服用した。翌日2時頃より腹痛、悪寒が出現したため当院救急外来を受診した。診察中に下血が出現し、血圧の低下ならびに皮膚蒼白と冷汗を認めたため緊急入院となった。

入院時現症：身長152cm、体重50kg。血圧78/48mmHg、脈拍102回、呼吸数26回、体温36.0℃。意識清明、顔面蒼白、冷汗あり。眼瞼結膜に貧血なし。皮膚冷感あり。腹部やや膨満、手術痕あり。下腹部左側に圧痛あり、反跳痛なし、板状硬なし。

血液検査所見（表1）：乳酸値上昇を伴う代謝性アシドーシスを認め、入院翌日の検査では炎症反応上昇、腎機能低下、貧血の進行および凝固機能異常を認めた。

		Day 0	Day 1			Day 0	Day 1
CRP	mg/dl	0.09	H 17.9	WBC	$\times 10^3/\mu\text{l}$	4.7	H 16.3
TP	g/dl	7.2	L 5.1	RBC	$\times 10^6/\mu\text{l}$	4.25	3.51
Alb	g/dl	4.1	L 2.8	Hb	g/dl	12.4	L 9.5
T-Bil	mg/dl	0.8	H 1.7	Ht	%	36.8	L 29.1
GOT	IU/l	32	32	MCV	fL	86.6	88.2
GPT	IU/l	16	26	Plt	$\times 10^3/\mu\text{l}$	265	211
γ -GTP	IU/l		22	PT	sec		H 14.5
CHE	IU/l		217	PT比			1.14
LDH	IU/l	H 350	201	APTT	sec		29.8
CPK	IU/l	146	155	Fib	mg/dl		343
AMY	IU/l	H 454	92	FDP	ug/ml		H 8.1
BUN	mg/dl	16.7	H 27.9	ATIII	%		L 62.2
Cre	mg/dl	H 1.11	H 1.88	blood gas analysis		room air	O ₂ 5L
eGFR	ml/min/1.73	L 36.6	L 20.6	PH		L 7.28	7.45
Na	mEq/l	139	139	PaCO ₂	mmHg	L 34.7	L 28.5
K	mEq/l	3.68	L 3.39	PaO ₂	mmHg	L 65	H 149
Cl	mEq/l	102	101	Lac	mg/dl	H 30	H 16
Ca	mg/dl	9.9	L 8.3	HCO ₃ ⁻	mmol/l	L 15.9	L 19.4
				BE	mmol/l	L -9.5	L -3.9

表1 血液検査所見

入院後経過：頻回の下痢、下血による循環血液量減少を認め、晶質液を急速投与した。十分量の補液にて循環動態は安定した。原因検索目的に緊急腹部造影CT検査ならびに下部消化管内視鏡検査を施行した。

腹部CT検査所見：下行結腸からS状結腸にかけて腸管壁は肥厚（図1A 矢印）し、周囲脂肪組織に淡い濃度上昇域（図1B 矢頭）を認め、左側結腸に炎症所見がみられた。明らかな腸管の造影不良や血管途絶所見は認められなかった。

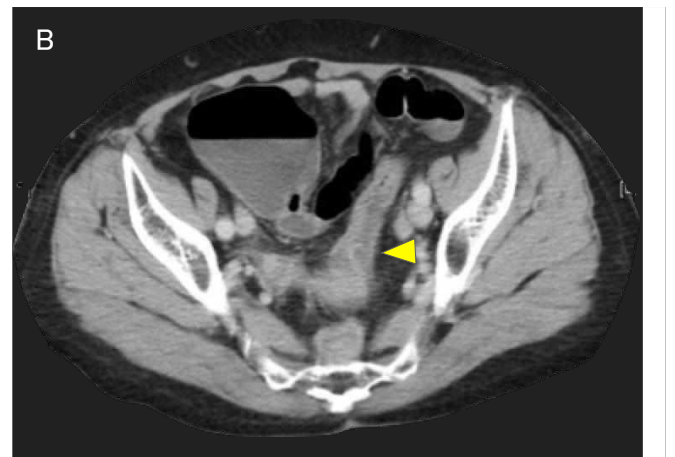
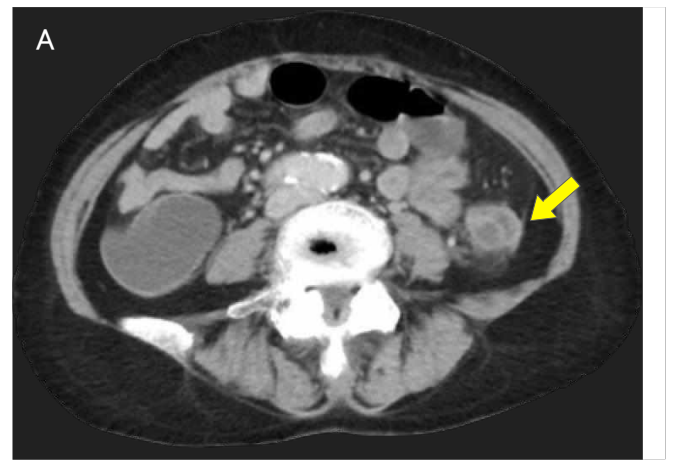


図1 腹部造影CT検査

大腸内視鏡検査（図2）：脾彎曲部～S状結腸にかけて粘膜は浮腫状で暗赤色を呈し、下行結腸においては全周性に、脾彎曲部およびS状結腸においては約2/3周性に斑状の易出血性粘膜壊死を来していた。肛門縁から直腸吻合部にかけては異常所見を認めなかった。

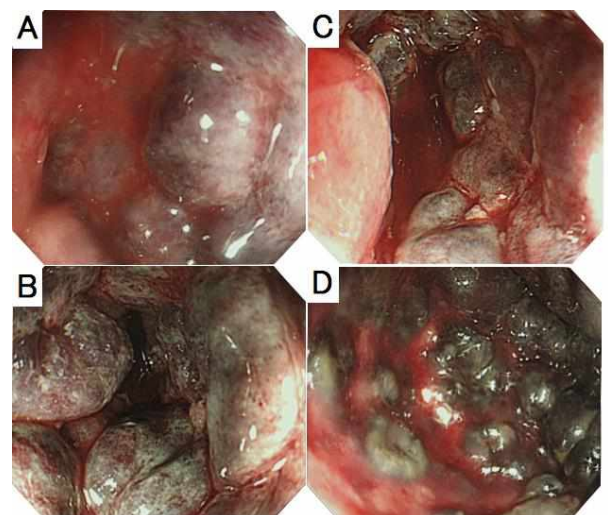


図2 大腸内視鏡像（白色光）

(A)脾彎曲部 (B)下行結腸 (C)(D)S状結腸

病理組織学的検査所見：生検の結果、粘膜層の脱落、壊死（図 3A 矢印）と、間質に小出血と炎症細胞の浸潤（図 3B 矢頭）あり、杯細胞が減少した再生性の腺窩上皮変性を認めた。異型の乏しい高円柱状の陰窩上皮に覆われ、腺管は比較的正しく配列しており、虚血性腸炎の組織像として矛盾しなかった。

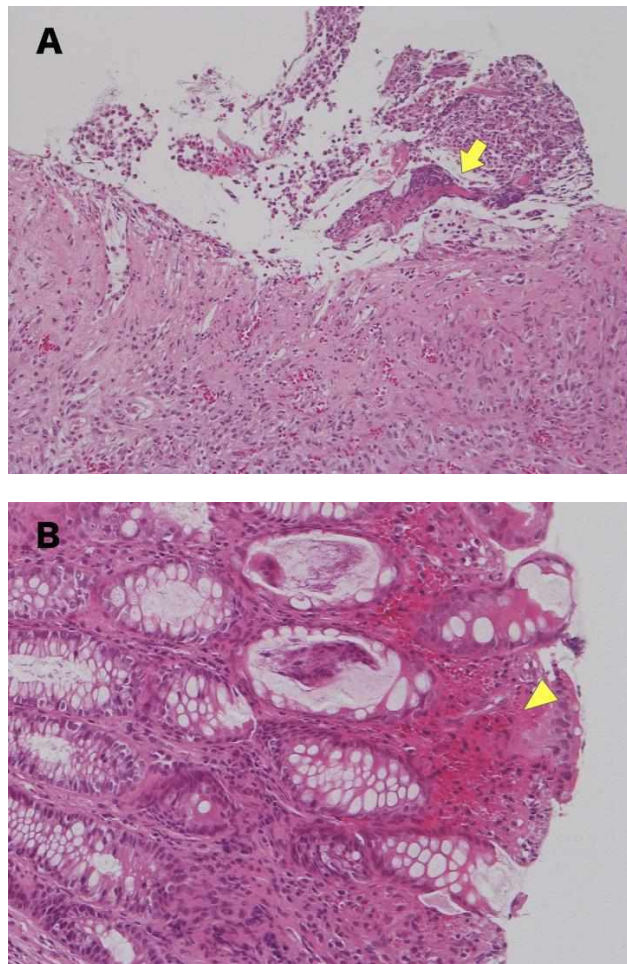


図 3 病理組織学的検査
(A)H-E 染色 x100 (B)H-E 染色 x200

その後の経過：便細菌培養検査にて有意な菌の検出はなかった。また、抗生剤服用歴もなく、*Clostridium difficile* 抗原検査も陰性で、感染性腸炎や抗生剤による薬剤性腸炎は否定的であり、虚血性大腸炎と診断した。腹部所見にて反跳痛や板状硬を認めず、腹部造影 CT 検査にて主要血管の造影効果が保たれていたことより壊死型の虚血性大腸炎は否定的であり、絶食、整腸剤投与による保存的加療を行った。徐々に腹痛や下血等の自覚症状は軽減し、検査上の炎症所見もそれに伴って改善した。第 7 病日にフォロー目的に 2 回目の下部消化管内視鏡検査（図 4）を施行したところ、粘膜面に発赤の残存や、うろこ模様（図 4A 矢印：白い線で区画された発赤）、偽膜様所見（図 4B 矢頭：盛り上がった白苔）を認めるも、出血はなく粘膜壊死所見の改善が認められた。第 9 病日より食事再開し、その後も症状の再燃なく、第 15 病日に軽快退院となった。

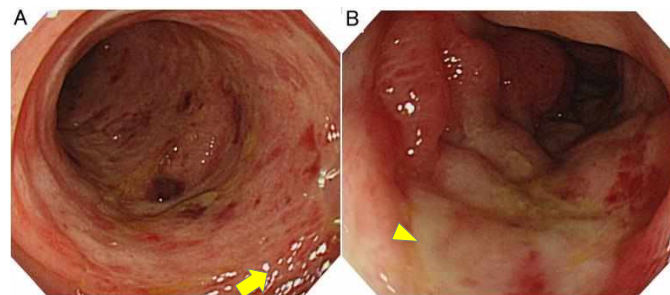


図 4 大腸内視鏡検査（2 回目）
(A)下行結腸 (B)S 状結腸

考察

虚血性大腸炎は「主幹動脈の明らかな閉塞を伴わず、腸間膜動脈の血流減少や、腸管壁内の微小循環障害によって生ずる可逆的な限局性病変」と定義され、1963 年に Boley ら¹⁾によりはじめて報告された。飯田ら²⁾が提唱した虚血性大腸炎の診断基準においては、薬剤性腸炎や感染性腸炎の否定が必須であり、発症様式や発生部位、内視鏡像、注腸造影像、生検組織像を総合して判断する必要がある。大川らは、発症様式として、まず腹痛が出現し、その後下痢を来し徐々に血性下痢となっていくのが典型的としており、またそのような典型的なタイプは一過性型が多いと報告している³⁾。本症例においては、抗菌剤服用歴なく便培養検査も陰性で、薬剤性腸炎や感染性腸炎は否定的であり、突然の腹痛で急激に発症し、後に下痢、下血が出現した。下部内視鏡検査にて左側結腸を主座として粘膜の発赤や浮腫、出血像がみられ、病理組織学的検査では、急性期の虚血性大腸炎に特徴的とされる⁴⁾粘膜層の脱落、壊死や、間質内に出血と炎症細胞浸潤を認めたことから虚血性大腸炎と診断した。検査前日まで腹痛や下血等の症状が全くなく、ピコスルファートナトリウム内服後より急激に症状が出現していることから、今回の虚血性大腸炎の発症にピコスルファートナトリウムが強く関与していると考えられた。

虚血性大腸炎は、動脈硬化を主とする慢性的な虚血準備状態に、何らかの誘因が加わって発症すると考えられている⁵⁾。その原因として、粘膜血流不足や腸管内圧上昇などの腸管側因子と、循環不全、経口避妊薬、手術などの血管側因子が挙げられる。頻度的には腸管側因子により発症する症例が多く、そこに血管側因子が重複した場合に重症化するといわれている⁶⁾。通常、高齢者あるいは高血圧、糖尿病、心疾患などの基礎疾患や腹部手術歴、外傷歴を有する患者に発症しやすいが、本症例のごとく大腸検査前処置としての刺激性下剤が誘因となって発症した虚血性大腸炎の報告が散見され、医学中央雑誌で検索し得た限りでは本邦報告例（会議録を除く）は自験例を含め 19 例であった(表 2)⁷⁾⁻²¹⁾。

表2 大腸検査前処置としての刺激性下剤が誘因となった虚血性大腸炎の本邦報告例

年齢	40-85歳 (平均 64.5歳)	
性別	男性 / 女性	8/11
主訴	腹痛	16/19 (84%)
	血便	11/19 (58%)
	嘔気・嘔吐	2/19 (11%)
	特になし	3/19 (16%)
虚血性大腸炎の分類	一過性型	15/19 (79%)
	狭窄型	2/19 (11%)
	壊死型	2/19 (11%)
	横行結腸	1/19 (5%)
病変部位	横行結腸～下行結腸	4/19 (21%)
	下行結腸	3/19 (16%)
	下行結腸～S状結腸	6/19 (32%)
	S状結腸	5/19 (26%)
	S状結腸～直腸	1/19 (5%)
前処置薬	ピコスルファートナトリウム	15/19 (79%)
	ポリエチレングリコール	5/19 (26%)
	クエン酸マグネシウム	6/19 (32%)
	グリセリン浣腸	3/19 (16%)
既往歴	高血圧	7/19 (37%)
	大腸癌術後	3/19 (16%)
	特記なし	9/19 (47%)

刺激性下剤とは腸管蠕動亢進か腸管内容物を増加させて排便を促進する薬剤であり、その一つであるピコスルファートナトリウムは、大腸細菌叢由来の酵素により加水分解されて活性化され、腸管蠕動運動亢進と水分吸収阻害による瀉下作用を示す²²⁾。脱水や蠕動亢進による粘膜血流不足や水分吸収阻害による腸管内圧上昇を来すことで虚血性大腸炎発症の腸管側因子となり得る。19例のうち15症例でピコスルファートナトリウムが誘因とされており、汎用されている前処置薬(ポリエチレングリコール、クエン酸マグネシウム、グリセリン浣腸)の中で最も多かった。ピコスルファートナトリウムの頻度が高いのは、前処置薬としての使用頻度が関連している可能性は否定できないが、検査当日に医療施設内で使用する他の刺激性下剤と違い、検査前日に自宅にて内服することがほとんどであり、病態把握が遅れる危険性を認識する必要がある。また血管側因子としては直腸癌術後であったことが挙げられる。過去報告例でも19例のうち3例(16%)で大腸癌手術がなされており、既往歴としては高血圧について多かった。Ishiharaら²³⁾は、大腸切除後患者の血管造影検査において吻合部肛門側の辺縁動脈に狭窄を認めたことから、術後治癒過程における腸間膜の線維化が腸管の栄養血管を狭窄させる可能性を指摘している。加えて、手術による血管切離やリンパ節郭清が残存腸管への血流低下を来し、慢性的な虚血準備状態に至ることも考えられる。本症例はピコスルファートナトリウム内服による腸管側因子に加え、これらの手術後の血管側因子が重なったことで重症化したと考えられた。大腸内視鏡検査は全国で月に18万件以上といわれ、多くの施設で施行されており、定型的な検査前処置が行われている。ピコスルファートナトリウムを含む刺激性下剤による検査前処置で虚血性大腸炎誘発の危険性があることや、大腸癌術後患者の場合はさらに危険性が高まることに留意しなければならない。また危険性が高いと思われる症例には、患者への注意喚起を行った上で、刺激性下剤の減量や服用時間の延長、比較的安全性が高い酸化マグネシウム等の浸透圧性下剤の

使用、入院補液管理下での処置などの対応が必要と考えられた。

文献

- [1] Boley SJ, Schwartz S, Lash J, Sternhill V. Reversible vascular occlusion of the colon. Surg Gynecol Obstet, 116:53-60, 1963.
- [2] 飯田三雄, 松本主之, 廣田千治. 虚血性腸病変の臨床像、虚血性腸炎の再評価と問題点を中心に。胃と腸, 28:899-912, 1993.
- [3] 大川清孝, 青木哲哉, 上田渉. 虚血性大腸炎の臨床像。胃と腸. 48(12):1689-1702, 2013.
- [4] 更科広実, 名越和夫, 尾崎梓. 虚血性大腸炎の臨床的病理学的検討。大腸肛門誌, 36:7-14, 1983.
- [5] 大川清孝, 青木哲哉, 追矢秀人. 虚血性腸炎の誘因。臨消内科, 17:1661-1667, 2002.
- [6] 大川清孝, 北野厚生, 中村志郎. 虚血性大腸炎の臨床的検討—背景因子と内視鏡像を中心として—。Gastroenterol Endosc, 32:365-374, 1990.
- [7] 大川清孝, 北野厚生, 中村志郎. 大腸内視鏡前処置が誘因となったと思われる虚血性大腸炎の2例。Gastroenterol Endosc, 34:2610-2614, 1992.
- [8] 斎藤和磨, 永井孝三, 木村博司. 緩下剤を誘因とした狭窄型虚血性腸炎の1例。Progress of Digestive Endoscopy, 40:337-341, 1992.
- [9] 村上公則, 井上禎三, 加賀城安. 下剤により誘発された虚血性大腸炎の1例。臨床今治, 5(2):112-114, 1993.
- [10] 志茂公洋, 塩出純二, 福岡保. 下剤服用が誘因となったと思われる虚血性大腸炎の2例。岡山済生会総合病院雑誌, 26:43-46, 1995.
- [11] 中沢和之, 森島康策, 前田浩輝. 大腸内視鏡検査前処置が誘因と考えられる虚血性大腸炎の1例。消化器科 37(3):327-330, 2003.
- [12] 大島美紀, 山田博康, 隅岡正昭. 発症初期より経過観察し得た狭窄型虚血性大腸炎の1例。広島県立病院医誌, 27(1):187-193, 1995.
- [13] 月岡佳久, 円岡寿, 伊藤喜三男. 大腸 X 線検査の前処置が原因と思われる虚血性腸炎の1例。Progress of Digestive Endoscopy, 47:109-112, 1995.
- [14] 和賀政伸, Soedjarwo, 宮川佳也. 大腸内視鏡検査前処置が誘因となった虚血性大腸炎の1例。内科, 82:177-179, 1998.
- [15] 富木裕一, 石引佳郎, 関根庸. 下剤内服が誘因と考えられた虚血性大腸炎の3例。日本腹部救急医学会雑誌. 21(3):593-596, 2001.
- [16] 棟方正樹, 葛西雅治, 今勝哉. 大腸内視鏡検査前処置が誘因と考えられる虚血性大腸炎の1例。日本消化器病学会雑誌, 99(11):1334-1338, 2002.
- [17] 新井陽子, 福井一人, 桐生宏司. 大腸検査前処置薬が誘因と考えられた反復性虚血性腸炎の1例。Progress of Digestive Endoscopy. 61(2):114-115, 2002.
- [18] 中路幸之助, 中江遵義, 田守健治朗. 大腸内視鏡検査前処置の下剤が誘因と考えられた虚血性腸炎を伴う左鼠径ヘルニア嵌頓の1例。Medical Postgraduates, 44(4):96-98, 2006.
- [19] 井上亨悦, 林啓一, 佐瀬友彦. 大腸内視鏡検査前処置で誘発された壊死型虚血性大腸炎の1例。日本臨床外科学会雑誌, 75(6):1627-1631, 2014.
- [20] 松岡愛菜, 堀内亮郎, 小林克誠. 内視鏡前処置のpicosulfateが誘因と考えられた虚血性大腸炎の1例。Progress of Digestive Endoscopy, 85(1):118-119, 2014.
- [21] 草野昌男, 駒沢大輔, 土佐正規. 大腸内視鏡検査

前処置が誘因と考えられた虚血性腸炎の 1 例.
Progress of Digestive Endoscopy, 92(1):134-135,2018.

- [22] Kim DH, Hyun SH, Shim SB. The role of intestinal bacteria in the transformation of sodium picosulfate. Jpn J Pharmacol, 59:1-5,1992.
- [23] Ishihara Y, Seike M, Yokouchi I. Prostaglandin e1-effective, transient type ischemic colitis developed after surgical resection of sigmoid colon cancer. A case report. Dig Endosc, 15:240-242,2003.

—症例報告—

低用量メトトレキサート治療中に発症した汎血球減少を伴う 重症口腔粘膜炎の1例

家森正志¹⁾・北本幸恵²⁾・杉藤雅孝²⁾・太田 舞²⁾・飯塚忠彦²⁾

1) 滋賀医科大学医学部歯科口腔外科学講座

2) 市立長浜病院 歯科口腔外科

A case of severe oral mucositis accompanied by pancytopenia during low-dose Methotrexate

Masashi YAMORI¹⁾・Yukie KITAMOTO²⁾・Masataka SUGITO²⁾・Mai OHTA²⁾・
Tadahiko IIZUKA²⁾

1) Department of Oral Maxillofacial Surgery, Shiga University of Medical Science

2) Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nagahama City Hospital

要旨：メトトレキサート（以下 MTX）は関節リウマチの治療におけるアンカードラッグとして広く知られている。症例は 82 歳の女性で 2015 年 10 月、口腔粘膜炎の疼痛による食事摂取困難を主訴に当科を紹介され受診した。患者は 2007 年から MTX を関節リウマチの治療のため内服していた。臨床所見において口腔粘膜全体に広がる広範な疼痛を伴った潰瘍を認めた。患者は悪化した全身状態や経口摂取困難のため緊急入院となった。MTX の中止、活性型葉酸製剤の投与、汎血球減少症の治療を行い、患者の全身状態は改善し、口腔粘膜炎は改善した。低用量 MTX の治療中において骨髄抑制は如何なる時でも突然に発症しうる。口腔粘膜炎は MTX の細胞毒性の早期の症状として生じるかもしれない。それゆえ、医科および歯科医療従事者は口腔粘膜潰瘍の鑑別診断として MTX の副作用を考慮する必要がある。

Keyword: rheumatoid arthritis, myelosuppression, pancytopenia, methotrexate, stomatitis

はじめに

メトトレキサート(以下, MTX)は 40 年以上前に抗腫瘍薬として開発された薬剤で葉酸依存性の代謝経路を抑制し高用量で抗腫瘍剤, 低用量で免疫抑制作用と抗炎症作用を有する。MTX は関節リウマチ(以下, RA)治療の第一選択薬として用いられ, アンカードラッグとされている[1]。副作用として皮疹, 口内炎, 消化器障害などが一般的に認められる[2]。より重篤で致死的な副作用として骨髄抑制などの血液障害や間質性肺炎などの肺障害や感染症, リンパ腫などが挙げられる。今回, われわれは長期間 MTX を投与されていた高齢 RA 患者に口内炎を初期症状として汎血球減少症を発症した1例を経験したので報告する。

症例

患者: 82 才女性

初診: 2015 年 11 月

主訴: 多発口腔内潰瘍

既往歴: 2007 年 3 月より RA と診断され, フォリアミン®錠, プレドニン®錠, リウマトレックスカプセル®8mg/週を服用中であつた。その他, 2型糖尿病, 狭心症, 高血圧症, 脂質異常症にて, アムロジン®OD 錠, オルメテック®錠, プラビックス®錠, メパロチン®錠, リパロ®錠を内服していた

家族歴: 特記事項なし

現病歴: 2015年10月末より咽頭痛および口内炎にて食事摂取の困難のため, かかりつけ医を受診し, 点滴加療をうけた。翌日には口内炎の疼痛の増悪を認め, 次第に硬口

Received: January 15, 2019. Accepted: June 7, 2019.

Correspondence: 滋賀医科大学歯科口腔外科学講座 家森正志

〒520-2192 大津市瀬田月輪町

yamori@belle.shiga-med.ac.jp

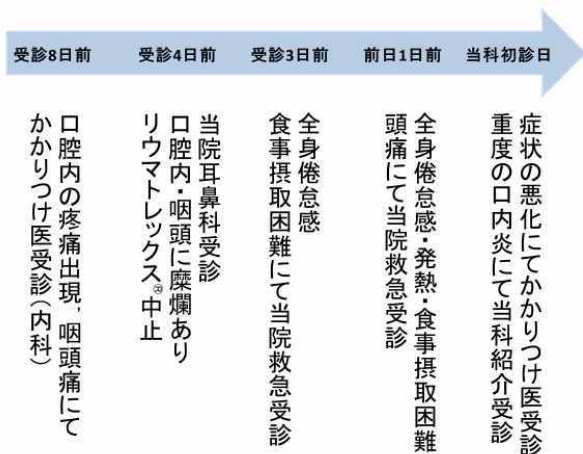


図1 当科初診までの経過

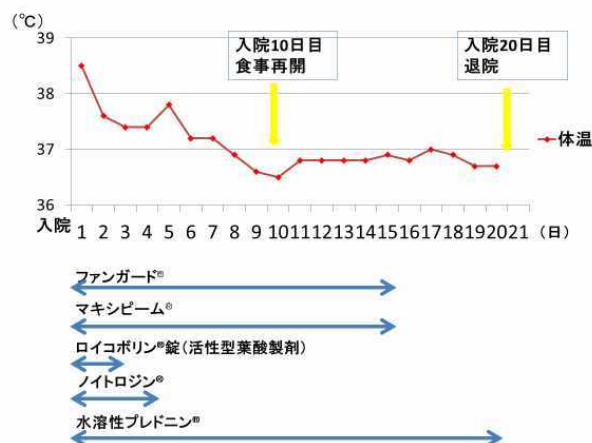


図2 入院時の経過と投薬内容

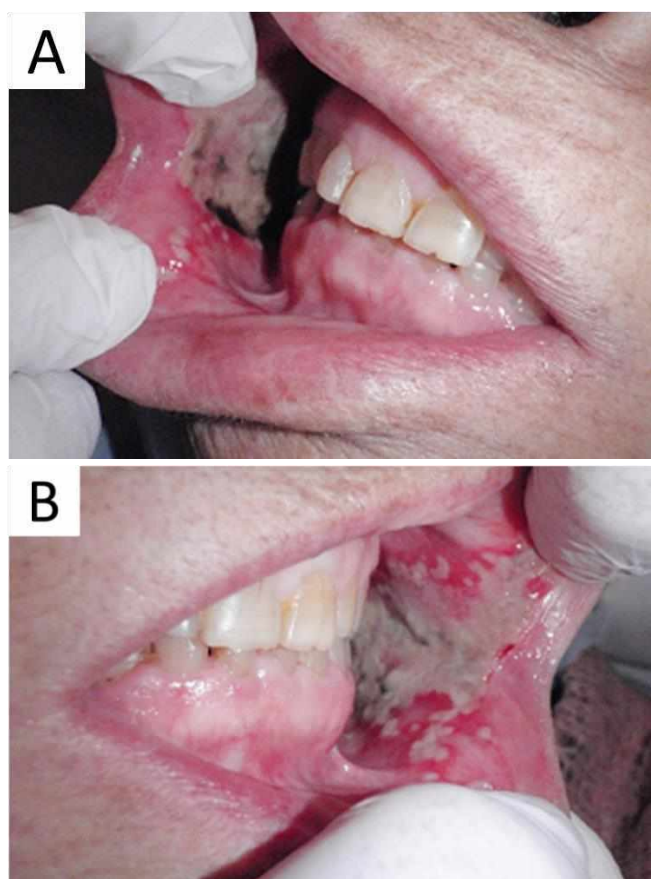


図3 初診時口腔内写真(A,B)

蓋, 舌に潰瘍を認めるようになった。抗菌薬を内服するも寛解なく, 嚥下困難および口内炎が悪化したため, 11月初旬に当院耳鼻科を受診した。その際, MTXの副作用を疑われ, 内服を中止された。しかし, 口内炎はさらに悪化し, かかりつけ医院より当科に精査加療依頼にて紹介され受診した(図1)。

現症:

全身所見: 体重は36.6kg, 体格は小柄で自力歩行は困難であった。体温37.6度, 血圧109/77mmHg, 脈拍48/分, SpO2 96%(room air)であった。

	当科初診日	入院1日目	入院3日目	入院5日目	入院7日目	入院17日目
WBC(/ μ L)	600	400	1800	5400	9500	11000
RBC($\times 10^4$ / μ L)	257	213	222	315	304	276
Hb(g/dL)	8.2	6.8	7.1	9.8	9.5	8.6
Plt($\times 10^4$ / μ L)	1.9	7.1	8.5	23.5	35.4	66.4
AST(IU/L)	19	—	22	—	27	19
ALT(IU/L)	28	—	31	—	21	15
BUN(mg/dL)	40.7	34.6	15	12.5	12.0	15.4
Cre(mg/dL)	0.98	0.83	0.75	0.75	0.69	0.68
CRP(mg/dL)	20.7	22.63	12.8	—	3.85	0.15

表1 血液検査値の推移

口腔外所見: 顔面はやや蒼白であった。顔貌は左右対称で所属リンパ節の腫脹は認めなかった。両側の口角炎を認めた。

口腔内所見: 咽頭から舌, 両側頬粘膜, 歯肉にかけて広範な潰瘍を認め, 易出血性であった。潰瘍は平坦で, 周囲に発赤を伴い硬結は認めなかった。歯槽粘膜に骨露出は認めなかった(図3A, B)。

血液検査所見: WBC 600/ μ L, RBC 257 万/ μ L, Hb 8.2 g/dL, Ht 23.7%, Plt 1.9 万/ μ L。血液一般検査にて貧血および汎血球減少を認めた。白血球像では好中球 2%, 単球 1%, 好塩基球 35%, リンパ球 62%であった。血液生化学検査では ALP 179 IU/L, AST 19 IU/L, ALT 28 IU/L, BUN 40.7 mg/dL, Cre 0.98 mg/dL, Glu 104 mg/dL, 抗デスモグレイン 1, 3 抗体はそれぞれ基準値以下であった。また, 単純ヘルペス抗体価 4 倍, 水痘帯状ヘルペス抗体価 6.9 倍, サイトメガロウイルス抗体価 30.2 倍を認めた。

臨床診断: MTX による口内炎および汎血球減少症。

処置および経過: 上記診断にて血液内科へ対診し, 汎血球減少症に対する全身管理のため加療目的に緊急入院となった。MTX はそのまま中止とした。輸血, ノイトロジン®, 水溶性プレドニン®の投与および活性型葉酸であるロイコボリン®錠によるロイコボリンレスキューを行った。また日和見感染予防のためファンガード®点滴用および注射用マキシビーム®を投与した(図2)。当科では入院時より専門的口腔ケアを開始

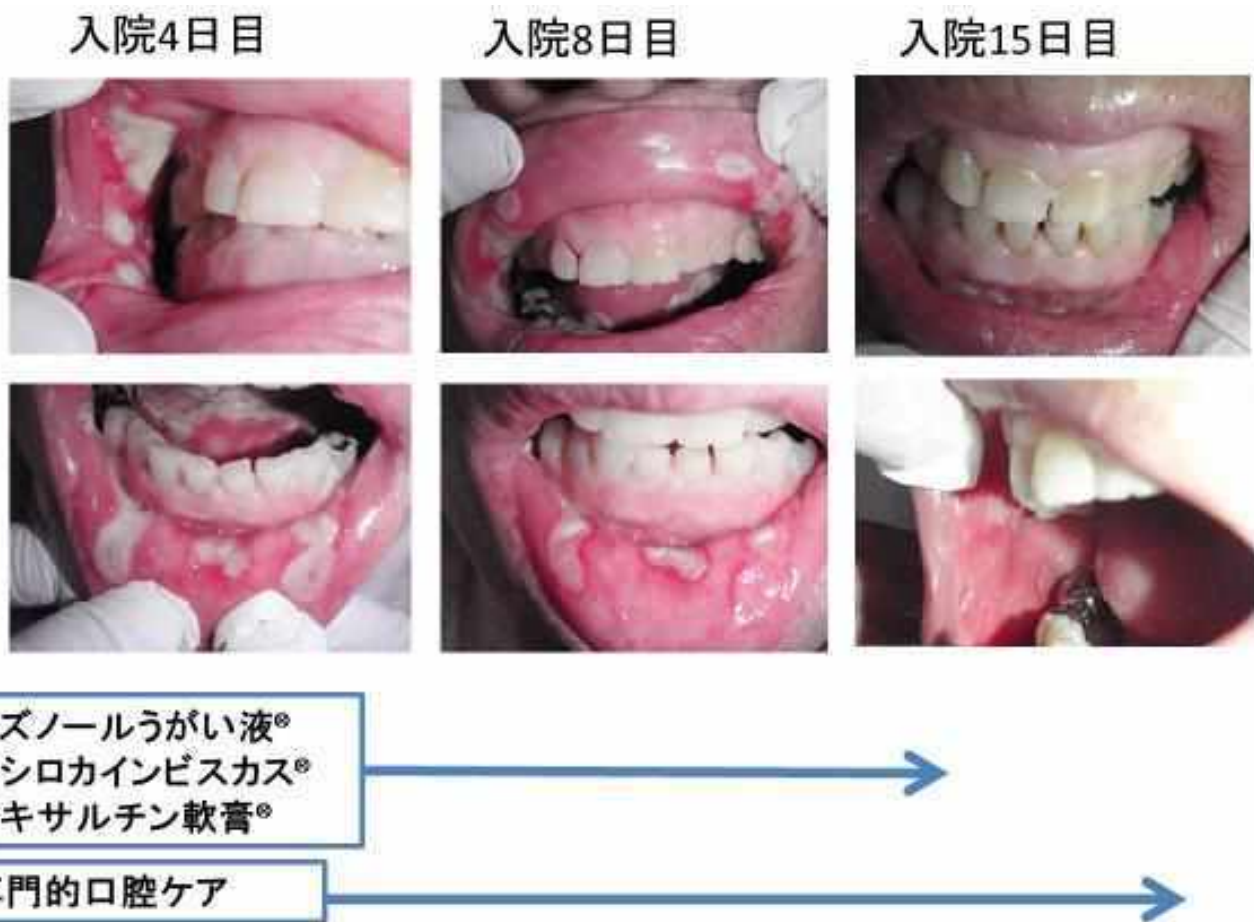


図4 口腔内所見と処置内容

した。口角炎に対してはアズノール軟膏®にて塗布を施行した。口腔内の粘膜潰瘍による接触痛、嚥下痛の訴えが強く、キシロカインビスカス®入りのアズノールうがい液®による含嗽を施行した(図4)。整形外科より膝関節炎にて処方されていたセレコックス®錠の内服にて疼痛のコントロールは可能であった。11月中旬には口内炎の寛解に伴い、食事可能となった。入院中にMTX 休薬に伴うRAの増悪は認めなかった。入院後19日には骨髄抑制の回復を認め(表1)、口内炎も軽快治癒し、退院となった。現在RA治療はプレドニオン®錠とプログラフ®に変更され、口内炎などの認めず経過は良好である。

考察

日本におけるRAの有病率は0.6~1.0%で約70~124万人のRA患者がいると推測されている[3]。高齢者人口の増加や治療薬の改良によりRA患者の予後が改善し、長期に服用している高齢のRA患者が増加している。現在、RA治療の標準薬であるMTXは葉酸拮抗薬として開発され、その高い有効性、継続率、骨関節破壊進行抑制効果、Quality of life改善効果、生命予後改善効果などが示されたことにより、アンカードラッグとして欠かすことのできない薬剤となっている[4]。

MTXには比較的軽微な副作用と重篤な副作用があり、軽微なものとして皮疹や口内炎、嘔気などの消化器症状があり、生命を脅かすような重篤な副作用には、骨髄抑制などの血液障害、間質性肺炎などの肺障害や

感染症などが報告されている[5-15]。口内炎の発現頻度については10.8~19.3%とされ、比較的頻度の高い副作用の一つである[6, 7]。原因としてMTXによる好中球の活性酸素産生促進に伴い、口腔粘膜に産生されたフリーラジカルが直接細胞やギャップ結合を障害して発症すると考えられている[8]。口内炎はMTX用量依存性であり、MTXの減量や葉酸製剤の投与により改善が期待できる。一方、重篤な副作用である血液障害は、MTXの葉酸代謝阻害作用による細胞の核酸合成阻害に伴い細胞分裂が抑制されるため、一定閾値以上の濃度で、かつ72時間以上骨髄などの健常細胞へ暴露することで発症する。すなわちMTXの細胞毒性により骨髄抑制が引き起こされる。MTXは半減期が2時間台と短く、通常であれば骨髄抑制は引き起こされないが、何らかの原因で排泄遅延が起きると骨髄抑制の発症するリスクが高くなる。MTXの排泄障害のきっかけとしては、①風邪、下痢、②発熱、脱水、③経口不良、④低アルブミン、⑤非ステロイド性抗炎症薬の使用、⑥腹水・胸水・浮腫といったサードスペースなどが挙げられる[9]。また骨髄抑制の危険因子として、腎機能障害、70歳以上の高齢、葉酸欠乏、5剤以上の多数薬剤の併用、低アルブミン血症が挙げられている[10]。自験例は70歳以上の高齢で、5剤以上の多数薬剤を併用していた。自験例においては、何らかの原因でMTXの血中濃度が上昇したために口内炎が出現し、口

内炎に伴う疼痛が継続し経口摂取量が低下し、MTX による汎血球減少症が発症したと考えられた。また自験例では MTX は当科初診の四日前に中止されており、それより以前に骨髄抑制に達する閾値まで MTX の血中濃度が上昇していたものと推測されたが、MTX の血中濃度についての測定は行われなかった。その他、血球減少と関連のある葉酸やビタミン B 群の血中濃度についても検討すべきであった。

鑑別診断としてサイトメガロウイルス感染や自己免疫性水疱症が考えられた。かかりつけ内科医や当院耳鼻科医、救急外来で対応した医師に確認したところ口腔内に水疱性病変は認めていなかった。血液内科医と協議し、臨床経過から MTX による汎血球減少症と診断し治療を開始した。サイトメガロウイルスについて初診時に測定した抗体価は 30 倍の高値を認めたが、検査結果が出たときには、臨床症状の改善を認めていた。汎血球減少症により全身の抵抗力が低下し高値を示したと考えられた。自験例では口内炎の生検を行っておらず、サイトメガロウイルス感染による口内炎を併発していた可能性は否定できない。なお、抗ウイルス薬による治療は行っておらず、症状の改善を認めない場合は抗ウイルス薬による治療を追加すべきであったと考えられた。

MTX による汎血球減少症が発現した際の治療法については統一された基準はないが、MTX 投与中に白血球が $2000/\mu\text{L}$ 以下、血小板が $50000/\mu\text{L}$ 以下となる場合は、ただちに MTX を中止し、速やかにロイコボリン®錠 25mg によるレスキュー療法を実施することが推奨されている。また感染に対する予防のために顆粒球コロニー刺激因子や抗菌薬などの適切な選択も必要であるとされる [11]。自験例では初診時に汎血球減少症を認め、ただちにロイコボリン®錠 25mg の投与と感染予防対策を行った。また口内炎に対しては入院時より専門的口腔ケアにより口腔内を清潔に保ち、対症療法を行った。早期に介入することで経口摂取可能になり全身状態の改善にも効果があったと考えられた。

MTX による口内炎は汎血球減少症や骨髄抑制の前駆症状となる可能性があり [12]、適切に対応されなかった場合、汎血球減少症の増悪により致死的になる [13]。特に自験例のような高齢の RA 患者では潜在的に腎機能低下を有している可能性があり、リスクが高いと考えられる。MTX による口内炎は早期に発見することが可能であり、特に口内炎に遭遇する機会の多い歯科医師は、患者の既往歴や内服薬などに十分注意して、早期に RA 主治医と連携することが重要である。

結語

MTX を投与されていた高齢 RA 患者に口内炎を初期症状として汎血球減少症を発症した 1 例を経験したので報告した。

文献

- [1] Alarcón GS, Bartolucci AA. Radiographic assessment of disease progression in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate or minocycline. *J Rheumatol*, 27:530-534, 2000.
- [2] Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, Fraser PA, et al.

Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 312:818-822, 1985.

- [3] Yamanaka H, Sugiyama N, Inoue E, et al. Estimates of the prevalence of and current treatment practices for rheumatoid arthritis in Japan using reimbursement data from health insurance societies and the IORRA cohort (I). *Mod Rheumatol*, 24:33-40, 2014.
- [4] Favalli EG, Biggioggero M, Meroni PL. Methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis in the biologic era: still an "anchor" drug? *Autoimmun Rev*, 13:1102-1108, 2014.
- [5] リウマトレックス適正使用情報 Vol.23 ファイザー製薬 2017.
- [6] 古谷武文, 都外川新, 中島重矢子, 他. 慢性関節リウマチにおける低用量メトトレキサート療法の有害事象自験例 276 例での検討. *リウマチ*, 36:746-752, 1996.
- [7] 二宮洋子, 岩下恵子, 内田詠子, 他. 慢性関節リウマチ患者におけるメトトレキサートの副作用調査と葉酸併用の有用性. *医療薬学*, 30:705-712, 2004.
- [8] 大曾根康夫, 岡野裕, 亀田秀人, 他. 慢性関節リウマチにおけるメトトレキサート療法の副作用特に汎血球減少症と間質性肺炎例の背景因子に関する検討. *リウマチ*, 3:16-23, 1997.
- [9] 久我芳昭. 最新 整形外科医が知っておきたい薬の使い方 関節リウマチ メトトレキサート. *関節外科*, 34:66-77, 2015.
- [10] 浮地賢一郎, 三邊正樹, 井口直彦, 他. 関節リウマチに対するメトトレキサート薬物療法中に重篤な口内炎をきたした 2 例. *日口誌* 28:178-182, 2015.
- [11] 清野紗矢香, 小野重弘, 宝積 博, 他. 関節リウマチに対するメトトレキサート療法中に重度口内炎を発症し汎血球減少症が判明した 1 例. *日口外誌*, 64:497-501.
- [12] 光井聖子, 川上佳夫, 片山 貴, 他. メトトレキサート投与中に口内炎と皮膚びらんを生じ汎血球減少を伴った 1 例. *西日本皮膚科*, 78:391-394.
- [13] 高木雄基, 角 保徳, 大島 綾, 他. 抗リウマチ薬の内服により重度の口内炎をきたした 1 例. *日口外誌*, 55:255-259.
- [14] 西郡博明, 柿沼 忍, 根本 学, 他. メトトレキサート投与中に血液障害をきたした慢性関節リウマチの 2 例. *整形外科*, 52:812-813.
- [15] 早川正勝. メトトレキサート少量パルス療法の副作用. *浜松赤十字病院医学雑誌*, 1:4-9.
- [16] 鈴木知佐子, 山本元久, 高橋裕樹, 他. MTX のリスクマネジメント 血液障害. *リウマチ科*, 44:548-553, 2010.
- [17] 寺井千尋, 山中寿. 関節リウマチの aggressive therapy アンカードラッグとしてのメトトレキサート 使い方と注意点. *Mebio*, 23:22-31, 2006.
- [18] Yasuda M. Methotrexate-induced pancytopenia and death in the Japanese literature. *Mod Rheumatol*, 12:89-91, 2002.