

岐阜市民病院紀要

第44号



2024



岐阜市民病院

Bulletin of Gifu
Municipal Hospital
No.44

2024

Gifu Municipal Hospital
7-1 Kashimacho, Gifu 500-8513, Japan

岐阜市民病院の理念

心にひびく医療の実践

基本方針

- 1 患者さんの権利を尊重し、心温まる医療を行います。
- 1 安全で信頼されるチーム医療を行います。
- 1 地域の医療機関と連携し、患者さん中心の継続した医療を行います。
- 1 地域の中核病院として、最新かつ高度な医療を提供できるよう努めます。
- 1 職員が生き生きと働くことができる環境づくりに努めます。
- 1 病院の理念を理解し、専門性を持った人材を育成します。

目 次

原著論文

- 小児急性リンパ性白血病型治療後の骨壊死の検討 …………… 横山 能文 …… 1

研究論文

- TOVSにより摘出し得た副咽頭間隙腫瘍の1例 …………… 宮脇 淳 …… 7

症例報告

Inotuzumab Ozogamicin投与後に臍帯血移植を施行した

- 小児急性リンパ性白血病再発例 …………… 横山 能文 …… 11
基礎疾患のない乳児のMRSA中耳炎の一例 …………… 前野 素子 …… 17

看護研究

- A病院救急外来におけるプロトコルの活用と効果の検証 …………… 奥村 俊 …… 20

特別寄稿(研修医)

- けいれん重積を契機に診断に至った小児もやもや病の一例 …………… 伊藤 睦海 …… 23
ネフローゼ症候群寛解後に足趾壊死と循環不全を来し、
病理解剖で肥大型心筋症の診断に至った1例 …………… 大塚 凜人 …… 27
術中に開腹移行した急性胆嚢炎の1例 …………… 窪田 悠真 …… 30
高齢発症のGoodpasture症候群の1例 …………… 鷺見 佑太 …… 33
肝内PVシャントにより高NH₃血症となり肝性脳症をきたした1例 …… 宗宮 大起 …… 36
川崎病を契機に発見された先天性冠動脈起始異常の一例 …………… 田下 晃平 …… 39
1型DM患者における妊娠周産期管理 …………… 田中 佑奈 …… 42
けいれんと意識障害の原因がテオフィリン中毒であった1例 …………… 永井 綺 …… 47
進行性骨化性線維異形成症の一例 …………… 西本 翔哉 …… 51
救命・社会復帰しえた腸腰筋膿瘍による敗血性ショックの1例 …… 橋爪 里英 …… 54
チルゼパチド導入後にインスリンから離脱しえた2型糖尿病の1例 …… 日比野由佳 …… 58
Streptococcus vestibularisによる
腹膜炎を発症した腹膜透析患者の1例 …………… 前川 春葉 …… 60

出血性ショックを来した異所性妊娠の1例	村瀬 泰介.....	62
投稿規定		65
編集後記		66

原著論文

小児急性リンパ性白血病型治療後の骨壊死の検討

1) 岐阜市民病院 小児科・小児血液疾患センター 2) 岐阜市民病院 整形外科
横山 能文¹⁾ 宮崎 太地 桑原 祐也 大島 有美 平手 友章¹⁾
大城 一航 森 真理¹⁾ 安田 立¹⁾ 山下 達也¹⁾ 神田 香織¹⁾
篠田 邦大¹⁾ 山本 孝敏²⁾

キーワード：小児急性リンパ性白血病, 骨壊死, デキサメサゾン, 骨密度, Bisphosphonate

和文要旨

急性リンパ性白血病治療（以下ALL）後の合併症として骨壊死があり、荷重関節に発生すると疼痛・関節の変形により、QOL低下をきたす可能性がある。これまでの研究では10歳代にALLを発症した症例では、10歳未満に比べ高頻度に骨壊死を併発すると報告されている。今回当科においてALL型の化学療法を行った症例の骨壊死について検討を行った。対象は2013年1月から2023年3月の期間に、当院にてALL型の化学療法を行った69例のうち、転院2例、再発7例、移植3例を除いた57例。急性リンパ性白血病55例、リンパ芽球型リンパ腫2例であり、治療は日本小児白血病リンパ腫研究グループのプロトコルに準じて、デキサメタゾン、L-アスパラギナーゼ、プレドニゾロンなどが併用されるレジメンが行われた。8歳以上では全例で入院治療終了時に股関節MRIおよび骨密度の評価を行い、8歳未満の症例に対しては主治医の判断で股関節MRIが追加されていた。57例のうち7例で骨壊死を認めた。10歳以上の16例のうち7例（43%）が骨壊死を発症し、10歳未満の39例では骨壊死の発症はなかった。骨壊死の部位は股関節が6例、踵骨が1例であり、そのうち2例は複数の部位に骨壊死を認めていた。10歳以上の中で、骨壊死発症例と非発症例において比較したところ、初診時の白血球数、LDH、BMIなどにいずれも有意差を認めなかった。骨密度は2例が正常比70%未満に低下し、2例は70%~80%に低下していた。現在までに手術を要した症例はなかったが、骨密度の低下に骨壊死を合併した2例は股関節の圧潰が進行し、運動制限や松葉杖などの免荷が継続されていた。10歳以上では高率に骨壊死を認めたが、その他のリスクの抽出は困難であった。骨密度の低下した骨壊死発症例では、股関節の圧潰が進み運動制限や免荷などを要しており、骨密度の低下をより早期に発見し、治療介入を行うことが必要と考えられた。

Abstract

Osteonecrosis after treatment of acute lymphoblastic leukemia: A single-center experience Osteonecrosis, a long-term complication of acute lymphoblastic leukemia (ALL), may cause pain and joint deformity when it affects weight-bearing joints and consequently leads to poor quality of life. Previous studies have reported a high incidence of osteonecrosis in patients diagnosed with ALL in their teenage years. In this study, we investigated osteonecrosis in patients treated with ALL-type chemotherapy at our department. The study included 57 of 69 patients treated with ALL-type chemotherapy between January 2013 and March 2023; we excluded 2 patients who were transferred, 7 patients with relapse, and 3 patients who underwent transplantation. The study included 55 patients with ALL and 2 patients with lymphoblastic lymphoma were treated using the Berlin-Frankfurt-Münster' regimen with dexamethasone and L-asparaginase based on the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group protocol. All patients aged >8 years underwent hip magnetic

resonance imaging (MRI) and bone mineral density evaluation at the end of inpatient treatment, and hip MRI was performed in pediatric patients <8 years at the primary care physician's discretion. Osteonecrosis was diagnosed in 7 of 55 patients; 7 (43%) of 16 patients aged ≥ 10 years developed osteonecrosis, and 39 patients aged <10 years did not develop osteonecrosis. Osteonecrosis affected the hip joint in 6 and the calcaneus in 1 patient, and 2 of these patients had multiple osteonecrosis. Comparisons between patients with and without osteonecrosis in those aged 10 years and older showed no significant differences in initial white blood cell count, LDH, or BMI. Bone mineral density decreased to <70% of the reference range in 2 patients and to 70-80% of the reference range in 2 patients. No patient required surgery. However, 2 patients with osteonecrosis and decreased bone mineral density had progressive crushing of the hip joint and continued to use crutches and other devices for shoulder support to limit their movement. Conclusion: Osteonecrosis was frequently observed in patients aged ≥ 10 years; however, it was difficult to confirm the risk of osteonecrosis in patients other than those aged ≥ 10 years. Early evaluation for detection of bone mineral density changes and prompt therapeutic intervention are warranted in patients with osteonecrosis.

I. 緒言

小児急性リンパ性白血病 (Acute Lymphoblastic Leukemia以下ALL) は、小児期に発症する造血器悪性疾患の中で最も高頻度にみられる疾患である。近年治療成績は飛躍的に向上し、80-90%の患者で治癒が得られるようになった⁽¹⁾。長期生存が多く得られている一方で、成長障害、不妊など様々な晩期合併症が問題となっているが、その一つとして骨壊死を認めることがある⁽²⁾。特に骨壊死が荷重関節に発生すると疼痛・関節の変形をきたし、QOL低下を招く可能性が示唆されている⁽³⁾。当科でもALL型の化学療法後を行うなかで、骨壊死を発症する症例を経験し、早期発見や管理の難しさを痛感したため、当科においてALL型の化学療法を受けた症例の骨壊死について検討を行うこととした。

II. 対象

2013年1月から2023年3月の期間に、当科においてALL型の化学療法を行った初発69例のうち、治療中転院2例、再発(治療中および治療後を含む)7例、第一寛解期で造血幹細胞移植が行われた3例を除いた57例について後方視的に検討を行った。

III. 結果

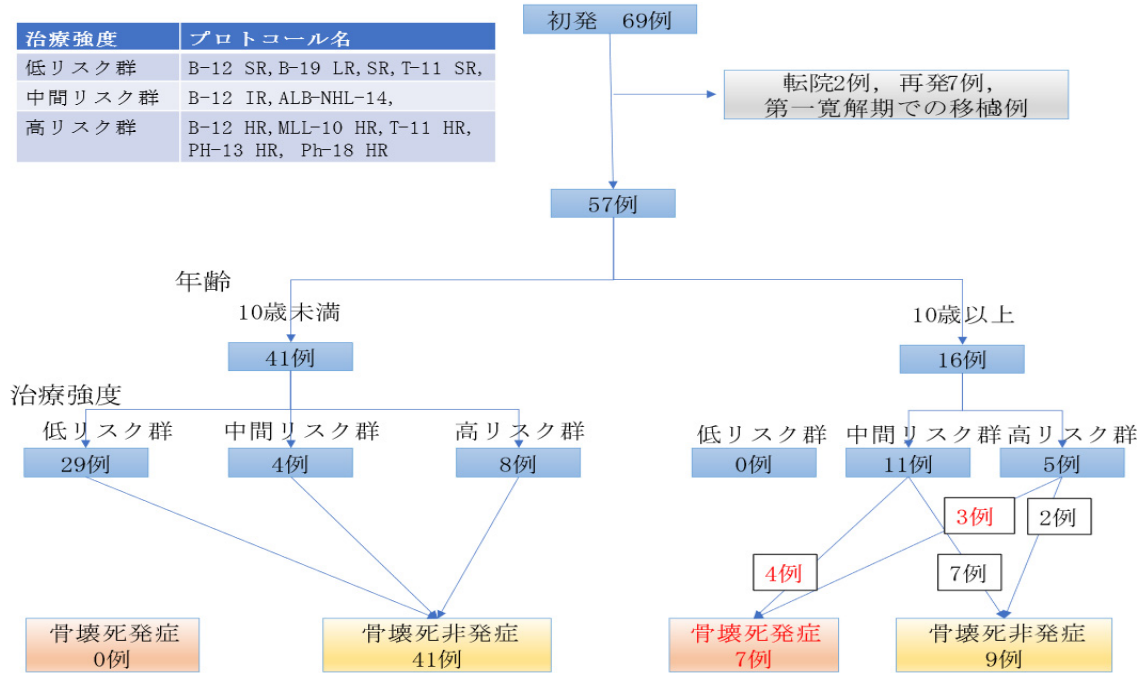
症例の内訳はB細胞性ALLが48例(フィラデルフィア染色体陽性2例、乳児1例を含む)、T細胞性ALLが7例、T細胞性リンパ芽球型リンパ腫

(T-Lymphoblastic lymphoma以下T-LBL)が2例であり、観察期間の中央値は64ヶ月(12ヶ月~124ヶ月)であった。治療はいずれの症例もJPLSG(日本小児白血病リンパ腫研究グループ)のプロトコールに準じて、デキサメタゾン(Dexamethasone以下DEX)、L-アスパラギナーゼ(L-Asparaginase以下L-asp)、プレドニゾロン(Prednisolone以下PSL)が併用されたBFM(Berlin-Frankfurt-Münster)型レジメンが用いられた。骨壊死に対する評価は、発症年齢が8歳以上では、全例で入院化学療法終了時および全治療終了時に股関節MRIが施行されていた。2019年以降はプロトコールの変更により3コース終了時点にも股関節MRIを施行されていた。発症年齢が8歳未満においては、主治医の判断で症状がある場合のみ股関節MRIなどが施行されていた。

57例のうち、7例(12.3%)で骨壊死の発症を認めた。原疾患の発症年齢が10歳未満の41例のうち、骨壊死を発症した症例はいなかったが、発症年齢が10歳以上の16例のうち7例(43.8%)に骨壊死の発症を認めた。治療強度毎にプロトコールをリスク分けしたところ(図1)、10歳以上の高リスク群の5例中3例(60%)に骨壊死を認めた(図1)。プロトコール別の薬剤使用量と骨壊死の発生を示す(表1)。特定のプロトコールや特定の薬剤量との関連はなく、骨壊死の発症を認めた。発症時年齢が10歳以上の症例において、骨壊死発症例と骨壊死非発症例を比較したところ、発症時年齢、診断時LDH、骨痛の有無、薬剤の投与量などいずれも有意差は認めず、リスク因子の抽出は困難であった(表2)。骨壊死を認めた症例の治療および転帰について検討した。骨壊死の部位は大腿骨頭・股関節が6例で右足関節が1例であっ

た。2例は複数部位に骨壊死を認めた。骨壊死を起こした7例のうち5例では診断時に症状がなく、退院前のMRIにおいて異常所見を認めた。他の1例は入院治療中に強い下肢痛が出現し、疼痛部位のMRI検査したところ骨壊死を認めた。残りの1例は退院前の検査では、異常を認めなかったが、退院後に活動性があがり、右足首痛が出現し、同

部位のMRIを施行したところ、骨壊死を認めた。7例のうち3例は痛みが残存し、継続的な免荷や行動制限を必要としている。積極的に治療的介入された症例はなかった。骨密度の低下は7例中4例に認め、骨密度が低下した症例では、関節の圧潰が進む傾向にあった(表3)。



<図1> 症例のシェーマ

SR：標準リスク群 IR：中間リスク群 HR：高リスク群

<表1> プロトコール別の薬剤使用量と当科での骨壊死発症数

SR：標準リスク群 IR：中間リスク群 HR：高リスク群 DEX：デキサメサゾン
PSL：プレドニゾロン L-aspl：L-アスパラギナーゼ

プロトコール	DEX (mg/m ²)	PSL (mg/m ²)	L-aspl (U/m ²)	症例数 (例)	骨壊死発症数 (例)
ALL-B12 SR	332	1,762	120,000	25	0
ALL-B12 IR	332	1,762	120,000	10	2
ALL-B12 HR	800	1,762	470,000	7	2
ALL-B19 LR	0	2105	70,000	1	0
ALL-B19 SR	325	1762	80,000	2	0
MLL-10 HR	866	420	132,000	1	0
ALB-NHL-14 IR	246	1,815	80,000	2	1
ALL-T11 SR	332	315	210,000	2	0
ALL-T11 IR	932	315	460,000	1	0
ALL-T11 HR	932	315	460,000	2	0
ALL-T19 HR	932	315	460,000	2	1
ALL-Ph13 HR	746	1680	202,000	1	0
ALL-Ph18 HR	300	2292	75,000	1	1
合計				57	7

	骨壊死発症例(n=7)	骨壊死非発症例(n=9)	統計学的評価
発症時年齢(歳)	14.1(11-16)	13.2(11-17)	$p=0.38$ a)
性別	男4例:女3例	男7例:女2例	$p=0.37$ b)
診断時 WBC(/ μ L)	17,560 (2,590-72,000)	12,324 (630-563,00)	$p=0.65$ a)
診断時 LDH(U/L)	859(221-2,440)	610(237-1,253)	$p=0.47$ a)
初診時の骨痛の有無	有1例:無6例	有2例:無7例	$p=0.68$ b)
診断時のBMI	21.3(16.5-29.1)	17.9(15.7-21.6)	$p=0.078$ a)
治療中最大TC(mg/dL)	294(185-550)	262(173-449)	$p=0.57$ a)
治療中最大TG(mg/dL)	1,630(123-6,495)	735(111-1,983)	$p=0.33$ a)
総PSL投与量(mg/m ²)	1,845(1,762-2,292)	1,281(315-1,762)	$p=0.060$ a)
総DEX投与量(mg/m ²)	534(246-932)	444(332-932)	$p=0.52$ a)
総L-aspl投与量(U/m ²)	256,428 (80,000-470,000)	188,000 (120,000-470,000)	$p=0.43$ a)

WBC:白血球数 TC:総コレステロール TG:中性脂肪

統計解析ソフトはSPSSを使用し、Levene検定およびt検定を行った。

a) t検定を使用

b) χ^2 検定を使用

<表2> 当科における10歳以上の骨壊死症例と骨壊死非発症例の比較

	①16歳 男	②14歳 女	③16歳 女	④16歳 男	⑤13歳 女	⑥13歳 男	⑦11歳 男
プロトコール リスク群	ALB-NHL-14 IR	ALL-B12 IR	ALL-B12 HR	ALL-Ph18 HR	ALL-B12 HR	ALL-B12 IR	ALL-T19 HR
骨壊死の 診断時期	退院検査時	退院検査時	再寛解 導入療法①時	退院検査時	退院検査時	退院検査時	外来 維持療法中
骨壊死の部位	多発(股関節)	大腿骨	大腿骨・ 脛骨	両大腿骨頭	股関節	大腿骨	右足関節
診断時の症状	なし	なし	強い下肢痛	なし	なし	なし	足首痛
骨密度 (腰椎正面)	低下 (75%)	正常 (108%)	正常 (97%)	軽度低下 (84%)	低下 (60%)	正常 (102%)	軽度低下 (78%)
治療	安静・免荷 内服(ビタミンD)	なし	増悪時麻薬鎮痛 薬使用	なし	安静・免荷	なし	なし
現在の症状	股関節痛	なし	時々下肢痛	なし	股関節痛	なし	なし
転帰	進行.右股関節 圧潰あり (右stage3左1)	軽快	軽快するも残存	変化なし	残存 (右stage1)	変化なし	軽快
整形外科 フォロー	Follow 継続中	Follow off	Follow 継続中	Follow off	Follow 継続中	Follow off	Follow off
追記	増悪の リスクあり		DEX→PSLに 治療変更		増悪の リスクあり		

<表3> 骨壊死症例の治療および転帰

IV. 考 察

小児ALLの治療後に、1-18%に症候性の骨壊死を認めており、既知のリスクとして年齢(10歳以上)、女性、DEXの使用が知られているが⁽⁴⁾、今回の検討では10歳代以外のリスクを見出すことはできなかった。10歳代に大腿骨頭壊死が多い理由

としては大腿骨頭の血管分布が9-10歳ごろまでは、大腿骨頭靭帯動脈からの血流が豊富であるが、思春期以降では成人の血管分布に近づくためとされている⁽⁵⁾。骨内の血管分布の変化により、幼小児と体重あたりの投与量が同等でも10歳代では大腿骨頭壊死が生じやすくなっている可能性が示唆されている⁽⁶⁾。その他のリスクとして、治療中に

高TG血症 (HR 1.08, $p=0.039$), 高コレステロール血症 (HR 1.26, $p=0.036$) を認めた患児では骨壊死の頻度が多かった⁽⁷⁾. イスラエルの小児ALL 559例の検討では, 初診時に殿部や膝に骨痛を認める児で骨壊死の頻度 (骨痛あり19.3% VS骨痛なし9.9%) が有意に多かった⁽⁸⁾. また, 年齢に加えてMRI施行時の骨密度の低下 (OR 2.23, $p=0.046$) が骨壊死のリスクであった⁽⁹⁾.

近年, 英国において小児ALLの遺伝子解析が行われ, *NWD2*遺伝子変異を認める患者では骨壊死の発生頻度が有意に多かったとされる⁽¹⁰⁾. 今回の検討のなかでは, 10歳以上における骨壊死のリスクは見いだせなかった. 骨壊死発症例では有意差はなかったが, 総PSL投与量や総DEX投与量は多い傾向にあり, 治療強度はリスクになると考えられた. 今後発症のリスクを多方面から評価して, 治療開始前に骨壊死の高リスクの症例を抽出することが大切であると考えられた.

骨壊死に対する治療的介入としては, いくつかの試みがされている. 骨壊死を発症した児に対して, カルシウム・ビタミンDの補充した群とさらにBisphosphonateを併用した群を比較したところ, 大きな合併症なく, 骨痛を減らすことができた⁽¹¹⁾と報告されている. また骨壊死発症例に対する, 治療介入としては高圧酸素療法が試みられており, 小児ALL 495例のうち, 23例が骨壊死を発症し, そのうち8例 (Grade3-4が4例, Grade1-2が4例) に対して高圧酸素療法を行った報告では, Grade 3-4は全例が増悪したが, 低Gradeの症例では高圧酸素療法により改善が得られた⁽¹²⁾. 以上からもより早期に発見して, より早期に治療的介入を行うことが重要と考えられた. 本検討のなかでは, 積極的な介入が行われた症例はなく, 診断後も免荷による経過観察となっていた. その中で圧潰が進行していく症例もあり, Bisphosphonateなどの介入が必要であったと考えられる.

国内では, ALLに対しプロトコール治療が広く行われており, 検査や治療が統一されたものとなっている. その中で, 当科の検討でも多くの骨壊死症例を認めており, プロトコール治療下で, 骨壊死とどう向き合っていくかが重要な課題と考えられる. まずは, 白血病・リンパ腫発症時に骨壊死のリスクの評価をしっかり行い, プロトコール内では規定されていないが治療前の骨密度の評価なども合わせて行う事が必要と考えられる. さらに, 治療中は適切なりハビリにより骨密度低下への対策を行い, 骨密度の低下がみられた症例にはBisphosphonateによる早期の介入も検討される. 入院治療終了後も活動性の増加に伴う症状の出現に注意し, プロトコールで規定された検査だけで

なく, 定期的な股関節MRIや骨密度のフォローが必要と考えられる. 発症してしまった骨壊死発症例に対しては, 早期に高圧酸素療法などの介入が必要ではないかと考えられた.

V. 結 語

当科におけるALL型治療後の骨壊死について後方視的に検討を行った.

骨密度の低下した骨壊死発症例では, 股関節の圧潰が進み運動制限や免荷などを要しており, 骨密度の低下をより早期に発見し, 治療介入を行うことが必要と考えられた.

VI. 利益相反

全著者ともに, 申告すべき利益相反 (COI/conflicts of interest) 状態はない.

本症例は, 第85回日本血液学会学術集会で発表を行った.

この発表を行うにあたり, 「当科における急性リンパ性白血病型治療後の骨壊死の検討」として当院臨床研究審査委員会の承認を得た.

参考文献

- (1) Pui CH, et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. *J Clin Oncol.* 2015;33(27):2938-48.
- (2) DeFeo BM, et al. Long-Term Functional Outcomes Among Childhood Survivors of Cancer Who Have a History of Osteonecrosis. *Phys Ther.* 2020;100(3):509-22.
- (3) 有山, 他. 両側人工股関節置換術に至った急性リンパ性白血病に合併した多発骨壊死の1例. *日本小児整形外科学会雑誌.* 2020;29(1):108-12.
- (4) Elmantaser ME, et al. Skeletal morbidity in children receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia and its association with mineral homeostasis and duration of inpatient stay. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011;33(7):516-20.
- (5) Trueta J. The normal vascular anatomy of the femoral head in adult man. 1953. *Clin Orthop Relat Res.* 1997(334):6-14.
- (6) 齊藤, 他. 思春期急性リンパ性白血病治療後の骨壊死の調査. *Hip Joint.* 2021;47(1):348-

51.

- (7) Mogensen SS, et al. Hyperlipidemia is a risk factor for osteonecrosis in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2017;102(5):e175-e8.
- (8) Barzilai-Birenboim S, et al. Bone pain at leukemia diagnosis and other risk factors for symptomatic osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia 2021 [updated Aug. 20210331]:[e29033]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33788395>
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.29033>.
- (9) Halton JM, et al. Reductions in Bone Mineral Density Are Apparent Early in Children With Prevalent Osteonecrosis Lesions Following Leukemia Therapy. *J Bone Miner Res*. 2023.
- (10) Yang W, et al. Genetics of osteonecrosis in pediatric acute lymphoblastic leukemia and general populations. *Blood*. 2021;137(11):1550-2.
- (11) Daneshdoost SM, et al. Bisphosphonate Therapy for Treating Osteonecrosis in Pediatric Leukemia Patients: A Systematic Review. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2021;43(3):e365-e70.
- (12) Biddeci G, et al. Osteonecrosis in Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia: Early Diagnosis and New Treatment Strategies. *Anticancer Res*. 2019;39(3):1259-66.

研究論文

TOVSにて摘出し得た副咽頭間隙腫瘍の1例

耳鼻いんこう科・頭頸部外科

宮脇 淳 棚橋 重聡 梅田 実希 前野 素子

キーワード：TOVS, 副咽頭間隙腫瘍, 神経鞘腫, 嚥下障害

抄 録

咽喉頭腫瘍に対する経口的手術としてTransoral Videolaryngoscopic Surgery (TOVS) が近年施行されている。今回我々はTOVSにより摘出し得た副咽頭間隙腫瘍の1例を経験したので報告する。症例は56歳男性。咽頭違和感を自覚し受診した。CT, MRIにて副咽頭間隙腫瘍を認め、神経鞘腫が疑われた。腫瘍は増大傾向にあり、TOVSにて腫瘍摘出した。術後に嚥下障害を認めたが、早期の嚥下リハビリテーション介入にて嚥下機能は改善した。

Transoral Videolaryngoscopic Surgery (TOVS) has recently been performed as an oral surgery for laryngopharyngeal tumors. We report a case of a parapharyngeal space tumor that was successfully removed by TOVS. The patient is a 56-year-old male. The chief complaint was pharyngeal discomfort. CT and MRI showed a tumor in the parapharyngeal space, and schwannoma was suspected. The tumor was increasing and was removed by TOVS. Postoperative dysphagia was observed, but swallowing function improved with early swallowing rehabilitation intervention.

はじめに

副咽頭間隙に発生する腫瘍には、多形腺腫や神経鞘腫が多いとされる。咽喉頭腫瘍に対する経口的手術としてTransoral Videolaryngoscopic Surgery (TOVS) が近年施行されている。今回我々はTOVSにより摘出し得た副咽頭間隙腫瘍の1例を経験したので報告する。

症 例

【症 例】56歳, 男性

【主 訴】咽頭違和感

【既往歴】逆流性食道炎, 唾石症, 好酸球性肺炎

【常用薬】オキセサゼイン, ビオフェルミン, ラフチジン, カルボシステイン, デキストロメトルファン, クラリスロマイシン, ベポタスチンベシル酸塩, ロキソプロフェン

【現病歴】

X年12月に咽頭違和感を自覚し近医耳鼻咽喉科

を受診された。左中咽頭側索に腫脹を認め、精査目的に当科紹介となった(図1)。造影CTにて左副咽頭間隙に造影効果のある長径41mm大の腫瘍を認め、神経鞘腫が疑われた(図2)。初診時に神経脱落症状は認めなかった。X+1年1月に左副咽頭間隙腫瘍に穿刺吸引細胞診を施行したが、血液成分が多く検体不適正となった。画像所見からは良性腫瘍を疑うこと、併存症の好酸球性肺炎の治療(プレドニン30mg, スルファメトキサゾール/トリメトプリム内服)が同時期に開始されたことから、左副咽頭間隙腫瘍については外来にてサイズフォローアップの方針とした。X+1年7月の頸部超音波検査では腫瘍サイズは39mm大で著変なかった。X+1年10月時点で好酸球性肺炎の治療は終了となったが、患者が経過観察を希望されたため引き続き外来にてサイズフォローアップを継続した。X+2年1月の頸部造影MRIでは左傍咽頭間隙にT2強調画像で高信号な42mm大の辺縁平滑な腫瘍を認め、辺縁に被膜を示唆する低信号域を認めた。造影T1強調画像では比較的均一に造影さ

れ、神経鞘腫を推定した(図3, 4)。X+3年には腫瘍増大を認め(図5, 6)、嚥下時違和感や含み声の増悪を認めたため、X+3年11月に手術にて腫瘍摘出の方針とした。腫瘍は総頸動脈分岐部の内側に位置している(図7)ことから、経口アプローチ(TOVS)にて摘出する方針とした。X+3年8月の呼吸機能検査では呼吸機能正常であった(%VC:108.1%, FEV1.0%:96.2%)。



図1: X年12月咽頭所見

左中咽頭側索腫脹を認めた。

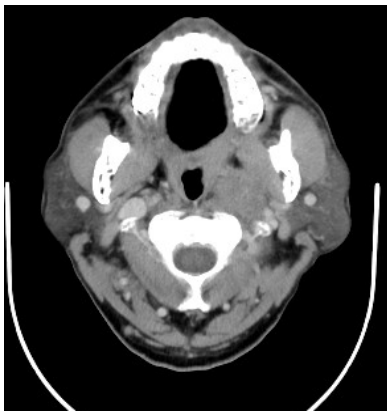


図2: X年12月造影CT

左副咽頭間隙に造影効果のある腫瘍を認めた。

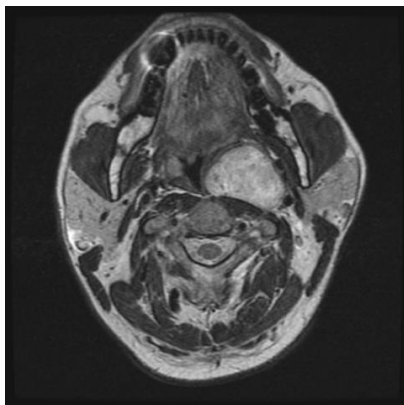


図3: X+2年1月MRI (T2強調画像)

高信号の腫瘍の辺縁に被膜を示唆する低信号域を認めた。

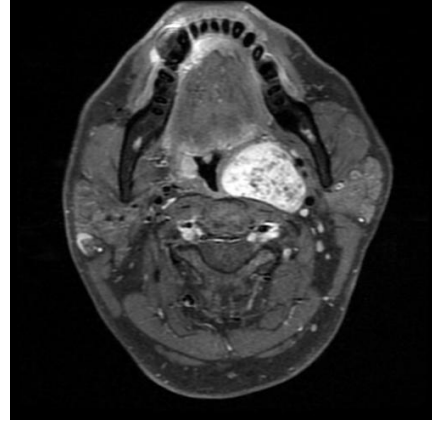


図4: X+2年1月MRI (造影T1強調画像)

腫瘍は比較的均一に造影された。

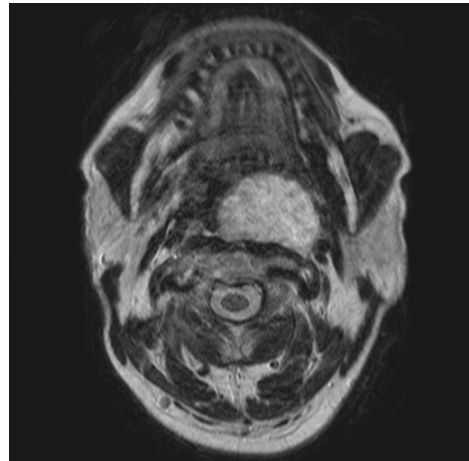


図5: X+3年8月MRI (T2)

腫瘍は48mmとなり増大を認めた。



図6: X+3年10月咽頭所見

腫瘍が中咽頭腔に突出していた。

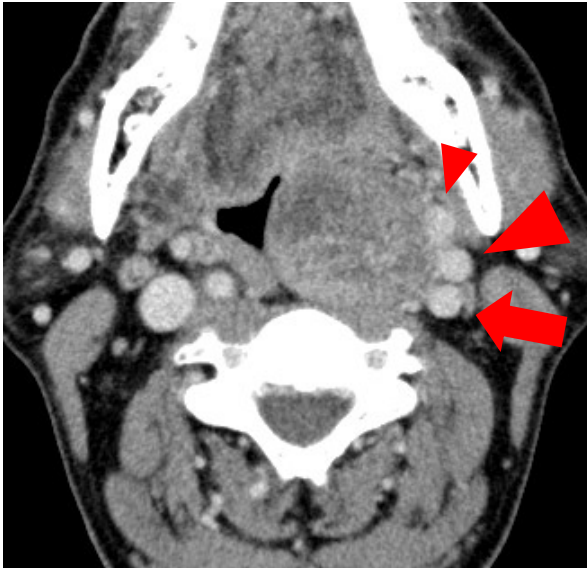


図7：X+3年8月造影CT

腫瘍外側に外頸動脈（小矢頭），内頸動脈（大矢頭），内頸静脈（矢印）が走行している（総頸動脈分岐部レベル）。

手術（内視鏡補助下副咽頭間隙腫瘍摘出術）：全身麻酔下仰臥位にて，FK-WOリトラクターを用いて中咽頭を展開した．電気メスで左前口蓋弓の腫脹部に切開を加え，口蓋舌筋を剥離していった．内視鏡で拡大し確認し，腫瘍を被覆している膜のうち神経上膜を同定し周囲の筋から剥離を進めた．神経上膜及び神経周膜を同定し各々に切開を加え，腫瘍被膜との間で剥離した．腫瘍を被膜間摘出にて良好に摘出できた．創部を洗浄し，止血を確認した後に閉創し手術終了した（図8，9，10）。



図8：中咽頭を展開した。

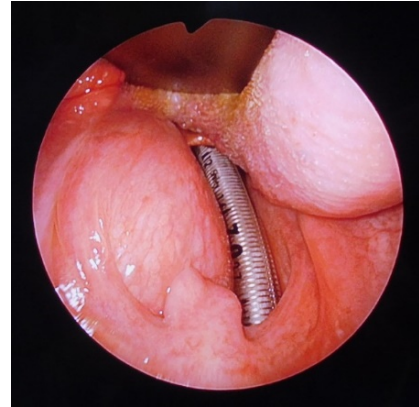


図9：左中咽頭に腫瘍を認めた。

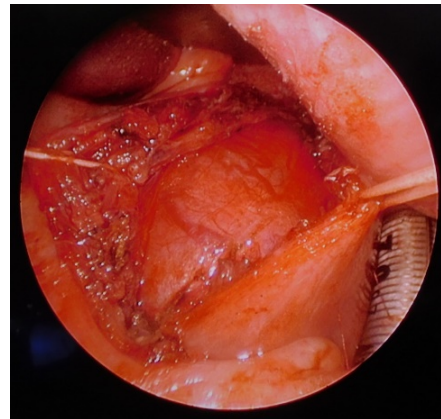


図10：腫瘍を摘出した。

術後は咽頭粘膜腫脹の可能性があり鎮静下に集中治療室にて管理とした．気道浮腫予防で術後0日目から5日目までベタメタゾン2mg/日を投与，術後6日目から9日目までベタメタゾン1mg/日を投与した．術後1日目には左中咽頭側壁腫脹を認めたものの，術後5日目には左中咽頭側壁腫脹は改善したため抜管した．術後7日目に経口摂取を再開したが，食事のむせがあり嚥下機能低下が示唆された．術後9日目に嚥下リハビリテーション介入を依頼し，直接訓練が開始された．術後21日目には嚥下内視鏡検査にて兵頭スコア2点で誤嚥リスクは低いと判断され，自宅退院された．

術後病理は神経鞘腫であった（長径40mm）．術後10ヵ月時点で軽微な嚥下誤嚥はあるが，再発所見はなく経過観察中である．

考 察

副咽頭間隙腫瘍は頭頸部腫瘍の0.5%とされる．病理組織学的には多形腺腫が35.5%，神経鞘腫および傍神経節腫が12.9%という報告がある¹⁾．頸部神経鞘腫の由来神経として，迷走神経，腕神経叢，頸神経，交感神経が多いと言われている²⁾．また動静脈の偏位方向によって由来神経を推測す

ることができる³⁾。舌咽神経および舌下神経は内頸動静脈の腹側を走行するため、これらに由来する腫瘍は内頸動静脈を背側へ偏位させる。交感神経由来の腫瘍は内頸動静脈を腹側へ偏位させる。迷走神経は総頸動脈と内頸静脈の間に存在するため、迷走神経由来の腫瘍は総頸動脈を前内方へ偏位させ、内頸静脈を後外方へ偏位させる(動静脈解離現象)。動静脈解離現象がある場合は迷走神経鞘腫である確率が75%であり、動静脈が前方に偏位し動静脈解離現象がない場合は交感神経鞘腫である可能性が87%であるという報告がある⁴⁾。本症例では腫瘍外側に内頸動静脈が偏位し、動静脈解離現象は認めないことから交感神経鞘腫が鑑別に挙がる。しかし術後に交感神経脱落症状のHorner症候群は来しておらず、嚥下機能障害を認めたことから、本症例は迷走神経鞘腫であったと考えられる。

近年は手術機器の開発に伴い、TOVSによる副咽頭間隙腫瘍切除の報告が見られる⁵⁾。TOVSは拡張型喉頭鏡、硬性内視鏡、細径鉗子を用いた経口的手術環境であり、狭い下咽頭や喉頭腔でも気管切開を行うことなく手術操作が可能である。外切開と比較した経口的手術の長所として、整容面の他、出血量が少ないこと、術後疼痛が少ないこと、入院期間が短いこと、ドレーン排液量が少ないことなどが挙げられる⁶⁾。副咽頭間隙及び咽頭後間隙病変におけるTOVSの適応としては、腫瘍下端が硬口蓋・翼突鉤より下方に位置し咽頭内腔に張り出していること、周囲との癒着のない単一病変であること、検体径が約7~8cm以内であること、内頸動脈の前内方に位置すること、血流が豊富でないこと、照射歴を有さないことが目安とされる⁵⁾。本症例はいずれの条件も満たしており、TOVSの適応症例であったと考えられる。

TOVSの術後合併症としては気道浮腫や嚥下機能障害が挙げられる。気道浮腫は2.7%の症例で認めたという報告がある⁷⁾。抜管時に問題がなくても術後に浮腫が増悪する可能性があり、術後数日は経時的に喉頭観察を行いステロイド投与の検討や緊急気道確保の準備などが必要とされている。本症例でも術後咽頭壁腫脹を認め、気道浮腫予防として術後9日目までステロイド投与を行った。悪性疾患におけるTOVS術後合併症では6.3%で嚥下機能障害を認めたとの報告がある⁸⁾。特に高齢者や肺機能障害を有している症例、広範囲切除例などでは術後嚥下機能障害のリスクに注意が必要である⁹⁾。本症例ではそのような因子は認めなかったものの、術後一過性の嚥下機能低下を認め、早期の嚥下リハビリテーション介入にて嚥下機能は概ね回復した。TOVS症例では術後嚥下機

能障害に留意が必要であり、周術期の早期嚥下リハビリテーション介入が重要と考えられる。

結 語

今回、TOVSにて摘出し得た副咽頭間隙腫瘍の1例を経験した。TOVSは外切開と比較し優れている点もあるが、全症例が適応ではなく、画像所見や臨床所見から手術適応があるか十分検討すべきである。TOVSでは術後気道浮腫や嚥下機能障害が問題となり適切な対策が必要である。

参考文献

- 1) 檜尾明憲, et al. 副咽頭間隙腫瘍31例の検討. 日耳鼻. 2004; 107: 1053-1059
- 2) 嶋根俊敏和, et al. 頸部神経鞘腫手術の最前線. 昭和医学会誌. 2017; 77(4): 409-414
- 3) 佐藤祐介, et al. 高位に発生した頸部迷走神経鞘腫の1例. 口腔腫瘍. 2010; 22(4): 149-155
- 4) Austin T. Baker, et al. Cervical Sympathetic Chain Schwannoma Masquerading as a Vagus Nerve Schwannoma Complicated by Postoperative Horner's Syndrome and Facial Pain: A Case Report, Int J Surg Case Rep. 2018; 49: 4-7
- 5) 宇野光祐, et al. 副咽頭間隙・咽頭後間隙に対するTransoral Videolaryngoscopic Surgery (TOVS), 頭頸部癌. 2021; 47(3): 273-278
- 6) Song Fan, et al. A comparative study of the endoscopy-assisted transoral approach versus external approaches for the resection of large benign parapharyngeal space tumors, Oral Surgery Oral Medicine Oral pathology and Oral Radiology. 2017; 123(2): 157-162
- 7) 荒木幸仁. ロボットおよび経口的頭頸部腫瘍手術の現状と展望 内視鏡下経口的咽喉頭部分切除術(transoral videolaryngoscopic surgery: TOVS)の現状と展望. 日耳鼻. 2020; 123: 435-442
- 8) 富藤雅之, et al. 咽喉頭がんに対する経口的咽喉頭部分切除術Transoral Videolaryngoscopic Surgery (TOVS). 頭頸部外科. 2013; 23(1): 1-7
- 9) 富藤雅之, et al. Transoral Videolaryngoscopic Surgery (TOVS)における手術の適応と限界. 口咽科. 2015; 28(1): 29-35

症例報告

Inotuzumab Ozogamicin投与後に臍帯血移植を施行した
小児急性リンパ性白血病再発例

岐阜市民病院 小児科・小児血液疾患センター

横山 能文 宮崎 太地 平手 友章 森 真理
安田 立 山下 達也 神田 香織 篠田 邦大キーワード：Inotuzumab Ozogamicin, 肝中心静脈閉塞症/肝類洞閉塞症候群,
GVHD, 臍帯血移植, CAR-T療法

和文要旨

Blinatumomab, CAR-T療法, Inotuzumab Ozogamicin (以下InO) など様々な新規治療が開発されたが, 小児の再発・難治急性リンパ性白血病(以下ALL)は依然として予後不良である. InOはB細胞性悪性腫瘍のCD22抗原と結合することで細胞中に取り込まれ, 細胞傷害性を有するカリケアマイシンを放出することで細胞を破壊し, 抗腫瘍効果を発揮する. 高い寛解導入率を示す反面, その後の移植における肝中心静脈閉塞症/肝類洞閉塞症候群 (以下VOD/SOS) などの重篤な合併症の増加が懸念されている. 今回InO投与後に臍帯血移植を施行し, 様々な合併症を呈した再発ALLの男児を経験したため報告する. 症例は再発時7歳の男児. 4歳時に高2倍体を伴うALLと診断され, JPLSG B-12プロトコールの間戻りリスク群として治療が行われた. 1コース終了後に寛解を確認し, 以後治療を継続し, 2年3か月後に治療を完遂した. 治療終了から3か月後に骨髄再発を来とし, 寛解導入療法, Blinatumomab, CAR-T療法を施行したが, 非寛解であった. その後, InOを計 $1.8\text{mg}/\text{m}^2$ (週1回 $0.8\text{mg}/\text{m}^2$, $0.5\text{mg}/\text{m}^2$, $0.5\text{mg}/\text{m}^2$) 投与したところ, 細胞遺伝学的寛解が得られ, 造血幹細胞移植を行う方針とした. 血球の回復を待ち, InO最終投与から29日後からメルファラン ($60\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$ 日間) と全身放射線照射 (計 12Gy) を前処置に用いて, 臍帯血移植 (HLA 5/6抗原一致) を施行した. Day17に生着が得られたが, day14から生着症候群, VOD/SOS, 急性GVHD (移植片対宿主病), 血栓性微小血管障害症など様々な合併症を起こした. 敗血症, 呼吸障害, 肝不全も加わり, 多臓器不全を呈し, 寛解を維持した状態で, day213に合併症死した. 再発・難治ALLに対する治療の選択肢は増えたが, 優先順位などは定まっていない. 移植前のInO投与はVOD/SOSの高リスクとされているが, Blinatumomab, CAR-T療法に対して不応であり, 他の選択肢がない状況での選択であった. 治療選択は今後も症例毎の検討が必要と考えられる.

I. 緒言

再発・難治の急性リンパ性白血病 (Acute lymphoblastic leukemia以下ALL) に対しては, 従来の化学療法に加えてBlinatumomab, Chimeric antigen receptor (以下CAR) -T療法, Inotuzumab Ozogamicin (以下InO) などの新規治療が行えるようになったが, それぞれの治療の選択においては確立されたものがなく, 個々の症例ごとに検討されている現状である¹⁾. 今回寛解導入療法,

Blinatumomab, CAR-T療法後に非寛解であったALL再発例に対して, InO投与で細胞遺伝学的寛解が得られ, 引き続いて臍帯血移植を行ったところ, 移植後に肝中心静脈閉塞症/肝類洞閉塞症候群 (Veno-occlusive disease/ sinusoidal obstruction syndrome以下VOD/SOS), 血栓性微小血管障害症 (Thrombotic microangiopathy以下TMA), 急性移植片対宿主病 (graft-versus-host disease以下GVHD) など重篤な合併症を認め, 寛解を維持しつつ合併症死した症例を経験したので報告する.

II. 症例 7歳 男児

【再発までの経過】

4歳時に下肢痛および汎血球減少を認め、当科紹介受診。初診時の白血球数は1,890/ μ l（うち芽球15%）であり、骨髄検査では有核細胞数102,000/ μ l、芽球98.6%であった。芽球の細胞表面マーカーはCD10,19,22,34,38,HLA-DR陽性で、B前駆細胞性リンパ性白血病と診断した。G-Bandでは55,XYと高2倍体を伴っており、キメラ遺伝子スクリーニングは異常を認めなかった。中枢神経浸潤は認めず、JPLSG（日本小児白血病リンパ腫研究グループ）のALL B-12プロトコールにおける標準リスク群に従って治療を開始した。ステロイド反応性は良好であったが、治療開始2週間後の骨髄検査では有核細胞数5,000/ μ l、芽球46.8%と芽球の残存を認め、中間リスク群ヘリスクアップした。1コース終了後に寛解を確認し、以後中間リスク群として治療を継続した。再寛解導入療法時にステロイド緑内障を認め、視神経障害を合併したが、その他は大きな合併症なく経過した。治療開始から2年3か月で維持療法まで完遂したが、維持療法終了から3か月後の定期受診時に汎血球減少、芽球の出現を認め、再発が疑われ入院となった。

【入院時身体所見】

身長：114cm（-0.8SD）、体重：20.6 kg（0.0SD）、体温：36.9度、脈拍 89回/分、血圧：90/59

mmHg、SpO₂：99%（室内気）、結膜：貧血あり、黄染なし、咽頭：発赤なし、呼吸音：清、心音：整、腹部：平坦・軟、肝脾腫なし、体表リンパ節：腫脹なし、大臍門：膨隆なし、精巣：腫大なし

【検査所見】（表1）

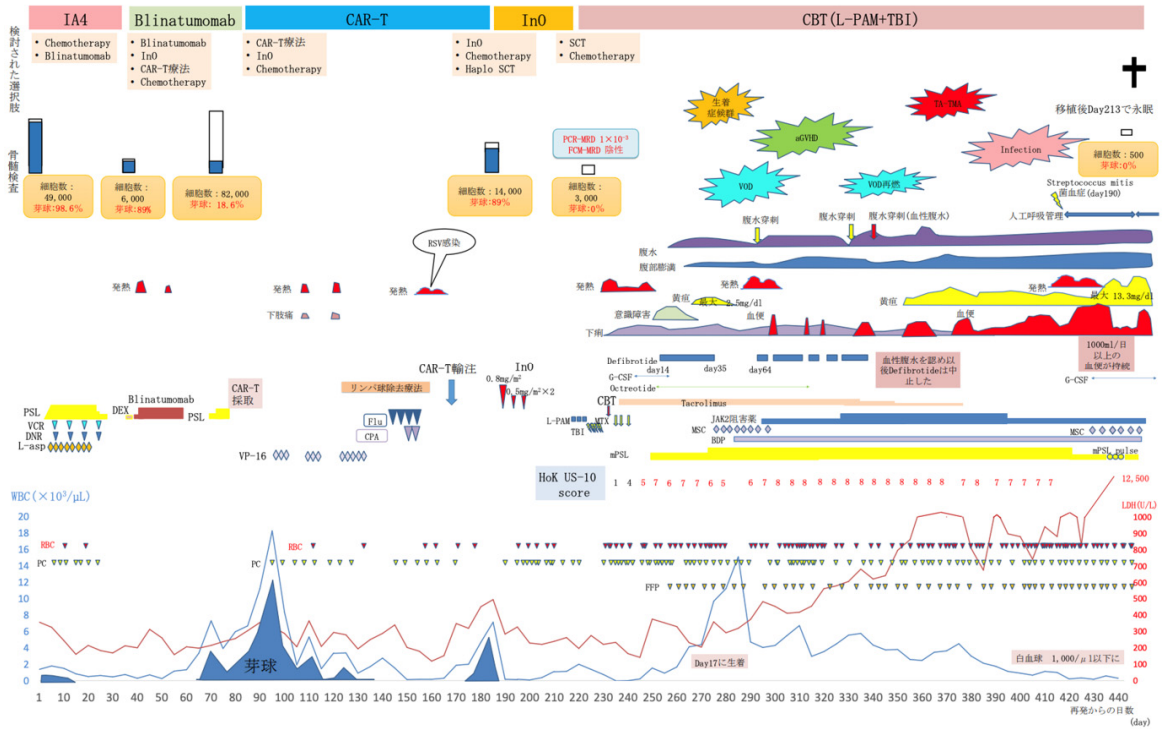
末梢血に芽球が8%出現し、汎血球減少を認めていた。骨髄検査では芽球を98.6%認め、初発時と同様の細胞表面マーカーであった。G-Bandは高2倍体に加えてtrp(1)(q21q32)の付加的染色体異常を認めていた。キメラ遺伝子スクリーニングでは異常を認めなかった。

【再発後の経過】（図1）

骨髄検査で再発を確認し、寛解導入療法として初発時に用いたJPLSG B-12プロトコールのIA4療法（ビンクリスチン、L-アスパラギナーゼ、ダウノルビシン塩酸塩、プレドニゾロン）を行った。治療終了後の骨髄検査では有核細胞数6,000/ μ l、芽球86.4%であった。ある程度の腫瘍量の減量ができたと判断し、次にBlinatumomabを選択した。Blinatumomab開始後に正常造血が回復し、輸血も不要になったが、骨髄検査では有核細胞数82,000/ μ l、芽球が18.7%残存しており、再発後の治療抵抗性のALLとしてCAR-T療法を行う方針とした。

〈表1〉 再発時検査所見

<Blood test>				<Bone marrow test>	
AST	35 U/L	WBC	1,380 / μ L	NCC	49,000 / μ L
ALT	21 U/L	neut	12.0 %	blast	98.6 %
LDH	358 U/L	lymph	80.0 %	MgK	0 / μ L
T-Bil	0.3 mg/dL	blast	8.0 %		
TP	6.2 g/dL	RBC	351 万/ μ L	Flow cytometry	
Alb	4.1 g/dL	Hb	10.7 g/dL	CD10, 19, 22, 34, 38,	
BUN	9.8 mg/dL	Plt	6.8 万/ μ L	HLA-DR positive	
Cre	0.25 mg/dL	Ret	1.21 %	G-BAND	
AMY	69 U/L			55, XY, trp(1)(q21q32), +4, +10,	
UA	4.0 mg/dL			+13, +14, +15, +21, 3mar	
CRP	<0.01 mg/dL			chimeric gene screening	
BS	86 mg/dL			no mutation	



FCM : flow cytometry, MRD : minimal residual disease, CBT : cord blood cell transplantation, PAM : Melphalan, TBI : total body irradiation, SCT : Stem cell transplantation, TA-TMA : Transplantation associated Thrombotic microangiopathy, VOD : Veno-occlusive disease, PSL : Prednisolone, DEX : Dexamethasone, VCR : Vincristine, DNR : Daunorubicin Hydrochloride, MSC : Mesenchymal Stromal cells, L-asp : L-asparaginase, Flu : Fludarabine Phosphate, CPA : Cyclophosphamide Hydrate, RBC : red blood cell transfusion, PC : platelet transfusion

<図1> 経過表

エトポシド投与を行いながら、芽球のコントロールを行いつつ、A大学病院に転院し、CAR-T採取および輸注を行った。CAR-T輸注16日後から末

梢血中の芽球の増加を認め、CAR-T療法は無効と判断された。当院に帰院後の骨髄検査では、有核細胞数 14,000/ μ l, 芽球 89.0%であった (表2)。

<表2> InO投与前所見

<Blood test>				<Bone marrow test>	
AST	50 U/L	WBC	4670 / μ L	NCC	14,000 / μ L
ALT	40 U/L	neut	3.0 %	blast	89.0 %
LDH	451 U/L	lymph	5.0 %	MgK	0 / μ L
T-Bil	0.2 mg/dL	blast	89.0 %		
TP	6.3 g/dL	RBC	253 万/ μ L	Flow cytometry	
Alb	3.4 g/dL	Hb	7.9 g/dL		CD10, 19, 22, 34, 38,
BUN	2.9 mg/dL	Plt	4.8 万/ μ l		HLA-DR positive
Cre	0.25 mg/dL	Ret	0.94 %	G-BAND	
AMY	69 U/L				54, XY, trp(1) (q21q32),
UA	4.0 mg/dL				+4, +10, +13, +14, +15, +21,
CRP	1.92 mg/dL				2mar
BS	106 mg/dL				

〈表3〉 InO投与後・移植前検査所見

<Blood test>				<Bone marrow test>	
AST	39 U/L	WBC	1,370 / μ L	NCC	3,000 / μ L
ALT	17 U/L	neut	40.0 %	blast	0 %
LDH	276 U/L	lymph	16.0 %	MgK	0 / μ L
T-Bil	0.6 mg/dL	blast	0.0 %		
TP	6.7 g/dL	RBC	330 万/ μ L	FCM-MRD	negative
Alb	3.9 g/dL	Hb	10.6 g/dl	PCR-MRD	1×10^{-3}
BUN	4.8 mg/dL	Plt	13.2 万/ μ L		
Cre	0.28 mg/dL	Ret	0.94 %		
AMY	107 U/L				
UA	3.0 mg/dL				
CRP	0.07 mg/dL				
BS	94 mg/dL				

芽球の細胞表面マーカーでCD22が陽性であることを確認して、治療抵抗性ALLの4th lineの治療として、InOを選択した。InOを計1.8mg/m² (0.8mg/m², 0.5mg/m², 0.5mg/m²週1回投与)を投与したところ、速やかに芽球の減少が得られ、細胞遺伝学的寛解を確認した。Flow cytometry-minimal residual disease (以下FCM-MRD)では陰性であり、polymerase chain reaction minimal residual disease (以下PCR-MRD)は10⁻³と陽性であった(表3)。

PCR-MRDは陽性であったが、再発後初めての寛解であり、引き続いて造血幹細胞移植に進む方針とした。ドナー検索では血縁ドナーはおらず、時間的猶予がなかったことから骨髄バンクドナーは選択できず、臍帯血バンクドナー(HLA 5/6抗原一致、有核細胞数 8.1×10⁷/kg, CD34陽性細胞数 4.1×10⁵/kg, バイアピリティー76.4%)からの移植を選択した。血球の回復を待って、InO最終投与から29日後に前処置を開始した。前処置はメルファラン(60mg/m²×3日間)と全身放射線照射(計12Gy)を用いて、GVHD予防はタクロリムスと短期メトトレキサート(10mg/m², 7mg/m², 7mg/m² day1,3,6)で行った。移植早期から下痢症状が出現し、day5ごろから発熱を認めた。Day10から腹部膨満・腹水貯留および意識障害の出現を認め、VOD/SOSが疑われた。定期的にフォローしていたHokUS-10スコアの上昇、腹水の増加、血小板輸血への反応不良があり、EBMTのVOD/SOS診断基準の5項目のうち3項目を満たした。VOD/SOSと診断し、Day14からDefibrotide投与を開始した。発熱については生着

症候群を疑い、ステロイド投与を開始したところ速やかに改善した。Day17に生着を確認し、血小板の増加が得られ、腹部膨満も少し改善したため、Defibrotideをday35までで中止とした。その後day50ごろから、再度腹水や腹部膨満を認めるようになり、VOD/SOSの再燃と診断し、day64からDefibrotideの再投与を行ったが、改善乏しく、血便などの重篤な副作用を合併したため投与を中止した。下痢は長期にわたり持続し、下部消化管内視鏡の病理結果も含めて、急性GVHD Grade III(皮膚stage0, 腸管4, 肝0)と診断した。急性GVHDに対して高用量の全身ステロイド投与を継続投与したが改善が乏しく、ベクロメタゾンジプロピオン酸エステル腸溶性カプセル、骨髄由来間葉系幹細胞、ルキソリチニブリン酸塩を追加し、やや症状の改善が得られた。Day100ごろよりLDHの高値が続き、血便も増悪し、TMAの合併も疑われた。タクロリムスを漸減していったところ、LDHの上昇は横ばいとなったが、血便などの症状は持続し、黄疸・腹水貯留も悪化していった。Day190にMRSA菌血症を発症し、呼吸状態の悪化を伴う敗血症と診断され、集中治療室入室となったが、以後も改善に乏しく、多臓器不全を合併しday213で永眠となった。Day201に行った骨髄検査は著明な低形成ではあったが、芽球を認めず、寛解を維持していた。

Ⅲ. 考 察

小児の再発・難治ALLに対しては、新規治療薬

としてBlinatumomab療法, CAR-T療法, InOが行えるようになり, 治療成績の改善が期待されている。ただ, それらの治療の選択や優先順位については, まだ定まったものがないのが現状である¹⁾。InOはB細胞性悪性腫瘍のCD22抗原と結合することで細胞中に取り込まれ, 細胞傷害性を有するカリケアマイシンを放出することで細胞を破壊し, 抗腫瘍効果を発揮する。高い寛解導入率を示す反面, その後の移植においてVOD/SOSなどの重篤な合併症の増加が懸念されている²⁾。

小児の再発難治のALL 32人(1歳から18歳まで)にInOを成人と同様に総量1.8mg/m²で投与した報告では, 27人が評価可能であり, そのうち22人(81.8%)が寛解に至り, 18人(66.7%)がMRD陰性の寛解であった。その後18人に対して造血幹細胞移植が施行され, 7人(38.9%)が移植後にVOD/SOSを発症していた。1年の無イベント生存率は36.7%, 全生存率は55.1%であった³⁾。また, InO投与後に移植をうけた再発・難治ALLの11/21人(52.3%)にVOD/SOSを認めたとの報告もある³⁾。InOは高い寛解率を示す反面, その後の移植におけるVOD/SOSの発症が最大の懸念事項とされている。

VOD/SOSは, 多くの場合造血幹細胞移植後3週間以内の比較的早期に生じる重篤な合併症の一つで, 有痛性の肝腫大, 黄疸, 体液貯留などを臨床的な特徴とする⁴⁾。VOD/SOSのリスクとしては, 移植回数, 年齢, 全身状態, C型肝炎ウイルス感染既往, 骨髄破壊的前処置の使用などが挙げられている。従来はブスルファンの使用が挙げられていたが, 近年はゲムツズマブ オゾガマイシンとInOも同様にVOD/SOSの発症リスクが高いとされており, InO使用後に移植を行う場合は, 2剤以上のアルキル化剤を含む移植前処置は可能な限り避けるべきであるとされている⁷⁾。小児の診断基準としては2018年のEBMTからのものが用いられており, ①原因不明の消費性で輸血不応性の血小板減少②体重増加③肝腫大④腹水⑤ビリルビン上昇のうち2つ以上を認めるものとされている⁵⁾。本例では, ビリルビンの上昇は認めなかったが, 輸血不応性の血小板減少, 体重増加, 腹水を認めていた。また, 腹部エコーによるHoK US-10スコアを用いた評価もVOD/SOSの早期発見に有用とされている⁶⁾。本例でも週1回以上の腹部エコーおよびHoK US-10スコアの評価を行い, 移植後早期にHoK US-10スコアが8点と上昇し, VOD/SOSを早期に発見でき, Defibrotide開始につなげることができた。

InOによるVOD/SOSを減らす試みとして, InOと化学療法を併用することでInOを減量すること

が検討されている。110人の成人再発ALLに対して, Mini hyper CVD(シクロフォスファミド, デキサメサゾン, ビンクリスチン, メトトレキセート, シタラビンなど)とInOを併用し, InOの投与量を1.8mg/m²から1.3mg/m²に減量したところ91人のうち69人(63%)が寛解に至った。修正前は9/67人(14.3%)にVOD/SOSを発症していたが, InOの減量と2コースのBlinatumoabを2コース行うことにしたところ, VOD/SOSは1/43人(2%)まで減少した。本報告より, InOの減量と投与から移植までの期間を開けることが有効であると考えられた⁸⁾。本例では寛解導入療法後の比較的腫瘍量が多い段階でBlinatumomabを選択し, 寛解が得られなかった。その後CAR-T療法も無効であり, InO投与後に細胞遺伝学的寛解が得られた。Blinatumomabが無効であったため, InO後にBlinatumomabを選択することができず, InOに引き続いて造血幹細胞移植を行うことになった。1コース目の化学療法が非寛解の時点で, InOを選択し, 腫瘍量を減らした後にBlinatumomabが使用できれば, よい結果が得られた可能性はある。本例の経験から再発ALLの治療選択の順番は非常に重要であると考えられた。

InO投与後の移植におけるDefibrotideの予防投与についても検討されている。VOD/SOS発症のリスクがある小児移植患者 356例に対してDefibrotideを予防的に使用し, 移植30日目までのVOD/SOSの発症率比較した。コントロール群では20%であったのに対して, Defibrotide予防投与群では12%であり, 予防効果が示された⁹⁾。Defibrotideの予防投与については, 現在は保険適応外となっているため, 今後の課題であると思われる。

IV. 結 語

Blinatumomab, CAR-T療法が無効であった再発ALLに対して, InO投与にて寛解が得られ造血幹細胞移植を施行することができたが, 様々な合併症を認め, 最終的には寛解を維持しながら死亡した。

InOと移植を連続で行うことはVOD/SOSのリスクとなるため, 避けられるような治療選択が大切であると考えられた。

V. 利益相反

全著者ともに, 申告すべき利益相反(COI/conflicts of interest)状態はない。

本症例は, 第63回日本小児血液・がん学会学術

集会で発表を行った。

参考文献

- 1) Stephen P, et al. : How I treat relapsed acute lymphoblastic leukemia in the pediatric population, *Blood*. 2020 Oct 15;136(16):1803-1812
- 2) Pennesi E, et al : Inotuzumab ozogamicin as single agent in pediatric patients with relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia: results from a phase II trial, *Leukemia*. 2022 Jun;36(6):1516-152
- 3) Deepa B, et al: Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia, *Leukemia* 2019; 33(4):884-892
- 4) Corbacioglu S, et al: Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation, *Bone Marrow Transplant*. 2018 Feb; 53(2): 138-145
- 5) McDonald GB. Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplantation, 40 years on. *Hepatology*. 2010; 51:1450-1460
- 6) Nishida M, et al. Novel Ultrasonographic Scoring System of Sinusoidal Obstruction Syndrome after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Sep; 24(9): 1896-1900
- 7) Kebriaei P, et al. Management of important adverse events associated with Inotuzumab ozogamicin: expert panel review: *Bone Marrow Transplantation* 2018; 53: 449-456
- 8) Kantarjian H, et al: Results of salvage therapy with mini-hyper-CVD and inotuzumab ozogamicin with or without blinatumomab in pre-B acute lymphoblastic leukemia: *J Hematol Oncol*. 2023 May 2;16(1):1444-1452
- 9) Corbacioglu S, et al: A Systematic Review and Meta-Analysis of Studies of Defibrotide Prophylaxis for Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome: *Clin Drug Investig*. 2022 Jun;42(6):465-476

基礎疾患のない乳児のMRSA中耳炎の一例

岐阜市民病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科

前野 素子 棚橋 重聡 梅田 実希 宮脇 淳

キーワード：MRSA中耳炎，乳児，局所処置

序

乳幼児の急性中耳炎は日常診療の場で一般的に遭遇する疾患である。定期予防接種などの影響で以前よりは減少しているとされているが、一般的には肺炎球菌、インフルエンザ桿菌が起炎菌として知られている。これらは急性中耳炎ガイドラインに沿って治療が行われることが多く、重症度にもよるが、適切な抗生剤の投与や局所処置で治癒することが多い。

一方、難治性の中耳炎は基礎疾患として先天性真珠腫、宿主側の易感染状態や、起炎菌としてメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）が関与するものがある。

今回我々は難治性耳漏を主訴として受診した、乳児のMRSA中耳炎の一例を経験したため報告する。

症 例

8か月 男児。

【周産期】 妊娠38週 2400gにて出生し、周産期の異常なし。

【既往歴】 発達に明らかな遅れはなし。
中耳炎既往なし 定期ワクチンはすべて接種済。

【現病歴】

X-10日前頃（当科初診時をXと表記する）から上気道炎症状を認め、その後耳漏が出現したため、近位耳鼻咽喉科受診した。そこで両側中耳炎と診断・治療が開始されたが改善せず、耳漏培養検査でMRSAが検出されたため当科紹介となった。

当科初診時に発熱はなく耳漏はほとんど認めなかったが、両側鼓膜の混濁と鼓膜の拍動を認めた。両側とも鼓膜切開にて浸出液を認め、3%オキシドール倍希釈液での耳洗浄処置を行った。

当科初診後に受診した当院小児科にて免疫グロブリンや好中球数などの異常は指摘されず、免疫不全は否定的とされた。

初診日から連日同様の耳洗浄を継続し、X+7日後には両側鼓膜にサーフロ外筒を留置して、耳洗浄を継続した。同日に十全大補湯の内服も開始した。X+15日後まで耳洗浄を行ったが耳漏が継

続したため、両側鼓膜に留置したサーフロ外筒を抜去、代わりに高研 鼓膜ドレインDタイプを留置し（写真1）、改善が乏しいためX+18日にバンコマイシン（VCM）投与目的に入院となった。

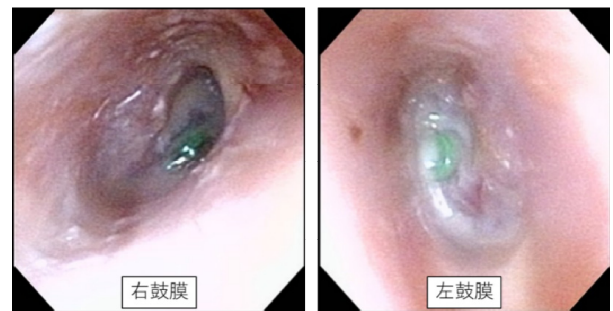


写真1

【検査所見】

前医での耳漏細菌培養からはMRSA, Haemophilus influenzaeが検出された。

当科初診時に行った耳漏細菌培養でもMRSAを多数認めた。

X+11日時点の耳漏細菌培養からはHaemophilus influenzae [ABPC] 耐性β産生, Staphylococcus capitisが検出され、MRSAは検出されなかった。

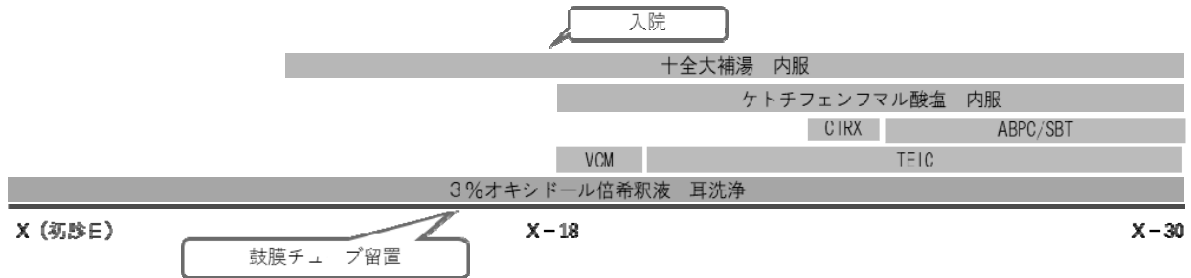


図 1

【入院後経過】(図 1)

X+18日からVCM (400mg/日) の点滴投与を開始した。同日に顔面，体幹，上司皮膚に赤色皮疹が出現した。投与速度を半減しケトチフェンフマル酸塩の内服を開始したが，レッドマン症候群が疑われたためVCMの投与は中止し，テイコプラニン (TEIC) へ変更となった。

TEIC投与と並行し3%オキシドール倍希釈液での両耳洗浄，十全大補湯内服とした。TEICの副作用予防のためケトチフェンフマル酸塩の内服も継続した。

X+21日後 耳漏の改善を認めないため，入院前の耳漏培養で検出されていた *Haemophilus influenzae* の混合感染の可能性を考慮し，セフトリアキソンナトリウム (CTRX) の投与を追加 (120mg/kg/day) した。翌日に体幹全面，右上肢の紅斑を認め，薬疹の可能性を否定できなかったためCTRXの投与は中止，アンピシリン・スルバクタム (ABPC/SBT) 投与へ変更した。

X+25日後には耳漏減少を認め，体幹などの皮疹も軽快した。

X+29日後までTEIC，ABPC/SBT投与は継続し，耳漏含め症状軽快したためX+30日後 (入院12日後) 退院となった。

退院後の外来では十全大補湯，カルボシステイン内服と耳洗浄を継続した。そのご近医での処置に切り替えたが，耳漏の増加を認めることはなかった。

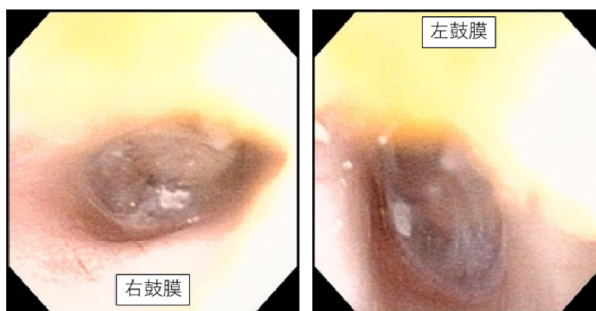


写真 2

翌年，外来フォロー中に右鼓膜ドレイン脱落を認め，同日左鼓膜ドレインも抜去した。その後の外来受診時に鼓膜ドレイン挿入部の鼓膜穿孔は両側とも閉鎖し (写真 2)，耳漏などの所見も認めなかったため当科は終診となった。

考 察

小児の中耳炎で難治性となる患者側の因子としては，先天性好中球減少症などの免疫不全，線毛機能不全症候群 (Kartagener症候群など) に代表される繊毛機能の低下，耳管周囲筋の脆弱性を来すダウン症候群や口唇口蓋裂，胃食道逆流症などの基礎疾患が挙げられている。またこれらにより滲出性中耳炎を発症・遷延した場合は，病的鼓膜や癒着性中耳炎など更に難治性となりうる局所の病態を来すとされる。

起炎菌としては，以前は *Streptococcus pneumoniae* や *Haemophilus influenzae* が原因となる重症な難治例が多かったが，それらは定期予防接種などにより減少し，近年は薬剤耐性菌によるものが増加したとされる³⁾。今回は免疫不全などの明らかな原因となりうる疾患は指摘されなかったが，薬剤耐性菌の一つであるMRSAが起炎菌であったため治療に難渋した。

一般的にMRSAを起炎菌とする中耳炎の治療は本症例のような局所処置が中心となる⁴⁾。局所処置については様々な方法が報告されているが，点耳薬として一般的に使用される抗生剤 (レボフロキサシンなど) はMRSAの感受性が低いため⁵⁾，オキシドール含む耳洗浄，ブロー液 (13%酢酸アルミニウム溶液) などが多く用いられ報告されている⁴⁾⁶⁾。以前はメチルロザニリン塩化物も使用されていたが，発癌性を指摘されたこともあり現在は使用を控えられている。3%オキシドール倍希釈液による耳洗浄はヒドロキシラジカルが発生による殺菌効果，発生する酸素による局所の酸素化，また肺炎球菌に対しては表面胸膜の性質変化も見

込め、副作用の報告も少ないため、菌を問わない局所処置としては有用とされている⁷⁾。これと比較し、ブロー液による局所処置は菌種を問わない有効性はあるものの、処置時の疼痛や内耳障害の可能性は否定しきれず、また院内での作成を要する製剤であることからやや使いにくい印象がある⁴⁾。

小児のMRSAによる中耳炎については、ガイドラインや標準的な治療は未確立であるが、やはり上記のような局所処置が中心となり、難治例では入院にて薬物血中濃度モニタリング (TDM) を要する抗生剤投与が必要となることもある。抗生剤はバンコマイシンが使用されることが多いが、使用できなければリネゾリド、テイコプラニンが選択されることが多い。テイコプラニンはバンコマイシンと比較し副作用が少ないとされ、今回はバンコマイシン使用時にレッドマン症候群を認めため使用された⁸⁾。

上記以外の治療としては十全大補湯、補中益気湯の投与を行うことがあり、本症例でも併用された⁹⁾。十全大補湯は免疫賦活作用を持つ代表的な薬剤であり、基礎研究ではマクロファージのIL-12産生増加、リンパ球のIL-2,3,5とインターフェロン γ の産生増加、NK細胞活性上昇を認め¹⁰⁾、臨床的には投与により中耳炎発症頻度の減少、抗生剤使用頻度の減少、鼓膜チューブ留置などの侵襲的な処置の回避につながったとの報告がある¹¹⁾。

結 語

免疫不全などの基礎疾患のない小児のMRSA中耳炎を経験した。

小児MRSA中耳炎では入院での抗MRSA薬投与を要することもあるが、局所処置が治療の中心となることが多い。本症例は抗MRSA薬投与に加え、鼓膜チューブ留置や連日の耳洗浄を実施したことが症状改善につながったと考えられた。

参考文献

- 1) 吉田尚弘 難治性中耳炎の診断と治療.日耳鼻.2020;123:423-429
- 2) 上出洋介 小児の難治性耳漏.小児耳.2012;33(3):209-214
- 3) 有本友季子 入院を必要とする急性中耳炎への対処.JOHNS.2021;Vol.37 No.3 271-275
- 4) 仲野敦子 中耳炎が治らないとき.小児耳.2018;39(3):229-232
- 5) S Danielle Macneil,et.al.Towerd the development

of evidence-based guidelines for the management of methicillin-resistant Staphylococcus aureus otitis :J Otolaryngol Head Neck Surg.2009;Aug;38(4):483-94

- 6) 菅原一真ら MRSA中耳炎.耳鼻咽喉.2024;86(8):08-612
- 7) 宇野芳史 小児急性中耳炎の難治性耳漏に対する3%過酸化水素水の2倍希釈液による耳洗浄の有効性について Otol Jpn .2006.16(5):576-581
- 8) 池田勝久 耳漏からMRSAが検出されたらどうするか MB ENT.2018.224:67-71
- 9) 松澤真吾ら 耳鼻咽喉科疾患に対する薬物療法.2018.MB ENT;218:89-93
- 10)日本耳科学会 他編.反復性中耳炎に対し漢方薬は有効か.小児急性中耳炎診療ガイドライン.東京都文京区湯島2-31-14:金原出版株式会社;2024:80-81
- 11)大原卓哉ら.小児反復性中耳炎における十全大補湯の治療効果.小児鼻.2024;45(1):27-32

看護研究

A病院救急外来におけるプロトコルの活用と効果の検証

岐阜市民病院 救急診療部
奥村 俊

はじめに

A病院は救急医療を担う二次救急指定病院であり、救急車搬入台数は5,936台（2022年度）となっている。全科の救急患者受け入れを24時間体制で行っており、救急外来からの業務は手術や検査、治療への搬出など多岐に渡る。その中でも急性冠症候群の患者においては、発症から重症化までの時間的猶予が短く、容態の急変リスクが高い。また脳梗塞患者に対しての治療は時間的制限が設けられており、救急外来において病院到着時から治療開始までの検査や処置など迅速な対応が求められる。

救急外来において、看護師個人の知識や経験により、処置や検査の優先順位の違いや、準備の時間に差が生じている。また不慣れな処置や突然の業務に直面することで時間を要し、検査の順序が前後することで遅延が起り、迅速な対応が行えていない。横山らは¹⁾「プロトコル導入により治療工程が整備され各行程の時間短縮と治療予後改善が得られた」と述べている。そこで急性冠症候群患者、脳梗塞患者に対してプロトコルを作成、活用することで、統一した処置、看護提供が行え、処置の実施忘れ防止や治療開始までの迅速な準備ができる考えた。

研究目的

過去2年間における来院から再灌流までの遅延の要因を明らかにする。救急初療において、プロトコルを活用することで統一した看護提供に繋がることが出来る。

研究方法

2021年4月から2023年3月までの、初療においてプロトコルを使用した急性冠症候群患者及び脳

梗塞患者152例を対象に、来院時間から治療を開始するまでの時間などのデータを収集する。収集したデータを基に、プロトコル紙面や診療録から治療に至るまでの検査の順序、処置のタイミングなど来院時からの一連の経過を振り返り、後ろ向きにデータ収集、分析を行う。対象は救急外来へ受診し治療に至った患者で、独歩での受診と救急車にて来院した両方を含む。時間内受診と時間外受診どちらも対象とする。また、本研究ではプロトコルによる看護師の対応について着目したため、診断保留後の待機時間を含めてから治療を行った事例は対象外とする。また、2024年2月に救急診療部看護師22名にプロトコルの効果についてのアンケート調査（多項選択法、自由回答）を実施。

倫理的配慮

研究の参加は自由意思であり、参加を拒否した場合も不利益を被ることは一切ないことを保証する。同意した後でも随時同意の撤回ができ、それによって不利益は生じない。調査で得られた情報は記号化し個人が特定されないようにする。調査内容は研究以外の目的で使用しない。

結果

2021年4月から2023年3月の脳梗塞患者及び急性冠症候群患者のプロトコル使用症例数は130例、うち急性冠症候群患者のプロトコル使用症例数は77例（時間内47例/時間外30例）、脳梗塞患者のプロトコル使用症例数は53例となった。

急性冠症候群患者において、来院から心臓カテーテル検査へ搬出するまでの平均時間は59.6分（時間内48.3分/時間外66.9分）、循環器内科医師の呼び出しから病院へ到着するまでの平均時間は18分（時間内10.3分/時間外22.5分）となった。来院から心臓カテーテル検査へ搬出するまでに60分を超える症例は38例（時間内8例/時間外30例）と約

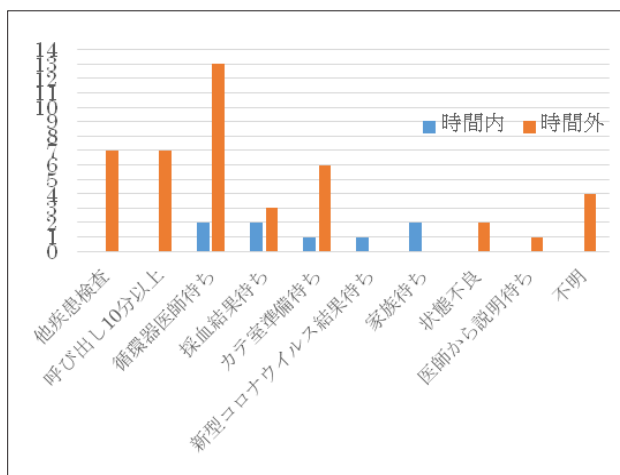


図1 急性冠症候群遅延の要因

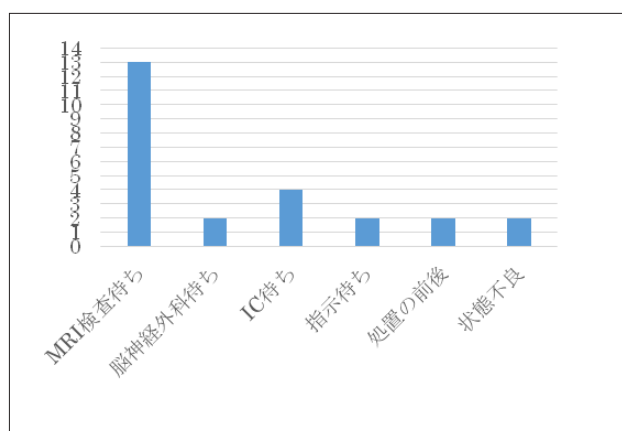


図2 血栓溶解療法遅延の要因

半数であり、遅延した要因を図1に示す。なお、これらは要因を複数重複している症例も存在する。

脳梗塞患者において、来院から血栓溶解療法開始/血栓回収までの平均時間は92.2分/89.9分（時間内88.0分/時間外97.9分、時間外97.9分/96.6分）となった。ただしホットラインの症例のみに対象を絞ると時間内85.0分/80.4分、時間外85.7分/85.3分と有意差は認められなかった。来院からCT/MRI搬出までの平均時間は17.3分/31.6分となり、画像検査搬出までの時間については時間内と時間外で明確な時間差は認められなかった。来院から血栓溶解療法/血栓回収までに90分を超える症例は22例となり、遅延した要因を図2に示す。また、検証を進める中で時間短縮への更なる対策がないか検討され、2023年4月より心電図の異常が認められた時点で循環器内科へのコンサルテーションが推奨されること、早期の緊急心臓カテーテル及び緊急脳血管造影検査開始と対応のため放射線看護師の夜勤（2交代制16:00～9:15）が開始となった。

アンケートでは、対象22名のうち回答16名、無回答6名（回収率72%）となった。全員がプロトコルを使用しており結果は以下の通りとなった。

プロトコルは使いやすかったか「はい16名」。プロトコルを使用することで観察項目や検査、処置が明確になったか「はい15名、どちらでもない1名」。プロトコルを使用することで、心電図の用意など来院前の検査の準備が行えたか「はい15名、どちらでもない1名」。プロトコルを使用することで、処置や検査忘れに気付けたか、もしくは防止となったか「はい16名」。プロトコルを使用することは業務上の負担となったか「いいえ16名」。プロトコルを使用することにより、処置や検査などの複数の業務が整理され精神的不安の軽減に繋がったか「はい15名、どちらでもない1名」。プロトコルを使用することで、業務がよりスムーズになったか「はい16名」。プロトコルを使用することで、治療までの時間短縮の意識が高まったか「はい15名、いいえ1名」。プロトコルを使用することで、行う検査や処置が意識付けされたか「はい16名」であった。

考察

急性冠症候群疑いの患者に対しては、心電図検査など迅速に評価が必要な検査をプロトコルに記載することによって、早急に行う検査の共通認識が持て、早期の対応に繋がっていると考える。時間内では看護師の業務による遅延は無く、来院から治療開始までの平均時間も60分を下回り、検査や治療の準備が迅速に行っていた結果と考える。時間外では待機スタッフの呼び出し、心臓カテーテル検査室の準備時間を考慮すると、時間内と比較し検査のために時間を要してしまう結果となる。検証を進めていく中で時間短縮への更なる意識が高まり変化させたことで、時間短縮の改善が図られているのではないかと考える。循環器内科へのコンサルテーションに10分以上を要している症例は7例であった。心電図に異常が見られた場合でも、心エコーやCT検査を行っており、コンサルテーションが戸惑われることにより時間を要していた。この課題についても検討を重ねたことで、心電図に異常がみられた時点で循環器内科へのコンサルテーションが推奨されるよう変化し、時間短縮に繋がったと考える。

脳梗塞疑いの患者に対しては、CT、MRI搬出までにモニタリングとバイタルサイン測定、末梢静脈路確保、MRI撮影のための更衣や金属除去などの準備時間を考慮すると、搬出時間は妥当と考える。搬出までの平均時間を超える症例の要因としては看護師の準備不足や対応の遅れが原因となったものは見られなかった。医師からの説明は大半が30分以上を要しており、来院から治療開始まで

の時間を平均時間以下へ短縮することは困難である。看護師の介入点としては、説明を速やかに行えるよう環境や状況を整えることが重要である。本人や家族が医師からの説明を受け入れやすいよう、事前の声かけや会話の中で患者の心情を読み取ることが重要であるが、プロトコルでは患者の精神面に触れておらず、精神的援助が今後の課題である。

また通常は診察前に看護師のトリアージを行っており、脳梗塞疑い患者は初療室に入室させ早期に採血などを行っているが、積極的に脳梗塞を疑わない患者に対しては画像検査の後に採血を行っている。採血予定が無い患者も含め、MRI検査を行う全症例に対して事前に採血を行うことは困難であり、脳梗塞患者において処置が前後することによる遅延は今後の課題となる。

アンケート結果から、プロトコルを活用することは観察の視点や処置が明確となり、統一した看護提供に繋がっていったと考える。また、平行して行われる複数の処置が時間軸で整理されたことで行動の予測が付き、精神的不安の軽減になったと考える。

結 論

プロトコルによって治療、看護の指標を可視化し標準化したことで、看護提供が統一された。プロトコルにより来院前から治療に対する共通認識を持つことができ、早期治療に対する意識向上に繋がった。今後更なる時間短縮や医療、看護の質向上を図るために、他職種と連携を高めていく必要がある。

また業務が明確にされていることにより行動予測が立てやすく、検査や処置の準備など事前に行えることにより精神的不安の軽減が図れた。しかし現在のプロトコルでは患者の精神面については触れておらず、今後急性期における精神的ケアを含め全人的に捉え看護していくためにプロトコルへ組みこんでいく必要がある。

引用文献

- 1) 横山昇平, 急性期血栓回収療法における再開通時間短縮への取り組み—地方大学病院におけるプロトコル導入による成果と課題—, *Neurosurgical Emergency*, 2021, 26(2), 146-152

特別寄稿

(研修医)

けいれん重積を契機に診断に至った小児もよもや病の一例

岐阜市民病院 小児科

○伊藤 睦海 篠田 次郎 日置 幸信 宮部亜里紗 齋藤 回
 中村 尚司 宮崎 太地 桑原 祐也 大島 有美 平手 友章
 大城 一航 安田 立 横山 能文 森 真理 山下 達也
 神田 香織 篠田 邦大

はじめに

もよもや病は内頸動脈終末部や近傍主幹動脈の進行性狭窄に続く脳底部の異常血管網（もよもや血管）が出現する疾患である。

もよもや病の治療は外科手術が基本となっており、内科的治療に関する知見は少ない。

当院小児科での研修中に、けいれん発作をきっかけに画像検査を行い本疾患の診断に至った幼児例を経験したため、その経過ともよもや病治療についての考察を報告する。

症例

4歳男児

【主訴】右上肢のけいれん

【現病歴】

X-4月頃、啼泣時に左上肢の脱力が出現したが30分程度で症状軽減したため経過観察していた。その後同様の症状が1ヶ月に1回程度の頻度で出現していた。

X-3月、約10分間の無熱性全身性けいれんの症状があり近医を受診したが経過観察となった。当院紹介数日前には右上下肢の脱力発作を認めていた。

X月Y日10:30頃、感冒症状で近医耳鼻科受診後に右上肢の脱力、呂律不良が出現し、かかりつけ医を受診した。11:30頃右上肢ミオクローヌスが出現し、当院紹介搬送となった。

【既往歴・併存症】

気管支喘息、停留精巣に対して1歳時に手術

【内服薬】

プラシルカスト、サルメテロールフルチカゾン吸入薬

【家族歴】

特記事項なし

【出生・発達】

特記事項なし

【入院時現症】

GCS：E1V1M1

体重：21.3 kg(2.2SD)、身長 106.0cm(0.6SD)

体温：37.2 °C、血圧：137/74 mmHg、心拍数：112/min、呼吸数：25/min、SpO₂：100 % (マスク 10L /min)

＜身体診察＞瞳孔：右3mm/左3mm、対光反射なし、眼球共同偏視なし、右上肢ミオクローヌス、右下肢脱力あり

【入院時検査所見】

＜血液検査＞けいれんの原因となりうる電解質異常などは認めず、その他の明らかな異常所見も認めなかった（表1）。

表1

生化学		血液一般		血ガス			
AST	33 IU/l	UA	4.8 mg/dl	WBC	10.50 ×10 ³ /μl	pH	7.383
ALT	44 IU/l	CK	64 IU/l	RBC	478 ×10 ⁴ /μl	pCO ₂	38.0 Torr
ALP	190 IU/l	Na	136 mEq/l	Hb	13.0 g/dl	HCO ₃	22.1 mEq/l
LD	235 IU/l	Cl	107 mEq/l	Ht	37.7 %	BE	-2.0 mEq/l
T-Bil	0.4 mg/dl	K	3.6 mEq/l	Plt	25.4 ×10 ⁴ /μl	AG	12.1 mEq/l
D-Bil	0.2 mg/dl	Ca	9.9 mg/dl			Lac	2.0 mmol/l
TP	6.7 g/dl	P	4.6 mg/dl	凝固検査			
Alb	4.5 g/dl	Mg	1.9 mg/dl	PT-INR	0.82		
BUN	8.4 IU/l	NH ₃	63 μg/dl	APTT	20.8 秒		
Cre	0.21 mg/dl	CRP	<0.01 mg/dl	FIB	151 mg/dl		
eGFR	111.8 ml/分/1.73m ²	BS	122 mg/dl	D-dimer	0.2 μg/ml		
		ケトン	43 μmol/l				

＜画像検査＞

頭部単純CT：左側頭葉と左前頭葉の脳実質に低吸収域を認める（図1 赤矢印）。

頭部MRI：拡散強調画像で左頭頂葉の皮質～皮質下白質に高信号の領域を認める。同部位に一致してADC低下を認める（図2）。FLAIR画像では右大

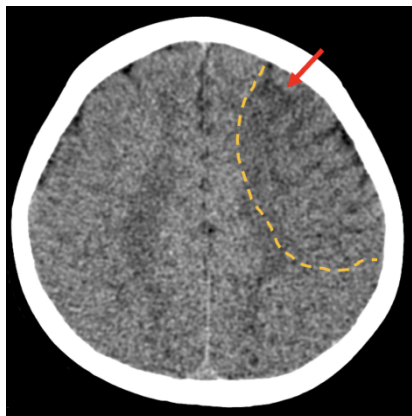


図1 初診時頭部単純CT

脳実質に陳旧性脳梗塞を示唆する高信号を認めた(図3 赤丸内). MRAで両側中大脳動脈・前大脳動脈起始部の狭窄と異常血管網の増生を認める(図4 狭窄部位: 赤矢印, 増生血管: 赤丸内).

【経過】

病院到着時にけいれん持続しており, 末梢静脈路確保前にミダゾラムを頬粘膜投与した. 末梢静脈路確保後もけいれん持続を認めたためミダゾラムを静脈内投与するも頓挫せず, 同量で再投与した. ミダゾラム投与後にホスフェニトインを投与した時点でけいれん頓挫を認めた. その後けいれんの再燃を認めた際にミダゾラムを2回投与しMRI室へ搬出した. MRI検査中に体動がありチアミラール静脈内投与を行った. MRI/MRAの所見から, 診断・治療ガイドライン上の診断基準を満たし, もやもや病(ウィリス大動脈輪閉塞症)と診断した.

けいれんのコントロールが得られ経過観察目的にICU入室となった.

入院後初日から2日間はICUで鎮静管理とした. 脳保護目的でエダラボン投与を開始した. また, けいれん予防としてホスフェニトイン, 抗血栓療

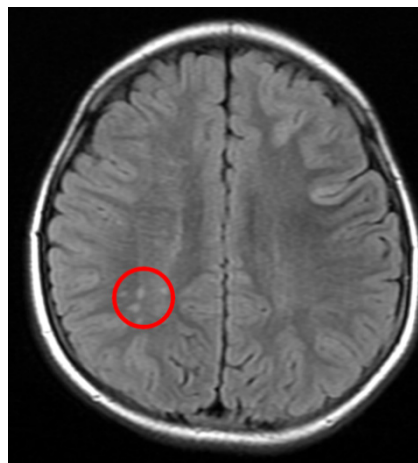


図3 初診時脳MRIのFLAIR画像

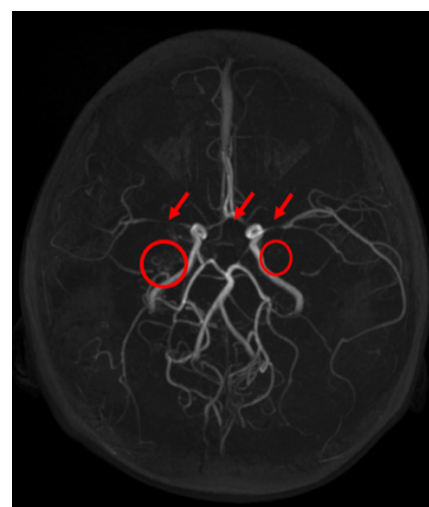


図4 初診時頭部MRA

法として体重換算で通常量のアルガトロバンとアスピリン内服を開始した. アスピリンは, 翌日から5 mg/kgで投与した. 入院2日から一般病棟に転棟し, アルガトロバンを0.2mg/kgに減量, クロピドグレル内服を開始した. アルガトロバンは入院7日まで継続し終了した. 入院3日に病棟でス

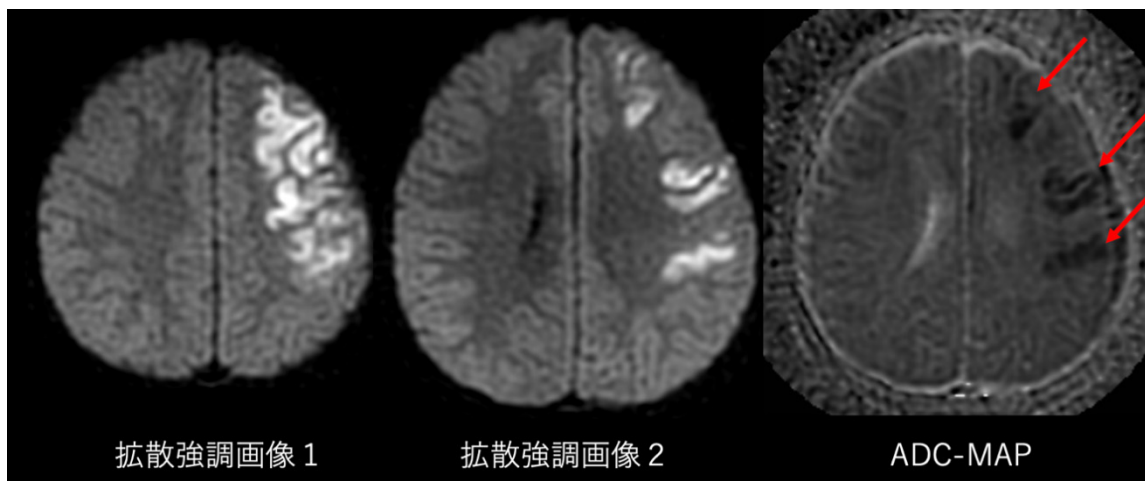


図2 初診時脳MRIの拡散強調画像とADC-MAP

トローを使って飲水時に右上肢脱力発作が出現した。脱力の症状は一時的でありその後消退した。入院4日からリハビリテーションが介入したが入院14日にリハビリ中に興奮し脱力の症状が出現した。内服のクロピドグレルから一時的にオザグレルに切り替えた。その後はアスピリン単剤内服を継続した。小児期のもやもや病に対する内科的治療の知見は少なく、これらの治療は成人のアテローム性脳梗塞と同様に脳卒中治療ガイドラインに準じて行われた。入院中にもやもや病に対する外科治療に向けて患児両親と検討を重ねていたが、両親から他院での治療の希望があり、入院26日目に専門外来を有する総合病院へ転院となった。(図5)

当院でのフォローは急性期の治療にとどまり、外科治療を目的に転院した。その後、転院先病院にて左側の複合的血管再建術が行われた。一時的に右上肢の脱力症状などを認めたため対側の手術は延期されたが、MRIで間接吻合の発達と血流改善を確認し対側である右側の複合的血管再建術が行われた。

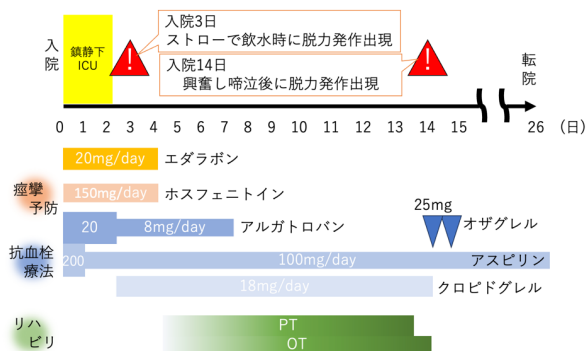


図5 入院中の経過

考 察

もやもや病は内頸動脈の終末部、前大脳動脈及び中大脳動脈近位部に狭窄、閉塞が生じ、代償的に脳底部に細動脈で形成された異常血管網を認める疾患である。脳の主幹動脈が閉塞するため脳虚血症状、脳梗塞を生じる。一方で脳出血を起こすこともあり複雑な病態を呈する¹⁾。

もやもや病は本邦を始めアジアに多発することが知られており、男女比は1:2で女性に多いとされている。日本における有病率は人口10万人あたり6.03で年間新規患者数(罹患率)は人口10万人あたり0.54人と報告されている。発症年齢は1歳未満から高齢者まで幅広いが、6才前後と40歳代の二峰性に発症のピークがある。また、患者の

10.0-12.1%に家族歴を認め家族性もやもや病の存在が報告されている²⁾。

本症例は4歳と発症時期の二峰性ピークのうち初めのピークに近い時点での発症であった。本症例については家族内にもやもや病患者や同様の症状を呈する者は見られなかった。

症状は主に脳虚血症状、頭蓋内出血症状に大別されるが小児例では特に脳虚血症状で発症することが多いとされる。小児例では特徴的なエピソードとして、激しい運動、啼泣、ハーモニカ演奏、熱いものを食べる時などの過換気後に大脳の虚血症状で始まるものが多く、脱力発作、感覚障害、意識障害、けいれん、頭痛などが反復発作的に出現しときに病側が左右交代する例もある²⁾。本症例では脱力やけいれんが見られ小児例で特徴的な脳虚血症状による発症であったといえる。また、啼泣後の脱力発作や病側の交代などもみられ、もやもや病の臨床症状としては非常に典型的な症例であった。

もやもや病の診断は画像診断によってなされる。診断基準を以下表2に示す。

表2

1. 脳血管撮影による診断
(1) 頭蓋内内頸動脈終末部を中心とした領域に狭窄または閉塞がみられる。
(2) その付近に異常血管網(もやもや血管)が動脈相においてみられる。
2. 磁気共鳴画像による診断
(1) MRAで頭蓋内内頸動脈終末部を中心とした領域に狭窄または閉塞がみられる
(2) MRAで大脳基底核部に異常血管網がみられる。
(3) 上記(1)と(2)の所見を両側性に認める。

注) 2. の磁気共鳴画像による診断の要件を満たさない場合には脳血管撮影は必須である²⁾。

本症例については磁気共鳴画像による診断基準からもやもや病の診断に至った。また、脳波での過換気賦活が診断に有用とされてきたが、近年では確定診断例では禁忌とされており、施行しなかった。

もやもや病の治療の基本方針として、小児では上記の過換気状態を避けるように指導する。また、成人例も含め脳の虚血にならないよう脱水に留意する。主な治療は外科的治療法と抗血小板薬など

による内科的治療がある。

外科治療の手技としては、浅側頭動脈-中大脳動脈吻合術に代表される直接血行再建術や間接血行再建術、その両者の複合術が用いられる。

内科的治療は、脳卒中急性期、慢性期の再発予防、無症候性もやもや病に対する治療に大別される。

成人の脳卒中急性期では、アテローム血栓性脳梗塞の治療に準じて脳保護薬エダラボン、抗血栓薬オザグレル、アルガトロバン、アスピリン、ヘパリンなどの使用が考慮されるが、明確なエビデンスはない。その他にも発熱に対する解熱薬、けいれんのコントロール、血糖の適正な管理、血中酸素飽和度の維持、重症症例への抗潰瘍薬の予防投与などは脳梗塞急性期治療一般に対するものとして有効と考えられる。

小児例に対する内科的治療に関する報告は少なく体重で用量調整したアスピリンの使用が最も一般的であるとされる²⁾。

慢性期の再発予防としてアスピリンの内服が推奨されている。アスピリンで虚血発作を抑制できない場合はクロピドグレルやシロスタゾールが考慮されるが長期間の抗血小板薬多剤併用は出血合併症を起こすリスクが高いと考えられ推奨されない²⁾。

無症候性もやもや病に対しては危険因子の管理や生活指導を行う²⁾。

本症例では成人のアテローム血栓性脳梗塞の治療に準じて抗血小板薬や脳保護薬を投与した。初期からアスピリンとアルガトロバンやクロピドグレルの併用を行ったが、入院期間中に2回の脳虚血発作を認め、抗血小板作用の強化を目的にクロピドグレル内服からオザグレル静注へと変更した。抗血小板薬を投与したことに起因すると考えられる明らかな有害事象は認めなかった。

結 語

もやもや病は稀な疾患ではあるが、本症例のように小児期の脱力やけいれんで発症することがあり臨床現場でけいれんに遭遇したときなどは鑑別が必要な疾患の一つである。もやもや病は家族性が報告されており、小児期の場合は保護者の理解を得ることが重要である。また、患児が成人していく中で疾患への理解を深める機会を設けることが家族性もやもや病への適切な介入のために重要である。小児もやもや病の急性期では、外科的治療につなげるまでの抗血小板薬を中心とした内科的治療が行われるが有効性の明確なエビデンスはなく今後の知見の蓄積が期待されている。

参考文献

- 1) 黒田 敏：今日の臨床サポート イントラネット版 もやもや病 2024
- 2) 富永 悌二，鈴木 則宏 他：もやもや病（ウイリス動脈輪閉塞症）診断・治療ガイドライン（改訂版）. 脳卒中の外科 46：1-24, 2018

ネフローゼ症候群寛解後に足趾壊死と循環不全を来し、 病理解剖で肥大型心筋症の診断に至った1例

1) 岐阜市民病院 腎臓内科 2) 同 病理診断科

○大塚 凜人¹⁾ 越路 崇玄¹⁾ 中島 佑果¹⁾ 河村 涼花¹⁾ 木村 行宏¹⁾
高橋 浩毅¹⁾ 小野木朱音²⁾ 渡部 直樹²⁾ 田中 卓二²⁾

症例：87歳女性

【主訴】意識状態低下, 低血圧, 低体温

【現病歴】X-1年8月下旬から下腿浮腫, 喘鳴が出現し, 経皮的酸素飽和度の低下や低アルブミン血症を認め紹介となった。腎生検はADL低下しており困難であったが, Selectivity Indexが高選択性であり, 高齢発症型微小変化群 (MC) を疑った。合併症リスクを承知されプレドニゾロンを導入, 寛解した。

X-1年10月PSL減量中に癒着性イレウスを生じ, 開腹癒着剥離術+小腸切除術施行された後, 退院となった。ネフローゼ症候群は寛解状態を維持したままPSLは5mg/dayでかかりつけ医に継続投与を依頼した。

X年4月 下肢褥瘡が出現, 徐々に拡大し足趾壊疽が進行した。

X年5月Y日 意識レベルが低下したため, 入所中の施設より救急搬送。当院到着時, 低体温・低血圧を認め, 留置された尿道カテーテル尿は混濁が著明であった。血液検査ではCRP高値, 脱水所見, 高度貧血を認め, 敗血症性ショック, 低体温症, 貧血, 急性腎前性腎不全の診断で入院加療とした。

【既往歴】慢性心不全, 慢性心房細動, 認知症, ベーチェット病 (詳細不明), 直腸穿孔(X-3年6月Hartmann手術/人工肛門), 下部大動脈限局性解離, 偽性アルドステロン症(X年4月当院で入院加療), COVID-19(X-1年1月当院で入院加療)

【生活歴】飲酒：なし 喫煙：なし

【アレルギー】ニルマトレビル/リトナビル

【内服薬】プレドニゾロン5mg1錠, 塩化カリウム600mg1錠, ボノプラザン20mg1錠, レンボレキサント5mg1錠, メマンチン10mg1錠, ラメルテオン8mg1錠/分1, 酪酸菌配合錠2錠, シロスタゾール50mg2錠/分2, メナテトレノン15mg3錠, 葉酸5mg3錠, プロスルチアミン25mg

3錠分3, ベラプロスト20mg6錠/分3, スルフェメトキサゾール・トリメトプリム錠1錠/週3

【来院時所見】心拍数：110/min(心房細動) 血圧：収縮期血圧60mmHg 体温：33.0℃

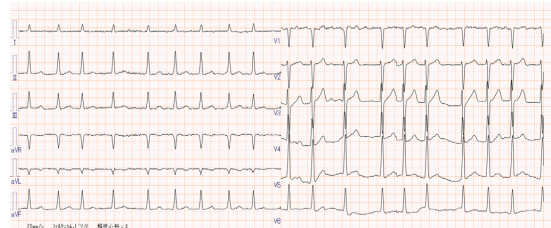


(図1 足趾の写真)

四肢冷感あり, 右母趾, 第2趾先端黒色壊死, 第5趾先端は白色壊死, 左母趾黒色壊死, 第3趾先端白色壊死, 正常部との境界は黄色壊死組織伴う潰瘍, びらん

【来院時心電図】

HR：92 AF rhythm 左室高電位あり



(図2 心電図)

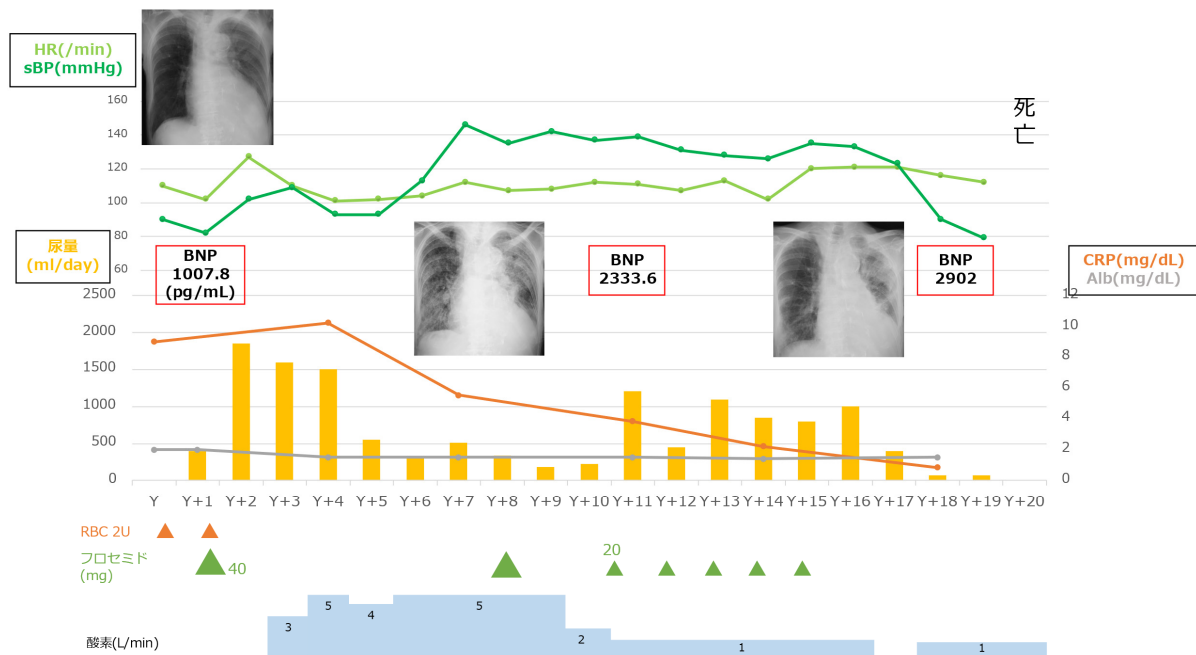
【血液・尿検査所見】

BUN/Cre比の開大あり。高CRP血症, 高度貧血を認める。

尿混濁あり, 尿路感染の合併も疑われる。

(表1 血液検査結果)

(生化)		(血電)		(尿定性)	
AST	58 U/L	Na	141 mmol/L	WBC	7000 /μL
ALT	34 U/L	K	5.1 mmol/L	neutro	96.0 %
ALP	76 U/L	Cl	111 mmol/L	lympho	1.0 %
γ-GTP	10 U/L	補正Ca	9.8 mg/dL	mono	3.0 %
LDH	433 U/L	P	5 mg/dL	RBC	17.4万 /μL
T-Bil	0.6 mg/dL	Mg	1.7 mg/dL	Hb	5.8 g/dL
TP	4.7 g/dL	TSH	4.43 μU/mL	Plt	7.5万 /μL
Alb	2.0 g/dL	Free T3	1.12 pg/mL		
UN	53.5 mg/dL	Free T4	0.85 pg/mL		
Cre	1.86 mg/dL	BNP	1007.8 pg/mL		
eGFR	20.2 mL/min/1.73m ²			PT-INR	1.46
UA	8.8 mg/dL			APTT	32.4 秒(対照27秒)
CK	523 U/L			FDP	1.5 μg/mL
総赤血球	61 万/μL			D ₉₅ -rr-	1 μg/mL
CRP	9.01 mg/dL				
				尿比重	>1.030
				尿蛋白反応	(3+)
				尿糖半定量	100 mg/dL
				尿潜血反応	(3+)
				尿ケトン体	(±)
				尿亜硝酸	(-)
				尿白血球	(2+)
				尿中赤血球	10-19 /HPF
				尿中白血球	50-99 /HPF
				細菌	(+)
				酵母	(2+)
				硝子円柱	<1 /LPF



(図3 入院後経過)

【入院後経過】

尿路感染症，敗血症性ショック，低体温症，貧血，急性腎前性腎不全の診断で入院加療とした。

入院時の胸部レントゲンでは心拡大・左胸水を認めましたが，明らかな浸潤影は認めなかった。

尿路感染症に対してタゾバクタム/ピペラシリンで治療開始し，輸液・輸血およびフロセミド静注を併用し，入院2日目頃から次第に利尿が得られるようになった。

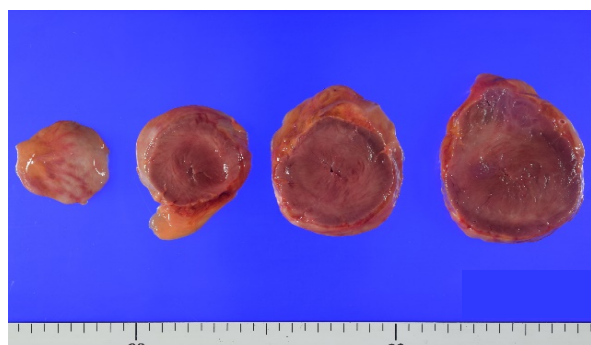
感染のコントロールは得られたが，入院6日目ごろから酸素需要が増大，尿量低下を認めた。胸部レントゲンでは左葉間胸水が出現した。BNPも上昇しており心不全の増悪を考え，利尿薬を適宜使用し，心不全は改善傾向となった。しかし，入院18日目ごろから血圧低下傾向となり，20日頃に徐々に脈拍も低下し，同日死亡となった。感染は改善傾向にある状態で，心不全としても肺野のうっ血像や胸水は改善傾向であった状態での悪化であったことから，病理解剖を行う方針とした。

【病理所見】

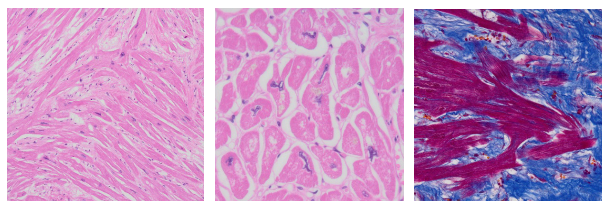
心室は不均一な求心性肥大を認め，左室中隔壁厚：26mm，後壁厚：18mmと非対称性肥大を認めた。内腔は高度に狭窄，ほぼないような状態であった。

心筋は錯綜状配列であり，心筋細胞は肥大を認めた。Masson trichrome染色で心筋細胞の周囲の線維化とplexiform fibrosisを認め，肥大型心筋症に矛盾しない所見であった。

<左室剖面>



<左室後壁> <心室中隔> <Masson trichrome>



(図4 病理写真)

考 察

臨床的に肥大型心筋症は心エコー検査もしくは心臓MRIで15mm以上の最大左室壁厚で定義される。肥大型心筋症は表現型の分類として，閉塞性肥大型心筋症(HOCM)，非閉塞性肥大型心筋症(non-obstructive HCM)，心室中部閉塞性心筋症(MVO)，心尖部肥大型心筋症(apical HCM)，拡張相肥大型心筋症(dilated phase of HCM)に分けられる。肥大型心筋症における病理組織学的診断で重要な所見は心筋錯綜配列と心筋細胞肥大，核

型不整である。典型例では心筋細胞の並行走行は消失し、錯綜配列が多くなり個々の心筋細胞の高度な肥大、心筋の核型は不整または巨大化し核クロマチンの増量が出現する。(bizarre myocardial hypertrophy with disorganization;BHMD)¹⁾。

肥大型心筋症における左室流出路圧較差は動的で同一症例でも大きく変動し、安静時に圧較差がなくても左室収縮能、前負荷、後負荷の変動で圧較差を生じる例も多数存在する²⁾³⁾。

前負荷の減少は圧較差を増悪させ、流出路閉塞から左室駆出の減少および心拍出量の減少を引き起こす可能性がある⁴⁾。

本症例で推定された病態として、肥大型心筋症による1回拍出量の低下、心房細動によるAtrial kickの消失に、利尿薬の使用や低アルブミン血症による前負荷の減少が合併し、循環不全にいたったことが死因と考えた。足趾壊疽に関しては動脈硬化を背景とし、心不全や敗血症による末梢循環障害によって急速に進行したものと考えた。

また、本症例ではネフローゼ症候群に対してPSL5-10mg程度の使用を継続していた。ステロイドは心筋肥厚を来し二次性心筋症の原因となることが知られており¹⁾⁵⁾、本症例での心筋肥大を増悪させていた可能性がある。

肥大型心筋症の約半数は常染色体顕性遺伝の家族内発症であり¹⁾、本症例でも改めて家族歴の聴取を行うと、娘のうち1名に肥大型心筋症が疑われた。本症例では遺伝子診断を実施してないが、今後、娘や孫への精密検査を勧めた。

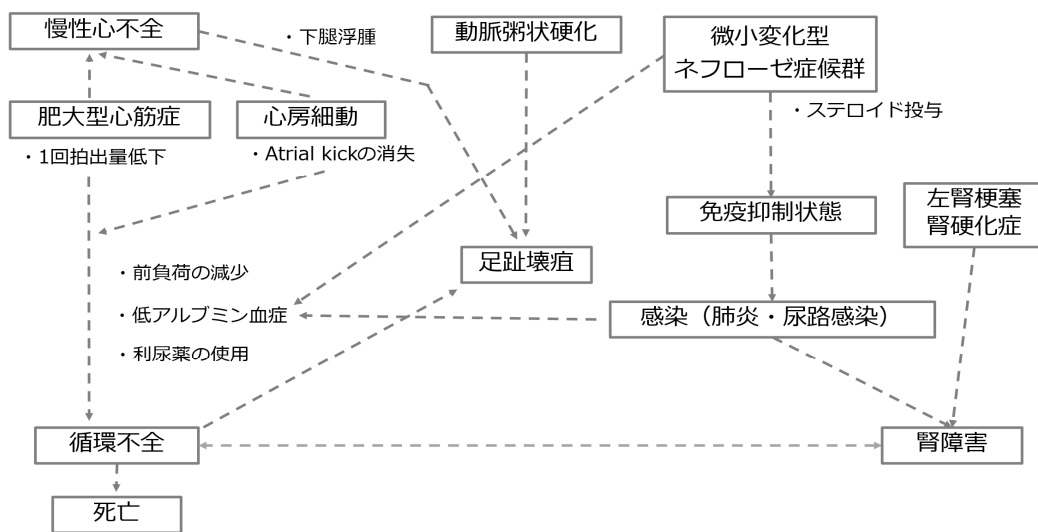
結 語

剖検で肥大型心筋症の診断と主死因となったことが判明した一例を経験した。

肥大型心筋症は前負荷の減少により循環不全を来すことがあるため、注意が必要である。

参考文献

- 1) 心筋症診療ガイドライン(2018年改訂版)
- 2) Sachtleben TR ,et al. Med Sci Sports Exerc 1993;25: 1240-1245
- 3) Wynne J et al. textbook of cardiovascular medicine, WB saunders, Philadelphia, 1992, p1985
- 4) 田中弘允ら. 日内会誌82 : 183-187, 1993
- 5) Sachtleben TR ,et al. Med Sci Sports Exerc 1993;25: 1240-1245



(図2：推定された病態)

術中に開腹移行を要した急性胆嚢炎の1例

岐阜市民病院 外科
窪田 悠真 丹羽真佐夫

緒言

腹腔鏡下胆嚢摘出術は従来の開腹下胆嚢摘出術と比較して侵襲が少ないことから現在胆嚢摘出術の標準術式となった。しかし、腹腔鏡下に対処できない場合や重篤な偶発症が生じた場合には、躊躇せずに開腹手術へ移行することが大切である。今回、術中に開腹手術へ移行を要した症例を経験したので報告する。

症例

【症例】78歳女性

【主訴】発熱、心窩部痛

【現病歴】2日前より、38℃の発熱、心窩部痛が出現した。症状は改善しなかったため、近医を受診した。血液検査で、白血球 $12700 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、CRP3.6mg/dLと炎症反応上昇を認め、腹部超音波検査を施行され急性胆嚢炎の診断となった。同日セフトリアキソン1gを点滴し、レボフロキサシン錠500mgを内服開始した。翌日も症状は継続しており、体動困難となり救急要請となった。

【既往歴】膀胱癌、右下部尿管癌、I度房室ブロック、上室性期外収縮、心室性期外収縮、僧帽弁閉鎖不全症、甲状腺右葉腫瘍

【手術歴】右腎臓摘出後

【内服薬】カンデサルタンシレキセチル12mg錠、ビフィズス菌錠12mg、レバミピド100mg錠、レボフロキサシン水和物錠500mg、アセトアミノフェン200mg錠

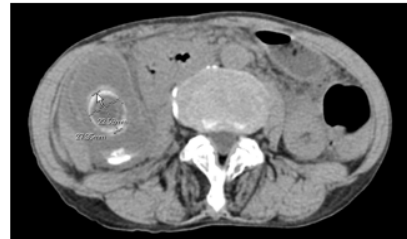
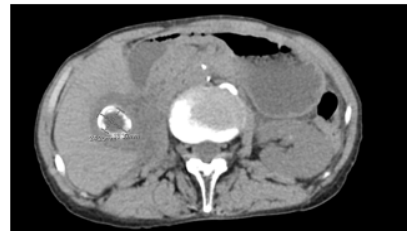
【入院時現症】GCS：E4V5M6、血圧：108/66 mmHg、心拍数：96/min、体温：38.3℃、SpO₂：93% (room air)

【身体所見】心音:no murmur、呼吸音：清、腹部診察：平坦、軟、蠕動音:亢進減弱なし、右下腹部を中心に自発痛(+) \cdot 圧痛(+), Murphy徴候(-), McBurney点圧痛(+), tapping pain(-), 反跳痛(-)

【血液検査】

(生化学)		(検血一般)		(凝固検査)	
AST	36 U/L	白血球	$15.43 \times 10^3 / \mu\text{l}$	PT-INR	1.09
ALT	31 U/L	赤血球	$361 \times 10^4 / \mu\text{l}$	APTT	29.9秒
ALP	133 U/L	Hb	11.4 g/dl	フィブリノゲン	682mg/dl
γ -GT	24 U/L	Ht	34.0 %	FDP	5.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$
LD	265 U/L	MCV	94.2 fl		
CRP	16.26 mg/dl	MCH	31.6 pg		
BUN	49.9 mg/dL	血小板	$11.1 \times 10^4 / \mu\text{l}$		
Cre	2.13 mg/dl				

【上腹部～骨盤部単純CT】



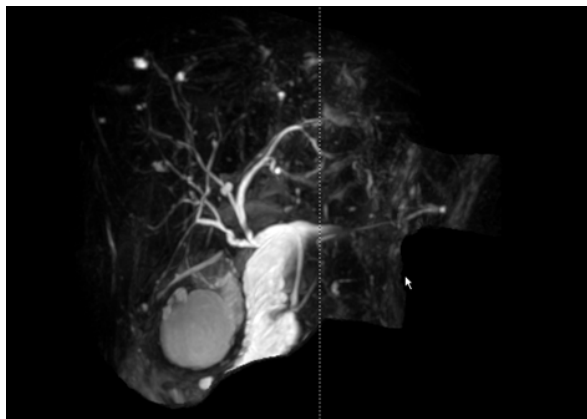
胆嚢に粗大な結石が多発しており、胆嚢腫大、胆嚢壁肥厚、周囲の脂肪織濃度上昇を認めた。肝門部の肝内胆管周囲にperiportal collarを認め、炎症波及を疑われた。

【初期治療方針】

身体所見、血液検査、上腹部～骨盤部単純CTより急性胆嚢炎と診断した。血液培養提出後、タゾバクタム・ピペラシリン水和物点滴治療を開始した。翌日、腹腔鏡下胆嚢摘出術施行の方針となった。

【入院後経過】

第2病日、術直前に施行したMRCPでは、胆嚢周囲や肝内門脈周囲の高信号が高度で、胆嚢周囲やグリソン鞘への炎症波及の所見であると考えられた。また、胆嚢管の同定は困難であった。



同日、腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した。炎症が高度で剥離困難であり止血にも難渋し、腹腔鏡手術の続行は困難と判断し開腹移行した。胆管損傷が疑われたため胆嚢を摘出した後術中胆道造影を行い、明らかな造影剤の漏出を認めず、手術終了した。第3病日、胆汁瘻を認め、第4病日、ENBDチューブを留置した。精査の結果、胆汁瘻の原因として、術中に後区域枝を切離していたことが判明し、第6病日、後区域胆管-空腸吻合術を施行した。術後に検討すると、MRCPでは総肝管が弯曲しており、また、後区域枝が胆嚢近傍を走行している所見が認められたことから、術中胆道損傷のリスクが高かったと考えられる。その後の経過は良好であり、第27病日退院となった。

確な診断と速やかな診療方針の決定、治療の遂行が必要とされている。急性胆嚢炎・胆嚢炎診療ガイドライン2018より、本症例ではCre 2.13 mg/dlと腎機能障害を認めていたことから、重症度は重症(Grade III)と判断された。また、治療フローチャート¹⁾からは、早期の腹腔鏡下胆嚢摘出術が推奨された¹⁾。徳山らの報告²⁾によると、術中に開腹移行を要した9例の内訳は、胆嚢頸部の剥離困難7例、術中出血1例、総胆管損傷1例であり、本症例でも、剥離・止血困難を理由に開腹移行している。今回の剥離困難は高度の炎症によるものと考えており、採血における白血球数や炎症反応の上昇、CT検査における胆嚢壁肥厚やperiportal collarといった所見からは炎症の程度をある程度予測することは可能であったかもしれない。こうした場合、当初から開腹手術を予定することで重篤な合併症発生の可能性を軽減することができる可能性があると考えられる。急性胆嚢炎・胆嚢炎診療ガイドライン2018では、腹腔鏡下胆嚢摘出術困難例に対する解決策が提示されており、本症例でも、開腹移行、Fundus first technique、術前MRCP、術中胆道造影が施行された。

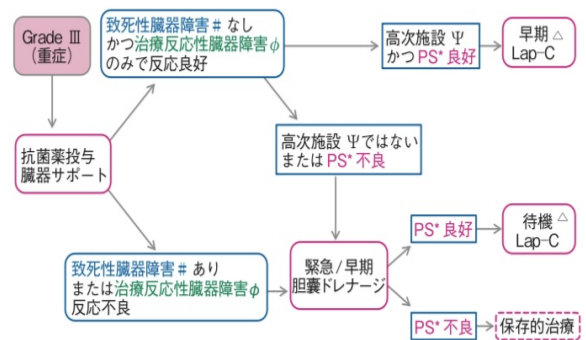


図10 急性胆嚢炎(重症)治療フローチャート

致死性臓器障害: 中枢神経障害、呼吸機能障害または黄疸 (T-Bil 2mg/dL以上)
 φ 治療反応性臓器障害: 循環障害または腎機能障害 (治療により早期に回復する可能性あり)
 ♪ 高次施設: 集中治療を含めた全身管理可能 かつ急性胆嚢炎手術に熟練した内視鏡外科医の勤務する施設
 * PS: Physical status (併存疾患および全身状態)
 PS良好: CCI 3点以下 かつ ASA-PS 2以下
 PS不良: CCI 4点以上 または ASA-PS 3以上 (高リスク)
 △ 手術困難例では開腹移行を含めた危機回避手技を検討する

図11 急性胆嚢炎(重症)治療フローチャートの用語・記号の説明

考 察

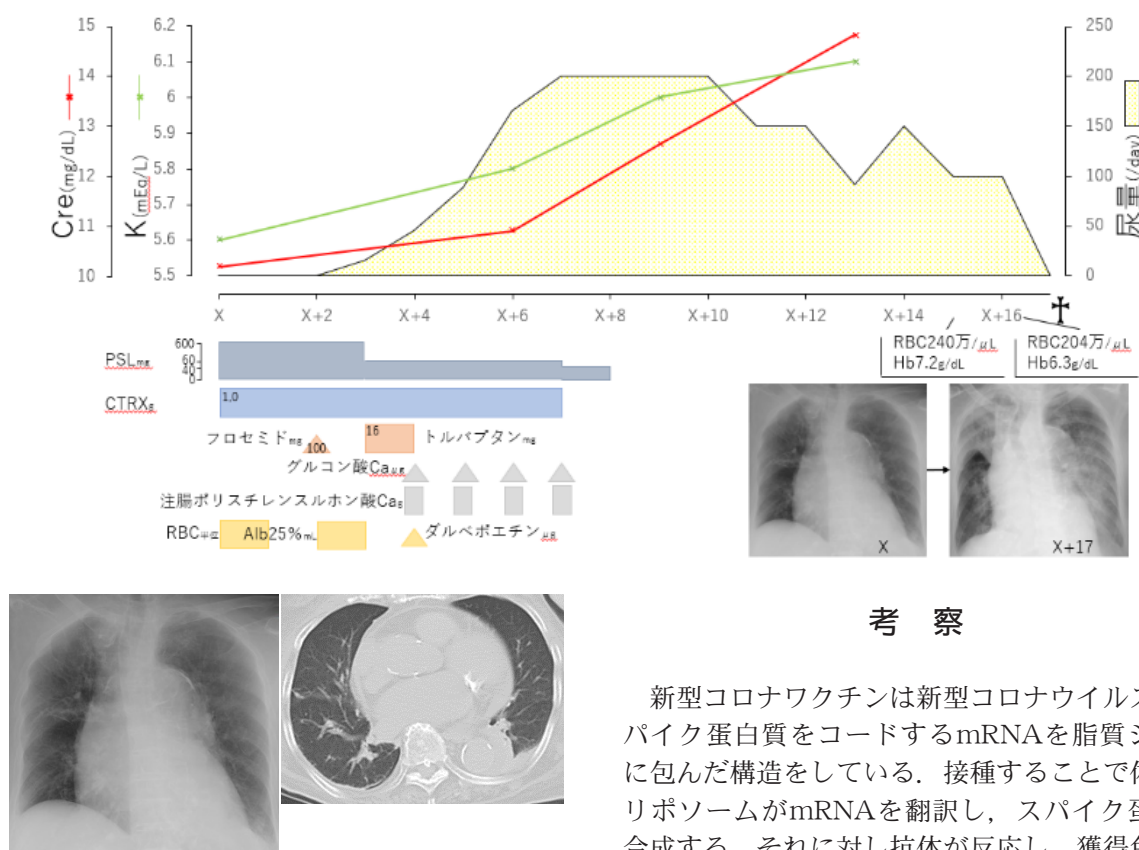
急性胆嚢炎は、腹痛患者の中で3~10%程度の頻度とされており、高齢者人口増加に伴い、様々な疾患を合併した高リスクな症例は増えている。そのため、重篤な状況に陥る可能性を考慮し、的

結 語

今回、術中に開腹移行した重症急性胆嚢炎の1例を経験した。今後、術中合併率の発生率を減少させる周術期画像検査のさらなる検討が待たれる。

参考文献

- 1) 急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン改定出版委員会.-TG18新基準掲載-急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン2018.医学図書出版.2018
- 2) 徳山泰治ら. 腹腔鏡下胆嚢摘出術の開腹移行症例の検討. 日外科系連会誌. 2009,34 (4), p562-565.



考 察

新型コロナワクチンは新型コロナウイルスのスパイク蛋白質をコードするmRNAを脂質シェルに包んだ構造をしている。接種することで体内でリポソームがmRNAを翻訳し、スパイク蛋白質を合成する。それに対し抗体が反応し、獲得免疫を得る仕組みである。そのためmRNAワクチン接種後に自己免疫性疾患を発症した報告は少なくない。

Goodpasture症候群についても例外ではなく、新型コロナワクチン複数回接種後（1-14日）に発症したという報告も数例あり、そういった例では急性腎不全が先行する症例が散見され、超高齢発症であり、かつ一般的な経過と一致しない本症例についても新型コロナワクチン接種の関連性は否定できない。

本邦では2021年2月に初めてファイザー社製の新型コロナウイルスに対するmRNAワクチンが承認された。ワクチン有害事象としての自己免疫性疾患は発症年齢など非典型的な経過をたどると考えられる。臨床像が非典型的である場合はワクチン関連自己免疫性疾患である可能性を念頭に置くべきと考える。

結 語

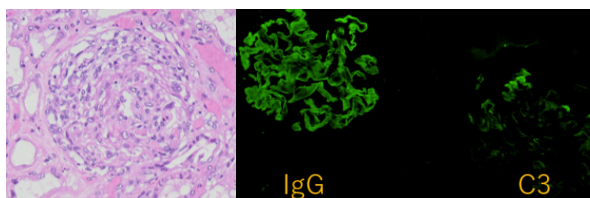
本症例では急性腎不全が先行し、その後に肺出血を呈した非典型的なGoodpasture症候群を経験した。

新型コロナワクチンに関連したGoodpasture症候群の報告は少ないが、自己免疫性疾患は複数報告されており、今後の症例蓄積に期待する。

腎炎が最も疑わしいが家族と相談の上、透析など積極的な治療は行わないと決定した。X+6日尿毒症悪化のため意識レベル低下、X+7日末梢ルート使用不可、X+9日BUN209.3mg/dL、K6.0mmol/Lとデータも悪化傾向で代謝性アシドーシスでKussmaul呼吸を認めた。X+14日体温低下、呼吸数減少、X+16日酸素化低下、胸部レントゲンで両側の肺野透過性低下を認め、X+17日死亡確認となった。

病理所見：

心臓には血管周囲性繊維化や置換性繊維化、心筋繊維の萎縮を認めるが、梗塞巣は認めず、心外膜には軽度リンパ球浸潤を認め、線維素性心外膜炎・胸膜炎の所見は認めない。観察糸球体のうち7割程度に半月体形成を認め半月体形成性糸球体腎炎の所見を認める。肺両側上葉を中心に肺出血を認める（左上葉）右上葉・中葉。癌の再発や転移所見は認めない。



参考文献

- 1). エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群R
PGN診療ガイドライン2020
- 2). 肺胞出血よりも腎不全症状が先行したGood
pasture症候群の2例西岡ら, 2001
- 3). COVID-19 Vaccine as a Potential
Triggering Factor for Anti-Glomerular
Basement Membrane (GBM) Disease :
A Case Report and Literature Review
Mohanad ahmed et al., 2022.9

肝内PVシャントで高NH3血症となり肝性脳症をきたした1例

1) 岐阜市民病院 研修センター 2) 同 救急診療部
 宗宮 大起¹⁾ 安田 立²⁾ 玉川 紀之²⁾

はじめに

肝性脳症は、アンモニアなどの腸管由来の毒性物質が肝で代謝されずに全身の体循環に入ることによって生じる可逆的脳症である。肝性脳症の主因は末期肝硬変を主体とした肝実質機能の広範囲な障害であるが、代謝障害、さらには肝硬変を伴わない門脈-体循環シャント（以下、PVシャントとする）などもあげられる¹⁾。今回、繰り返す意識障害で救急搬送され、肝内PVシャントにより高NH3血症を引き起こし、肝性脳症に至った症例を経験したため報告する。

症 例

【症例】81歳、男性

【主訴】意識障害

【現病歴】

X-1日夕方ころから会話の受け答えが悪くなり、同居の妻が違和感を覚えたが、様子を見ていた。X日朝起床後、さらに受け答え悪くなり、両上肢の振戦も出現したため、当院救急搬送された。

以前にも意識レベルが一時的に低下し、その後

改善するという経過を数年前から複数回繰り返していた。

【併存疾患・既往歴】

高血圧、高尿酸血症、前立腺肥大症

【内服薬】

ロスバスタチン2.5mg*1T、アロプリノール100mg*1T、ナフトピジル25mg*2T、テルミサルタン40mg*1T、ロキソプロフェンNa60mg*2T、レバミピド100mg*2T、タリージェ2.5mg*1T、エルデカルシトール0.75 μ g*1Cp、モーラステープL40mg 10cm \times 14cm、ベタメタゾン吉草酸エステルクリーム0.12%、ケラチナミンコーワクリーム20%

【生活歴】

飲酒・喫煙歴なし

【アレルギー歴】

なし

【来院時現症】

GCS：E4V3M5

BP：125/77mmHg, HR：81/min 整, BT：36.4 $^{\circ}$ C, SpO₂：100% (RA), RR：14/min
 眼球結膜：黄染 (-), 眼瞼結膜：貧血 (-), 心音・呼吸音異常なし, 腹部平坦, 軟, 下腿浮腫なし
 瞳孔：左右差なし, 左右3mm大

表 1

<生化>		<凝固>	
AST	23 U/L	CRP	0.04 mg/dL
ALT	15 U/L	FBS	103 mg/dL
ALP	156 U/L	Na	147 mmol/L
γ -GT	18 U/L	K	4.4 mmol/L
LD	255 U/L	Cl	120 mmol/L
T-Bi1	0.9 mg/dL	補正Ca	10.4 mg/dL
D-Bi1	0.3 mg/dL	NH3	204 μ g/dL
TP	6.6 g/dL	<血算>	
Alb	3.1 g/dL	WBC	7.95 $\times 10^3/\mu$ L
BUN	33.3 mg/dL	neut.	47.0 %
Cre	1.37 mg/dL	lymph.	41.5 %
eGFRcre	38.9 mL/min/1.73m ²	RBC	354 $\times 10^4/\mu$ L
UA	6.8 mg/dL	Hb	11.6 g/dL
CK	96 U/L	MCV	92.7 fL
		PT時間	10.9 秒
		PT活性値	107 %
		PT-TNR	0.97
		(PT対照)	11.8 秒)
		APTT	25.0 秒
		(APTT対照)	27.0 秒)
		フィブリノゲン	258 mg/dL
		D ₂ イマー	5.2 μ g/mL
		<免疫血清>	
		TSH	0.63 μ IU/mL
		FreeT3	2.54 pg/mL
		FreeT4	1.20 ng/dL

眼球運動：full, 眼振 (-)
 対光反射：rapid
 四肢に明らかな感覚運動障害なし, 項部硬直なし
 両上肢姿勢時振戦あり

【来院時検査所見】

来院時血液検査では肝酵素の上昇はなかったが, 高NH₃血症を認めた. また, Dダイマー上昇, 腎機能低下も認めた. (表1)

【画像所見】

上腹部～骨盤部造影CTで肝右葉に動脈相から管状の濃染域を認め, 肝内PVシャントを認めた. (図1)

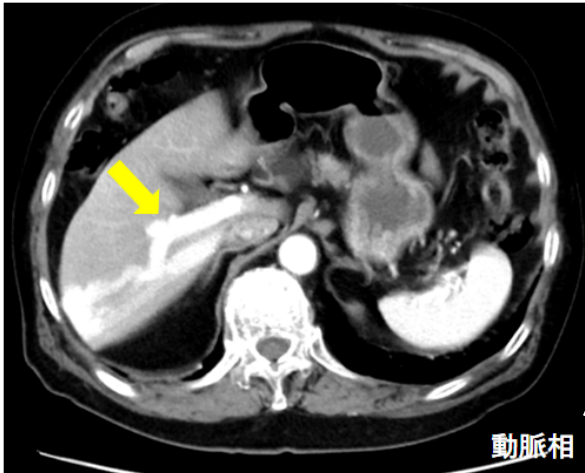


図1

【経過】

搬送時, 循環, 呼吸状態安定しており, 明らかな四肢麻痺もなかったが, 見当識障害あり意思疎通が困難な状態であった. 単純全身CTでは意識障害の原因となりうる所見はなかったが, 血液検査で肝障害を伴わない高NH₃血症の所見あり意識レベル低下の原因と考えられた. 高NH₃血症の原因精査のため造影CT施行したところ肝内PVシャントを疑う所見を認めたため加療目的に消化器内科入院となった.

【入院後経過】

昏睡度Ⅲ度の肝性脳症と診断し, 高NH₃血症に対して, 内服困難であったため, 分岐鎖アミノ酸製剤点滴, ラクツロース浣腸で加療開始した. 第2病日には血中NH₃は204 μ L/dLから69 μ L/dLへと改善がみられたが, 意識レベルの改善がみられなかったため, 当院神経内科コンサルトとなった. 脳波では三相波あり, 肝性脳症として矛盾しない所見であった. (図2) 第3病日から意識レベル改善し, 内服も可能となったため低蛋白食にし, 分岐鎖アミノ酸製剤, ラクツロースの内服に変更した. その後は高NH₃血症の再燃なく経過し, リファマイシン追加した上で第11

病日に退院となった.



図2

考 察

肝性脳症の病型分類として急性型と慢性型, 特殊型に分けられる. 急性型は急性肝不全などにおける広範囲な肝細胞脱落によるものであり, 慢性型は, PVシャントによるものと肝硬変などの肝疾患による肝不全に伴うものがある. 特殊型としては, 先天性尿素サイクル異常症などによるものがある²⁾.

PVシャントが発生する機序としては, 主に①先天説, ②癒着説, ③門脈圧亢進症先行説の3つの説が唱えられている. ①先天説は胎生期に門脈系静脈と体循環系静脈との間に静脈叢による連絡があり, 成人になり顕著化するというもので, ②癒着説は以前の腹部手術による癒着癒着からシャントが形成されるもの, ③門脈圧亢進症先行説は過去に何らかの門脈圧亢進症を呈したものが, シャントによって代償されたものとされる¹⁾.

本症例は, 血液検査や腹部CTで肝障害を疑う所見なく, 肝疾患や先天性代謝異常の既往もなかったため, 肝性脳症の中でも慢性型のPVシャントによるものであると考えられる. また, 過去の腹部手術歴もなく, 明らかな肝硬変の所見もないため, 先天説が最も疑わしかった.

1996～2022年に発表された非肝硬変性肝性脳症12報告15例に自験例を加え表2に示す¹⁾.

初発症状は意識障害が多いことが分かることに加え, 多くは60-70歳台という高齢発症であることが分かる. 表2の報告例では腹部手術歴が症例もあるが, それ以外の先天性が疑われる症例であっても肝性脳症を発症する年齢は高齢となっている. この理由については加齢による脳自体の老化によるアンモニアに対する感受性の亢進, 加齢による肝機能の低下, サルコペニアによる骨格筋量低下に起因するアンモニアの代謝量の減少などが考え

表 2

●本邦における門脈-大循環シャントを有する非肝硬変肝性脳症の報告例 (1996-2022年)

報告者	年度	年齢	性別	初発症状	腹部手術歴	シャント	治療	転帰
大西ら	1996	36	女性	意識障害	なし	肝外シャント	手術	軽快
吉光	1997	43	女性	意識障害	あり	肝外シャント	塞栓術	軽快
下村ら	1998	68	男性	意識障害	あり	肝外シャント	手術	軽快
橋本ら	2001	62	女性	意識障害	なし	肝外シャント	B-RTO	軽快
石渡ら	2002	75	女性	意識障害	なし	肝外シャント	B-RTO	軽快
	2002	68	女性	意識障害	なし	肝外シャント	未治療	軽快
中村ら	2002	73	女性	意識障害	あり	肝外シャント	手術	軽快
	2002	74	男性	意識障害	なし	肝外シャント	B-RTO	軽快
池田ら	2009	73	女性	意識障害	あり	肝外シャント	B-RTO	軽快
森本ら	2009	71	男性	意識障害	あり	肝外シャント	手術	軽快
	2009	79	男性	意識障害	あり	肝外シャント	手術	軽快
山口ら	2010	74	女性	意識障害	なし	肝外シャント	B-RTO	軽快
大柴ら	2014	67	女性	幻視	なし	肝外シャント	手術	不変
前川ら	2017	58	女性	意識障害	なし	肝内シャント	塞栓術	軽快
佐藤ら	2022	68	男性	意識障害	なし	肝外シャント	B-RTO	軽快
自験例	2024	81	男性	意識障害	なし	肝内シャント	未	軽快

られている^{1) 2)}。本症例もこのような要因が重なり、高齢での発症につながったと考えられた。また、非肝硬変性肝性脳症は肝外シャント、肝内シャントに分類されるが、表2では肝内シャントの割合は少なく、Kimuraら³⁾、Itaiら⁴⁾の別の検討においても肝内シャントの頻度は0.3-0.7%と報告されており、数少ない非肝硬変性肝性脳症の中でも肝内シャントは非常に稀である。

本症例は、今回同様の意識障害を繰り返しては改善するという経過を繰り返しており、複数回見逃されていた。PVシャントによる肝性脳症は肝障害が前面に出てこず、血中NH3を測定しないと想起困難であるため、意識障害の鑑別を考える際には本症例のように高齢初発の肝障害を伴わない肝性脳症を発症することがあることも念頭に置かなければならないと感じた。

結 語

肝内PVシャントにより高NH3血症を引き起こし、肝性脳症に至った症例を経験した。

参考文献

- 1) 佐藤孝幸, 他: 高アンモニア血症から発見された上腸間膜静脈-腎静脈短絡に対し, B-RTOが著効した非肝硬変肝性脳症の1例. 日本腹部救急医学会雑誌 2022;42:681-685
- 2) 齋藤夏子, 他: 肝内門脈肝静脈シャントによる猪瀬型肝性脳症に対して経皮経肝塞栓術が奏効した1例. 肝臓 2020, 61:582-587

- 3) Kimura K, et al. Relative frequencies of portosystemic pathways and renal shunt formation through the "Posterior" gastric vein: portographic study in 460 patients. Hepatology 1990;12:725-728
- 4) Itai Y, et al. Intrahepatic portosystemic venous shunts: Spectrum of CT findings in external and internal subtypes. J Comput Assist Tomogr 2001;25:348-354

川崎病を契機に発見された先天性冠動脈起始異常の一例

1) 岐阜市民病院 小児科 2) 同 研修センター
 田下 晃平²⁾ 小林 桜子¹⁾ 福富 久¹⁾ 篠田 次郎¹⁾ 日置 幸信¹⁾
 宮部亜里紗¹⁾ 齋藤 回¹⁾ 中村 尚司¹⁾ 桑原 祐也¹⁾ 宮崎 太地¹⁾
 大島 有美¹⁾ 平手 友章¹⁾ 大城 一航¹⁾ 安田 立¹⁾ 横山 能文¹⁾
 森 真理¹⁾ 山下 達也¹⁾ 神田 香織¹⁾ 篠田 邦大¹⁾

はじめに

先天性冠動脈異常の頻度は0.4~1.3%であり、本疾患群には青年期における突然死の原因となる疾患が含まれている¹⁾。そのため早期診断が極めて重要であり、中には川崎病罹患時の心臓超音波検査により偶然発見される例もある。今回川崎病を契機に先天性冠動脈異常が発見された症例を経験したため報告する。

症 例

【患者】 1歳9か月女児

【主訴】 発疹、発熱

【現病歴】 X-5日、発疹が出現し、X-3日夜間より発熱、発疹の広がりを認めた。

X-2日近医受診し、溶連菌抗原検査陰性であった。X日朝再度近医受診し、アデノウイルス抗原陰性で、川崎病疑いで当院紹介され入院となった。

【併存症】 特記事項なし

【既往歴・手術歴】 特記事項なし

【アレルギー】 特記事項なし

【内服薬】 なし

【家族歴】 姉が肺高血圧症で死亡(日齢24日)

【入院時現症】

身長：77 cm 体重：8.2 kg

体温：38.5 °C 心拍数：143 /分

呼吸数：40 /分 血圧：134/110 mmHg SpO₂：98% (室内気)

両側眼球結膜の充血あり 口唇の紅潮あり 発疹：体幹、四肢に小型紅斑あり

四肢末端の変化：発赤軽度あり 左頸部リンパ節腫脹：あり

心音：整、雑音聴取せず 呼吸音：清

【入院時検査所見】

血液検査で炎症反応上昇、肝障害、低血糖、尿検査でケトン体陽性を認めた(表1)。

表1. 入院時検査

生化学		血算		免疫血清			
AST	90 U/L	Na	137 mmol/L	WBC	10.78 ×10 ³ /μL	BNP	9.4 pg/dL
ALT	227 U/L	K	4.2 mmol/L	Neut (seg)	40.0 %	PCT	0.26 ng/mL
LDH	340 U/L	Cl	102 mmol/L	Neut (stab)	2.0 %	尿検査	
T-Bil	1.3 mg/dL	補正Ca	10.0 mg/dL	Lympho	33.0 %	尿潜血反応	(-)
TP	6.3 g/dL	CRP	2.07 mg/dL	Mono	6.0 %	尿ケトン体	(+)
Alb	4.1 g/dL	BS	45 mg/dL	Eosino	18.0 %	尿白血球	(-)
UA	6.0 mg/dL			RBC	448 ×10 ³ /μL		
BUN	7.4 mg/dL			Hb	11.4 g/dL		
Cre	0.20 mg/dL			Ht	34.9 %		
				Plt	26.1 ×10 ³ /μL		

【胸部単純X線写真】

胸部単純X線写真画像では心拡大や浸潤影は認めなかった(図1)。



図1. 胸部単純X線写真

【心臓超音波検査】

右冠動脈(RCA) 1.8mm Zscore:1.23, 左冠動脈前下行枝(LAD) 1.8mm Zscore:1.42, 左冠動脈回旋枝(LCX) 1.6mm Zscore:1.26
 明かな冠動脈瘤は認めなかった。左冠尖から冠動脈が2本起始していることが判明した(図2)。

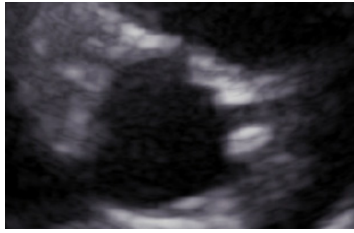


図 2. 心臓超音波検査

【入院後経過】 (図 3)

入院後セフトリアキソンを投与したが解熱は得られず、入院 2 日目に足底紅斑、硬性浮腫も認められた。川崎病診断基準を 6/6 症状満たしたため、川崎病と診断し、同日よりアスピリン 30mg/kg の内服を開始し、免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) 2 g/kg の投与を行った。入院 4 日目に解熱が得られ、その後も再発熱なく経過し、入院 7 日目にアスピリン 5 mg/kg へ減量して入院 8 日目に退院となった。入院中は冠動脈瘤を疑う所見なく経過したが、入院 2 日目の心臓超音波検査にて、偶発的に左冠尖から冠動脈が 2 本起始していることが判明した。退院後に小児循環器内科に受診し、冠動脈起始部の異常(大動脈起始)を指摘されたが、明かな冠動脈瘤や冠動脈の圧排は認めないため、現時点では治療適応は無いとされた。今後は一般的な川崎病患者と同様に心臓超音波検査による経過観察の方針となった。

考 察

先天性冠動脈異常は心臓関連突然死の原因の約 2 割程度を占め、特に、小児や青年期の突然死の原因疾患の一つである。先天性冠動脈異常の分類は大きく、1.冠動脈起始部位と走行の異常 2.冠動脈開口部の狭窄・閉鎖 3.冠動脈血管自体の異常 4.冠動脈終末端の異常の 4 つに分類される²⁾。その中でも 1.冠動脈起始部位と走行の異常には、単一冠動脈、冠動脈起始部の異常(大動脈起始)、起始部の異常(大動脈洞外起始)、冠動脈走行の異常がある³⁾(図 4)。単一冠動脈は一本の冠動脈本幹からすべての冠動脈が分岐する異常を示し、先天性冠動脈異常の 3~20% を占める。その内約 40% に Fallot 四徴症、大血管転位、大動脈二尖弁などを合併する。合併しない場合は通常無症候だが、突然死や虚血性心疾患、心不全、伝導障害の報告もある⁴⁾。冠動脈起始部の異常は通常の大動脈洞の開口部の近傍から起始する異常と大動脈洞外で起始する異常がある。大動脈起始の異常は高位起始、低位起始、交連間起始、対側冠動脈起始、無冠尖起始などが挙げられる。起始部の異常(大動脈洞外起始)は大動脈本幹やその分枝、肺動脈などから冠動脈が起始する場合をいう。特に、左冠動脈肺動脈起始は Bland-White-Garland 症候群とも呼ばれ、生後 2~3 ヶ月でチアノーゼなどで発見される。側副血行路の発達により無症状で経過する場合もあるが、突然死の可能性があるので、診断がつき次第手術を行う。

冠動脈走行の異常では、特に malignant course

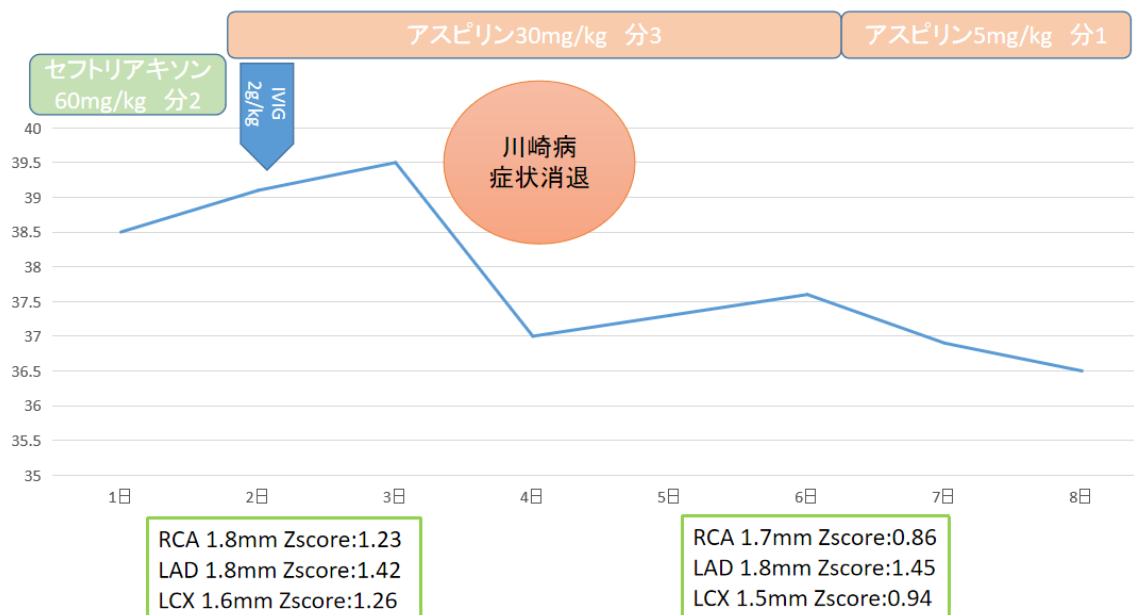


図 3. 入院後経過表

が問題となる。malignant courseとは、冠動脈の近位が大動脈と肺動脈の間を走行するため拍動や呼吸による圧迫を受け、虚血をきたしうる異常である。本病変は青年期の心臓関連突然死の原因の約1/3を占める。2.冠動脈開口部の狭窄・閉鎖は、出生直後より重度の心不全をきたし、手術を要する。3.冠動脈血管自体の異常には、冠動脈が心筋内を走行する心筋ブリッジ、LADが2本ある重複冠動脈、冠動脈低形成、欠損などが存在するが、通常病的意義に乏しい。4.冠動脈終末端の異常には、心内腔や冠静脈、肺動脈などの血管系と直接交通する冠動脈瘻がある。短絡により無症状～心筋虚血・心不全をきたし、外科的瘻孔閉鎖術やカテーテル手術が行われることもある。

先天性冠動脈異常の頻度は0.4～1.3%とまれだが、アスリートの突然死の24%を占めるという報告もある⁴⁾。また、乳児期早期に心不全症状で発症する冠動脈異常は比較的早期に発見されることもあるが、大部分は冠動脈の画像診断や剖検によって偶然発見される⁵⁾。川崎病の冠動脈病変評価を契機に発見される症例も報告されており、2009年4月～2020年12月に川崎病もしくは疑いで心臓超音波検査を施行された患者518例において、左右冠動脈起始異常の有無の評価を行ったところ、冠動脈起始異常の頻度は0.97%であった⁶⁾。

本症例は治療適応の無い症例であったが、先天性冠動脈異常の形態は多くの種類があり、無症状でも突然死の原因となり得るため、手術を要する異常もある。川崎病罹患時の心臓超音波検査でもそのような症例が発見される可能性があるため、冠動脈瘤だけでなく、冠動脈の起始や走行にも注意してみるべきであると考えられる。

結 語

川崎病を契機に発見された先天性冠動脈異常の一例を経験した。本症例は無症状で経過し、現時点では治療適応の無い症例であった。しかし、川崎病罹患時の心臓超音波検査で無症状でも突然死の原因となり得るような症例が発見される可能性があるため、冠動脈の起始や走行にも注意してみるべきであると考えられる。

参考文献

- 1) 新居正基：日本小児循環器学会誌2016：32：95-113
- 2) 小徳暁生等.冠動脈疾患：冠動脈プラーク，冠動脈起始異常，冠動脈瘻.立神史稔.地力が伸ばせる心臓・大血管の画像疾患.東京:メジカルビュー社;2021:1045-1050
- 3) 森田紀代.C先天性心疾患34冠動脈の起始および走行異常:日本小児循環器学会.小児・成育循環器学.東京:診断と治療社;2018:519-523
- 4) 小倉幸恵.循環器症候群【その他の循環器疾患を含めて】冠循環系の先天性形態・走行異常 単冠動脈症.AMCoR:日本臨床(2007.09)別冊循環器症候群Ⅱ.2007;9:308-311
- 5) Maron BJ.et al.:Circulation 1996;94:850-856
- 6) 青木晴香等:川崎病患者児における冠動脈起始異常の頻度 第57回日本小児循環器学会総会・学術集会 2012:OR34-2

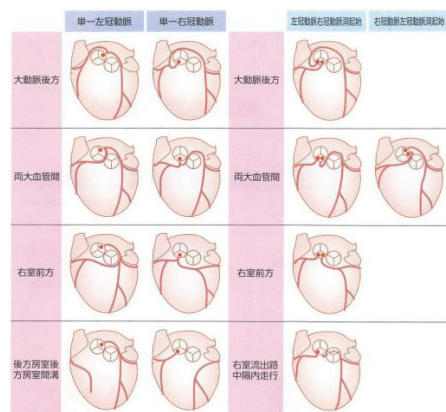


図4. 冠動脈起始異常の分類³⁾

1型DM患者における妊娠周産期管理

岐阜市民病院 産婦人科

田中 佑奈 柴田 万祐子 服部 明恵

緒言

糖尿病 (DM) 合併妊娠では、妊娠時期によりインスリン必要量が変化するため、経口血糖降下薬を用いない血糖コントロールが必要である。

1型DM合併妊娠の1例を経験したため報告する。

【症例】 43歳 女性

【主訴】 周産期管理目的

【現病歴】

1型DMのため当院糖尿病内科にてインスリン加療されていた。挙児希望のためX-2年8月に前医受診し、不妊スクリーニング検査にてTSH 高値であったため、潜在性甲状腺機能低下症と診断され、チラーゼン50ug/日を内服開始した。その後体外受精、胚移植 (IVF-ET) にて妊娠成立し、X-1年12月13日 (妊娠11週6日) に周産期管理目的に当科紹介受診された。

【産科歴】 1妊0産 既婚

【分娩予定日】 X年6月27日

【併存症】 1型DM、潜在性甲状腺機能低下症

【内服薬】 チラーゼン50 μ g/日、インスリンリスプロ

【アレルギー】 アセトアミノフェン、イブプロフェン、光線過敏

【本症例でのインスリン投与法】

ミニメド770G というCGM (持続血糖測定器) が搭載されたインスリンポンプを使用した。インスリンリスプロを持続投与し基礎分泌を補充。応用カーボカウント法にて追加分泌を補充。

【初診時検査結果】

■血液検査 (糖尿病内科 12/4)

生化学		血液検査	
AST	15 U/L	血清鉄	101 μ g/dL
ALT	8 U/L	UIBC	237 μ g/dL
γ -GTP	12 U/L	フェリチン	11 ng/mL
TP	6.6 g/dL	クリオアルブミン	17.8 %
Alb	3.9 g/dL	随時血糖	197 mg/dL
UN	13.9 mg/dL	HbA1c	5.2 %
Cre	0.45 mg/dL	血算	
eGFR	116.7 mL/min/1.73m ²	WBC	9.07 $\times 10^3/\mu$ L
T-Chol	197 mg/dL	RBC	408 $\times 10^4/\mu$ L
TG	47 mg/dL	Hb	12.7 mg/dL
HDL-Chol	83 mg/dL	PLT	23.8 $\times 10^4/\mu$ L
non-Chol	114 mg/dL		
Na	138 mmol/L		
K	4.1 mmol/L		
Cl	107 mmol/L		
補正Ca	9.1 mg/dL		

■尿検査 (当科 12/13)

尿蛋白	(-)
尿中アルブミン	30
尿糖	3+ (500)
尿外分泌	(-)
尿白血球反応	(±)

グリコアルブミン、随時血糖高値を認めた。

妊娠中血糖コントロール

初診時 (11週)

【Basal設定】

0-2時	0.300単位/h
2-4時	0.450単位/h
4-6時	0.600単位/h
6-22時	1.000単位/h→自己判断で下げてみるように
22-24時	0.800単位/h→自己判断で下げてみるように

27週

基礎インスリン
適宜増量!

0-3時を0.7にしているが
それでも血糖高め

→ 昼食後2時間だけ1.4に増量

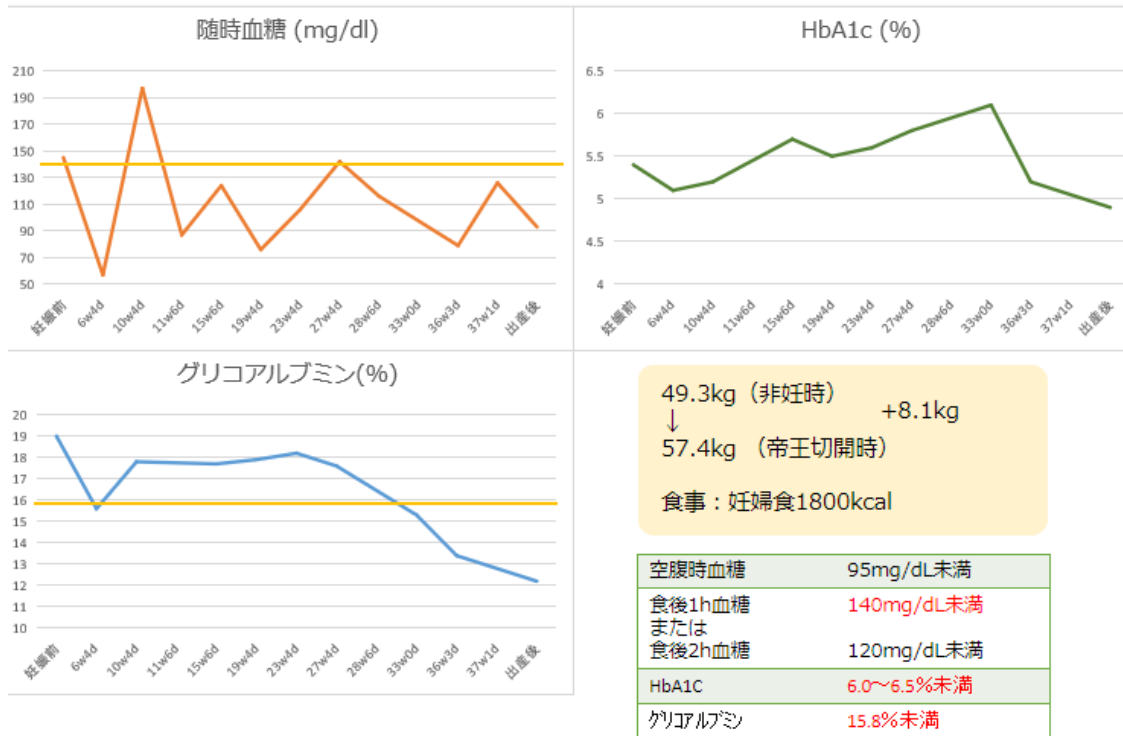
【カーボカウント設定】

インスリン抵抗性増加!

糖質/インスリン比	インスリン効果値	
0-5時 9 g/U	70 mg/dl/単位	5 g/U 40 mg/dl/単位
5-11時 7 g/U	60 mg/dl/単位	4 g/U 30 mg/dl/単位
11-16時 9 g/U	70 mg/dl/単位	5 g/U 40 mg/dl/単位
16-24時 10 g/U	70 mg/dl/単位	6 g/U 30 mg/dl/単位

患者の自己判断でインスリン流量を調節していた。初診時に比べ27週では基礎分泌の流量を増やしており、カーボカウントの設定からもインスリン抵抗性が増加していることが示唆された。

妊娠中血糖コントロール



血糖は高値のタイミングもあったが、HbA1cはおおむね6%未満とコントロール良好であった。グリコアルブミンは33週より前は15.8%を超えたが、HbA1c6.5%がGA18%に相当することを考えると、許容範囲内と考えられた。体重増加は普通体型で7-12kgとされており、正常範囲内であった。

【妊娠経過】

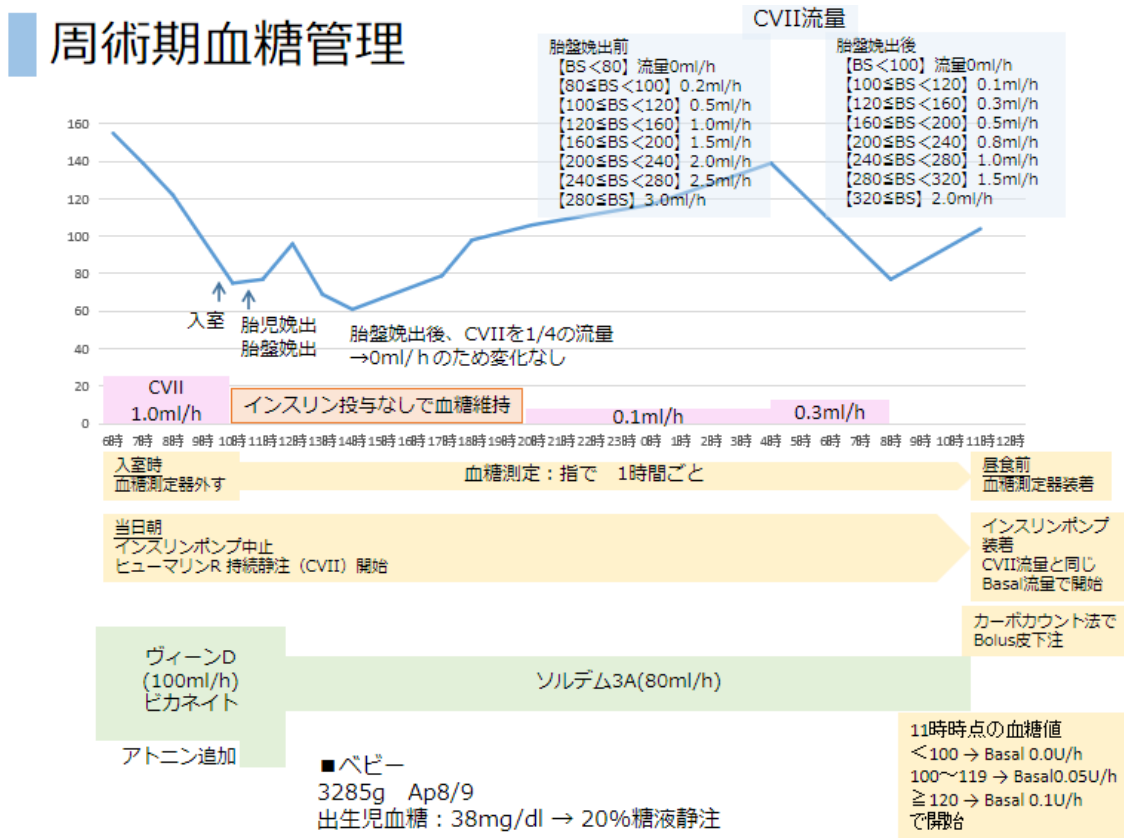
32週1日に腹痛を認め臨時受診され、頸管長27mmと短縮あり。切迫早産として入院し、リトリン点滴開始した。

37週0日、分娩時の血糖管理のため、選択的帝王切開を実施した。糖尿病合併妊娠で起こりうる合併症である、流早産やDKA、胎児発育不全や胎児機能不全、羊水過多などを認めず、胎児は0~1.0SDと過剰発育を認めなかった。

【周術期血糖管理】

当日朝にインスリンポンプを中止し、ヒューマ

リンR 持続静注にて血糖管理を行った。胎盤娩出後、インスリン投与を1/4の流量にする指示であったが、入室後より血糖値が低く、インスリンを投与していなかったためそのまま投与を中止。一般に、胎盤から放出されるhPLなどのホルモンによりインスリン抵抗性が高まるため、胎盤を娩出するとインスリン抵抗性が低くなる。インスリン枯渇状態にある1型糖尿病患者において、インスリン投与なしで20時まで血糖を維持できているため、インスリン抵抗性が一気になくなったと考えられた。その後、血糖が上昇してきたため、胎盤娩出前より少ない流量でインスリン投与を開始。翌日昼、食事開始とともに、インスリンポンプを再度装着し、静注からポンプにインスリン投与を変更した。なお、ベビーは3285gと巨大児ではなかったが、出生時38mg/dlと低血糖を認めたため、20%糖液を静注し、低血糖の改善が得られた。



【術後経過】

術後明らかな血糖異常なく経過良好で、産褥7日で退院となった。

考 察

正常妊娠でも、妊娠経過中にインスリン抵抗性が増加すると知られている。今回、1型DM患者の血糖コントロールをする上で、妊娠、出産の経過において、血糖がどのように推移するか予想した上で、インスリン投与量を設定する必要があった。妊娠、出産におけるインスリン必要量の変化について調べた。

【文献①】

症例：33歳女性

内因性インスリンが枯渇した1型DM合併妊婦に対して、外因性に注入したインスリン量を調査し、妊娠・出産・授乳期にわたるインスリン必要量の推移を評価した。

【結果】

① 基礎インスリン注入量

妊娠10週から20週まで微増し、30週で大幅に増加した。明け方から朝食前の増加が顕著であった。(暁現象)

出産直前の36週には全時間帯で減少し、出産直後に増加し、授乳期に入ると再度減少した。

出産12ヶ月後に授乳が終了するとともに妊娠前と同量に戻った。

②追加インスリン注入量

20週から増加し、30~36週は最大量となった。出産直前に各食前ともに非妊娠時の2倍となり、出産直後から急速に減少し、授乳中は非妊娠時と同量であった。

③1日インスリン注入総量

基礎インスリンは30週で非妊娠時の1.4倍、追加インスリンは30週で非妊娠時の2倍以上となった。基礎、追加の総量は10週から急速に増加し、30週で非妊娠時の2倍とピークとなった。

出産直前は低下し、出産とともに激減し、授乳中は非妊娠時の80%、授乳終了とともに非妊娠時レベルとなった。

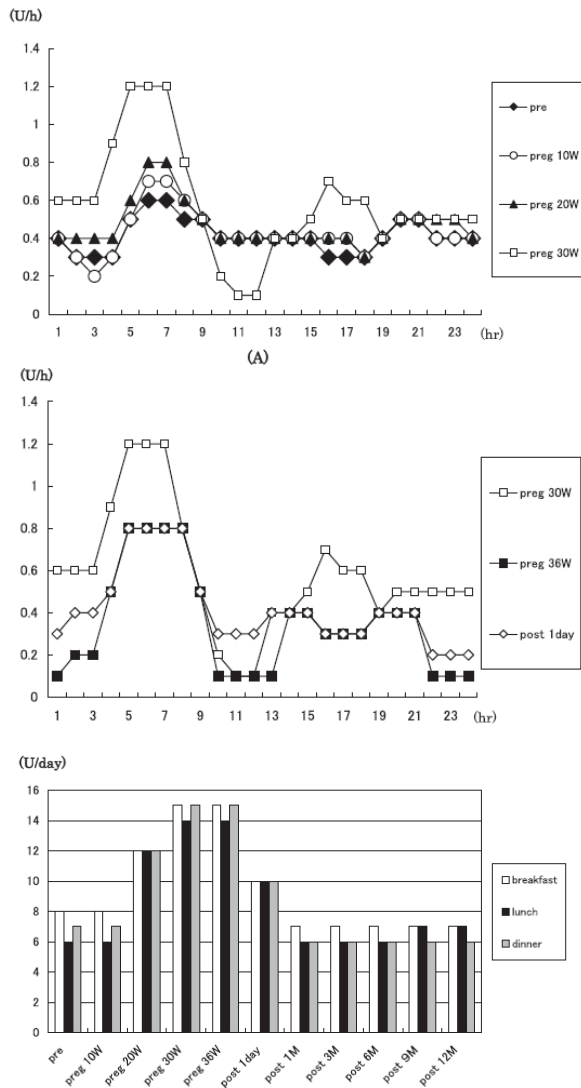


Fig. 2 Bolus insulin infusion (average infusion amount before each meal)

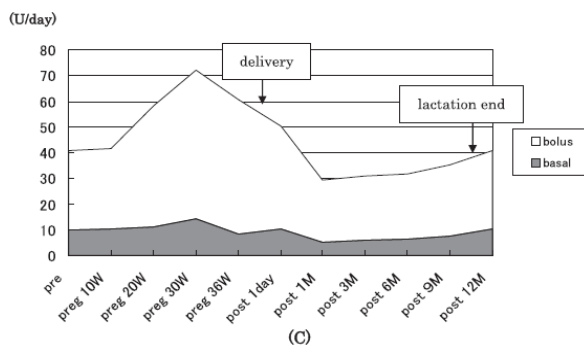


Fig. 3 Alteration of daily insulin infusion amount (A) basal insulin (B) bolus insulin (C) total insulin

基礎インスリン必要量

暁現象（夜間のGH、コルチゾール分泌により早朝高血糖）により、未明から早朝のインスリン最多であった。

妊娠末期の基礎インスリン注入量が30週より減少する理由は、以下のものが考えられた。

- 胎児の急激な成長により糖消費量増加
 - 母体の循環血液量の増加に基づく赤血球増加、心筋・呼吸筋で糖消費増加
- 出生直後は糖を消費していた胎児が体外へ出ることにより、インスリン必要量が増加した。

授乳期は乳腺での糖消費増加し、基礎インスリンが減少した。

追加インスリン必要量

胎盤から放出されるhPL、エストロゲン、プロゲステロンなどにより、インスリン抵抗性が上昇する。これは摂食時の母体糖消費を抑え、胎児に効率よく糖を与えられるようにするが、各食後の高血糖を招き、追加インスリンが増加した。

妊娠末期では胎盤の成長が止まるため、30週から出産までは同量を維持した。

☆基礎インスリン必要量は、GH、コルチゾール、胎児の糖消費量、乳汁産生を含めた母体の糖消費追加インスリン必要量は、胎盤由来のホルモンが規定因子となる。

【文献②】

DM既往のない正常妊婦が、分娩後にケトアシドーシスを発症し、判明した1型糖尿病の1例症例：29歳女性 糖尿病の既往なし

現病歴：

正常分娩で第1子を出産し、妊娠中に尿糖の指摘はなかった。出産4日後より咽頭痛、乾性咳嗽、出産5日後に尿糖陽性を認めたが退院し、出産7日後に口渴、多飲、多尿、悪心、嘔吐が出現したためA病院受診した。傾眠傾向で、血糖835mg/dl、尿中ケトン3+、代謝性アシドーシスを認め、DKAと診断され、入院にて点滴加療となった。

入院後経過：

DKAに対して生理食塩水の補液とインスリン持続静脈内投与を開始し、数時間後に意識レベルの改善を認めた。入院7日目より、毎食前速効型インスリンと就寝前の中間型インスリン投与による強化インスリン療法に切り替えた(14-8-8-6U)。入院期間中のインスリン投与量の減少は認めず。発症後1年後も1日44単位のインスリンを投与していた。

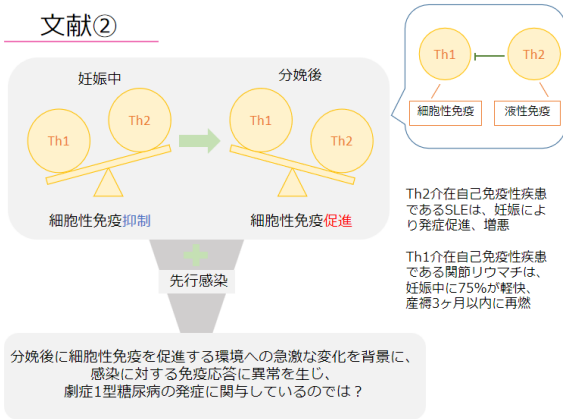
文献②

DM既往のない正常妊婦が、分娩後にケトアシドーシスを発症した症例 ↓本症例

Case	1	2	3	4	5	6
年齢	25	30	32	33	26	29
先行感染	+	+	-	-	+	+
ウイルス抗体	EB	Influenza A	-	先行感染あり	-	-
分娩後発症までの期間(日)	2	2	3	14	12	7
HbA1c(%)	9.4(HbA1)	8.0(HbA1)	8.8(<8.7%)	5	6.5	6.7
空腹時血清Cペプチド(ng/ml)	<0.1	0.3	0.2	<0.1	<0.1	0.15
尿中Cペプチド(μg/day)	-	<0.5	インスリン枯渇 <2	8.8	4	<1.6
自己抗体	ICA(-)	ICSA(+) ICA(-)	ICA(-) 自己抗体陰性	ICA(-) GAD(-)	ICA(-) GAD(-) IA-2(-)	ICA(-) GAD(-) IA-2(-)
HLA	DR4.8	DR6.9	DR9.12	DR4.8	DR4	DR6.11

3例で膵外分泌酵素が軽度上昇
劇症1型糖尿病に類似する症例が多い

同様の6症例をまとめた表も載っており、先行感染、インスリン枯渇状態、自己抗体陰性、膵外分泌酵素上昇と劇症1型糖尿病に類似する病態であった。



妊娠中は細胞性免疫が抑制されているものの、分娩後に細胞性免疫を促進する環境への急激な変化を背景に、感染に対する免疫応答に異常を生じ、劇症1型糖尿病の発症に関与しているのではと考えられている。

結語

1型糖尿病合併妊娠における血糖コントロールでは、妊娠中のインスリン必要量の変化に合わせたインスリン投与を考慮する。

妊娠中のインスリン必要量は、GH、コルチゾール、胎児の糖消費量、乳汁産生、胎盤由来のホルモンの影響を強く受ける。

正常妊娠でも分娩後に1型糖尿病を発症する例

もあり、急激な高血糖症状、尿ケトン、血糖値、尿糖には注意が必要である。その際は劇症1型糖尿病の様に、数時間から数日の短期間で症状が進行するため、迅速に糖尿病内科にコンサルする。

参考文献

- ・持続皮下インスリン注入療法（CSII）により妊娠・周産期・授乳期のインスリン必要量の推移を詳細に観察し得た1型糖尿病の1例
赤羽貴美子 竹内誠治 竹内彩子 篠田純治
J-Stage 糖尿病53 (10) : 760~764, 2010
- ・谷田貝利光 六角久美子ら J-Stage 糖尿病45 (5) : 325~328, 2002

初期治療方針

酸素化不全に対して気管挿管への同意を家族に求めたが拒否された。意識障害下ではあったが、NPPV (STモード, IPAP 14mmHg, EPAP 7 mmHg, RR 10回/min, FiO₂ 60%, Rise 200ms) 装着とした。各種検査結果からけいれんおよび意識障害の原因は特定できなかったため、けいれん予防的にレベチラセタム500mg/day投与とし、肺炎に対し抗生剤投与を行うこととした。

入院後の経過

表2に示したように装着15分後の動脈血液ガス検査では二酸化炭素貯留が改善したが、意識レベルは改善しなかった。意識障害およびけいれんの原因として薬物中毒を鑑別に挙げて内服薬を再確認した。テオフィリンはX-3日から1日400mg処方されており、健常な成人に対する処方量としては適正であった。しかし、テオフィリンは肝代謝されるため、加齢によって肝代謝能が低下している高齢患者に対しては過剰となっていた可能性があると考え、テオフィリン血中濃度を測定すると、28.3mg/dLと中毒域に達していた。採血は入院1日目に実施していたが、結果は3日目に判明した。それまでの補液によってテオフィリン血中濃度が低下したためか、入院2日目には体動がみられ、意識レベルはJCSⅢ-200に改善した。その翌日午前に発語をみとめ、午後には会話が可能となった。入院4日目に介助付きで車椅子への移乗が可能となり、入院13日目には自宅退院となった。

表2

〈動脈血液ガス〉			
pH	7.243	Na	138 mmol/L
pCO ₂	42.3 Torr	Cl	107 mmol/L
pO ₂	134.0 Torr	K	4.1 mmol/L
HCO ₃ ⁻	17.0 mEq/L	Ca	1.17 mg/dL
BE	8.7 mEq/L	Glu	159 mmol/L
AG	18.2 mEq/L	Lac	10.5 mmol/L
A aDO ₂	195.2 mmHg	乳酸	94.58 mg/dL
FI _{O₂}	50 %	Cre	1.15 mg/dL
pO ₂ /FI _{O₂}	242		

考 察

テオフィリンは気管支拡張作用やステロイド活性増強作用、抗炎症作用がある。現在も喘息や慢性閉塞性肺疾患などの治療薬として、小児から成人まで幅広い年代で使用されている。しかし、薬物代謝能は個人差が大きいというえ、各個人でも合併

疾患や喫煙状況、食事の影響で血中濃度が変化しやすいため、副作用出現リスクも高い¹⁾。表3の通り、テオフィリンの有効血中濃度と中毒症状が出現する血中濃度は近差である²⁾。急性期の中毒症状は表4の通り。嘔気・嘔吐や頻脈といった軽症症状から、不整脈や意識障害、代謝異常といった重症症状まで様々である³⁾。テオフィリン中毒の治療法には、活性炭投与が挙げられる。活性炭は腸管からのテオフィリン吸収を阻害する。特に徐放剤は吸収が長時間継続するため、活性炭の経口投与が非常に有効であり、複数回投与を行っても良いとされる。また、テオフィリンは蛋白結合率が高いが、分布容積は小さいため血液浄化療法も有効である。第一選択は血液灌流療法であるが、血液透析療法でも良好な成績が得られている⁴⁻⁵⁾。

表3

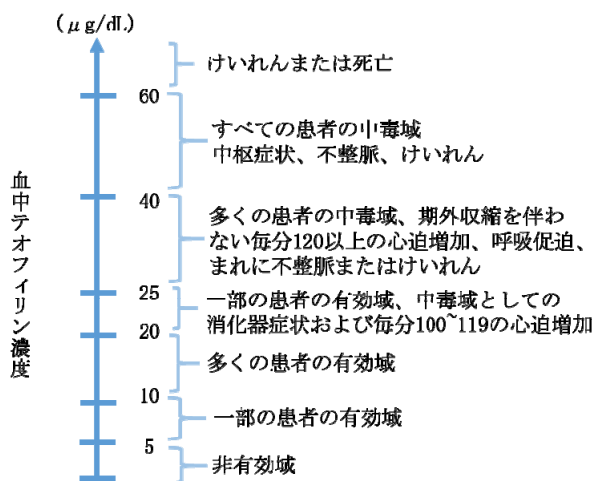


表4

	軽症	中等症	重症
急性症状	動脈 嘔気・嘔吐 覚醒 呼吸性アルカローシス	下痢 ジッターネス 興奮 頭痛 腹痛 高血圧 低体温	吐血 低血圧 不整脈 意識障害 腹部膨満 高体温 白血球増多 代謝性症状 ・低血糖症 ・低pH血症 ・低Mg血症 ・低Ca血症 ・高血糖 ・アチドージス ・高インシュリン血症 ・けいれん

テオフィリン中毒をキーワードに、医学中央雑誌で2014年~2024年の期間での症例報告を検索し、それぞれを年齢、呼吸器疾患の既往、テオフィリン定期処方の有無および量、中毒症状、テオフィリン血中濃度、治療方法、入院期間・転帰について表5にまとめた^{4, 6-12)}。中毒症状として頻脈が最多であり、続いてけいれん、意識障害、低血圧が

多かった。上記のようにテオフィリン中毒における血液浄化療法の第一選択は血液灌流療法であるが、血液透析が施行された症例も多数みられた。けいれんや意識障害を引き起こすものの、早期退院となる症例がほとんどであり、死亡例は1例のみであった。

以上の文献より、常用患者においてもテオフィリン中毒に至った例がみられた。報告症例は少なかつたものの、実臨床においては特に倦怠感や嘔気といった軽症症状が不定愁訴として捉えられ、テオフィリン中毒が見逃されている可能性はあると考える。

本症例においては、軽症に分類される頻脈にはじまり、けいれん、意識障害といった重症の中毒症状もみられた。テオフィリンによるけいれんを引き起こす危険因子として、加齢やクラリスロマイシンなどのマクロライド系抗菌薬の併用、テオ

フィリン血中濃度が $20\mu\text{g/ml}$ 以上、発熱、喘息発作が報告されている¹³⁾。本症例では加齢、テオフィリン血中濃度、発熱が該当し、適正量ではあるが1日400mgの処方はいれんをはじめとした中毒症状を引き起こすリスクが高い容量であったと考える。テオフィリン中毒に対する血液浄化療法施行基準に明確なものはないが、けいれんや低血圧、致死性不整脈を有する症例、またはそれらに移行する危険性が高い例、テオフィリン血中濃度が急性中毒の場合には $100\mu\text{g/mL}$ 以上、慢性中毒の場合には $60\mu\text{g/mL}$ 以上の例などが対象とされる¹⁴⁾。本症例はテオフィリン血中濃度の判明時には症状が軽快傾向にあったため、血液浄化療法は不要であった。しかし、初診時に即時に血中濃度が判明していた場合、けいれんを引き起こしてため血液浄化療法は行うべきだったと考える。

表5

名前	年齢	呼吸器疾患の既往	テオフィリン 定期処方(mg/day)	中毒症状	血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)
広瀬ら	70代	喘息	あり (処方量不詳 約400mg誤用)	倦怠感、嘔気 →全身性けいれん、意識障害、低血圧、頻脈	156
原田ら	80	慢性閉塞性肺疾患	200	意識障害、低血圧、頻脈、高血糖	25.1
土手ら	42	喘息	400	全身性けいれん、意識障害、低血圧、頻脈 乳酸アシドーシス	27.9
高橋ら	13	喘息	あり ($>200\text{mgOD}$)	手指振戦、頻脈、呼吸苦	42.6
相原ら	83	肺炎腫、喘息	200	倦怠感、嘔吐、下痢、腹痛 →全身性けいれん、高血圧、頻脈、頻呼吸 高熱、呼吸性アルカローシス、乳酸高値	55.02
増井ら	20代	喘息	200	意識障害、低血圧、頻脈、低K 乳酸アシドーシス	88
安達ら	82	喘息	300 (搬送時500投与済)	不整脈(TdP, VF)、低K、低Mg	33.7
徳永ら	41	喘息	200	頻脈、嘔気・嘔吐、代謝性アシドーシス →強直間代性けいれん	155.1
本症例	89	なし	なし →新規400	全身性けいれん、意識障害、頻脈 乳酸アシドーシス	28.3

名前	治療方法	入院期間・転帰
広瀬ら	活性炭投与、血液透析	10時間後に脳幹反射回復、36日目転院
原田ら	(敗血症合併のため抗菌薬加療)	11日目一般病棟転棟
土手ら	抗てんかん薬、Vit. B ₆ 投与	8日目退院
高橋ら	活性炭投与、血液吸着療法	退院
相原ら	血液透析	死亡
増井ら	活性炭投与、血液濾過透析	5日目退院
安達ら	直接血液灌流・持続的血液濾過	16日目退院
徳永ら	(悪性症候群と判断しダントロレン投与)	13日目転院
本症例	補液	15日目退院

結 語

けいれんと意識障害の原因がテオフィリン中毒であった1例を経験した。

参考文献

- 1) 平野幸子：テオフィリン関連けいれん. 小児科. 1994;35：1385-1391
- 2) 北村正樹et. al：テオフィリンによる痙攣. 耳展. 1999;42(1)：101-103
- 3) Samuel A：Aminophylline Toxicity. Pediatr Clin North Amer. 1987;34：61
- 4) 増井亜紗実et. al：乳酸アシドーシスを呈したテオフィリン中毒の一例. 日臨救急医学会誌(JJSEM). 2015;18：691-695
- 5) 津梅史代：テオフィリン中毒の治療とhemoperfusion. medicina. 1984;21(4)：652-653
- 6) 広瀬由和et. al：原因不明の意識障害で搬送され診断に苦慮したテオフィリン中毒の1例. 日臨救急医学会誌(JJSEM). 2019;22：392
- 7) 原田滯et. al：薬剤師の介入により敗血症に合併したテオフィリン中毒の早期発見につながった症例. TDM研究2019;36(2)：191
- 8) 土手尚et. al：ビタミン補充の必要性を示唆した痙攣発作を伴うテオフィリン中毒の1例. 日臨救急医学会誌(JJSEM). 2018;21：519-522
- 9) 高橋弘典et. al：血液吸着療法を施行した急性テオフィリン中毒の一例. 日本小児腎臓病学会雑誌. 2018;31(suppl)：205
- 10) 相原史子et. al：テオフィリン中毒の高齢患者で致死的な転帰をたどった一例. アプライド・セラピューティクス. 2016;7(2)：53-59
- 11) 安達普至et. al：致死性不整脈を認めたテオフィリン中毒に対して直接血液灌流療法, 持続的血液濾過を施行した1症例. 日本血液浄化学会雑誌. 2015;6(1)：71-73
- 12) 徳永健太郎et. al：悪性症候群との鑑別が困難であった急性テオフィリン中毒の1例. ICUとCCU. 2015;39(1)：53-57
- 13) 草場哲朗 et.al：急性テオフィリン中毒に対し血液吸着と血液透析を行い改善した1例. 透析会誌. 2005;38(10)：1649-1653
- 14) Shannon M：Predictors of major toxicity after theophylline overdose. Ann Intern Med. 1993：1161-1167

進行性骨化性線維異形成症の一例

岐阜市民病院 小児科

西本 翔哉 小林 桜子 福富 久 森 真理

はじめ

進行性骨化性線維異形成症 (Fibrodysplasia Ossificans Progressiva 以下FOP) は第1趾の先天奇形および特徴的な解剖学的パターンを示す進行性異所性骨化 (Heterotopic ossification 以下HO) を特徴とする極めて希少な遺伝性の結合組織疾患である。今回特徴的な症状を呈しながらも診断に難渋したFOPの症例を経験したので報告する。

症例

【症例】5歳4か月, 男児

【主訴】右腹部索状物

【現病歴】0歳時に両母趾変形や右後頸部腫瘤を指摘され当院を受診したが, 1歳時に後頸部腫瘤は縮小したためフォローオフとなっていた。2歳時に両母趾変形あり当院整形外科再受診し, 基節骨欠損疑いとなった。3歳時に背部腫瘤が出現し, 再度当院整形外科受診したが, 通院は自己中断していた。4歳5か月時に幼稚園で頸部の動きが悪いことを指摘され当院整形外科再受診し, 頸椎癒合と診断となった。また, 4歳7か月時に右肘頭骨折で近医整形外科受診した。5歳4か月時に右腹部索状物指摘され近医整形外科より当院小児科紹介受診となった。

【併存疾患・既往歴】なし

【アレルギー】食物, 薬物ともになし

【内服薬】なし

【初診時現症】

身長 115.8cm (+2.4SD), 体重 23.5kg (+2.7SD)

右肋骨から恥骨にかけて右側腹部に索状物, 左肩甲骨下に索状物を触知。

【初診時血液検査所見】

明らかな異常所見は認めず。(表1)。

表1

<動脈血液ガス>			
pH	7.364	Na	141 mmol/L
pCO ₂	121.0 Torr	Cl	104 mmol/L
pO ₂	63.5 Torr	K	4.8 mmol/L
HCO ₃ ⁻	20.7 mEq/L	Ca	1.29 mg/dL
BE	16.4 mEq/L	Glucose	146 mg/dL
AG	20.6 mEq/L	Lac	15.0 mmol/L
		尿酸	135.12 mg/dL
		Cre	1.16 mg/dL

<生化学>		<末梢血>	
AST	42 U/L	Na	142 mmol/L
ALT	20 U/L	Cl	104 mmol/L
γ-GTP	50 U/L	K	4.8 mmol/L
ALP	364 U/L	Ca	11.0 mg/dL
LD	271 U/L	P	9.0 mg/dL
T-Bil	0.8 mg/dL	Mg	2.4 mg/dL
TP	8.0 g/dL	NI ₂	370 μg/dL
Alb	3.4 g/dL	BS	160 mg/dL
BUN	9.0 mg/dL		
Cre	0.96 mg/dL		
UA	8.9 mg/dL		
CK	170 U/L		
CRP	3.95 mg/dL		

<末梢血>	
WBC	14.37 ×10 ⁹ /μL
neutrophil	78.1 %
lymphocyte	16.8 %
monocyte	4.5 %
eosinophil	0.3 %
basophil	0.3 %
RBC	397 ×10 ⁹ /μL
Hb	12.5 g/dL

<凝固系>	
Plt	36.5 ×10 ⁹ /μL
PT時間	12.6 秒
Pl-INR	1.13
APTT	26.9 秒
D dimer	2.9 μg/ml

【超音波検査】

右側腹部, 脂肪層内の11.1*6.0*2.4mm大の低エコー域内に線状の高エコーを認めた。背部も同様の所見を認めた。

【左手根部Xp】

骨年齢は年齢相応で異常所見認めず。

【脊椎Xp】

腰椎側弯あり。索状物は指摘できず。

【両足Xp】

両側外反母趾あり

【経過】

索状物内の強エコー域から異所性骨化を疑い, 他に母趾の奇形や頸椎癒合を認めたため, FOPが疑われた。4歳12か月時に遺伝学的検査施行され5歳0か月時にFOPに典型的変異のALK2/ACVR1 (c617G>A (Het)) をみとめFOPの診断となった。



考 察

FOPは第1趾の先天奇形および特徴的な解剖的パターンを示すHOを特徴とする極めて希少な遺伝性の結合組織疾患である。小児期から全身の骨格筋や筋膜、腱、靭帯などの線維性組織が進行性に骨化し、四肢関節の可動域低下や強直、体幹の可動性低下や変形を引き起こす。筋肉内予防接種、歯科治療用の下顎ブロック、筋肉疲労、衝突・打撲・転倒による鈍的筋外傷などはFOPの疼痛を伴う新たな異所性骨化を引き起こし、進行性の異所性骨化につながる可能性がある。BMP type Iの受容体であるACVR1の遺伝子変異(617G>A.R206H)が原因とされている。R206H以外のACVR1遺伝子変異を示す典型例も報告されている。FOPの診断基準(表2)では本例ではDefiniteに分類される。

主症状は乳幼児から学童期にかけて異所性骨化であり、皮下軟部組織に腫脹や腫瘤を生じ、時に熱感や疼痛を伴うHOがある。異所性骨化以外の症状は母趾の形態異常(外反を伴う短趾が多い)、母指の短縮、小指の彎曲、長管骨骨幹端部の外骨腫、禿頭、聴力障害を認める。本疾患に対して有効性が証明された治療法は現時点では確立されていない。再燃に対して高用量のコルチコステロイド短期間投与があり、異所性骨病変の初期段階に伴う激しい痛みや浮腫の軽減に有効である。

【FOPの診断基準】

表 2

<p>A. 症状</p> <p>1) 進行性の異所性骨化</p> <p>2) 母趾の変形・短縮</p> <p>3) その他の身体的特徴</p> <p>頸部可動域制限, 棘突起の肥大, 椎間関節の癒合, 母指の短縮, 斜指, 太い大腿骨頸部, 脛骨近位内側の骨突出</p>
<p>B. 鑑別診断</p> <p>外傷性骨化性筋炎, 進行性骨性異形成症, Albright遺伝性骨異栄養症</p>
<p>C. 遺伝学的検査</p> <p>ACVR1遺伝子の変異</p>
<p>Definite : Aのうち1項目以上を満たしBの鑑別すべき疾患を除外し, Cを満たすもの。</p> <p>Probable : Aのうち1)及び2)を満たしBの鑑別すべき疾患を除外したもの。</p> <p>Possible : Aのうち1項目以上。</p>



画像 1

近年治療法の1つとしてアクチビンA遮断抗体であるガレトスマブの有効性について調査したランダム化二重盲検プラセボ対照2相試験が報告されている。この試験では期間1（ガレトスマブ（n=20）またはプラセボ（n=24）に無作為に分けて非盲検投与実施）と期間2（プラセボからガレトスマブに切り替えた22人の患者をグループ内比較）の2つの期間でガレトスマブの有効性について調査したものである。評価項目は期間1（28週間；n=48）ではHO病変の活動性とサイズ、期間2（28週間；n=43）では期間1と比較した新規のHO病変の数を比較し評価したものである。

期間1においてプラセボ群でもガレトスマブ群でも既存の病変の体積の拡大は認めず、期間1に新規の病変を発症した患者の割合は、プラセボ（CT：45.8%、PET：45.8%）よりもガレトスマブ（CT：15%、PET：15%）を内服した群が低かったことが報告されている（図1）。期間2ではプラセボからガレトスマブに切り替えた患者（n=22）の新規病変の総数はCTで100%、PETで95%減少し、新しい病変の平均体積と活動性は期間1よりも期間2の方が有意に低かったことが報告されている（図2）。よって、期間1ではガレトスマブが新たなHO病変の活動性と増殖を大幅に減少させることが示され、期間2ではガレトスマブによる治療は、新たなHO病変の形成を防止する持続的かつ顕著な効果をもたらすことが示されている。このような治療を可能な限り早い段階で行うために早期に診断することは大切である。

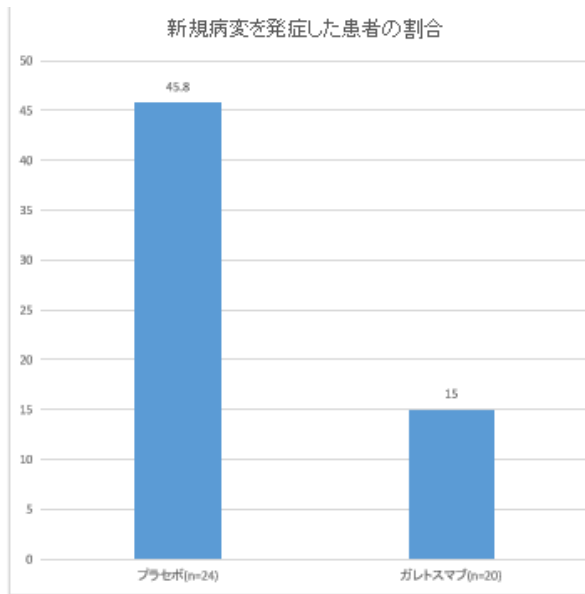


図 1

結 語

非常に稀な疾患であるFOPの症例を経験した。医原性の異所性骨化を予防するために、先天性両側外反母趾を認める場合には本疾患を鑑別にあげる必要がある。現在確立された治療法はなく、診断後も次第に骨化が進行し日常生活が制限され介助が必要となるため、今後の治療法の確立が期待される。

参考文献

- 1) 厚生労働省 272 進行性骨化性線維異形成症
- 2) 進行性骨化線維異形成症の医学的管理：現在の治療に関する考え方 p12
- 3) Maja Di Rocco, Eduardo Forleo-Neto, Robert J. Pignolo Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial: Nature Medicine 29,2615-2624

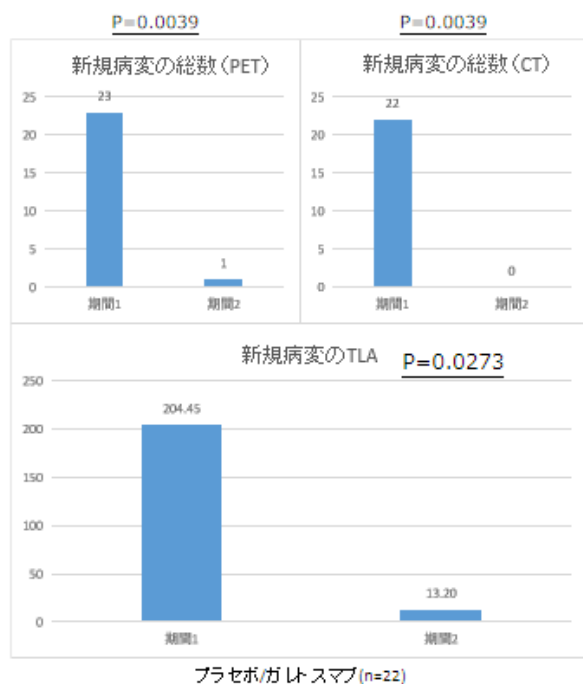


図 2

救命・社会復帰しえた腸腰筋膿瘍による敗血性ショックの1例

岐阜市民病院 外科

橋爪 里英 今井 健晴 佐々木義之

はじめ

腸腰筋膿瘍は100万人あたり4例の頻度で発症する比較的珍しい疾患である¹⁾。未治療では死亡率ほぼ100%, 治療介入しても2.4~19%が死亡すると報告される²⁾。今回, 発症から治療介入までに2ヶ月弱の経過があり敗血症性ショックを合併したが, 観血的ドレナージと抗菌薬治療, 創部処置の継続により社会復帰できた症例を経験したため報告する。

症 例

【症例】70歳台, 女性

【主訴】右大腿部痛・腫脹

【現病歴】

X-1月初旬より体調不良が続いていた。

X月11日に右股関節痛を自覚し, 15日に右鼠径部痛も生じたため前医(整形外科)受診し腹部Xpで明らかな異常を指摘されなかった。

17日から右足首・足背腫脹が生じた。

23日に前医を再診時, 右大腿部痛・腫脹と体動困難, CRP高値(28mg/dL)を認めたため当院救急外来へ紹介され受診した。

【併存疾患/既往歴】関節リウマチ, 骨粗鬆症

【常用薬】

メトトレキサート2mg*3T, イグラチモド25mg*2T, アルファカルシドールカプセル1 μ g*1Cp, ジクロフェナクナトリウム25mg*3T, レバミピド100mg*3T, 葉酸5mg*1T/week, 乾燥硫酸鉄(3)徐放錠105mg*2T

【生活歴】喫煙：なし 飲酒：なし

【初診時バイタルサイン】

GCS：E4V5M6 BP：83/59mmHg HR：109/min BT：36.6℃ SpO2：100%(room air) RR：32/min

【身体所見】

心音：雑音なし 呼吸音：清,左右差なし

両側下腿に圧痕性浮腫あり 発赤・表皮剥離なし
右下肢伸展で疼痛増強 右鼠径部に圧痛あり
右大腿内外側・背側に発赤と熱感を認めた。

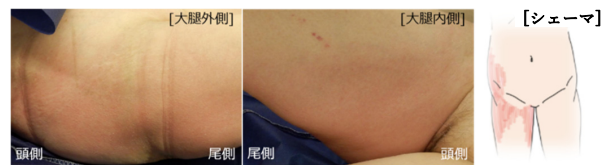


図1

【初診時検査所見】

CRP高値, 総蛋白・Albの低下を認め慢性的な炎症があったものと考えられた。WBC・RBCの低下やFDP上昇があり, 敗血症の存在が示唆された。

表1

生化学	血球	ABG
AST 24 U/L	WBC 0.66 ×10 ³ / μ L	pH 7.511
ALT 7 U/L	RBC 145 ×10 ⁴ / μ L	pCO2 18.5 mmHg
ALP 105 U/L	Hb 4.1 g/dL	pO2 135.6 mmHg
γ -GT 41 U/L	Plt 18.2 ×10 ⁴ / μ L	HCO3 14.5 mmol/L
LD 160 U/L		BE -8.0 mmol/L
T-bil 2.1 mg/dL		Lact 2.28 mmol/L
D-bil 1.2 mg/dL	凝固	
TP 5.1 g/dL	PT -INR 1.50	
Alb 1.4 g/dL	APTT 34.0 sec	培養
BUN 40.1 mg/dL	APTT _{校正} 26.8 sec	血液培養 陰性
CRE 1.29 mg/dL	フィブリノーゲン 541 mg/dL	
eGFRcre 31.8 ml/min/1.73m ²	FDP 25.6 μ g/mL	
Na 133 mmol/L	免疫血清	
Cl 108 mmol/L	BNP 53.6 pg/mL	
K 4.8 mmol/L	トコトニ 145 pg/mL	
Ca 10.7 mmol/L	アミリアン 4.1 ng/mL	
CRP 17.40 mg/dL		
BS 112 mg/dL		

(表1)

【胸部~大腿部単純CT検査所見】

右大腰筋から腸骨筋にかけて大腿部まで被包化された膿瘍を認め, 後腎傍腔への炎症波及を認めた。(図2)

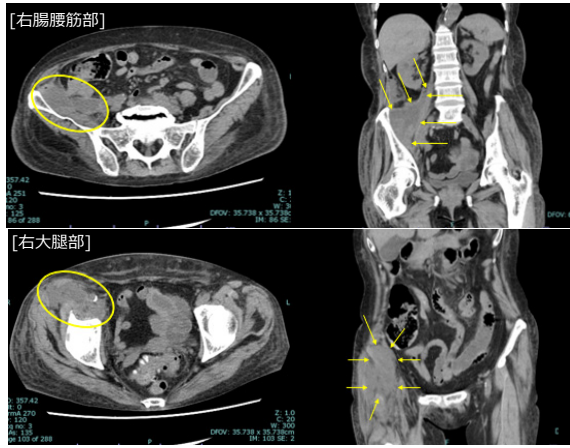


図 2

【診断】 右腸腰筋膿瘍による敗血症性ショック
 【手術】 同日緊急で全身麻酔下切開排膿ドレナージを行った。

手術時間：1時間1分 出血量：24mL

【術中所見】

腸骨稜に沿うように皮膚切開線を置き、(図 3 a, b) 筋膜切開後、緑線で示す範囲に白色膿汁を認めた。(図 3 c)

膿瘍は鼠径靭帯を超えて広範囲に及んでおり、体幹部は外科、大腿部は整形外科がそれぞれ排膿ドレナージを施行した(図 3 d)。ドレナージ後は温生食 5 L で十分洗浄し、大腿筋方向の後腹膜・大腿筋膜張筋背側・大腿直筋前面にドレーン留置し閉創とした。

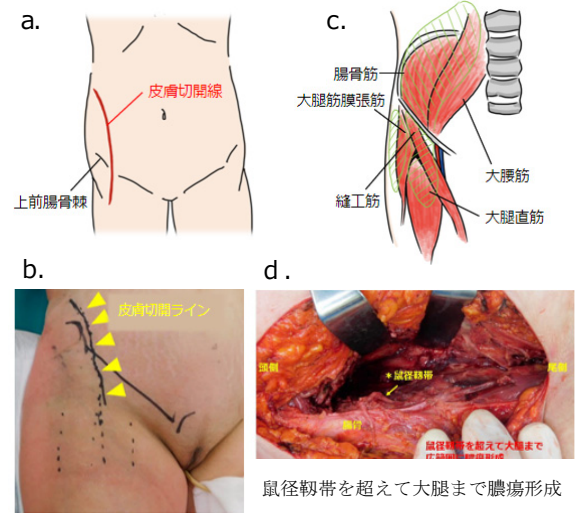


図 3

【膿瘍培養の検査所見】

- Klebsiella pneumoniae
- Bacteroides thetaiotaomicron
- Parabacteroides distasonis
- Lactobacillus gasseri を同定した。

【入院後経過】

受診日から術後 8 日 (POD 8) まで敗血症性ショックを合併し、人工呼吸器管理を含めた集学的治療を行った。

膿瘍の培養結果を踏まえ抗生剤を使用し、全身状態の改善を認めた後の 13POD に抜管し、Nasal High Flow による呼吸管理を行いながらベッド上でのリハビリテーションを行った。

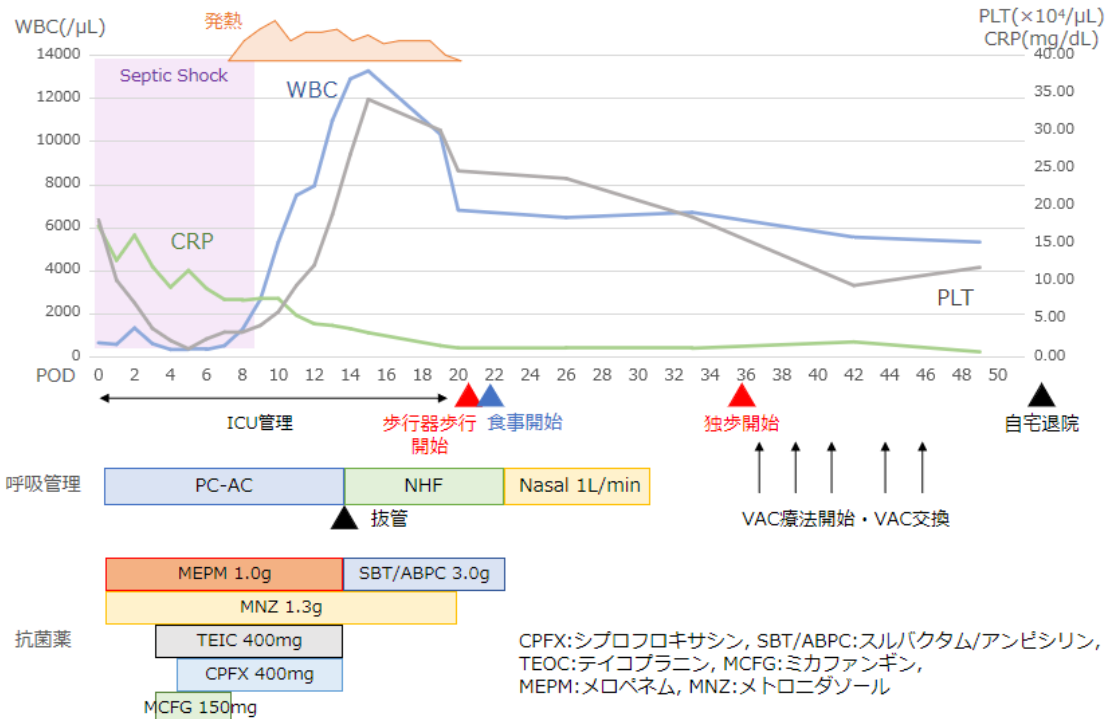


図 4

CPFX:シプロフロキサシン, SBT/ABPC:スルバクタム/アンピシリン, TEOC:テイコプラニン, MCFG:ミカファンギン, MEPM:メロペナム, MNZ:メトロニダゾール

HCUに転床後, POD20で歩行器歩行, POD21で食事を開始し, POD35で独歩が可能になるまでに回復した.創部は離開したままの状態であったため,POD36からVAC (Vacuum Assisted Closure) 療法を開始し, 創部処置を続けながらPOD52で自宅退院した. (図4)

退院後も外来加療を継続し, 退院後231日で創部治癒を確認した. (図5)

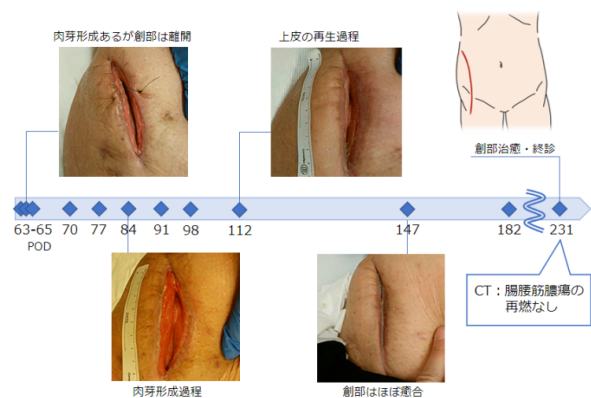


図5

考察

腸腰筋膿瘍は, 一般的に発熱・背部痛(腰痛)・跛行を古典的三徴とし, 敗血症性ショックのような急性発症の場合と数週から数ヶ月の亜急性発症

の場合があり, 造影CTや造影MRIが診断に有用である. 原因としては糖尿病・腎不全・免疫不全・腎不全などを背景とする原発性, 外傷や医療器具留置後に生じる続発性が挙げられる. 治療としては経皮的あるいは観血的な膿瘍ドレナージ, Gram染色や培養結果に基づく抗菌薬投与が行われるが, 未治療ではほぼ100%, 治療介入しても原発性で2.4%, 続発性で19%が死亡し15~36%が1年以内に再発するとされる³⁾.

自験例は2ヶ月間続く体調不良という亜急性発症でありながら敗血症性ショックを合併した重症の腸腰筋膿瘍であり, 基礎疾患として関節リウマチがあった. 観血的ドレナージと抗菌薬加療により治癒し, 再発無く経過している.

医学中央雑誌で1990年以降・「腸腰筋膿瘍+救命」で検索し, 腸腰筋膿瘍が主たる病態で救命された16の報告の特徴について自験例との共通点や相違点を検討した. (表2⁴⁾⁻¹⁹⁾

治療としては観血的ドレナージが多く, 敗血症を合併するような重症例も報告されていた. また, ほとんどの症例で基礎疾患が認められた. 自験例でも基礎疾患を認め, 原因菌を複数認めた. これは発症から治療介入まで2ヶ月弱と長い経過だったことが影響していると考えられたが, 培養結果に基づいた適切な抗菌薬治療が可能であった.

本疾患は高い死亡率と言われるなか²⁾, 治療介入まで2ヶ月弱と長い経過で入院時は敗血症性ショック

表2⁴⁾⁻¹⁹⁾

症例	年齢	性別	外科的治療	併発症	基礎疾患	病原菌
1	74	M	経皮的ドレナージ	S状結腸癌	なし	不明
2	60s	M	なし	腰椎化膿性脊椎炎, 肺膿瘍	アルコール性肝障害, 貧血, 痛風	K.pneumoniae
3	69	M	なし	肝膿瘍, 化膿性脊椎炎, DIC, ARDS	十二指腸乳頭部癒後	不明
4	54	M	経皮的ドレナージ	壊死性筋膜炎, 化膿性脊椎炎, STSS	糖尿病, 高血圧症, 脂質異常症	Streptococcus pyogenes
5	47	M	観血的ドレナージ	敗血症性肺塞栓症	腎不全(透析)	MRSA
6	61	M	なし	化膿性脊椎炎, 肝膿瘍, 敗血症, DIC	肝膿瘍既往	K.pneumoniae E.Faecium
7	64	M	なし	両下肢蜂窩織炎		
8	78	M	なし	硬膜外膿瘍		
9	60	M	経皮的ドレナージ	なし	3/6例に糖尿病	3例: MSSA 1例: Streptococcus pyogenes
10	53	F	経皮的ドレナージ	不明		
11	71	F	観血的ドレナージ	感染性心内膜炎		
12	67	F	観血的ドレナージ	化膿性脊椎炎		
13	71	F	観血的ドレナージ	ARDS, 化膿性股関節炎	不明	MSSA
14	59	M	観血的ドレナージ	感染性腹部大動脈瘤破裂, 臍胸	不明	Peptostreptococcus
15	69	M	なし	ウイルス性髄膜炎(HSV)	S状結腸癌術後	MRSA
16	72	M	経皮的ドレナージ	敗血症	ASO(バイパス術後), 高血圧症など	MRSA
17	24	F	不明	髄膜炎, 褥瘡感染, DIC	二分脊椎, 髄膜炎, キアリ奇形など	不明
18	65	F	観血的ドレナージ	感染性腹部大動脈瘤, 椎体炎	パーキンソン病, 糖尿病	Salmonella enterica
19	62	M	経皮的ドレナージ	交通外傷後	なし	MRSA
20	54	F	経皮的ドレナージ	頸椎化膿性脊椎炎	SLE(ステロイド使用), ASO, 糖尿病	不明
21	50	F	観血的ドレナージ	DIC, ARDS	子宮筋腫	MSSA
22	68	M	観血的ドレナージ	硬膜外膿瘍, 敗血症, SIRSなど	高血圧症	MSSA
自験例	70s	F	観血的ドレナージ	敗血症性ショック	関節リウマチ, 骨粗鬆症	K.pneumoniae Bacteroides thetaiotaomicron, Parabacteroides distasonis, Lactobacillus gasseri

クの合併も認めしたが、救命及び社会復帰が可能であった。敗血症性ショックを合併し、経皮的ドレナージだけでは不十分と考えられ、全身麻酔下での観血的ドレナージを選択した。消化器外科・整形外科の合同手術、人工呼吸器管理、抗菌薬による集学的治療や、リハビリテーション・栄養管理などの多職種連携を含めた適切な治療を提供できたことが救命及び社会復帰を可能にしたと考えた。

結 語

救命、社会復帰しえた腸腰筋膿瘍による敗血症性ショックの1例を経験した。病巣のドレナージや抗菌薬治療だけでなく、多科・多職種との連携を含めた治療の重要性を感じた臨床経験であった。

参考文献

- 1) Psoas abscess in Bristol : a 10-year review. *Int J Colorectal Dis.* 1987 Jun;2(2):72-6.
- 2) Iliopsoas abscess. *Postgrad Med J.* 2004 Aug;80(946):459-62.
- 3) 今日の臨床サポート
<https://clinicalsup.jp/jpoc/search.aspx>
- 4) 天野浩司ら。腸腰筋膿瘍を合併したS状結腸癌に対しドレナージ後に腹腔鏡下切除を施行した1例。 *癌と化学療法.* 2016;43(12):1824-1826.
- 5) 梶兼太郎ら。全身多発膿瘍を呈したKlebsiella pneumoniae敗血症の1例。 *静岡赤十字病院研究報.* 2014;34(1):28-31
- 6) 産形麻美子ら。細菌性肝膿瘍から急性化膿性脊椎炎・腸腰筋膿瘍を併発するも救命し得た1例。 *東京女子医科大学雑誌.* 2015;85:E54-58.
- 7) 青木厚ら。総合診療科がコーディネートした医療チーム連携の集学的治療によって救命と救肢ができた糖尿病患者のStreptococcal Toxic Shock-like Syndrome. *自治医科大学紀要.* 2015;37:35-42.
- 8) 福永昇平ら。重症MRSA感染症に対してダブトマイシンとリネゾリドの併用により救命できた維持血液透析患者の1例。 *日本透析医学会雑誌.* 2014;47(9):563-568.
- 9) 橘高弘忠ら。多発感染病巣を合併したクレブシエラ肝膿瘍の1例。 *日本救急医学会雑誌.* 2013;24(7):406-412.
- 10) 佐藤武揚ら。腸腰筋膿瘍に対するドレナージ法を考える 自験6例の解析から。 *日本集中治療医学会雑誌.* 2012;19(4):697-698.
- 11) 井上三四郎ら。化膿性脊椎炎・筋炎後に生じた急性呼吸促迫症候群の3例。 *整形外科.* 2011;62(11):1192-1195.
- 12) 吉田周平ら。Peptostreptococcusによる感染性腹部大動脈瘤破裂の1救命例。 *日本血管外科学会雑誌.* 2010;19(3):509-512.
- 13) 川崎誠康ら。S状結腸癌術後早期に髄膜炎および腸腰筋膿瘍を合併した1例。 *日本大腸肛門病学会雑誌.* 2009;62(7):475-480.
- 14) 谷真規子ら。MRSA敗血症に合併した腸腰筋膿瘍の2症例。 *ICUとCCU.* 2008;32(12):1149-1154.
- 15) 中村一仁ら。長期脳室ドレナージ管理を行い救命しえた成人先天性水頭症の1例。 *Neurosurgical Emergency.* 2008;13(1):98-101.
- 16) 相澤啓ら。異なる血行再建を行った感染性腹部大動脈瘤の2治験例。 *日本血管外科学会雑誌.* 2006;15(4):441-444.
- 17) 八幡和憲ら。重症感染症後に発症した腸腰筋膿瘍の2例。 *日本外科系連合学会誌.* 2006;31(2):253-257.
- 18) 稲次美穂子ら。成人呼吸窮迫症候群(ARDS)から救命しえた腸腰筋膿瘍の1例。 *整形外科.* 2004;55(3):294-296.
- 19) 原義明ら。感染経路不明の敗血症で発症した腰部硬膜外膿瘍の1例。 *日本救急医学会雑誌.* 2003;14(8):406-412.

チルゼパチド導入後にインスリンから離脱しえた2型糖尿病の1例

岐阜市民病院 糖尿病・内分泌内科

○日比野由佳 丸山 貴子 尾関咲耶子 野田かおる 安田 愛
山川 顕吾 黒田 英嗣

患者

54歳 男性

【主訴】

左足底の腫脹・疼痛

【現病歴】

X-26年に職場健診を契機に2型糖尿病と診断された。この時体重138kg（既往最高体重）であった。某病院に入院して経口薬治療開始。一時は98kgとなったが、その後約1年で110kgまでリバウンドした。X-24年より近医で治療継続。この間に体重は128kg前後となり、糖尿病管理悪化、インスリン・グラルギン1日1回注射法が開始された。糖尿病性腎症進行し、X-7年に血液透析導入。以降は同院で維持透析を受けている。X-1年1月より左足底の腫脹・疼痛、浸出液を認めるようになり、1月および4月に膿瘍形成に対して某整形外科で切開排膿処置を受けた。5月下旬より腫脹・疼痛などの症状再燃。足病変の改善のためには血糖管理の是正が必要と考えられ、同年6月5日に当科に紹介となった。

【既往歴・併存症】

糖尿病性腎症、高血圧症、高尿酸血症、続発性副甲状腺機能亢進症

【生活歴】

飲酒：なし 喫煙：なし

【家族歴】

糖尿病なし

【身体所見】

身長169.0cm, 体重118.5kg, BMI 41.4kg/m², 血圧：190/75mmHg, 脈拍：83回/min, 甲状腺腫大なし, 心雑音なし, 呼吸音清, 腹部平坦, 軟, 圧痛なし, 腸雑音良好, 下肢浮腫なし, 両下腿後面に多発の茶褐色皮疹あり, 左足底・母趾基部に腫脹あり, 脈拍触知：足背動脈+/+, 後脛骨動脈+/+, 膝蓋腱反射-/-, アキレス腱反射-/-, 足内踝振動覚 (C64) 右：2/8, 左：3/8

【処方薬】

リナグリプチン5mg, ミグリトール150mg, インスリン・グラルギン朝57単位, アゾセミド 60mg, フェブキソスタット10mg, エボカルセト1mg, ニフェジピン40mg, 炭酸ランタン水和物1750mg, ボノプラザンフマル酸塩 10mg

【初診時検査】

【生化学】

TP	8.1 g/dL
Alb	3.7 g/dL
AST	12 IU/L
ALT	13 IU/L
BUN	69.2 mg/dL
Cr	13.45 mg/dL
eGFR	3.6 ml/min/1.73m ²
Na	131 mEq/L
K	5.9 mEq/L
Cl	97 mEq/L
Ca	9.4 mEq/L
P	6.9 mEq/L
Mg	2.3 mEq/L

UA	5.6 mg/dL
T-cho	153 mg/dL
TG	154 mg/dL
HDL-C	43 mg/dL
LDL-C	88 mg/dL
CRP	4.40 mg/dL

【血算】

WBC	16440 /μL
Seg	78.0 %
Stab	1.0 %
Lymph	16.0 %
Mono	2.0 %
Eosino	1.0 %
Baso	0.0 %
RBC	383 × 10 ⁴ /μL
Hb	12.1 g/dL
Ht	36.1 %
MCV	94.3 fL
Plt	25.3 × 10 ⁴ /μL

【血糖関連】

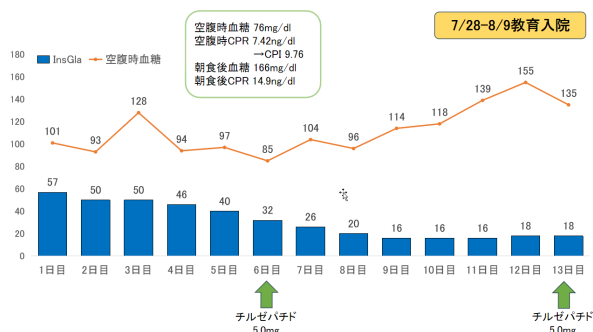
随時血糖	134 mg/dL
GA	22.1 %
CPR	9.4 ng/dL
血中ケトン体	66 μmol/L

【経過】



前医処方の経口血糖降下薬は中止とし、チルゼパチド週1回2.5mgを開始した。末梢神経障害に対して当科でプレガバリンを処方し、足病変の処置はかかりつけ整形外科で継続した。4週後の7月3日にチルゼパチドを5mgに増量し、7月28日より当科で糖尿病教育入院となった。

入院6日目と13日目にチルゼパチド5mgを投与した。腎機能廃絶による排泄障害のために血中CPR値は高値となっているが、食前後での上昇幅をみるかぎり、内因性インスリン分泌は良好であ

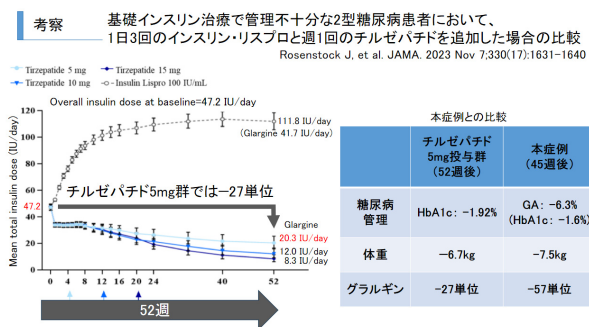


ると推察された。肥満によるインスリン抵抗性が主体と考えられることにより、グラルギンを極力減らしていく方針とした。空腹時血糖を参考に減量し、入院時グラルギン57単位から、13日目、18単位で退院となった。

外来診療に移行後、SMBGの記録で食前血糖が比較的高く、なかなかグラルギンを減量できなかった。X-1年11月FreeStyleリブレによるisCGMを導入し、TIRが良好であることを確認しつつ、グラルギンを減量した。透析患者でありメトホルミンやチアゾリジンは使用できないため、インスリン抵抗性改善に期待して、少量イメグリミンをX年2月19日より開始した。

約10ヶ月の経過を経て、X年4月15日にインスリンを完全に離脱することが可能となった。初診時118.5kgあった体重は111kgとなり、透析時のdry weightも114kgから106kgと8kg減少した。その後も血糖管理良好で、引き続き当科外来で治療継続している。

考察



グラルギンにインスリン・リスプロおよび各用量のチルゼパチドを追加し追跡した調査によると、チルゼパチド5mg群では、グラルギンが平均27単位減量でき、Hb1cは1.92%低下、体重は6.7kg減量と報告されている。また同報告において、低血糖の頻度は、リスプロ群よりも全チルゼパチド群で低いという結果であった。¹⁾

本症例は、45週時点でGA値が6.3%低下、

HbA1c換算では1.6%低下し、体重は7.5kg減量することができた。

低血糖を起こす頻度も少なくなった。本症例は、チルゼパチド5mgで、45週間の経過で、57単位もの高用量グラルギンからの離脱に成功した、極めて貴重な症例と考える。その背景には、本症例が血液透析中の末期腎不全患者であり、インスリン代謝の遅延が大きく影響していると考えられる。

チルゼパチドは2型糖尿病におけるβ細胞機能とインスリン感受性の両者を改善し、血糖管理の改善をもたらす。²⁾ GLP-1受容体作動薬は体重減少によりインスリン感受性を改善させるとされているが、GIP/GLP-1受容体作動薬であるチルゼパチドのインスリン感受性改善には、体重減少に起因しない別のメカニズムが存在すると考えられており、投与早期からの感受性改善が期待できる。³⁾ 本症例もこれらの作用により良好な経過が得られたと考えられる。血液透析を受けている2型糖尿病患者において、チルゼパチドは体水分量、体脂肪量を減少させてDry weightの低下をもたらす一方、骨格筋量には影響しなかったとの報告がある。⁴⁾ 本症例においても体組成の評価を今後の課題と考える。本症例は肥満があるにも関わらず、かかりつけ医の下、長期にわたって高用量インスリン治療が行われていた。専門医と地域医療機関が連携し治療内容を随時更新していくことが必要である。

結語

チルゼパチド導入後に約45週を経て、インスリン・グラルギン57単位から離脱しえた2型糖尿病の1例を経験した。血糖マネジメントの改善、体重の低下と同時に、低血糖リスク軽減、注射回数低下という患者QOLの改善をもたらした。専門医と非専門医が連携し、治療内容の更新を随時行っていくことが必要である。

参考文献

- 1) Rosenstock J, et al. JAMA .2023Nov 7(17):1631-1640
- 2) Lee CJ, et al. J Endocr Soc. 2023; 7(5):bvad056.
- 3) Thomas MK, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Jan 23; 106(2):388-396.
- 4) Mima A, et al. Endocrinol Diabetes Metab 2024 May; 7(3):e489.

Streptococcus vestibularisによる腹膜炎を発症した 腹膜透析患者の1例

1) 岐阜市民病院 腎臓内科

前川 春葉¹⁾ 越路 崇玄¹⁾ 木村 行宏¹⁾ 伊藤 里奈¹⁾ 永木 鈴子¹⁾
中島 佑果¹⁾ 河村 涼花¹⁾ 高橋 浩毅¹⁾

患者

【症例】57歳, 男性

【主訴】腹痛

【既往歴】高血圧, 脳出血

【現病歴】10年以上から脳出血後の経過観察目的のためA医院で通院加療。7か月前に自宅で強直性の痙攣発作があり当院に救急搬送され, 血液検査で尿素窒素71.4 mg/dL, クレアチニン13.81 mg/dL, (eGFR 3.4 mL/min/1.73m²)と高度腎障害を認めた。腎生検を実施し荒廃した病理像であり, 慢性経過による腎不全と診断し, 本人希望で腹膜透析 (PD) を導入し, 以後当院通院中であった。

PD液交換後に突然の腹痛を自覚, 発熱とPDカテーテル出口部に圧痛を認めERを受診。腹膜炎を疑い入院とした。

【アレルギー】花粉症

【生活歴】喫煙: なし, 飲酒: なし

【現症】身長173.1 cm, 体重62 kg, 血圧174/94 mmHg, 脈拍101 /min, SpO₂ 96%, 体温37.0 °C。

【身体診察】腹部: 平坦, 板状硬, PDカテーテル出口部に自発痛あり, 反跳痛あり。腹膜透析液は白濁しややオレンジ色。

【神経診察】瞳孔: 左右差なし, 左右3mm大, 眼球運動: full, 眼振 (-), 対光反射: rapid, 顔面の感覚正常・左右差なし, 顔面筋の動き正常・左右差なし, 舌の動き正常・萎縮なし, カーテン徴候 (-), 四肢に明らかな感覚障害 (-), 四肢に明らかな運動障害 (-), 指鼻試験 (-), 膝踵試験 (-), 手関節回内・回外運動良好, 項部硬直 (-), jolt accentuation (-)

【検査所見】血液検査: AST 17 U/L, ALT 16 U/L, ALP 48 U/L, LD 241 U/L, TP 7.0 g/

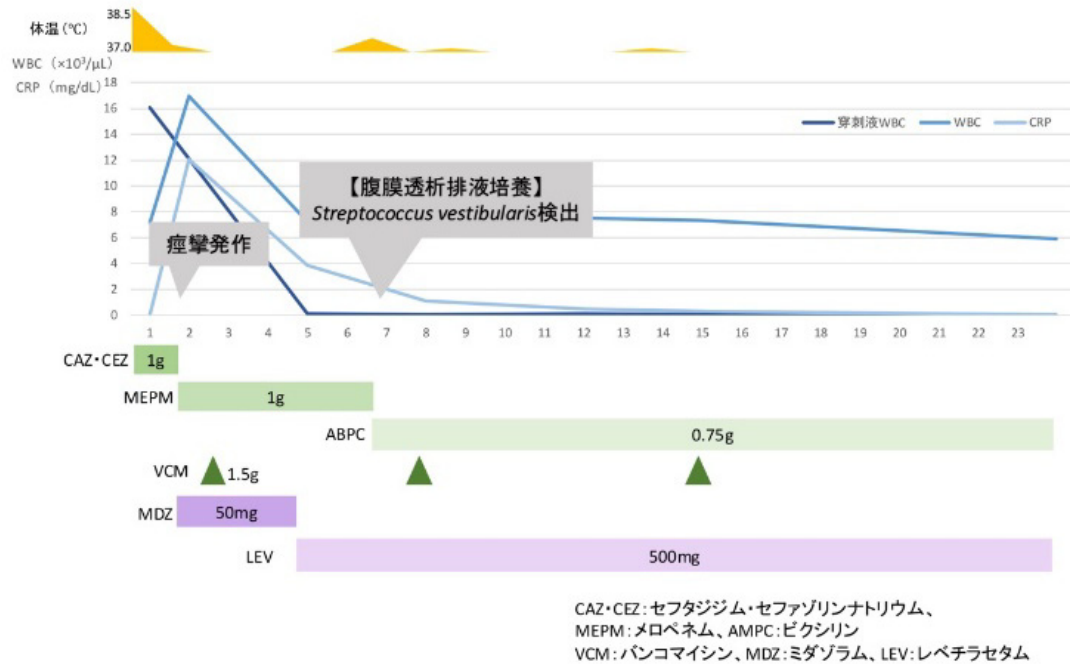
dl, Alb 3.7 g/dL, UN 74.6 mg/dL, Cre 14.33 mg/dL, UA 5.7 mg/dL, CK 241 U/L, Na 127 mmol/L, K 3.7 mmol/L, Cl 91 mmol/L, 補正Ca 9.1 mg/dL, P 5.3 mg/dL, フェリチン 252 ng/mL, i-PTH 43 pg/mL, CRP 0.02 mg/dL, HbA1c 5.1%, BS 117 mg/dL, WBC 7140 /μL (好中球77.9%), RBC 348万 /μL, Hb 11.4 g/dL, Plt 29.2×10⁴ /μL. PD排液: WBC 16010 /μL (好中球 93%). CT: 腹膜の濃度上昇あり。

【経過】入院当日からセフトラジジム・セファゾリンをPD液に混注し経腹腔内投与で治療を開始した。第2病日痙攣発作があり症候性てんかんを第一に考え, ミダゾラムを開始しHCU管理とした。またセファロsporin系による脳症の可能性も否定できず抗菌薬をメロペネムへ変更した。第4病日の排液検査再検で細胞数減少を認め, 第5病日に初日の排液培養より *Streptococcus vestibularis* が検出された。狭域スペクトラム抗菌薬のアンピシリンへ変更したが増菌での検出でありバイオフィルム形成菌の併存も否定できず, 週一回のバンコマイシン併用も行った。その後の経過は良好であり第22病日に自宅退院とした。

考察

腹膜透析関連腹膜炎 (PD腹膜炎) はPD患者において除水能の低下や腹膜機能障害をきたし, カテーテル抜去や血液透析移行, 被嚢性腹膜硬化症への進展, 死亡への原因となる。起炎菌としてはグラム陽性球菌, 特にコアグララーゼ陰性ブドウ球菌が多い。 *Streptococcus vestibularis* は口腔前庭部に存在する, グラム陽性, α溶血性, カタラーゼ陰性連鎖球菌である。日和見感染の原因菌として知られ, 通常の培養検査では検出が困難であり,

表1 入院後経過



検出にはMALDI-TOF MS (マトリックス支援レーザー脱離イオン化) が有用とされている。髄膜炎や心内膜炎、歯感染、免疫不全者の菌血症などの症例報告があり、PD腹膜炎の起炎菌としての報告は海外で2例、本邦では1例が報告されている^{3) 4) 5) 6) 7) 8)}。海外の2例では歯感染を伴っていたと報告されており、本症例でも後に歯の指摘があり、口腔不衛生であった。一過性の免疫抑制状態で血行性感染を介して広がった可能性や唾液で汚染された手指などによる接続部位の二次感染の可能性も否定できなかった。

結語

抗菌薬治療による改善を認めた *Streptococcus vestibularis* を起炎菌とするまれなPD腹膜炎を経験した。*Streptococcus vestibularis* は検出が困難であり、検出にはMALDI-TOF MSが有用であった。

PD関連腹膜炎の感染を予防するにあたって口腔衛生も重要であり、患者に注意喚起するべきである。

参考文献

- 1) 腹膜透析ガイドライン2019
- 2) 鶯飼 絢子ら, MALDI-TOF MS (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry; マトリック

支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析計) により *Streptococcus vestibularis* が起炎菌と判明したCAPD腹膜炎の1例, 透析学会54 (10) : 523-528, 2021

- 3) Fatih Yılmaz, et al. "*Streptococcus vestibularis*": A Rare Cause of Peritoneal Dialysis-Related Peritonitis. Therapeutic Apheresis and Dialysis 2017;21(4):418-419
- 4) Hanen Chaker, et al. Unusual Cause of Peritonitis in Peritoneal Dialysis Patient Related to *Streptococcus salivarius*. Saudi J Kidney Dis Transpl 2021;32(3):838-840
- 5) Efe Kasıkcı, et al. Unusual Cause of Peritonitis in Peritoneal Dialysis: *Streptococcus vestibularis*. Letter to the Editor. Therapeutic Apheresis and Dialysis 2018;22(4):412-413
- 6) R Chaudhry, et al. Propionibacterium granulosum: a Rare Cause of Endocarditis. J Infect. 2000 Nov;41(3):284
- 7) S.M. Partridge, et al. Prosthetic Valve Endocarditis due to *Streptococcus vestibularis*. J Infect. 2000 Nov;41(3):284-285
- 8) A. Dilek Simsek, et al. *Streptococcus vestibularis* bacteremia following dental extraction in a patient on long-term hemodialysis: a case report a 1. NDT Plus. 2008 Aug;1(4):276-277

出血性ショックを来した異所性妊娠の1例 ～若年女性の急性腹症での血中hCG測定の有用性～

1) 岐阜市民病院 救急診療部 2) 同 研修センター
村瀬 泰介²⁾ 玉川 紀之¹⁾ 安田 立¹⁾

諸言

卵巣出血と異所性妊娠は婦人科急性腹症の中でも頻度の高い疾患であり、大量腹腔内出血を来し得るという観点から緊急性が高い。両者は症状も酷似していることから診断に苦慮する。今回、初期対応時の血中および尿中hCG測定が診断に役立った異所性妊娠破裂の症例を経験したため報告する。

症例

31歳 女性

【主訴】下腹部痛

【現病歴】

X-1日の21時頃より倦怠感を自覚。23時頃より下腹部に自発痛が出現。症状は徐々に増悪し、X日の夜2時30分頃に救急要請し、当院の救急外来に搬送となった。

【併存疾患/既往歴】なし

【常用薬】なし

【妊娠/月経歴】

妊娠の可能性:否定しきれず(本人談)

最終月経:診察時の1ヶ月前

【初診時バイタル】

GCS:E4V5M6 BP:115/68mmHg HR:73/min
BT:36.4°C SpO2:100%(room air)
RR:16/min

【身体所見】

苦悶様表情

腹部:平坦・軟 蠕動音:正常 手術痕(-)

下腹部全体に7/10程度の自発痛(+)

筋性防御(+), tapping pain(+)

【初診時血液検査所】

表1

【来院後経過】

身体診察からは急性腹症が考えられた。若年女性であり、正常妊娠も鑑別に挙がり、単純CTなどの画像検査を検討したが、被曝の観点から正常妊娠の否定は必須で、尿中hCGの測定が優先された。しかし、患者に排尿を促したが自尿は得られなかったため、血中hCGを測定する方針とした。血液検査結果が判明するまでの待機時間に、嘔吐、顔色

表1 【初診時血液検査所】

〈生化学〉				〈血算〉	
AST	30 U/L	Na	137 mmol/L	WBC	10.02 × 10 ³ /μl
ALT	26 U/L	Cl	107 mmol/L	RBC	362 × 10 ⁴ /μl
ALP(IFCC)	54 U/L	K	3.8 mmol/L	Hb	11.7 g/dl
γ-GT	26 U/L	Ca	8.9 mg/dl	Ht	34.5%
LD(IFCC)	122 U/L	P	4 mg/dl	MCV	95.3 fl
T-Bil	0.6 mg/dl	Mg	1.8 mg/dl	Plt	29.1 × 10 ⁴ /μl
TP	6.4 g/dl	CRP	0.07 mg/dl		
Alb	3.7 g/dl	FBS	117 mg/dl	〈免疫血清〉	
BUN	13.1 mg/dl			hCG	31973 mIU/ml
Cre	0.69 mg/dl	〈凝固〉			
eGFR	80.3 ml/min/1.73m ²	PT-INR	0.88		
尿酸	3.8 mg/dl	APTT	23 秒		
CK	28 U/L	Fib	296 mg/dl		
AMY	58 U/L	D-dimer	0.6 μg/ml		

不良、冷汗、末梢冷感などの症状が出現し、BP：90/55mmHg HR：84/minと低血圧を認めた。その後、表1の通り血中hCGの異常高値を確認し、婦人科疾患が強く疑われた。腹部超音波検査ではモリソン窩、両側傍結腸溝、肝表面、脾腎境界にecho free spaceを認め、腹腔内出血が考えられた。血圧低下の原因は循環血液量減少性ショックと考えられた。経膈超音波検査では左卵管の拡張を認め、以上より左卵管妊娠破裂が疑われ、緊急手術の方針とした。

【術前診断】

左卵管妊娠破裂

【手術】

腹腔鏡下左卵管全摘除術、子宮内膜搔爬術

【術中所見】

腹腔鏡下にて手術を施行した。腹部全体に凝血塊を認めた。左卵管峡部の腫瘍と同部位からの持続性の出血を認めた。左卵管峡部と左卵管膨大部を切除した。止血後、子宮内膜全面搔爬を実施し終了とした。

手術時間：2時間38分

【切除標本病理組織所見】

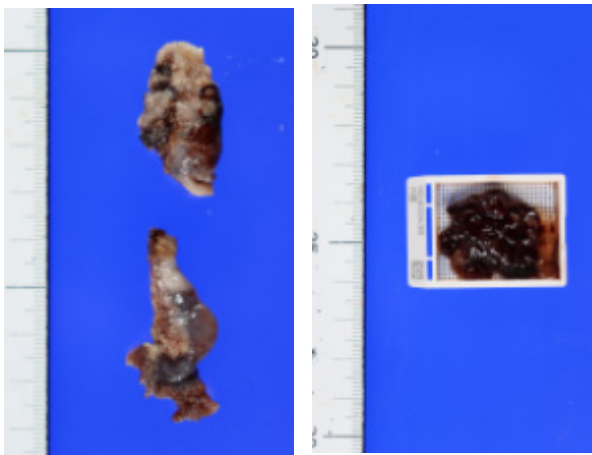


図1 左卵管

図2 子宮内膜

卵管（図1）：出血成分に混じって妊娠組織である小型の絨毛組織、トロホプラストを認める。

子宮内膜（図2）：血中hCG高値による影響と考えられる、Arias-Stella反応の像を認める。

臨床像と合わせて卵管内に妊娠組織を認めるため、卵管妊娠の像として矛盾しない¹⁾。

【術後診断】

左卵管妊娠破裂（術中出血量：1769ml）

【術後経過】

術後1日目（1POD）より疼痛は改善し、バイタルも安定した。血液検査ではHb：8.8g/dlの貧血を認め、鉄剤での内服加療とした。その後も経

過は良好で貧血の進行も見られなかったため、4PODに退院となった。34PODにはHbは13g/dlまで改善、血中hCGの陰転化を認めた。手術創の感染等もなく終診とした。

考 察

女性の急性腹症の20%以上は産婦人科疾患によるものであり²⁾、今回経験した異所性妊娠も代表的な疾患の1つである。本疾患は卵巣出血と並び、腹腔内出血をきたす婦人科急性腹症疾患として知られ、両者は腹痛を主訴とする点も酷似する。卵巣出血は妊娠反応検査が陰性となるのに対し、異所性妊娠は同検査が陽性となる点で、尿中および血中hCGの測定は両者を鑑別する上で有用と考える。

異所性妊娠の場合、その治療は原則、手術療法である。ただし、患者の全身状態や着床部位、hCG値、胎児心拍数の有無、腫瘍径、今後の妊娠希望の有無などを参考にメトトレキサートによる薬物療法や待機療法が選択される場合もある。特にhCGに関しては卵管妊娠では血中hCGが10000IU/L以下を満たすことが保存的療法の条件に含まれる³⁾。

以上より、腹部症状を呈する妊娠可能女性の症例で異所性妊娠が考えられる場合、卵巣出血など他の腹部疾患との鑑別に有用であることと、その後の治療方針の決定に必要であることの2つの理由から、初期対応の段階で血中hCGを測定することは妥当である。

なお、当施設の場合は血中hCG定量検査は尿中hCG定性検査に比して検体提出から結果が判明するまでの時間が一般的に長い傾向にある。本症例でも通常、尿中検査なら20-30分程度で検査結果が判明する所を、血中検査結果が判明するまで、1時間以上の時間を要した。これは尿中検査は定性検査なのに対し、血中検査は定量検査であることによるものと考えられる。定性検査に限れば血中検査の方が尿中検査よりも検査結果判明までの時間が平均値で20分程度短縮されるという報告もあるが⁴⁾、当施設での血中検査は基本的に定量検査であるため、緊急性が高いと考えられる症例においては、血中hCG定量検査に加え、測定時間に優れる尿中hCG定性検査も施行する必要があると考える。自験例では腹腔内出血を来している影響もあつてか、患者の排尿は得られなかった。腹部症状が激烈であり、後に出血性ショックを来したことからすると、膀胱カテーテルなどの手段を用いての尿中hCGを測定を考慮する必要があったと思われた。

結 語

出血性ショックを来した卵管妊娠破裂の1例を経験した。若年女性の急性腹症の診察時には同疾患の可能性を念頭におく必要があると思われた。

参考文献

- 1) CJ Pauerstein et al. Anatomy and pathology of tubal pregnancy. *Obstet Gynecol.* Mar. 1986
- 2) 急性腹症診療ガイドライン 2015
- 3) 産婦人科 診療ガイドライン-産科編2023
- 4) Michael Gottlieb et al. Comparison of Result Times Between Urine and Whole Blood Point-of-care Pregnancy Testing. *The Western Journal of Emergency Medicine.* July 2016;17 (4) :449-453

岐阜市民病院紀要規定 (2024年6月18日改訂)

論文投稿規定

1. 本誌に掲載する論文は岐阜市民病院職員ならびにその関係者とする（共著はその限りではない）。
2. 投稿論文は英文または和文とし、英文には200字程度の和文抄録を添える。
3. 投稿論文は、A 4のオリジナル1部（図、表、写真を含む）をMicrosoft Wordで保存したファイルで年報編集委員会に提出すること。尚、提出方法については編集委員の合議で決定する。
4. 投稿論文に掲載する図、表、写真については、原稿に挿入したうえで年報編集委員会に提出すること。
5. 投稿論文の掲載の採否および掲載順序、形式などは編集委員の合議で決定する。
6. 投稿論文は年報編集委員及びその推薦者により査読を行う。査読により、原稿の加筆、修正、削除などを要請することがある。
7. 原則として初校は必ず著者によって校正を行い、校正期間は原則1週間以内とし、2校以降は原則3日以内とする。校正は誤植を訂正することとどめ、内容の加除または改変はできない。
8. 本誌に投稿した原著論文に関して同じ内容で他誌投稿の際、二重投稿とみなされる可能性があるため注意すること。
9. 学会発表抄録は論文文化されたもの、国際学会発表抄録のみ論文投稿とする。その他は業績投稿とする。
10. 論文執筆要領
 - (1) 和文原稿は口語体でできるだけ平易に書き、当用漢字、新かなづかいにより、楷書をもって横書きとする。初行および改行の初めは1コマあけ、記号（句読点、ピリオド、括弧、コロ、セミコロ、ハイフオン）は1字に数える。原則として略語は使用しない。
 - (2) 症例報告は7頁以内、それ以外の原著は刷り上がり10頁以内とすること（図、写真などを含む）。
 - (3) 論文は原則として、表題（著者名、所属科名、5個以内のキーワードを含む）、本文、本献の順序とする。
 - (4) 本文について
 - ① 和文の場合、大見出し（例えば、考察、文献など）の前後は1行ずつあけること。ゴシック（太文字）にするので、波線のアンダーラインを当該箇所の下に引く（大見出しに番号をつけない）。数字はすべて算用数字を用いる。例えば第1表、4kgなど。
 - ② 英文の場合、例えばDISCUSSION、SUMMARYなどの見出しは全部大文字とする。
 - ③ 単位は原則としてC、G、S、単位とする。（例） μ 、cm、ml、kcal、%、pH、mol、温度は37°Cのように書く
 - ④ 表題は30字を超える場合、30字以内のrunning titleを作ること。
 - ⑤ 薬品名は原則として一般名を用いることとする。
 - ⑥ 引用文献および参照は本文中に出たものから順次通し番号として、該当箇所の右肩に小

さい数字で示し半カッコに入れる（形式は本年報を参照のこと）。

- ⑦ 図表は簡明にし、ていねいに書く。
和文の場合は第1図、第2表、英文の場合FIG. 1、TABLE 2、のように記し、図の場合は表題を図の下に、表の場合は表の上につける。図表は説明文の後に挿入する。
- ⑧ 図と写真は併せて1論文当たり10枚以内とする。
- ⑨ 患者のプライバシーを守るため、以下の項目を原稿、図表内に記入してはいけない：患者名、イニシャル、患者ID、住所（都道府県名、州名は可）、臨床経過が特定できうる日時（日時は月初、月末、上旬、下旬、入院後○日、術後○日などの表記にすること）、患者の顔が写った写真。以下の項目は記入してもよい：患者の年齢、性別、居住場所（自宅、施設、病院など）
- (5) 引用文献について
 - ① 引用文献は本文の引用順に番号をふる。
 - ② 外国雑誌の略名は原則としIndex Medicusに、邦文雑誌は日本医学図書館協会編「日本医学雑誌略名表」に従うこと。
 - ③ 文献（雑誌）は次にあげた例のように書くこと。
 - 1) 雑誌論文の場合
 - <和文>
引用した部分の著者(筆頭著者1名、複数の場合は等とする)。引用した部分のタイトル：単行本の著者あるいは編者。単行本のタイトル。出版社の所在地：出版社名；出版年：引用した部分のページ
 - <英文>
Asch DA, et al. The role of critical care nurses in euthanasia and assisted suicide. *N Engl J Med.* 1996； 334：1374-1379
 - 2) 単行本の場合
 - <和文>
引用した部分の著者(筆頭著者1名、複数の場合は等とする)。引用した部分のタイトル：単行本の著者あるいは編者。単行本のタイトル。出版社の所在地：出版社名；出版年：引用した部分のページ
 - <英文>
Cavanaugh S, et al. The diagnosis and treatment of depression in the medically ill. In: Guggenheim F, Winer MF, eds. *Manual of psychiatric consultation and emergency care.* New York, NY: Jason Aronson; 1894: 211-222
 - 3) 電子文献の場合
 - 著者名。タイトル（表題もしくは調査名）。発行年次。URL（アクセス年月日）
- (6) 別冊について
別冊は作成しない。

編 集 後 記

「岐阜市民病院年報 第44号」をここにお届けさせていただきます。年報編集委員長である私の不手際により発刊が遅れましたこと、関係各位の皆様方に御心配、御迷惑をおかけいたしましたこと、深くお詫び申し上げます。

山田 誠病院長の序文でございますように、令和6年度は、医療、病院を取り巻く環境が大きく変化をいたしました。そのような状況の下、医師のみならず全職員が一体となって進めた取り組み、足跡等、年報を通して御高覧頂き、引き続き御指導、御高配を頂戴できれば幸甚でございます。

日常診療、病院業務等に追われる中、編集委員の皆様におかれましては査読、最終確認など多大な御負担、御尽力を頂きました。研修センターの石川さんを中心に、皆様には直接表には出にくい仕事も関わらず、日常業務の合間を縫って編集に携わって頂きました。深謝申し上げます。

末尾となりますが、今回、年報44号を発刊する運びとなりましたことは、ひとえに平素からの皆様方の温かいご支援とご高配の賜物でございます。厚く御礼申し上げますとともに、忌憚のない御講評を頂ければ幸甚に存じます。今後とも変わらぬ御指導の程、よろしくお願い申し上げます。

年報編集委員長 黒田 英嗣

岐阜市民病院年報編集委員(令和6年度、7年度)

委員長	黒田英嗣	(R6、7)	
委員	葛谷命	(R6、7)	
	藤岡圭	(R6、7)	
	安田真智	(R6、7)	
	北川順一	(R6、7)	
	横山能文	(R6、7)	
	八幡和憲	(R6、7)	
	村瀬泰介	(R6)	
	仲陽香	(R7)	
	松波あかね	(R6、7)	
	丹羽晴美	(R6、7)	
	伊藤生恵	(R6)	
	高橋美嘉	(R7)	
	庶務	神谷里美	(R6、7)
		中野克哉	(R7)
		今井智美	(R6、7)
		畠山恭子	(R6、7)
安江みちる		(R6、7)	
小野島恵子		(R6、7)	
山本直生		(R6)	
石川大	(R7)		

(順不同)

岐阜市民病院紀要

第44号

令和8年3月

発刊 岐阜市民病院
岐阜市鹿島町7丁目1番地
TEL(058)251-1101(代)
FAX(058)252-1335

印刷 株式会社タカダ印刷
羽島郡岐南町みやまち3丁目13番地
TEL(058)272-2528
FAX(058)274-4852
