

# 旭川医療センター 医学雑誌



Vol. 9

(Dec.2023)

Journal of Asahikawa Medical Center

独立行政法人国立病院機構 旭川医療センター



# 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9巻の発行に当たって 院長 木村 隆 … 1

## 原著論文

- ・中高齢患者における不眠とその影響因子（中間報告） 野田久美子 … 3
- ・当院の筋強直性ジストロフィー患者に SRS-2 対人応答性尺度を使用し、評価の有用性・自閉症スペクトラムに関連した障害の重症度を検討する 上山 白華 … 8

## 症例報告

- ・高齢者の肝細胞癌に対する放射線治療の経験 横浜 吏郎 … 11
- ・急性肺炎治療後  $\alpha_1$ -アンチトリプシン補充療法を長期間継続した  $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症の1例 鳴海 圭倫 … 18
- ・経過観察のみで改善した柴苓湯による薬剤性肺炎の1例 中村 慧一 … 22
- ・好酸球性多発血管炎肉芽腫症による末梢神経障害を来した1例 佐藤 さやか … 27

## C P C

- ・筋強直性ジストロフィー 1 型の一例 竹光 美秀 … 31  
岸本 悠里

## 取り組み

- ・パーキンソン病患者の歩行障害の改善に対する取り組み  
ー立ち上がり運動や方向転換、バランス運動の有効性についてー 山下 千寛 … 35
- ・左乳房への深吸気息止め照射の取り組み 池田 剛 … 41
- ・筋強直性ジストロフィー 1 型患者における Apathy と表情認知能力及び自閉傾向に関する検討 横山 篤志 … 45
- ・当院の令和 3 年度 D P C 指標と今後の課題について 佐藤 慎介 … 48

- ・補 足 … 51
- ・投稿規定 … 57
- ・編集後記 野呂 忠孝 … 65



## 旭川医療センター医学雑誌 第9巻の発行に当たって

院長 木 村 隆

本年5月から新型コロナウイルス感染症は5類となり、インフルエンザなどの感染症と同様の扱いとなりました。そのため世間では感染症への対応が大幅に緩和されていますが、病院では多少の緩和はあるものの、まだまだその感染力の強さや院内クラスター発生への懸念などのために、新型コロナ感染症への取り組みはまだまだ継続していく必要があるのが現実です。医療関係者はいまだ感染に対する注意深い配慮が求められている現状にあり、職員の皆さまにご不便をおかけしていることは申し訳ないと思っています。

さらに、新型コロナウイルス感染症の後遺症ともいえる事態に、当院のみならず多くの病院が苦難に陥っています。原因は色々あると思われませんが、患者さんの受診控えがいまだに持続しており、どの病院も患者さんの確保に苦労しているという現実があります。その現実から回復するためには、いつまでも感染症を恐れることなく、積極的にアウトリーチ活動を進めていく必要に迫られており、本年から近隣の医療機関への訪問や健康まつりなどの活動を、3年ぶりに復活させました。1日も早く、萎縮してしまった医療を外に向けて発信していく必要に迫られています。

その中で、アウトリーチ活動の一つともいえる、旭川医療センター雑誌第9巻を今年も発刊することができました。内容は例年通り、原著論文、症例報告、CPC報告、取り組みで構成され、消化器内科、脳神経内科、呼吸器内科を中心に当院の診療機能を中心とした論文構成となっています。今年はコメディカルの論文が目立っているのが特徴です。また、本年も経営指標に関する取り組みも寄せられ、バラエティに富んだ雑誌としてまとめられています。多くの方々にご覧いただき、ご意見をいただけたら幸いに思います。

新型コロナウイルス感染症は、医療に大変大きなインパクトを与えました。それは、日常の診療場面や病院経営、そして病院スタッフのメンタルヘルスなど枚挙にいとまがありません。これから、医療もコロナからの回復を目指す時期に来ているものと思います。まだまだ道半ばではありますが、職員一丸となって取り組まなければならないと思います。来年こそは、回復の息吹が垣間見えるような旭川医療センター雑誌となるように期待していきたいと思います。



# 原著論文





## 中高年齢患者における不眠とその影響因子（中間報告）

### Three factors affect sleep disturbance in elderly patients.

野田 久美子<sup>1)</sup>      工藤 雅史<sup>1)</sup>      椋本 啓介<sup>1)</sup>  
Kumiko Noda<sup>1)</sup>      Masashi Kudo<sup>1)</sup>      Keisuke Mukumoto<sup>1)</sup>

馬場 一秀<sup>1)</sup>      川口 啓之<sup>1)</sup>      横浜 吏郎<sup>2)</sup>  
Kazuhide Baba<sup>1)</sup>      Hiroyuki Kawaguchi<sup>1)</sup>      Shiro Yokohama<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> NHO 旭川医療センター 薬剤部

<sup>1)</sup> Department of Pharmacy, Asahikawa medical center, NHO

<sup>2)</sup> NHO 旭川医療センター 臨床研究部

<sup>2)</sup> Department of Clinical Research, Asahikawa medical center, NHO

#### 要 旨

【目的】不眠症患者の睡眠薬使用状況と不眠の改善状況評価にあたり、研究対象患者集団における分析バイアスを明らかにすることを目的とした。

【方法】調査対象は当院消化器科病棟の入院患者とし、アテネ不眠尺度スコア (AIS)、夜間頻尿、疼痛の有無等について調査票による回答を得た。患者情報は診療録より調査し、関連が予測される複数の要因を独立変数として AIS 総スコアと下位尺度スコアに対するロジスティック回帰分析を行った。

【結果】分析対象は 60 名であり、年齢、AIS 総スコアの中央値は 75.5 才、5.50 だった。AIS 総スコアでは疼痛の有無のみがオッズ比 3.91、日中の活動スコアでは夜間頻尿の有無のみがオッズ比 7.05 の有意な独立変数となった。

【結論】本研究の調査対象は既存の報告と合致する母集団特性を有しており、引き続いて行う睡眠薬の効果に関わる研究対象として適切であると考えられた。

キーワード：不眠、疼痛、夜間頻尿、睡眠薬、アテネ不眠尺度

## はじめに

不眠症は適切なタイミングと環境下にもかかわらず入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒のいずれかにより自覚的な睡眠が得られず、日中の活動の支障(QOLの低下)が週に3日以上かつ3か月以上続く睡眠・覚醒障害である<sup>1)</sup>。日本人における有病率は21.4%であり、65才以上の高齢者に限ると29.5%に上ることが報告されている<sup>2)</sup>。不眠症はがんや慢性疼痛、夜間頻尿といった身体疾患および精神疾患と相互に関連し<sup>3,4)</sup>、これらの症状により引き起こされた不眠が症状改善後も消失しない場合がある<sup>5)</sup>。そのため、不眠症は併存症としての医学的介入が必要とされ<sup>6)</sup>、一般臨床では主に薬物療法が行われる。当院の患者においても入院時、すでに睡眠薬を使用している患者は多く、その中には日中の傾眠や注意力低下、効果不足が疑われる症例もまれではない。地方都市の地域医療支援病院である当院の患者の年齢層は中高齢者が主であり、多数の併存疾患といった複雑な睡眠影響因子を有していることから、患者の主訴に対応する薬物選択は担当医師の業務負担の一つとなっている。

そこで本研究は身体疾患を併存する不眠症患者が使用する睡眠薬と不眠改善状況を明らかにすることで患者の状態に沿った薬物選択の際の支援情報とすることを目標として開始した。その経過として、当院の患者集団における不眠症状に影響する分析バイアスを明らかにするための中間解析を行ったので報告する。

## 方 法

### 1. 調査対象

対象は2022年7月19日から11月24日までに当院6病棟に入院し、本研究の参加に同意が得られた患者とした。意思疎通が困難な患者、全身状態不良により本調査参加への負担が大きい者、高度な精神疾患を有する者は事前に除外した。

### 2. 調査方法および調査項目

本調査は患者調査票(書面)を用いた自己記入式アンケート形式で行った。調査項目はアテネ不眠尺度(Athens Insomnia Scale; AIS)、病気・治療に対する不安の有無、(頻尿改善薬を内服中の患者については内服下での)夜間頻尿の有無、便秘の有無、(身体い

れかの)疼痛の有無とした。AISは世界保健機関(WHO)「睡眠と健康に関する世界プロジェクト」により作成された、世界共通の不眠症評価のための自己記入式評価スケールである。入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒、総睡眠不足時間、睡眠の質、日中の気分、日中の身体精神的活動(日中の活動)、日中の眠気の8項目、4段階で構成されており、総スコア24点のうち、6点以上が病理学的不眠のカットオフ値とされている<sup>7)</sup>。本調査ではピッツバーグ不眠質問票、不眠重症度質問票との相関性も検証されているアテネ不眠尺度日本語版(AIS-J)を用いた。また、調査票への回答時点における年齢、性別、身長、体重、主病名、悪性疾患(がん)の有無、睡眠薬(就寝前に内服しているベンゾジアゼピン(benzodiazepine; BZP)系薬、抗精神病薬、抗うつ薬、オレキシン受容体(orexin receptors; ORXs)遮断薬、メラトニン受容体刺激薬)の使用状況(使用薬、用法用量)、頻尿改善薬の使用状況(使用薬)、臨床検査値(T-Bil、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、BUN、Cre)は診療録より調査した。使用薬剤と臨床検査値は質問票回答日までの直近のものとした。

### 3. 統計解析

2群間の差の検定は、Sapiro-Wilk検定により非正規分布( $P < 0.05$ )と判定された項目についてはMann-Whitney U検定、正規分布と判定された項目についてはStudentのt検定を用いた。従属変数に対する独立変数の影響の分析には2項ロジスティック回帰分析を用いた。値の表記は中央値(25, 75パーセンタイル; IQR)または平均値 $\pm$ 標準偏差とした。統計解析は統計ソフトIBM SPSS Statistics 25(日本アイ・ビー・エム株式会社)を用い、 $P < 0.05$ を有意水準とした。

### 4. 倫理的配慮

調査票への回答および診療録記録の調査は、対象本人に対する口頭および文書による説明と同意の上で行った。本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、旭川医療センター臨床研究審査委員会の承認の下で実施した。

## 結 果

### 1. 患者背景

調査票への回答が得られた患者は61名であり、回答

表1 患者背景

	全体 n=60	不眠なし n=30	不眠あり n=30	P 値
年齢	75.5(69.5 – 82.0)*	75.7 ± 8.2	73.0 ± 10.8	0.293
身長	157.9 ± 8.9	157.6 ± 9.7	158.1 ± 8.2	0.800
体重	58.4 ± 10.5	55.5 ± 10.3	61.4 ± 10.1	0.031
BMI	23.4 ± 3.5	22.2 ± 2.9	24.5 ± 3.7	0.010
AIS総スコア	5.50 (3.00-7.75) *	3.00 (1.00-4.00)*	7.50 (6.75-11.25)*	0.000
就寝時刻	21:30 (21:00-22:00)*	21:30 (20:52-22:00)*	21:45 (20:52-22:07)*	0.934
起床時刻	5:30 (5:00-6:00)*	5:30 (5:00-6:00)*	5:30 (5:00-5:07)*	0.524

\*:中央値 (25、75パーセンタイル)、その他: 平均値±標準偏差

表2 対象患者の主病名

主病名	n	割合(%)
消化器癌	16	27
急性胃腸炎・腸炎	10	17
急性胆道疾患	9	15
リウマチ性疾患	7	12
急性肝疾患	2	3
急性脾疾患	2	3
その他癌	1	2
その他疾患	13	22
合計	60	100

内容への未記載のない60名を対象とした。母集団の年齢の中央値は75.5才 (IQR: 69.5 – 82.0才)、身長、体重、BMIの平均値±標準偏差はそれぞれ157.9 ± 8.9cm、58.4 ± 10.5kg、23.4 ± 3.5、全体におけるAIS総スコアは5.50 (IQR: 3.00 - 7.75) だった (表1)。AIS総スコア6未満を不眠なし群、6以上を不眠あり群とした場合、年齢、身長に有意な差は無かったが (年齢: 75.7 ± 8.2才 vs 73.0 ± 10.8才、 $P = 0.293$ 、身長: 157.6 ± 9.7cm vs 158.1 ± 8.2cm、 $P = 0.800$ )、体重、BMIは不眠あり群で有意に高かった (体重: 55.5 ± 10.3kg vs 61.4 ± 10.1kg、 $P = 0.031$ 、BMI: 22.2 ± 2.9 vs 24.5 ± 3.7、 $P = 0.010$ ) (表1)。入院時の主病名は消化器癌が最も多く16名 (27%) であり、急性胃腸炎・腸炎10名 (17%)、急性胆道疾患9名 (15%) と続いた (表2)。また、睡眠薬使用者

は16名 (27%) であり、BZP系薬内服患者に限ると14名 (23%) だった。

## 2. 患者特性によるAIS総スコア、日中の活動スコアの比較

AIS総スコア、8項目のAIS下位尺度スコアについて性別、悪性疾患の有無、病気・治療に対する不安の有無、夜間頻尿の有無、(身体いずれかの) 疼痛の有無、便秘の有無、睡眠薬使用の有無 (以下なし群、あり群) による差を比較した。夜間頻尿なし群、あり群におけるAIS総スコアは3.00 (1.00 – 6.00) vs 6.00 (4.00 – 9.00) ( $P < 0.007$ )、日中の活動スコアは0.00 (0.00 – 0.00) vs 1.00 (0.00 – 1.00) ( $P < 0.000$ )、疼痛なし群、あり群におけるAIS総スコア4.00 (1.00 – 6.50) vs 7.00 (4.00 – 10.00) ( $P = 0.010$ )、日中の活動スコアは0.00 (0.00 – 1.00) vs 1.00 (0.00 – 1.00) ( $P = 0.015$ ) であり、頻尿あり群、疼痛あり群において有意に高かった (表3)。睡眠薬使用なし群、あり群におけるAIS総スコアは5.00 (2.25 – 7.00) vs 6.00 (5.00 – 9.75) で睡眠薬使用あり群において高い傾向にあり ( $P = 0.098$ )、日中の活動スコアは0.00 (0.00 – 1.00) vs 1.00 (0.00 – 1.00) と、睡眠薬使用あり群で有意に高かった ( $P = 0.029$ ) (表3)。その他の特性については有意な差は認められなかった。また、日中の活動スコア以外のAIS下位尺度スコア間ではどの特性間においても有意な差は認められなかった (データ記載なし)。

表3 患者特性による AIS 総スコア、日中の活動スコアの比較

		n	AIS 総スコア*	P 値	日中の活動*	P 値
性別	M	32	5.00 (2.25 – 10.75)	0.517	0.00 (0.00 – 1.00)	0.648
	F	28	6.00 (3.00 – 7.00)		0.00 (0.00 – 1.00)	
がん	-	42	6.00 (3.00 – 7.25)	0.621	0.00 (0.00 – 1.00)	0.705
	+	18	4.50 (1.75 – 9.00)		0.50 (0.00 – 1.00)	
不安	-	20	4.50 (1.25 – 7.00)	0.250	0.00 (0.00 – 1.00)	0.376
	+	40	6.00 (3.00 – 8.75)		0.50 (0.00 – 1.00)	
夜間頻尿	-	21	3.00 (1.00 – 6.00)	0.007	0.00 (0.00 – 0.00)	0.000
	+	39	6.00 (4.00 – 9.00)		1.00 (0.00 – 1.00)	
便秘	-	42	5.00 (2.00 – 9.00)	0.543	0.00 (0.00 – 1.00)	0.291
	+	18	6.00 (4.5 – 7.25)		1.00 (0.00 – 1.00)	
疼痛	-	29	4.00 (1.00 – 6.50)	0.010	0.00 (0.00 – 1.00)	0.015
	+	31	7.00 (4.00 – 10.00)		1.00 (0.00 – 1.00)	
睡眠薬使用	-	44	5.00 (2.25 – 7.00)	0.098	0.00 (0.00 – 1.00)	0.029
	+	16	6.00 (5.00 – 9.75)		1.00 (0.00 – 1.00)	

\*: 中央値 (25、75パーセントイル)

表4 AIS 総スコア、日中の活動スコアに対する夜間頻尿の有無、疼痛の有無、睡眠薬使用の有無の影響

	$\beta$	オッズ比 (95%信頼区間)	P 値
AIS総スコア			
夜間頻尿	0.800	2.226 (0.627 – 7.910)	0.216
疼痛の有無	1.363	3.908 (1.209 – 12.631)	0.023
睡眠薬使用	0.902	2.465 (0.632 – 9.614)	0.194
日中の活動スコア			
夜間頻尿	1.953	7.050 (1.646 – 30.192)	0.008
疼痛の有無	0.848	2.336 (0.689 – 7.921)	0.173
睡眠薬使用	0.849	2.338 (0.587 – 9.307)	0.228

### 3. 頻尿の有無、疼痛の有無、睡眠薬使用の有無が不眠に及ぼす影響度の比較

AIS 総スコアへの影響が認められた夜間頻尿の有無、疼痛の有無、睡眠薬使用の有無が AIS 総スコア、日中の活動スコアに及ぼす影響度を比較するために、AIS 総スコア 6 未満を不眠なし群、6 以上を不眠あり群、日中の活動スコア 1 未満に影響なし群、1 以上を影響あり群として従属変数に設定し、夜間頻尿の有無、疼痛の有無、睡眠薬使用の有無を独立変数として 2 項ロジスティック回帰分析を行った (表4)。その結果、AIS 総スコアでは疼痛の有無のみが  $\beta = 1.363$ 、オッズ比 3.90 (95% 信頼区間 (95%CI) : 1.21 – 12.63、 $P =$

0.023) の有意な独立変数となった。また、日中の活動スコアでは夜間頻尿の有無のみが  $\beta = 1.953$ 、オッズ比 7.05 (95%CI: 1.65 – 30.19、 $P = 0.008$ ) の有意な独立変数となった。

## 考 察

本研究は身体疾患を併存する不眠症患者の睡眠薬使用状況と不眠の改善状況との関係性を評価するため、当院の患者集団における分析バイアスを明らかにすることを目的とした。

AIS 総スコア、日中の活動スコアに関連する要因を探索したところ、疼痛、夜間頻尿の併存が正の影響因子として検出された。複数の研究により疼痛は独立し

た不眠の増悪因子であることが知られている<sup>3,8)</sup>。本研究における対象患者の主要疾患は急性腸炎や胆道系疾患、リウマチ性疾患等の疼痛を伴うものが多く、主要疾患による疼痛に関連して不眠を生じている患者が多いことが示された。また、対象患者の65%が夜間頻尿を生じていた(表3)。夜間頻尿は加齢に伴う生理学的変化により増加し<sup>9,10)</sup>、睡眠の質的低下と自覚的不眠リスクを上昇させることが知られている<sup>11)</sup>。Bliwiseらは55-84才の1428人を対象とした研究で53%が夜間頻尿を生じていたことを報告している<sup>11)</sup>。本研究の対象は約80%を65才以上の高齢者が占めており、母集団の性質は既報と大きな差はないと考えられた。

一方、睡眠薬の内服はAIS総スコアを増加させる傾向を示し、日中の活動スコアを増加させた(表3)。この結果は多くの睡眠薬使用患者では処方薬は不眠症状を十分に改善しておらず、むしろ日中の倦怠感、注意力低下などによりQOLを低下させたことを示していると思われる。また、睡眠薬の内服は疼痛や夜間頻尿よりも影響力が弱かった(表4)。これらの結果より本集団において疾患ステージや疼痛管理状況は睡眠薬の効果を評価する際に大きなバイアスとなっていると予測された。今後はこれらについても影響因子として考慮した分析を検討中である。

本研究は、(1)分析時点における母集団が小さく、統計的に十分なサンプルサイズで分析を行った場合よりも信頼性がやや劣る、(2)調査票への回答を平易にするためにAIS以外の質問については2~3択へ簡略化、設問数も制限しており、症状に関する質問への捉え方に患者間で差を生じている可能性がある、という問題を含んでいる。(1)は統計的に妥当な母集団を収集することで回避可能と考えている。(2)については今後、患者の詳細情報を後ろ向きに収集することでバイアスとして抽出し、影響度を検証することを目指している。

## 結 論

本研究の調査対象は既存の報告と合致する母集団特性を有しており、引き続いて行う睡眠薬の効果に関わる研究対象として適切であると考えられた。

利益相反：なし。

本論文の要旨は、第33回日本医療薬学会年会(2023年11月3~5日、仙台)にて発表した。

## 引用文献

- 1) 日本睡眠学会診断分類委員会訳：睡眠障害国際分類第2版診断とコードの手引. 医学書院, 2010 (American Academy of Sleep Medicine: The international classification of sleep disorders, second edition, diagnostic and coding manual. AASM, Daren, LL, 2005)
- 2) Kim K, Uchiyama M, Okawa M, et.al. An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. *Sleep*. 2000;23(1):41-47
- 3) Daniel J. Taylor, Laurel J. Mallory, Kenneth L. Lichstein, et. al. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep*. 2007;30:213-218
- 4) Nancy J. Pearson, Laura Lee Johnson, Richard L. Nahin. Insomnia, trouble sleeping and complementary and alternative medicine: Analysis of the 2002 national health interview survey data. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 1775-1782
- 5) 成田 年、山下 哲、芝崎 真裕、葛巻 直子：痛みと睡眠 *Practice of Pain Management* 2016;7:1:20-24
- 6) Reynolds CF 3rd, Redline S: The DSM-5 Sleep-Wake Disorders Workgroup and Advisors. The DSM-V Sleep-wake disorders nosology: an update and an invitation to the sleep community. *J Clin Sleep Med*. 2010;6:9-10
- 7) Okajima I, Nakajima S, Kobayashi M, Inoue Y. Development and validation of the Japanese version of the Athens Insomnia Scale. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2013;67(6):420-425
- 8) 内山 真 痛みと睡眠 *ペインクリニック* 2009;30(5):626-633
- 9) 白川修一郎、田中秀樹、駒田陽子、水野康：高齢者の睡眠障害と夜間頻尿 *泌尿器外科* 2003;16:15-20
- 10) Coney KS, Zhou Z, Bhattacharyya SK, et. Al. The prevalence of nocturia and its effect on health-related quality of life and sleep in a community sample in the USA. *BJU Int*. 2003;92:948-954
- 11) Bliwise DL, Loley DJ, Vitiello MV, et. Al. Nocturia and disturbed sleep in the elderly. *Sleep Med*. 2009;10(5):540-548

## 当院の筋強直性ジストロフィー1型患者にSRS-2対人応答性尺度を使用し、評価の有用性・自閉症スペクトラムに関連した障害の重症度を検討する

To examine the usefulness of assessment and the severity of disorders associated with autism spectrum using the SRS-2 Interpersonal Responsiveness Scale in patients with myotonic dystrophy type1 in our hospital.

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

連川 恵<sup>1)</sup>  
Megumi Turekawa<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>

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

山本 圭人<sup>1)</sup>  
Yoshihito Yamamoto<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>NHO 旭川医療センター 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：DM1）患者の自閉症に関する社会的障害の重症度を検討するとともに成人のDM1患者に対する自閉症の評価としての有用性を検討した。〔方法〕当院のDM1患者13例に対し、「SRS-2対人応答性尺度（SRS-2）」を実施した。また、先行研究で行われたAQ・表情認知検査の結果との相関関係を調べた。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〕得点が正常範囲内であった患者が5例、軽度～重度が8例であった。下位尺度の「社会的コミュニケーション」と「社会的動機付け」の得点が高値となった。AQ・表情認知検査とSRS-2の結果に相関関係は認められなかった。〔結論〕DM1患者の一部は自閉症に関する社会的障害を有し、特に相手や状況に応じたコミュニケーションが苦手である可能性が示唆された。AQ・表情認知検査とSRS-2の間に相関関係は認められなかったため、成人のDM1患者に対する自閉症の評価としての有用性は疑問が残る。

キーワード：筋強直性ジストロフィー1型、SRS-2対人応答尺度、自閉症スペクトラム

---

上山 白華 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

当院の先行研究で筋強直性ジストロフィー1型 (myotonic dystrophy type 1: DM1) では健常成人と比較して自閉症傾向が強い事、特にコミュニケーション能力においてそれが顕著である事が報告されている。また、中川ら<sup>1)</sup>は筋ジストロフィーでは、筋症状のみならず、知的障害、ASD、ADHDなどの精神神経症状や中枢神経症状を併存しやすいと述べている。今回、自閉症に関する評価尺度であるSRS-2の児童版が2017年に日本語訳された。この評価は自閉症と関連した社会的障害の重症度を定量的に把握することができるため、対人能力に関するより詳細な評価ができると考えた。そこで、当院のDM1患者に対してSRS-2を用いて成人に対する評価の有用性の検討を行うとともに当院のDM1患者における自閉症に関する社会的障害の重症度を検討した。

## 方法

### 1. 対象

文書で同意を得る事が出来た当院入院中のDM1患者13例に対し、SRS-2を実施した。病棟の療養介助員に同意を得た上でSRS-2を回答して頂き、SRS-2の得点が60点未満であった対象者 (A群) と、60点以

上であった対象者 (B群) の得点を比較し、特にどの下位尺度の部分で有意差が認められるのかを調べた。また、AQ・表情認知検査の結果との相関関係を調べた。統計解析にはMann-WhitneyのU検定、Spearmanの順位相関係数を用いた。尚、評価において当院倫理委員会の承認を得ている。

### 2. SRS-2

SRS-2は5つの下位尺度から構成された全65項目からなり1項目0点～3点で算出され、点数が高いほど自閉傾向が強いことが示唆される。60点未満は正常範囲、60～65点で軽度、66～75点で中等度、76点以上で重度の社会的障害を有することが示唆される。5つの下位尺度には、「社会的気づき」、「社会的認知」、「社会的コミュニケーション」、「社会的動機付け」、「興味の限局と反復行動」がある。この評価は、対象者の日常をよく知る人が回答するものとなっている。対象年齢は2歳半～18歳となっており、成人版は現在標準化されている途中である。

## 結果

対象のDM1患者のSRS-2の平均は62.6 ± 10.2点、中央値62.0であり、13人のうち正常範囲内が5人、軽度が3人、中等度が3人、重度が2人であった。A群とB群の平均はそれぞれ53.1点、68.5点 (図1)。

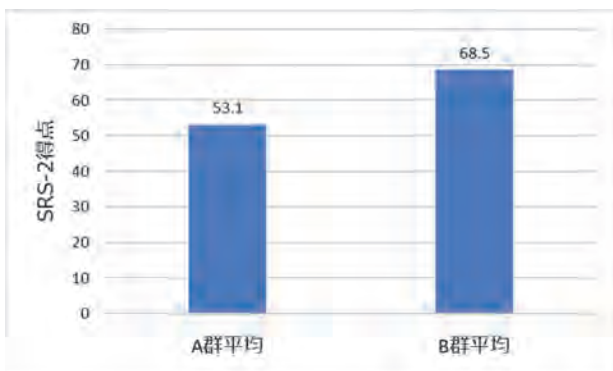


図1 A群とB群のSRS-2の平均点

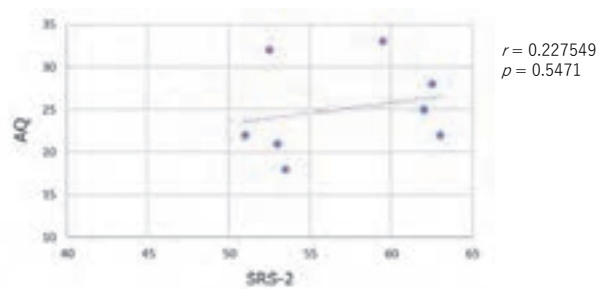


図3 AQとSRS-2の相関関係

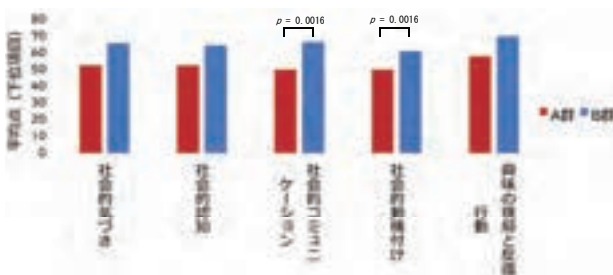


図2 A群とB群の下位尺度の点数と有意差

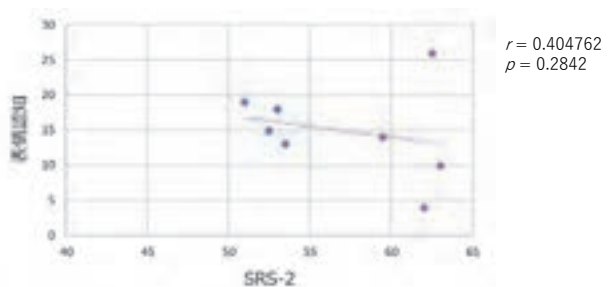


図4 表情認知検査とSRS-2の相関関係

下位尺度の得点を比較すると65項目中14項目で有意差を認めた。特に有意差が大きかった項目が「社会的コミュニケーション」と「社会的動機付け」に属する項目であった(図2)。「社会的コミュニケーション」ではA群の平均点が $50.5 \pm 2.1$ 点、B群が $66.9 \pm 8.0$ 点、 $P=0.0016$ 、「社会的動機付け」ではA群が $50.4 \pm 2.4$ 点、B群が $61.3 \pm 5.0$ 点、 $P=0.0016$ であった。またAQとSRS-2の結果に相関関係は認められなかった( $r=0.227549$   $P=0.5471$ ) (図3)。表情認知検査とSRS-2の結果についても相関関係は認められなかった( $r=0.404762$   $P=0.2842$ ) (図4)。

## 考 察

今回の結果から、当院のDM1患者の8名が軽度から重度の自閉症に関する社会的障害を有することが示唆された。また、A群に比べてB群では、特に下位尺度の「社会的コミュニケーション」と「社会的動機付け」の得点で有意差が認められた。このことから、DM1患者の一部では自閉症に関する社会的障害の中でも特に、「社会的コミュニケーション」と「社会的動機付け」に関する部分で障害を有する可能性が示唆された。「社会的コミュニケーション」に関しては、DM1患者は特に相手や状況に応じたコミュニケーションが苦手である可能性が示唆され、この結果は当院の先行研究と一致した。また、「社会的動機付け」に関しては自発性に乏しく集団行動に対する不安がある可能性が示唆された。このことから、DM1患者のコミュニケーションに対するアプローチが必要であると考えられる。Gray (1998) は、自閉症児のあいまいな状況の理解の困難を乗り越え、適切な対応方法を明示するために、「ソーシャル・ストーリー」という方法を考案している。「ソーシャル・ストーリー」とは、社会的状況を記述し適切な反応の仕方を示した短い物語であり<sup>1)</sup> 自閉症のある人個々のニーズや能力に合わせて、どこで、どんな時にその状況が生じ、そこに誰が関り、何が、なぜ起きているのかのストーリーを構成していくことによって、社会的理解の改善を図ることを目的としたものである<sup>2)</sup>。これは本来自閉症児に対するコミュニケーション支援として用いられるものだが、自閉症に関する社会的障害を有するとされるDM1患者に対しても使用することができるのではないかと考える。また、アプローチとして定期的に患者とコミュニケーションを取るよ

う心掛けることも大切である。患者の負担にならない程度にこちらから定期的にコミュニケーションを図り、自発性に乏しい患者の気持ちを汲み取る機会を設けることで、コミュニケーションにおける不安感の軽減につながると考える。

AQ・表情認知検査とSRS-2の結果に関しては相関関係が認められなかったため、成人のDM1患者に対する自閉症の評価としての有用性については疑問が残る。しかし、SRS-2は客観的な評価であるため、患者の知能や遂行能力に左右されず、主観的な評価よりも多くの人に実施することができるのではないかと考える。また、今回は症例数が少ない影響も考えられるため、今後は症例数を重ねて検討を行っていく必要がある。

本論文の要旨は、2021年11月5日、6日に福岡で開催された第8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) 中川栄二：小児の筋疾患 update 筋ジストロフィーと発達障害 小児内科 2016;48(12):1990-1992
- 2) 佐々木聡子、佐久間宏：特別支援学級における自閉症児支援に関する実践的研究—ソーシャルストーリーズの活用を通して— 宇都宮大学教育学部教育実践総合センター紀要 2009;32: 169-176
- 3) 富永眞由美、森 俊夫：ASD療育プログラムの効果評価—最近の知見と今後の展望— プリーフサイコセラピー研究 2006;15(2): 97-114
- 4) キャロル・グレイ [服巻智子訳]：お母さんと先生が書くソーシャルストーリー—新しい判定基準とガイドライン— かがわ出版 2006; 84-94



# 症例報告



## 高齢者の肝細胞癌に対する放射線治療の経験

### Radiation therapy for hepatocellular carcinoma in elderly patients.

横浜 吏郎<sup>1) 2)</sup>  
Shiro Yokohama<sup>1) 2)</sup>

由井 美佳<sup>2)</sup>  
Mika Yoshii<sup>2)</sup>

高添 愛<sup>2)</sup>  
Ai Takasoe<sup>2)</sup>

玉木 陽穂<sup>2)</sup>  
Yosui Tamaki<sup>2)</sup>

斉藤 裕樹<sup>2)</sup>  
Hiroki Saito<sup>2)</sup>

松本 学也<sup>3)</sup>  
Kakuya Matsumoto<sup>3)</sup>

平野 史倫<sup>2)</sup>  
Fuminori Hirano<sup>2)</sup>

西村 英夫<sup>2)</sup>  
Hideo Nishimura<sup>2)</sup>

宮野 卓<sup>4)</sup>  
Takashi Miyano<sup>4)</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

<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

<sup>3)</sup> NHO 旭川医療センター 総合内科

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

<sup>4)</sup> NHO 旭川医療センター 放射線治療科

<sup>4)</sup> Department of Radiation Oncology, Asahikawa Medical Center

#### 要 旨

放射線治療を選択した高齢者の初発肝細胞癌症例を呈示する。[症例 1] 90 歳男性。肝予備能が良好な直径 75mm の単発肝細胞癌に対して、苦痛の少ない治療を希望した。強度変調放射線治療により部分奏功が得られたものの、2 年 10 か月後に多発骨転移を来した。緩和的放射線治療により疼痛は軽減し、3 年 4 か月後に死亡した。[症例 2] 87 歳男性。アルツハイマー型認知症を加療中に救急搬送され、アルコール関連肝疾患を背景とした肝細胞癌の破裂と診断した。重度のせん妄を来したが、原発巣に対して三次元原体照射を完遂し、転院まで再出血なく経過した。[症例 3] 80 歳男性。B 型慢性肝炎を背景とする単純結節周囲増殖型の肝細胞癌と診断された。主病変と娘結節に対する三次元原体照射後に全身化学療法を導入し、部分奏功が得られた。[結語] 高齢者の初発肝細胞癌に対し、様々な目的で放射線治療を行った。重篤な有害事象は認めず、一定の有用性が確認された。

キーワード：放射線治療、肝細胞癌、高齢者

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、治療法の進歩によって肝炎ウイルスの排除あるいは制御が可能となり、本邦の肝細胞癌による死亡は減少に転じた。その一方、非アルコール性脂肪性肝疾患やアルコール関連肝疾患などを背景とした非ウイルス性肝細胞癌の割合が急増している<sup>1)</sup>。その結果、これまで肝細胞癌に対する有用な戦略とされてきた「高リスク症例（ウイルス性肝炎、肝硬変）の囲い込み → サーベイランスによる早期発見」が難しくなり、進行した病期で発見される症例が頻出している。また、本邦の肝細胞癌患者は徐々に高齢化しており<sup>1)</sup>、合併疾患の存在、加齢による衰弱、侵襲的治療の拒否などを理由に標準治療が選択できない症例を経験する。この点、放射線治療は、1) 比較的大型の病変も対象となる、2) 娘結節や脈管侵襲にも効果が期待できる、3) 集学的治療の選択肢となる、4) 緩和的治療に利用できる、5) 非観血的で苦痛が少ないことから、肝細胞癌診療のアンメットニーズに対応した治療法となり得る<sup>2)</sup>。

しかし、肝細胞癌に対する放射線治療の評価は未だ確立しておらず、日本肝臓学会の治療アルゴリズムには含まれていない。その一方、2021年に改訂された肝臓診療ガイドラインでは、切除・穿刺局所治療の困難な肝細胞癌に対する体幹部定位放射線治療および粒子線治療が弱く推奨され、骨、脳転移に対する症状緩和を目的とした放射線治療が強く推奨された<sup>2)</sup>。今回我々は、放射線治療を選択した高齢者の初発肝細胞癌症例を呈示する。

表1 入院時血液検査所見（症例1）

WBC	8800 / $\mu$ l.	ICG-R15	16.6 s $\uparrow$
RBC	3.93 $\times 10^6$ / $\mu$ l. $\downarrow$	AFP	3.0 ng/mL.
Hb	11.9 g/dL. $\downarrow$	AFP-L3分画	<0.5 %
Plt	19.8 $\times 10^3$ / $\mu$ l.	PIVKA-II	42 nAU/mL. $\uparrow$
PT%	116.5	HBs抗原	(-)
TP	6.7 g/dL.	HBs抗体	(-)
Alb	3.7 g/dL. $\downarrow$	HBc抗体	(-)
T-Bil	0.65 mg/dL.	HCV抗体	(-)
AST	25 U/L.	HCV-RNA	(-)
ALT	34 U/L.	IgG	1128 mg/dL.
$\gamma$ -GTP	19 U/L.	抗核抗体	(-)
BUN	26.9 mg/dL. $\uparrow$		
Cr	0.70 mg/dL.		
eGFR	79 mL/min		

## 症例説明

[症例1]

患者：90歳、男性。

現病歴：糖尿病、高血圧症で近医通院中、白血球増多の精査目的に行った腹部超音波検査で肝腫瘍を指摘され、令和X年7月に当科へ紹介された。

飲酒歴：機会飲酒。

既往歴：80歳時腰部脊柱管狭窄症

初診時現症：眼瞼眼球結膜に貧血、黄疸なし。腹部は平坦軟で、肝脾を触知しない。四肢に浮腫は無い。performance status (PS) 1で、杖を用いて外出する。認知機能に異常は無い。

入院時血液検査所見（表1）：軽度の貧血を認めるが血小板数は保たれており、ASTおよびALT値の上昇は無い。肝予備能マーカーではアルブミン値がわずかに低下し、ICG-R15は軽度高値を示すものの、凝固能は正常である。腫瘍マーカーではPIVKA-IIが軽度

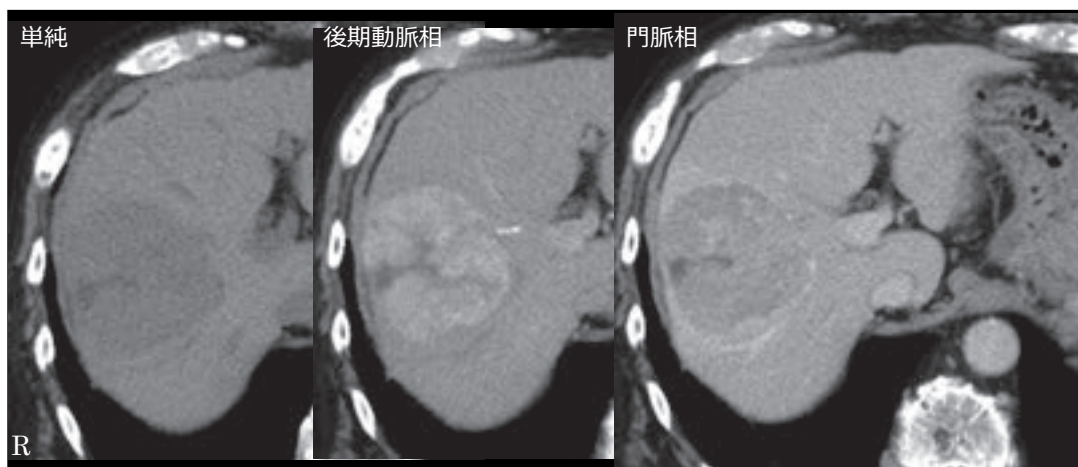


図1 放射線治療開始前の腹部造影CT検査（症例1）：肝前区域に直径75×70mmの腫瘍性病変を認める。内部は早期濃染後にwash-outし、被膜部の造影効果が遷延する。明らかな脈管侵襲は無い。肝辺縁の鈍化や表面不整を認めない。

高値を示す。肝炎ウイルスマーカー、抗核抗体は陰性である。

腹部造影 CT 検査 (図 1) : 肝前区域に直径 75 × 70mm の腫瘍性病変を認める。内部は早期濃染後に wash-out し、被膜部の造影効果が遷延する。明らかな脈管侵襲は無い。肝辺縁の鈍化や表面不整を認めない。

診断 : 肝細胞癌 [Child-Pugh score 5 点、肝障害度 A、臨床病期 II]、背景肝疾患は不明 (非アルコール性脂肪性肝疾患は否定できない)

診断後の臨床経過 : 肝切除の適応であることを説明したが、本人は年齢を理由に拒否した。肝動脈化学塞栓療法についても「この歳になって苦しい治療は嫌だ」と希望せず。続いて陽子線治療を勧めたが、当時は肝細胞癌に対する保険適応が無く、高額な費用と遠方への通院を理由に拒否された。腫瘍径は体幹部定位放射線治療の適応上限 (5cm) を超えていたが、標的病変が有害事象を生じ易い肝門部胆管や小腸と離れており、肝機能温存にも有利な位置にあることから、強度変調放射線治療 (intensity modulated radiation therapy: IMRT) を選択した。市内の医療機関へ依頼し、令和 X 年 8 月に合計 50Gy, 5Fr の回転 IMRT を施行したが、何ら有害事象は生じなかった。早期濃染は一部残存したものの、標的病変は徐々に縮小し、治療開始から 1 年後に行った gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine

(Gd-EOB-DTPA) による肝造影 MRI 検査では、標的部位の治療効果は TE3、総合評価 PR と判定した<sup>3)</sup>(図 2)。

追加治療は行わずに通院を継続していたが、初回治療から 2 年が経過した頃より認知症を背景とした幻覚が出現した。また、同時期に胆石性胆嚢炎を発症し、脊柱管狭窄症の悪化により入院が長期化した。理学療

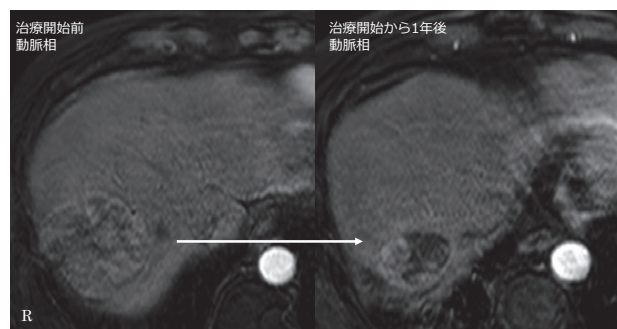


図 2 Gd-EOB-DTPA による肝造影 MRI 検査 (症例 1) : 放射線治療開始から 1 年後の再検では、一部に造影効果は残存しているものの腫瘍が縮小しており、標的病変に対する治療効果は TE3 と判定した。

法により日常生活動作はやや改善し、9 か月間の療養後に自宅へ退院したが、車椅子を用いた生活となった。初回治療から 2 年 10 か月後に肋骨および脊椎への多発転移が判明し、3 年 2 か月後より左上肢の疼痛が悪化した。当科入院後に行った頸椎転移巣への緩和的放射線療法 (39Gy, 13Fr) により疼痛は改善したが、全身状態は徐々に悪化し、初回治療から 3 年 4 か月後に 93 歳 10 か月で死亡した。

## [症例 2]

患者 : 87 歳、男性

現病歴 : 近医にてアルツハイマー型認知症、心房細動、高血圧症を加療されていたが、令和 Y 年 12 月下旬の起床時より呼吸苦、めまいを訴え、当院へ救急搬送された。

飲酒歴 : 焼酎 500~900ml/day (18 歳から入院直前まで)

既往歴 : 72 歳時 大腸憩室出血、82 歳時 気胸

初診時現症 : 血圧 70/42mmHg、心拍数 90-100/分 (不整)、眼瞼眼球結膜に貧血、黄疸を認めない。腹部はわずかに膨隆しているが圧痛を認めず、肝脾を触知しない。四肢に浮腫は無い。入院当日の午後から不明言動が出現し、医療スタッフへの暴言暴力あり。このため身体拘束を要し、入院後に PS が 1 から 4 へと急激に悪化した。

初診時血液検査所見 (表 2) : 高度の腎機能障害を認める。白血球数増多と軽度の貧血も存在するが、血小板数は保たれている。多量飲酒を反映して  $\gamma$ -GTP および AST 値が上昇している。肝予備能マーカーではアルブミン値がわずかに低下しているものの、凝固能は正常である。腫瘍マーカーでは PIVKA-II 値が上昇している。肝炎ウイルスマーカー、抗核抗体は陰性である。

表 2 入院時血液検査所見 (症例 2)

WBC	13300 / $\mu$ l	↑	AFP	2.1 ng/ml
RBC	3.65 $\times 10^6$ / $\mu$ l	↓	AFP-L3 分画	<0.5 %
Hb	13.1 g/dl	↓	PIVKA-II	158 ng/ml/ugl
Plt	27.4 $\times 10^3$ / $\mu$ l		HBs 抗原	(-)
PTs	94.5		HBs 抗体	(-)
TP	6.9 g/dl		HBc 抗体	(-)
Alb	3.5 g/dl	↓	HCV 抗体	(-)
T-Bil	0.94 mg/dl		IgG	1468 mg/dl
AST	47 U/L	↑	抗核抗体	(-)
ALT	17 U/L			
$\gamma$ -GTP	98 U/L	↑		
BUN	43.8 mg/dl	↑		
Cr	3.31 mg/dl	↑		
eGFR	15 ml/min	↓		



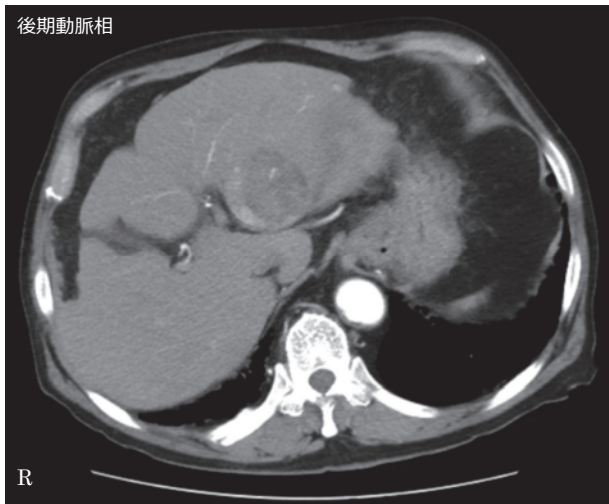


図3 放射線治療開始前の腹部造影CT検査(症例2): 肝S2領域より背側に突出する直径49×48mmの腫瘍性病変を認める。内部はnodule in nodule patternを示し、辺縁の一部が動脈相で濃染する。明らかな脈管侵襲は無い。肝辺縁は鈍化しているが表面の不整は無い。肝左葉背側に、肝実質とほぼ同じCT値の腹水を認める。

腎機能改善後に行った腹部造影CT検査(図3): 肝S2領域より背側に突出する直径49×48mmの腫瘍性病変を認める。内部はnodule in nodule patternを呈し、辺縁の一部が早期濃染後にwash outする。明らかな脈管侵襲は無い。肝辺縁は鈍化しているが表面の不整は無い。肝左葉背側に、肝実質とほぼ同じCT値の腹水を認める。

診断: 肝細胞癌破裂 [Child-Pugh score 6点、臨床病期II]、アルコール関連肝疾患、出血性ショック、急性腎不全、アルツハイマー型認知症あるいは多量飲酒を背景としたせん妄

診断後の臨床経過: 暴言暴力を伴うせん妄に対して身体抑制が必要な状況で、本人への病状説明は困難であった。家族は年齢と精神症状を理由に肝切除、肝動脈塞栓術や経皮的エタノール局注療法による止血を望まず、保存的治療と緩和ケアを行った。幸いにも止血が得られ、循環動態と腎機能が改善した後に再度診療方針を協議したが、家族は非侵襲的な治療に留めることを希望した。このため、放射線治療を行った上で、再出血した場合は肝動脈塞栓術を追加する方針とした。令和Y+1年1月より合計39Gy, 13Frの三次元原体照射を施行したが、何ら有害事象は生じなかった。終了直後の腹部単純CT検査では腫瘍サイズに明らかな変化は無く、肝周囲の血液が被包化されていた(図4)。

初回治療から1か月後に自宅退院としたが、昼夜逆

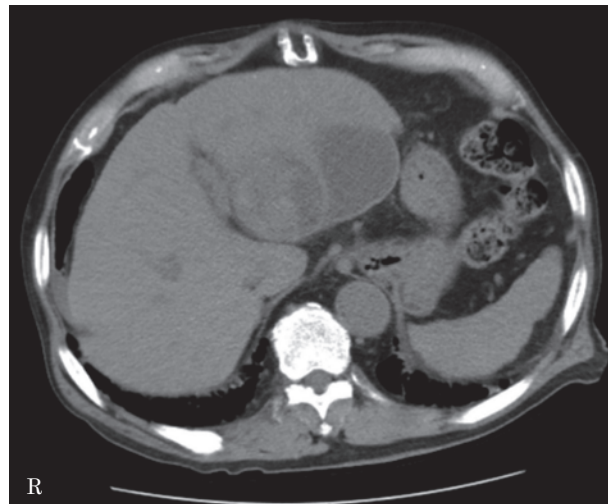


図4 放射線治療終了直後の腹部単純CT検査(症例2): 治療前に比べて腫瘍サイズに明らかな変化は無く、肝周囲の血液が被包化されている。

表3 入院時血液検査所見 (症例3)

WBC	4500 / $\mu$ L	AFP	15.8 ng/mL ↑
RBC	4.03 $\times 10^6$ / $\mu$ L ↓	AFP -L3分画	58.8% ↑
Hb	13.6 g/dL ↓	PIVKA-II	17 mAU/mL
Plt	16.8 $\times 10^3$ / $\mu$ L	HBs抗原	(+)
PT%	87.0	HBs抗原	(-)
TP	7.0 g/dL	HBe抗原	(-)
Alb	3.7 g/dL ↓	HBe抗体	(+)
T-Bil	0.78 mg/dL	HBc抗体	(+)
AST	90 IU/L ↑	HBV-DNA	6.1 Log copy/mL ↑
ALT	87 IU/L ↑	HCV抗体	(-)
$\gamma$ -GTP	75 IU/L ↑	IgG	1619 mg/dL
BUN	16.2 mg/dL ↑	抗核抗体	(-)
Cr	0.81 mg/dL		
eGFR	69 mL/min		

転と徘徊を理由に家族は施設入所を希望した。退院から2週間後に誤嚥性肺炎のため再入院し、再び身体拘束下に治療された。病状改善後は当院の地域包括ケア病棟で嚥下訓練と理学療法を継続し、初回治療から3か月後に療養型医療機関へ転院となった。短期間ではあったが、当科の診療期間中に再出血や腹部症状を認めず、本人は肝疾患の存在を知らぬまま療養されていた。

#### [症例3]

患者: 80歳、男性。

現病歴: 前医より胃腺腫の加療目的に当科へ紹介され、令和Z年6月に内視鏡的粘膜下層剥離術を施行。入院時に行った血液および腹部超音波検査でB型肝炎ウイルス感染と肝腫瘍が判明した。

飲酒歴: ビール700ml/day (20歳から入院直前まで)。

既往歴: 62歳時 高血圧症、70歳時 前立腺肥大症

初診時現症: 眼瞼眼球結膜に貧血、黄疸無し。腹部は平坦軟で、肝脾を触知しない。四肢に浮腫は無い。

日常生活動作と認知機能に問題は無い (PS 0)。

入院時血液検査所見 (表 3) : わずかな貧血を認めるが血小板数は正常低値に保たれている。AST、ALT、 $\gamma$ -GTP 値が軽度上昇している。肝予備能マーカーではアルブミン値がわずかに低下しているものの、凝固能は正常である。腫瘍マーカーでは AFP が L3 分画比の増大を伴って軽度高値を示す。HBs 抗原陽性、HBs 抗体陰性で、HBe 抗原・抗体に関してはセロコンバージョンしているものの、低力価の HBV-DNA が検出される。

腹部造影 CT 検査 (図 5) : 肝 S8 領域に直径 47 × 42mm の単純結節周囲増殖型腫瘍を認める。内部は早期濃染後に wash out し、被膜部の造影効果が遷延する。主腫瘍の近傍 4 箇所と S2, 3, 4, 7, 8 領域の各 1 箇所に直径 4~12mm の腫瘍性病変が存在し、その一部は早期濃染後に wash out する。明らかな脈管侵襲は無い。肝辺縁は鈍化しているが表面の不整は無い。右副腎に直

径 18 × 15mm の均一な造影効果をもつ腫瘍性病変を認める。

診断 : 肝細胞癌 [Child-Pugh score 5 点、臨床病期 IV]、転移性副腎腫瘍、B 型慢性肝炎

診断後の臨床経過 : B 型慢性肝炎に対してエンテカビルを導入し、肝機能は速やかに正常化した。患者は高齢であったが病状を理解され、積極的な抗癌治療を希望した。その一方、できるだけ苦痛の少ない治療法を選択してほしいとの要望があった。多発肝内転移、右副腎転移を伴う肝細胞癌に対して、レンバチニブによる全身化学療法を選択した (アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法はこの時点で保険適応が無かった)。また、主腫瘍と近傍の娘結節が全腫瘍体積の大部分を占めること、主腫瘍は肝門部に及ぶ一方、肝予備能が良好であることから、腫瘍減量を目的とした放射線治療を先行した。主腫瘍および娘結節に対して、令和 2 年 7 月より合計 39Gy, 13Fr の三次元原体照射を行った。

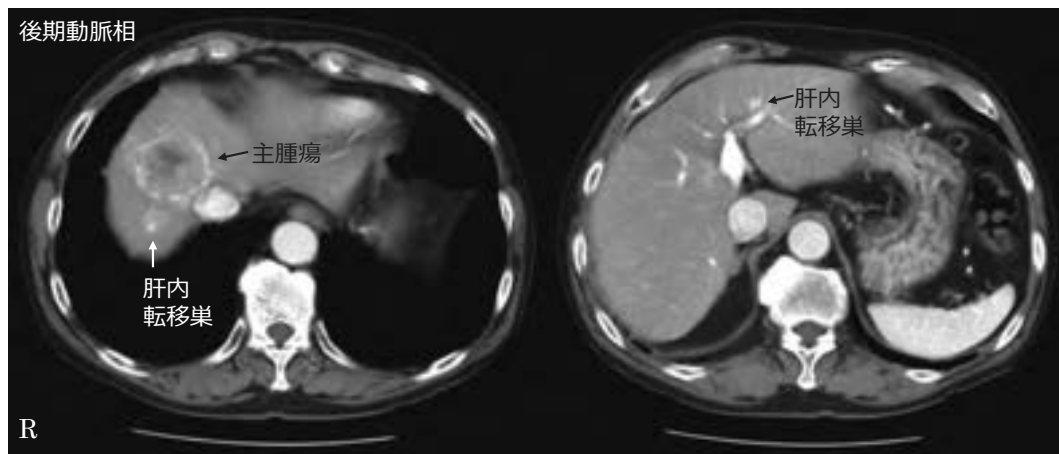


図 5 放射線治療開始前の腹部造影 CT 検査 (症例 3) : 肝 S8 領域に直径 47 × 42mm の腫瘍性病変を認める。内部は早期濃染後に wash out し、被膜部の造影効果が遷延する。主腫瘍周囲を含めて複数の肝内転移巣が存在する。明らかな脈管侵襲は無い。肝辺縁は鈍化しているが表面の不整は無い。

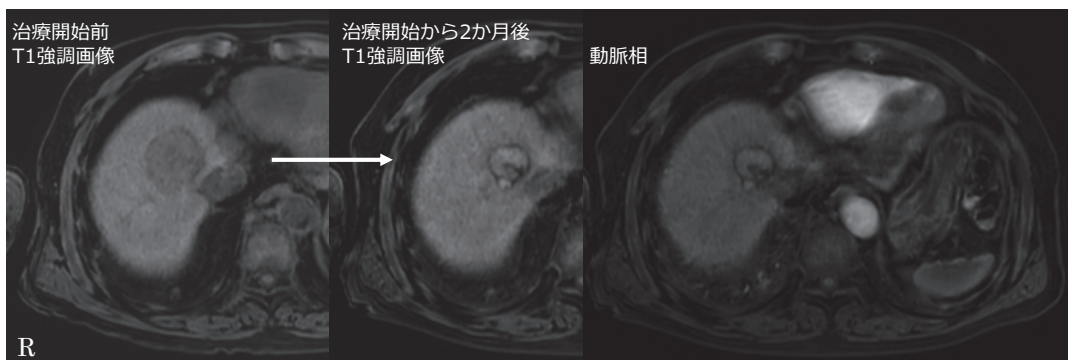


図 6 Gd-EOB-DTPA による肝造影 MRI 検査 (症例 3) : 放射線治療開始から 2 か月後の評価では、主腫瘍の長径が 29mm へと縮小し、T1 強調画像で腫瘍全体が高信号へ変化していた。造影効果も認めず、標的病変に対する治療効果は TE4 と判定した。

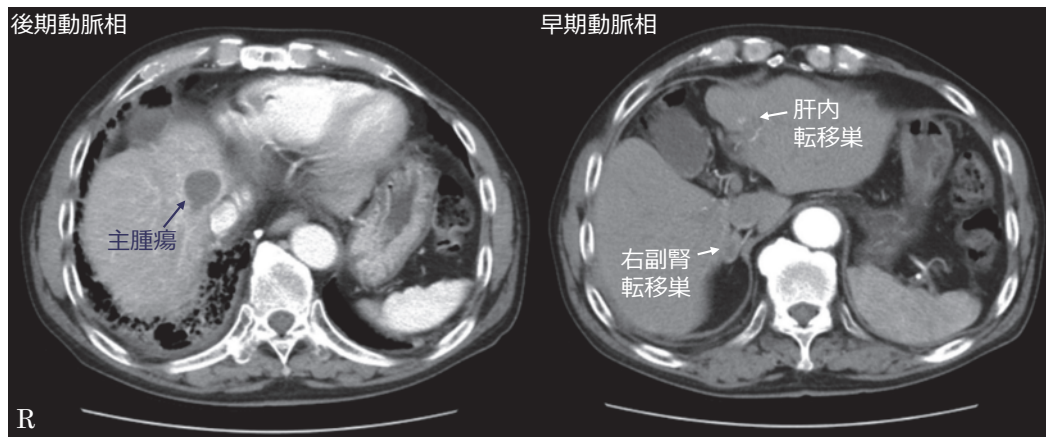


図7 放射線治療開始から8か月後の造影CT検査（症例3）：主腫瘍が造影効果の無い嚢胞状病変に変化している。肝S3領域の肝内転移巣および右副腎の転移巣は縮小している。右肺底部に線維化と浸潤影を認める。

続いて令和2年8月より、体重に基づいてレンバチニブ8mg/dayを導入したが、治療開始から2週後に有害事象共通用語基準：Grade 2の血小板および好中球減少を認めたことから4mg/dayへ減量した。初回治療開始から2か月後のGd-EOB-DTPAによる造影MRI検査（図6）では主腫瘍の長径が29mmへと縮小し、T1強調画像で腫瘍全体が高信号へ変化していた。造影効果も認めず、標的的病変についてはTE4、総合評価PRと判定した<sup>3)</sup>。8か月後の腹部造影CT検査（図7）では主腫瘍が嚢胞状に変化していた。肝内転移巣は2箇所を除いて消失し、右副腎の転移巣も縮小した。なお、自覚症状は乏しかったが、右肺底部に放射線肺臓炎（Grade 1）を認めた。

初回治療から1年5か月後に脳梗塞を発症して右片麻痺を生じたが、リハビリテーション期間を含めてレンバチニブ4mg/dayを継続した。しかし、1年10か月後に右副腎転移の急速な再増大が確認された。疼痛と消耗によりPSが更に悪化したことからbest supportive careを選択し、初回治療から2年後に死亡した。なお、最後まで肝内病変は良好にコントロールされていた。

## 考 察

我々の検討でも、当科で新たに肝細胞癌と診断される症例は徐々に高齢化している。また、2010年より非ウイルス性肝細胞癌の占める割合が急増し、2014年以降は新規肝細胞癌の半数以上を占める。非ウイルス性肝細胞癌症例の肝予備能は有意に良好であったが、進行した臨床病期で発見される患者も多く、2割弱の症例が初診から3か月以内に死亡した<sup>4)</sup>。

今回呈示した高齢発症の初発肝細胞癌は、3例とも他院から紹介されたサーベイランス未施行の進行癌で、肝機能は良好であった。2例は肝炎ウイルスに感染しておらず、いずれも年齢や精神疾患の合併を理由に、本人あるいは家族が苦痛の少ない治療を希望した。これらの症例は、本邦で新たに診断される肝細胞癌の典型と言える。現在、非ウイルス性肝細胞癌のサーベイランスについて議論されているが、その方法を定めて広く施行し、早期発見率が向上するまでに多くの時間を要する。また、実際にサーベイランスが継続されても、現時点で有用性は予測できない。今後も我々は合併疾患をもつ高齢者の進行肝細胞癌に度々遭遇し、治療法の選択で思い悩むことになる。

1980年代に登場した三次元原体照射法は肝細胞癌の放射線治療に新たな可能性を示したが、同法だけで十分な抗腫瘍効果を得ることは難しく、主として緩和的あるいは集学的治療に用いられてきた<sup>2)</sup>。しかしその後、体幹部定位放射線治療や粒子線治療によって標的へ限局した高線量の照射が可能となり、近年は根治的な局所療法としての有用性も報告されている<sup>5,6)</sup>。特に高齢者では、治療の侵襲性に配慮し、抗腫瘍効果より生活の質を優先する症例も多い。この点、標的制御能は他の局所療法に及ばなくとも、苦痛が少なく比較的 safely に施行できる放射線治療は有力な選択肢となる。今回報告した症例では体幹部定位放射線治療あるいは三次元原体照射を用いたが、超高齢者や認知症を背景としたせん妄症例でも治療を完遂できた。いずれの症例も肝細胞癌の根治には至らなかったが、局所制御、疼痛緩和、再出血の防止、全身化学療法の補助といっ



た様々な目的で施行され、生活の質を維持し、生命予後の延長に寄与した。ただ、有用性を正確に評価することは難しく、大規模な前向き臨床試験が必要である。

三次元原体照射法の欠点として、分割照射による長い治療期間が挙げられる。しかし、一般に高齢者は若年の有職者に比較して時間的な制約が少なく、この点も放射線治療に適している。肝細胞癌に対する放射線治療の有害事象としては、肝機能低下、消化管出血や肺炎などの周辺臓器障害、皮膚炎、血球減少などが報告されている<sup>7,8)</sup>。実際に症例3では、無症状で重篤な機能障害には至らなかったが、右肺底部に放射線肺臓炎を生じた。臓器能が低下し、慢性疾患の合併が多い高齢者に対する放射線治療では、肝予備能、周辺臓器の疾病、標的の存在部位に留意し、放射線治療医との緊密な連携に基づく照射法と線量の選択が求められる。

## 結 論

様々な目的で放射線治療を行った高齢者の初発肝細胞癌を経験した。肝予備能が良好な進行癌に対する照射は安全に完遂され、一定の有用性が確認された。放射線治療は高齢者の肝細胞癌に対する治療法として有望であるが、標準化のためには統一した手技に基づく良質なエビデンスが求められる。

本論文に関連する著者の利益相反：なし

## 引用文献

- 1) 日本肝臓学会編：肝がん白書 令和4年度 2022;p 5-11
- 2) 日本肝臓学会編：肝癌診療ガイドライン 2021年度版 2021;p230-253
- 3) 日本肝臓学会編：原発性肝癌取扱い規約 第6版[補訂版] 2019;p32-38
- 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) Kimura T, Takeda A, Sanuki N, et al. Multicenter prospective study of stereotactic body radiotherapy for previously untreated solitary primary hepatocellular carcinoma: The STRSPH study. *Hepatol Res* 2021;51:461-471
- 6) Hong TS, Wo JY, Yeap BY, et al. Multi-Institutional Phase II Study of High-Dose Hypofractionated Proton Beam Therapy in Patients With Localized, Unresectable Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2016;34:460-468
- 7) Igaki H, Mizumoto M, Okumura T, et al. A systematic review

of publications on charged particle therapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2018;23:423-433

- 8) Teraoka Y, Kimura T, Aikata H, et al. Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy for elderly patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2018;48:193-204

## 急性肺炎治療後 $\alpha_1$ -アンチトリプシン補充療法を長期間継続した $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症の1例

### A case of $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency with long-term continuation of $\alpha_1$ -antitrypsin replacement therapy after treatment of acute pneumonia.

鳴海 圭倫<sup>1)</sup> 奈良岡 妙佳<sup>1)</sup> 上田 将司<sup>2)</sup> 渡邊 皐嗣<sup>3)</sup> 高橋 洸<sup>1)</sup> 金子 未波<sup>1)</sup>  
Yoshitsugu Narumi<sup>1)</sup> Taeka Naraoka<sup>1)</sup> Masashi Ueda<sup>2)</sup> Takashi Watanabe<sup>3)</sup> Ko Takahashi<sup>1)</sup> Minami Kaneko<sup>1)</sup>  
梁田 啓<sup>4)</sup> 天満 紀之<sup>1)</sup> 中村 慧一<sup>1)</sup> 堂下 和志<sup>1)</sup> 石田 健介<sup>3)</sup>  
Hiraku Yanada<sup>4)</sup> Toshiyuki Tenma<sup>1)</sup> Keiichi Nakamura<sup>1)</sup> Kazushi Doshita<sup>1)</sup> Kensuke Ishida<sup>3)</sup>  
森田 一豊<sup>3)</sup> 藤田 結花<sup>1)</sup> 山崎 泰宏<sup>1)</sup> 藤兼 俊明<sup>1)</sup> 辻 忠克<sup>1)</sup>  
Kazutoyo Morita<sup>3)</sup> Yuka Fujita<sup>1)</sup> Yasuhiro Yamazaki<sup>1)</sup> Toshiaki Fujikane<sup>1)</sup> Tadakatsu Tsuji<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 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

<sup>1)</sup> Department of Respiratory Medicine, Asahikawa Medical Center, NHO

<sup>2)</sup> JA 北海道厚生連旭川厚生病院 呼吸器内科

<sup>2)</sup> Department of Respiratory Medicine, Asahikawa-Kosei General Hospital

<sup>3)</sup> 名寄市立総合病院 呼吸器内科

<sup>3)</sup> Department of Respiratory Medicine, Nayoro City General Hospital

<sup>4)</sup> 旭川医科大学病院 呼吸器・脳神経内科学分野

<sup>4)</sup> Department of Medicine, Division of Respiratory and Neurology, Asahikawa Medical University

## 要 旨

症例は39歳男性。胸部単純CTで縦隔上部から縦隔中部に位置する低吸収域・右上葉浸潤影に加え、血清  $\alpha_1$ -アンチトリプシンが19 mg/dLと低値であり、急性肺炎合併の重症  $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症と診断した。低吸収域からの経食道的超音波内視鏡下穿刺にて、M.fortuitumを検出し、シタフロキサシンとクラリスロマイシンの長期内服で軽快した。わが国で  $\alpha_1$ -アンチトリプシン製剤が上市されたことから、2022年5月から当院外来にて、 $\alpha_1$ -アンチトリプシン補充療法を開始し、約1年半中止期間なく継続された。呼吸機能検査、動脈血血液ガス分析所見、EQ-5D-5Lもほぼ変動なく経過した。

キーワード： $\alpha_1$ -アンチトリプシン、抗トリプシン欠乏症、慢性閉塞性肺疾患

鳴海 圭倫 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: narumi.yoshitsugu.qe@mail.hosp.go.jp

## はじめに

$\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症 ( $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency:AATD) は、主要な蛋白分解酵素阻害物質である  $\alpha_1$ -アンチトリプシン ( $\alpha_1$ -antitrypsin:AAT) の欠乏により、若年で肺組織の破壊を生じ、慢性閉塞性肺疾患を発症する希少疾患である<sup>1)</sup>。AAT 補充療法について、1987年に米国で AAT 製剤が承認されていたが、わが国においても、2021年7月に保険適応薬として上市された<sup>2)</sup>。今回、急性肺炎治療後の  $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症に対して AAT 補充療法を開始し、約1年半中止期間なく継続した症例を経験した。日本での AAT 製剤の使用報告は極めて少なく、本症例の知見が日常臨床に有益な情報をもたらすと考えられた。

## 症例説明

症例：39歳、男性。

現病歴：2018年4月下旬から発熱、咳嗽、呼吸困難感が出現し、5月30日に前医を受診。肺機能検査所見では、%VC 90.6%、%FVC 90.6%、%FEV<sub>1</sub> 23.8%、FEV<sub>1</sub>/FVC 22.3%と、著明な閉塞性呼吸障害を認めた。胸部単純CTでは、全肺野に高度の気腫性変化、右上葉浸潤影、縦隔上部から中部に相当する部位に液体貯留を伴う嚢胞状陰影を認めた。経食道的超音波内視鏡下に嚢胞を穿刺し、膿性内容液を吸引した。若年者の高度の気腫性変化より、AATDの可能性を考慮し、血清 AAT 測定を行った。測定値は 19 mg/dL と低値であった。急性肺炎が合併した重症 AATD と診断し、嫌気性

菌の関与も疑い、アモキシシリン・クラブラン酸・メトロニダゾールによる抗菌薬治療を15日間投与し、退院された。8月1日に嚢胞の膿性内容液に対する Mycobacteria Growth Indicator Tube 法を用いた抗酸菌培養が陽性となり、DNA-DNA マイクロプレートハイブリダイゼーション法により、Mycobacterium fortuitum (M.fortuitum) が同定された<sup>3)</sup>。9月18日の外来受診時に、胸部単純CTにて左上葉に新規の浸潤影を認め、M.fortuitum 感染症の再感染が疑われ、シタフロキサシン・クラリスロマイシンによる抗菌薬治療が12ヶ月間行われ、左上葉の浸潤影の消失を認めた。その後は肺炎を再発せず安定した経過であったが、転勤のため2022年4月に当院に紹介となった。

既往歴：特記すべき既往はない。

社会生活歴：職業はパチンコ店のホールスタッフ。喫煙は20本/日を15年間で現在禁煙。機会飲酒。

家族歴：母が30歳で肺結核・37歳に肺化膿症で左下葉切除術施行された。

来院時現症：身長 180.0cm、体重 48.0 kg、体温 36.0℃、脈拍 100/分・整、血圧 139/88 mmHg、SpO<sub>2</sub> (室内気) 96%。呼吸音は両側前胸部および背部で減弱していた。EQ5D-5L では「移動の程度」2点、「身の回りの管理」2点、「ふだんの活動」3点、「痛み／不快感」1点、「不安／ふさぎ込み」1点であった。EQ-VAS は70点であった。

来院時血液検査：血中 AAT 濃度 <10 mg/dL (正常値：50mg/dL 以上) であった。血小板数 3.6 万 / $\mu$ L、CK 958 IU/L と異常値であったが、翌週の血液検査では正常値となり、その後正常値のまま経過した。偽性血小

[血液所見]		
白血球	5,200	/ $\mu$ L
好中球	55.8	%
好酸球	1.5	%
リンパ球	36.5	%
Hb	10.6	g/dL
血小板数	3.6万	/ $\mu$ L
[血液生化学所見]		
TP	5.9	g/dL
BUN	17.2	mg/dL
Cre	0.76	mg/dL
T-bil	0.26	mg/dL
D-bil	0.08	mg/dL
AST	19	IU/L
ALT	16	IU/L
LDH	159	IU/L
CK	958	IU/L
Na	139	mEq/L
K	4.1	mEq/L
Cl	104	mEq/L
KL-6	228	U/mL
AAT	<10	mg/dL

[免疫血清学的所見]		
CRP	2.4	mg/dL
PR3-ANCA	<0.6	IU/mL
MPO-ANCA	0.2	IU/mL

[動脈血血液ガス分析(室内気)]		
pH	7.415	
PaO <sub>2</sub>	72.2	mmHg
PaCO <sub>2</sub>	39.6	mmHg
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	25.0	mmol/L

[肺機能検査所見]		
%VC	82.6	%
%FVC	77.5	%
%FEV <sub>1</sub>	24.2	%
FEV <sub>1</sub> /FVC	27.2	%
%DLCO	47.3	%
%DLCO/VA	40.3	%



図1 来院時の胸部X線(A)と胸部単純CT所見(B・C)

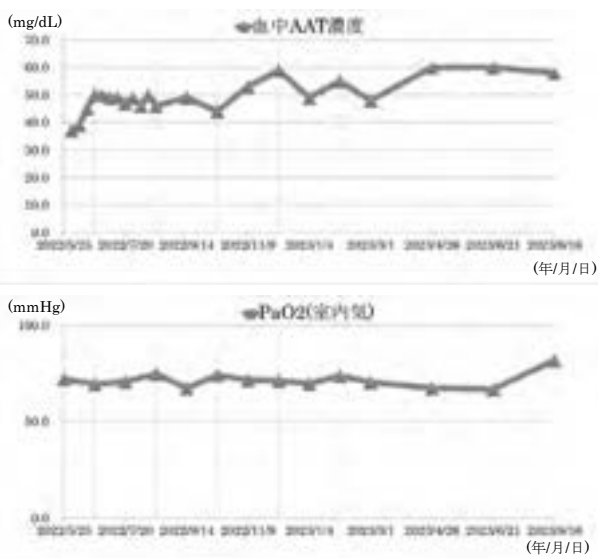


図2 開始時から2023年8月26日までの血中AAT濃度・PaO<sub>2</sub>

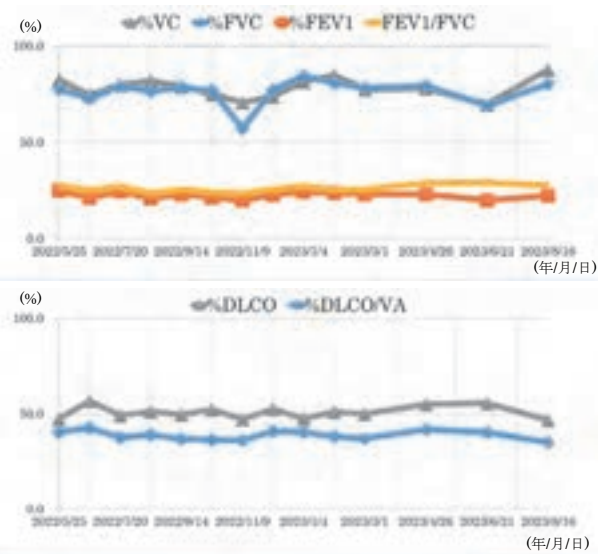


図3 開始時から2023年8月26日までの呼吸機能検査

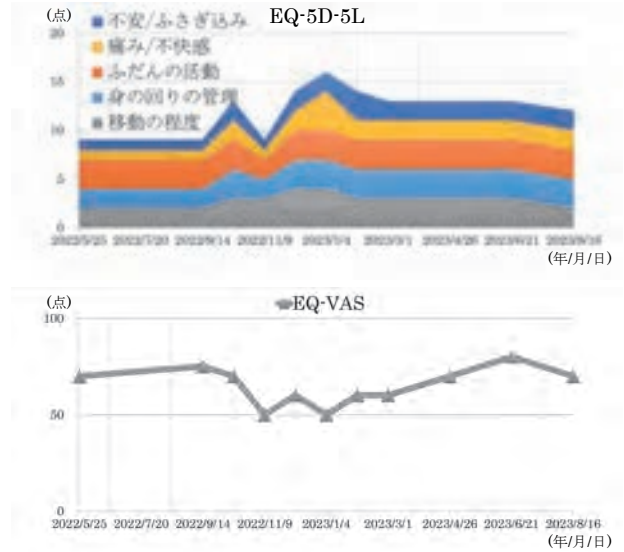


図4 開始時から2023年8月26日までのEQ-5D-5L・EQ-VAS

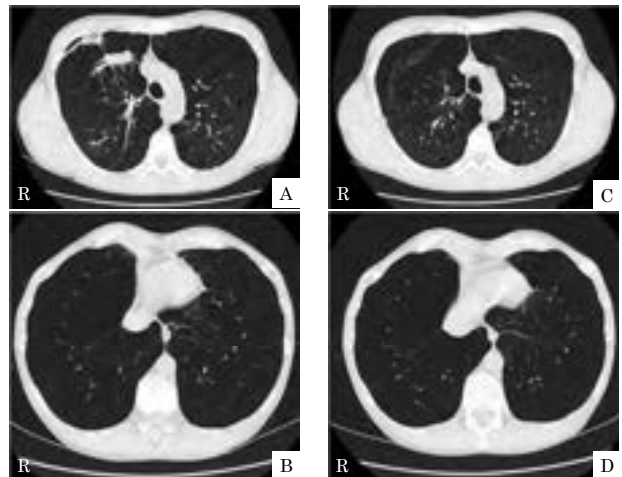


図5 2022年9月14日の胸部単純CT(A・B)と2023年2月1日の胸部単純CT(C・D)。2022年9月14日の胸部単純CTにて、右上葉に浸潤影を認めたが、2023年2月1日には、ほぼ消失した

板減少症と、同日の仕事が繁忙であった影響を疑った。動脈血血液ガス分析：室内気でpH 7.415、PaO<sub>2</sub> 72.2 mmHg、PaCO<sub>2</sub> 39.6 mmHg、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 25.0 mmol/L、SpO<sub>2</sub> 96%、であった。肺機能検査所見：%VC 82.6%、%FVC 77.5%、%FEV1 24.2%、FEV<sub>1</sub>/FVC 27.2%、%DLCO 47.3%、%DLCO/VA 40.3%、であった(表1)。来院時の胸部X線(A)と胸部単純CT所見(B・C)：全肺野に高度の気腫性変化を認めた(図1)。

来院後経過：わが国においても、AAT製剤が保険適応薬として上市されたことを外来で説明し、AAT補充療法を希望された。2022年5月25日から、ヒトα<sub>1</sub>-

プロテイナーゼインヒビター 60mg/kg の点滴静注を外来で開始した。週1回の頻度で、外来で継続とした。開始日から2023年8月26日までの、血中AAT濃度・PaO<sub>2</sub> (図2)、呼吸機能検査 (図3)、EQ-5D-5L・EQ-VAS (図4) の経過を示す。投与5週間後の血清AATは49 mg/dLであり、その後50mg/dL前後で経過した。PaO<sub>2</sub>、呼吸機能検査、EQ-5D-5L、EQ-VASもほぼ変動なく経過した。画像所見では、2022年9月14日の胸部単純CT (A・B) にて、右上葉に浸潤影を認めたが、カルボシステイン1500mg/日、アンブロキシソール45mg/日を開始し、2023年2月1日の胸部CT (C・D) では、浸潤影はほぼ消失した (図5)。他に特記すべき事象はなく、2023年8月26日まで、週1回の点滴静注を中止期間なく継続できた。

## 考 察

AATD に対して AAT 補充療法により、肺気腫の進行を抑制する効果が示されている<sup>4)</sup>。ただし、%FEV<sub>1</sub> が 30～65% の症例ではその経年低下が改善することが示されている一方、この範囲外では有意な効果が認められないとの知見<sup>5)</sup>もある。本症例の %FEV<sub>1</sub> は 23.8% と範囲外ではあるが、現時点では補充療法後の経年低下を認めていない。喫煙の影響が AATD では無視出来ず、診断後禁煙を徹底出来ている点や、AAT は好中球エラスターゼ阻害作用を有し、肺胞の結合組織であるエラスチンの破壊を防ぐ<sup>2)</sup> ため、機序的には %FEV<sub>1</sub> の値に関わらず効果を持ちうる点が、本症例での経年低下の抑止に繋がっている可能性を考える。ただし、経過観察期間がまだ1年半程度であり、さらに長期間の観察では経年低下を認める可能性もあり、引き続き呼吸機能検査の推移などを確認していく必要がある。

AAT 補充療法が行われた 747 名の観察研究では、有害事象として代表的なものに、頭痛・めまい・嘔気・呼吸困難感が挙げられ、その発生率は患者 1 人当たり 0.02 件/月とわずかであった。重症と判定された 63 件の有害事象の内訳は呼吸困難か喘鳴のみであり、その中で AAT 補充療法の中止に至った件数も 5% 程度と少なかった。有害事象として浸潤影の指摘はなかった<sup>6)</sup>。有害事象として浸潤影が出現した症例報告は、著者の検索範囲内では認めなかった。本症例での浸潤影出現の機序として、補充前の非定型抗酸菌症の既往もあり、

症状の乏しい急性肺炎を来し、自然に改善した可能性も考える。引き続き画像検査を継続し、入念な経過観察を行う必要がある。

本論文の要旨は、第 63 回日本呼吸器学会学術講演会 (2023 年 4 月 28 日、東京) にて「急性肺炎治療後の  $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症に対して補充療法を施行した 1 例」として発表した。

## 引用文献

- 1) James K Stoller, Loutfi S Aboussouan. A Review of  $\alpha_1$ -Antitrypsin Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 3:246-259.
- 2) 難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班編： $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症 診療の手引き第 2 版 東京：ユニバース印刷 2021:p1-20
- 3) 鳴海 圭倫、藤林 周吾、森田 一豊、他：急性肺炎を合併した  $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症の 1 例 名寄市立病院医誌 2020;1:39-41
- 4) Robert A Stockley, Berend C Stoel, Asger Dirksen, et al. Therapeutic efficacy of alpha-1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: an integrated analysis of 2 randomized clinical trials using computed tomography densitometry. *Respir Res* 2010;1:136
- 5) Schouten IGM, Turner AC, Ferrarotti I, et al. Long-term effect of  $\alpha_1$ -antitrypsin augmentation therapy on the decline of FEV1 in deficient patients: an analysis of the AIR database. *ERJ Open Res.* 2021;3:00194-2021
- 6) James K Stoller, Robert Sandhaus, Ronald G Crystal, et al. Augmentation therapy with alpha1-antitrypsin: patterns of use and adverse events. *Chest.* 2003;5:1425-1434

## 経過観察のみで改善した柴苓湯による薬剤性肺炎の1例

### A case of drug-induced pneumonia caused by Saireito that improved only by follow-up observation.

中村 慧一      梁田 啓      鳴海 圭倫      遠藤 哲史      堂下 和志  
Keiichi Nakamura      Hiraku Yanada      Yoshitsugu Narumi      Satoshi Endo      Kazushi Doshita

山崎 泰宏      藤田 結花      藤兼 俊明      辻 忠克  
Yasuhiro Yamazaki      Yuka Fujita      Toshiaki Fujikane      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50歳代女性。1か月前に近医より両手指浮腫に対し柴苓湯を処方された。6日前から咳嗽、1日前から呼吸困難や全身倦怠感を自覚し当科を受診した。胸部CTで両側にすりガラス影があり、血清KL-6上昇を認め、間質性肺炎を疑い即日入院した。気管支肺胞洗浄液ではリンパ球増多を認めたが、他に有意な所見はなかった。経気管支肺生検では肺胞隔壁にリンパ球浸潤を認め、リンパ球性胞隔炎としての所見を認めた。血清IgE上昇を認めアレルギー性機序を考えた。血液検査で炎症反応は軽度であり、内服薬を中止し経過観察したところ自覚症状は消失した。薬剤リンパ球刺激試験で柴苓湯が陽性と判明し、柴苓湯による薬剤性肺炎と診断した。柴苓湯を内服している患者では、薬剤性肺炎の発症に注意すべきである。また炎症反応が軽度でアレルギー性機序が疑われる薬剤性肺炎では、被疑薬の中止のみで病状の改善が期待される。

キーワード：柴苓湯、間質性肺炎、薬剤性肺炎、薬剤リンパ球刺激試験、漢方薬

## はじめに

柴苓湯は下痢や胃腸炎、浮腫の治療で用いられる漢方薬である。漢方薬による薬剤性肺炎については多くの報告例があり、柴苓湯による薬剤性肺炎の報告も複数例あるが、経過観察のみで改善した症例や、副腎皮質ステロイド治療で改善した症例、治療に反応せず死亡に至った症例など様々である。今回我々は、経過観察のみで改善した柴苓湯による薬剤性肺炎の1例を経験したので報告する。

## 症例説明

患者：50歳代、女性。

主訴：乾性咳嗽、呼吸困難、全身倦怠感。

既往歴：特になし。

併存症：特になし。

内服歴：定期の内服薬はない。

生活歴：非喫煙者。動物の飼育歴はない。

職業歴：野菜の選別作業員。

アレルギー歴：なし。

現病歴：1年前から両手指の浮腫を自覚していた。近医で相談したところ、28日前に柴苓湯 8.1g/日とトリクロルメチアジド 1mg/日を処方された。6日前から乾性咳嗽、1日前から呼吸困難や全身倦怠感を自覚し前医を受診した。胸部X線写真で両側下肺野にすりガラス影があり、同日当科を紹介受診した。鼻咽頭拭い液によるPCR検査でSARS-Cov-2は陰性だった。胸部CTで両側にすりガラス影があり、血清KL-6上昇を認め、間質性肺炎を疑い即日入院した。

入院時身体所見：身長 153cm、体重 52kg。意識清明。体温 37.0℃。脈拍 87 回/分、整。血圧 100/57mmHg。SpO<sub>2</sub> 87%（室内気）であり、酸素 1L/分（鼻カスラ）投与でSpO<sub>2</sub>は94%に上昇した。呼吸音は清だった。四肢に浮腫はなかった。

入院時検査所見：血液検査(表1)では、白血球数6,300/ $\mu$ l（好中球74.5%）、CRP0.93mg/dlと軽度の炎症反応を認めた。LDHが364U/lと上昇していた。KL-6 711U/ml、SP-A55.8ng/mlとII型肺胞上皮障害のマーカーが上昇していた。IgEが2,321IU/mlと上昇していた。NT-proBNPや $\beta$ -D-グルカンの上昇はなかった。抗核抗体やMPO-ANCAは陰性だった。

心電図は正常洞調律だった。心エコー検査では左室

表1 入院時血液検査所見。

WBC	6,300 / $\mu$ l	Glu	106 mg/dl
Neut	74.5 %	HbA1c	6.0 %
Lymph	13.6 %	IgE	2,321 IU/ml
Mono	6.5 %	KL-6	711 U/ml
Eosino	5.2 %	SP-D	53.7 ng/ml
Baso	0.2 %	SP-A	55.8 ng/ml
Hb	12.5 g/dl	NT-proBNP	98.7 pg/ml
Plt	$28.5 \times 10^4$ / $\mu$ l	$\beta$ -D-glucan	(-)
TP	7.2 g/dl	ANA	(-)
AST	28 IU/l	MPO-ANCA	(-)
ALT	9 IU/l	Arterial Blood Gas Analysis (room air)	
LDH	364 U/l	pH	7.460
BUN	11.6 mg/dl	PaCO <sub>2</sub>	38.0 Torr
Cre	0.79 mg/dl	PaO <sub>2</sub>	62.4 Torr
Na	139 mEq/l	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	26.4 mEq/l
K	3.5 mEq/l		
CRP	0.93 mg/dl		



図1 入院時胸部X線写真。両側下肺野にすりガラス影を認めた。

駆出率が61.4%で、他に異常所見はなかった。

入院時画像所見：胸部X線写真(図1)では両側下肺野にすりガラス影を認めた。胸部CT(図2)では両側びまん性にすりガラス影を認めた。心拡大や胸水はなかった。

経過：間質性肺炎の原因として、病歴から薬剤性肺炎を疑った。自覚症状や炎症反応は軽度であり、入院時から全ての内服薬を中止し経過観察することとした。

入院翌日に気管支鏡検査を行った。右B5bで気管支肺胞洗浄を行い、回収率は56%、総細胞数は $3.4 \times 10^5$ /mlでリンパ球が80%と優位に増加していた(表2)。気管支肺胞洗浄液のCD4/CD8比は0.5で基準値内であり、細菌培養や抗酸菌培養は陰性だった(表2)。右B4bと右B5bで経気管支肺生検を行い、病理組織所



表 2 気管支肺胞洗浄液所見 (右 B5b)。

Recovery	84/150 ml	CD4/CD8	0.5
Total cell counts	$3.4 \times 10^5$ /ml	Bacteria	(-)
Lymphocytes	80 %	Mycobacterium	(-)
Macrophages	10 %	Cytology	Class I
Neutrophils	5 %		
Eosinophils	5 %		

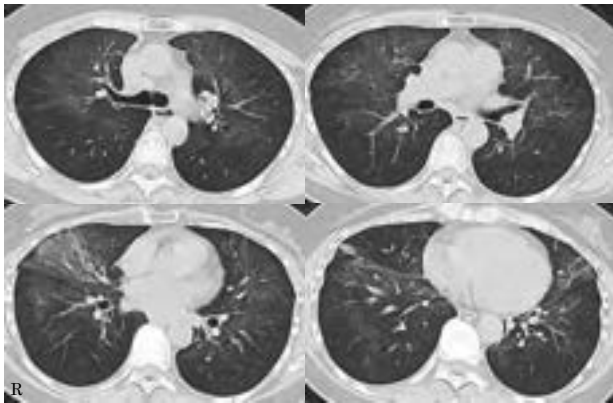


図 2 入院時胸部 CT。両側びまん性にすりガラス影を認めた。

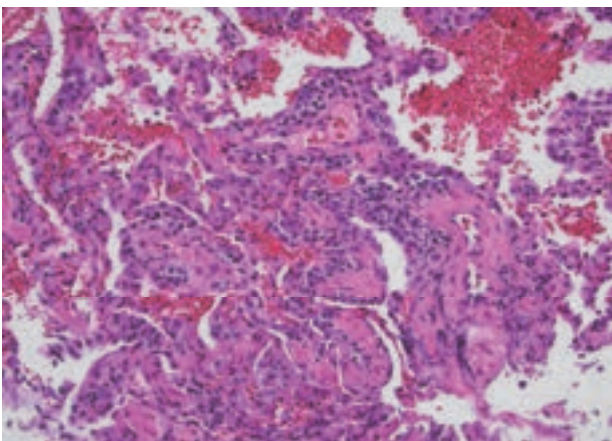


図 3 経気管支肺生検の病理組織所見 (HE 染色、200 倍)。肺胞隔壁にリンパ球浸潤を認めた。

見では肺胞腔内にマクロファージ集簇と肺胞隔壁にリンパ球浸潤を認めた (図 3)。線維化や肉芽腫形成はないが、リンパ球性胞隔炎の所見であり、細胞性非特異性間質性肺炎パターンや過敏性肺炎パターンに類似した所見で薬剤性肺炎に矛盾しないと考えた。

処方されていた柴苓湯が 1 包余っていたため、薬剤リンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulation test : DLST) を行ったところ 233% と陽性だった。肺疾患の既往はなく、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、過敏性肺炎を生じるような抗原曝露歴はなかった。以上より、柴苓湯による薬剤性肺炎と診断した。

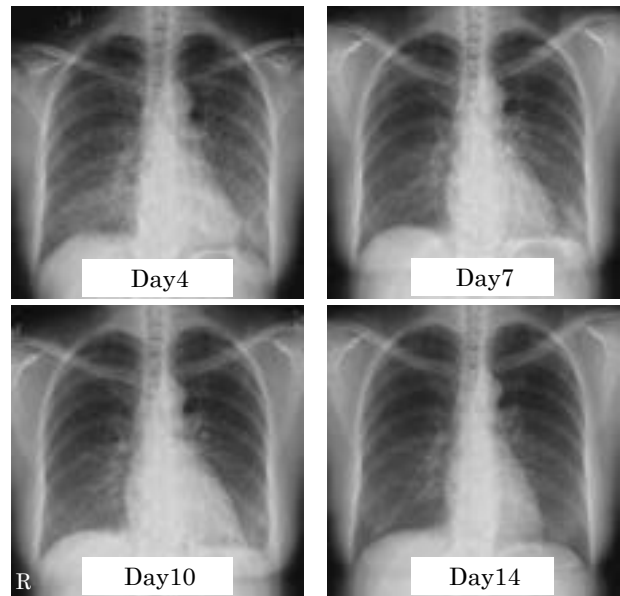


図 4 胸部 X 線写真の入院後経過。両側下肺野のすりガラス影の濃度が入院時に比べ入院 4 日目に悪化した。その後は自然に改善し、入院 14 日目にはほぼ消失した。

表 3 SpO<sub>2</sub> と血液検査所見の入院後経過。

Date	Day1	Day3	Day7	Day14
SpO <sub>2</sub>	94% (O <sub>2</sub> 1L/min)	94% (O <sub>2</sub> 1L/min)	96% (O <sub>2</sub> 1L/min)	98% (room air)
WBC	6,300/μl	→	4,600/μl	4,800/μl
LDH	364U/l	→	321U/l	274U/l
CRP	0.93mg/dl	→	0.20mg/dl	0.02mg/dl

経過観察のみで、乾性咳嗽は徐々に改善し入院 7 日目に消失した。入院時より酸素 1L/分を投与していたが SpO<sub>2</sub> の値は徐々に改善し、入院 14 日目に SpO<sub>2</sub> 98% (室内気) となり酸素投与を中止できた (表 3)。血液検査では、白血球数、LDH、CRP が徐々に改善した (表 3)。胸部 X 線写真は、両側下肺野のすりガラス影の濃度が入院時に比べ入院 4 日目に悪化した。その後は自然に改善し、入院 14 日目にはほぼ消失した (図 4)。入院 19 日目に自宅へ退院した。退院後は外来で経過観察を継続しているが、症状の再燃を認めていない。

## 考 察

日本呼吸器学会が提示している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. 偶然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>。本症例は柴苓湯の内服を開始してから22日後より咳嗽、27日後より呼吸困難が出現し、肺障害を認め、DLST陽性が判明したので、1. 2. 4. を満たした。感染症や心不全、膠原病、血管炎など他に肺障害を生じるような疾患は否定的であり、柴苓湯による薬剤性肺炎と診断した。

漢方薬が薬剤性肺炎を起こすことは知られているが、正確な頻度は不明である<sup>1)</sup>。柴苓湯はタイソウ、サイコ、オウゴン、ブクリョウ、ケイヒ、チョレイ、カンゾウ、ショウキョウ、ニンジン、ハンゲ、タクシャ、ビャクジュツという12種類の生薬を含有する。漢方薬に含まれる生薬のうち、柴苓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>2)</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、三物黄苓湯などがある<sup>1) 2)</sup>。本症例は柴苓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>3)</sup>。本症例では柴苓湯の内服を中止し経過観察のみで病状が急速に改善したこと、肺病理組織所見ではリンパ球やマクロファージによる炎症が主体であり肺構造は比較的保たれていること、血清IgE上昇を認めたことから、アレルギー性機序の関与を考える。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>2)</sup>。また柴苓湯による薬剤性肺炎で死亡した報告例があり<sup>4)</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>。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が奏効する症例と奏効しない症例との違いについては明らかになっていないので、被疑薬のみで治療方針を決めることはできな

い。本症例の経験から、炎症反応が軽度で、肺構造が比較的保たれ、呼吸不全が軽症である症例なら、被疑薬の中止のみで肺障害の改善が期待できると考える。但し被疑薬を中止しても、臨床症状や炎症所見、胸部画像所見のいずれも悪化し肺障害が増悪していると判断したら、速やかに副腎皮質ステロイドの投与を行うべきと考える<sup>1)</sup>。

薬剤性肺炎の病理所見は多彩で、また画像所見は非特異的であり、病理所見や画像所見のみからの確定診断は困難である<sup>1)</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必要がある。DLSTについては、漢方薬による薬剤性肺炎において陽性率は67.6%という報告があり<sup>5)</sup>、偽陰性になる可能性がある。一方で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も指摘されている<sup>6)</sup>。従って漢方薬による薬剤性肺炎と診断する際に、DLSTの結果だけでは確定診断できないため、病歴や他の検査所見と組み合わせる必要がある。本症例では病歴や検査所見から肺障害の原因として柴苓湯を疑い、DLSTが陽性であるため、柴苓湯による薬剤性肺炎と診断することができた。なお、柴苓湯と併用して内服していたトリクロロメチアジドについては処方された薬を全て内服していたためDLSTを施行できなかったが、トリクロロメチアジドによる薬剤性肺炎の報告例は我々が検索した範囲では無かったため、今回の肺障害の原因薬剤としては否定的と考えた。

今回、我々は経過観察のみで改善した柴苓湯による薬剤性肺炎の1例を経験した。漢方薬を含む薬剤性肺炎を診断するためには、特異的な検査所見がないため使用していた薬剤歴の聴取が重要である。柴苓湯を含む漢方薬を内服中に咳嗽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。本症例の経験から、炎症反応が軽度で、肺構造が比較的保たれ、呼吸不全が軽症である症例で、アレルギー性機序が疑われる薬剤性肺炎では、被疑薬の中止のみで病状の改善が期待できる。

本論文の要旨は、第62回日本呼吸器学会学術講演会（2022年4月23日、京都）にて発表した。

## 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) 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
- 3) 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
- 4) 成田裕介、山口哲生、田中健介、他：二度にわたり  
Acute respiratory distress syndrome (ARDS) を発症した  
柴苓湯による薬剤性肺炎の1例 日本呼吸器学会誌  
2008;46:825-831
- 5) 近藤有好：薬剤による肺障害(薬剤肺炎) 結核  
1999;74:33-41
- 6) 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

## 好酸球性多発血管炎肉芽腫症による末梢神経障害を来した1例

### Peripheral neuropathy with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis : A case report.

佐藤 さやか  
Sayaka Sato

独立行政法人国立病院機構 旭川医療センター 臨床検査科  
Department of Clinical Laboratory, Asahikawa Medical Center, NHO

#### 要 旨

好酸球性多発血管炎肉芽腫症 (EGPA) は血管炎を生じる。EGPA に伴う末梢神経障害の病変は軸索変性が主体である。しかし脱髄病変に特徴的な伝導ブロックを局所的に呈する場合があります。さらにその後のフォローアップで伝導ブロックが消失する、いわゆる偽伝導ブロックを来す症例が報告されている。

今回、EGPA 患者における末梢神経伝導検査 (NCS) を経験したので報告する。

キーワード : EGPA、偽伝導ブロック

#### はじめに

EGPA の臨床的特徴は、先行症状として気管支喘息やアレルギー性鼻炎がみられ、末梢血好酸球増多を伴って血管炎を生じ、末梢神経炎 (多発性単神経炎)、紫斑、消化管潰瘍、脳梗塞・脳出血、心筋梗塞・心外膜炎、などの臨床症状を呈する疾患である。

30 ~ 60 歳の女性に好発し、日本における年間新規患者数は約 100 例と推定されている<sup>1)</sup>。

#### 症 例

患者 : 68 歳、女性

既往歴 : 虫垂炎、気管支喘息、急性肝炎

主訴 : 手足のしびれ

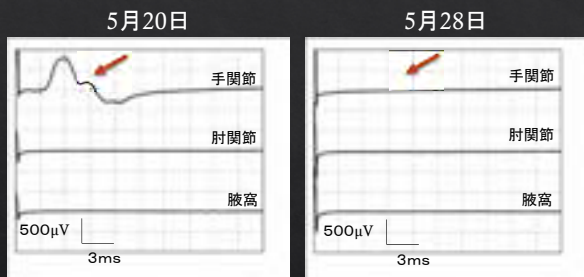
現病歴 : 20XX 年 5 月 4 日に右足底にしびれと脱力感を自覚。5 日に左足底、15 日には右上肢にもしびれが出現したため、前医へ救急搬送されたが、脳疾患は否定的で帰宅となった。その後歩行困難となり、左上肢にもしびれが出現したため当院に紹介され精査入院

佐藤さやか 独立行政法人国立病院機構 旭川医療センター 臨床検査科  
〒 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: sato.sayaka.sj@mail.hosp.go.jp

表1 入院時血液検査所見

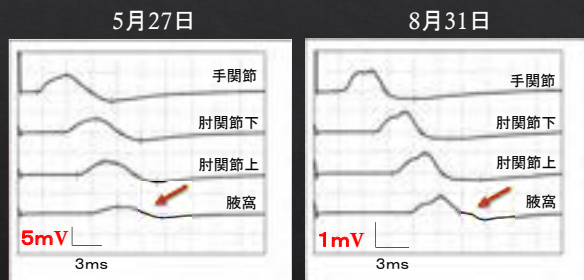
TP	5.9	g/dL	Glu	111	mg/dL
Alb	2.9	g/dl	WBC	15.0	× 10 <sup>3</sup> /μL
T-Bil	0.35	mg/dL	RBC	3.95	× 10 <sup>6</sup> /μL
D-Bil	0.10	mg/dL	Hb	12.7	g/dL
ALP	266	IU/L	PLT	19.6	× 10 <sup>4</sup> /μL
BUN	11.5	mg/dL	Baso	0.4	%
Cre	0.78	mg/dL	Eos	57.7	%
Na	138	mEq/L	Eos	8655	/ μL
K	3.8	mEq/L	Neut	29.2	%
Cl	101	mEq/L	Lymph	10.8	%
Ca	8.3	mg/dL	Mono	1.9	%
CK	135	IU/L	IgE	1288	IU/mL
CRP	8.84	mg/dL			

図1 NCS所見(右正中神経)



	潜時(ms)	振幅(mV)		潜時(ms)
手関節	3.0	1.10	手関節	導出不可
肘関節	導出不可	導出不可	肘関節	導出不可
腕関節	導出不可	導出不可	腕関節	導出不可

図2 NCS所見(左尺骨神経)



	潜時(ms)	振幅(mV)	伝導速度(m/s)		潜時(ms)	振幅(mV)	伝導速度(m/s)
手関節	2.34	6.52		手関節	2.91	1.37	
肘関節下	5.46	5.32	57.7	肘関節下	7.20	1.33	40.8
肘関節上	7.20	5.12	57.5	肘関節上	9.48	1.30	43.9
腕関節	8.70	2.83	66.7	腕関節	11.46	1.21	50.5

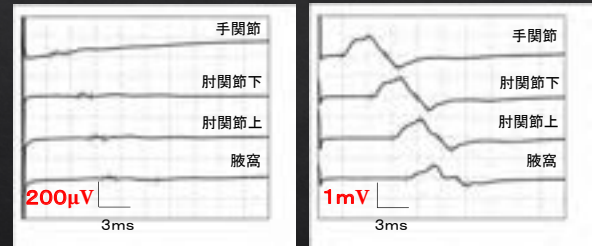
となった。

入院時血液検査所見：炎症反応と好酸球数の上昇を認めた。(表1)

経過：気管支喘息の既往、好酸球数・IgE・CRPの上昇、浮腫、発熱、神経痛からEGPAが疑われた。5月27日にMPO-ANCAの陽性が確認され、検査結果と臨床症状によりEGPAの診断となった。5月20日よりステロイドパルス療法が開始された。その後プレ

図3 NCS所見(尺骨神経)

5月28日(右) 6月16日(左)



	潜時(ms)	振幅(μV)	伝導速度(m/s)		潜時(ms)	振幅(μV)	伝導速度(m/s)
手関節	3.45	28.0		手関節	2.85	980	
肘関節下	6.78	22.0	51.1	肘関節下	6.51	910	46.4
肘関節上	8.34	22.0	64.1	肘関節上	8.91	880	41.7
腕関節	9.81	17.0	68.0	腕関節	10.74	640	54.6

表2 NCS所見

	右(5月20日)	左(5月27日)	右(5月28日)	左(6月16日)
正中神経	脱髄所見 (伝導ブロック)	所見なし	軸索変性所見 (導出不可)	所見なし
尺骨神経	所見なし	脱髄所見 (伝導ブロック)	軸索変性所見 (振幅低下)	軸索変性所見 (振幅低下)
腓骨神経	脱髄所見 (伝導ブロック)	軸索変性所見 (振幅低下)	軸索変性所見 (導出不可)	軸索変性所見 (導出不可)
後脛骨神経	脱髄所見 (伝導ブロック)	軸索変性所見 (振幅低下)	軸索変性所見 (導出不可)	軸索変性所見 (導出不可)

ドニン内服が継続的に行われた。

NCS 所見：右正中神経で CMAP の結果を比較すると、5月20日の手関節では CMAP が導出されたが、肘関節・腕関節では導出不可となり伝導ブロック所見を認めたが、5月28日には手関節でも導出不可となり、伝導ブロックは消失した。(図1)

左尺骨神経で CMAP を比較すると、5月27日の肘関節上と腕関節の間で明らかな振幅低下があり、伝導ブロック所見を認めたが、8月31日の検査ではすべての刺激部位で振幅低下を認め、伝導ブロックは消失した。(図2)

右正中神経、左尺骨神経ともに時間の経過とともに、伝導ブロックは消失した。

5月28日の右尺骨神経と6月16日の左尺骨神経の CMAP を比較してみると、明らかな振幅の差があった。(図3)

各神経 CMAP の結果を比較してみると、右正中神経・左尺骨神経の他にも右腓骨神経・右後脛骨神経でも脱髄所見から軸索変性所見へと変化が認められた。(表2)

## 考 察

EGPA の末梢神経障害は血管炎による末梢神経栄養血管の虚血が主に軸索変性を起こすと考えられており<sup>2)</sup>、臨床的には多発単神経障害を呈する。

多発神経障害では左右が比較的対称性に障害される場合が多いが、多発単神経障害では基本的に神経単位で障害されるために左右対称にならないことが普通である<sup>3)</sup>。

本症例では同一日の検査ではないが、左右の振幅に明らかな差を認めた。

初回の NCS 検査では伝導ブロック所見を認め、脱髄病変を疑ったが、後日再検査を行うことで、軸索変性病変へと診断が出来た。

これは初回の NCS 検査時は虚血性梗塞に陥った末梢神経遠位の刺激部位にワーラー変性が到達していない状態であったと考えられる。

EGPA は血管炎を生じるため、その病変は軸索変性が主体である。しかし中には NCS において局所的に伝導ブロックを呈する場合があります、さらにその後のフォローアップで伝導ブロックが消失する、いわゆる偽伝導ブロックが報告されている。伝導ブロックはギランバレー症候群などの脱髄疾患においてみられる特徴であるが、軸索変性を来す疾患においてもその進行途中に伝導ブロック様の変化を認めることがある<sup>4)</sup>。

以上のことから、慎重に経過を追う事と左右の比較をすることで EGPA を含む血管炎に特徴的な NCS 所見を捉えることが重要であると考えられた。

## 引用文献

- 1) 難病情報センター 厚生労働省 EGPA の診断基準
- 2) 植木有理子、押方智也子、浅井芳人、他：好酸球性多発血管性肉芽腫症の末梢神経障害の管理に関する質問表の有用性に対する検討 アレルギー 2019; 68(7): 857-868
- 3) 幸原伸夫 多発神経障害の神経伝導検査 末梢神経 2013; 24(2): 259-264
- 4) 長谷健司、油川陽子、練合里江子、他：当院における好酸球性多発血管炎肉芽腫症患者の偽伝導ブロックについての検討 旭川医療センター医学雑誌 2017; 3: 20-25



**C P C**





令和4年度第1回臨床病理カンファレンス

【日時】2023年3月1日

【演題】筋強直性ジストロフィー1型の一例

【発表者】竹光美秀, 岸本悠里

NHO 旭川医療センター脳神経内科

初期研修医

黒田健司

NHO 旭川医療センター脳神経内科

【症例】44歳 男性

【現病歴】X-18年に握力の低下と飲み込みにくさを自覚し、X-15年に近医でミオパチーを疑われ、当科を初診した。電気生理学的検査、遺伝子検査などの精査の結果、筋強直性ジストロフィー1型と診断され、以降当科外来通院していた。X-13年には坐位から立位になることや階段昇降が困難となっていた。X年には歩行困難が徐々に増強し、母親の介護が限界となったことから長期療養目的に当科に入院となった。

【既往歴】発作性上室頻拍(26歳)、突発性難聴(33歳)、メニエール病(35歳)、左足外果骨折手術(35歳)、第5胸椎圧迫骨折(35歳)、高尿酸血症(36歳)、I度房室ブロック(36歳)

【内服歴】ベラパミル塩酸塩 40mg 1T/1xn、セレコキシブ 100mg 1T/1xn

【家族歴】父親は若年で事故死。患者の父方の従妹は筋ジストロフィーと診断されている。

叔父はペースメーカー埋め込みの既往がある。

【生活歴】

喫煙 20本/day × 23年間(17~40歳)、飲酒なし  
身体障害者手帳 1種1級、ADL・IADL 立位不可、移乗、洗髪、入浴に介助が必要

【入院時現症】

〈一般理学的所見〉

身長 175 cm、体重 104.8 kg、BMI : 34.2 kg/m<sup>2</sup>、体温

36.9℃、血圧 132/100 mm Hg、脈拍数 105 bpm、四肢浮腫あり

〈神経学的所見〉

斧様顔貌、高口蓋、前頭部禿頭、顔面筋筋力低下、右難聴、咽頭反射消失、

構音障害、嚥下障害、両側胸鎖乳突筋の筋力低下・筋萎縮、四肢筋緊張低下、

遠位筋優位の筋力低下・筋萎縮、両側把握ミオトニア、両側叩打ミオトニア、

四肢腱反射消失、立位・歩行不能、HSD-R 29/30点

【入院時検査所見】

〈血液検査〉

WBC 5600 /μL、RBC 468 万 /μL、Hb 15.1 g/dL、MCV 100.1 fl、PLT 17.8 万 /μL、TSH 1.13 μIU/mL、FT3 2.54 ng/dL、FT4 1.490 ng/mL、TP 6.5 g/dL、ALB 3.6 g/dL、T.BIL 0.89 mg/dL、LDH 197 U/L、AST 23 IU/L、ALT 28 IU/L、ALP 380 IU/L、γ-GTP 45 IU/L、BUN 6.2 mg/dL、Cre 0.33 mg/dL、eGFR 225 ml/分/1.73m<sup>2</sup>、Na 148 mEq/L、K 4.1 mEq/L、Cl 107 mEq/L、CK 281 IU/L、血清鉄 58 μg/dL、フェリチン 146 ng/mL、CRP 1.67 mg/dL、Glu 125 mg/dL、HbA1c 6.4 %

〈動脈血液ガス分析(室内気吸入下)〉

pH 7.38、PaCO<sub>2</sub> 55 mm Hg、PaO<sub>2</sub> 48 mm Hg、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 32 mEq/L、Lac 1.7 mmol/L

〈12誘導心電図〉

心拍数 88 bpm、洞調律、PR 190 ms、QRS 122 ms、QT/QTc 416 ms/462 ms、RV5+SV1=1.705 mV

〈心臓超音波検査〉

坐位にて検査実施。IVC 描出不可。MR (+) trivial、AR (-)、TR (-)、PR (-)、LA 拡大(-)、LVH (-)、左室壁運動は正常下限~やや低下傾向、LVEF (Bi-plane) 52.99%、RHS 拡大(-)

〈胸部単純X線写真(臥位A-P)〉

竹光 美秀 NHO 旭川医療センター脳神経内科 初期研修医

〒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: takemitsu.miho.vh@mail.hosp.go.jp

岸本 悠里 NHO 旭川医療センター脳神経内科 初期研修医

〒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: kishimoto.yuri.dv@mail.hosp.go.jp

CTR 56.3%、著明な両側横隔膜挙上と心拡大を認める。  
〈筋 CT 画像〉

胸鎖乳突筋、傍脊柱筋、大腿四頭筋、大腿屈筋群、前脛骨筋、下腿三頭筋にびまん性の低吸収域を認める。

【入院後経過】呼吸機能は、坐位では SpO<sub>2</sub> 90 % 前半を保てたが、臥位になると SpO<sub>2</sub> 80-85% まで低下するような状態であった。就寝時に NPPV を導入したが、自主的に外してしまい持続的な装着は困難だった。X+2 年 3 月より肺炎および胸膜炎を繰り返し発症した。同年 6 月より、心拡大、両下腿浮腫が著明となり利尿薬の内服を開始した。X+3 年 6 月より、日中の酸素化不良、CO<sub>2</sub> 貯留による意識障害が出現するようになった。同年 7 月に肺炎を発症し、抗菌薬投与により解熱し炎症マーカーは低下したが、心不全増悪により酸素化増悪しフロセミドの静注を開始した。その後、末梢静脈ルートおよび PICC 挿入困難となり点滴治療が中止された。同年 8 月 3 日、傾眠傾向となり夜間に意識消失した。SpO<sub>2</sub> 45 % まで低下したが、BiPAP 装着で SpO<sub>2</sub> は改善し意識は回復した。その後も呼吸状態増悪のたびに喀痰吸引や BiPAP 装着を行い、改善を繰り返した。8 月 5 日 8 時 50 分、SpO<sub>2</sub> が低下し、喀痰吸引したが十分に引けず改善しなかった。9 時 15 分、SpO<sub>2</sub> 40 % 台、HR 40 bpm 台へ低下し、意識消失、消耗反射消失した。9 時 30 分、死亡を確認した。

【臨床診断】 #1 筋強直性ジストロフィー 1 型、#2 慢性心不全、#3 肺炎

【臨床的考察】筋強直性ジストロフィー 1 型の主な死因は、過半数が呼吸障害といわれている。その中でも呼吸不全が多く、次いで呼吸器感染症、呼吸不全と呼吸器感染症の併存の順に頻度が高い。呼吸障害の次に多いのが致死性不整脈、心不全などの循環器疾患で 10 % ~ 20 %、原因不明の突然死が 10 % 程度といわれている。本症例の死因を臨床的に考察すると、死亡確認に至った 8 月には発熱はなく肺炎を疑う症状はなかったため、直接的な死因は原疾患による呼吸不全と考えられる。加えて、慢性心不全による胸水貯留および、肺炎を繰り返したことによる肺への損傷があり、さらなる呼吸不全を招いたと考えられる。したがって、臨床的に推測された本症例の死因は、前述した筋強直性ジストロフィー 1 型の主な死因と相違ないと考えられる。

#### 【剖検目的】

- ・直接的な死因は、原病による呼吸不全か。
- ・原病による心筋障害が心不全に影響していたか。
- ・肺炎を繰り返したことによって呼吸機能への影響はあったか。

#### 【病理解剖組織学的診断】

〈解剖所見〉

##### A. 主病変

###### 1. 肺炎

右肺 400g、左肺 385g。左肺は壁側胸膜に広範囲で癒着している。肺炎は左肺で強く、特に左肺下葉は肺胞が膿で埋まっている（図 1）。含気が残る右肺についても肺胞隔壁には広い範囲で好中球浸潤を認める。繰り返す肺炎のため、胸膜や一部の肺胞隔壁は線維性に肥厚している（図 2）。

##### B. 副病変

###### 1. 骨格筋の状態

採取した左右腸腰筋、左右肋間筋、横隔膜 4 箇所のもので骨格筋から脂肪への置換が認められる。最も強い脂肪組織へ置換された横隔膜で、脂肪組織の中に筋がまばらに存在する部分もある（図 3）。

###### 2. 骨髄

hypercellular の状態。増えているのは幼若な骨髄球で、肺炎に反応していると考えられる（図 4）。

###### 3. 心臓

323g。肉眼所見、顕微鏡所見ともに特記すべき病理所見はない。

##### C. 死因

原病による呼吸不全。両側に肺炎は認めるもののまだ換気はできる状態であった（図 5）。原病による呼吸不全が死因と考えられる。

#### 【質疑応答】

- ・心不全があったが BNP の上昇は認めていたか。  
→ X+3 年 4 月測定では NT-pro BNP 547.3 pg/mL と高値であったが、同年 7 月に測定した際には NT-pro BNP 39.7 pg/mL と高値ではなかった。フロセミド静注不可能となってからは測定を行っておらず、BNP の上昇を認めていたかは不明である。
- ・心筋の萎縮はあったか。  
→ 剖検では確認できなかった。
- ・無気肺、胆石の所見はあったか。  
→ どちらも剖検では確認できなかった。

【まとめ】筋強直性ジストロフィー1型患者の剖検症例を経験した。本症例の死因は、剖検結果を鑑みても原疾患の主な死因と大きな相違はなかったと考えられた。

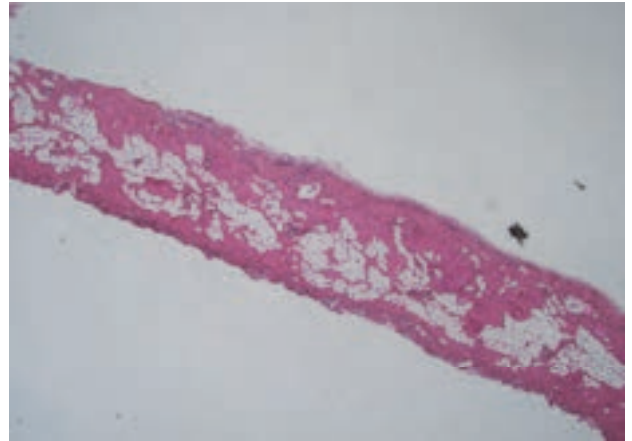


図3 横紋筋の断面 x5。  
脂肪組織が横紋筋を置換しているため、脂肪組織が透けて見える。

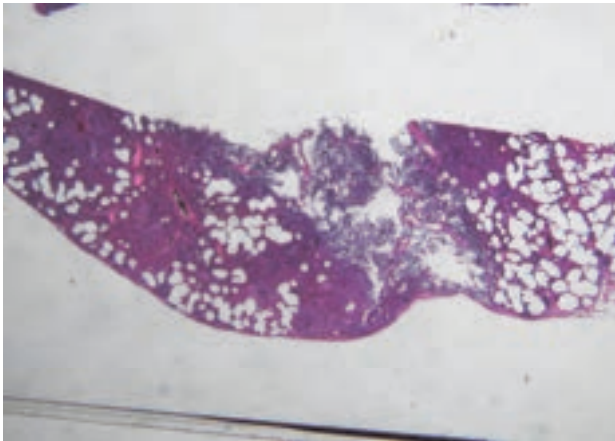


図1 右肺下葉 x5。  
肺泡が膿によって充満している。

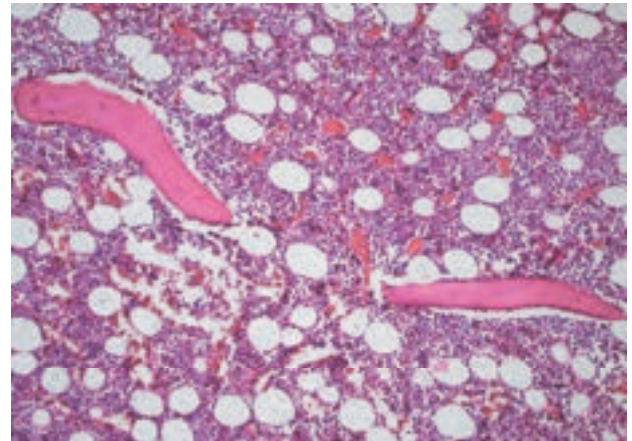


図4 骨髄 x100。  
骨髄球の増加を認める。

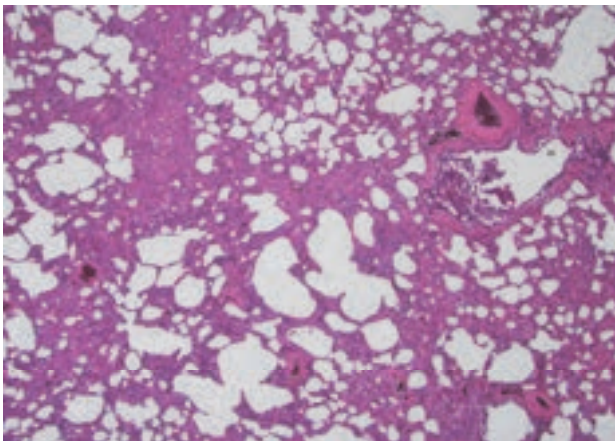


図2 左肺上葉 x20。  
肺泡隔壁の線維性肥厚を認める。

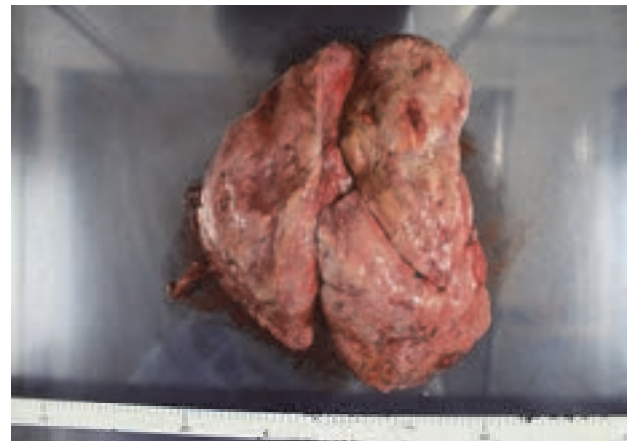


図5 右肺。400g。  
含気がありふっくらとしている。



# 取り組み



# パーキンソン病患者の歩行障害の改善に対する取り組み －立ち上がり運動や方向転換、バランス運動の有効性について－

山下 千寛  
Chihiro Yamashita

四釜 武史  
Takeshi Shikama

金子 加奈子  
Kanakano Kaneko

中川 裕介  
Yusuke Nakagawa

NHO 旭川医療センター 3病棟

## 要 旨

〔目的〕当病棟のパーキンソン病の入院患者を対象に、病棟独自の運動を用いて看護介入することで歩行障害への効果、転倒予防の意識づけへの効果を検討した。〔方法〕歩き出す前に行うための足踏み運動ポスターをベッドサイドに設置、また、10日間パンフレットを用いて立ち上がり運動や方向転換、バランス維持の運動を行った。介入前後で片脚立位保持時間とTUG測定を実施した。さらに、介入後動きの自覚等について患者にアンケートを実施した。〔結果〕運動後、TUG、片脚立位保持時間において有意な改善が示された。また、介入後【運動効果の喜び】【運動継続への意欲】【運動の必要性の認識】が得られた。〔結論〕歩行障害の改善への効果が示唆され、さらにADLの維持向上、転倒予防行動への意識づけに有効であった。

キーワード：パーキンソン病 歩行障害 バランス

## はじめに

パーキンソン病（PD）は、脳内のドパミン不足と相対的に過剰になったコリン性刺激によって起こる運動機能障害を主体とした神経疾患である。PDの4大運動症状に、安静時振戦、筋強剛、無動・寡動、姿勢反射障害・歩行障害があげられる。PDの歩行障害は小刻み歩行、すくみ足、突進歩行といった特徴を持ち、症状に日内変動もあり転倒しやすく、骨折のリスクや自尊心の低下の可能性が考えられる。千田<sup>1)</sup>は、「PD患者では一般高齢者に比べて転倒頻度が高く、二次的

外傷の発生も高率であることが知られている。疾患特異的要因が加わる分だけ転倒頻度が高まるとも解釈できる。運動機能が低下すれば転倒しやすくなり、逆に転倒を契機として活動性が低下する事例も多く経験する。PD患者においては一般高齢者以上に転倒対策が重要課題なのである。」と述べている。

当脳神経内科病棟では2020年度の入院患者886名のうち、PD患者数は241名で、全体の27%を占めており、認知機能低下や歩行障害といった特徴から、転倒リスクが高い患者が多く入院している。2020年度の当病棟における転倒事例は56件、うちPD患者・PD

山下 千寛 NHO 旭川医療センター 看護部 3病棟  
〒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: yamashita.chihiro.we@mail.hosp.go.jp

精査の患者は26名おり52%を占めていた。

また、当病棟では歩行障害がある場合、転倒転落の観点から、安静度に制限を設けたり、センサーを用いての行動観察をする場面が多く見受けられ、積極的な運動障害改善へのアプローチがされていないのが現状である。そこで、PD患者における歩行障害改善に向けて、作田の運動を参考にした当病棟独自の、立ち上がり運動や方向転換、バランス維持の運動の取り組みを行ない、歩行障害改善への効果を検討する。

## 研究目的

当病棟PDの入院患者を対象に、病棟独自の運動を用いて看護介入することで歩行障害への効果、転倒予防の意識づけへの効果を検討する。

## 研究方法

### 1. 研究期間

令和3年7月から令和4年2月まで

### 2. 研究対象

当病棟に10日以上入院されたPD患者で、トイレ洗面までは独歩や一部介助で到着できる者、計15名。

### 3. 研究方法

量的研究 準実験的な研究デザイン

### 4. データ収集方法

- 1) 一人で歩き出す前に、足踏み運動のポスターを作成し、運動をしてから歩き出すように促す。
- 2) 1日1回、10分間立ち上がり運動や方向転換、バランス維持の運動を10日間行う。
- 3) 介入前日と介入10日後に、片脚立位保持時間とTUG (Time up and go test : 図1) を測定する。
- 4) 介入10日後に、記名式自記式質問紙調査を行う。  
(足踏み運動、立ち上がり運動や方向転換、バランス維持の運動の方法)

- 1) 当病棟独自の足踏み運動のポスター (図2) と、立ち上がり運動や方向転換、バランス維持の運動法のイラスト入りパンフレット (図3) を作成。
  - 2) 手技を統一化させるため、研究開始前に当病棟の看護師全員へパンフレットを用いて伝達する。
- ### 5. データ分析方法

片脚立位保持時間、TUGは、平均値の比較、SD値(標準偏差)、Wilcoxon検定をおこなった。介入後に、記名自記式質問紙調査(図4)を行い、単純集計した。

自由記載は内容ごとにカテゴリー別に分析した。検定は書籍付属の検定アプリケーションを用いた。

図1

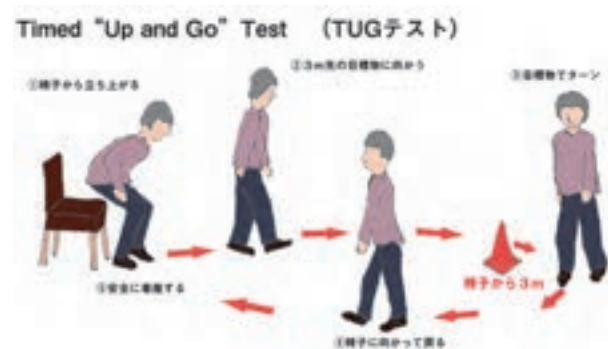


図2

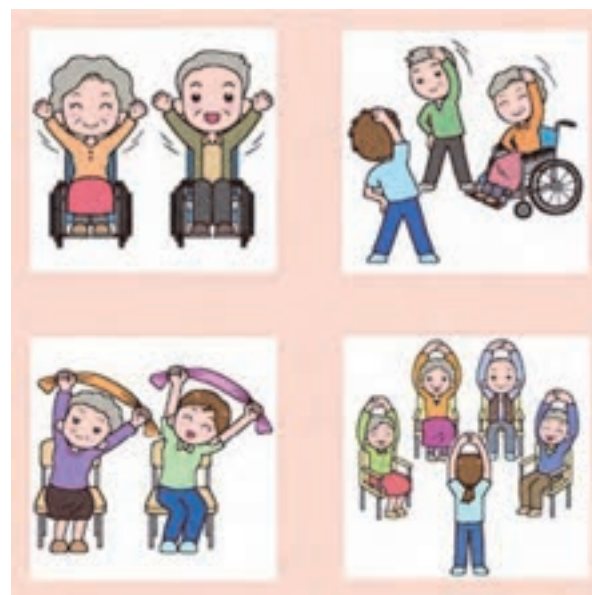
**歩行の前にベッドに腰かけた状態または、  
歩き出す前に立位でその場で数歩  
足踏みをしてみましょう。**

- ★ 身体がやわらかくなり、スムーズに  
歩き出しやすくなる効果があります！



図3

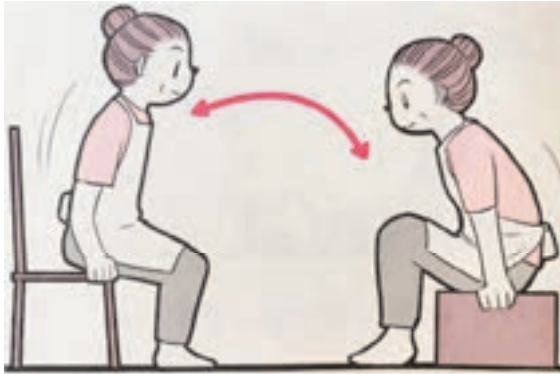
## パーキンソン体操



**立ち上がりや方向転換・バランスの  
運動を行い、転倒予防に繋げましょう！**



### ①立ち上がりと方向転換・バランスの体操



ひとつひとつゆっくりと動きましょう。

慎重に動くようにしましょう。

- (1) 片方の椅子に座ります。
- (2) ゆっくりと前かがみになり、立ち上がります。
- (3) 後ろを向いて、もう片方の椅子に前かがみになりながら腰かけます。
- (4) (1)～(3)を5～10回程度繰り返します。

### ②立ち上がりの体操

- (1) ベッドに腰かけ、上半身を45°前に傾けます。
- (2) 片方の足を半歩前に出し、もう一方の足を半歩引きます。
- (3) ベッドの手すりを握り、身体を支え、そのまま腰を浮かせて、背中をそらせるようにして立ち上がります。
- (4) (1)～(3)を5～10回程度繰り返します。



図4

立ち上がり、方向転換、バランスの運動に関するアンケートの協力をお願いします。  
お名前 \_\_\_\_\_

当てはまるものに○をつけてください。

#### ① 立ち上がり、方向転換、バランスの運動を行ってみて、

- (1) 立ち上がる動作はしやすくなりましたか。  
1：そうだ、 2：ややそうだ、 3：ややそうではない、 4：そうではない
- (2) 方向転換はしやすくなりましたか  
1：そうだ、 2：ややそうだ、 3：ややそうではない、 4：そうではない
- (3) 歩行しやすくなりましたか  
1：そうだ、 2：ややそうだ、 3：ややそうではない、 4：そうではない

#### ② 立ち上がり、方向転換、バランスの運動は継続したいと思いますか

- 1：そうだ、 2：ややそうだ、 3：ややそうではない、 4：そうではない

#### ③ パンフレットやポスターはわかりやすかったですか

- 1：そうだ、 2：ややそうだ、 3：ややそうではない、 4：そうではない

#### ④ 入院中、動き出す前に足踏みの運動を行っていましたか

- 1：そうだ、 2：ややそうだ、 3：ややそうではない、 4：そうではない

#### ⑤ 足踏みをすることで、動きやすくなりますか

- 1：そうだ、 2：ややそうだ、 3：ややそうではない、 4：そうではない

#### ⑥ 退院後も足踏みの運動を継続したいと思いますか

- 1：そうだ、 2：ややそうだ、 3：ややそうではない、 4：そうではない

<その他、自由>立ち上がり、方向転換、バランスの運動を行い、感じたことなど、何でもご自由に記載してください。

ご協力ありがとうございました 提出期限：

## 6. 倫理的配慮

本研究は病院内の倫理委員会の承認を得た後、実施した。対象者には研究内容を説明し、本研究への参加は自由意思、参加・不参加に問わず不利益は生じない、本研究以外では個人情報を使用しないことを文書・口頭で伝え同意を得た。

## 結 果

### 1) 研究対象者

PD患者で男性4名、女性11名の計15名。平均年齢は75.8 ± 8.28歳 (mean ± SD値)であった。

### 2) TUGの結果

介入前 35.93 ± 72.09点であり、介入後 16.09 ± 10.14点と有意な減少が認められた(図5)。

わずかにタイムが延長した患者1名、他14名はタイムが改善された。改善した患者のうち、1名は大幅にタイムが縮小された。

### 3) 片脚立位保持時間の結果

右脚は介入前 4.37 ± 4.53点であり、介入後 7.06 ± 4.94点(図6)、左脚は介入前 3.63 ± 3.26点であり、介入後 5.95 ± 4.18点と、両脚ともに有意な増加が認められた(図7)。

右足片脚立位保持時間は2名を除いて13名がタイム延長、左足片脚立位保持時間は1名を除いて14名がタイム延長した。

#### 4) アンケート調査の結果

質問項目に対し、1～4までの4段階評価（1. そうだ、2. ややそうだ、3. ややそうではない、4. そうではない）で調査した。

「①-1 立ち上がり、方向転換、バランスの運動を行ってみて、立ち上がる動作がしやすくなったか」は、1が7名、2が7名、4が1名であり、1・2が9割を占めた。「①-2 立ち上がり、方向転換、バランスの運動を行ってみて、方向転換がしやすくなったか」は、1が4名、2が9名、3が2名であり、1・2が9割。「①-3 立ち上がり、方向転換、バランスの運動を行ってみて、歩行しやすくなったか」は、1が4名、2が8名、3が2名、4が1名、1・2が8割。「② 立ち上がり、方向転換、バランスの運動を継続したいと思うか」は、1が13名、2が2名で継続したい意見のみであった。「③パンフレットやポスターはわかりやすかったか」は、1が12名、2が3名で、1、2の回答のみであった。「④入院中動き出す前に足踏みの運動を行っていたか」は、1が8名、2が3名、3が4名であり、1・2が7割。「⑤足踏みをすることで動きやすくなったか」は、1が6名、2が6名、3が3名であり、1・2が8割であった。「⑥退院後も足踏みの運動を継続したいと思うか」は、1が12名、2が3名で全員継続したいと答えた（図8）。

自由記載欄では、「足踏みしてから動くと、動きやすい」「支えなしでも歩けるようになった」といった【体操・足踏み運動効果の実感】、「動き方の勉強になった、動きやすくなるから必要なことだと思う」「身体を動かすことの大切さを知った」「これをやったら転ばずにすみそう」といった【運動の必要性の認識】、「動きがわるくなったとき、これからも思い出してやろうと思う」「動き続けられるように継続していきたい」といった【運動継続への意欲】、「スムーズに動けるようになり嬉しかった」といった【運動効果の喜び】が挙がっていた。また、看護師指導のもと運動を実施しており、「一緒にできて楽しかった」、数名同時に体操をした患者は、「皆で一緒にできて楽しい、嬉しい」と【他者との関わりへの喜び】の声もあがっていた。一方、「あまり変わらなかった」と【運動効果があらわれないことへの不満】も少数挙げられた。

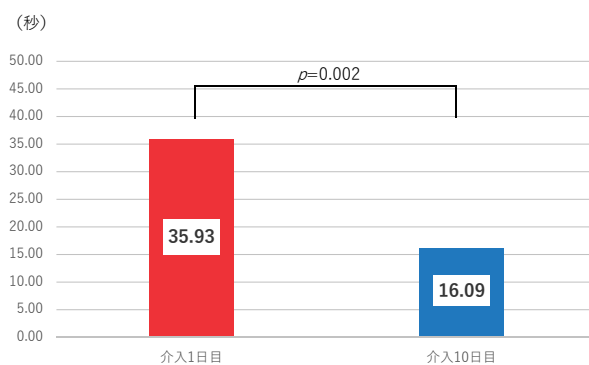


図5 TUGの結果

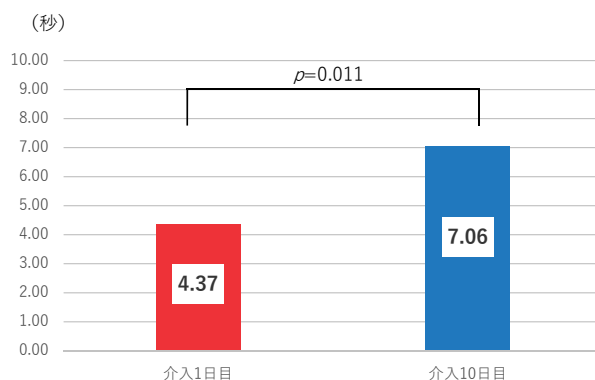


図6 片脚立位保持時間 右

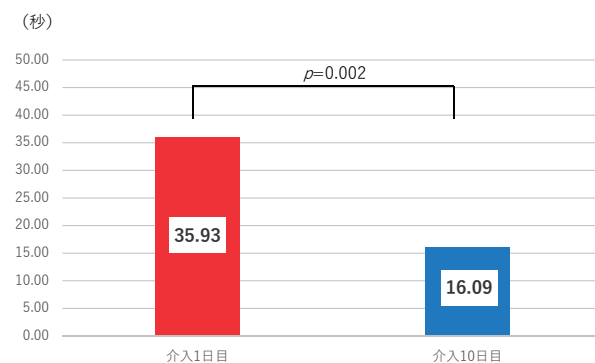


図7 片脚立位保持時間 左

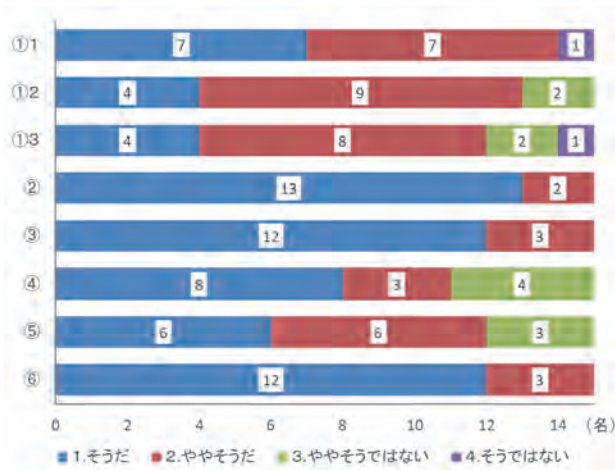


図8 立ち上がり、方向転換、バランスの運動に関するアンケート結果

## 考 察

当病棟における2020年度のPDおよびPD精査患者の転倒の内訳として、発生状況別では、トイレ内でのズボンの上げ下げといった「排泄関連動作」9%、「移動中」45%、物をとろうとしてバランスを崩したり、方向転換がうまくいかなかった物関連動作29%、その他（ベッドからのずり落ちなど）16%であった。「移動中」のうち、トイレへ行こうとベッドから立ち上がり移動しようとしたものに限定すると、50%を占め、トイレへの移動・排泄関連動作においては転倒全体の32%を占めていた。

転倒した患者の中には、「今なら一人で行けると思った」との発言があり、転倒の発生状況別割合からでは、物をとろうとする、荷物の整理、洗面などの動作に起因するものが多くみられた。また、大丈夫という思い込みも要因の一つと考えられ、本研究では、この思い込みに対する介入、動作前のすくみの軽減を目的に、ポスターを使用し足踏み体操を行い、立ち上がり、方向転換のしやすさ、バランス維持を目的に病棟独自の運動を10日間実施した。

実施した15名のうち1名がTUG検査のタイムが大幅に改善しているが、この要因として10日間の運動だけではなく、対象者の薬剤調整やON、OFF症状によりADLが大きく左右されたことが予測され、標準偏差に大きなばらつきが見られたものの、TUG検査、片脚立位保持時間において、有意な変化が確認された。

織茂ら<sup>2)</sup>は、運動の有効性について、「リハビリは、薬物治療や外科的治療に並ぶ第3の治療法といえます。しかも、リハビリは自分でできる治療法です。」「毎日、少しずつでも体を動かすことで、体の運動機能を維持し、さらに運動機能を高める効果が期待できます。」と述べている。また、伊藤<sup>3)</sup>らは、「TUGは動的バランスの評価法として、信頼性と妥当性が高いと報告されている。」「TUGは転倒予測指標として有用とする報告もみられ、転倒、外出頻度、運動習慣においてTUGと有意な関係を認めた」と述べており、10日間の運動実施により、TUG・片脚立位保持時間において有意に働いた可能性が考えられる。

また、アンケート結果から8～9割の患者が、運動により立ち上がり、方向転換、動きやすさ・歩行のしやすさにおいて、そうだ・ややそうだと回答、さらに

全員が運動を継続したいと回答しており、【運動効果の喜び】【運動継続への意欲】【運動の必要性の認識】についての意見が数多くみられた。

山内ら<sup>4)</sup>は、「行動変容を促す際には知識教育が必要不可欠ではありますが、現在では知識の提供だけではなく、個人のもっている健康行動に関する態度や信念などの認知的側面へはたらきかけていくことが重要」「行動変容を促す際には、知識教育とともに個人が実行可能感や自信をもてるように自己効力感をうまく引き出すことが必要不可欠となってきます。」と述べており、患者が運動による身体機能の改善を実感し、運動の必要性を認識したことで自己効力感が高まり、運動継続への意欲向上に繋がる結果となったと考えられる。さらに、突発的にでも動けるという思い込みがある患者に対して、転倒予防行動の意識付けにも効果的だったと言える。

また、PD患者の非運動症状として無気力、無関心により達成感を感じにくいという特性がある中で【他者との関わりへの喜び】に対する意見もあった。織茂ら<sup>2)</sup>は、「リハビリは、一人でやっていると自分を甘やかしてしまうこともあります。いっしょにやる仲間がいれば、互いに励まし合い、がんばることもできます。人とのふれあいは、新しい生きがいにもなります」と述べており、集団の中で目的を共有することで、さらに自己効力感を高めながら取り組むことに効果的だったと考えられる。

PD患者は、自らの意思に反して思うように動くことが出来ず、ON、OFF症状、内服やリハビリの継続など、日常生活を送るにあたり数々の課題に直面する。患者は今後の生活に不安を抱いたり、現状の身体の動きや、生活の不自由さから希望を失ったり、転倒することで自信を失ってしまうなど様々な不安と向き合いながら生活を送っている。本研究では、患者が疾患と向き合い、意欲的にADLの維持向上に向けて行動することや、前向きに生活していけることの一助となったのではないかと考える。

## 結 論

①足踏み運動、立ち上がり運動や方向転換、バランス維持の運動終了後、TUG、片脚立位保持時間において有意な改善が示され、歩行障害の改善への効果が示唆された。

②介入後【運動効果の喜び】【運動継続への意欲】【運動の必要性の認識】が得られ、PDという疾患に向き合う上で意欲的に自らがADLの維持向上、転倒予防に向けて行動することへの意識づけに効果的であった。

## おわりに

本研究を通し、PD患者の歩行障害改善へのケアについて考え実践する機会となった。今後の課題は以下3点である。1点目は今回活用した、動き出す前の足踏み運動および、立ち上がり運動や方向転換、バランス維持の運動が退院後も継続できていたか調査し、継続した看護へと繋げていくことである。2点目は体操期間に並行して内服調整が行われている患者もいたことや、本人のON・OFFもあり、同じ時間帯で同じ条件下でのTUG・片脚立位保持時間の測定ではなかったため、同一条件下でのデータ収集を行うことである。3点目は認知機能低下があり運動が難しい患者や転倒予防行動の意識付けが難しい患者もおり、認知機能を考慮した看護介入を行っていくことである。

本研究では看護師主体での介入となったが、今後は理学療法士との情報共有を行い、看護師全体が歩行障害改善に対する運動の有効性に対する認識を高めていくことも課題である。

本研究に協力していただいた患者様および関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

## 引用文献

- 1) 千田圭二：パーキンソン病の転倒とその対策 日本転倒予防学会誌 2017; 4(2): 61
- 2) 織茂智之(監): 患者のための最新医学 パーキンソン病 高橋書店 2018; p132, p142
- 3) 伊藤佳奈子、椎木孝道：パーキンソン病患者における転倒と動的バランスの関連性 静岡理学療法士会学術誌：静岡理学療法ジャーナル 2012; 25: 97
- 4) 山内弘継：心理学概論 ナカニシヤ出版 2013; p336-337

## 参考文献

- 1) 作田学：図解よくわかるパーキンソン病の最新治療とリハビリのすべて 日東書院 2019
- 2) 及川慶浩：看護研究これで安心！うまくいく！超入門らくらく使えるはじめての統計学ーすぐに使えるアプリケーションCDらくらく統計ナース付き 株式会社メディカ出版 2014

# 左乳房への深吸気息止め照射の取り組み

池田 剛  
Tsuyoshi Ikeda

NHO 旭川医療センター 診療放射線科

## 要 旨

左乳房への放射線治療において、肺や心臓への被ばくを少なくして心血管疾患のリスクを減少させる目的で、当院においても RPM のみによる深吸気息止め照射を新たな取り組みとして行った。現時点では視覚的なフィードバックができるような高額機器がないため、時間と労力を費やして位置再現性に影響を及ぼすことが懸念される。しかし、照射毎の EPID シネ画像から照射の位置再現性を評価すると、最大でも頭尾方向で平均±標準偏差が  $-0.81 \text{ mm} \pm 2.12 \text{ mm}$  となり、約 95% で治療計画との位置誤差が約 5 mm 以内であった。このことから心臓を避けて許容範囲内の照射位置精度で治療できていることが示された。

キーワード：左乳房、DIBH、RPM、位置再現性

## はじめに

左乳がん術後放射線治療では、自由に呼吸した状態で左乳房への接線照射を行っている施設がまだ多いのが現状である。自由呼吸では、肺や心臓への被ばく線量がかなり増加し、心血管疾患のリスクが高くなることが報告されている<sup>1,2)</sup>。これらを軽減するために深吸気息止め (deep inspiration breath hold : DIBH) 照射が選択され始めている。DIBH により、肺が膨らみ左乳房と心臓の間隔が開き、照射野内に心臓が入らないように維持することができる<sup>3)</sup>。北海道の施設ではまだまだあまり行われていない、左乳房への DIBH 照射をリアルタイム位置管理 (real-time position management :

RPM) のみによる方法で実施した。今回我々は、当院で新たに導入した DIBH 照射の取り組みを示し、照射の位置再現性など適切に治療できているかどうか検討したので報告する。

## 方 法

当院の左乳房 DIBH 照射の手順について以下に示す。

1. 治療計画 computed tomography (CT)
  - 1) 放射線治療用患者固定具のウイングボード (CIVCO 社) に患者を寝かせ、上腕骨頭が照射野内に入らないように安静保持が可能な範囲で腕を挙上させる。照射野の目安とするために、頭側縁は胸骨切痕、尾側縁は乳房下溝の 1 cm 尾

池田 剛 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: ikeda.tsuyoshi.hq@mail.hosp.go.jp



側、内側縁は正中、外側縁は中腋窩線にカテーターを貼る。腹壁の上にマーカーブロックを置く。

- 2) CT室のRPMを利用して、毎回安定して同じ呼吸停止位置を再現し、息止めが15秒できるか確認する。難しい場合は10秒の息止めでも照射可能とする。DIBH停止位置の許容範囲を設定するために、上限値と下限値の設定範囲が5mm以下になるように調整する。
- 3) CTはRevolution EVO (GEヘルスケア社)で、同じ撮影範囲を3回撮影して、ターゲット位置の再現性評価や体内標的体積 (internal target volume : ITV) のマージン設定に利用する。必要であれば呼吸数や換気量を少なくすることが可能な酸素吸入により行う。
- 4) DIBHの有用性を確認して、DIBHができなくなった場合に変更対応できるように同じ撮影範囲で自由呼吸によるCT撮影を1回行う。

## 2. 治療計画

- 1) 治療計画装置はEclipse (バリアン社)で、DIBH照射の治療計画を行うために3回撮影したDIBHのCT画像を利用する。3回分の撮影画像それぞれに対して臨床的標的体積 (clinical target volume : CTV) のregion of interest (ROI) を囲み、3回撮影の中で呼吸停止位置が中間であるものを治療計画用として、それぞれのCTVを合算してITVとする。そしてITVにセットアップマージンと乳腺のコンツリーリング誤差を加味した1cmマージンを付加して計画標的体積 (planning target volume : PTV) とする。
- 2) 治療装置はTrueBeam (バリアン社)で、6 megavoltage (MV) のX線を利用した治療計画を行う。4MVでは、線量率が250 MV/minと低く、照射時間がかかってしまうためである。
- 3) 心臓が照射野内に入らないようにガントリを最適な角度に設定し、Field in Field法により心臓をmulti-leaf collimator (MLC) で遮蔽する。
- 4) 自由呼吸によるCT画像から線量分布を作成し、DIBHによるCT画像から作成された線量分布と比較して有用であることを確認する。

## 3. 位置照合

- 1) マーカーブロックを腹壁の上に置く (図1)。RPMを用いて数回のDIBH練習により、呼吸



図1 左乳房深吸氣息止め照射の位置照合

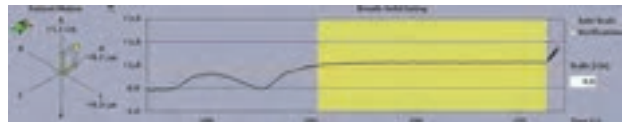


図2 深吸氣息止め位置の設定

停止位置の上限値と下限値の位置を大まかに設定する (図2)。

- 2) DIBHにより On Board Imager (OBI) のkV-X線による正面撮影をし、最初に骨照合で位置合わせを行う。
- 3) DIBHにより照射角度でkV-X線を撮影して、胸壁側の肋骨、乳房及び乳頭部で位置照合を行う。横隔膜位置が5mm以内であることを確認して、吸気が不十分な場合は再度撮影する。横隔膜位置が確認できない場合は、kV-X線のflat panel detector (FPD)を頭尾方向にずらして再度撮影する。
- 4) kV-X線画像と治療計画CT時のdigitally reconstructed radiography (DRR)画像が一致したところで、呼吸停止位置の上限値と下限値の位置及び幅5mm以下に設定してリファレンスとする。
- 5) 照射野内では乳房と肺の位置、照射野外では横隔膜、心臓及び上腕骨頭の位置を確認する。

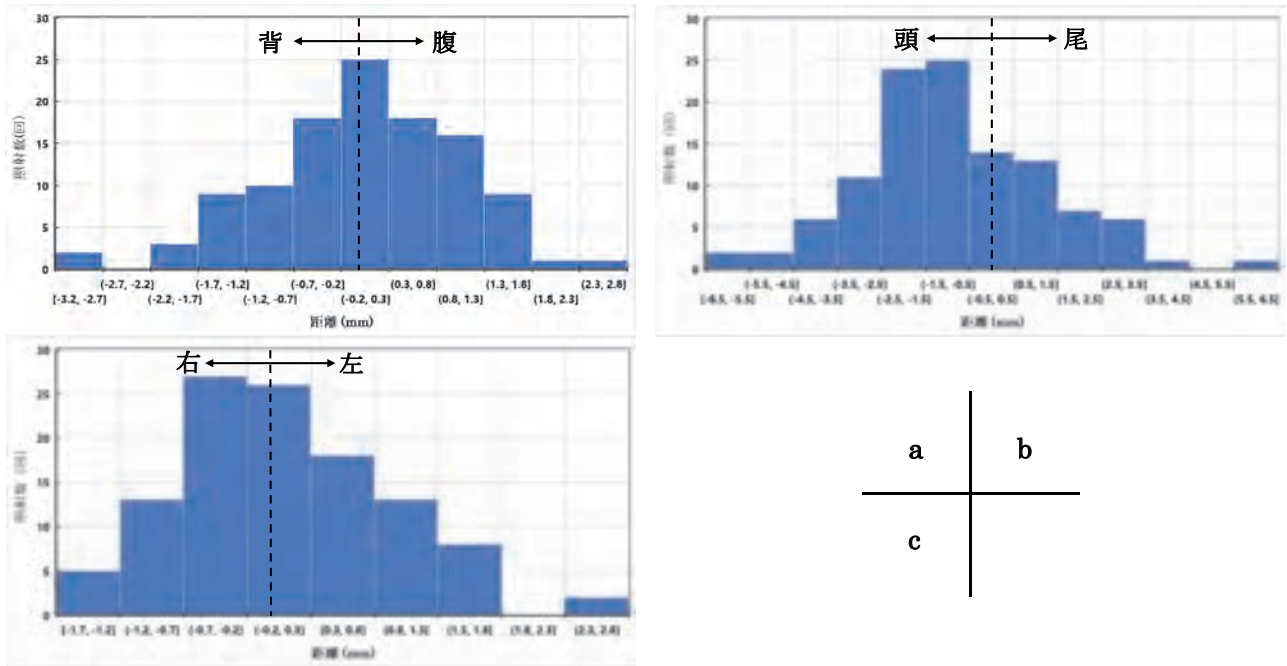


図3 日間変動のヒストグラム (a) 背腹方向、(b) 頭尾方向、(c) 左右方向

#### 4. 治療

- 1) 1回15秒間以内のDIBHにより照射する。できる限り1門を1回の息止めで照射できるようにする。難しい場合には数回に分けて行う。
- 2) DIBH照射で最も難しいのは、患者さんが常に同じ量の空気を吸い込んで息を止めることができるかどうかである。実際には呼吸波形の呼吸停止位置が上限値と下限値の幅5mm以内に含まれるように患者さんの呼吸を声掛けによりコントロールする。
- 3) 患者さんの呼吸パターンは常に変化するため、患者さんの呼吸を理想的な呼吸波形に誘導することも必要である。
- 4) 照射中は、electronic portal imaging device (EPID)のシネ画像により照射野内の乳頭及び乳房位置が照合用DRRと比較して5mm以内のずれであり、心臓及び上腕骨頭が照射野内に入っていないことを確認する。
- 5) 照射後は、EPIDシネ画像により位置再現性の評価を行う。

#### 結 果

DIBHを行った3症例の日間変動について、背腹、頭尾、左右のヒストグラムを図3に示す。さらに位置

表1 3症例の位置再現性評価

	平均±標準偏差
背腹 (mm)	-0.00±0.92
頭尾 (mm)	-0.81±2.12
左右 (mm)	0.04±0.79
Pitch (°)	0.02±0.45
Rtn (°)	0.01±0.41

再現性の評価を表1に示す。頭尾方向で最大となり平均±標準偏差は-0.81 mm ± 2.12 mmとなった。頭尾方向の最大変位量は6.5 mm、Pitch方向の最大変位角度は1.2°であった。約95%が治療計画に対して約±5 mm以内であることを示すことができた。

#### 考 察

当院におけるDIBH照射は、RPMのみの使用にもかかわらず約95%で治療計画との位置誤差が約5 mm以内に収まっており、許容範囲内の照射位置精度で治療を行うことができています。山内らは、RPMと視覚情報フィードバック (visual feedback : VFB) を併用した668治療において、約90%が治療計画に対して±3 mm以内の位置再現性であることを示した<sup>4)</sup>。さらに齋藤らは、40症例で胸腹2点測定式呼吸モニタリング装置であるAbches (エイパックスメディカル社) を使

用して、位置再現性が胸壁位置の左右方向で最大となり  $0.78 \text{ mm} \pm 0.78 \text{ mm}$  であることを示した<sup>5)</sup>。約95%が治療計画に対して2.5 mm以内の位置再現性で収まっている。当院の位置再現性をさらに良くするには、DIBH照射の症例数を増やして一連の治療に慣れることや、治療計画CT時に時間をかけて呼吸停止位置の再現性が維持できるように繰り返し呼吸練習を行うことである。しかし、初回治療などでは、kV-X線撮影時に横隔膜の位置が治療計画CT時のDRRと同じになるように深吸気の量を調整してもらうので、患者さんにとって調整の度合いがわからずに一致するまで時間がかかる。高額であるが患者さん自身がDIBHの位置を視覚的に確認できるモニタ、ゴーグル及びAbchesのどれかを準備できるのであれば、位置照合及び治療時間の短縮を図ることができ、位置再現性の向上も期待できると考えられる。ただし、患者さん自身がモニタやゴーグルに表示された呼吸波形及びAbchesのメータ表示を見て調整する場合は、腹壁の動きと横隔膜位置の相関が弱くなることがあるので注意が必要である。

- 5) M Saito, D Kajihara, H Suzuki, et. al. Reproducibility of deep inspiration breath-hold technique for left-side breast cancer with respiratory monitoring device, Abches. J Appl Clin Med Phys. 2002 Apr;23(4):e13529

## おわりに

当院におけるDIBH照射は、心臓を避けて許容範囲内の照射位置精度で治療できている。

本論文の要旨は、第77回 国立病院総合医学会(2023年10月21日、広島)にて発表した。

## 参考文献

- 1) Darby SC, Ewertz M, McGale P, et. al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. N Engl J Med 2013; 368: 987-998
- 2) Sardaro A, Petruzzelli MF, D' Errico MP, et al: Radiation-induced cardiac damage in early left breast cancer patients: risk factors, biological mechanisms, radiobiology, and dosimetric constraints. Radiother Oncol 2012; 103: 133-142
- 3) 日本医学物理学会 日本高精度放射線外部照射研究会 [改訂時: 日本放射線腫瘍学会高精度放射線外部照射部会] 日本放射線技術学会 他: 呼吸性移動対策を伴う放射線治療に関するガイドライン 2019[internet]. <http://www.jsmp.org/wp-content/uploads/kokyu2019.pdf> [accessed 2020.06.15]
- 4) 山内遼平、水野統文、板澤朋子、他: 赤外線反射マーカーを用いた乳がん深吸気息止め照射法の位置精度評価 第32回高精度放射線外部照射部会学術大会 2019



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

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

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

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

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

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

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

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

神谷 陽平<sup>1)</sup>  
Yohei Kamiya<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>2)</sup> NHO 旭川医療センター 脳神経内科

---

---

## 要 旨

筋強直性ジストロフィー（DM1）では自閉症スペクトラムに類似した行動を示すことが報告されている。当院の先行研究では、表情認知と自閉症スペクトラム指数（AQ）を健常者と比較した結果、DM1 患者は表情認知能力の低下や自閉傾向が示唆された。過去の報告では健常者によりも DM1 患者で apathy が有意に多いと言われており、今回我々は apathy と表情認知能力及び自閉傾向との関連の有無を調査した。DM1 患者の Apathy Scale における点数は健常者と比較して過去の報告と同様、明らかに高かった。このことから、DM1 患者は物事をポジティブに捉えにくく、ネガティブに捉えてしまいやすい傾向が示唆される。今回の我々の研究では表情認知と Apathy Scale および AQ と Apathy Scale には有意な相関は見られなかった。DM1 患者における apathy は健常者に比べ強い傾向であることから、患者との関わりにおいて apathy があることを前提に患者の趣向等に合わせた興味や意欲を引き出す対応が必要と考えられる。

キーワード：筋強直性ジストロフィー、表情認知、AQ、apathy、社会生活

## はじめに

当院では先行研究<sup>1,2)</sup>で、表情認知とAQを健常者と比較し、DM1患者において表情認知能力の低下や自閉傾向を報告した(図1、2)。

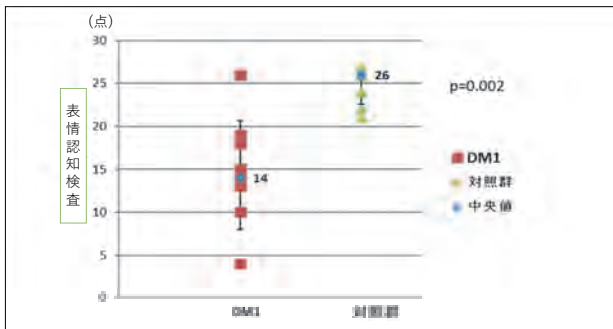


図1 表情認知検査 DM1・対照群の比較

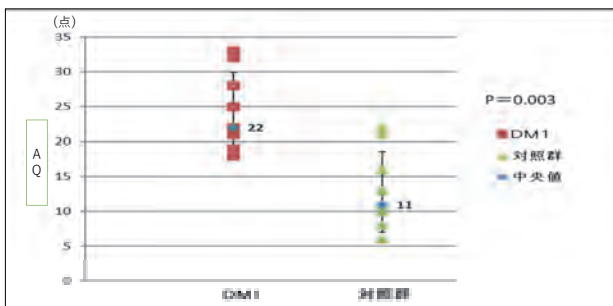


図2 AQ DM1・対照群の比較

DM1患者の約40%にapathy(無気力)が認められ、認知機能との関連を示唆する報告がある<sup>3)</sup>。

apathyには自発性や興味・関心の低下といった症状があり、先行研究内容と同様、社会生活への障害をもたらしている。

DM1患者において、apathyと自閉傾向や社会的認知機能(表情認知等)を比較した研究は少ない。

そこで、当院のDM1患者におけるapathyと表情認知能力、自閉傾向を比較・検討し、apathyとの関連の有無の調査及び、健常者とDM1患者の回答内容の比較から見られる違いについて調査することを目的とした。

## 対象方法

当院に入院中又は外来通院中のDM1患者(男性4名、女性5名平均年齢49.3歳)と健常者(男性4名、女性5名、平均年齢48.6歳)に実施した。

「Apathy Scale 日本語版(やる気スコア)」の(1)問目から8問目までは「新しいことを学びたいと思えますか?」、「毎日張り切って過ごしていますか?」といったポジティブな内容を問う質問、9問目から14問目までは「何事にも無関心ですか?」、「自分自身にやる気がないと思えますか?」といったネガティブな内容を問う質問(全14問の質問(図3)に対し、「全くない(まったく違う)」「少し」「かなり」「大いに(まさに)」のいずれかで回答する。1問目から8問目では否定的に回答するにつれて点数が上がり(全くない3点、少し2点、かなり1点、大いに0点)、9問目から14問目では否定的に回答するにつれて得点が小さくなる(全く違う0点、少し1点、かなり2点、まさに3点)。16点以上をこの評価ではApathyありと評価する。

本研究ではMann-WhitneyのU検定、Spearmanの順位相関係数を用いて調べた。

次の質問について、当てはまるところに○印をつけて下さい				
	全くない	少し	かなり	大いに
1  新しいことを学びたいと思えますか?				
2  何か興味を持っていることがありますか?				
3  健康状態に関心がありますか?				
4  物事に打ち込めますか?				
5  いつも何かしたいと思っていますか?				
6  将来のことについて計画や目標を持っていますか?				
7  何かをやるうとする意欲はありますか?				
8  毎日張り切って過ごしていますか?				
9  毎日何をしたらよいかわかずに言ってもらわなければなりませんか?				
10 何事にも無関心ですか?				
11 関心を惹かれるものなど何もありませんか?				
12 誰かに言われたいと何もありませんか?				
13 楽しくもなく、悲しくもなくその中間位の気持ちですか?				
14 自分自身にやる気がないと思えますか?				
16点以上:やる気なし	合計:		点	

図3 Apathy Scale 日本語版(やる気スコア)

## 結 果

図4に示すようにDM1患者のApathy Scaleは健常者に比較して有意に高かった( $P < 0.01$ )。

表情認知とApathy Scale ( $r = 0.02, p > 0.05$ )(図5)およびAQとApathy Scale ( $r = 0.24, p > 0.05$ )(図6)には有意な相関は見られなかった。

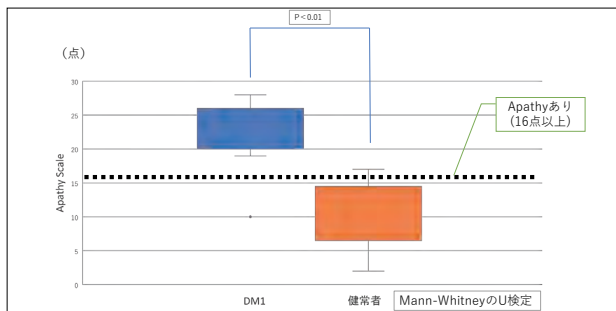


図4 Apathy Scale DM1・健常者の比較

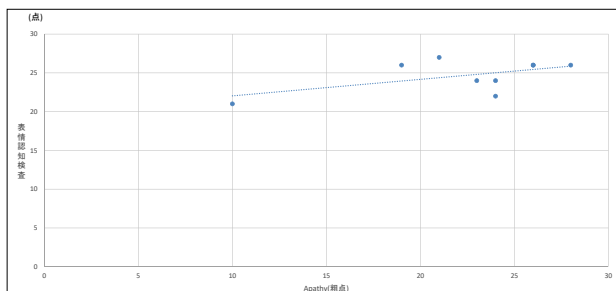


図5 Spearman の順位相関係数 (表情認知)

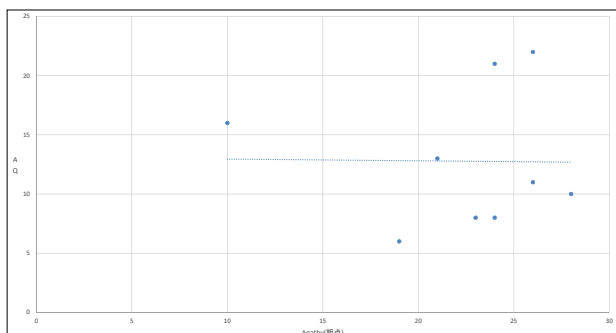


図6 Spearman の順位相関係数 (AQ)

## 考 察

Gallais<sup>1)</sup>らの研究でDM1患者では健常者と比較してApathy Scaleの点数上昇が認められた ( $p<0.001$ )。本研究においてもDM1患者では健常者に比較してApathyが認められた。Apathy Scaleの点数上昇の原因は自閉傾向や表情認知能力とは関連がないとすると、どのような部分での関連があるのかを調べる必要がある。今回、apathyとAQ及び表情認知との有意な相関関係は認められなかったが、今後の検証数の増加によるさらなる検討や今後の研究においてDM1における個人活動を好む傾向と生活場面での関わりについての検討が必要になると考える。

本研究では入院中のDM1患者が対象であり、他の

外来患者や健常者との生活環境の違いによる影響についての検証や考慮が必要と考える。

DM1患者におけるapathyは健常者に比べ強い傾向であることから、患者との関わりにおいて

apathyがあることを前提に患者の趣向等に合わせた興味や意欲を引き出す対応が必要と考えられる。

本論文の要旨は、第74回国立病院総合医学会（2020年10月17～11月14日）にて発表した。

## 引用文献

- 1) 齋藤祐介、上山白華、野呂郁絵、他：当院筋強直性ジストロフィー1型患者に対し、アニメーション版心の理論課題ver.2を用いた検討 第5回筋ジストロフィー研究会 金沢 2018;10
- 2) 吉崎祥吾、鈴木優太郎、上山白華、他：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自閉傾向に関する検討 第6回筋ジストロフィー医療研究会 青森 2019;10
- 3) Benjamin Gallais, Michèle Montreuil, Marcela Gargiulo, et.al. Prevalence and correlates of apathy in myotonic dystrophy type 1. BMC Neurology 2015 PMID:PMC4546188 PMID:26296336

## 当院の令和3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3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、消化器系は、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、昨年度同様、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）

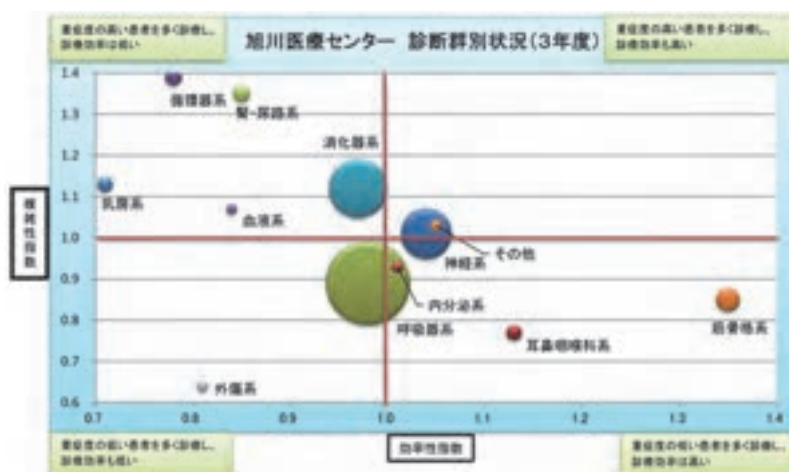


図1



図2

## 2. 神経系

神経系は、効率性指数、複雑性指数共に平均的な数値となっている。(図3参照)

月平均患者数は38.0名である、2次医療圏内シェアは13.1%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135件で全国第5位、道内第1位、平均在院日数は15.6日と道内で4番目に短い、免疫介在性・炎症性ニューロパチー(手術なし)(CIDP)は82件で道内第1位である。

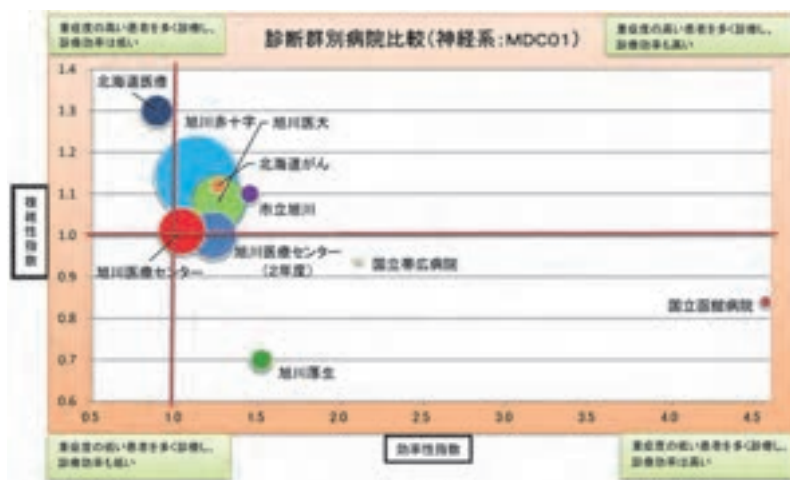


図3

## 3. 呼吸器系

呼吸器系は、3年度と2年度を比較すると、患者数は約100名増加したが、効率性指数が減少、複雑性指数は横ばいであった。(図4参照)

月平均患者数は104.9名で、2次医療圏内シェアは26.1%である。

代表的な疾患として、肺の悪性腫瘍(手術なし)は815件で道内第2位、気胸(肺切除術あり)は30件で道内第4位、同じく(手術なし)は33件で道内第5位である。

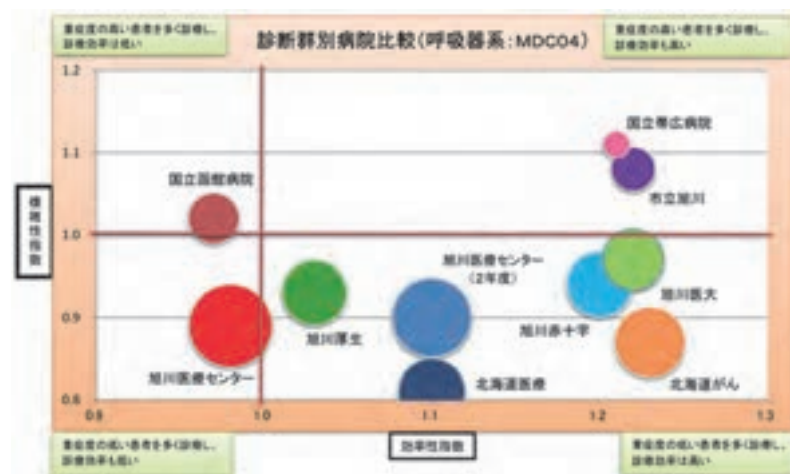


図4

## 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、3.9名で、2次医療圏内シェアは1.0%である。

代表的な疾患として、心不全(手術なし)は年間26件である。

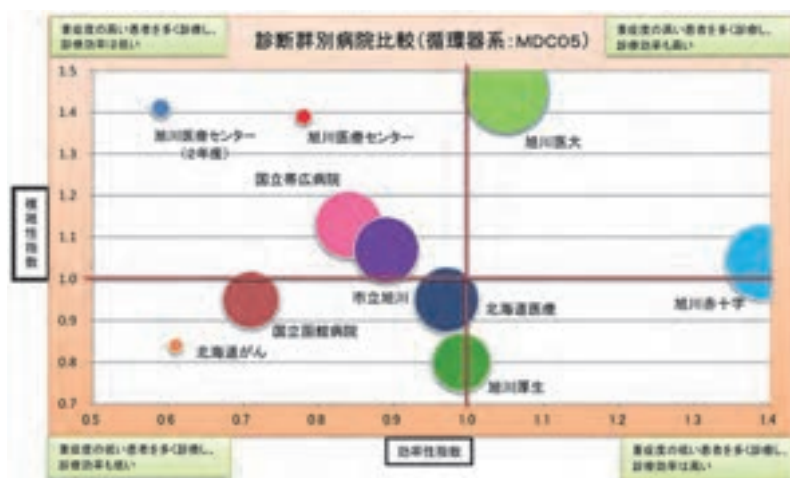


図5





補 足





# 症例報告

第8巻掲載の症例報告に不備があったため再掲載した



パーキンソン病に合併する過活動膀胱に対し  
牛車腎気丸が有効であった1例

A Case in which Goshajinkigan was effective for  
Overactive Bladder in patients with Parkinson's disease

白井 壮弥<sup>1)</sup>  
Soya Shirai<sup>1)</sup>

鈴木 秀峰<sup>1)</sup>  
Hidetaka Suzuki<sup>1)</sup>

工藤 雅史<sup>1)</sup>  
Masashi Kudo<sup>1)</sup>

川口 啓之<sup>1)</sup>  
Hiroyuki Kawaguchi<sup>1)</sup>

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

<sup>1)</sup> NHO 旭川医療センター 薬剤部

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

<sup>2)</sup> NHO 旭川医療センター 脳神経内科

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

要 旨

過活動膀胱をはじめとする排尿障害はパーキンソン病患者のQOLを大きく障害することが知られている。症例は68歳男性。パーキンソン病に対するリハビリと薬剤調節目的で入院加療中、過活動膀胱による夜間頻尿があり他剤に抵抗性であった。便秘症や起立性低血圧への影響を危惧して漢方製剤の牛車腎気丸にて治療介入したところ、過活動膀胱の重症度が重症から中等症へ改善し、日常生活における患者の困った程度およびQOL総スコアの顕著な改善を認めた。牛車腎気丸の高位排尿中枢に対する複合的な薬理作用により、パーキンソン病患者における過活動膀胱に安全かつ有効に治療介入できる可能性がある。

キーワード：パーキンソン病、過活動膀胱、牛車腎気丸

## はじめに

パーキンソン病 (Parkinson's Disease: PD) は安静時振戦や無動といった運動症状の他、便秘や排尿障害などの非運動症状 (Nonmotor symptoms: NMS) も呈する神経変性疾患である。PD における下部尿路症状は過活動膀胱 (Overactive bladder: OAB) を始めとする蓄尿障害が主であり、他に尿意切迫感や尿失禁など排尿障害も認められる。PD の疾患特異的 QOL 質問票である The Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39) を用いた研究では、夜間頻尿や尿失禁が PD の重症度と独立して QOL に影響するとされる<sup>1)</sup>。OAB の診断や重症度判定、治療の効果判定に用いられる指標として過活動膀胱症状質問表 (Overactive Bladder Symptom Score: OABSS) が臨床で用いられている。OABSS の治療前後における 3 点以上の低下は臨床的に意義のある変化と評価される<sup>2)</sup>。QOL の評価指標としては過活動膀胱特異的 QOL 質問票短縮版 (Overactive bladder questionnaire shortform: OAB-qSF) がありその日本語版の妥当性は検証済みである。OAB-qSF は 0~100 点で算出され、「困った程度」はスコアが高いほど困る程度が増し、「QOL 総スコア」は高いほど QOL が良好であることを示す<sup>3, 4)</sup>。一方で、OAB や前立腺肥大における排尿障害に用いられる薬剤には、同様に PD における NMS である便秘や起立性低血圧、認知機能を悪化させる懸念があり、さらにそれらの薬剤を用いたとしても効果に乏しい症例はしばしば経験される。牛車腎気丸は  $\alpha$  1 遮断薬や抗ムスカリン薬に追加治療として使用することで、国際前立腺スコアを有意に改善する効果と良好な安全性が確認されている漢方製剤である<sup>5)</sup>。今回、我々は発症から 10 年経過した PD 患者に合併する治療抵抗性の OAB に対し、牛車腎気丸を使用し OABSS および OAB-qSF を用いてその効果を評価したところ、尿意切迫感と尿失禁が改善し、QOL スコアが顕著に改善した症例を経験した。PD における OAB に対し牛車腎気丸が有効かつ比較的安全に使用できる可能性について若干の文献的考察を含めて報告する。

症例：68 歳、男性。

診断：パーキンソン病 (発症 10 年)。

主訴：体の動きが悪い、すくみやすい。

既往歴：急性腎不全 (幼児期)、左顔面神経麻痺 (49

歳頃、現在は寛解)。

併存症：便秘症、過活動膀胱、幻覚。

神経学的所見：単調小声、仮面様顔貌、右に強い筋強剛、弱いアキネジア、

小刻み歩行、姿勢保持障害、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III 34 点、modified Hoehn and Yahr (mHY) 3.0。

内服歴：レボドパ 50mg / カルビドパ / エンタカボン配合錠 3 錠分 3 毎食後、レボドパ 100mg / カルビドパ配合錠 3 錠分 3 起床時昼夕食後、塩酸プラミペキソール水和物徐放錠 1.5mg 1 錠分 1 朝食後、酸化マグネシウム錠 330mg 6 錠分 3 毎食後、リスペリドン OD 錠 0.5mg 1 錠分 1 眠前、バクロフェン錠 5mg 1 錠分 1 眠前。市販薬・健康食品・サプリは使用していないが、頻尿に対しノコギリヤシを試そうとしていた。

現病歴：X-11 年 9 月頃より右上肢の振戦、文字の書きにくさを自覚、X-10 年 1 月に近医にてパーキンソン病と診断され投薬治療が開始された。X-4 年 5 月より当院への通院を希望され、外来にてフォローしていた。X-1 年 10 月には、動作緩慢が強くなり妻の介護負担が増大したため、リハビリテーション目的で入院された。入院後、幻覚が生じたためセレギリンをレボドパ / カルビドパ配合錠へ変更、リスペリドン錠 0.5mg が開始され退院された。X 年 1 月、外来にて OAB と診断されミラベグロン 50mg が開始された。同年 1 月 28 日に眩暈と全身倦怠感、幻覚や動作緩慢、頻尿のため妻の介護負担が増大したため、リハビリテーション・薬物調節目的で入院となった。

経過：入院初日、ADL はおおむね自立されているが、著明なウェアリングオフがあり、食事や排泄に一部介助が必要であった。認知機能検査では、改定長谷川式簡易知能スケール 25 点、Montreal Cognitive Assessment-Japanese version (MoCA-J) は 16 点と軽度認知障害を認めた。入院 5 日目、Head-up-tilt 試験にて起立性低血圧を認め、めまいの原因と考えられた。入院 8 日目、昼夜逆転傾向があり、幻覚や On-Off が目立つことからリスペリドンが 1 mg に増量、プラミペキソール塩酸塩水和物徐放錠がロピニロール貼付剤 16mg に変更となった。また、昼夜逆転の原因として幻覚以外に夜間 6 回以上の頻尿があり、看護記録にて尿失禁も相まって介助する看護師の負担となっていた。この時点での OABSS 合計スコアは 12 点であり OAB 重症度は

重症であった。国際前立腺症状スコアとQOLスコアはそれぞれ17点（下部尿路症状重症度中等症）と6点（QOL重症度重症）であり、年齢からも前立腺肥大の影響は想定された（表1）。OAB-qSFにおける「困った程度」は93.3であり、夜間頻尿とそれによる不眠、尿意切迫感や切迫性尿失禁に苛まれていた。「QOL総スコア」は61.5であり、やはり夜間頻尿のため安眠できないこと、他者に迷惑をかけることなどがQOLを障害していた（表2～3）。OABの他にも前立腺肥大症の影響があると思われたが、ムスカリン受容体拮抗薬をはじめとする過活動膀胱治療薬は便秘症や認知機能が悪化するリスクがあり、前立腺肥大症に対するアドレナリン $\alpha_1$ 受容体遮断薬は起立性低血圧の症状を悪化させるリスクがあった。安全性の観点からOABに対する追加治療としてツムラ牛車腎気丸エキス顆粒製剤を1日7.5g分3毎食後で開始した。

表1 過活動膀胱症状質問表（Overactive Bladder Symptom Score: OABSS）：文献2より引用：牛車腎気丸開始前の回答に○、開始後の回答に×を記載している

以下の症状がどれくらいの頻度でありましたか。この一週間のあなたの状況に最も近いものを、ひとつだけ選んで、点数の数字を○で囲んで下さい。

質問	症状	点数	頻度
1	朝起きた時から寝る時まで、何回くらい尿をしましたか	0	7回以下
		1	8～14回
		2	15回以上
2	夜寝てから朝起きるまでに、何回くらい尿をするために置きましたか	0	0回
		1	1回
		2	2回
3	急に尿がしたくなり、我慢が難しいことがありましたか	0	なし
		1	週に1回より少ない
		2	週に1回以上
		3	1日1回くらい
		4	1日2～4回
4	急に尿がしたくなり、我慢が出来ずに尿を漏らすことがありましたか	0	なし
		1	週に1回より少ない
		2	週に1回以上
		3	1日1回くらい
		4	1日2～4回
合計点数			点

過活動膀胱の診断基準 尿意切迫感スコア（質問3）が2点以上かつOABSS合計スコアが3点以上  
過活動膀胱の重症度判定 OABSS合計スコア  
軽症：5点以下  
中等症：6～11点  
重症：12点以上

表2 活動膀胱特異的QOL質問票短縮版（Overactive bladder questionnaire shortform: OAB-q SF）  
1. 「患者の困った程度（困った程度）」を測定する質問群

この質問表はこの4週間に、以下にあげられた膀胱の症状であなたがどの程度困っていたかをお尋ねするものです。この4週間に、それぞれの症状であなたが困った程度に最もよく当てはまる□に○をつけてください。回答に正しい答えあるいは間違った答えというものはありません。全ての質問にお答えください。

この4週間に、あなたは以下の症状でどの程度困りましたか	全く困らなかった	ほんの少し困った	多少困った	かなり困った	とても困った	非常に困った
1.尿がしたくて不快であること	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input checked="" type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
2.前触れもなく急に尿がしたくなる	<input type="checkbox"/> 1	<input checked="" type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
3.思わず少しの尿が漏れること	<input checked="" type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
4.夜寝ている間に起きて尿をすること	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input checked="" type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
5.夜寝ている間に尿がしたくて目が覚めること	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input checked="" type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
6.我慢できなくて尿が漏れること	<input checked="" type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

表3 活動膀胱特異的QOL質問票短縮版（Overactive bladder questionnaire shortform: OAB-q SF）  
2. 「患者のQOLが症状によって影響を受けている程度（QOL総スコア）」を測定する質問群

次の質問では、この4週間のあなたの膀胱の症状全般を思い出して、あなたの生活にどのように影響したかをお答え下さい。どれくらいの頻度でそのように感じたかをよく考え、それぞれの質問に最も当てはまる選択肢をお答えください。

この4週間に、あなたの膀胱の症状によって、以下のことがどれくらいの頻度でありましたか	全くなかった	まれにあった	ときどきあった	しばしばあった	ほとんどいつもあった	いつもあった
7.公共の場で、トイレに行きやすい場所にいるように心がけた	<input type="checkbox"/> 1	<input checked="" type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
8.どこか体の具合が悪いのではないかと思った	<input type="checkbox"/> 1	<input checked="" type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
9.夜ぐっすり眠れなかった	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input checked="" type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
10.体を動かしてすること(スポーツなどが減った)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input checked="" type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
11.近くにトイレがないような活動(散歩、ジョギング、ハイキングなど)を避けた	<input type="checkbox"/> 1	<input checked="" type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
12.トイレに行く回数が増えてイライラした	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input checked="" type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
13.寝ている間に尿意で目覚めた	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input checked="" type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
14.他の人と外出中に、トイレに立ち寄る必要があるため、申し訳ない思いをした	<input type="checkbox"/> 1	<input checked="" type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
15.家族や友人との関係に影響があった	<input type="checkbox"/> 1	<input checked="" type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
16.はずかしい思いをした	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input checked="" type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
17.必要な睡眠時間が取れなかった	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input checked="" type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
18.パートナーや伴侶との間に問題が起こった	<input type="checkbox"/> 1	<input checked="" type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
19.初めて行った場所では、到着してすぐに、一番近いトイレの場所を確認した	<input type="checkbox"/> 1	<input checked="" type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

効果判定：入院12日目（投与4日目）、排尿回数に変化はないが、尿意切迫感および尿失禁の改善を自覚された。膀胱トレーニングなど生活上の指導を行った。入院19日目（投与11日目）、OABSSは8点（OAB重症度中等症）まで改善した。日中の排尿回数は変化がなかったが、夜間排尿回数が3～4回に減少した。尿

意切迫感および尿失禁は週1回程度となり、自覚症状と回数ともに顕著に改善した。OAB-qSFでは「困った程度」が23.3点と全体的に顕著な改善を認めた。「QOL 総スコア」は主に夜間頻尿に関する項目が改善し72.3点であった。未だに他者の介助を要することがあるためか、社会的な領域の項目は改善がなかった。PDの薬剤調節も終了し、運動症状も日常生活に支障がないレベルに改善され翌日退院の運びとなった。

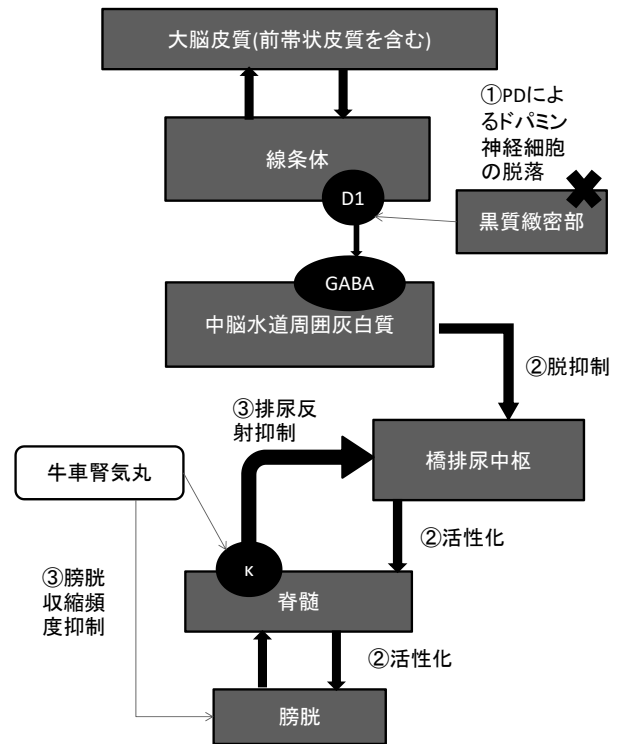
退院日の入院20日目、ツムラ牛車腎気丸エキス顆粒製剤による有害事象として特定されたものではなかったが、腹部不快感、嘔気を生じた。上部消化管内視鏡検査を行ない、特に器質的病変は確認できず、対症療法で経過観察となり退院となった。起立性低血圧、便秘症などの症状には特に悪化を認めず、その後、ツムラ牛車腎気丸エキス顆粒製剤の投与を継続している。

## 考 察

牛車腎気丸投与開始後、11日という短期間でOABSSおよびOAB-qSFの著明な改善を認めた。一般に排尿反射は脊髄-脳幹-脊髄を介する神経路から成り立っており、主に中脳水道周囲灰白質 (periaqueductal gray matter: PAG) と橋排尿中枢を介して前頭前野による随意調節を受けている。この高位排尿中枢の中で、大脳基底核黒質線条体系はPAGに対しGABA作動性の下行降性抑制繊維を送っている。PDがなぜOABを主体とした高度の蓄尿障害を呈するのかは未だ不明な点が多いが、PDモデル動物の実験結果から、黒質緻密部の病変に伴い前頭前野-大脳基底核において膀胱活動に抑制的に働くドパミンD1直接路が低下し、膀胱活動に促進的に働くD2間接路が亢進していることが原因の一つと想定されている<sup>6)</sup>。一方、牛車腎気丸は特に高齢者における神経痛やしびれ、頻尿に対し臨床応用されている漢方製剤であり、膀胱障害時に活発化するC繊維の抑制による膀胱収縮頻度の抑制、脊髄内ダイノルフィン遊離促進による求心性伝達機能亢進の抑制、橋におけるC-Fos蛋白発現レベル低下による排尿反射の抑制といった複合的な作用機序により尿意切迫感や蓄尿障害に効果を示すと考えられている<sup>7)</sup>。特に、ダイノルフィンを含むエンケファリン系の神経終末は、PAGや橋排尿中枢、尿道括約筋の運動神経核等に認められ、オピオイドの投与により膀胱および尿道括約筋の活動は抑制されることが知られている<sup>8)</sup>。

上記のPDにおける蓄尿障害の病態と牛車腎気丸の作用機序との関係性をまとめると、牛車腎気丸は膀胱にとどまらず、PDで障害されているとされるPAGを含む高位排尿調節中枢に複合的に作用することで下部尿路症状に効果を示すと考察できる(図1)。

図1 パーキンソン病における膀胱機能障害モデルと牛車腎気丸の作用機序(文献7,8より改変引用) ①PDでは黒質緻密部におけるドパミン作動性神経が脱落し、線条体ドパミンD1受容体の活性化も失われる。②これにより線条体のGABA作動性ニューロンによる抑制が减弱するため、PAGを介した膀胱過活動の脱抑制が生じている。③牛車腎気丸によるダイノルフィン遊離促進により、オピオイド受容体を介した求心性伝達機能亢進を抑制し、結果として橋排尿中枢の活動を抑制していると考えられる。



また、PD治療薬の追加により排尿障害などの非運動症状が改善することも知られている。例えば、ロチゴチンはPD患者の膀胱用量、初発尿意量、神経性排尿筋過活動収縮閾値を増加させ、国際前立腺症状スコアを優位に改善することが報告されている。その作用はロチゴチンのD1受容体への刺激に基づくと考えられている<sup>9)</sup>。本症例では併用薬として、牛車腎気丸と同時期にロビニロール貼付剤が開始・増量された。PD患者のQOLがOABの影響を受けるのと同様に、OAB-qSFがPDによる運動合併症の影響を受けることは想像に難くない。具体的には動作緩慢の改善によりトイレに向かう動きがスムーズになり、尿失禁の頻度も少なくなることが想定される。しかし、上述のとおりPDにおける膀胱過活動はD1直接路の低下による脱抑制が原因と推定されており、D2選択性の高いプロモクリプチンよりもD1/D2刺激薬であるペルゴ

リドの方が、OABに対する効果が強いとの報告がある<sup>10)</sup>。そして、ロピニロールは比較的D2およびD3受容体に対する選択性が高くD1受容体への親和性は低いとされ<sup>11)</sup>、同薬では排尿障害が改善されたという報告はなくOABに対する効果は限定的だろうと予測される。このことから、少なくとも尿意切迫感や尿失禁、夜間頻尿に対しては牛車腎気丸の効果はあったと評価できる。

## 今後の課題

本症例では効果指標として自覚症状やQOLといった患者立脚型アウトカムを用いて効果判定を行った。しかし、併用薬の影響や患者の漢方製剤に対する期待感もあり、牛車腎気丸の真の薬効を評価できたとは言にくい。PD患者の下部尿路機能障害の診療において、残尿測定や尿流測定などのウロダイナミクスといった定量的な評価を行うことも推奨されている<sup>6)</sup>。今後、泌尿器科専門医の協力等を得てより多くの症例での検討が望まれる。

## 結 語

PD患者におけるOABは、ドパミン神経の変性により高位排尿中枢における機能を障害されることが要因の一つである。OAB治療薬など多くの西洋薬は末梢臓器のみに作用するのに対し、牛車腎気丸はPDで障害される、より高位の排尿に関わる神経系に作用する特徴がある。PDに合併するOABに対し西洋医学的アプローチが適さないと判断される症例には安全性に優れ、複合的な薬理作用をもつ牛車腎気丸を使用することで改善が得られる可能性がある。今後、ウロダイナミクス等の定量的評価を含めて検討していく必要がある。

本論文に関する著者の利益相反：なし

## 引用文献

- 1) Gallagher DA, Lees AJ, Schrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patient with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov Disord.*2010;15:25:2493-500
- 2) 日本泌尿器科学会 編：男性下部尿路症状・前立腺肥大診療ガイドライン 東京：リッチヒルメディカル株式会社 2017
- 3) Karin S.Coyne, Christine L.Thompson, Jin-Shei Lai et al. An Overactive Bladder Symptom and Health-Related Quality of Life Short-Form: Validation of the OAB-q SF *Neurourology and Urodynamics.*2015;34:255-263
- 4) 本間 之生,後藤 百万:Overactive bladder questionnaire(OAB-q)の日本語版の作成と言語的妥当性の検討 *日排尿会誌* 2006;17 (2) :241-249
- 5) Hiroshi Yagi. Clinical efficacy and tolerability of Goshajinki-gan, a Japanese traditional herbal medicine, for nocturia *Journal of Traditional and Complementary Medicine.*2016;6 (1) :126-129
- 6) 日本排尿機能学会 パーキンソン病における下部尿路機能障害診療ガイドライン作成委員会 編：パーキンソン病における下部尿路機能障害診療ガイドライン 東京：中外医学社 2017
- 7) 八木 宏：泌尿器領域における猪苓湯・牛車腎気丸の作用 *漢方医薬学雑誌* 2018;26 (1) :14
- 8) Minoru Miyazato, Katsumi Kadekawa, Takeya Kitta et al. New Frontiers of Basic Science Research in Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction. *The Urologic clinics of North America.* 2017;44 (3) :491-505
- 9) Livia Brusa, Filomena Petta, Giuseppe Farullo, et al. Rotigotine Effects on Bladder Function in Patients with Parkinson's Disease. *Movement Disorders Clinical Practice.* 2017;4 (4) :586-589
- 10) Kuno S, Mizuna E, Yamashita S, et al. Effects of pergolide on nocturia in Parkinson's Disease: three female cases selected from over 400 patients. *Parkinsonism Relat Discord.*2004;10:181-7
- 11) Mark J Millan , Lisa Maiofiss, Didier Cussac, et al. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. I. A multivariate analysis of the binding profiles of 14 drugs at 21 native and cloned human receptor subtypes. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics.* 2002;303 (2) :791-804





# 投稿規定



# 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<sup>1)</sup>,<sup>1,3)</sup>,<sup>1-4)</sup>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（号）、頁の順）

- 3) 伊勢真由美、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。

本規定は2022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

各科部長・医長

遺伝子研究室長

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

臨床教育研修部長

遺伝子研究室長

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)
- (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 ) Case presentation

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  
Chief director · Medical director  
Genetic 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  
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の5類へ移行したことで、人の往来も以前のように戻りつつあり、外国人観光客も増加し観光業界は息を吹き返しつつあるようですが、一方で例年とは異なるインフルエンザの早期からの流行の兆しもあり、医療関係者は複雑な心境のこととお察しいたします。学会開催についても以前のように対面で行われるようになり、再び活発に活動し始めているものと思われれます。

さて、今回の旭川医療センター医学雑誌も、原著論文2編、症例報告4編、CPC1編、取り組み4編の論文構成で、第9巻を発行することができました。

いつもながら投稿してくださった皆様には大変敬意を表します。

今後も日々の臨床での発見や研究成果、日常業務での問題点や疑問点等を題材とした研究や取り組み等を当雑誌から発信することへ多少なりとも貢献できればと思っております。

投稿いただいた方々はもちろんですが、査読していただきました皆様には重ねて大変感謝申し上げます。今後も当雑誌への御理解と御協力をよろしくお願い申し上げます。

2023年12月

臨床教育研修部長 野呂忠孝

### 旭川医療センター医学雑誌

編集委員長

野呂 忠孝

編集委員

木村 隆 辻 忠克 青木 裕之 鈴木 康博 横浜 吏郎 山崎 泰宏  
黒田 健司 山上 英樹 菅野 明美 藤村 裕之 小笠原 寛

## 旭川医療センター 医学雑誌 第9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5年12月25日  
発行日 令和5年12月28日

---