

# 旭川医療センター医学雑誌 目次

## 巻頭言

旭川医療センター医学雑誌 第7巻の発行に当たって 院長 西村 英夫 … 1

## 原著論文

- ・関節リウマチ患者におけるバリシチニブによる患者報告アウトカム改善効果の検討 平野 史倫 … 3
- ・糖尿病に合併する肝疾患の診療～糖尿病診療医へのアンケート調査 横浜 史郎 … 9

## 症例報告

- ・二朮湯による薬剤性肺炎の1例 中村 慧一 …19
- ・Complete surgical resection of mediastinal non-seminomatous germ cell tumor after bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) chemotherapy: A case report 森 千恵 …23
- ・糖尿病を有する結核患者に栄養サポートチームが介入し、必要エネルギー量の設定に難渋した1症例 但馬 久貴 …28
- ・A case of unilateral myoclonus with an Alzheimer's disease pathology. 鈴木 康博 …32

## C P C

- ・EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌に対しオシメルチニブの治療効果が乏しく死亡に至った1例 鈴木 奈々 …37

## 取り組み

- ・パーキンソン病患者への服薬アドヒアランス調査 佐藤 祐佳 …41
- ・COVID-19 感染症患者の対応が、病棟看護師に与える影響について 小池 実佳 …46
- ・Dual-energy CT を用いたヨード造影剤低減撮影の検討 太田 和幸 …57
- ・筋強直性ジストロフィー1型患者における表情認知能力と自閉傾向に関する検討 齊藤 祐介 …61
- ・当院の令和元年度D P C 指標と今後の課題について 佐藤 慎介 …65

- ・投稿規定 …69
- ・編集後記 平野 史倫 …77

## 旭川医療センター医学雑誌 第7巻の発行に当たって

院長 西村 英夫

新しい外来棟や駐車場などの整備も終わり、新生旭川医療センターが出来て、初めての医学雑誌の発行です。6～7年前からの病棟の新築から始まる一連の工事がようやく一区切りがつけました。臨床の体制は出来ましたが、その中での教育や研究の体制は今半ばという所でしょうか。原著論文、症例報告、CPC、院内での取り組みなどの報告は、病院勤務内での忙しい中でのまとめ、文書化は大変な労力を要したものと思います。各位の努力に敬意を表します。

さて、昨年来のコロナ禍は依然収まってはいませんが、これはいろいろなことを社会的にもあぶり出される結果となりました。すなわち、行政の感染症に対する体制の弱さ、民間を含めた医療機関の体制の弱さなどです。さらには、何かと病床を少なくするようにとの行政指導がいつの間にか消えて、感染症対応の変化を求められました。これらの急激な変化に対応しつつ従来の一般医療を行い、かつ院内感染の防御に努めるという普段の倍近い負荷に職員および委託職員は答えてきました。結果的には院内感染は未だ発生しておらず、これは新しい設備もあるかとは思いますが、職員の意識が一体となったものと考えます。

ある意味、非常に大変な一年でした。新外来棟のお披露目が一昨年12月であり、それから、さあ新しい施設で働こうと言うときに、コロナ患者さんの受け入れ要請ですから。その後、現在は患者さんを受け入れつつ、ワクチン接種にかなりの力を注ぐという二つのことを両立させながら、今に至っています。しかしながら、その中でも研究や症例を集めると言うことを怠らずにやってきたことは素晴らしいことです。また、発表の場が医学雑誌という形にて提供されて7年になるというのも私としてはうれしいです。

これからも、当院の医学雑誌が院内、院外の発表の場として皆様に活用していただければ望外の喜びであります。

## 関節リウマチ患者におけるバリシチニブによる 患者報告アウトカム改善効果の検討

### Effect of baricitinib on patient reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis.

平野 史倫<sup>1) 2)</sup> 高添 愛<sup>2)</sup> 斎藤 裕樹<sup>2)</sup>  
Fuminori Hirano<sup>1) 2)</sup> Ai Takasoe<sup>2)</sup> Hiroki Saito<sup>2)</sup>

横浜 吏郎<sup>2)</sup> 西村 英夫<sup>2)</sup>  
Shiro Yokohama<sup>2)</sup> Hideo Nishimura<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> NHO 旭川医療センター 糖尿病リウマチセンター

<sup>1)</sup> Department of Diabetes and Rheumatic Diseases Center, Asahikawa Medical Center, NHO

<sup>2)</sup> NHO 旭川医療センター 消化器内科

<sup>2)</sup> Department of Gastroenterology, Asahikawa Medical Center, NHO

#### 要 旨

関節リウマチ患者における JAK 阻害剤であるバリシチニブの患者報告アウトカムに与える効果を生物学的製剤と比較することによって検討した。対象は、当院消化器内科通院中の関節リウマチ外来患者の中で、バリシチニブ（オルミエント<sup>®</sup>）あるいは生物学的製剤を新規に投与した 20 名ずつを対象とした。患者報告アウトカムの評価は、当院で作成した疼痛、こわばり、倦怠感から構成されたアンケートを外来受診中に実施し回収解析した。その結果、JAK 阻害薬であるバリシチニブは疾患活動性のみならず患者報告アウトカムを有意に改善させた。従って、バリシチニブは従来のリウマチ治療薬では有効性の乏しかった残存症状を主体とした患者報告アウトカムをも改善させることでより一層高い寛解を達成できる可能性が示唆された。

キーワード：関節リウマチ、患者報告アウトカム、バリシチニブ、生物学的製剤

平野 史倫 NHO 旭川医療センター 糖尿病リウマチセンター  
〒 070-8644 北海道旭川市花咲町 7 丁目 4048 番地  
Phone: 0166-51-3161, Fax: 0166-53-9184 E mail: hirano.fuminori.cx@mail.hosp.go.jp

## はじめに

関節リウマチ治療は、2014年日本リウマチ学会診療ガイドラインおよび2019年EULAR T2T リコメンデーションにより、第一段階でメトトレキサート、第二段階で生物学的製剤やJAK阻害薬などを使用することが提唱され、現在関節リウマチ患者の約6割が臨床的寛解と言われている治療目標を達成している<sup>1,2)</sup>。さらに、T2T治療目標に達しない患者を「治療困難関節リウマチ (Difficult to treat RA ; D2T RA)」と命名し、2021年にはD2T RAの定義が公表された。その定義に基づいた患者群からD2T RAになりうる関節外症状および合併症として、間質性肺疾患、繰り返す感染症、骨粗鬆症、胃腸疾患の4病態が抽出されたことにより、関節リウマチ治療はより一層進展し臨床的最終治療目標である関節破壊の進行を阻止できている<sup>3,4)</sup>。

一方、近年、T2T治療目標である臨床的寛解を達成している患者においても、患者の主観的自覚症状を表す患者報告アウトカムは満足した結果が得られず、依然、患者の残存症状が多く残っていることが示されている<sup>5)</sup>。従って、臨床的寛解を目標とするだけでなく患者報告アウトカムを改善しうる薬剤の選択も関節リウマチ治療の重要な要素となっている。

そこで、今回、我々は関節リウマチ患者におけるJAK阻害剤であるバリシチニブの患者報告アウトカムに与える効果を生物学的製剤と比較することによって検討したので報告する。

## 対象と方法

### 1. 調査期間および対象患者

2019年4月～9月(6ヶ月間)の間に当院消化器内科を受診した関節リウマチ外来患者の中で、バリシチニブ(オルミエント<sup>®</sup>)あるいは生物学的製剤を新規投与しアンケート実施の同意を得られた20名ずつを対象とした。

### 2. 方法

バリシチニブあるいは生物学的製剤の新規投与患者20名ずつに対して、それぞれの薬剤投与および投与3ヶ月後の外来受診日に関節リウマチ疾患活動性をDAS28-ESRで評価し、さらに図1に示した当院で作成したアンケート用紙(症状チェックシート)を患者に配布し設問に従って記入後回収した。アンケート用紙は、患者報告アウトカムとして患者残存症状の多い疼痛、こわばり、倦怠感の3項目を中心に作成し<sup>5)</sup>、疼痛と倦怠感は一週間の平均的な程度をNumeric Rating Scale(NRS)で、こわばりは一週間の平均的な時間で評価した。さらに、疼痛、こわばり、倦怠感それぞれ3問ずつ具体的な質問項目を作成し(PRO-Question)、一週間のうち全く該当しないか、あるいは毎日該当するかを5段階で評価してもらい、それぞれの項目を全くない0点、週の1～2日ある1点、週の半分はある2点、週の大半はある3点、ほぼ毎日ある4点として全体0～36点で評価した。

表1 患者背景

	バリシチニブ	生物学的製剤
症例数	n=20	n=20
平均年齢(歳)	65.1±2.6	67.6±3.2
性別	M:F=4:16	M:F=5:15
平均罹病期間(M)	49.7±25.7	62.2±36.2
平均ステージ	1.8±0.2	2.1±0.4
平均クラス	2.5±0.2	2.5±0.2
前治療	ナイーブ12、スイッチ8	ナイーブ9、スイッチ11
MTX併用	14/20	9/20
PSL併用	7/20	8/20

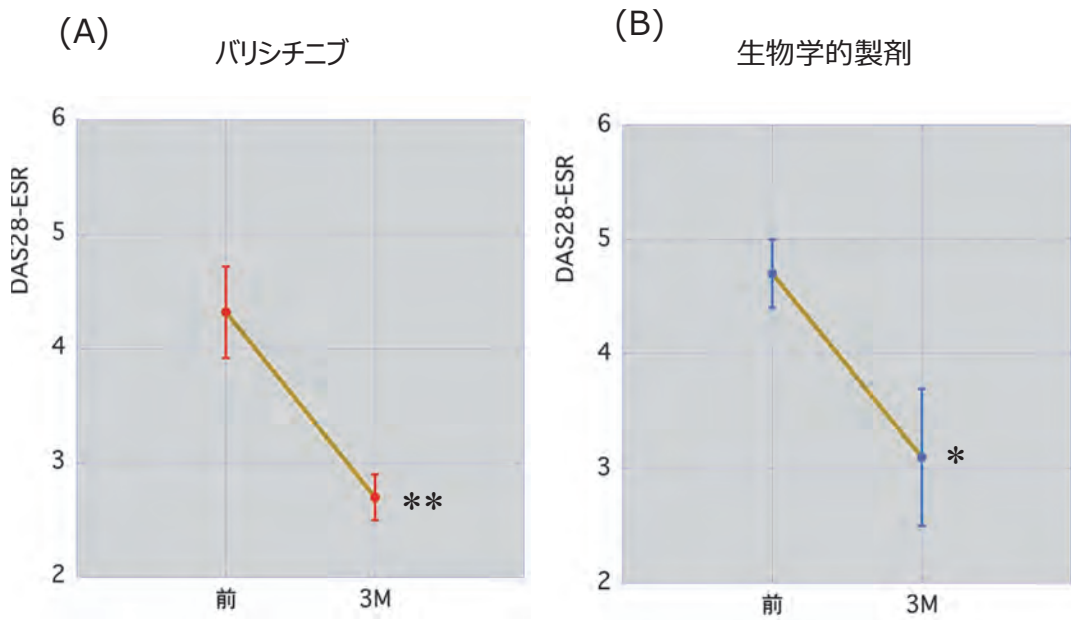
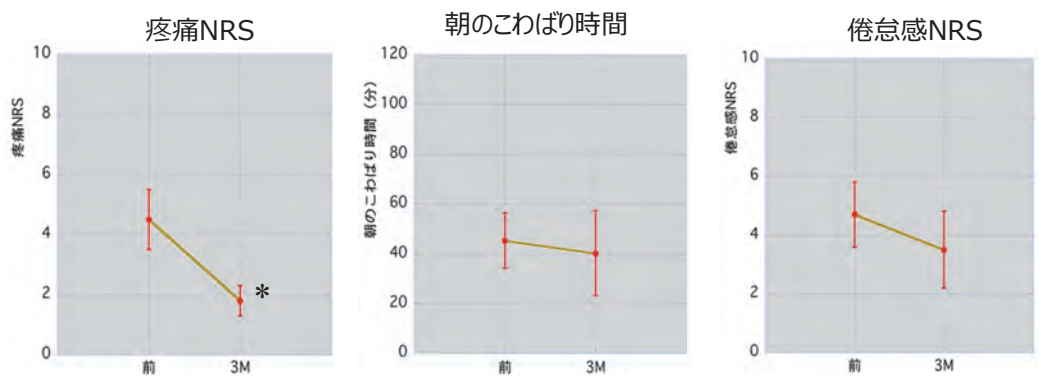


図2 関節リウマチ疾患活動性 DAS28-ESR の推移  
 バリシチニブ (A) および生物学的製剤 (B) の治療前と治療3ヶ月後の推移を示す。  
 両群間ともに有意な減少を認めた (\*;  $p < 0.05$ , \*\*;  $p < 0.01$ )。

(A) バリシチニブ



(B) 生物学的製剤

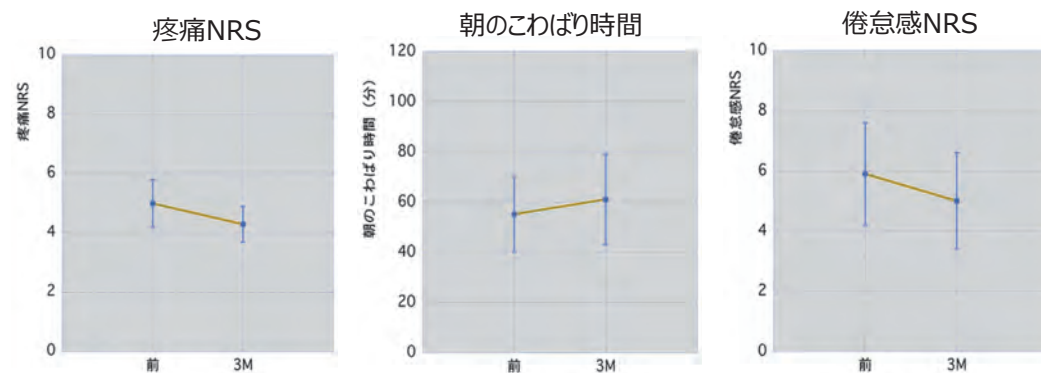


図3 患者報告アウトカムの推移  
 バリシチニブ (A) および生物学的製剤 (B) の治療前と治療3ヶ月後の疼痛NRS (図3左)、朝のこわばり時間 (図3中)、倦怠感NRS (図3右) の推移を示す。バリシチニブ群の疼痛NRSは有意な改善を認めた (\*;  $p < 0.05$ )。

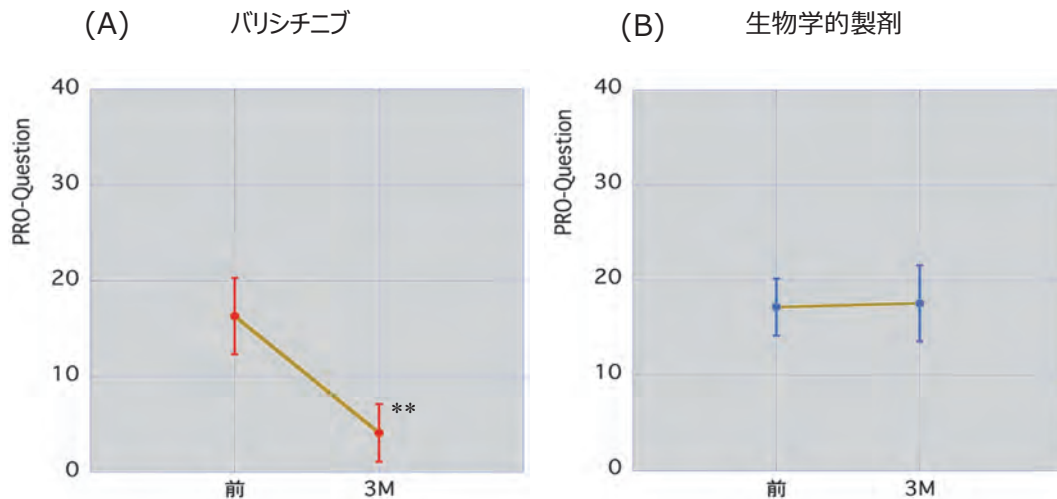


図4 患者報告アウトカムの推移  
バリチニブ (A) および生物学的製剤 (B) の治療前と治療3ヶ月後の質問形式 Pro-Question の推移を示す。バリチニブ群の Pro-Question は有意な改善を認めた (\*\*;  $p < 0.01$ )。

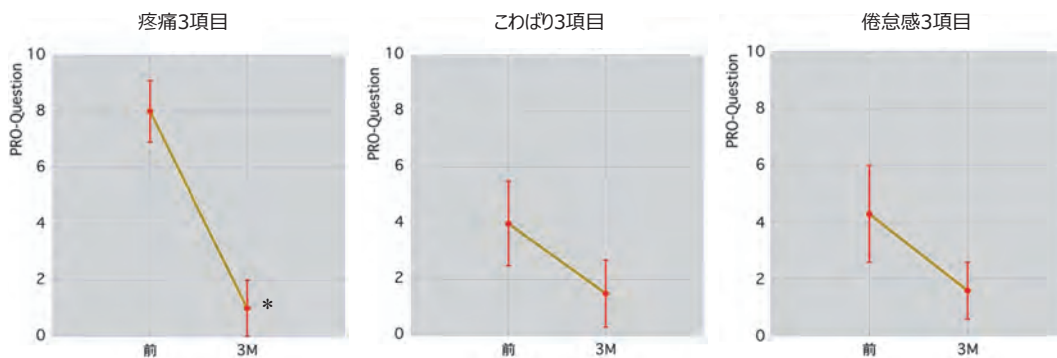


図5 バリチニブの質問形式 Pro-Question 項目別の推移  
3項目いずれも改善傾向を認め、特に疼痛3項目は有意な改善を認めた (\*;  $p < 0.05$ )。

## 結果

バリチニブ投与20例および生物学的製剤投与20例の患者背景を表1に示す。平均年齢は、バリチニブ群で  $65.1 \pm 2.6$  歳、生物学的製剤群で  $67.6 \pm 3.2$  歳と有意差を認めなかった。また、性別については20例中、男性はバリチニブ群で4例、生物学的製剤群で5例と同じ傾向を認めたが、平均罹病期間において有意差はなかったが、バリチニブ群で  $49.7 \pm 25.7$  ヶ月、生物学的製剤群で  $62.2 \pm 36.2$  ヶ月と、生物学的製剤群で長い傾向を認めた。平均ステージやクラスには両群間で有意差を認めなかった。前治療において、生物学的製剤や JAK 阻害剤の使用経験のないタイプが、バリチニブ群で12例、生物学的製剤群で9例とややバリチニブ群で多い傾向を認めた。また、ほかの薬剤との併用については、バリチニブ群でメトトレキサート (MTX) 併用率が高い傾向を認めたが、

プレドニゾロン (PSL) 併用率はほぼ同等だった。

このような患者背景の2群において、それぞれの薬剤を3ヶ月間使用して前後で検討した関節リウマチ疾患活動性の指標である DAS28-ESR は、バリチニブ群と生物学的製剤群でともに有意に改善した (図2: バリチニブ群;  $4.3 \rightarrow 2.7$ 、生物学的製剤群;  $4.7 \rightarrow 3.1$ )。次に、患者報告アウトカムに与える効果を検討するために当院で作成したアンケートの解析結果を図3に示す。疼痛 NRS は、バリチニブ群において4.5から1.8と有意に改善していたが (図3A左)、生物学的製剤群において5.0から4.3と有意な改善を認めなかった (図3B左)。また、朝のこわばり時間と倦怠感 NRS においては、バリチニブ群および生物学的製剤群においていずれも有意な改善を認めなかったが、倦怠感 NRS については両群ともに改善傾向を認めた。さらに、9つの質問形式からなるアンケート結果の解析を図4に示す。バリチニブ群は前値16.3から3ヶ月後4.1と有意な改善効果を認めたが、生物学

的製剤群は前値 17.2 から 3 ヶ月後 17.6 と改善効果がないことが示された。バリシチニブ群におけるアンケートの改善効果の要因を検討するために、疼痛、こわばり、倦怠感それぞれ 3 項目ごとの解析結果を図 5 に示す。その結果、こわばりと倦怠感は改善傾向を認めるが有意な差なかったのに対して、疼痛は前値 8.0 から 3 ヶ月後 1.0 と有意に改善していた (図 5 左)。

## 考 察

患者報告アウトカムは、2009 年、米国食品医薬品局 (FDA) が製薬企業向けに臨床試験の評価方法として組み入れたことを契機に日本国内でも幅広く導入されるようになった比較的新しい評価方法で、「臨床医などによる患者の回答の修正または解釈を介さない、患者の健康状態に関する患者から直接得られた報告に基づく測定」と定義されている<sup>6)</sup>。すなわち、従来、関節リウマチ治療によって疾患活動性がコントロールされ関節破壊が進行しないことが治療目標とされてきたが、疾患活動性のコントロールが必ずしも患者報告アウトカムの改善と一致しないことが知られるようになり<sup>5)</sup>、患者治療満足度を上げるために患者報告アウトカムを改善させる薬物治療の開発が求められていた<sup>7)</sup>。

今回、我々は、関節リウマチ患者における患者報告アウトカムは、生物学的製剤ではなく JAK 阻害剤であるバリシチニブで有意に改善されることを明らかにした。メトトレキサート治療を継続中で疾患活動性が中等度から高度である関節リウマチ患者を対象としてアダリムマブと比較した第Ⅲ相国際共同臨床試験において、バリシチニブは関節痛、朝のこわばりの重症度及び疲労感などの患者報告アウトカムをプラセボのみならずアダリムマブに対しても有意に改善させることが証明されている<sup>8)</sup>。さらに、今回の検討から患者報告アウトカムの中でも特に疼痛を有意に改善させることが明らかとなり、バリシチニブによる患者報告アウトカム改善は、疼痛を改善させることによる作用である可能性が示唆された。バリシチニブによる疼痛抑制作用に関する理論的根拠については未だに証明されていないが、バリシチニブは JAK 阻害剤のなかで JAK1, JAK2 を比較的選択的に抑制することで作用を発揮する JAK1+2 阻害薬であると報告されていることから<sup>9)</sup>、JAK2 を介した疼痛抑制作用がそのメカニズムであると考えられている。すなわち、JAK2 阻害を

介して神経障害性疼痛や変形性関節症疼痛を抑制することが報告されていることからその可能性は高いと考える<sup>10)</sup>。

一方、患者背景において、バリシチニブ群と生物学的製剤群で平均罹病期間と前治療の有無および MTX の併用率に若干の相違があり今後はさらに症例数を増加して検討する必要があると思われるが、開始時の DAS28-ESR はバリシチニブ群で 4.3、生物学的製剤群で 4.7 といずれも中疾患活動性に該当していたことから、両群間の患者背景の相違が疾患活動性や患者報告アウトカムに与える影響は限定的と考える。また、疾患活動性は両群ともに有意に改善しているが、患者報告アウトカムはバリシチニブ群で有意に改善している項目が多いのに対して、生物学的製剤群ではいずれの検討項目でも有意な改善を認めていなかったことから、生物学的製剤は患者報告アウトカムの改善効果は少ないことが推測された。

## 結 論

臨床的寛解での残存症状を主体に当院で作成した症状チェックシートを用いて、関節リウマチ患者の薬物治療による患者報告アウトカムを検討した。その結果、JAK 阻害薬であるバリシチニブは疾患活動性のみならず患者報告アウトカムを有意に改善させた。従って、バリシチニブは従来のリウマチ治療薬では有効性の乏しかった残存症状を主体とした患者報告アウトカムをも改善させることでより一層高い寛解を達成できる可能性が示唆された。

## 引用文献

- 1) 日本リウマチ学会編集：関節リウマチ診療ガイドライン 2014 東京：メディカルレビュー社 2014 年
- 2) Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:685-699.
- 3) Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PM et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:31-35.
- 4) Roodenrijs NMT, van der Goes MC, Welsing PMJ et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: contributing factors and burden of disease. *Rheumatology (Oxford)* . 2020;keaa860. doi: 10.1093/rheumatology/keaa860.





## 糖尿病に合併する肝疾患の診療 ～ 糖尿病診療医へのアンケート調査

### Medical care of underlying liver disease in diabetic patients ～ questionnaire survey to diabetologists

横浜 吏郎<sup>1)</sup>      高添 愛<sup>2)</sup>      斉藤 裕樹<sup>2)</sup>  
Shiro Yokohama<sup>1)</sup>      Ai Takasoe<sup>2)</sup>      Hiroki Saito<sup>2)</sup>  
松本 学也<sup>3)</sup>      平野 史倫<sup>2)</sup>      西村 英夫<sup>2)</sup>  
Kakuya Matsumoto<sup>3)</sup>      Fuminori Hirano<sup>2)</sup>      Hideo Nishimura<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> NHO 旭川医療センター 臨床研究部

<sup>1)</sup> Department of Clinical Research, Asahikawa Medical Center, NHO

<sup>2)</sup> 同 消化器内科

<sup>2)</sup> Department of Gastroenterology, Asahikawa Medical Center, NHO

<sup>3)</sup> 同 総合内科

<sup>3)</sup> Department of General Internal Medicine, Asahikawa Medical Center, NHO

#### 要 旨

〔目的〕糖尿病に合併するハイリスクな肝疾患を抽出して監視するため、糖尿病診療医と肝臓専門医の連携を模索する。〔方法〕糖尿病診療と合併する肝疾患に関するアンケートを作成し、当院の連携医療機関へ回答を依頼した。〔結果〕78施設（32%）の糖尿病診療医より回答を得た。多くの医師が、糖尿病患者の肝疾患合併率を3割以下と認識し、軽度の肝機能障害を経過観察としていた。8割以上の医師はFIB-4 indexによる肝線維化進行例のスクリーニングを肯定したが、多くは算出に用いる補助ツールを要望した。約7割の医師が血小板数によるスクリーニングを肯定し、切りが良く覚えやすい値よりも最適なカットオフ値を推奨する意見が多かった。過半数の医師は肝線維化進行例のサーベイランスを勤務する医療機関で継続することに同意した。〔結論〕実効性のある病診連携を構築するには、糖尿病診療医への十分な情報提供と、多忙な診療に配慮した負担軽減策を要する。

キーワード：糖尿病、肝細胞癌、NAFLD、FIB-4 index、血小板数

横浜 吏郎      NHO 旭川医療センター 臨床研究部  
〒070-8644 北海道旭川市花咲町7丁目4048番地  
Phone: 0166-51-3161, Fax: 0166-53-9184      E mail: yokohama.shiro.qm@mail.hosp.go.jp

## はじめに

近年、肝炎ウイルスの制御と排除、感染予防が可能になり、本邦におけるウイルス性肝炎からの発癌は減少している<sup>1)</sup>。相対的に、近年増加している非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD) やアルコール性肝疾患 (alcoholic liver disease: ALD) を背景とした原発性肝癌の比率が高まり<sup>2)</sup>、患者の高齢化や高度進行癌の増加が懸念されている<sup>3)</sup>。当院でも2010年から肝炎ウイルス非感染例の割合が急増し、2014年以降は新規肝細胞癌の半数以上を占める<sup>4)</sup>。このうち、定期的な画像検査で発癌を監視されていた非ウイルス性肝癌は4割に過ぎず、過半数が臨床病期 III 以上の進行癌として発見された。肝癌診療を取り巻く状況が急速に変化するなか、非ウイルス性肝疾患に対する発癌サーベイランスの確立が重要な課題となっている。

世界で4億6300万人が罹患する糖尿病の発症には、エネルギー過剰摂取、運動不足、飲酒といった生活習慣が深く関与し、約7割の症例が脂肪性肝疾患を合併する<sup>5-7)</sup>。当院の調査でも、糖尿病患者にはNAFLDを始めとする多彩な肝疾患が併存し、約5%の症例では肝線維化が進行していた<sup>8)</sup>。更に、糖尿病が肝発癌のリスク因子になること<sup>9)</sup>、日本人糖尿病患者の10%は肝疾患 (肝癌6.7%、肝硬変3.3%) で死亡することが報告され<sup>10)</sup>、肝癌サーベイランスの対象として注目されている。しかし、糖尿病患者全体の年間発癌率は約0.1%に過ぎず<sup>11)</sup>、効率的なサーベイランスのためにはリスクの高い症例を予め抽出する必要がある。これまで報告されたリスク因子の中でも<sup>12,13)</sup>、肝線維化はその進行度が発癌率と相関し、肝炎ウイルス感染に匹敵する要因とされる<sup>14)</sup>。また、糖尿病に合併する肝線維化進行例を、FIB-4 index [= (AST × 年齢) ÷ (血小板数 × √ALT)] や血小板数を用いてスクリーニングする手法が提案され<sup>15-17)</sup>、我々の検討でも有用性が確認された<sup>18)</sup>。

その一方、糖尿病患者の多くは専門外来や一般内科で診療されており、潜在する肝線維化進行例を抽出してサーベイランスを継続するには糖尿病診療医の協力が欠かせない。今回我々は、糖尿病診療と合併する肝疾患に関するアンケート調査を行った。糖尿病診療医の回答から肝疾患の認識と対応を評価し、スクリーニングとサーベイランスへの意見を募って課題をまとめた。

## 方 法

筆者が作成した糖尿病診療と合併する肝疾患に関するアンケートを図1に示す。質問10から17で提案したFIB-4 index と血小板数によるハイリスクな肝疾患のスクリーニング法は、当院の2型糖尿病患者を対象に行った臨床研究の知見に基づく<sup>8,18)</sup>。

糖尿病の診療実績がある当院の連携医療機関246施設へ、2019年3月にアンケート用紙を郵送した。その回答から、糖尿病診療医の背景、糖尿病診療の状況、合併する肝疾患の認識と対応を調査し、ハイリスクな肝疾患のスクリーニングと発癌サーベイランスへの意見をまとめた。

## 結 果

アンケート調査の依頼に対し、78施設 (32%) に勤務する各1名の糖尿病診療医から回答を得た。

### 1) 糖尿病診療医の背景、糖尿病診療の状況

アンケートに回答した糖尿病診療医の多くは診療所／クリニックに勤務する経験豊富なベテランで (図2A)、一般内科を標榜する医師が約3分の1を占めた (図2B)。消化器内科医も比較的多く含まれ、糖尿病を専門とする医師は1割強に留まった。彼らの多くは日本糖尿病学会に所属しておらず、過半数が1日平均20名未満の糖尿病患者を診察していた。

### 2) 糖尿病に合併する肝疾患の認識と対応

回答者の多くが、糖尿病患者の肝疾患合併率を3割以下と認識していた (図3A)。また、多くの医師は合併頻度の最も高い肝疾患としてNAFLDを挙げたが、ALDやウイルス性肝炎を選択した回答も散見された。肝疾患を認識する検査項目として、ほとんどの医師がAST、ALT値を挙げ、認知する閾値を50 IU/Lとする回答が最も多かった (図3B)。肝疾患が判明した際の初期対応として、回答者の6割以上が画像検査と肝炎ウイルスマーカーの測定を選択し、その一方、過半数の医師は軽度の肝機能障害を経過観察としていた。

### 3) 肝線維化進行例のスクリーニング

FIB-4 index に関する十分な知識を持つ回答者は半数に満たなかった。その一方、アンケートの解説を通読した医師の8割以上がFIB-4 index によるスクリーニングを肯定した。自ら算出する医師は少数に留まり、多くは自動計算と値に応じた方針を示す補助ツールを

質問1から9では糖尿病および合併した肝疾患の診療についてお尋ねします。

質問1 先生が勤務している医療機関を選択して下さい。

- A. 大学病院 B. 公的医療機関 C. 一般病院 D. 診療所・クリニック E. その他

質問2 先生の専門分野を選択して下さい。

- A. 糖尿病・内分泌 B. 循環器 C. 呼吸器 D. 消化器 E. 腎 F. 血液  
G. 神経 H. 内科全般 I. その他 ( )

質問3 先生は日本糖尿病学会に所属していますか？

- A. 日本糖尿病学会の認定専門医である B. 日本糖尿病学会員である C. 所属していない

質問4 先生が臨床医として勤務している期間を教えてください。

- A. 5年未満 B. 5年以上10年未満 C. 10年以上20年未満 D. 20年以上30年未満  
E. 30年以上

質問5 先生は1日の外来で平均何名の糖尿病患者を診療していますか？

- A. 5名未満 B. 5名以上10名未満 C. 10名以上20名未満 D. 20名以上30名未満  
E. 30名以上40名未満 F. 40名以上50名未満 G. 50名以上

質問6 診療している糖尿病患者のうち、肝疾患を合併している症例の割合を教えてください。

- A. 10%未満 B. 10%以上30%未満 C. 30%以上50%未満 D. 50%以上 E. 不明

質問7 糖尿病に合併した肝疾患のうち、最も多い病名を教えてください。

- A. 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) B. アルコール性肝障害 C. ウイルス性肝障害  
D. 診断未確定・不明 E. その他 ( )

質問8 先生が糖尿病の診療中に肝疾患を認識する検査結果を教えてください。(複数回答可)

- A. AST・ALTが正常上限超 B. AST・ALTが30以上 C. AST・ALTが50以上  
D. AST・ALTが100以上 E.  $\gamma$ -GTP・ALPが正常上限超 F. Bilが正常上限超  
G. 腹部超音波検査で脂肪肝を指摘 H. その他 ( )

質問9 糖尿病患者に合併した肝疾患への初期対応を教えてください。(複数回答可)

- A. 軽度の肝機能障害であれば経過観察 B. 肝炎ウイルスマーカーを測定  
C. 腹部超音波検査、CTあるいはMRIを施行 D. 専門医へ紹介 E. 肝庇護薬を処方  
F. 特に対応しない G. その他 ( )

質問10から17では **FIB-4 index** あるいは **血小板数** を用いた  
肝臓高リスク症例のスクリーニングについてお尋ねします。

質問10 先生は肝線維化のスコアリングシステムである **FIB-4 index** をご存知ですか？

- A. 肝線維化の評価に使用したことがある B. 知っているが使用したことは無い  
C. 聞いたことはあるがよく知らない D. 知らない E. その他 ( )

質問11 **FIB-4 index** =  $(AST \times 年齢) \div (血小板数 \times \sqrt{ALT})$  は、低値 (~1.30)、中間値 (1.31~2.66)、高値 (2.67~) に分類されます。当院の糖尿病症例では **高値例** を選択した際に、最も効率良く肝線維化進展症例を抽出できました (感度 67%、特異度 87%)。

**高値例** は糖尿病症例の約 **10%** に相当します。

**FIB-4 index** を用いたスクリーニングに対する先生の考えを教えてください。

- A. 自ら計算して肝線維化のスクリーニングに使用したい (使用している)  
B. Web 上で使用できる計算機やアプリがあれば使用したい  
C. 電子カルテあるいは検査機関が計算し、値が表示されるなら使用したい  
D. 値の解釈 (低値、中間値、高値)、専門医への紹介推奨まで表示されるなら使用したい  
E. **FIB-4 index** は使用できない → **質問12へ** F. わからない G. その他 ( )

質問12 **質問11でEを選択された先生に伺います。**

**FIB-4 index** をスクリーニングに使用できないのは何故ですか？ (**複数回答可**)

- A. 診療業務が多忙 B. 未測定項目があるため計算できない C. 計算が煩雑  
D. 値の確認と解釈が煩雑 E. 専門医への紹介が煩雑  
F. サーベイランスの対象となる症例が多すぎる G. その他 ( )

質問13 先生は **血小板数** が肝線維化の進行により低下することをご存知ですか？

- A. 肝線維化の進行により低下するが、NAFLD では比較的高値となることを知っている。  
B. 肝線維化の進行により低下することを知っているが、肝疾患による特徴は知らない。  
C. 聞いたことはあるがよく知らない D. 知らない E. その他 ( )

質問14 当院の糖尿病症例では、**血小板数 17.3 万** / $\mu\text{L}$  をカットオフ値とした場合に、最も効率良く肝線維化進展症例を抽出できました (感度 81%、特異度 79%)。

この場合、糖尿病症例の約 **20%** が肝臓サーベイランスの対象となります。

**血小板数** を用いたスクリーニングに対する先生の考えを教えてください。

- A. 17.3 万 / $\mu\text{L}$  は覚え難いので、対象が (約 35%に) 増えても基準値を **20 万** / $\mu\text{L}$  にすべきだ  
B. **17 万**、**17.3 万**、**17.5 万** / $\mu\text{L}$  のいずれかを基準値にすべきだ  
C. 17.3 万 / $\mu\text{L}$  は覚え難いので、感度が (約 60%に) 低下しても基準値を **15 万** / $\mu\text{L}$  にすべきだ  
D. 血小板数はスクリーニングに使用できない → **質問15へ**  
E. わからない F. その他 ( )

質問15 質問14でDを選択された先生に伺います。

血小板数をスクリーニングに使用できないのは何故ですか？（複数回答可）

- A. 診療業務が多忙
- B. 血小板数を測定していない
- C. 値の確認と解釈が煩雑
- C. 専門医への紹介が煩雑
- D. サーベイランスの対象となる症例が多すぎる
- E. FIB-4 indexを使用すべきだ
- F. その他（ ）

質問16 血小板数をスクリーニングに使用し、カットオフ値を17～20万/μLに設定すると、糖尿病患者の20～35%がサーベイランスの対象となるため、更なる症例の抽出が必要になりそうです。我々は血小板20万/μL未満を対象とした、新たな肝線維化マーカーであるM2BPGi（Mac-2結合蛋白糖鎖修飾異性体）[1.00未満が正常]の測定を検討しています。保険点数は200点で保険適応は慢性肝炎あるいは肝硬変です。

先生の勤務する医療機関でM2BPGiを測定することは可能ですか？

- A. 「慢性肝炎」の病名を付けて測定することは可能である。
- B. 「慢性肝炎疑い」の病名を付けて査定されなければ測定することは可能である。
- C. 測定することはできない → 質問17へ
- D. わからない
- E. その他（ ）

質問17 質問16でCを選択された先生に伺います。

M2BPGiを測定できないのは何故ですか？（複数回答可）

- A. 糖尿病、肝機能障害、NAFLDでは保険適応が無い
- B. 高額で患者の負担が大きい
- C. 診療業務が多忙
- D. 値の確認と解釈が煩雑
- E. 外注検査のオーダーが煩雑
- F. 専門医への紹介が煩雑
- G. 測定の対象となる症例が多すぎる
- H. 専門医が測定すべきだ
- I. その他（ ）

質問18と19では肝癌のサーベイランスについてお尋ねします。

質問18 スクリーニングで肝癌サーベイランスの適応と判断した症例は、専門医が精査した後に腹部超音波検査を年1回行っていく予定です。先生の勤務している医療機関へ腹部超音波検査によるサーベイランスを依頼することはできますか？

- A. 可能である
- B. できない → 質問19へ
- C. その他（ ）

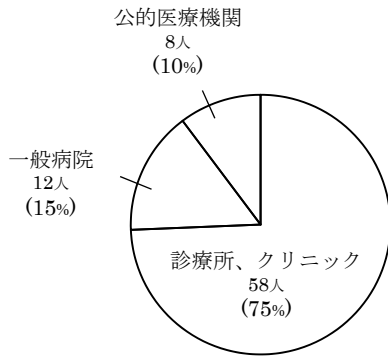
質問19 質問18でBを選択された先生に伺います。

腹部超音波検査によるサーベイランスができないのは何故ですか？（複数回答可）

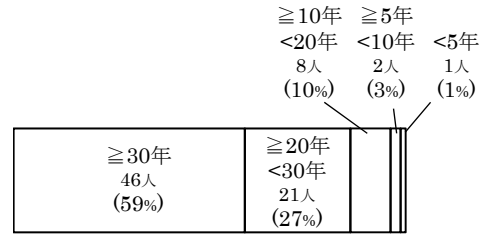
- A. 腹部超音波検査を行っていない
- B. 診療業務が多忙
- C. 検査予約が煩雑
- D. 検査結果の解釈が困難
- E. 専門医への紹介が煩雑
- F. 対象となる症例が多すぎる
- G. サーベイランスは専門医が行うべきだ
- H. その他（ ）

A.

[勤務している医療機関]

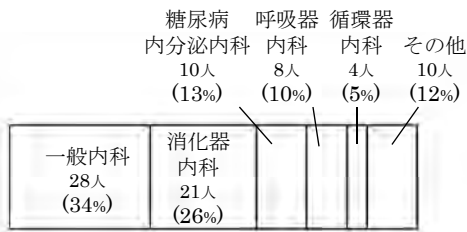


[臨床医としての勤務期間]

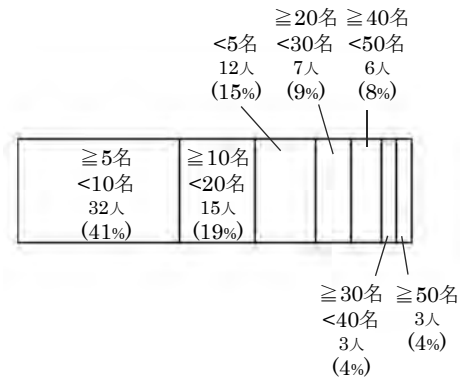


B.

[医師の専門分野]  
(複数回答可)



[1日に診療する糖尿病患者数]



[日本糖尿病学会への所属]

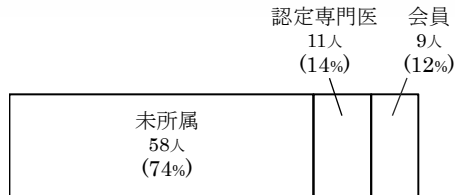


図2 アンケートに回答した糖尿病診療医の背景と診療の状況。A：糖尿病診療医が勤務する医療機関と勤務年数。B：糖尿病診療医の専門分野、日本糖尿病学会への所属と1日に診療する糖尿病患者数。

要望した (図4)。

回答者の多くは肝線維化の進行と血小板減少の相関を理解しており、約7割の医師が血小板数によるスクリーニングを肯定した。その際、15万/μLあるいは20万/μLといった切りの良い値よりも、最適なカットオフ値 [best cut-off] を推奨する意見が多かった (図5)。血小板数と Mac-2 binding protein glycosylation isomer (M2BPGi) による段階的抽出を採用する場合、回答者の8割が M2BPGi の測定に同意する一方、そのほとんどは保険審査で査定されないことを条件とした (図6)。

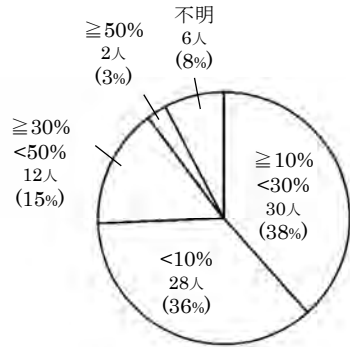
#### 4) 発癌サーベイランス

過半数の回答者が勤務する医療機関で発癌サーベイランス (年1回の腹部超音波検査) を継続することに同意した (図7)。その一方、専門医によるサーベイランスを求める意見もあった。その理由として、業務負担の増大と検査不能が多くを占めた。

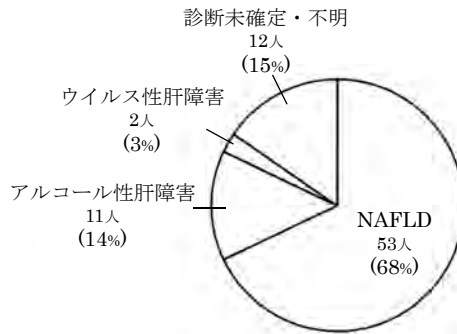
#### 考 察

生命予後や生活の質に影響する肝疾患の早期発見と治療は、糖尿病患者にとって有益であり、医療の質を

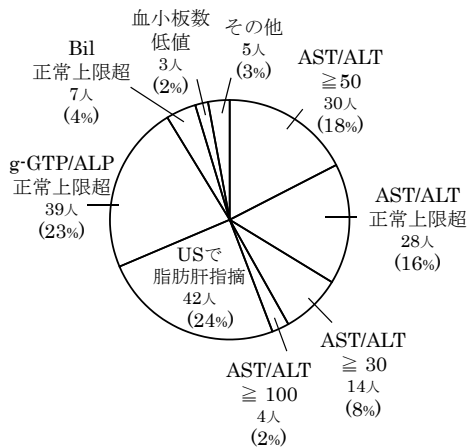
A. 診察している糖尿病患者のうち、肝疾患を合併する症例の割合は？



Q. 糖尿病に合併する肝疾患の中で、最も多い病名は？



B. Q. 糖尿病患者を診察中に、肝疾患を認識する検査結果は？ (複数回答可)



合併する肝疾患への初期対応 (複数回答可)

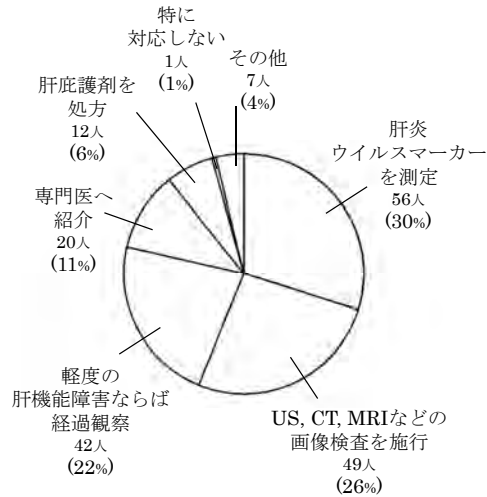
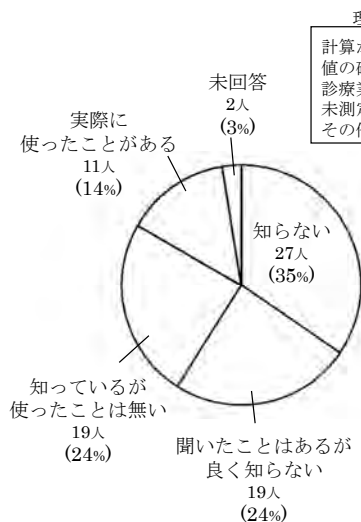


図3 肝疾患に対する糖尿病診療医の認識。A：糖尿病患者が肝疾患を合併する割合と最も多く遭遇する肝疾患。B：肝疾患を認識する検査結果と初期対応。

FIB-4 indexの意義



FIB-4 indexによる肝線維化進行例のスクリーニング

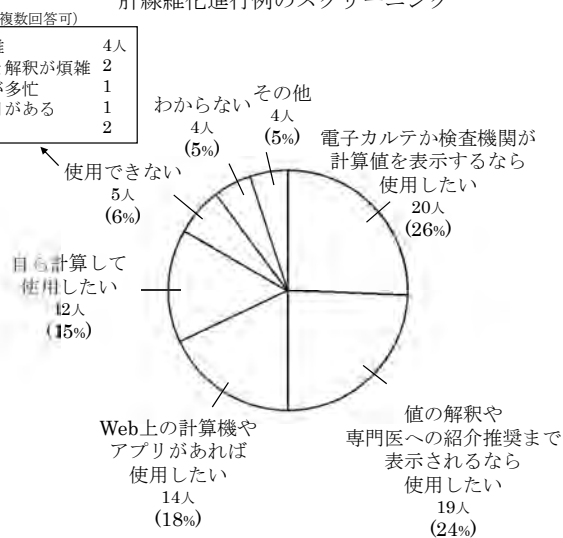


図4 糖尿病患者のFIB-4 indexに関する知識と、FIB-4 indexを用いた肝線維化進行例のスクリーニングに対する意見。

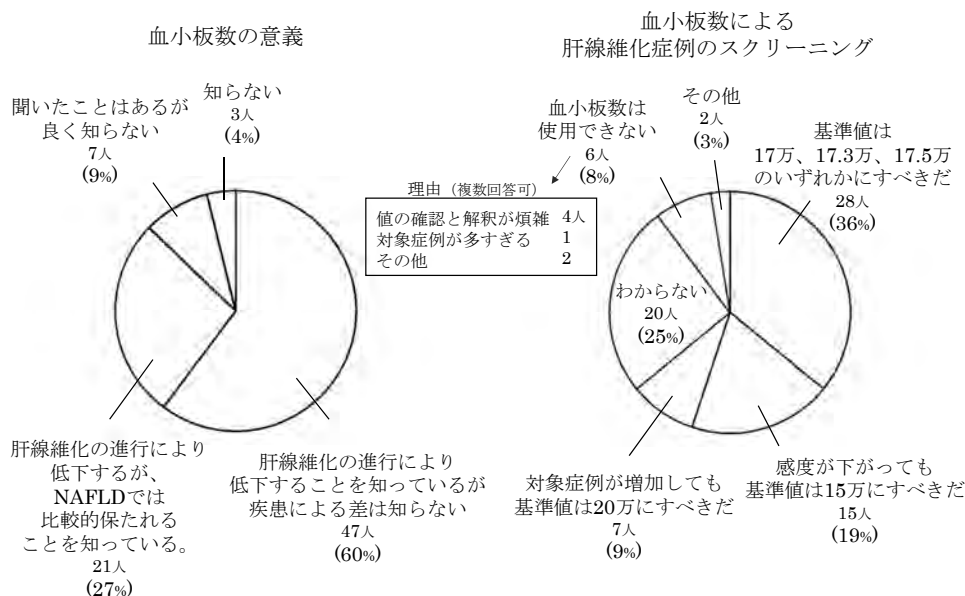


図5 糖尿病診療医の血小板数に関する知識と、血小板数を用いた肝線維化進行例のスクリーニングに対する意見。

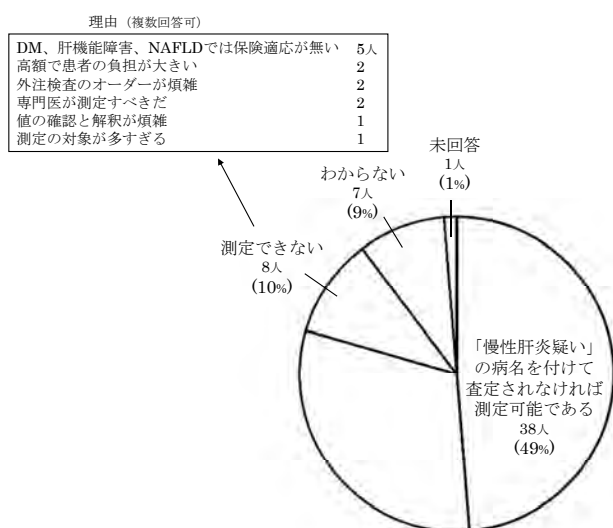


図6 糖尿病診療医の勤務する医療機関におけるMac-2 binding protein glycosylation isomer (M2BPGi) の測定

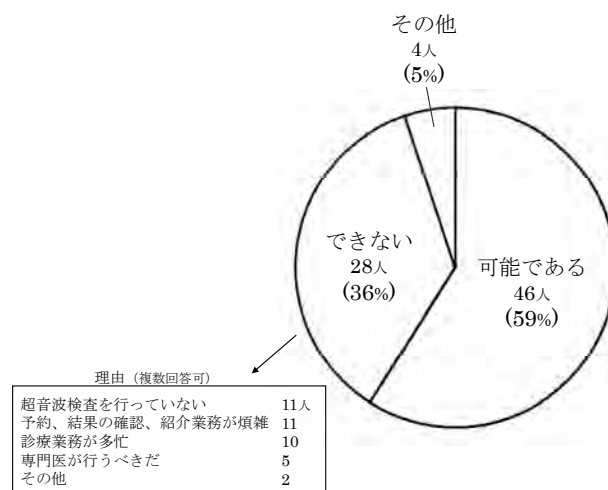


図7 糖尿病診療医による肝臓スクリーニング (年1回の腹部超音波検査) の可否。

向上させる。その反面、ハイリスクな肝疾患のスクリーニングと発癌サーベイランスは、多忙な糖尿病診療医に新たな負担を強いる。今回行ったアンケート調査では、複数の糖尿病診療医から協力に前向きな意見が寄せられた。消化器疾患の専門知識を持つ医師が比較的多く含まれるとは言え、筆者にとって嬉しい驚きであった。相互の信頼と円滑な連携を構築するため、肝臓専門医は協力を要請するだけでなく、糖尿病診療医を継続的に支援すべきである。

肝疾患の認識と対応に関する質問への回答から判断

すると、糖尿病診療医は肝疾患、特にNAFLDの合併率を過小に評価している<sup>5-7)</sup>。その要因として、診療の主目的が糖尿病であること、画像検査の機会が少ないこと、NAFLDを肝疾患と認識していないこと、多忙な業務などが考えられる。確かに糖尿病の患者数を考えれば、ALT 30 IU/Lを超える症例全てを精査し、適切な方針を定めることは難しい。しかし、糖尿病診療医が肝疾患の合併率、遭遇する機会の多い疾患と進行のサインを知ることは、ハイリスクな症例を抽出して監視する動機となる。肝臓専門医は積極的に肝疾患



の情報を提供すべきである。

我々は発癌サーベイランスの対象として肝線維化進行例を選択し、FIB-4 index あるいは血小板数によるスクリーニングを提案した。FIB-4 index は一般的な検査項目から成る計算式で、利便性と正診率から使用を推奨する報告もある<sup>15)</sup>。ただ、糖尿病診療医にとって馴染みが薄く、彼らが計算や判定を煩雑に感じて汎用が困難になることを筆者は危惧している。外来診療中に医師が糖尿病患者全員の FIB-4 index を計算することは難しく、少なくとも値を自動的に算出する必要がある。検査結果に FIB-4 index を表示する電子カルテや Web 上の計算機は既に使用されているが、値に応じた警告や方針を表示する機能を付加すべきである。

今回の調査では、肝線維化の進行と血小板減少が相関することを、多くの糖尿病診療医は理解していた。また、院内では全血球計算だけが可能なクリニックでも、主治医は採血した当日に血小板数を確認し、患者へ結果を説明することができる。もし血小板数単独で肝線維化進行例の抽出が可能であれば、このスクリーニング法は簡便で有用なものとなる。実際、当院の糖尿病患者に併存する全ての肝疾患を対象として、肝線維化進行を従属変数とした受信者動作特性 (receiver operating characteristic: ROC) 曲線を作成したところ、血小板数で検定した際の曲線下面積 (area under the curve: AUC) は 0.883 と高値を示し、FIB-4 index の AUC に近似した<sup>18)</sup>。回答者からは、15 万や 20 万 / $\mu\text{L}$  といった切りが良く覚えやすい値よりも best cut-off を推奨する意見が多く寄せられている。血小板数のカットオフ値を 17 万乃至は 17.5 万 / $\mu\text{L}$  に設定すると、検出力は best cut-off を用いた FIB-4 index に匹敵する。ただ、この知見は単施設の消化器内科・糖尿病センターに通院する患者コホートに基づく。血小板数を用いたハイリスクな NAFLD の抽出には否定的な意見もあり<sup>16)</sup>、このような乖離は対象とする肝疾患の種類やコホートの相違によって生じるのかもしれない。本邦で血小板数によるスクリーニングを採用するためには、大規模な多施設共同研究で有用性を検証し、改めて最適なカットオフ値を定める必要がある。

糖尿病に多く合併する NAFLD では、病期が進行しても血小板数は比較的保たれる。このため、糖尿病患者を対象とした肝線維化進行例のスクリーニングでは、感度を上げるために血小板数のカットオフ値を高く設

定し、抽出された多数の患者を異なる検査で更に絞り込む方法も提案されている<sup>16)</sup>。今回のアンケートでは段階的スクリーニングをできるだけ簡易にするため、新たな肝線維化・発癌マーカーとして有用性が報告されている血中 M2BPGi を 2 度目の抽出に採用した<sup>19)</sup>。多くの糖尿病診療医から勤務する医療機関で測定可能との回答を得たが、そのほとんどは保険審査で査定されないことを条件としていた。現在、M2BPGi 測定の適応は慢性肝炎あるいは肝硬変に限られている。今後、本邦でこのスクリーニング法の妥当性が検証されても、汎用するには保険適応の問題を解決する必要がある。

ハイリスク症例のサーベイランスには、原則として年 1 回の腹部超音波検査を想定している。肝臓専門医は糖尿病に合併する肝疾患を精査した上で診療方針を定めるが、サーベイランスの適応となる患者が増加すれば業務負担も大きくなる。このため、糖尿病診療医に協力の可否を尋ねたところ、過半数が勤務する医療機関で腹部超音波検査を行うことに同意した。その一方で肝臓専門医によるサーベイランスを求める意見もあり、協力が得られる医療機関と発癌リスクの程度に応じて症例を分担することが現実的な方法であろう。この場合、糖尿病診療医が肝臓専門医に意見を求める際の煩雑さを軽減するため、双方が利用できる簡易な紹介システムが必要になる。

## 結 論

糖尿病診療医へのアンケート調査では、糖尿病に合併するハイリスクな肝疾患のスクリーニングとサーベイランスへ前向きな意見が寄せられた。彼らの協力を得て実効性のあるシステムを構築するには、肝臓専門医から糖尿病診療医へ継続的に肝疾患の情報を提供し、十分な負担軽減策を講じる必要がある。

本論文に関連する著者の利益相反：なし

## 引用文献

- 1) 工藤正俊、泉 並木、久保正二、他：第 21 回 全国原発性肝癌追跡調査報告 (2010-2011) 日本肝癌研究会追跡調査委員会 肝臓 2020;61:645-691
- 2) Tateishi R, Okanoue T, Fujiwara N, et al. Clinical characteristics, treatment, and prognosis of non-B, non-C hepatocellular carcinoma: a large retrospective multicenter cohort study. J Gastroenterol 2015;50:350-360

- 3) Tavakoli H, Robinson A, Liu B, et al. Cirrhosis patients with nonalcoholic steatohepatitis are significantly less likely to receive surveillance for hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 2017;62:2174-2181
- 4) 横浜吏郎, 西村秀夫: 肝炎ウイルス非感染例からの肝発癌 当院における最近の動向 *肝臓* 2018;59:A965
- 5) Leite NC, Salles GF, Araujo AL, et al. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients type-2 diabetes mellitus. *Liver int* 2009;29:113-119
- 6) Kwok R, Choi KC, Wong GL, et al. Screening diabetic patients for nonalcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut* 2016;65:1359-1368
- 7) 瀬古裕也: <特集「糖尿病診療 他科との連携 診断と治療 Update」> 非アルコール性脂肪性肝疾患と2型糖尿病 *京都府立医科大学雑誌* 2017;126:707-714
- 8) 横浜吏郎, 高添 愛, 斉藤裕樹, 他: 当院の2型糖尿病症例に合併する肝疾患 *旭川医療センター雑誌* 2020;6:3-7
- 9) Wang C, Wang X, Gong G, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2012;130:1639-1648
- 10) 中村二郎, 神谷英紀, 羽田勝計, 他: アンケート調査による日本人糖尿病の死因 - 2001 ~ 2010 年の10年間、45,708名での検討 - *糖尿病* 2016;59:667-684
- 11) El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:369-380
- 12) 日本肝臓学会編: 肝臓診療マニュアル第2版 東京: 医学書院 2010;p1-14
- 13) 角田圭雄, 米田政志: [肝臓診療 A to Z] 非B非C肝臓 *肝臓クリニカルアップデート* 2017;3:171-176
- 14) 日本肝臓学会編: C型肝炎に起因する肝がんの撲滅を目指して 2007;p1-3
- 15) 遠藤美月, 清家正隆: 糖尿病合併 NAFLD/NASH 診療 - 糖尿病内科と肝臓内科の連携 - 肝臓内科サイドから - *肝臓クリニカルアップデート* 2019;5:183-187
- 16) 泉 並木, 中島 淳, 飯島尋子, 他: 肝疾患における最新トピックス ~ 増加傾向にある非アルコール性脂肪肝炎への非侵襲的アプローチ ~ *肝臓クリニカルアップデート* 2018;4:67-72
- 17) Kawamura Y, Arase Y, Ikeda K, et al. Large scale long-term follow-up study of Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease for the onset of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2012;107:253-261
- 18) 横浜吏郎, 高添 愛, 斉藤裕樹, 他: 当院の2型糖尿病症例に合併する肝線維化進展例の抽出 *旭川医療センター雑誌* 2020;6:8-12
- 19) Abe M, Miyake T, Kuno A, et al. Association between *Wisteria floribunda* agglutinin-positive Mac-2 binding protein and the fibrosis stage of non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2015;50:776-784

## 二朮湯による薬剤性肺炎の1例

### A case of drug-induced pneumonia caused by Nijutsuto.

中村 慧一  
Keiichi Nakamura

森 千恵  
Chie Mori

堂下 和志  
Kazushi Doshita

黒田 光  
Hikaru Kuroda

山崎 泰宏  
Yasuhiro Yamazaki

藤田 結花  
Yuka Fujita

藤兼 俊明  
Toshiaki Fujikane

辻 忠克  
Tadakatsu Tsuji

独立行政法人国立病院機構旭川医療センター呼吸器内科

Department of Respiratory Medicine, Asahikawa Medical Center, NHO

#### 要 旨

症例は69歳男性。入院29日前に近医で肩関節周囲炎に対し二朮湯を処方された。入院11日前から発熱や呼吸困難が出現し当科を受診した。胸部CTで両側性のすりガラス影を認めた。薬剤性肺炎を疑い内服薬を中止した。しかし翌日に呼吸不全が悪化した。ステロイドパルス療法を行い症状は改善した。二朮湯で薬剤リンパ球刺激試験を施行したところ陽性が判明し、二朮湯による薬剤性肺炎と診断した。二朮湯を含む漢方薬を内服中の患者では、薬剤性肺炎の発症に注意すべきである。

キーワード：二朮湯、薬剤性肺炎、薬剤リンパ球刺激試験

#### はじめに

漢方薬による薬剤性肺炎については多くの報告例がある。今回、我々は二朮湯による薬剤性肺炎の1例を経験した。二朮湯は肩関節周囲炎の治療で用いられる漢方薬である。二朮湯による薬剤性肺炎の報告例は少ないが、二朮湯に含まれるオウゴンの関与が示唆される薬剤性肺炎の報告例は多い。漢方薬を内服している患者では薬剤性肺炎の発症に注意する必要がある。

#### 症例説明

患者：69歳、男性。  
主訴：発熱、呼吸困難。  
既往歴：急性虫垂炎（23歳で手術）。  
併存症：肩関節周囲炎。  
内服歴：二朮湯以外に定期的内服薬はない。  
生活歴：喫煙は18歳から1日30本。動物の飼育歴はない。

中村 慧一 独立行政法人国立病院機構旭川医療センター呼吸器内科  
〒070-8644 北海道旭川市花咲町7丁目4048番地  
Phone: 0166-51-3161, Fax: 0166-53-9184 E mail: nakamura.keiichi.fu@mail.hosp.go.jp

アレルギー歴：なし。

現病歴：入院 29 日前に、近医で肩関節周囲炎に対し二朮湯を処方された。入院 11 日前に 39℃ 台の発熱があり前医を受診した。ニューキノロン系抗菌薬であるガレノキサシン (400mg/日)、ロキソプロフェン、デスロラタジン、サリチルアミド+アセトアミノフェン+無水カフェイン+プロメタジンメチレンジサリチル酸塩を処方されたが発熱が持続した。呼吸困難も出現し、胸部 X 線写真で異常陰影を指摘され、当科外来を紹介受診した。低酸素血症のため当科に即日入院した。

入院時身体所見：身長 164.5cm、体重 73.3kg、意識清明、体温 37.9℃、脈拍 84 回/分、整、血圧 118/75mmHg、SpO<sub>2</sub> 86% (室内気) であり、酸素 2L/分 (鼻カヌラ) 投与で SpO<sub>2</sub> 93% に上昇した。両側胸部で捻髪音を聴取した。腹部に所見はなかった。四肢に浮腫などの所見はなかった。

入院時検査所見 (表 1)：WBC11,500/μl (好中球 77.9%、リンパ球 9.9%、好酸球 6.6%)、CRP15.34mg/dl と中等度の炎症反応を認めた。LDH が 304U/l と上昇していた。KL-6 675U/ml、SP-D212.0ng/ml、SP-A120.0ng/ml と II 型肺胞上皮障害のマーカーがいずれも上昇していた。喀痰培養や血液培養では特に所見を認めず、尿中肺炎球菌抗原、尿中レジオネラ抗原、インフルエンザ抗原、マイコプラズマ DNA、CMV 抗原血症は陰性であり、β-D-グルカンの上昇はなかった。膠原病や血管炎を示唆する検査所見はなかった。心電図は正常洞調律で特に所見はなかった。

表 1 入院時検査所見。

末梢血検査		動脈血液ガス分析(酸素2L/分)	
WBC	11.5 × 10 <sup>3</sup> /μl	pH	7.44
Neut	77.9%	PaCO <sub>2</sub>	33Torr
Lymph	9.9%	PaO <sub>2</sub>	64Torr
Eosino	6.6%	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	22mmol/l
Mono	5.1%	尿検査	
Baso	0.5%	蛋白	(1+)
Hb	12.7g/dl	糖	(-)
PLT	35.2 × 10 <sup>4</sup> /μl	潜血	(-)
		白血球	(-)
血清生化学検査		感染症検査	
TP	6.7g/dl	喀痰培養	(-)
AST	23IU/l	血液培養	(-)
ALT	19IU/l	尿中肺炎球菌抗原	(-)
LDH	304U/l	尿中レジオネラ抗原	(-)
BUN	17.7mg/dl	インフルエンザ抗原	(-)
Cre	0.74mg/dl	マイコプラズマDNA	(-)
Na	141mEq/l	CMV抗原血症	(-)
K	3.6mEq/l		
CRP	15.34mg/dl		
抗核抗体	<40倍		
非特異的IgE	50.2IU/ml		
KL-6	675U/ml		
SP-D	212.0ng/ml		
SP-A	120.0ng/ml		
β-D-グルカン	16.4pg/ml		
MPO-ANCA	(-)		

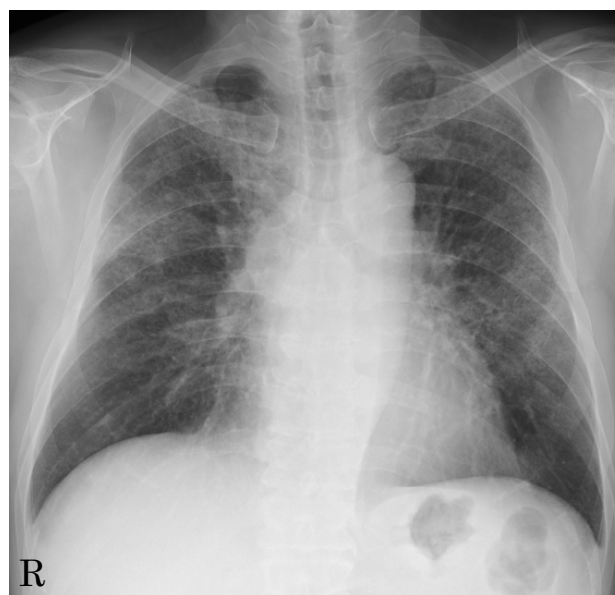


図 1 入院時胸部 X 線写真。両肺野にすりガラス影や網状影を認めた。

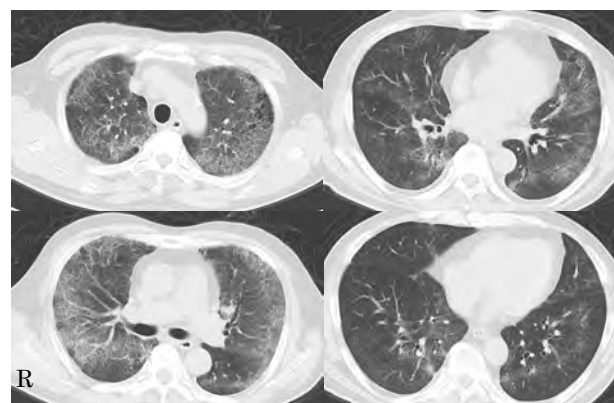


図 2 入院時胸部 CT。両側上葉優位にすりガラス影や網状影を認めた。

入院時画像所見：胸部 X 線写真 (図 1) で両肺野にすりガラス影や網状影を認めた。胸部 CT (図 2) で両側上葉優位にすりガラス影や網状影を認めた。心拡大や胸水はなかった。

経過：病歴から薬剤性肺炎を疑い、入院時に全ての内服薬を中止し経過観察した。しかし翌日に酸素 6L/分投与を要するまで呼吸不全が急速に悪化し、胸部 X 線写真では両肺野のすりガラス影が悪化していた。ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 1 g/日 を 3 日間) を行い、その後メチルプレドニゾンを 3 日間毎に 750mg/日、500mg/日、250mg/日と漸減した。ステロイド治療を開始した後に解熱を認めた。呼吸不全や画像所見は徐々に改善し、第 10 病日に酸素投与を中止できた。プレドニゾンに変更し、7 日間毎に

40mg/日、30mg/日、25mg/日、14日間毎に20mg/日、17.5mg/日と漸減したが症状の再燃がなかった。15mg/日に減量し当科を退院した。プレドニゾロンの投与量は外来で慎重に漸減し、退院してから10か月後に投与を中止した。プレドニゾロンの投与を中止してから、現在まで症状の再燃を認めていない。

本症例は二朮湯の内服開始18日後から発熱や呼吸困難が出現し、その後肺障害が判明した。二朮湯で薬剤リンパ球刺激試験（drug lymphocyte stimulation test：DLST）を行ったところ246%と陽性だった。今回の症状が出現する前に、二朮湯の他に内服している薬剤はなかった。過去3年間に健康診断で撮影した胸部X線写真を取り寄せたが特に所見がなく、間質性肺炎を含む肺疾患の既往はなかった。感染症や心不全、膠原病、血管炎を示唆する身体所見や検査所見はなく、過敏性肺炎を疑うような抗原曝露歴はないため、二朮湯による薬剤性肺炎と診断した。

## 考 察

薬剤誘発性肺障害の診断基準によると、1. 薬剤投与開始後（1～6週）に肺障害を認める、2. 初発症状として発熱、咳、呼吸困難、発疹（2項目以上を陽性とする）、3. 末梢血液像に好酸球増多または白血球増多を認める、4. 薬剤感受性テスト（リンパ球幼若化テスト、パッチテスト）が陽性である、5. 偶発の再投与により肺障害が再現する、のうち1. と4. または1. と5. を満たすものを確診、1. と2. または1. と3. を満たすものを疑いとしている<sup>1)</sup>。本症例では二朮湯の内服開始後に1. 2. 3. 4. を満たした。他の薬剤内服歴はなかった。間質性肺炎など肺疾患の既往はなかった。感染症や心不全、膠原病、血管炎、過敏性肺炎など他に肺障害を生じるような原因疾患は否定的だった。以上より、二朮湯による薬剤性肺炎と診断した。

正確な頻度は不明だが、漢方薬が薬剤性肺炎を起こすことは知られている<sup>1)</sup>。二朮湯による薬剤性肺炎について、我々が検索した範囲では文献による報告例が1例ある<sup>2)</sup>。二朮湯は、ハンゲ、ソウジュツ、イレイセン、オウゴン、コウブシ、チンピ、ビャクジュツ、ブクリョウ、カンゾウ、ショウキョウ、テンナンショウ、ワキョウカツという12種類の生薬を含有する。漢方薬に含まれる生薬のうち、二朮湯にも含有されているオウゴンの関与を示唆する薬剤性肺炎の報告例が多い<sup>3)</sup>。

オウゴンを含む漢方薬で添付文書に間質性肺炎を起こす可能性が記載されている薬剤として、小柴胡湯、乙字湯、大柴胡湯、柴胡桂枝湯、柴胡桂枝乾姜湯、柴胡加竜骨牡蛎湯、半夏瀉心湯、黄連解毒湯、荊芥連翹湯、潤腸湯、五淋散、温清飲、防風通聖散、竜胆瀉肝湯、二朮湯、清肺湯、柴朴湯、辛夷清肺湯、清心蓮子飲、三黄瀉心湯、柴苓湯、三物黄芩湯などがある<sup>1)</sup>。本症例は二朮湯による薬剤性肺炎と診断したが、その原因としてオウゴンの可能性が考えられる。

薬剤性肺炎の発症機序はアレルギー性機序と細胞傷害性機序が考えられているが、漢方薬による薬剤性肺炎はアレルギー性機序が多いとされる<sup>4)</sup>。本症例ではステロイドの投与で病状が急速に改善したため、アレルギー性機序の関与が示唆された。しかし、漢方薬がアレルギーを引き起こす機序は解明されていない<sup>3)</sup>。また、小柴胡湯や二朮湯による薬剤性肺炎で死亡した報告例があり<sup>2,5)</sup>、重篤で死亡に至った症例では細胞傷害性機序の可能性が考えられている<sup>1)</sup>。漢方薬により肺水腫を呈した報告は稀であり<sup>6)</sup>、また本症例の胸部CTでは胸膜直下まですりガラス影や網状影が広がっているため典型的な肺水腫の画像所見ではなく、発症機序として非心原性肺水腫の可能性は低いと考えた。薬剤性肺炎の治療の基本は被疑薬の中止と副腎皮質ステロイドの投与であるが<sup>1)</sup>、漢方薬による薬剤性肺炎において、治療に反応する症例と重篤で死亡に至る症例との違いについては明らかになっていない。

本症例では肺障害の原因として二朮湯を疑い、DLSTを施行した。漢方薬による薬剤性肺炎のDLSTの陽性率は67.6%という報告があり<sup>7)</sup>、偽陰性の可能性がある。またオウゴンなど漢方薬に含まれる生薬がリンパ球幼若化活性を持つため、偽陽性になる可能性を指摘されている<sup>8)</sup>。従って漢方薬による薬剤性肺炎と診断する際に、DLSTの結果だけでは薬剤性肺炎と確定診断できない。病歴や他の検査所見を組み合わせることで、DLSTの結果は薬剤性肺炎の診断に有用である。本症例では呼吸不全が悪化したため気管支鏡検査を施行できなかったが、病歴や検査所見に加えDLSTが陽性であるため、二朮湯による薬剤性肺炎と診断した。

本症例の胸部CTでは両側上葉優位にすりガラス影や網状影を認めたが、薬剤性肺炎の病理所見は多彩であり、また画像所見は非特異的で、画像所見のみから

の確定診断は困難である<sup>1)</sup>。漢方薬による薬剤性肺炎についても、特異的な病理所見や画像所見はない<sup>2)</sup>。従って漢方薬を内服中に肺障害を認めた症例では、常に薬剤性肺炎の可能性を考慮するべきである。

今回、我々は二朮湯による薬剤性肺炎の1例を経験した。漢方薬による薬剤性肺炎の診断では、特異的な検査所見がないため詳細な病歴聴取が重要である。二朮湯を含む漢方薬を内服中に発熱や呼吸困難を認めた症例では薬剤性肺炎を鑑別する必要がある。

## 引用文献

- 1) 日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版 東京：日本呼吸器学会 2018;p12-102
- 2) Kato M, Sasaki S, Izumi H, et. al. Development of diffuse alveolar damage after initiation of Nijutsuto. *Respirology Case Reports*. 2016;4:e00195
- 3) 山本尚、筒井奈々子、加澤敏宏、篠川真由美：オウゴン  
の関与が考えられた薬剤性肺炎の1例 日本胸部臨床  
2016;75:1461-1467
- 4) 伊東友好、藤本寛樹、梅川加奈子、他：柴苓湯による薬剤性肺炎の1例 日本呼吸器学会誌 2006;44:833-837
- 5) 富岡洋海、橋本公夫、大西尚、他：小柴胡湯服用中に発症した間質性肺炎の1剖検例 日本呼吸器学会誌 1999;37:1013-1018
- 6) 吉田良昌：非心原性肺水腫を呈した小柴胡湯による薬剤性肺炎の1例 日本呼吸器学会誌 2003;41:300-303
- 7) 近藤有好：薬剤による肺障害（薬剤肺炎）結核 1999;74:33-41
- 8) 中山雅之、坂東政司、細野達也、他：小柴胡湯における薬剤リンパ球刺激試験（Drug Lymphocyte Stimulation Test:DLST）の検討 アレルギー 2007;56:1384-1389

# Complete surgical resection of mediastinal non-seminomatous germ cell tumor after bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) chemotherapy: A case report

Chie Mori <sup>1)</sup>      Hiroyuki Aoki <sup>2)</sup>      Susumu Tamakawa <sup>3)</sup>      Atsushi Maeda <sup>2)</sup>      Kazunori Watanabe <sup>2)</sup>  
Atsushi Nagase <sup>2)</sup>      Keiichi Nakamura <sup>1)</sup>      Kazushi Doshita <sup>1)</sup>      Hikaru Kuroda <sup>1)</sup>      Yuka Fujita <sup>1)</sup>  
Yasuhiro Yamazaki <sup>1)</sup>      Toshiaki Fujikane <sup>1)</sup>      Tadakatsu Tsuji <sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization, Asahikawa Medical Center

<sup>2)</sup> Department of Surgery, National Hospital Organization, Asahikawa Medical Center

<sup>3)</sup> Department of Pathology, National Hospital Organization, Asahikawa Medical Center

---

---

---

## Abstract

Primary mediastinal non-seminomatous germ cell tumors are a rare malignancy known for its poor prognosis. Treatment usually requires a multimodal approach, initially with chemotherapy, then followed by surgical resection. We present a case of a 28-year-old male who was diagnosed with non-seminomatous germ cell tumor of the mediastinum. The tumor was 13 cm in diameter located in the right anterior mediastinum, and had not distally metastasized. Serum alpha-fetoprotein (AFP) was 29574 ng/mL upon admission. The patient was treated with 4 courses of BEP chemotherapy (bleomycin, etoposide, and cisplatin), which resulted in reduction of tumor size and decreased serum AFP levels. The patient then underwent complete surgical resection of the residual tumor, in which pathological examination showed no viable tumor cells within the specimen. After a follow-up period of more than three years, there has been no recurrence of the tumor.

**Keywords :** mediastinal germ cell tumor, non-seminomatous germ cell tumor, BEP chemotherapy, complete surgical resection, alpha-fetoprotein

---

Chie Mori      National Hospital Organization, Asahikawa Medical Center  
7-chome 4048, Hanasaki-cho, Asahikawa-shi, Hokkaido, Japan 070-8644  
Phone: 81-166-51-3161, Fax: 81-166-53-9184      E mail: mori.chie.wm@mail.hosp.go.jp

## Introduction

While most male germ cell tumors develop in testicular tissue, up to 5% manifest as extragonadal germ cell tumors (EGCTs) <sup>1)</sup>. EGCTs are known to occur in the midline of the body, predominantly in the anterior mediastinum and retroperitoneum <sup>2)</sup>. EGCTs usually present in young men, with the median age of diagnosis being 29.5 years old in Japanese patients <sup>3)</sup>. EGCTs of mediastinal origin have a distinctly worse outcome compared with those of gonadal or other origins <sup>4)</sup>. A non-seminomatous histological subtype carries the worst prognosis with a 5-year overall survival rate of 40-45% <sup>4)</sup>, due to lack of durable response to chemotherapy, and also due to the chemotherapy-resistant nature of a relapsed tumor. Therefore, patients with primary mediastinal non-seminomatous germ cell tumors (PMNGCTs) require aggressive first-line treatment, which is often a combination of chemotherapy followed by surgical resection of the residual tumor <sup>5)</sup>. Here we present a case of PMNGCT successfully treated with BEP chemotherapy (bleomycin, etoposide, and cisplatin) and complete surgical resection.

## Case presentation

A 28-year-old male presented to a local hospital with a 6-week history of throat discomfort, increased sputum, a feeling of tightness in the right chest, and a 2-week history of high fever. He experienced no major illnesses in the past, but smoked 20 cigarettes a day since age 16. He had lost 7 kilograms of weight in the past 3 months. Chest radiograph showed a large mass in the right middle lung field (figure



**Figure 1A** Chest radiograph on admission shows a large anterior mass in the right middle lung field.

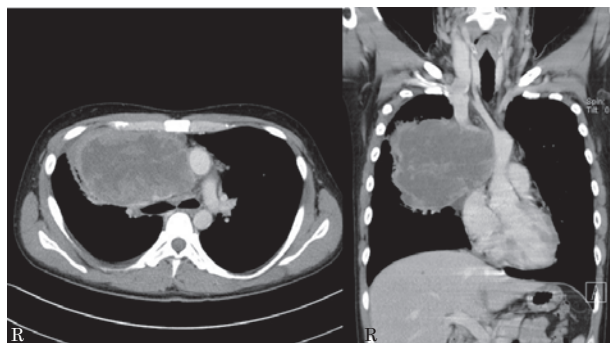
**Table 1** Laboratory findings on admission.

<b>WBC</b>	14.3	x10 <sup>3</sup> /μL	↑	<b>TP</b>	7.5	g/dL	
<b>RBC</b>	4.24	x10 <sup>6</sup> /μL	↓	<b>Alb</b>	3.0	g/dL	↓
<b>Hb</b>	11.2	g/dL	↓	<b>T-Bil</b>	0.45	mg/dL	
<b>MCV</b>	81.8	fL	↓	<b>AST</b>	17	U/L	
<b>Plt</b>	59.4	x10 <sup>4</sup> /μL	↑	<b>ALT</b>	29	U/L	
<b>Eosino</b>	3.4	%		<b>LDH</b>	562	U/L	↑
<b>Neut</b>	78.5	%	↑	<b>ALP</b>	214	U/L	
<b>Lymph</b>	10.3	%	↓	<b>γGTP</b>	49	U/L	↑
<b>AFP</b>	29574	ng/mL	↑	<b>BUN</b>	6.9	mg/dL	↓
<b>HCG-β</b>	0.1	ng/mL		<b>Cre</b>	0.56	mg/dL	↓
<b>IL-2R</b>	964	U/mL	↑	<b>Na</b>	136	mEq/L	↓
<b>CEA</b>	1.5	ng/mL		<b>K</b>	4.0	mEq/L	
<b>SCC</b>	0.4	ng/mL		<b>Cl</b>	101	mEq/L	
<b>CA19-9</b>	7.2	U/mL		<b>Glu</b>	102	mg/dL	
<b>CYFRA</b>	5.3	ng/mL	↑	<b>HbA1c</b>	6.0	%(NGSP)	
<b>NSE</b>	28.8	ng/mL	↑	<b>CK</b>	21	U/L	
				<b>CRP</b>	8.13	mg/dL	↑

1A) , and the patient was referred to our hospital for further examination.

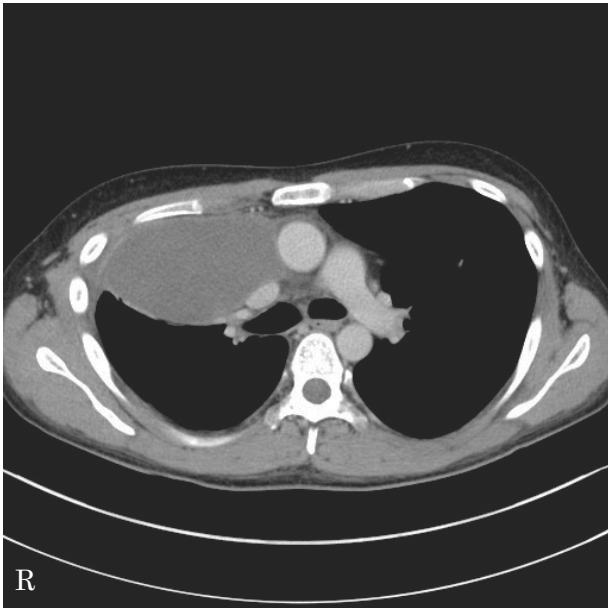
Upon admission, body temperature was 39.6 degrees Celsius, blood pressure was 110/72 mmHg, heart rate was 114/min (sinus tachycardia) , and oxygen saturation was 96% (room air) . Upon physical examination, he was found to have edema of the upper right limb. Lymph nodes were not palpable, and there were no abnormalities in the abdominal area. Laboratory findings on admission indicated significantly high levels of serum alpha-fetoprotein (AFP) (29574 ng/mL) and normal levels of chorionic gonadotropin beta subunit (  $\beta$  HCG) (table 1) .

Chest computed tomography (CT) with contrast medium showed a tumor 13 cm in diameter located in the right anterior mediastinum alongside the ascending aorta and right

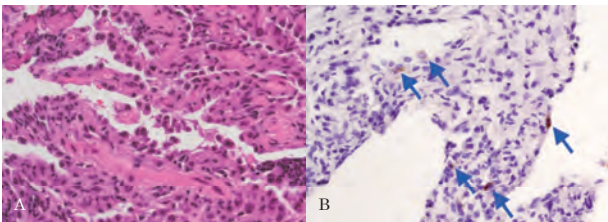


**Figure 1B** CT with contrast medium on admission shows a tumor in the right anterior mediastinum compressing the superior vena cava, with a mosaic low-density area towards the center and contrast-enhanced along the perimeter.





**Figure 1C** CT with contrast medium after chemotherapy shows the tumor to be reduced in size. The superior vena cava is no longer compressed by the tumor.

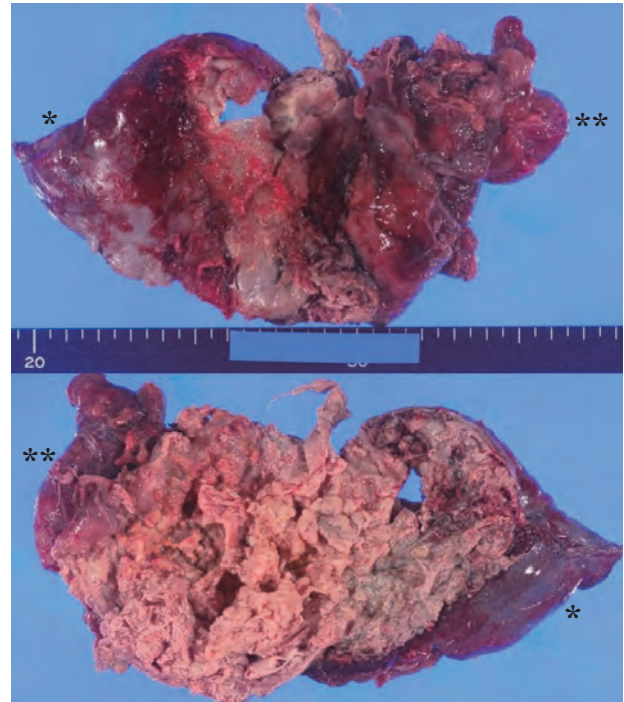


**Figure 2** CT-guided needle biopsy specimen. Hematoxylin-eosin stained sections demonstrated a high grade epithelial neoplasm in a papillary growth pattern (A 200x). Immunohistochemical staining was positive for AFP, shown with arrows (B 400x).

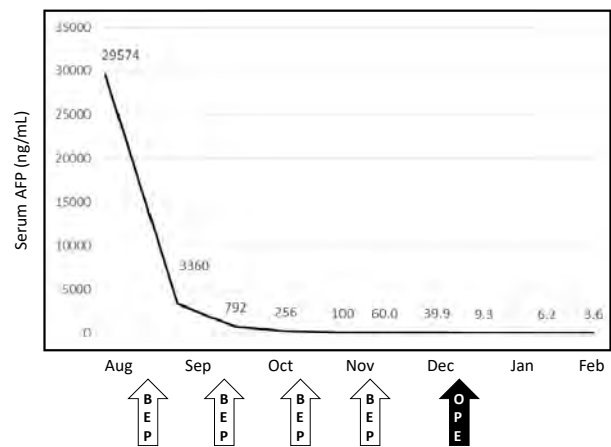
main bronchus, compressing the right upper lobe of the lung and superior vena cava. The tumor was depicted as a mosaic low-density area towards the center and contrast-enhanced along the perimeter (figure 1B) .

High serum AFP supported the clinical diagnosis of mediastinal non-seminomatous germ cell tumor. The patient underwent CT-guided percutaneous needle biopsy, which demonstrated a high grade epithelial neoplasm in a papillary growth pattern with extensive necrosis (figure 2) . Immunohistochemical staining for AFP was positive in some areas, consistent with the diagnosis of germ cell tumor (yolk sac tumor) . Upon referral to a urologist, examination revealed no abnormalities in the genitals, confirming the tumor to be of mediastinal origin.

There was no radiological evidence of distal metastasis.



**Figure 3** The resected tumor is seen as a large necrotic mass. (\*)Partially resected upper right lobe of the lung. (\*\*)Resected right lobe of the thymus.



**Figure 4** Clinical course. Serum AFP levels significantly decreased after BEP chemotherapy, and normalized after complete surgical resection.

After 4 courses of BEP chemotherapy (bleomycin: 30 mg/dose on days 2, 9, 16, etoposide: 100 mg/m<sup>2</sup> on days 1, 2, 3, and cisplatin: 20 mg/m<sup>2</sup> on days 1, 2, 3) , serum AFP levels decreased to 39.9 ng/mL, and CT showed the tumor to be reduced in size, low-contrast and homogenous (figure 1C) . The patient then underwent surgical resection of the residual tumor. The procedure included complete tumor resection, partial resection of the right upper and middle lobe of the

lung, partial resection of the pericardium, resection of the right lobe of the thymus and mediastinal lymph nodes, and partial excision of the right phrenic nerve. The resected tumor was 9 cm in diameter, constituting of necrotic tissue and a fibrotic outer cyst (figure 3) . Pathological examination showed no viable tumor cells within the specimen, nor invasion of adjacent lung tissue. However, granulomas in the mediastinal lymph nodes were suggestive of metastasis. After surgery, serum AFP levels became normal, and the patient received no further treatment (figure 4) . There has been no recurrence during a follow-up period of more than three years.

## Discussion

PMNGCTs are uncommon, representing only 2.5% of mediastinal tumors according to a 50-year single-institution study in Japan <sup>6)</sup> . Due to the rarity of the disease, chemotherapy regimens are based on treatments established for gonadal germ cell tumors. Standard treatment for PMNGCT is cisplatin-based chemotherapy, usually 4 cycles BEP or VIP (etoposide, ifosfamide, and cisplatin) . The efficacy of BEP and VIP is similar, however, VIP is associated with more hematologic toxicity, making BEP the preferred regimen <sup>7)</sup> . In patients with pulmonary dysfunction, VIP is chosen to avoid the risk of bleomycin-induced lung injury <sup>7)</sup> . Complete response with first-line chemotherapy is observed in only 19% of cases, while partial response plus normalization of tumor markers is observed in 45% <sup>8)</sup> . Adjuvant surgery with the purpose of resecting all residual masses is highly recommended in the management of PMNGCTs, firstly to evaluate response to chemotherapy, and secondly to eliminate chemotherapy resistant tumor masses <sup>5)</sup> , and should be indicated whenever deemed possible. If viable tumor cells are identified within the resected specimen, the patient is given additional cycles of chemotherapy.

Although a WHO staging system has not been established for mediastinal germ cell tumors, a suggested staging system by Moran and Suster based on pathology reports of resected specimen was published in 1997 <sup>9)</sup> . PMNGCTs with metastases to intrathoracic sites, as in this case involving mediastinal lymph nodes, would be classified as pathology

stage IIIA, predicting a significantly poor overall survival (OS) and poor progression-free survival (PFS) compared with PMNGCTs limited to local invasion<sup>10)</sup> . However, our case also had factors associated with good OS and improved PFS, such as preoperative and postoperative normalization or decrease in tumor markers, complete tumor resection, and absence of viable tumor cells in the resected specimen<sup>10)</sup> .

In our case of PMNGCT, after confirming the absence of any underlying lung disease, we chose BEP instead of VIP in accord with current Japanese treatment standards. Although good response was obtained with BEP, serum AFP levels did not normalize with chemotherapy alone. However, reduction of tumor size and decompression of major blood vessels allowed for complete surgical resection, which in turn succeeded in normalizing serum AFP. Despite suspicion of mediastinal lymph node metastasis, we believe the reason the patient has survived without recurrence may be due to minimal systemic circulation of tumor cells at the time of chemotherapy, and also because any possible remaining tumor cells may have been removed by surgery. In conclusion, multimodal aggressive treatment for PMNGCT requires close collaboration between physician and surgeon, and when met with success can be curative.

## References:

- 1) Schmoll J. Extragonadal germ cell tumors. *Ann Oncol* 2002;13:265-272
- 2) Ko J, Asif T, Li H, et al. Disease characteristics and survival outcomes of extragonadal primary germ cell tumour in two Canadian tertiary cancer centres. *Can Urol Assoc J* 2016;10 (5-6) :E165-70
- 3) Ebi H, Nakata M, Tahara M, et al. Extragonadal germ cell tumors in Japan. *Cancer Sci* 2003;94 (12) :1107-11
- 4) International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997;15 (2) :594-603
- 5) Busch J, Seidel C, Zengerling F. Male extragonadal germ cell tumors of the adult. *Oncol Res Treat* 2016;39:140-144
- 6) Takeda S, Miyoshi S, Ohta M, et al. Primary germ cell tumors in the mediastinum: A 50-year experience at a single Japanese institution. *Cancer* 2003;97 (2) :367-76
- 7) Hinton S, Catalano P, Einhorn L, et al. Cisplatin, etoposide, and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors: final analysis of an intergroup

trial. *Cancer* 2003;97 (8) :1869-75

- 8) Bokemeyer C, Nichols C, Droz J, et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. *J Clin Oncol* 2002;20 (7) :1864-72
- 9) Moran A, Suster S. Primary germ cell tumors of the mediastinum: I. Analysis of 322 cases with special emphasis on teratomatous lesions and a proposal for histopathologic classification and clinical staging. *Cancer* 1997;80:681-690
- 10) Sarkaria I, Bains M, Sood S, et al. Resection of primary mediastinal non-seminomatous germ cell tumors: a 28-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Thorac Oncol* 2011;6:1236-1241

## 糖尿病を有する結核患者に栄養サポートチームが介入し、 必要エネルギー量の設定に難渋した1症例

### A case of tuberculosis with diabetes; NST had difficulty in the determination of energy requirement.

但馬 久貴  
Hisayoshi Tajima

明石 弥生  
Yayoi Akashi

金森 さゆり  
Sayuri Kanamori

伊藤 こずえ  
Kozue Ito

奈良 明子  
Akiko Nara

金岡 樹輝  
Shigeki Kanaoka

鈴木 秀峰  
Hidetaka Suzuki

小甲 笙太  
Shota Kokabu

横山 篤志  
Tokushi Yokoyama

土田 歩  
Ayumi Tsuchida

神谷 陽平  
Yohei Kamiya

中村 慧一  
Keiichi Nakamura

藤田 結花  
Yuka Fujita

黒田 健司  
Kenji Kuroda

中元 源大  
Genta Nakamoto

沢谷 里江  
Satoe Sawaya

横浜 吏郎  
Shiro Yokohama

NHO 旭川医療センター 栄養サポートチーム  
Nutrition Support Team, Asahikawa Medical Center, NHO

---

---

### 要 旨

糖尿病を有する結核患者に栄養サポートチームが介入し、必要エネルギー量の設定に難渋した1症例を報告する。症例は54歳、男性。糖尿病の加療中に肺結核を発症して当院へ入院した。NST介入時に、1600kcal/dayの食事が提供されており、栄養指標に基づき2360kcal/dayまで段階的に増加した。消耗・栄養の指標である血清Alb値は、CRP値の低下に相関して漸増した。血糖値は入院後速やかに改善したが、その後やや悪化して経口糖尿病薬が追加された。また、退院直前(94病日)の体重は入院日と比較して3.4kg減少した。これらの結果は、NSTの介入が血糖コントロールと栄養状態を改善し、抗結核療法を支持したことを示している。その一方、血糖コントロールの再増悪とるいそうの進行は反省点となる。糖尿病を合併する慢性感染症では、糖尿病薬を併用しながら摂取エネルギー量を高く設定し、頻回に摂取エネルギー量を調整する必要がある。

キーワード：栄養サポートチーム、結核、栄養管理

---

但馬 久貴 独立行政法人国立病院機構旭川医療センター呼吸器内科  
〒070-8644 北海道旭川市花咲町7丁目4048番地  
Phone: 0166-51-3161, Fax: 0166-53-9184 E mail: tajima.hisayoshi.kv@mail.hosp.go.jp

## はじめに

結核は再興感染症の一つであり、結核菌の空気感染により発症する感染症である。結核患者は健常人に比べ、Body Mass Index (BMI) などの身体計測値<sup>1)</sup>や血清アルブミン値 (Albumin ; Alb) などの内臓蛋白、抹消血球のインターロイキン (IL)-1 $\beta$ 、腫瘍壊死因子 (TNF  $\alpha$ ) などのサイトカイン生産能が低下している<sup>2, 3)</sup>。また、結核死亡例の約 40%が経口摂取不良状態にあり、栄養状態及び細胞性免疫機能の低下を伴う<sup>4, 5)</sup>ことが報告されている。更に、入院時に行う主観的包括的栄養アセスメント (Subjective Global Assessment ; SGA) 及び客観的評価 (Objective Date Assessment ; ODA) 等にて低栄養と判定された結核患者は、適正と判定された結核患者に比べ、結核・結核以外の死亡率が高率であり<sup>6-9)</sup>、入院時の栄養状態が退院時の転帰に関係することが明らかになっている。

近年本邦でも、栄養サポートチーム (Nutrition support team ; NST) が飛躍的に普及してきた。旭川医療センターでは 2007 年より NST が稼働し、2014 年から栄養サポートチーム加算を算定している。一方、2020 年 4 月には、結核病棟の入院患者に対する栄養面への積極的な介入を推進するため、栄養サポートチーム加算の対象に結核病棟基本料、特定機能病院基本料 (結核病棟) を算定する病棟が加わった。当院でも、2020 年上半期に NST が介入した 550 症例中、72 例 (13%) を結核患者が占めており、結核治療における栄養療法の重要性がクローズアップされている。今回我々は、糖尿病を有する結核患者に NST が介入し、必要エネルギー量の設定に難渋した一症例を報告する。

## 症例説明

### [患者]

54 歳、男性

### [診断名]

肺結核、糖尿病

### [入院時現症]

身長 174.8cm、体重 54.3kg、BMI18.1

### [既往歴]

2016 年より、糖尿病・脂質異常症を加療中

(DPP-4 阻害剤+ビグアナイド配合薬、SGLT-2 阻害薬、小腸コレステロールトランスポーター阻害薬を服用中)

2019 年左自然気胸 (再発) 術後

### [NST 介入までの経緯]

糖尿病を加療中に肺結核を発症して当院へ紹介入院となった。入院時スクリーニングの簡易栄養状態評価 (Mini Nutrition Assessment-Short Form ; MNA®-SF) にて、8 点・低栄養の恐れありと判定。あわせて、入院前に 3 ヶ月で 3kg 以上の体重減少がみられたことから、栄養状態の改善を図るために NST が介入した。

### [NST 介入後の経過]

入院後の第 7 病日に、NST が初回のカンファレンス及び回診を行い、活動係数 1.2・ストレス係数 1.2 として必要エネルギー量を 1947kcal/day に設定した。エネルギーコントロール食 1600kcal/day (E1600) が提供されていたことから、栄養補助食品 A (エネルギー 160kcal、炭水化物 21.4g、タンパク質 8g、脂質 5.3g) を付加した。

第 14 病日に行われた 2 回目のカンファレンス及び回診では、栄養補助食品 A の付加による血糖悪化が認められないこと、必要エネルギー量 1947kcal/day を満たしていないことから、食事を E1600 から E1800 へ変更 (摂取エネルギー量 1960kcal/day) した。

第 28 病日に行われた 4 回目のカンファレンス及び回診では、活動量の増加に対応するため活動係数を 1.3 に変更のうえ、必要エネルギー量を 2110kcal/day に設定し、栄養補助食品 B (エネルギー 200kcal、炭水化物 31.3 g、タンパク質 7.5 g、脂質 5.6g) を更に追加した。

第 63 病日に行われた 9 回目のカンファレンス及び回診では、1 日 6000 歩と運動量が増加していることから、活動係数を 1.4 に変更のうえ、必要エネルギー量を 2279kcal/day に設定し、食事を E1800 から 2000 へ変更した。最終的に 2360kcal/day までエネルギー量を増加した食事を継続し、第 102 病日に軽快退院となって NST による介入も終了した (図 1)。

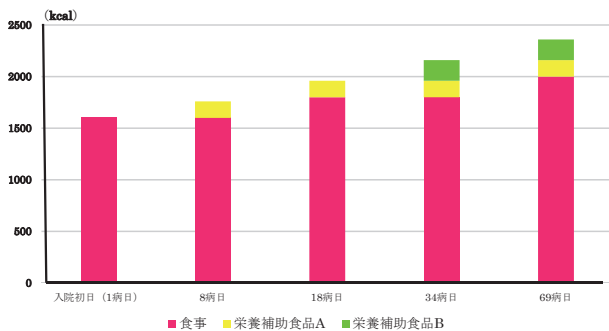


図1 摂取エネルギー量の変化

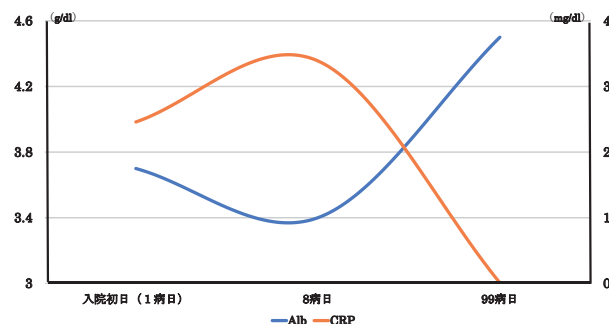


図2 血液検査所見 (Alb 及び CRP)

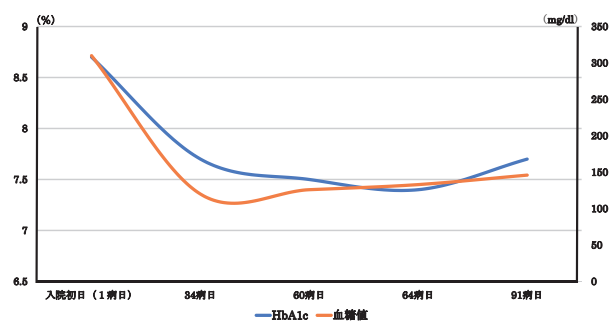


図3 血液検査所見 (血糖値及び HbA1c)

#### [血液検査所見]

血清 Alb 値は、入院初日 3.7g/dl から第 8 病日の 3.4g/dl まで減少し、その後は漸増して退院直前の第 99 病日には正常化した。一方、血清 C 反応性蛋白 (CRP) は、入院初日の 2.46mg/dl から第 8 病日の 3.39mg/dl まで増加し、その後は漸減して退院直前の第 99 病日目は感度以下となった。図 2 に示す通り、Alb 値と CRP 値の経時的変化は逆相関していた。

空腹時血糖値は、入院時 310mg/dl と高値を示した。第 34 病日には 120mg/dl と改善し、その後は同様の値で推移したが、34～91 病日にかけて微増傾向が見られた。同様に HbA1c 値も、入院時の 8.7% から、第 34 病日 7.7%、第 64 病日 7.4% と漸減したが、第 91 病日には 7.7% へと上昇した (図 3)。

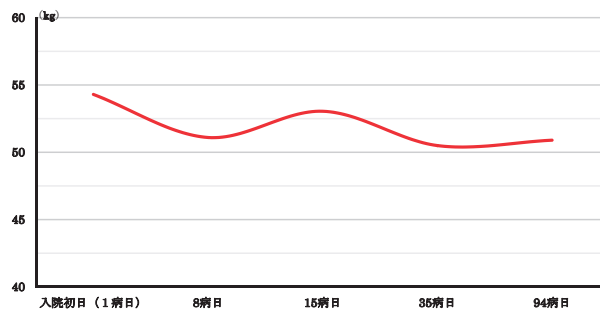


図4 体重の推移

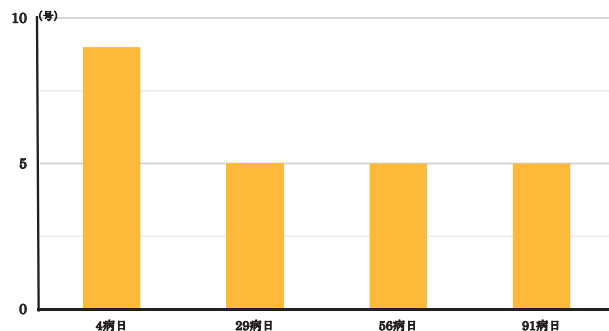


図5 ガフキー号数の推移

#### [体重の推移]

入院当日に 54.3kg であった体重は、第 8 病日には 51.1kg へと減少した。第 15 病日には 53.0kg と一旦増加に転じたものの、第 35 病日 50.5kg、退院直前の第 94 病日 50.9kg とその後わずかに減少した (図 4)。

#### [ガフキー号数の推移]

第 4 病日にガフキー 9 号であったが、29 病日ではガフキー 5 号となった (図 5)。その後、排菌は持続しているものの、同塗抹陽性検体での 3 回連続陰性を確認した。

## 考 察

本症例は、糖尿病を有する事から、主治医は入院時に食事のエネルギー量を 1600kcal/day に設定した。介入した NST は、慢性感染の存在と比較的良好な日常生活動作から、随時必要エネルギー量の見直しを行い、最終的に 2360kcal/day まで増加させた。肺結核に対して、入院時より複数の抗結核薬が導入されて排菌は減少し、同塗抹陽性検体での 3 回連続陰性を確認した後、第 102 病日に退院となった。入院初期に悪化した血清 Alb と CRP 値も、その後は順調に回復した。Alb 3.0g/dl 以下は、喀痰塗抹培養 3+ の割合が高頻度であり、Alb は栄養状態を含めた結核の重症度に関係している

との報告もある<sup>10)</sup>。本症例では、抗結核療法と栄養療法の強化により消耗の悪化が防止され、順調な回復が得られたものと考えている。糖尿病合併症例では、血糖コントロールの悪化を懸念するあまり、過少な食事量が設定されることもある。本症例では糖尿病治療薬は変更せずに十分な栄養量を設定したにも関わらず、むしろ入院初期には血糖コントロールが改善した。これはユニット病棟での厳格な食事療法による栄養バランスの改善と抗結核療法による感染・炎症の軽減が奏功したものと思われる<sup>11)</sup>。結核療法の実施には栄養管理が重要であり、糖尿病などの基礎疾患を有する患者にも、NSTが積極的に早期から介入し、十分なエネルギー摂取量を設定することが重要である。

本症例における反省点として、入院後期に血糖コントロールがやや悪化したこと、最終的にいそを改善できなかったことが挙げられる。厳格な血糖コントロールのためには、頻回の検査と結果に対応した糖尿病治療の調整が必要である。特に本症例では経時的に摂取エネルギー量を増加しており、より慎重な対応が必要であった。血糖コントロールが悪化した後にスルホニルウレア薬が追加されたが、もし、NSTと主治医が緊密に連携していれば、より早期の対応によって血糖コントロールの悪化を防止できたかもしれない。

糖尿病に関しては退院後の生活指導も重要である。入院前の食生活に戻ってしまえば、血糖コントロールが再度増悪する可能性は大きい。糖尿病の悪化と感染リスクの増大は以前から報告されており<sup>12)</sup>、本症例でも感染症の再発を充分警戒する必要がある。退院前に栄養食事相談を実施し、患者毎の生活に応じた、退院後にも継続可能な食事療法を一緒に考えていく必要がある。

Khanらによる栄養状態の変化と結核患者の予後を検討した報告では、低体重の結核患者が、治療開始から2か月後の体重増加が5%以下である場合、結核の再発率が高いことが示されている<sup>13)</sup>。今回の症例でも、入院時と比較して退院時の体重を増加させることはできなかった。もし、NST介入後に早期から摂取エネルギー量を高く設定していれば、体重を増加させられた可能性がある。NSTの早期介入、迅速で適切なアセスメント及びプランニング、主治医との緊密な連携が今後の課題である。

## 結 語

NSTが介入し、必要エネルギー量の検討を行った。抗結核薬療法の実施には栄養管理が重要であり、糖尿病を合併した患者にも、積極的に早期から必要エネルギー量を高く設定すべきである。また、主治医と緊密に連携し、厳格な血糖コントロールを継続する必要がある。

## 引用文献

- 1) Onwubalili JK. Malnutrition among tuberculosis patients in Harrow, England. *Eur J Clin Nutr* 1998;42:363-366
- 2) 吉川雅則、米田尚弘、前田順子、他：肺結核症における栄養障害と細胞性免疫能の関連 *結核* 1994;69 (4) :307-316
- 3) 塚口勝彦：活動性肺結核患者の抹消血単球のIL-1 $\beta$ 、TNF $\alpha$ およびIL-6産生能と栄養障害との相互関係の検討 *奈良医誌* 1992;43:475-488
- 4) 白井敏博、佐藤篤彦、千田金吾、他：宿主側要因からみた活動性肺結核患者の死因の検討 *結核* 1990;65 (6) :397-405
- 5) 山口泰弘、川辺芳子、長山直弘、他：高齢者肺結核の臨床所見の特徴についての検討 *結核* 2001;76 (6) :447-454
- 6) Shigeru M, Mikio T, Daizo I. Subjective Global Assessment in Patients With Pulmonary Tuberculosis. *Nutrition in Clinical Practice* 2011;26 (1) :50-60
- 7) Shigeru M, Mikio T, Daizo I. Usefulness of the Malnutrition Screening Tool in patients with pulmonary tuberculosis. *Nutrition* 2012;28 (3) :271-274
- 8) 永田忍彦、松永和子、若松廉太郎、他：結核患者の入院時の栄養状態と退院時の転帰に関する研究 *結核* 2009;84 (9) :611-616
- 9) 永田忍彦、若松廉太郎、岡村恭子、他：結核患者の入院時の栄養状態と退院時の転帰および結核の長期予後の関係に関する前向き観察研究 *結核* 2011;86 (4) :453-457
- 10) 武内海歌、鞍田三貴、福尾恵介、他：肺結核患者の入院時栄養評価(第1報) *静脈経腸栄養* 2013;28 (3) :827-832
- 11) 池田陽介、園田紀之、小川佳宏：感染症においてなぜ血糖値が上昇するのか? *Diabetes Frontier* 2017-8;28 (4) :394-397
- 12) 藤田次郎、比嘉太：感染症 *日本内科学会雑誌* 2013;102 (4) :856-861
- 13) Khan A, Sterling TR, Reves R, et al. Lock of weight gain and relapse risk in a large tuberculosis treatment trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:344-348

## A case of unilateral myoclonus with an Alzheimer's disease pathology.

Yasuhiro Suzuki <sup>1) 2)</sup>      Kento Sakashita <sup>2)</sup>      Hitoshi Aizawa <sup>3)</sup>      Arisa Yamamoto <sup>2)</sup>  
Takahiro Ota <sup>2)</sup>      Hideaki Kishi <sup>2)</sup>      Kenta Nomura <sup>2)</sup>      Kosuke Yoshida <sup>2)</sup>  
Yoko Aburakawa <sup>2)</sup>      Kenji Kuroda <sup>2)</sup>      Chisato Murakami <sup>1)</sup>      Takashi Kimura <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Clinical Research, Asahikawa Medical Center, National Hospital Organization, Japan

<sup>2)</sup> Department of Neurology, Asahikawa Medical Center, National Hospital Organization, Japan

<sup>3)</sup> Department of Neurology, Tokyo Medical University, Japan

---

---

---

### Abstract

A 66-year-old woman suffered a jerky movement in her left cheek. This symptom spread to her left side, and the frequency gradually increased. Consequently, she was diagnosed due to essential myoclonus. Treatment with clonazepam and levetiracetam had a slight improvement on the myoclonus, but the patient's left dominant clumsiness gradually got worse, and she eventually died of respiratory failure. Clinically corticobasal syndrome was suggested, however, the neuropathological findings showed features of Alzheimer's disease. Myoclonus is an early manifestation of Alzheimer's disease that requires close attention, even in the absence of a family history or of cognitive impairment.

**Keywords** : Alzheimer's disease, corticobasal syndrome, myoclonus, senile plaques, neurofibrillary tangles

---

Yasuhiro Suzuki      National Hospital Organization, Asahikawa Medical Center  
7-chome 4048, Hanasaki-cho, Asahikawa-shi, Hokkaido, Japan 070-8644  
Phone: +81-166-51-3161      E mail: suzuki.yasuhiro.eb@mail.hosp.go.jp



## Introduction

Myoclonus is defined as a sudden, involuntary movement of the limbs, face, and trunk caused by a dysfunction of the central nervous system without the loss of consciousness. Neurodegenerative and dementia-related disorders are common cause of symptomatic myoclonus <sup>1)</sup>.

Alzheimer's disease (AD) is an irreversible, progressive brain disorder in which memory and thinking abilities are slowly impaired. However, if myoclonus are initially presents, making an early diagnosis of AD could be difficult <sup>2)</sup>.

This report provided details of a AD case recognized as having unilateral myoclonus at an early stage without any cognitive impairment, which was subsequently followed by the development and gradual progression of left-dominant clumsiness. From the pathological findings at autopsy, we diagnosed AD. Therefore, when encountering a case of unilateral myoclonus and clumsiness, the possibility of AD should be included in the differential diagnosis.

## Case presentation

A 66 years old woman complained of a jerky movement in her left cheek. One year later onset, the patient was diagnosed with myoclonus at another hospital and was treated with clonazepam. Although there was slight improvement in the jerky movement in her left cheek, this symptom subsequently spread to her left hand, manifesting two to three times a week. At 68 years old, the jerky movement spread from her left shoulder to her left hand, and was sometimes observed near the left scapula. The frequency also gradually increased. At 69 years old, the patient was admitted to our hospital for neurological evaluations. There was no family history of neurological disorders, including dementia. Neurological findings showed spontaneous and action-induced unilateral myoclonus on the left side. Apraxia, an alien hand sign, dysarthria, rigidity, and akinesia were not recognized. There were no sensory disturbances, pyramidal tract signs and ataxia. Cognitive function tests were not performed, as there was no observed cognitive decline. Laboratory blood data results (with normal ranges in parentheses) were: NH<sub>3</sub> 44 µg/dL (12-66 µg/dL), HbA<sub>1c</sub> 7.3% (4.9-6.0%), pyruvate

0.23 mg/dL (0.3-0.9 mg/dL), lactic acid 7.8 mg/dL (3.7-16.3 mg/dL), Cu 84.0 µg/dL (70-132 µg/dL), and ceruloplasmin 19.0 mg/dL (21.0-37.0 mg/dL). Liver, renal, and thyroid functions were normal. A lumbar puncture was performed, and the opening pressure was 18.0 cmH<sub>2</sub>O. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis showed elevated protein of 63.2 mg/dL (normal range: 10-40 mg/dL). The total tau protein level was increased to 375 pg/mL (normal range: <200 pg/mL), and there was a slight upregulation of the phosphorylated tau (p-tau) protein level to 52.9 pg/mL (normal range: <50 pg/mL). Brain magnetic resonance imaging (MRI), a nerve conduction study, somatosensory evoked potentials, and electroencephalography did not show any obvious abnormalities. Therefore, the patient was diagnosed as having essential myoclonus. The clonazepam dose was increased, which resulted in an improvement of the myoclonus, but was subsequently discontinued due to sleepiness and difficulty in walking. At 71 years old, myoclonus and clumsiness of the extremities worsened, and she gradually became unable to walk. The patient was then admitted to our hospital again. Her cranial nerves were intact without any myoclonus on the left side of her face. There was an enhanced overall deep tendon reflex. There were no Babinski or Chaddock reflexes. Frontal releasing signs, such as the palmomental reflex and forced grasping reflex, were not recognized. No sensory disturbance was noted. Clumsiness was detected in the left upper and lower limbs with paratonia. Hasegawa dementia rating scale-revised (<21 points represents dementia) was 29 points. The Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment was 26 points (<25 points represents cognitive decline). Gene mutation analysis for presenilin-1, amyloid precursor protein or apolipoprotein E was not conducted. Lumbar puncture was performed again, with an opening pressure of 11.0 cmH<sub>2</sub>O. CSF analysis showed elevated protein of 105.8 mg/dL. The total tau protein level had decreased to 292.0 pg/mL, with the p-tau protein level normalized at 44.5 pg/mL. Brain MRI did not reveal any brain atrophy or abnormal intensity areas. Brain magnetic resonance angiography were normal (Fig. 1a-d). Although her myoclonus improved slightly after levetiracetam administration (internal use), she was difficult in walking due to myoclonus and worsening of her left-side

clumsiness in November. In December, due to emergent general malaise, she was rehospitalized. While the inflammatory response improved, the patient eventually died of respiratory failure. The autopsy was performed 3 hours after death.

The brain weight 1225g with slight atrophy in the bilateral frontal lobe and hippocampus.

As the symptoms had mainly affected the the patient's left body, the histological examination used a right brain. The primary antibodies used included anti-human PHF-tau antibodies (AT8) (1:1,000; MB154113, Thermo, Tokyo, Japan), anti-human amyloid  $\beta$  (11-28) antibody (12B2) (1:50; IBL, Gunma, Japan), anti-phosphorylated TDP-43 (pTDP-43) (1:3,000; pS409/410, Cosmo Bio, Tokyo, Japan), and anti-phosphorylated  $\alpha$ -synuclein (1:3,000; Psyn#64, Wako, Osaka, Japan). Bound antibodies were detected using an avidin-biotin-peroxidase complex kit (Vector Laboratories, CA, USA). Diaminobenzidine tetrahydrochloride was used as the chromogen.

The color of the substantia nigra and locus caeruleus was normal. Histopathologically, there were no abnormal findings in the putamen, caudate nucleus, globus pallidus, subthalamic nucleus, substantia nigra, brainstem, and cerebellum. There were also no microscopic vacuolar structures detected in the examined brain area, and the spinal cord was normal. Many senile plaques (SPs) appeared throughout the neocortex containing the motor cortex and cingulate gyrus. There were relatively fewer AT8-positive neurofibrillary tangles (NFTs), pretangles and neuropil threads as compared to those observed for the SPs in the cerebral cortex (Fig. 2a-d). Many amyloid-positive SPs and NFTs were also found in the hippocampus, nucleus accumbens, amygdala, and ambient gyrus (Fig. 2e-g). Small amounts of NFTs were detected in the locus caeruleus, putamen, and substantia nigra. Neuronal loss, gliosis, pTDP-43-positive neuronal cells, and Lewy bodies were not detected in the basal ganglia, substantia nigra, locus caeruleus, or raphe nuclei (Fig. 2h). SPs were widely recognized, including in the neocortices (Stage C), while NFTs were also distributed to the neocortices (NFT stage V)<sup>3</sup>. Histopathologically, there were no astrocytic plaques or ballooned neurons suggestive of corticobasal degeneration (CBD). Since there was a widespread area of

NFT and A $\beta$  deposition, including in the cerebral cortex and hippocampus, the final pathological diagnosis was AD<sup>3</sup>).

## Discussion

Myoclonus is sometimes in AD, particularly in cases with a prolonged duration. In fact, a previous study reported finding myoclonus in 5%–10% of AD patients with an increased prevalence as the progression of aging population<sup>4</sup>. Of the few studies that have described the pathological features of AD patients with myoclonus, Förstl et al. reported that the neuron counts in the serotonergic dorsal raphe nucleus and in the noradrenergic locus caeruleus were lower compared with patients without myoclonus<sup>5</sup>. These authors additionally speculated that the reason why myoclonus was appeared in AD patients was due to decreased monoamine metabolism in the CSF<sup>5</sup>. Clonazepam has been found to increase serotonergic neurotransmission, although the mechanism underlying this effect remains unclear<sup>1</sup>. We hypothesized that the vulnerabilities of the dorsal raphe nucleus and the locus caeruleus in the present patient might have existed during the early stages, as we only found AT8-positive neurons and dendrites in the raphe nuclei.

The clinical diagnosis of corticobasal syndrome can be very difficult. However, the clinical symptoms that do not match the disease concept have been clarified recently. CBD, which is pathologically diagnosed and one of the causes of corticobasal syndrome, has been shown to be associated with progressive asymmetric rigidity and apraxia, as well as cortical sensory deficits, alien hand sign, myoclonus, and dystonia<sup>2</sup>. In the Mayo Clinic Autopsy Database, the clinical features of 16 patients with a clinical diagnosis of corticobasal syndrome (5 AD patients and 11 CBD patients) were investigated. Results showed that myoclonus was demonstrated in 80% of the AD and in 18% of the CBD patients. Furthermore, there was an increase in the myoclonus during the late stage of CBD, similar to that observed in AD<sup>2</sup>. In the present case, as the myoclonus was seen as the first symptom, it was very difficult to distinguish AD from CBD during the early stage.

In conclusion, we reported the findings for a 71-year-old

woman who had autopsy-proven AD with only spontaneous myoclonus as the initial symptom and clumsiness in the left unilateral limbs during the later stage. Our findings suggest that when myoclonus is identified and then subsequently gradually exacerbates, the presence of AD pathology should be considered.

Thus, when encountering a case of unilateral myoclonus and clumsiness similar to CBD, the possibility of AD should be included in the differential diagnosis.

## Acknowledgments

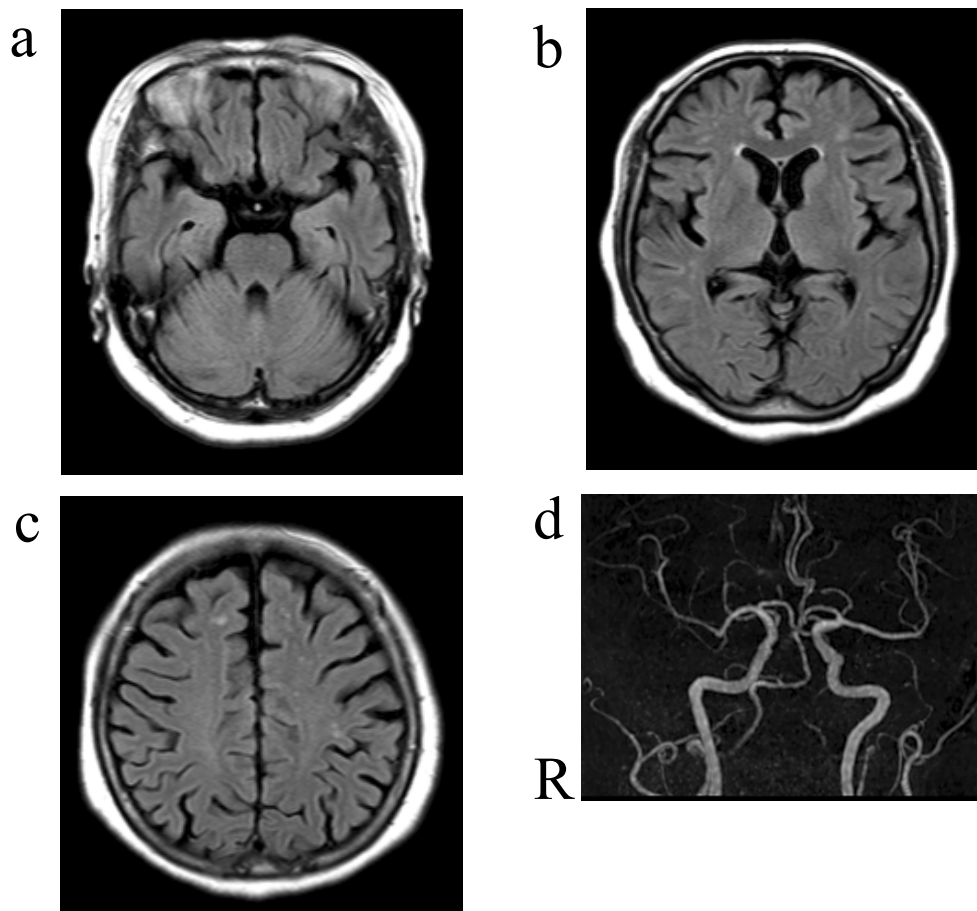
The authors received no specific funding for this work.

## Disclosure statement

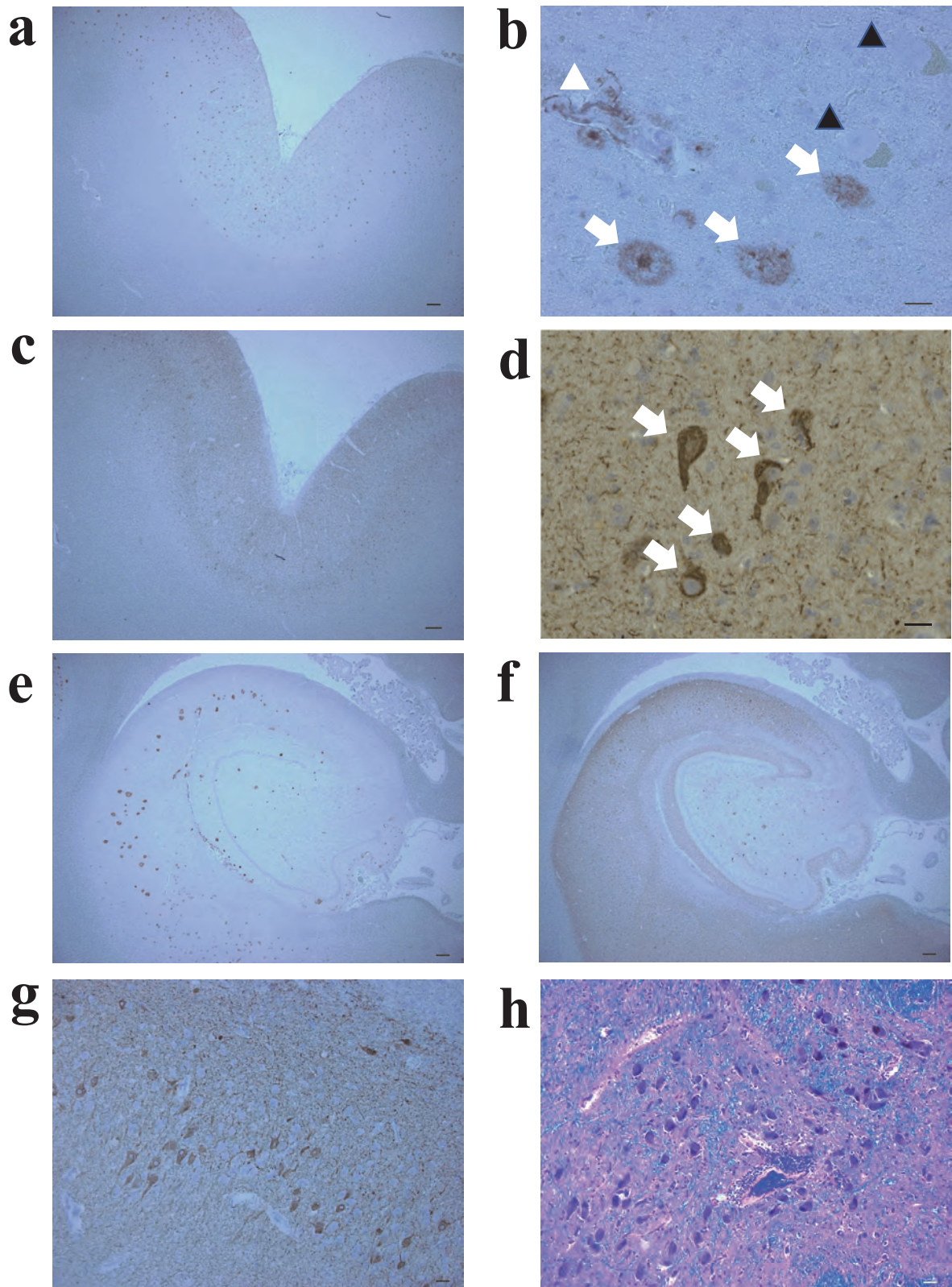
The authors have no potential conflicts of interest to disclose.

## References

1. Caviness JN. Treatment of myoclonus. *Neurotherapeutics* 2014; 11: 188-200.
2. Hu WT, Rippon GW, Boeve BF, et al. Alzheimer's disease and corticobasal degeneration presenting as corticobasal syndrome. *Mov Disord* 2009; 24: 1375-1379.
3. Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretschmar H, Tredici KD. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol* 2006; 112: 389-404.
4. Chen JY, Stern Y, Sano M, Mayeux R. Cumulative risks of developing extrapyramidal signs, psychosis, or myoclonus in the course of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1991; 48: 1141-1143.
5. Frösl H, Burns A, Levy R, Cairns N, Luthert P, Lantos P. Neurologic signs in Alzheimer's disease. Results of a prospective clinical and neuropathologic study. *Arch Neurol* 1992; 49: 1038-1042.



**Figure 1.** Brain MRI. (a-c) show the brain MRI findings determined by fluid-attenuated inversion recovery sequencing, while (d) shows the brain magnetic resonance angiography findings. No obvious brain atrophy or vascular occlusion was noted. The Z-score of the voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease (VSRAD) is 0.75 (normal range: 0 to 1.0).



**Figure 2.** Immunohistopathological sections from the brain autopsy. (a-d) show the cerebral cortex. (e-g) show the hippocampus. (h) shows the substantia nigra. (a-b) Many SPs (white arrows) are detected in the grey matter of the motor cortex and amyloid-positive vessels (white arrowhead). The motor neurons are normal in shape (black arrowheads). (c-d) The distribution of AT8-positive NFTs (white arrows) was moderate as compared to that observed for the SPs. (e) SPs are observed from the parahippocampal gyrus to the nucleus accumbens. (f-g) NFTs are detected from the hippocampus to the parahippocampal gyrus. (h) The substantia nigra was normal and there were no Lewy bodies. Scale bar: (a) 300  $\mu\text{m}$ , (b) 30  $\mu\text{m}$ , (c) 300  $\mu\text{m}$ , (d) 30  $\mu\text{m}$ , (e) 300  $\mu\text{m}$ , (f) 300  $\mu\text{m}$ , (g) 30  $\mu\text{m}$ , and (h) 30  $\mu\text{m}$ .

【日時】2021年2月25日

【演題】EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌に対しオシメルチニブの治療効果が乏しく死亡に至った1例

【発表者】鈴木 奈々

NHO 旭川医療センター 呼吸器内科 研修医

【著者】鈴木 奈々

NHO 旭川医療センター 呼吸器内科 研修医

中村 慧一

NHO 旭川医療センター 呼吸器内科

玉川 進

NHO 旭川医療センター 病理診断科

【症例】80歳 男性

【主訴】左下肢腫脹

【現病歴】X年7月から食欲不振と咳嗽が出現し、前医で10月に胸部CTを撮像したところ両肺多発結節影と縦隔肺門リンパ節腫脹を認め、当科を初診された。#4Rリンパ節で超音波気管支鏡ガイド下針生検(EBUS-TBNA)を施行し、11月には原発性肺腺癌(cT1cN3M1c (PUL、OSS、ADR)、cStageIVB、PS<sup>1</sup>)、EGFR 遺伝子変異(exon 19 deletion)陽性と診断した。治療としてオシメルチニブ80mg/日を開始したが、その後肝腎障害によりオシメルチニブを40mg/日に減量した。12月には第10胸椎と第12胸椎の転移性骨腫瘍に対し放射線治療(30Gy/10fr)を行った。12月Y日左下肢腫脹を主訴に当科を受診された。造影CTで深部静脈血栓症と診断し、当科に即日入院となった。

【併存症】高血圧、脂質異常症、緑内障

【嗜好】喫煙：20本/日(20-80歳) アルコール：なし

【入院時現症】PS 3、身長156cm、体重53kg、体温36.7℃、脈拍97/分・整

血圧(右)131/86mmHg、SpO<sub>2</sub> 92% (酸素1L/分)

胸部：呼吸音両側清

四肢：左下肢腫脹、浮腫あり。右下肢に腫脹、浮腫なし。

【入院時検査所見】

<血液生化学検査>

WBC  $8.3 \times 10^3/\mu\text{l}$ 、RBC  $4.66 \times 10^6/\mu\text{l}$ 、Hb 13.9g/dl、PLT  $11.4 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、TP 7.1g/dl、

ALB 2.6g/dl、T-Bil 0.35mg/dl、AST 26IU/l、ALT 21IU/l、LDH 361IU/l、BUN 34.2 mg/dl、Cre 1.17mg/dl、Na 133mEq/l、K 5.0mEq/l、Cl 100mEq/l、CRP 3.75mg/dl、PT (INR) 1.06、APTT 23.4 秒、D-Dimer 56.8 $\mu\text{g/ml}$ 、CEA 2ng/ml、ProGRP 146pg/ml、CA19-9 1491U/ml、NSE 37ng/ml、シラ 81.1ng/ml、KL-6 1403U/ml

<動脈血液ガス分析>

pH 7.40、PaCO<sub>2</sub> 34.6Torr、PaO<sub>2</sub> 54.9Torr、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 21mmol/l、SaO<sub>2</sub> 88.1%、Lac 1.23mmol/l

<胸部単純X線写真>両側全肺野に多発結節影と右下肺野に広範な浸潤影を認める。(図1)

<胸部単純CT>両肺の大小不同の多発結節影、右下葉の気管支透亮像を伴うコンソリデーションを認める。骨条件で第10胸椎と第12胸椎に溶骨性変化を認



図1 入院時胸腹部単純X線写真

鈴木 奈々 NHO 旭川医療センター 呼吸器内科  
〒070-8644 北海道旭川市花咲町7丁目4048番地

Phone: 0166-51-3161, Fax: 0166-53-9184

E mail: suzuki.nana.jz@mail.hosp.go.jp

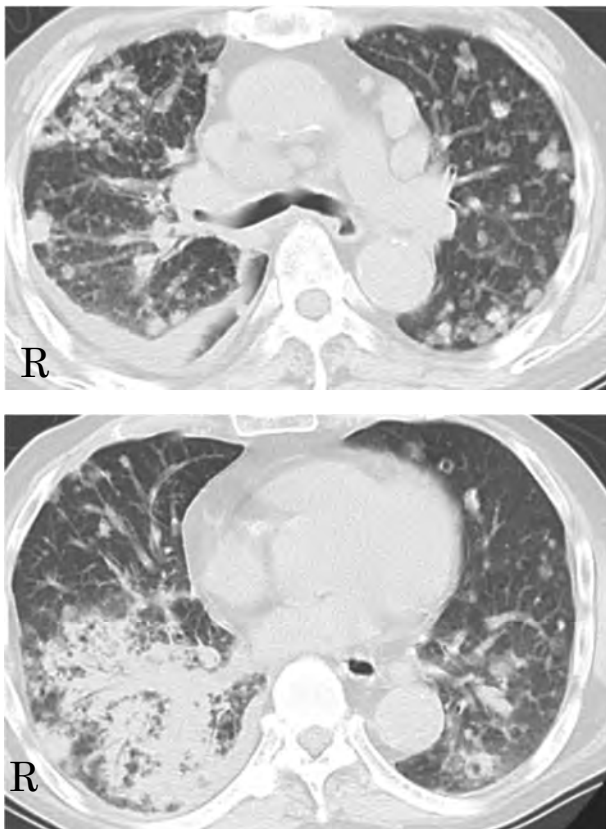


図2 入院時胸部 CT 画像

める。(図2)

<胸腹部造影 CT> #4R、#7、#10L、#11L の縦隔リンパ節の腫脹と右副腎の腫大を認める。肺動脈の造影欠損はない、左下肢静脈の造影欠損を認める。

<下肢静脈エコー>左は総大腿静脈、右は大腿静脈から末梢が大部分において閉塞している。

血栓輝度は低～高で全体的に器質化傾向にあった。明らかな遊離性はなく、大部分が閉塞している所見だった。

【入院後経過】深部静脈血栓症 (DVT) に対しアピキサバン 20mg/日を開始した。

左下肢の腫脹は改善したが第5病日頃より動作時の酸素必要量が徐々に増加した。治療としてアピキサバンを継続していたが改善がなく、急性肺血栓塞栓症を疑い第12病日に心エコーを行ったが、右心系拡大を認めず肺塞栓は否定的と判断した。第14病日に胸部 CT を撮像したところ、転移と考えられる縦隔リンパ節、右副腎に関してはオシメルチニブ施行前に比べてもサイズの増大はなかったものの、両肺の大小不同の多発結節影のほかに、右下葉の気管支透亮像を伴うコンソリデーションが拡大、左上葉背側や左下葉にコンソリデーションが出現、右胸水がやや増量していた。これ

らはいずれも肺癌の増悪によるものと考えた。第19病日にオシメルチニブを中止した。徐々に酸素化の悪化を認め第20病日にネーザルハイフロー装着した。その後さらに呼吸状態が悪化し、第25病日に死亡確認した。

【臨床診断】 #1 原発性肺腺癌 右 S6 原発 (cT1cN3M1c (PUL、OSS、ADR) cStage IVB EGFR 遺伝子変異 (exon 19 deletion) 陽性

#2 深部静脈血栓症

【考察】一般的に EGFR 遺伝子変異に対して EGFR チロシンキナーゼ阻害薬を使用した場合治療効果は高いとされている。縦隔肺門リンパ節腫大や右副腎腫大については、オシメルチニブ施行後増大はなく腫瘍の進行を抑えていたと考えるが、肺腫瘍については治療効果がなく増大した。

【病理診断に期待すること】

- ・肺腫瘍の組織は腺癌で間違いはなく、分化度に差はみられなかったのか、また、EGFR 遺伝子変異は陽性であったか。

- ・肺塞栓症の有無

【病理解剖組織学的診断】

剖検診断 (主)：肺腺癌 Invasive adenocarcinoma (TTF1 (+) p40 (-) CD56 (-) EGFR exon 19 deletion (+)、Solid>micropapillary

Metastasis: trachea、#4R、#7

死因：呼吸不全

(1) 肺腫瘍の組織は腺癌で間違いはなく、分化度に差はみられなかったのか、また、EGFR 遺伝子変異は陽性であったか。

右肺上葉、右肺中葉、右肺下葉、左肺上葉、左肺下葉、#4R と #7 リンパ節からそれぞれ採取した組織では全て腺癌で、分化度に明らかな差異はなく、すべて EGFR 遺伝子変異 (exon19 deletion) 陽性だった。(図 3-6)

(2) 肺塞栓症の有無。

解剖した際に肺動脈から呼吸不全の原因となるような明らかな血栓は確認できなかった。

【質疑応答】

- ・臨床経過として肺塞栓症を疑うような急激な呼吸状態の悪化を認めたのか。

→体動時に、一時必要酸素量が急激な上昇 (2L/分 → 5L/分程度) を認めたという看護記録もあるが、全

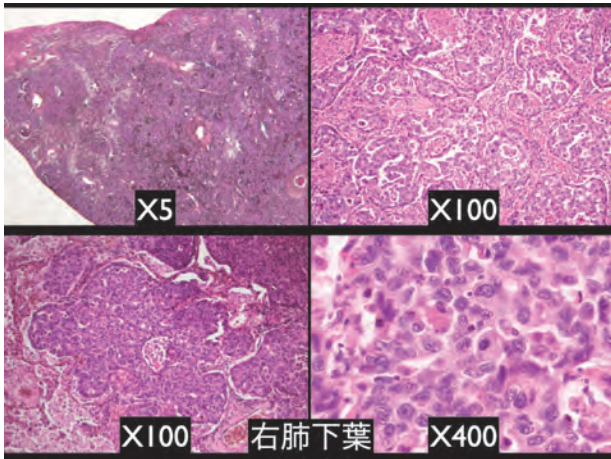


図3 右肺下葉

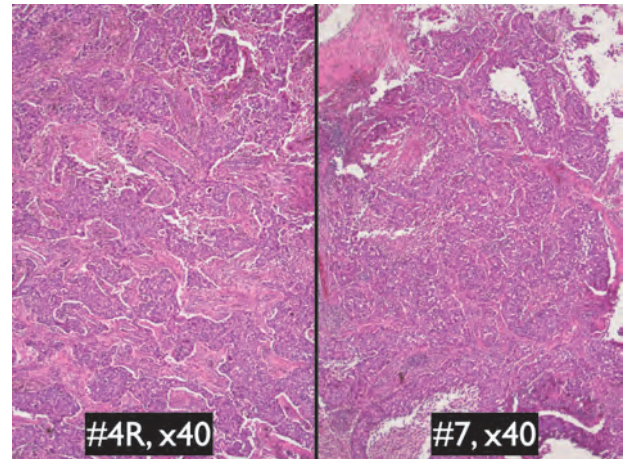


図6 #4R、#7の組織

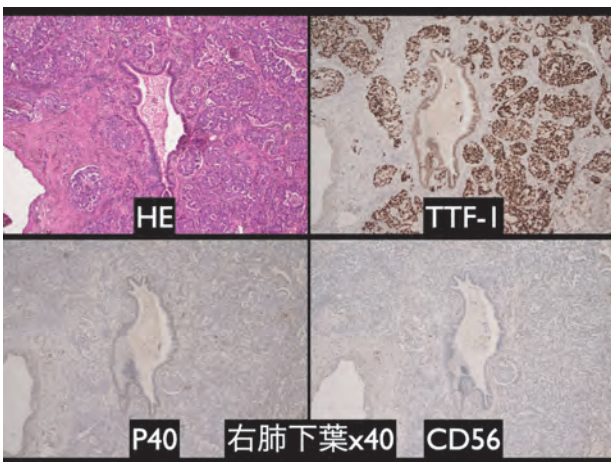


図4 免疫染色（右肺下葉）

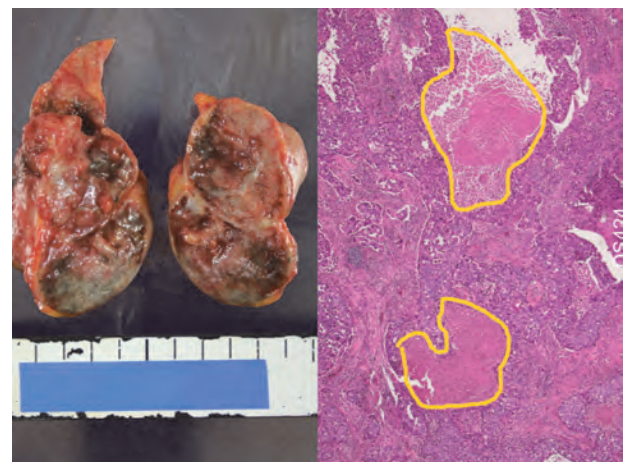


図7 #4Rの組織（壊死部分含む）

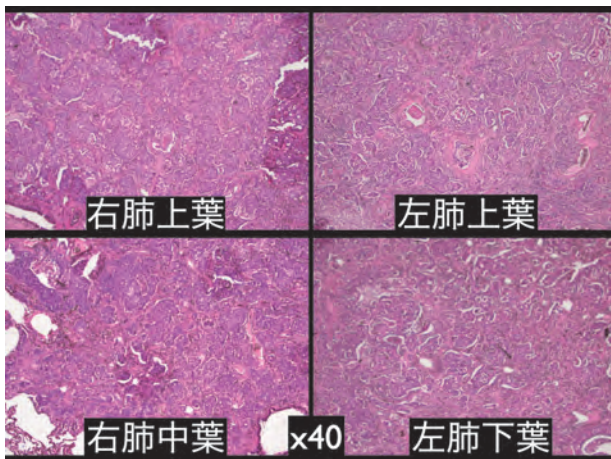


図5 右肺上・中葉、左肺上・下葉の組織

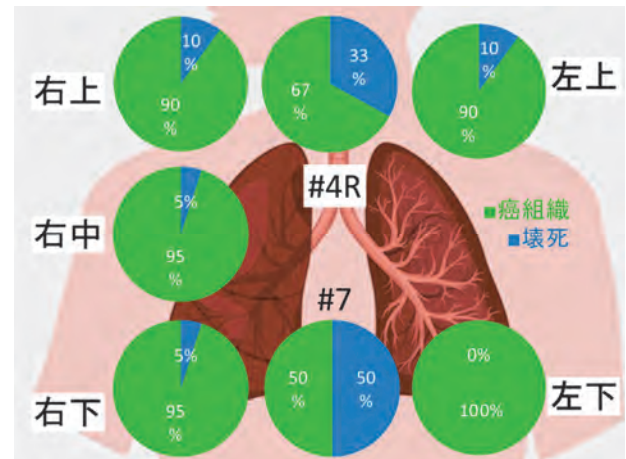


図8 部位ごとにおける癌組織中の壊死の割合

体としては緩徐な経過で呼吸状態が悪化していった。  
 ・最初に左下肢腫脹を認めた日時はいつか。  
 →入院前日から急激な左下肢腫脹を認めていた。  
 ・右副腎への転移が疑われていたが、副腎不全を疑う所見は見られていたか。  
 →低血圧、電解質異常等の臨床所見はなかった。また、

病理解剖にて確認したところ転移はなく、線維化を認めたのみだった。線維化が生じた原因は不明である。  
 ・胸部CTで増大を認めた下葉のコンソリデーションは癌だったか。  
 →他の組織と同様に肺腺癌の組織であり、壊死は認めなかった。また、胸水の貯留もわずかであった。

・肺癌組織で血管の増生を認めたか。

→そもそも肺癌は血管の増生を起こしにくい。本症例においても血管の増生はなかった。しかし、通常血管の増生が少なければ癌が増大すると中心部は壊死する傾向にあるが、本症例では肺組織の癌に壊死はほとんど認めなかった。一方リンパ節転移の腺癌には壊死を多く認めていたが、中心部だけでなく辺縁においても地図状に壊死を認めていた。(図7、8)

・シフラが高値を呈していたことから、扁平上皮癌の可能性も考えられるが、組織に扁平上皮癌の成分を認めなかったのか。

→癌組織は全て solid な adenocarcinoma であった。

#### 【まとめ】

EGFR 遺伝子変異陽性の肺腺癌であるにもかかわらず、オシメルチニブの治療効果が乏しく死亡に至った症例であった。剖検により死因は肺癌増大による呼吸不全であると判明した。しかし、リンパ節転移の腺癌に対してはオシメルチニブにより腫瘍の増大を抑えていたと考えられるのに対し、肺組織の腺癌には治療効果を認めなかった理由については解明することができず、今後同様の症例を集めて検討していきたい。



## パーキンソン病患者への服薬アドヒアランス調査

佐藤 祐佳<sup>1)</sup>      奥野 幸子<sup>2)</sup>      鈴木 秀峰<sup>1)</sup>      工藤 雅史<sup>1)</sup>  
Yuka Sato<sup>1)</sup>      Sachiko Okuno<sup>2)</sup>      Hidetaka Suzuki<sup>1)</sup>      Masashi Kudo<sup>1)</sup>

馬場 一秀<sup>1)</sup>      川口 啓之<sup>1)</sup>      木村 隆<sup>3)</sup>  
Kazuhide Baba<sup>1)</sup>      Hiroyuki Kawaguchi<sup>1)</sup>      Takashi Kimura<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> 旭川医療センター 薬剤部

<sup>2)</sup> 北海道医療センター 薬剤部

<sup>3)</sup> 旭川医療センター 脳神経内科

---

---

### 要 旨

パーキンソン病の治療は薬物療法が中心となる。従来、パーキンソン病患者は生真面目な性格と薬物療法への反応性が良好であることから服薬アドヒアランスが良好であると考えられてきた。しかし、パーキンソン病は罹患年数が長くなるにつれて薬剤数、服用回数が増加してくる。薬剤数や服用回数が増加することで服薬アドヒアランスが低下することが知られており実際、他施設でパーキンソン病患者のアドヒアランス不良な患者も多く存在すると報告されている<sup>1)・2)</sup>。そこで当院におけるパーキンソン病患者の服薬アドヒアランスの状況を確認することを目的とし、今回アンケート調査を実施した。本調査では薬効や治療の満足度にかかわらず、服薬遵守の項目で比較的良好な回答が得られたものの、服薬アドヒアランスが低下している患者の原因を調査した結果、薬剤の情報収集と家族または施設職員の協力に関する項目不十分と評価をする傾向があった。薬剤の情報提供や患者と患者家族を含めた教育を行うことで服薬アドヒアランスの改善が図られる可能性が示唆された。

キーワード：服薬アドヒアランス 服薬管理 服薬指導 パーキンソン病

## 【はじめに】

パーキンソン病は中脳の黒質にあるドパミン神経細胞が障害されることで発症する疾患であり、ドパミンの減少により運動が障害され日常生活へ支障をきたしていく進行性疾患である。罹患者数約 108,800 人と推定されており、好発年齢は 50 - 65 歳とされている<sup>3)</sup>。難治性の神経変性疾患であり、根治的な治療法は現在のところなく、治療は対症療法となり薬物療法が主体となる。従来、パーキンソン病患者は生真面目な性格と病態への薬物療法の反応性が良好であることからアドヒアランスが良好であると考えられてきた。治療初期は 65 歳より若い場合ドパミンアゴニストや MAO-B 阻害薬、高齢発症では L-dopa 製剤など単剤の使用が推奨される<sup>4)</sup>。しかしながら、パーキンソン病は緩徐に進行するため長期的な治療が必要となる。経過により多剤併用や L-dopa 製剤を中心とした治療における服用回数の増加が問題となっている。そこで様々な製剤が各製薬メーカーから発売されており当院でも複数規格がある薬剤を含めると表 1 に示す通り 45 品目が採用となっている。このほかにもパーキンソン病では自律神経症状や精神症状を合併するため、中枢神経作用に対して緩下剤や昇圧薬などの薬剤を使用する場合

があり、薬剤数の増加がアドヒアランスへ影響する可能性がある。実際、他施設の報告で薬剤数や服用回数の増加がアドヒアランス不良なパーキンソン病患者も多く存在することが報告されている<sup>1, 2)</sup>。

当院では疾患センターの一つとしてパーキンソン病センターが設置されるなどパーキンソン病診療・治療に力を入れており薬剤調整やリハビリを目的とした入院が多い。そこで入院する患者を対象にアンケート調査を行い、パーキンソン病患者のアドヒアランスを把握することとした。

## 【方法】

### 対象期間

平成 28 年 9 月～平成 30 年 8 月。

### 対象者

当院の脳神経内科病棟に入院されたパーキンソン病に罹患している患者のうち同意が得られた患者 43 例を対象にアンケート調査を行った。

### アンケート内容

年齢、性別、同居者の有無など患者背景、薬効の有無、治療の満足度のほか服薬状況に関する 7 項目を「よく当てはまる」、「当てはまる」、「どちらとも言えない」、「当てはまらない」、「まったく当てはまらない」の 5

表 1 当院採用のパーキンソン病治療薬一覧

L-dopa 製剤	ドパストン静注	デュオドーバ経腸用液	
L-dopa・DCI配合剤	イーシー・ドパール配合錠	スタレボ配合錠L50	
	スタレボ配合錠L100	メネシット配合錠	
ドパミン受容体刺激薬	レキップ錠0.25mg	レキップ錠1mg	レキップ錠2mg
	レキップCR錠2mg	レキップCR錠8mg	ピ・シフロール錠0.125mg
	ピ・シフロール錠0.5mg	ミラベックスLA錠0.375mg	ミラベックスLA錠1.5mg
	ペルマックス錠50 $\mu$ g	ペルマックス錠250 $\mu$ g	カバサール錠1.0mg
	ニュープロパッチ2.25mg	ニュープロパッチ4.5mg	ニュープロパッチ9mg
	ニュープロパッチ13.5mg	ニュープロパッチ18mg	ハルロピテープ8mg
	ハルロピテープ16mg	ハルロピテープ24mg	ハルロピテープ32mg
	ハルロピテープ40mg	アポカイン皮下注30mg	
抗コリン薬	アーテン錠2mg	アキネトン細粒	
Nad前駆物質	ドプスOD錠100mg		
L-dopa 賦活薬	トレリーフOD錠25mg		
アデノシンA2受容体拮抗薬	ノウリアスト錠20mg		
MAO-B阻害薬	エプビーOD錠2.5mg	アジレクト錠0.5mg	
	アジレクト錠1mg	エクフィナ錠50mg	
COMT阻害薬	コムタン錠100mg	オンジェンティス錠25mg	
ドパミン遊離促進薬	アマンタジン細粒10%	アマンタジン錠50mg	
その他	チアプリド細粒10%	チアプリド錠25mg	チアプリド錠50mg

表2 患者背景

年齢	60歳未満	3	お薬の効果を感じますか？	はい	35
	60代	14		いいえ	7
	70代	20		未回答	1
	80代	6			
同居者	あり	31	お薬の効果に満足していますか？	はい	21
	なし	2		いいえ	18
	未回答	10		その他	1
性別	男	16	服薬管理者	本人	35
	女	27		家族	5
罹患歴	0-5年	13	勉強会に参加したことがあるか	施設職員	3
	6-10年	16		未回答	0
	11年以上	13		はい	19
	未回答	1		いいえ	23
				未回答	1

表3 アンケート内容と回答結果

	全く当てはまらない	当てはまらない	どちらともいえない	当てはまる	とてもよく当てはまる	未回答
自分の薬に必要な情報を探したり、利用したりしている	6	10	13	10	3	1
薬の必要性について納得している	1	1	4	21	16	0
薬に対する声かけをしてもらうなど、家族や周囲の人の助けを得ることに抵抗がない	2	1	7	12	20	1
この3週間、薬を一日の指示された個数・回数通りに使用している	1	1	1	15	25	0
この3週間、薬を指示された時間通りに使用している	1	2	2	22	16	0
薬を自分だけの判断でやめることはない	2	1	4	8	28	0

段階で評価をした。なお、アンケート内容は表2 - 表3に示す通りである。

## 【結果】

### 患者背景

対象期間の間、アンケートを行った患者数は43例であった。対象患者の平均年齢は71.7歳であり、女性が27例(63%)、男性が16例(37%)であった。

同居者の有無として「あり」と回答した患者が35例(73%)、「なし」と回答した患者が2例(5%)、未回答は10例(23%)であった。

罹患歴に関して、5年以下が13例(30%)、6年から10年が16例(37%)、11年以上が13例(30%)、未回答が1例(2%)となった。

服薬管理者としては本人管理が35例(81%)、家族

管理が5例(12%)、施設職員が3例(7%)であった。勉強会に参加したことがあるかという項目では「はい」と回答した患者が19例(44%)、「いいえ」と回答した患者が23例(53%)、「未回答」が1例(2%)となった。

『お薬の効果を感じますか?』という項目では「はい」という回答が35例(82%)、いいえという回答が7例(16%)、「その他」が1例(2%)となった。

『お薬の効果に満足していますか?』という項目では「はい」という回答が21名例(49%)、「いいえ」という回答が18例(42%)、「その他」が1例(2%)、「未回答」が3例(7%)となった。

アンケート結果では『自分の薬に必要な情報を探したり、利用したりしている』という項目に関しては「よく当てはまる」が3例(7%)、「当てはまる」が10例(23%)、「どちらとも言えない」が13例(30%)、「当てはまらない」が10例(23%)、「まったく当てはまらない」が6例(14%)、「未回答」が1例(2%)であった。

『薬の必要性について納得している』という項目に関しては「よく当てはまる」が16例(37%)、「当てはまる」が21例(49%)、「どちらとも言えない」が4例(9%)、「当てはまらない」が1例(2%)、「まったく当てはまらない」が1例(3%)であった。

『薬に対する声かけをってもらうなど、家族や周囲の人の助けを得ることに抵抗がない』という項目に関しては「よく当てはまる」が20例(47%)、「当てはまる」が12例(28%)、「どちらとも言えない」が7例(16%)、「当てはまらない」が1例(2%)、「まったく当てはまらない」が2例(5%)、未回答が1例(2%)であった。

『この3週間薬を1日の指示された個数・回数通りに使用している』という項目に関しては「よく当てはまる」が28例(58%)、「当てはまる」が15例(35%)、「どちらとも言えない」が1例(2%)、「当てはまらない」が1例(2%)、「まったく当てはまらない」が1例(3%)であった。

『この3週間薬を1日の指示された時間通りに使用している』という項目に関しては「よく当てはまる」が16例(37%)、「当てはまる」が22例(51%)、「どちらとも言えない」が2例(5%)、「当てはまらない」が2例(5%)、「まったく当てはまらない」が1例(2%)であった。

『薬を自己判断でやめることはない』という項目に

関しては「よく当てはまる」が28例（65%）、「当てはまる」が（19%）、「どちらとも言えない」が4例（9%）、「当てはまらない」が1例（2%）、「まったく当てはまらない」が2例（5%）であった。

また、『薬を自己判断でやめることはない』と薬効、治療満足度に関する項目、服薬管理者と用法用量の遵守に関する項目、また、罹患年数と薬剤の必要性の理解度に関する項目の相関を表4～表8で示す。

表4 薬の効果と服薬順守

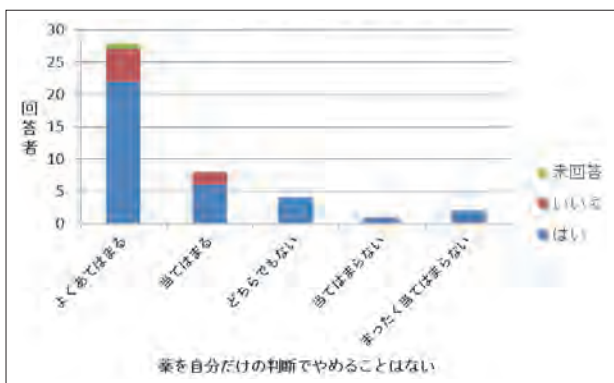


表5 治療に対する満足度と服薬順守

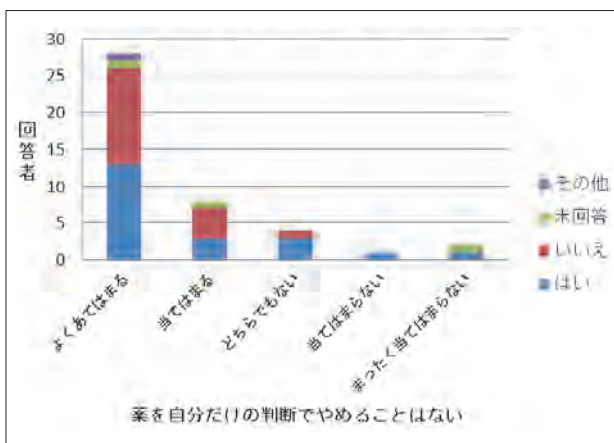


表6 服薬管理者と用量順守状況



表7 服薬管理者と用法順守状況

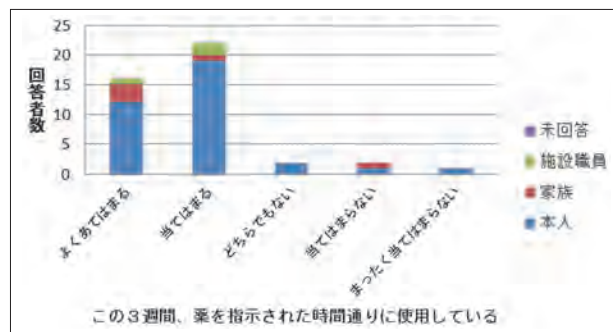
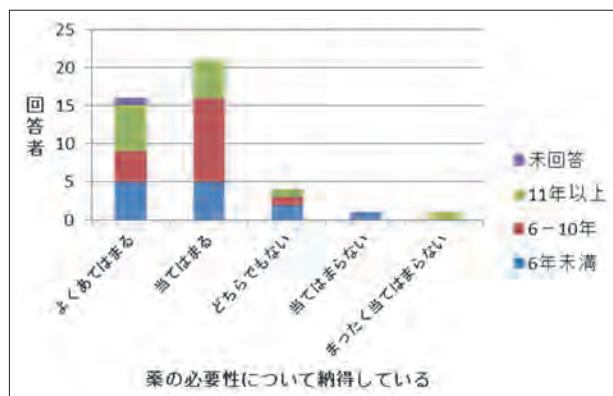


表8 罹患年数と薬剤の必要性



【考察】

本アンケート調査により薬剤による効果、治療満足度に関わらず自己調整をせず、用法用量は遵守されている傾向であった。上野 治香らによる慢性疾患患者対象としたアドヒアランスの研究では一型糖尿病やリウマチなど自覚症状がある疾患での服薬順守率は比較的高いということが報告されている<sup>5)</sup>。本アンケートでは罹患年数の平均は9.1年となり、回答者の約7割がパーキンソン病の中で薬剤の反応性が良好で自覚症状が感じにくいハネムーン期を経過し、運動症状等の自覚症状が実感しやすい患者であった。そのため、自己調整をせず用法用量の遵守に関する項目で良好な結果が得られたと推測される。またこれらの項目で「どちらとも言えない」または「当てはまらない」、「全く当てはまらない」の項目に該当した患者は使用している薬剤の情報収集に関する項目で不十分な傾向となった。しかしながら、薬剤の必要性の理解度は良好な回答が得られていることから、服用の必要性は理解していても薬剤や病態に関する知識が不足していることで服薬に影響が出る可能性が示唆される。実際、本アンケート調査でパーキンソン病患者を対象とした勉強会に参

加したことがあるかという項目で半数以上が参加したことがないと回答している。当院でも病院内でパーキンソン病教室を開催し、各職種による講演を実施し患者教育を行っているが毎月1回のみで、遠方に在住している患者だと参加しにくいのが現状である。

また、自己調整や用法用量は遵守の項目でどちらとも当てはまらないまたは当てはまらないと回答した患者の中で家族や回りの人の助けを得ることに抵抗があると回答した患者が高い傾向となった。パーキンソン病はハネムーン期を過ぎると薬効の低下、L-dopa 製剤を長期的に使用することで wearing-off や no-on のように薬効が短くなっていく。これにより L-dopa 製剤の1日4-5回の頻回投与やドパミンアゴニストの追加、そのほかアデノシン A2 受容体阻害薬、MAO-B 阻害薬など薬剤数の増加、1日4-6回のような少量分割投与において服用回数が増えていくため、家族や施設職員の協力が必要になるケースがある。本アンケート調査でも同居者がいる患者においても自身で服薬管理されている患者が多く、家族や施設職員の協力を得ることでアドヒアランスが改善すると可能性が示唆される結果となった。

これらの結果を解決するために患者や患者家族を含めた治療目標の共有や教育が必要となってくる。現在、当院における患者教育の際は各製薬会社の作成したパンフレットを使用しているものの、限られた服薬指導の中では要点のみの説明しかできていないため、患者教育に使用するツールの検討をし、薬剤の情報提供をすることでアドヒアランスの改善が図れる余地がある。また、限られた服薬指導の中では患者や患者家族と治療目標の共有や退院後の生活環境を把握しにくいのが現状である。特に退院後、入院時と食事時間や睡眠など生活環境が変化することで服薬遵守されているものの服薬時間が異なるため薬効の変化を訴える患者も多く、治療目標を共有し患者の生活環境を把握することは重要となる。そのため、患者や患者家族とのかかわりが大きい、看護師やソーシャルワーカーなど多職種の情報共有を密にし、積極的なカンファレンスの参加により患者目標の確認や退院後の服薬支援へつなげていけると考えられる。

また、本アンケート対象となった患者の薬剤数や服用回数の調査は行っておらず、これらの要因が満足度や服薬状況へ影響を及ぼしていた可能性はある。今回

の調査結果を踏まえ、薬剤数や服用回数とアドヒアランスへの関連についても検討をしていきたい。

## 【引用文献】

- 1) 波田野 琢、服部 信孝：パーキンソン病患者の服薬状況に関するアンケート調査  
Pharma Medica 2011;29 (3) :157-162
- 2) 波田野 琢、服部 信孝：パーキンソン病患者の服薬状況に関するアンケート調査  
Pharma Medica 2013;31 (5) :101-107
- 3) パーキンソン病（指定難病6） 難病センター
- 4) パーキンソン病診療ガイドライン 2018
- 5) 上野 治香、山崎 喜比古、石川 ひろの：日本の慢性疾患患者を対象とした服薬アドヒアランス尺度の信頼性及び妥当性の検討 日健教誌 2014;22 (1) :13-29

# COVID-19 感染症患者の対応が、 病棟看護師に与える影響について

小池 実佳 Mika Koike	加藤 綾 Aya Kato	佐藤 彩華 Ayaka Sato
西山真捺美 Manami Nishiyama	滝沢亜由美 Ayumi Takizawa	正木あゆみ Ayumi Masaki

旭川医療センター 6病棟

---

---

---

## 要 旨

〔目的〕 COVID-19 感染症患者（COVID-19 患者）の対応が看護師に与える身体、心理、社会的影響を明らかにし、必要な支援を検討する。〔方法〕 選択式と自由記載式の質問紙を用いてデータを収集。選択式では、患者の対応前後で自身の状態を回答してもらい、平均値化し比較した。自由記載では回答のうち意味、内容をカテゴリー化した。〔結果〕 選択式では1項目（頭痛がある）を除く全質問で対応後に平均値は上がっていた。自由記載の回答は、COVID-19 患者対応で辛かったことに対して4つのカテゴリー、周囲の人から言われて傷ついた言葉や態度について3つのカテゴリー、COVID-19 患者の対応を行って良かったことに対しては3つのカテゴリーにまとめられた。〔結論〕 ・病棟看護師は感染に対する不安、業務量増加による心身の疲労、保障の不安がある・関連機関と連携することや人員確保が、看護師の心身の負担軽減に繋がる・新たな経験を積むことで向上心を高め、保障があることでモチベーションの向上になる。

キーワード：大規模感染 病棟看護師 影響 COVID-19

## はじめに

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は急速に世界で感染が拡大した。COVID-19 患者と関わる病棟看護師は、自己の感染リスクと対峙し、常に不安や緊張感をもって業務を遂行している。当院 A 病棟では、2020 年 2 月から 6 月まで計 21 人の COVID-19 患者を受け入れた。受け入れ開始して間もなく、A 病棟看護師から不眠傾向や食欲不振の訴え、帰宅後家族と接しても大丈夫か、発熱や咳嗽などの症状が出現したらどうすれば良いのか心身の不調や不安の声がかかれた。

先行研究では、「過去に大規模感染した新型インフルエンザでは、対応した看護師は対応していない看護師と比較して、心に衝撃とストレスを感じやすいこと」が示唆されている<sup>1)</sup>。また、SARS 発生時の報告によると、「医療従事者の高ストレス群の特徴に、看護師であること、SARS 患者に直接接すること、子どもをもっていること」が挙げられている<sup>1)</sup>。

今回、大規模感染している COVID-19 患者の対応が病棟看護師へ様々な影響を与えていると考えられ、どのような支援が必要か検討した。

## 方法

1. 研究期間 2020 年 2 月～2021 年 2 月
2. 調査期間 2020 年 8 月～2020 年 9 月
3. 調査対象 当院 A 病棟に勤務する、COVID-19 患者の対応をした看護師 20 名
4. 調査方法 質問紙を用いてデータを収集
5. 調査内容 当院 A 病棟に勤務する看護師のうち COVID-19 患者の対応をした 20 名に対して、対応する前後で自身の状態に合ったものを選択式と自由記載形式で回答してもらった。選択式では川添らの研究で使用された自己記入式アンケート調査用紙のストレス項目を参考にし、身体、心理、社会的観点から作成した質問 16 項目、自由記載では 3 つの質問に対して、COVID-19 患者の対応後の思いについて記載してもらった。
6. 分析方法：収集したデータは COVID-19 患者の対応をする前と後で A 病棟の看護師の身体、心理、社会的状態にどのような差が生じたのか比較した。また、自由記載は意味内容の類似したものについてまとめ、カテゴリーとサブカテゴリーに分類した。

7. 倫理的配慮：当院の倫理審査委員会の承認を得て本研究を実施。個人情報対象者が特定されないよう配慮した。本研究への参加は自由意志であり、不参加者は不利益を受けることはない。また、参加後も撤回はいつでも行えることを保証した。本研究に使用したデータは研究終了時にすべて破棄する。

## 結果

A 病棟に勤務し COVID-19 患者に関わった看護師 20 人を対象とし、アンケート用紙を配布、回収数は 19 人だった。

選択式の質問では COVID-19 患者の受け入れ前後に当てはまる心身の状態を「0 = 全く当てはまらない」～「4 = とても当てはまる」の 5 件法にて測定し、値が高いほどその項目の程度が高いことを示し平均値の比較を行った。その集計結果を表 1 に示す。COVID-19 患者の受け入れ前の段階で平均値が 2.5 以上の質問は 1、2、7、11、15 であった。COVID-19 患者の受け入れ前後を比較すると、質問 12（頭痛がある）を除く質問で平均値は上がっており、特に質問 2、3、4 は平均値が 1 以上上がっていた。

アンケートの自由記載欄で出た回答は表 2 に示す。COVID-19 患者対応を行って辛かったことに対する回答が 43 件あり、4 つのカテゴリーにまとめられ、9 つのサブカテゴリーに分けられた。周囲の人から言われて傷ついた言葉や態度についての回答は 8 件あり、3 つのカテゴリーにまとめられた。COVID-19 患者の対応を行って良かったことに対する回答は、11 件の回答があり 3 つのカテゴリーにまとめられた。

## 考察

選択式アンケートの結果、COVID-19 患者対応前から平均値が高かった質問、対応前後で平均値が上昇した質問 1、2、3、4、7、11、15 について考察する。

質問 1（勤務の中で自分が感染することに不安を感じたことがある）、質問 2（身近な人に感染させてしまうのではと不安を感じる）は感染に対する不安であり、A 病棟は元々結核患者を受け入れている病棟であることから、常に感染症に対する不安や恐怖心があったと考えられる。質問 1 では平均値が受け入れ前は 2.7 から後では 3.4、質問 2 では 2.7 から 3.8 と平均値が上昇している。その理由として、COVID-19

は新しい感染性の高いウイルスで、治療法が確立していないことが結核と異なり、そのため COVID-19 患者と直接関わる病棟看護師は感染に対する不安が一層強くなっていると考えられる。川添らは、大規模感染症（新型インフルエンザ A：H1N1）への対応が医療従事者に与える心理的影響の研究の中で、「たとえ弱毒性であっても、直接患者に接する機会の多い医療従事者に、より心に衝撃やストレスを与えやすい傾向はうかがえる」<sup>1)</sup>と述べていることから感染症患者の対応を行う事に対して不安やストレスが強いことが考えられる。また、道内の病院でクラスター発生の報道が多々あった。感染対策が不十分で、自身が感染してしまうと病院内でクラスター発生する可能性もあり、病院全体へ影響を及ぼすかもしれないという不安が、対応後のアンケートに反映されたと考える。

質問 3（感染予防・防御の方法が分からず不安を感じたことがある）、質問 4（ウイルスの感染力・毒性が分からず不安を感じたことがある）は COVID-19 の情報不足からくる不安を表している。質問 3 では平均値が 2.3 から 3.3 に、質問 4 では 2.4 から 3.5 に上昇している。感染経路や対策、治療法など解明されていない部分が多い未知のウイルスであったために、ウイルス自体に恐怖心があり、より不安が強く表れたのではないかと考える。COVID-19 について分からないことが多い中、A 病棟では病棟だけで判断がつかない時には、ICT や保健所に確認しながら日々マニュアルを更新し対応していた。

質問 7（精神的な疲れを感じたことがある）、11（身体的疲労がある）は心身の疲労感について回答してもらった項目である。質問 7 では平均値が 2.6 から 3.2、質問 11 では 2.6 から 3.1 に上昇している。看護師の業務は人の生死に関わる仕事であり、心身ともにハードワークであることから、受け入れ前より平均値が高かったと考える。平均値が上昇した理由として、COVID-19 病棟では、不慣れな防護具を着用しながら、外部委託の清掃や看護助手が担う業務も看護師が担当することになり業務量が増加している。また、一般病床とは異なり感染区域での業務は限られた人数で対応するため、一人当たりの業務量が多くなり、ストレスの要因と考えられる。業務量の軽減や感染症ユニット内での労働時間の短縮のために、隔離病棟で対応する看護師の人数確保が必要と考える。A 病棟ではその日

の患者数や繁忙度で隔離病棟に入る看護師の数を調整していた。必要に応じてマンパワーの確保を行うことがストレスの軽減に繋がり心身の負担が軽減されると思われる。

質問 15（自分が感染した時の保障について不安を感じることがある）は感染した時の保障や手当についての不安である。質問 15 では平均値が 2.7 から 3.3 に上昇している。A 病棟では、結核病棟から COVID-19 病棟に変わること、結核患者対応の特殊業務手当はなくなり、COVID-19 患者対応に対して特殊業務手当に相当する保障が確立されていなかった。このことから、感染症病棟で勤務する上での保障の有無や内容を明らかにしたうえで COVID-19 患者の担当をすることで病棟看護師の不安軽減が図れると考える。

アンケートの自由記載で回答を得た、質問 1（COVID-19 患者の対応を行って辛かったことはありますか）に対する回答は感染への不安、環境的苦痛、業務内容の煩雑、社会的保障の 4 つのカテゴリーに分けられた。この結果からも COVID-19 患者を対応している病棟看護師に必要な支援として 3 つのことが挙げられる。1 つ目は、認定看護師や ICT、保健所といった関連部署や関連機関と連携しながら患者対応の統一を図ること、2 つ目は感染症ユニット内での労働時間の短縮のために看護師の数を確保し効率よく業務にあたること、3 つ目が感染症病棟で勤務するうえでの保障の確立であると考えられる。

質問 2（COVID-19 患者対応後周囲の人に言われて傷ついた言葉や態度はありますか）の回答については、好奇、感染者扱い、他人事の 3 つのカテゴリーに分類された。COVID-19 患者の対応をしている病棟看護師がどのような思いをもって業務にあたり、どのような苦勞をしているかが周囲の人達に伝わっていないことが原因でないかと考える。COVID-19 患者の対応をしている看護師の現状を周知する場を院内で設けると COVID-19 患者の対応をしている病棟看護師の抱える思いや悩みが伝わると考える。

最後に質問 3（COVID-19 患者対応を行って良かったことはありますか）の回答は、知識・経験、患者との関わり、社会的保障の 3 つのカテゴリーに分類された。看護師として、新たな知識の習得や経験を積むことは向上心を高めることとなる。また、患者から感謝されることで癒しを得ていると考える。そして、手当



がでて良かったと思う看護師も存在する。手当などのインセンティブがつくことで看護師のモチベーションが向上することが明らかとなった。

このアンケート調査を行った時点では、このままCOVID-19は終息するのではないかと考えられていたが、COVID-19患者はいまだ増加傾向にあり、終息の見通しがたっていない。病棟看護師が心身共にコンディションを整え、患者へより良い看護提供が行えるよう、継続した支援が必要になると考える。

## 結 論

- ・ COVID-19 患者の対応をしている病棟看護師は、情報不足からくる感染に対する不安、業務量増加による心身の疲労感、感染症病棟で勤務するうえでの保障への不安を抱いていることが明らかとなった。
- ・ COVID-19 患者の対応をしている病棟看護師に必要な支援として、病棟だけでなく、関連部署や関連機関と連携しながら患者対応することが重要である。また、COVID-19 患者の対応をする看護師の人員を確保することで一人当たりの業務の負担が軽減できる。
- ・ COVID-19 患者の対応をする病棟看護師は新たな知識の習得や経験を積むことで向上心を高めることとなり、患者から感謝されることで癒しを得ている。また、保障があることで病棟看護師のモチベーションの向上に繋がっている。

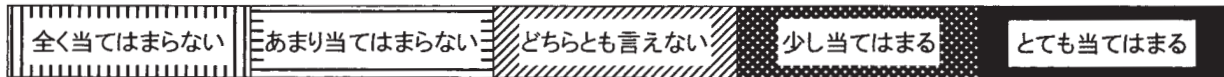
## 引用文献

- 1) 川添文子：大規模感染症（新型インフルエンザ A : H 1 N 1）への対応が医療従事者に与える心理的影響 心身医 2010;50 (10) : 969-972

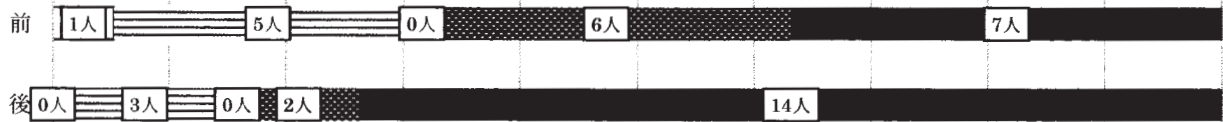
## 参考文献

- 中西 洋一：医学生、医療従事者の結核に対する意識調査  
Kekkaku 2002;77(6):457-463
- 橋本 良明：新型コロナ渦中の人々の不安・ストレスと抑鬱・孤独感の変化 情報通信学会誌 2020;38(1):25-28
- 四方田健二：新型コロナウイルス感染拡大に伴う不安やストレスの実態—Twitter 投稿内容の軽量テキスト分析から— 体育学研究 2020;65:757-774

表1 選択式アンケート結果



質問1 勤務の中で自分が感染することに不安を感じたことがある



質問2 身近な人に感染させてしまうのではと不安を感じることもある



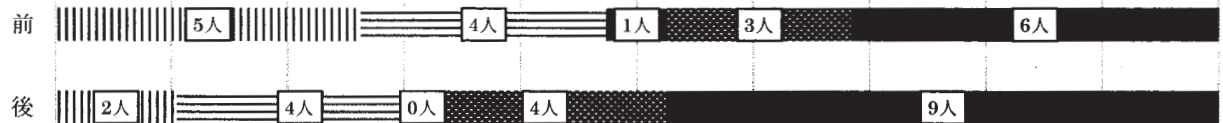
質問3 感染予防・防御の方法が分からず不安を感じたことがある



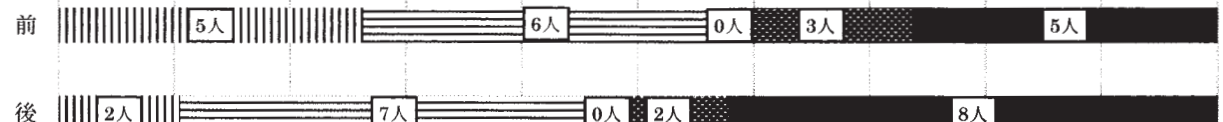
質問4 ウイルスの感染力・毒性が分からず不安を感じたことがある



質問5 欠勤したいと思ったことがある

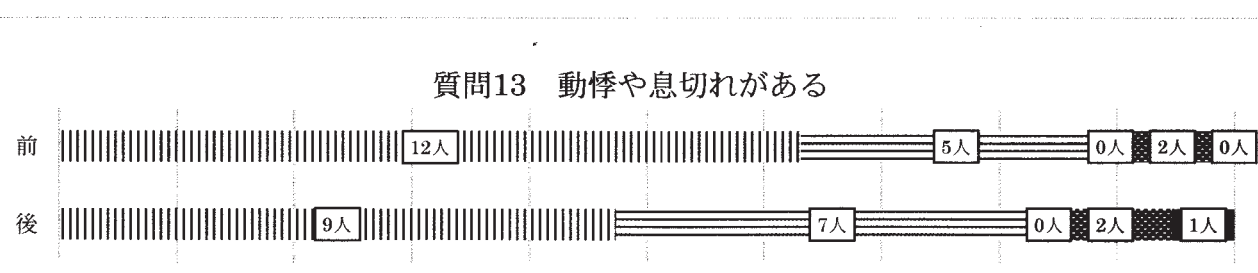
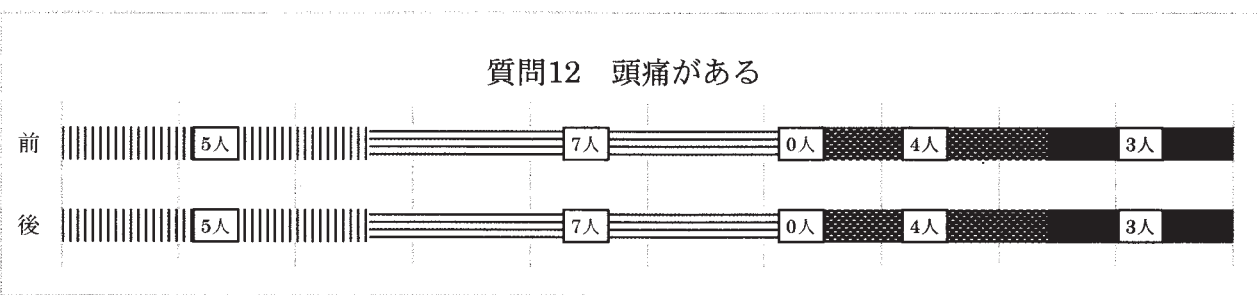
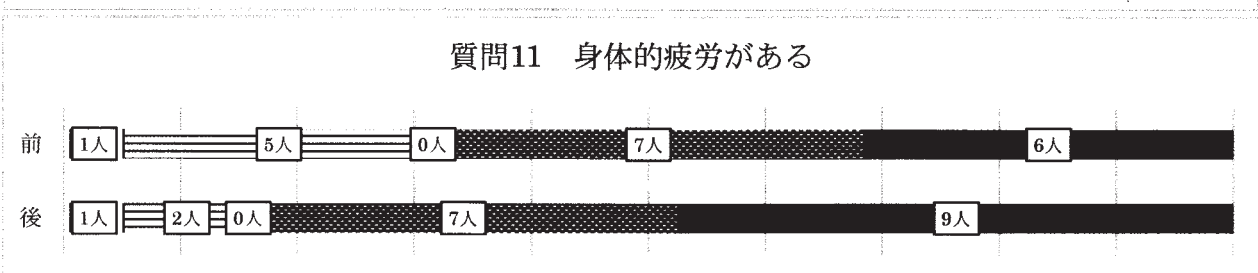
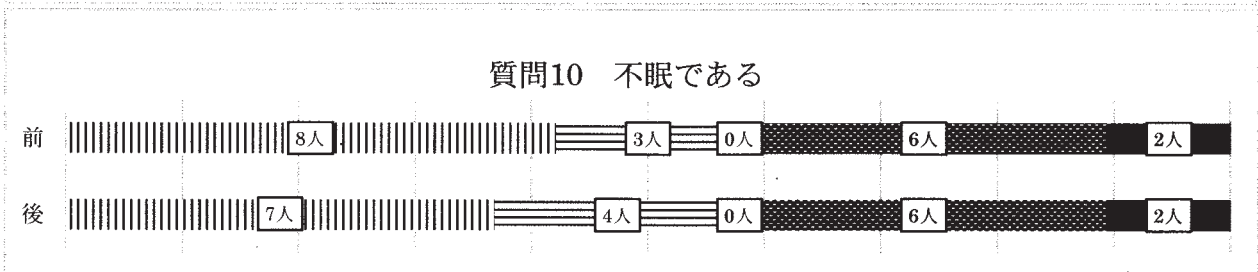
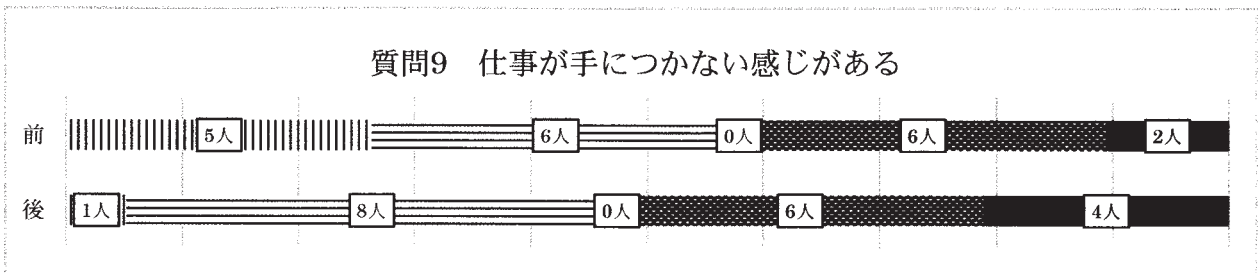
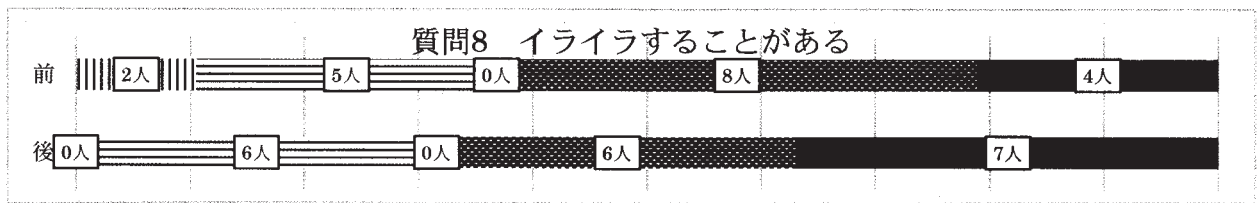


質問6 孤立感を感じたことがある

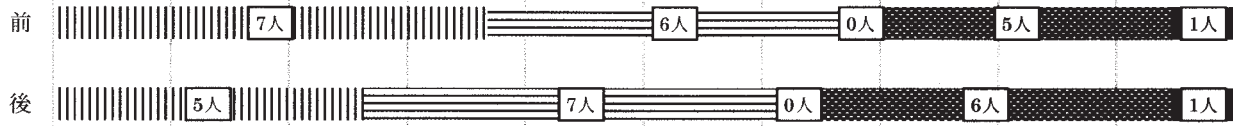


質問7 精神的な疲れを感じたことがある

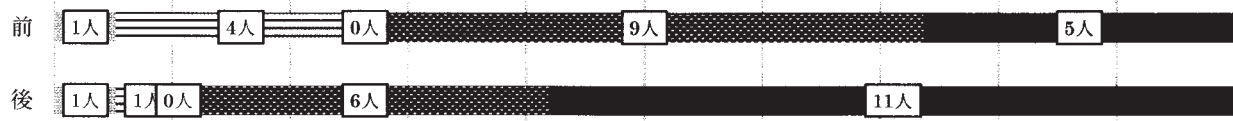




質問14 食欲がない事がある



質問15 自分が感染した時の保障について不安を感じる事がある



質問16 休みの日に引きこもりがちである

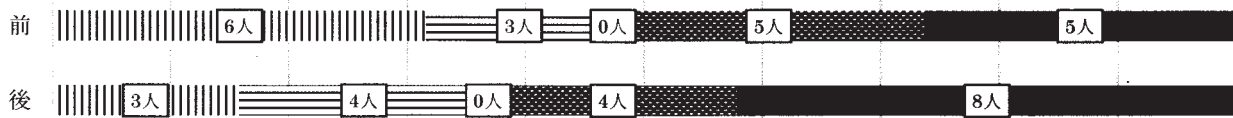


表2 自由記載アンケート結果

質問1 COVID-19 患者の対応を行って辛かったこと

カテゴリー	サブカテゴリー	文章データ
感染への不安	自己への感染	<ul style="list-style-type: none"> <li>・自分への感染が怖い</li> <li>・自分が感染していないか不安</li> </ul>
	他者への感染	<ul style="list-style-type: none"> <li>・家族に感染することへの不安</li> <li>・友人となかなか会えない</li> </ul>
	受け入れ体制への不安	<ul style="list-style-type: none"> <li>・受け入れ体制が整わない状態で患者対応をしなければならない</li> <li>・感染対策が不十分なまま対応したこと</li> </ul>
環境的苦痛	孤立感	<ul style="list-style-type: none"> <li>・感染区域に入ると孤独を感じた</li> </ul>
	防護具の着用	<ul style="list-style-type: none"> <li>・防護具が暑かった</li> <li>・防護具を節約するように言われた</li> </ul>
業務内容の煩雑	患者対応	<ul style="list-style-type: none"> <li>・クレーム対応を一人で行わなければならないこと</li> <li>・入院患者からの暴言や暴力への恐怖</li> <li>・患者の病識が乏しく、隔離されていることを理解していない</li> </ul>
	環境整備	<ul style="list-style-type: none"> <li>・カーテンの付け外しが大変だった</li> <li>・環境整備が大変だった</li> <li>・感染区域の掃除やゴミ収集が大変</li> </ul>
	マニュアルの変更	<ul style="list-style-type: none"> <li>・検体の取り扱いやごみ回収の対応がコロコロ変更になったこと</li> <li>・何が正しいか分からなくて不安</li> </ul>
社会的保障	保障、手当	<ul style="list-style-type: none"> <li>・感染リスクが高いのに保障が不安定</li> </ul>

質問2 COVID-19 患者対応後周囲の人に言われて傷ついた言葉や態度

カテゴリー	文章データ
好奇	<ul style="list-style-type: none"> <li>・面白半分で笑いながら質問された</li> <li>・「マスク足りてないけど大丈夫なの」と言われた</li> </ul>
感染者扱い	<ul style="list-style-type: none"> <li>・会っても近寄らないでと言われた</li> <li>・うつったら困ると言われた</li> </ul>
他人事	<ul style="list-style-type: none"> <li>・コロナ対応していない職員から「私はなにもしていないのにお金やお菓子がもらえてラッキー、頑張ってるね」と言われた</li> </ul>

質問3 COVID-19 患者対応を行って良かったこと

カテゴリー	文章データ
知識、経験	<ul style="list-style-type: none"> <li>・感染対策の必要性を再確認できた</li> <li>・コロナについて知識を得ることができた</li> <li>・新規ウイルスの対応が経験できた</li> </ul>
患者との関わり	<ul style="list-style-type: none"> <li>・患者さんの思いを知れた</li> <li>・患者から感謝されて嬉しかった</li> </ul>
社会的保障	<ul style="list-style-type: none"> <li>・慰労金がもらえたこと</li> <li>・20万円の給付金がもらえたこと</li> </ul>

## 2020 年 看護研究アンケート

**COVID-19 感染症が発生する以前の自身の状態にあった番号を選んで○をつけてください**

	全く 当てはま らない	あまり 当てはま らない	どちらとも 言えない (理由記載し てください)	少し 当てはまる	とても 当てはま る
勤務の中で、自分が感染することに不安を感じたことがある	0	1	2 ( )	3	4
自分が感染症に感染し、身近な人に感染させてしまうのではと不安を感じたことがある	0	1	2 ( )	3	4
勤務の中で感染症に対して予防・防御の方法が分からず不安を感じたことがある	0	1	2 ( )	3	4
感染症の患者の対応で、ウイルスの感染力・毒性が分からず不安を感じたことがある	0	1	2 ( )	3	4
欠勤したいと思ったことがある	0	1	2 ( )	3	4
孤立感を感じたことがある	0	1	2 ( )	3	4
精神的な疲れを感じたことがある	0	1	2 ( )	3	4
イライラすることがある	0	1	2 ( )	3	4

仕事が手につかない感じがある	0	1	( 2 )	3	4
不眠である	0	1	( 2 )	3	4
身体的疲労がある	0	1	( 2 )	3	4
頭痛がある	0	1	( 2 )	3	4
動悸や息切れがある	0	1	( 2 )	3	4
食欲がないことがある	0	1	( 2 )	3	4
感染症患者の対応をした際、自分が感染した時の補償について不安を感じることもある	0	1	( 2 )	3	4
休みの日に引きこもりがちである	0	1	( 2 )	3	4



# Dual-energy CT を用いたヨード造影剤低減撮影の検討

太田 和幸

Kazuyuki Ota

NHO 旭川医療センター 診療放射線科

キーワード：ヨード造影剤低減、造影剤腎症、仮想単色 X 線画像

## はじめに

CT 検査は、X 線が人体を透過する際に発生する X 線減弱を多方向から計測してデジタル画像を再構成することが基本である。X 線減弱は骨、空気、臓器など、物質によって異なり、骨など密度の大きい物質は減弱も大きく、肺など密度が小さい物質では減弱は小さくなる。減弱の違いによって X 線検出器に到達する X 線量が増減し、それに伴い画像上の CT 値も変化する。CT 値は基準として水の CT 値を原点の 0、空気の CT 値を -1000 と設定し、これらと物質との X 線吸収差を相対的に表した値であり、以下の式で求められる。

$$\text{CT 値} = \frac{\mu_t - \mu_w}{\mu_w} \times 1000$$

$\mu_t$ ：物質の X 線減弱係数

$\mu_w$ ：水の X 線減弱係数

X 線の減弱が大きい程 CT 値は大きく、小さい程 CT 値は小さくなり、組織の CT 値の差がコントラストとなる。軟部組織同士では減弱に大きな差はないため CT 値の差は小さく、コントラストも低下する。また、X 線は高エネルギーの場合、物質を透過しやすくなり、結果的に減弱は小さくなる。低エネルギーの場合、物質に吸収されやすくなり減弱は大きくなる。つまり、

エネルギーの違いは画像に直接的に影響を与え、特に低エネルギー X 線での撮影では X 線が人体により多く吸収され、画像再構成に必要な X 線量が不足し画質が劣化する。

DECT (Dual-energy CT) はエネルギーが異なる 2 種類の X 線が検出器でカウントされる際の異差を利用して画像を再構成し、仮想単色 X 線画像などの CT 値以外の情報を得る技術である。仮想単色 X 線画像を用いると 40~140keV まで 1keV 刻みで任意の単一エネルギーの CT 画像を仮想的に表現できる。エネルギーを低い値に設定することにより、物質透過度が低く、物質ごとの減衰の差が大きい X 線で撮影した想定で CT 画像が作成できるため、ヨード造影剤によるコントラストを高め、造影剤を減らしても診断に十分なコントラストを得ることができる。つまり、X 線量不足による画質劣化を防ぎつつヨード造影剤の CT 値の調節が可能となる。

ヨード造影剤を使った CT 検査は造影検査と呼ばれ、事前に末梢静脈路を確保した上で撮影直前に造影剤を血管内投与する検査である。造影剤が流れる血管、造影剤が取り込まれた腫瘍などの組織で CT 値が大きくなり、コントラストが高まることで血管の走行把握や

太田 和幸 NHO 旭川医療センター 診療放射線科

〒 070-8644 北海道旭川市花咲町 7 丁目 4048 番地

Phone: 0166-51-3161, Fax: 0166-53-9184

E mail: oota.kazuyuki.sw@mail.hosp.go.jp

腫瘍の検索に役立つ。造影剤を使わない検査は単純検査と呼ばれ、事前の準備も必要なく可能な検査で、組織の形状、頭蓋内の出血、肺野の状態、骨折の有無などを評価できる。

腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン 2018 では、慢性腎臓病の患者 (eGFR (estimated glomerular filtration rate) <30mL/min/1.73m<sup>2</sup>) の造影検査では造影剤腎症に対する予防策を講ずることを推奨している<sup>1)</sup>。造影剤腎症は造影剤による腎障害のことで、造影検査後に腎機能低下がみられ、コレステロール塞栓など他の原因が除外される場合に診断される。一般的に腎機能低下は可逆的であるものの、症例によっては腎機能低下が進行し、血液透析が必要となる場合もある。造影剤腎症の発症率は造影剤投与量と相関するとされており、予防策の1つとして診断能を保つことのできる範囲内で最小限の造影剤投与量とすることが望ましいとされている<sup>1)</sup>。

造影剤投与量を減らして撮影する場合、通常の撮影時の管電圧 (当院では 120kV) より低い管電圧 (80~100kV 程度) を使用する方法がある。低管電圧を使用することで体組織と比べて高い原子番号をもつヨード (原子番号 53) の CT 値が上昇し、造影剤の増強効果が増加する。しかし、低管電圧撮影は X 線量が不足しやすく、画質の劣化や診断能の低下を招くことがある。これを補うためには CT 装置の管電流を高く設定し、線量不足を補填する。しかし、この場合も CT 装置の管電流出力の限界、装置への負荷増大、撮影時間の増加 (= 検査時の息止め時間の増加) など様々なデメリットがあり、低管電圧撮影は選択しづらい撮影法であった。

当院においては新外来病棟の開設に伴い、2020 年 1 月より新たな X 線 CT 装置 (Evolution HD: GE 社) の運用が開始された。Evolution HD では撮影中に高速で X 線エネルギーを切り替える機能が備わっており、DECT が選択可能となった。これまで単純撮影を選択せざるを得なかった腎障害患者の CT 検査に対する DECT による造影剤低減撮影の運用の可能性を検討した。

## 方 法

当院のルーチン造影 CT 検査では、単純撮影を行った後、300mg/mL 濃度の造影剤 100mL を静脈路から注

入速度 1.3mL/s で投与し、投与開始から 90 秒後に造影後の平衡相を撮像する。DECT では、仮想単色 X 線画像を使用することで約 50% の造影剤減量が可能であるとの報告がある<sup>2)</sup>。当院での造影剤低減撮影ではそれに準じ、ルーチン検査と比較して半量分の造影剤を用い 0.7mL/s のレートで 50mL の造影剤を使用した。平衡相の撮像タイミングはルーチンと変更せず、投与開始から 90 秒後とした。

## 結 果

実効エネルギーによる大動脈、筋肉、脂肪それぞれの CT 値の変化を示す (図 1)。造影剤が流れる大動脈ではエネルギーが低いほど CT 値が大きくなる。造影剤がほとんど取り込まれない筋肉は大動脈と比較して CT 値の変化は緩やかになる。また、脂肪組織はエネルギーが低いほど CT 値が小さくなり、脂肪沈着部位と組織とのコントラスト向上が期待できる。エネルギーが高いときは組織間の CT 値の差が小さくなり、コントラストは低下する。

エネルギーによる CNR (Contrast to Noise Ratio) の変化を示す (表 1、図 2)。また、エネルギーを変化させた腹部の仮想単色 X 線画像を示す (図 3、4、5、6)。

なお、CNR は画像の分解能を示す数値の 1 つで、以下の式で求められる。

$$CNR = \frac{ROI^m - ROI^B}{SD^B}$$

$ROI^m$  : 臓器の平均 CT 値

$ROI^B$  : バックグラウンドの平均 CT 値

$SD^B$  : バックグラウンドの標準偏差

CNR が小さくなると、画像に含まれる信号はノイズと比較して小さくなり、一般的に画質は劣化する。ただし、CNR は画質評価の指標のうちの 1 つであり、視覚評価も含めた検討が必要である。

Evolution HD では画質を SD (CT 値の標準偏差) で制御しており、SD が小さい程 CT 値のばらつきは小さく、結果ノイズが減り画質は向上する。当院の撮影では SD ≒ 12 となる設定で撮影している。また、エネルギー 70keV の仮想単色 X 線画像とルーチン CT の画像がほぼ同じ画質となるようソフトウェア内で設定されている。これらを踏まえると、表 1、図 2 より、エネルギーが 60keV 程度 (図 4) で画質とコントラストのバランスが 1 番とれており、60keV を下回ると画質

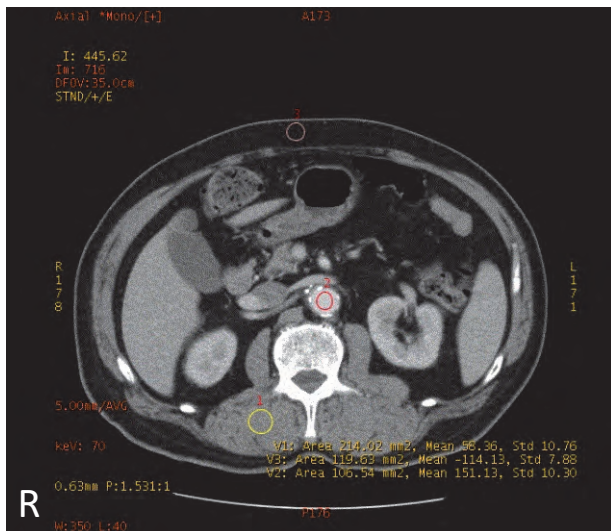


図1 実効エネルギーによる各組織のCT値の変化

1: 筋肉 2: 大動脈 3: 脂肪  
大動脈中の造影剤のCT値が、エネルギーによって大きく変化している

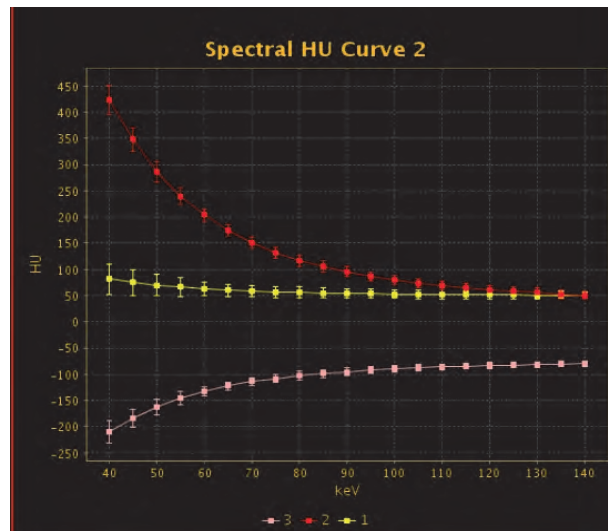


表1 各エネルギーとCT値

$ROI^m$ : 臓器の平均CT値  $SD^m$ : 臓器の標準偏差  
 $ROI^B$ : バックグラウンドの平均CT値  $SD^B$ : バックグラウンドの標準偏差

keV	$ROI^m$	$SD^m$	$ROI^B$	$SD^B$	CNR
40	157.89	29.37	-992.14	28.48	40.38
50	123.16	20.55	-994.34	24.93	44.83
60	101.68	13.87	-995.23	21.86	50.18
70	88.44	10.91	-995.25	21.10	51.36
80	80.03	10.94	-995.23	21.25	50.60
90	74.42	9.27	-995.14	20.71	51.64
100	70.53	8.55	-995.09	20.47	52.06
110	67.76	8.09	-995.04	20.31	52.33
120	65.83	7.77	-995.01	20.20	52.52
130	64.33	7.56	-994.98	20.13	52.62
140	63.16	7.41	-994.96	20.07	52.72

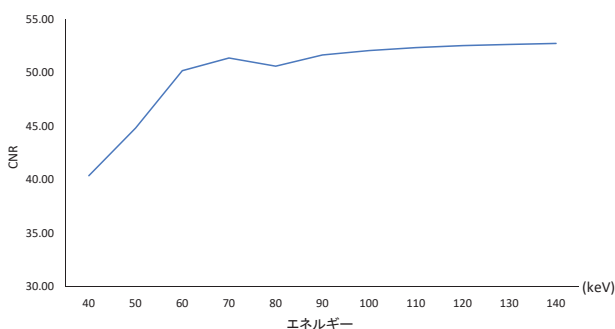


図2 各エネルギーとCNRの比較

縦軸: CNR値 横軸: 仮想単色X線画像のエネルギー (keV)

に影響が出てくると考えられる。より低エネルギーになると実際の画像 (図5) でも画質の劣化が顕著で、

実質臓器における分解能が低下し診断に影響が出る可能性が出てくる。反対に、高エネルギーでは数値上画質は問題ないように見えるが、実際の画像 (図6) ではコントラストが大きく低下している。造影剤の使用は病変のコントラストを向上させることが目的の一つであるため、高エネルギーの仮想単色X線画像は造影検査には不向きだと考えられる。一方で、物質透過度の高いX線で撮影した想定CT画像であるため、金属アーチファクトの軽減が期待できる。

### 考察・課題

DECTを用いた造影剤低減撮影では、適切なエネルギーに設定した仮想単色X線画像を作成することで画質は担保したまま造影剤のコントラストを強くすることができた。造影剤量の低減により、造影剤腎症のリスクを低下させることが期待できる。また、造影剤が血管外漏出するなど、不測の事態で適切な量の造影剤を投与できなかった場合にも、後からコントラストを補填できるという利点がある。この場合、ノイズの増加などで診断能に影響を及ぼす可能性があることに留意したい。

DECTの使用は、通常のCT撮影と比較して被曝量の増加がこれまで欠点とされてきた。しかし、近年の被曝低減技術の進歩や画像再構成法の発達により、最新のCT装置のDECTでの被曝量は従来型装置のCT撮影とほとんど差がなくなっている。従って、被曝量増加のリスクを抑えつつ診断能の向上が見込まれる。

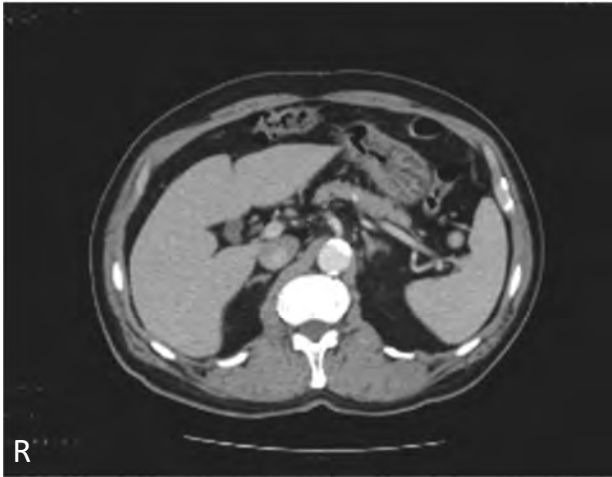


図3 腹部仮想単色 X 線画像 (70keV)  
画質は担保されているものの、造影剤減量により診断に必要なコントラストが十分に得られていない。

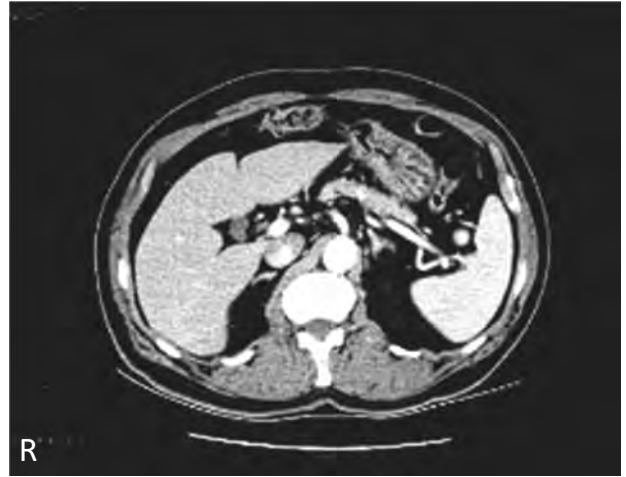


図5 腹部仮想単色 X 線画像 (40keV)  
造影剤のコントラストが強くなるものの、画像上にノイズが多く発生し CNR が低下している。

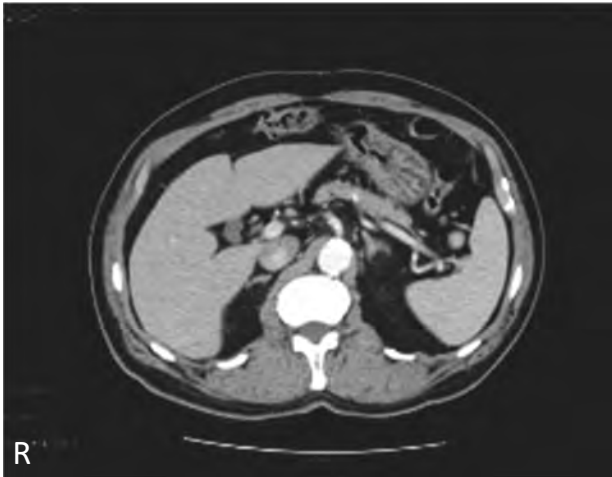


図4 腹部仮想単色 X 線画像 (60keV)  
造影剤コントラストは強くなりつつ、ノイズの増加も抑えられており、CNR の良い画像となっている。

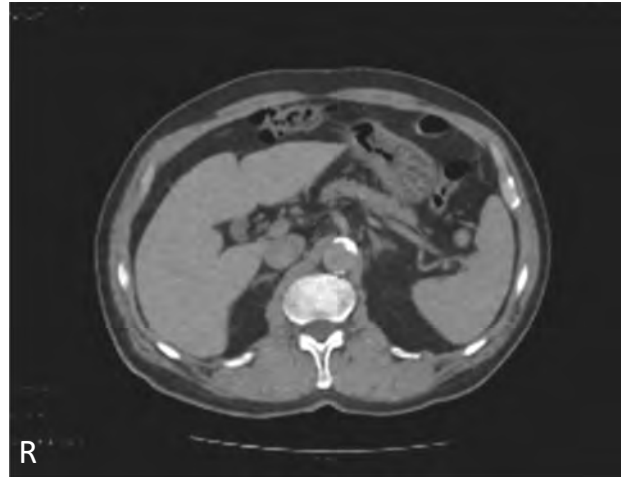


図6 腹部仮想単色 X 線画像 (140keV)  
組織間のコントラストが大きく低下している。

また、手術で使用する血管 3D 作成にも DECT を応用可能である。ダイナミック造影 CT 時に使用し、動脈相における造影剤の CT 値を増幅させることで、血管 3D 画像作成の際に末梢の細い血管の CT 値を補填することが可能である。結果、3D 画像を作りやすくなると考えられる。

問題点としては、DECT はエネルギー毎の画像を作成する都合上データ量が膨大になるため、画像再構成にはルーチン検査の数倍の時間がかかってしまう点がある。そのため、検査後すぐに画像を確認する必要がある緊急検査には不向きな手法であると考えられる。どのような患者に適応とするのか、日常的に運用していくには一定の基準を設ける必要があると考える。

## 参考文献

日本腎臓学会、日本医学放射線学会、日本循環器学会：腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン 2018;p77-83

三好利治：Dual Energy CT における造影剤使用方法の変化 映像情報メディカル 2018;50(8):90-94

## 筋強直性ジストロフィー 1 型患者における表情認知能力と自閉傾向に関する検討

### Examination about the ability for the expression recognition and the tendency in the myotonic dystrophy type1 patient to autosynnoia

齊藤 祐介<sup>1)</sup>  
Yusuke Saito<sup>1)</sup>

吉崎 祥吾<sup>1)</sup>  
Shogo Yoshizaki<sup>1)</sup>

佐藤 弘教<sup>1)</sup>  
Hironori Sato<sup>1)</sup>

野呂 郁絵<sup>1)</sup>  
Ikue Noro<sup>1)</sup>

上山 白華<sup>1)</sup>  
Kiyoka Kamiyama<sup>1)</sup>

鈴木 優太郎<sup>1)</sup>  
Yutaro Suzuki<sup>1)</sup>

神谷 陽平<sup>1)</sup>  
Yohei Kamiya<sup>1)</sup>

横山 篤志<sup>1)</sup>  
Tokushi Yokoyama<sup>1)</sup>

吉田 亘佑<sup>2)</sup>  
Kosuke Yoshida<sup>2)</sup>

木村 隆<sup>2)</sup>  
Takashi Kimura<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> NHO 旭川医療センター リハビリテーション科

<sup>1)</sup> Department of Rehabilitation, Medical Center, NHO

<sup>2)</sup> 同 脳神経内科

<sup>2)</sup> Department of Neurology, Medical Center, NHO

## 要 旨

〔目的〕筋強直性ジストロフィー 1 型 (myotonic dystrophy type1 : DM 1) 患者の自閉傾向と表情認知能力の関係を検討した。〔方法〕当院入院中の DM1 患者 9 例と健常成人 9 例を対象とし、「成人版表情認知検査」と「日本語版自閉症スペクトラム指数 (AQ)」の得点を比較して、相関を調べた。統計分析には Mann-whitney の U 検定あるいは Spearman の順位相関係数を用いた。〔結果〕DM1 患者は健常成人に比較して表情認知検査の得点が有意に低く、AQ は有意に高値を示した。AQ 下位項目では「コミュニケーション」が有意に高値となった。表情認知検査と AQ との間に相関は認められなかった。〔結論〕DM1 患者は健常成人と比較して表情認知能力が低下している事が示唆された。また、特にコミュニケーション能力において自閉傾向が強く、特性に応じた支援を行う必要がある。表情認知検査と AQ との間に相関を認めなかったが、少ない症例数が影響した可能性もある。今後症例を重ねて再検討する必要がある。

キーワード：筋強直性ジストロフィー 1 型、表情認知、自閉傾向

齊藤 祐介 独立行政法人国立病院機構 旭川医療センター リハビリテーション科  
〒 070-8644 北海道旭川市花咲町 7 丁目 4048 番地  
Phone: 0166-51-3161, Fax: 0166-53-9184 E mail: saito.yusuke.bk@mail.hosp.go.jp

## はじめに

筋強直性ジストロフィー1型 (myotonic dystrophy type1: DM1) では、社会認知機能の低下により自閉症スペクトラム (ASD) に類似した行動を示す事が報告されている。当院でも平成29年に親面接式自閉スペクトラム症評定尺度を用いて自閉傾向の有無を調査した際、特に対人関係に関する項目で低下が認められた。

表情認知は対人関係における社会的認知機能の一つとされており、言葉や音声だけでは伝わらない微妙なニュアンスを含む重要な情報源となる<sup>1)</sup>。表情を認知し、情報や相手の感情を読み取ることは、社会生活を営むうえで必要とされる基本的なソーシャルスキルであり<sup>1)</sup>、円滑な人間関係を築くためには相手の表情を正しく理解することが重要である。DM1における表情認知の低下は過去の研究でも報告されているが、自閉傾向と関連付けた報告は少ない。そこで、本研究では「成人版表情認知検査」を用いてDM1患者と健常成人における表情認知能力を比較し、「日本版自閉症スペクトラム指数」(AQ)を用いて下位尺度から特徴を捉えると共に、自閉傾向が表情認知能力に与える影響を検討した。

## 方法

### 1 対象

文書で同意が得られた当院入院中のDM1患者9名(平均年齢49.3 ± 11.1歳)と、対照群として健常成人9名(平均年齢48.6 ± 12.5歳、男性4名、女性5名)を対象とした。視力・聴力に大きな問題がある者はいない。

### 2 表情認知能力と自閉傾向の調査

DM1患者9名と対照群9名に対して、「成人版表情認知検査」と「AQ」を実施した。「成人版表情認知検査」は表情認知能力の個人差・発達的变化を測定するもので、得点が表情認知能力の程度を表す。解答はマーク式で「よろこび」「いかり」「おどろき」「かなしみ」「まがお」の5つの選択肢から適切なものを選ぶ。表情写真は男女4名で、一人につき8問の全32問からなり、1問1点(32点満点)で算出する。カットオフ値は無い。「AQ」は自閉傾向の個人差を測定するものである。成

図1 AQ検査用紙

原著者: Simon Baron-Cohen & Sally Wheelwright  
日本版構成: 若林明雄

人用は自己評価で、解答は「あてはまる」「どちらかといえばあてはまる」「どちらかといえばあてはまらない」「あてはまらない」の4つから選ぶ。「あてはまる」又は「どちらかといえばあてはまる」の時に1点を与える項目と、「あてはまらない」・「どちらかといえばあてはまらない」の時に1点を与える項目があり、それぞれを採点する。問題は「社会的スキル」「注意の切り替え」「細部への関心」「コミュニケーション」「想像力」の5つの下位尺度から構成された全50問からなり、1問1点(50点満点)で算出する。カットオフ値は33点以上であり、点数が高いほど自閉傾向が強く示唆される(図1)。これらの検査を用いて、DM1患者9名と対照群9名の表情認知能力、AQ下位尺度を比較し、自閉傾向と表情認知能力の相関を検討した。統計分析にはMann-whitneyのU検定あるいはSpearmanの順位相関係数を用いた。尚、本研究については当院臨床研究審査委員会の承認を得ている(臨床研究番号19-3)。

## 結果

表情認知検査では、対照群と比較してDM1患者の正答数が少なく、有意に点数が低かった(図2)。表情

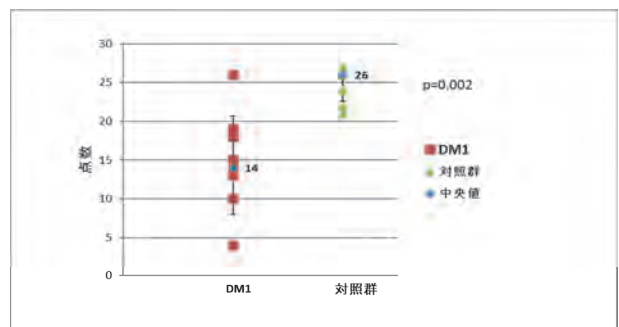


図2 表情認知検査 DM1・対照群の比較

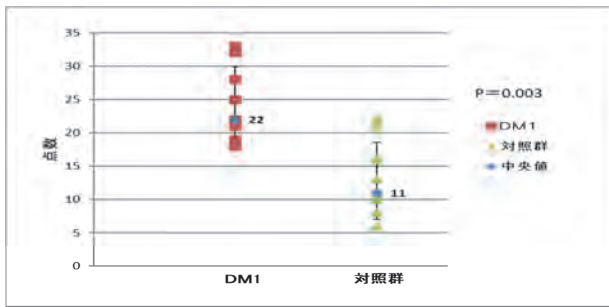


図3 AQ DM1・対照群の比較

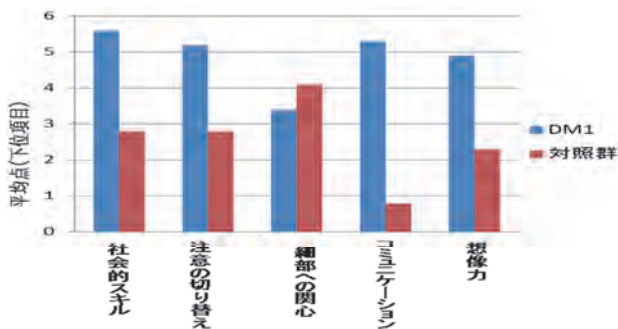


図4 AQ下位尺度 DM1・対照群の比較

別の点数に有意差は無かったが、DM1患者、対照群共に、「喜び」の表情では誤答が少なかった。また、表情写真の性差に注目すると、対照群は男女の平均正当数に差は無かったが、DM1患者では僅かに男性より女性で正当数が多かった。

AQでは、対照群と比較してDM1患者の点数が有意に高かった。その一方、カットオフ値を超えたDM1患者は1名に留まった(図3)。

AQ下位尺度におけるDM1患者と対照群の比較では、社会的スキル、注意の切り替え、コミュニケーション、想像力で有意差が認められた。この中でもコミュニケーションでは平均値の差が大きかった(図4)。

DM1患者、対照群ごとに表情認知検査とAQのSpearmanの順位相関係数を算出したが、いずれも相関を認めなかった(図5)(図6)。

## 考察

今回の検討から、DM1患者の表現認知能力は、健常成人と比較して低下していることが示唆された。ASDでも同様の結果が報告されており、Pelphreyらは自閉症と健常成人に情動表出顔写真を提示して情動を同定するよう指示し、表情認知時の視線を分析している。健常成人が目、鼻、口に視線を合わせるのに対し、

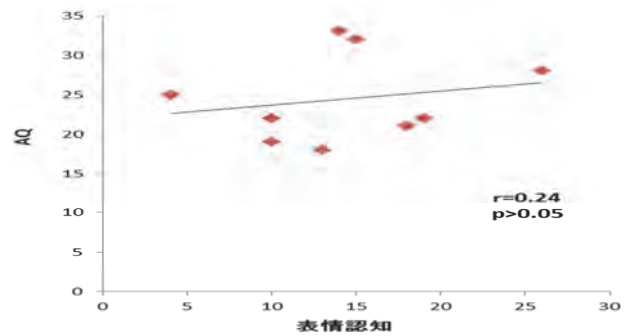


図5 DM1 表情認知検査とAQの相関関係

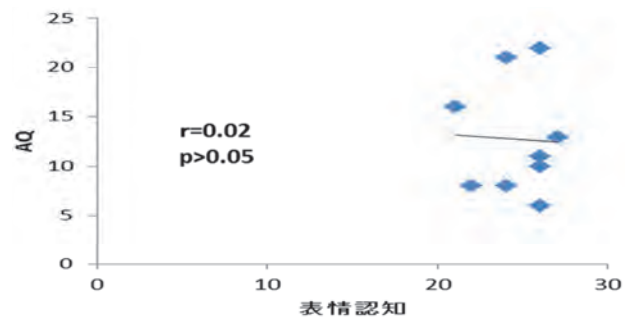


図6 対照群 表情認知検査とAQの相関関係

自閉症者ではそのような動作が見られない<sup>2)</sup>。表情は、顔の一部を注視することによって判断されるのではなく、一つの顔全体として認識される<sup>3)</sup>。ASD患者は細部を注視するために正しい表情を認識できないものと考えられるが、DM1患者でも同様の病態が生じているのかもしれない。今後、DM1患者についても、表情認識時の視線分析を行う必要がある。

AQでは、DM1患者の平均得点は健常成人より有意に高値となったが、カットオフ値を下回り、明確に自閉傾向が強いと判断することは難しい。しかし、下位尺度の比較では、社会的スキル、注意の切り替え、コミュニケーション、想像力で有意に高値となり、ASDに類似した特性が認められた。特にコミュニケーションにおける大きな得点差は、多くのDM1患者が会話を困難に感じていることを示唆する。DM1患者は表情認知が難しいことから相手の感情を読み取れず、不満足な会話となっている可能性が考えられる。患者同士の会話ではこの傾向がより顕著になるため、療養の際は仲介人を立てることで会話が円滑に進むかもしれない。ASD患者は、その特性として具体的で明確な情報を好み、曖昧な情報を処理することが難しい。このためDM1患者でも、会話が滞った際は丁寧に内容を確認し、明確に伝えることが重要である。また、今回

実施した AQ は自己評価で解答するため、患者自身がコミュニケーションに困難を感じていることが判明した。援助者は相手に寄り添い、患者が相談し易い関係を築くことが重要である。相談したことがきっかけとなって会話のスキルが向上すれば、その成功体験がコミュニケーションに対するポジティブな印象を与え、より円滑な生活に繋がる。

その一方、DM1 患者の表情認知能力と AQ の得点は相関しなかった。DM1 の行動障害は、知能低下や性格傾向、コミュニケーションの問題などが複合して発症するため<sup>4)</sup>、単一項目（コミュニケーション）の検討では、相関を認めなかった可能性がある。発症年齢、職歴の有無、特有の気質・性格等を含めた多面的な検討により、DM1 患者の行動特性に関する知見が得られるかもしれない。また、少ない症例数が統計解析に影響した可能性も否定できず、更に DM1 患者を集積して再検討する必要がある。

本研究では、DM1 患者の表情認知能力と自閉傾向に着目し、対人関係における特性について検討した。DM1 患者は健常成人と比較して表情認知能力が低下しており、自閉傾向も強かったが、表情認知能力と自閉傾向は相関しなかった。その一方、DM1 患者の表情認知と自閉傾向の評価は、コミュニケーション能力と特性の把握に有用であった。個々の問題点を把握した上で、相手の表情を理解することの重要性を理解してもらうための関わりや、円滑に会話を進められる援助を効果的に行うことが大切である。社会的認知機能は表情認知を含め、視線処理、情動認知、心の理論等の様々な要因が影響しているため、今後は多岐にわたる検討が必要である。

本論文の要旨は、2019 年 10 月 11 日、12 日に青森で開催された第 6 回筋ジストロフィー医療研究会にて発表した。

## 引用文献

- 1) 稲垣理佐子、小田原幸、松岡美樹子、他：双極スペクトラムをもつうつ病患者の表情認知に関する検討 心身医学 2019;59(2): 155-163
- 2) 松村京子：情動認知能力と表情認知時の顔各部への視線「脳機能ネットワークの形成・発達の解明とその活用」プロジェクト研究
- 3) 金山裕介、守口善也、大場健太郎、他：自閉傾向があい

まいな表情に対する表情認知に及ぼす影響 日本認知・行動療法学会大会発表論文集 2014;40: 88-89

- 4) 河村満、小早川陸貴：社会性と脳 BRAIN MEDICAL 2009;21(4): 373-378



## 当院の令和元年度DPC指標と今後の課題について

佐藤 慎介  
Shinsuke Sato

NHO 旭川医療センター 診療情報管理室

### 1. 全体

厚労省の令和元年度DPC（Diagnosis Procedure Combination：診断群分類）公開データを基に当院のDPC指標を作成し、疾病の傾向、地域でのポジション等の分析を行った。

当院の診断群の傾向は、呼吸器系、神経系、消化器系の診断群が他の診断群に比べると突出して件数が多い。呼吸器系は、一番件数が多く、神経系は、効率性指数が高く、消化器は、複雑性指数が高い。（図1参照）

全体として、近隣他施設と比較すると、効率性指数はやや低く、複雑性指数は高い傾向である。当院の特徴として、同じDPCの患者の平均在院日数が他施設より長く、診療効率が低めとなっている。しかし、DPC期間設定が長い重症な患者をより多く受け入れている。（図2参照）

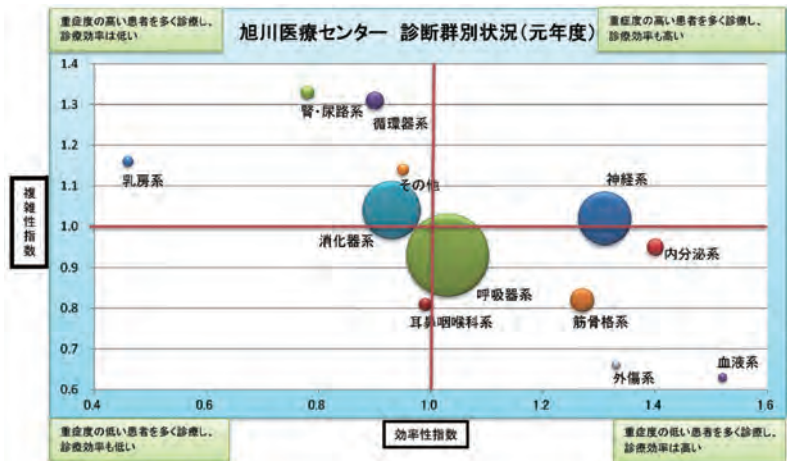


図1

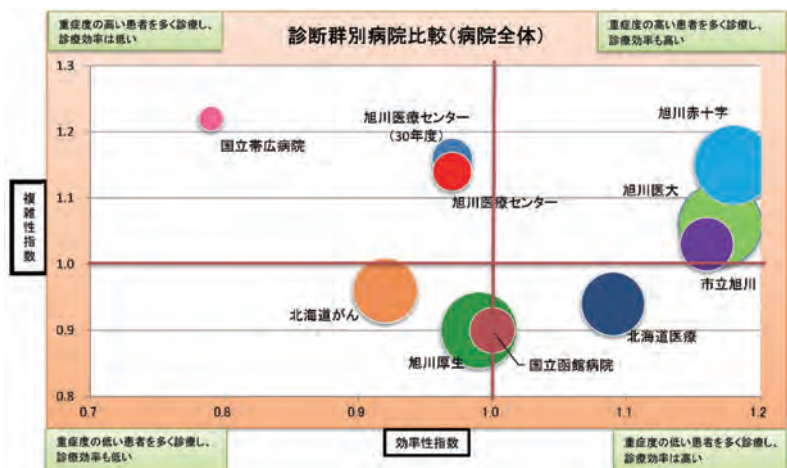


図2

佐藤 慎介 NHO 旭川医療センター 診療情報管理室  
〒070-8644 北海道旭川市花咲町7丁目4048番地  
Phone: 0166-51-3161, Fax: 0166-53-9184 E mail: sato.shinsuke.dn@mail.hosp.go.jp

## 2. 神経系

神経系は、効率性指数が高く、複雑性指数は平均的な数値となっている。(図3参照)

月平均患者数は45.1名である、2次医療圏内シェアは15.0%である。

代表的な疾患として、パーキンソン病(手術なし)は年間171件で全国第5位、道内第1位、平均在院日数は14.6日と道内で7番目に短い、基底核等の変性疾患(手術なし)は37件で道内第2位である。

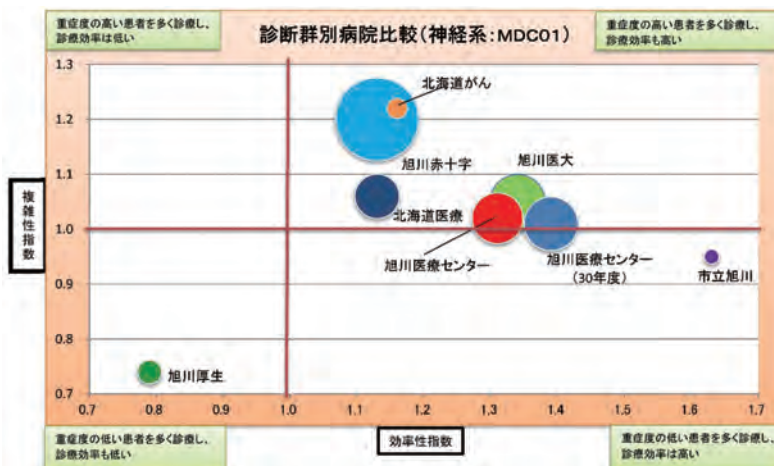


図3

## 3. 呼吸器系

呼吸器系は、元年度と30年度を比較すると、患者数、効率性指数、複雑性指数、全てにおいて、ほぼ変化がない状況である。(図4参照)

月平均患者数は108.7名で、2次医療圏内シェアは20.7%である。

代表的な疾患として、肺の悪性腫瘍(手術なし)は831件で道内第3位、気胸(手術なし)は33件で道内第5位である。

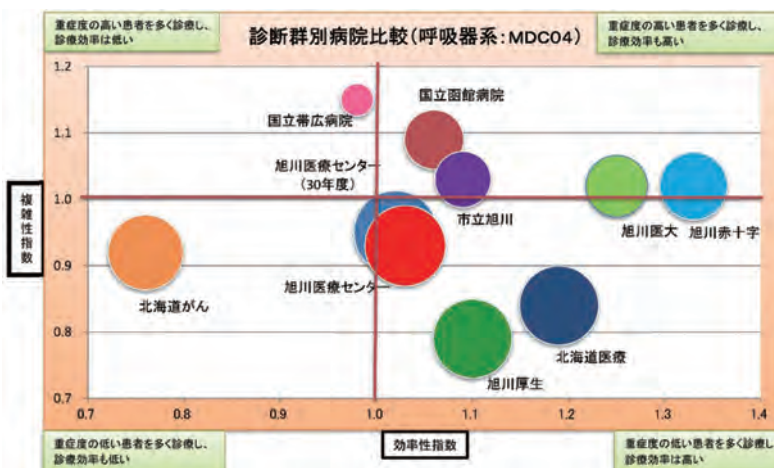


図4

## 4. 循環器系

循環器系は、効率性指数が低く、複雑性指数が高い傾向で、患者数は他の病院より少なめ。(図5参照)

月平均患者数は、5.2名で、2次医療圏内シェアは1.2%である。

代表的な疾患として、心不全(手術なし)は年間44件である。

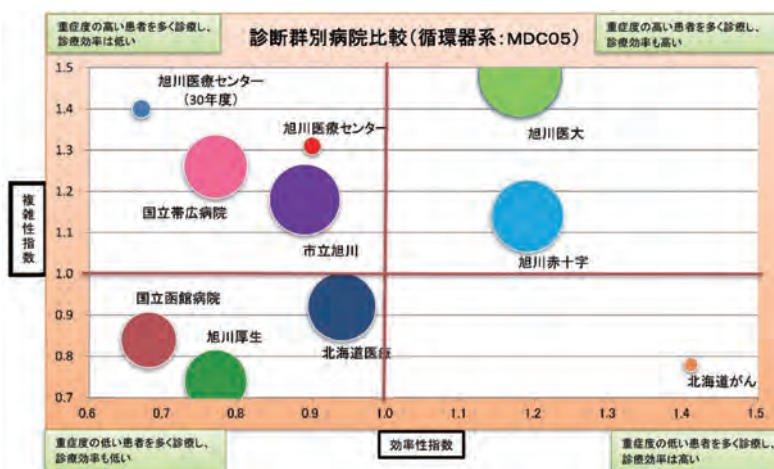


図5

## 5. 消化器系

消化器系は、若干、効率性指数が低く、複雑性指数が高い。

(図6参照)

月平均患者数は、54.0名で、2次医療圏内シェアは4.0%である。

代表的な疾患として、小腸大腸の良性腫瘍手術なしは年間34件で道内第18位である。

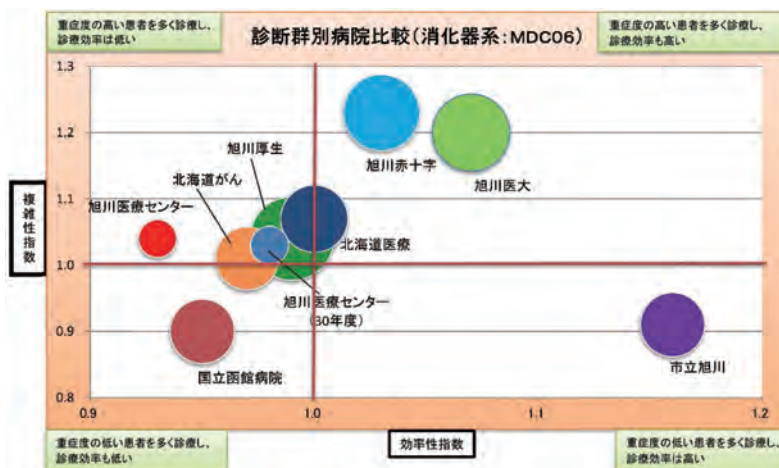


図6

## 6. 筋骨格系

筋骨格系は、効率性指数は高いが、複雑性指数は低い傾向である。

(図7参照)

月平均患者数は、8.9名で、2次医療圏内シェアは3.3%である。

代表的な疾患の関節リウマチは年間44件で道内第7位である。

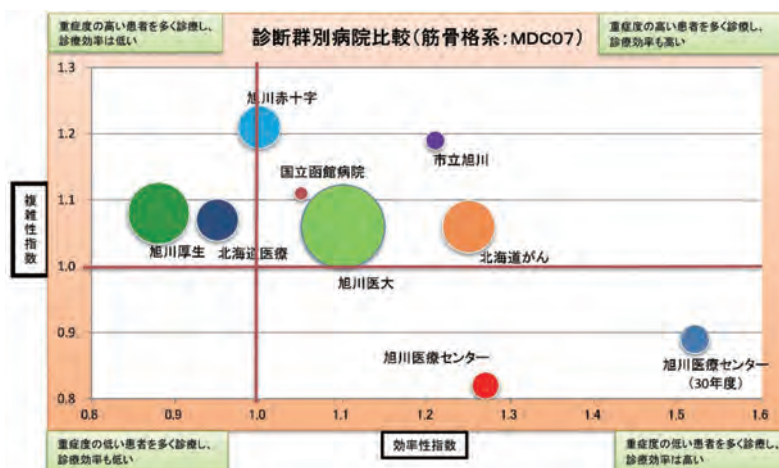


図7

## 7. 当院の今後の取り組み課題について

当院は、全体的に効率性指数はやや低い複雑性指数は非常に高い。今後の取り組みとして、重症度の高い患者(DPC期間設定が長い患者)を引き続き積極的に受け入れ、近隣随一の高さの複雑性指数を維持していき、同時に当院のウィークポイントである、効率性指数の改善を行う必要がある。そのためには、クリティカルパスの利用拡充、地域連携の強化による新患確保、積極的な救急患者の受け入れ及び適時退院の促進等による、平均在院日数の短縮がさらに必要となってくる。その結果、病床利用率の引き上げにも繋がると考える。

当院の代表的な疾患については、患者数で全国、全道上位に入っているが、消化器系、肺の悪性腫瘍手術ありについては、まだ伸びしろがあるように考える。

## 参考文献

『厚生労働省中央社会保険医療協議会資料「令和元年度DPC導入の影響評価に係る調査「退院患者調査」の結果報告」について』

# 投稿規定

## 1. 執筆事項

国内外を問わず、他紙への投稿中または掲載が決定している論文は受理しない。医学・医療に関係する未発表の研究論文、報告等を掲載する。

(1)総説・原著論文：本文6000字程度（図表10点以内）

(2)症例報告：本文4000字程度（図表6点以内）

(3)その他（活動報告、取り組み、調査、意見、提言など）

#：引用文献も上記枚数に含む。

## 2. 投稿資格

本誌に掲載する論文は、旭川医療センターの職員およびその関係者の投稿とする。

## 3. 書式

論文等は和文または英文で作成する。使用するワープロソフトはMS Wordに限定する。書式はA4サイズ、横書きとする。1段組で作成し、ページ番号を右下に入れる。図表はMS Power Pointに限定する。図表はMS Wordに記入してはならない。スキャナーを用いた画像は禁止する。英文のみダブルスペースで作成する。

## 原著論文

### 1) 表紙

1ページ目を表紙とし、以下の項目をこのページ内に記載する。

(a)論文タイトル (Title)

(b)著者名 (Author(s))

(c)著者所属 (Affiliation(s))

(d)キーワード（5つ以内）

(e)代表著者名（名前、所属、住所、Phone、Fax、E-mail）

(f)図・表の枚数

(g)本文ページ数（タイトルページも入れて）

### 2) 要旨 (Summary)

2ページ目に、和文原稿の場合は和文で400字以内、英文原稿の場合は和文要旨（400字以内）と英文要旨（200単語以内）を記載する。

### 3) キーワード (Key words)

要旨の下にキーワード（5語以内）を記載する。

### 4) 本文

3ページ以降は以下の項目を順に記載する。なお、本文中に図および表の位置を明記する。

a) はじめに (Introduction)

b) 方法 (Materials and Methods)

今回の研究で用いた方法を記述する。統計処理を行っている場合はその方法(マン・ホイットニ検定など)も記載する。

c) 結果 (Results)

d) 考察 (Discussion)

今回の研究結果とこれまで報告されている結果を比較検討し、導かれる結論を、科学的（学術的）根拠を背景に論述する。

e) 謝辞 (Acknowledgements)

必要のある場合のみ記述する。

f) 文献 (References)

文献は引用順に番号を付けて記載する。本文中においては引用（参考）箇所の右肩に1),1,3),1-4)のように表示する。

g) 本文、図表の表記

日本語化した外国語はカタカナで書き、人名、地名、薬品名などは原語を使用する。単位は mg、kg、min などメートル法記に従う。算用数字と外国語文字（病名、一般薬品等）は、固有名詞と文頭の場合を除き、すべて半角小文字を使用する。日本語文末の句点は「.」ではなく「。」を用いる。読点は「,」ではなく「、」を用いる。日本語フォントは MS 明朝に、英文および数字フォントは Century に限定する。

h) 図 (Figure) および表 (Table)

図（写真を含む）および表は1つのファイルにそれぞれ1項目ずつ別のスライドで作成する。

図表の説明（図表のタイトルと説明文）を別の用紙にまとめて作成する。

図表のタイトルは個々のスライド上に記載する。

## 総説

1) 表紙、2) 要旨、3) キーワードは原著論文と同じ。

4) 本文

a) はじめに

b) 総説文

いくつかの項目に分けて、それぞれにタイトルをつけて記述する。

5) 文献

記載の方法は原著論文と同じ。

## 症例報告

1) 表紙、2) 要旨、3) キーワードは原著論文と同じ。

4) 本文

a) はじめに

b) 症例説明

c) 考察

5) 文献

記載の方法は原著論文と同じ。

## CPC (Clinico-Pathological Conference)

1) 日時、演題名、発表者、症例、主訴、現病歴、既往歴および家族歴、嗜好、入院時現症、入院時検査所見、入院後経過、臨床的な問題点、病理解剖の目的、病理解剖組織学的診断、質疑応答、まとめについて記載する。

2) 文字数は図表を含め6000字以内とする。図表は1点につき400字に相当する。

## その他

特に様式はなし。

## 4. 略語について

可能な限り略語は使用しない。やむを得ず使用する時には、初出箇所て内容を明記する。

## 5. 文献

本文中では右肩に番号を付け、文の最後に例に準じて記載する。著者、共著者4名までは全員記載する。5名以上の場合は3名まで記載し、「他」「et.al.」とする。ページ数は最初と最後のページを記載する。英文文字、記号は全て半角文字を使用する。和文雑誌、和文書籍の文字間には大角記号（「,」や「:」等）を使用する。

英文雑誌（執筆者、タイトル、雑誌名、発行年、巻、頁の順）

- 1) Waldman A, Ghezzi A, Bar-Or A, et. al. Multiple sclerosis in children: an update on clinical diagnosis, therapeutic strategies, and research. *Lancet Neurol.* 2014;13:936-948

英文書籍（章の執筆者、章のタイトル、編集者、書籍のタイトル、出版社の所在地、出版社、発行年、頁の順）

- 2) Franz MR. Monophasic action potential mapping. In Shenasa M, Borggreffe M, Breithardt G, eds. *Cardiac Mapping*. New York: Futura; 1993; p565-583

和文雑誌（執筆者、大角コロン、タイトル、雑誌名、発行年、巻、頁の順）

- 3) 伊勢眞由美、藤原朱美、矢野さとみ、他：重症心身障がい児（者）病棟における家族と看護師の会話に関する調査 あきた病院医学雑誌 2013;2:21-29

和文書籍（編集者、大角コロン、タイトル、書籍のタイトル、出版社の所在地、大角コロン、出版社、発行年、頁の順）

- 4) 宮村実晴編：運動と呼吸 東京：真興貿易医書出版部 2004；p66-67

## 6. 引用、転載、著作権について

他著作物からの引用・転載については、著作権保護のため、原出版社および原著者の許諾を得るものとする。本誌に掲載する著作物の複製権、上映権、公衆送信権、翻訳・翻案件、二次的著作物利用権、譲渡権等は旭川医療センターに譲渡されたものとする。

## 7. 倫理性への配慮および個人情報保護について

研究内容に関しては、倫理性に十分留意する。検査結果等の個人情報がある場合には、患者の個人情報の保護に十分配慮する。

## 8. 原稿の提出

原稿をプリントしたもの1部とその電子データ（USB、CD-ROM等）を旭川医療センター医学雑誌編集委員会事務局（当院臨床研究部）に提出する（随時受け付け）。

## 9. 原稿の採否

論文審査は原則、査読制をとり、採否の決定は編集委員会で行う。

## 10. 利益相反について

著者は、執筆やその他の作業を補佐した人物を明らかにし、補佐のための資金源を開示しなければならない。

## 11. この投稿規定は編集委員会にて変更されることがある。

## 12. 投稿原稿の送り先

旭川医療センター臨床研究部

〒070-8644 北海道旭川市花咲町7丁目4048

Phone: 0166-51-3161

Fax: 0166-53-9184

付記：本規定は2015年1月1日より適用する。

本規定は2020年4月1日より一部改訂する。

### (査読者)

病院長

副院長

統括診療部長

臨床研究部長

臨床教育研修部長（呼吸器内科、脳神経内科、消化器内科、外科）

各科部長・医長

遺伝子研究室長

生理研究室長

看護部長

薬剤部長

事務部長

### (編集委員会)

病院長

副院長

統括診療部長

臨床研究部長

遺伝子研究室長

生理研究室長

看護部長

薬剤部長

事務部長

事務：議事録作成

# Manuscript Preparation and Submission Guidelines for Journal of Asahikawa Medical Center.

## 1. Manuscript submission

Manuscripts that have been submitted or will be published elsewhere in Japan or overseas will not be accepted. Unpublished research papers or reports related to medicine and medical care will be considered for publication.

- (1) Review articles or original articles: The text should be approximately 6000 words (Maximum ten figures and tables).
- (2) Case reports: The text should be approximately 4000 words (Maximum six figures and tables).
- (3) Other manuscripts (e.g., activity report, action, investigation, opinion, proposal)

\* The above word counts include references.

## 2. Qualifications for submission

Manuscripts for publication in the Journal should be submitted by personnel or individuals affiliated with Asahikawa Medical Center.

## 3. Format

Research papers should be written in Japanese or English. The only manuscripts created in MS Word will be accepted. The format for manuscripts in Japanese is horizontal writing in A4 size paper. English manuscripts should be double-spaced with a page number in the bottom right corner. Prepare figures and tables using MS PowerPoint. Do not insert them into the MS Word files. The use of scanned images is prohibited.

## Original Articles

### 1) Title page

On Page 1, which is the title page, please include the following:

- (a) Title
- (b) Author(s)
- (c) Affiliation(s)
- (d) Key words (5 or less)
- (e) Corresponding author(s) (name, affiliation, address, phone, fax, e-mail)
- (f) Number of figures and tables
- (g) Number of text pages (including the title page)

### 2) Summary

On Page 2, for an English manuscript, include an English summary (maximum 200 words).

### 3) Key words

Include a maximum of five key words below the summary.

### 4) Text

Beginning on Page 3, construct your paper using the following outline. Specify the locations of figures and tables within the body of the text.

- a) Introduction
- b) Materials and Methods

Describe the methods used in the study, including statistical methods (e.g., the Mann-Whitney test) where applicable.



c ) Results

d ) Discussion

Compare the results of the present study with the results reported to date, and discuss the results derived from the comparison according to the scientific (academic) basis.

e ) Acknowledgements

Include only when necessary.

f ) References

References must be numbered consecutively as they are cited. The text cited must be followed by a corresponding reference number in superscript: <sup>1)</sup>, <sup>1, 3)</sup>, <sup>1 - 4)</sup>

g ) Notations in text, figures, and tables

Type foreign words adapted into English using original language for names of persons, places, and drugs. Units of measurement must be described according to the metric system, such as mg, kg, and min. Use single-byte, lower-case characters for Arabic numerals and characters from foreign languages (e.g., disease name, generic drug), excluding proper names and at the beginning of a sentence. The acceptable fonts are "Century" for English and numbers.

h ) Figures and tables

Prepare each figure (including pictures) and table as a separate document.

Create one separate document to list and caption all figures (title and explanation of figure).

The title of a table should appear at the top of each table.

## Review Articles

The requirements for 1) title page, 2) summary, and 3) key words are the same as those for original articles.

4) Text

a ) Introduction

b ) Review

This should be separated into several sections, each labeled with a subheading.

5) References

These requirements are the same as for original articles.

## Case Reports

The requirements for 1) title page, 2) abstract, and 3) key words are the same as those for original articles.

4) Text

a ) Introduction

b ) Review

c ) Discussion

5) References

These requirements are is the same as for original articles.

## CPC (Clinico-Pathological Conference)

1) The requirements for Presented date, Title, Author, Case, Chief complaint, History of present illness, Medical history, Family history, Preference, Condition and examination on admission, Development after hospital admission, Clinical problems, Purpose of autopsy, Histopathological diagnosis, Question and answer, and Summary are the same as those for original articles.

- 2) The text should be approximately 6000 words. Figures and tables are counted 400 words.

## Other

No particular format.

## 4. Abbreviations

The use of abbreviations should be avoided as much as possible. When it is necessary to use abbreviations, use the full term at the first mention in the text with the abbreviation in parenthesis.

## 5. References

References must be numbered consecutively as they are cited. A corresponding reference number in superscript must follow immediately after the text cited, and a list of references must be formatted in accordance with the example. List the author and all co-authors when there are four or fewer; when there are five or more, list the first three, followed by “et al.” Note the first and last page numbers of the cited text. Use single-byte characters for English words and symbols.

English journal (in the order of authors, title, journal name, year issued, and page number)

Waldman A, Ghezzi A, Bar-Or A, et. al. Multiple sclerosis in children: an update on clinical diagnosis, therapeutic strategies, and research. *Lancet Neurol.* 2014;13:936-948

English book (in the order of chapter authors, chapter title, editor, book title, publisher’s location, publisher, year issued, and page number)

Franz MR. Monophasic action potential mapping. In Shenasa M, Borggrefe M, Breithardt G, eds. *Cardiac Mapping.* New York: Futura; 1993; p565-583

## 6. Quotations, reprints, and copyrights

Quotations and reprints from other copyrighted work require permission from the original publisher and authors.

Authors must agree to have the following rights transferred to Asahikawa Medical Center for publication in the Journal: copyright, right of screen presentation, right of public transmission, interpretation and translation right, right to use derivative work, and right of ownership.

## 7. Ethical considerations and privacy protection

Ethical consideration must be sufficiently given to study contents. Consideration must be given to protect the patient’s privacy when personal information such as test results are used.

## 8. Manuscript submission

Submit a hard copy and electronic file of the manuscript (using USB, CD-ROM, etc.) to the editorial committee office of Journal of Asahikawa Medical Center (Department of Clinical Research) (submission may be made at any time).

## 9. Manuscript acceptance for publication

In principle, the peer review system is adopted for manuscript review. Manuscripts accepted for publication will be determined by the editorial committee.

## 10. Conflict of interest

Authors must disclose names of people who assisted in writing and other work, and any related funding sources.

11. These manuscript submission requirements are subject to change by the editorial committee.

## 12. Submit manuscripts to:

Department of Clinical Research  
Asahikawa Medical Center  
National Hospital Organization  
7-4048 Hanasaki-cho, Asahikawa City, Hokkaido 070-8644 Japan  
Phone: +81-166-51-3161  
Fax: +81-166-53-9184

Additional Statement: These guidelines will take effect as of January 1, 2015.

### [Peer reviewers]

Director of the Hospital  
Assistant Director of the Hospital  
General manager of Medical Care Department  
Clinical Research Department Manager  
Department Manager of Clinical Education and Training (Respiratory medicine, Neurology, Gastroenterological medicine, Surgery)  
Chief director · Medical director  
Genetic Research Laboratory Manager  
Physiological Research Laboratory Manager  
Director of Nursing  
Pharmaceutical Department Manager  
Administrative Department Manager

### [Editorial Committee]

Director of the Hospital  
Assistant Director of the Hospital  
General Manager of Medical Care Department  
Clinical Research Department Manager  
Genetic Research Laboratory Manager  
Physiological Research Laboratory Manager  
Director of Nursing  
Pharmaceutical Department Manager  
Administrative Department Manager  
Administrative Work: Meeting minutes preparation

## 編集後記

新型コロナウイルス感染症蔓延のために国立病院総合医学会などほぼすべての学会がWEB開催となったことから例年よりも学会発表が減り、本誌の発刊も危惧されましたが、特に脳神経内科、呼吸器内科、および消化器内科をはじめ多くの医局の先生のご尽力により発刊にこぎつけることが出来ましたことをまずは御礼申し上げます。本号では、原著論文2編、症例報告4編、CPC 1編、取り組み5編と、このコロナ禍におきましても例年と遜色のない掲載数および論文の質を確保することが出来ました。

さらに掲載された論文や報告・取り組みすべては、当院職員の皆様の日頃の研究や日常臨床の取り組みなどの努力の結晶であり、ご協力頂きました皆様に深謝致します。

新外来棟診療部門完成後も、より一層充実した病院体制の構築へ向けて全職員一丸となって取り組んでいます。また、基幹病院に求められている診療・教育・研究それぞれでの成果を上げるべく日々精進していきます。本誌を通じて当院の研究活動がさらに発展していくことを祈念すると共に、発刊にあたりご多忙中のところ多くの皆様に論文の査読をお願いし完成しております。この場をお借り致しまして重ねて御礼申し上げます。

2021年9月

臨床教育研修部長 平野史倫

### 旭川医療センター医学雑誌

編集委員長

平野 史倫

編集委員

西村 英夫 木村 隆 辻 忠克 鈴木 康博 横浜 吏郎 青木 裕之  
山崎 泰宏 黒田 健司 菅野 明美 川口 啓之 櫻庭 孝幸

## 旭川医療センター 医学雑誌 第7巻

---

編集者 旭川医療センター 医学雑誌編集委員会  
発行者 独立行政法人国立病院機構 旭川医療センター  
旭川市花咲町7丁目4048番地  
TEL (代) 0166-51-3161  
ホームページ / [www.asahikawa-mc.jp](http://www.asahikawa-mc.jp)  
印刷 令和3年9月27日  
発行日 令和3年9月30日

---