

原著 · 研究 · 症例

MRIを組み込んだプロトコルを使用し チームで行う超急性期脳梗塞に対する 経静脈的線溶療法の治療成績

佐野 顕史¹⁾ 佐藤 和彦¹⁾ 佐藤 和彦²⁾ 丸谷 宏²⁾

1) 鶴岡市立荘内病院 脳神経外科

2) 鶴岡市立荘内病院 神経内科

要 約

急性期脳梗塞に対する遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン－アクチベータ（recombinant tissue-type plasminogen activator: rt-PA）であるアルテプラゼを用いた、急性期虚血性脳血管障害患者に対する経静脈的線溶療法（以下、tPA治療）は有効性が高く、脳卒中ガイドラインで行うように強く勧められている。当院では、救急隊から連絡を受けたコメディカルスタッフが初療プロトコル（通称、アルテブパス）に則り検査を開始している。tPA治療前にMRIを含むプロトコルによる治療成績についてまとめたので報告する。

2010年1月から2019年12月に当施設にてrt-PA静注療法を施行し、1年後にBarthel Index（BI）およびmodified Rankin Scale（mRS）を評価できた連続137例を対象とし、D2Nが60分以下をEarly群、61分以降をLate群として比較検討した。平均年齢 74.7 ± 11.4 歳で女性が50例（36.5%）、搬送時NIHSS平均 11.5 ± 7.6 点、DWI-ASPECTS 8.9 ± 2.5 点であった。1年後の転帰良好例（mRS 0～3）は72例（52.6%）で、これまでの無作為化比較試験と同等の成績であった。全例でMRIを施行し、D2Nは最短で28分、平均 69 ± 25.0 分であった。D2Nは経時的に短縮傾向で、2019年の平均は59分37秒、1年後の予後良好例も経時的に増加し、2019年では87.5%であった。出血合併症は全体で2.9%、Early群とLate群では有意差を認めなかった。

MRIを組み込んだプロトコルによるtPA治療は、投与時間を遅延させることなく良好な転帰を得ることができた。

Key words：急性期脳梗塞、rt-PA血栓溶解療法、Door to needle time

はじめに

tPA治療は、1996年に米国で、2005年には本邦でそれぞれ認可され、複数の無作為化比較試験でその有効性が示されており^{1) 2)}、脳卒中ガイドラインでは行うよう強く勧められている³⁾。発症か

ら4.5時間以内の投与が適応で、治療開始が早いほど良好な転帰が期待できる⁴⁾。その一方で、症候性頭蓋内出血の危険性があり（国内の過去の臨床試験では0 - 9.4 %）、治療適応や禁忌項目、慎重投与項目をよく確認してから施行する必要がある^{2) 5) 9)}。有効性を高めるため、搬送から投与までの時間（Door to needle time: D2N）短縮のた

めに様々な工夫をしており、かつ重篤な出血合併症を来さないためには慎重な判断を要する。

当院の事情に関して、南庄内地区の人口16万人をカバーしており、2022年4月現在では脳卒中専門医2名、専攻医および初期臨床研修医で急性期脳卒中治療を対応している状況である。搬送後最短でtPA治療を開始し、最良の急性期治療を提供しつつ、24時間365日にわたり治療の質を担保することは容易ではない。その対策として、当院では2006年から急性期脳卒中パス（通称、アルテブパス）を導入し、2008年4月以降から現在に至るまで症例を蓄積してきた。パスの大きな特徴としては、救急隊員からの情報を得た救急センターの看護師がパスを開始させることができ、禁忌項目が明らかとなった時点でだれでもパスの中止を宣言できる点である。以前の当院からの報告では、急性期脳卒中パス開始後実際にtPA治療が施行されたのは22.1%にとどまったが、年間100件以上パスを繰り返すことにより医療スタッフの治療への習熟という副次効果が得られている¹⁰⁾。今回我々は、MRIが含まれているアルテブパスの治療成績を検討したので報告する。

方 法

○対 象

2010年1月から2019年12月の10年間で、当施設でtPA治療を行った症例を対象とした。血栓回収療法を施行した症例は除外し、137例が対象となった。男性87例、女性50例、平均年齢は74.4±11.4歳、平均発症-治療開始時間（Onset to needle time: O2N）は148分28秒、搬送からtPA治療開始までの時間（Door to needle time: D2N）は69分7秒であった。搬送からMRI開始までの時間は平均25分11秒、MRI開始からtPA治療開始までは平均43分56秒であった。D2Nが60分以下のEarly群、61分以降のLate群の2群に分類し、後方視的に比較検討した。治療成績は退院時と1年後の

Barthel Index (BI) の変化 (BI利得) および1年後のmodified Rankin Scale (mRS) で評価し、mRSは0から3を転帰良好とした。また、退院時の状況を死亡 (Death)、自宅退院 (entlassen)、転院 (transfer) として記録した。合併症としての出血性梗塞については、SIT-MOST分類に則って判定し、PH2以上を出血合併症と定義した¹¹⁾。脳梗塞再発はフォローアップの期間に関わらず、再入院した症例をカウントした。

診療録より、以下のデータを抽出した。＜患者背景＞年齢、性別、National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)、DWI-ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT score)、既往歴（高血圧症、心房細動、耐糖能異常、腎機能異常、脳卒中既往）、生活歴（飲酒歴、喫煙歴）、発症から治療までの時間経過、二次予防薬 (Direct oral anti coagulants: DOAC、Warfarin、Dual antiplatelet therapy: DAPT、Single antiplatelet therapy: SAPT)。＜病型＞心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、分枝粥腫病 (Branch atheromatous disease : BAD)、原因不明脳梗塞、その他の原因による脳梗塞。＜責任血管＞中大脳動脈、前大脳動脈、後大脳動脈、椎骨脳底動脈。DWI-ASPECTSは脳卒中担当医師または神経放射線科医師2名で判定した。

統計解析はIBM SPSS (IBM, New York, USA) を用い各項目はMann-Whitney's U-testおよびFisher's exact testを行い $p<0.05$ を有意差ありとした。

○初療プロトコール

救急センターでは、一般的には各診療科医師が交代で日当直を行い、初期診察後に各科出番医にコンサルテーションするシステムであるが、急性期脳卒中が疑われる症例においては、1秒でも治療を早く開始するために、急性期脳卒中パスを運用している。救急隊員が患者に接触し、シンシナティ病院前脳卒中スケール (Cincinnati Prehospital

Stroke Scale : CPSS) を参考に脳卒中が疑われ、かつ発症4時間以内の場合、救急センタースタッフが急性期脳卒中パスの開始を宣言する。患者搬送前に脳卒中診療医、放射線技師に連絡し準備を開始する。患者到着と同時に複数の看護師が集まり、神経診察および血液検査と静脈ラインの確保を行い、直ちに画像検査に向かう。画像検査では、CTでは脳出血と大動脈解離を否定するため高速ヘリカル撮影を行い、MRIは拡散強調像(Diffusion-weighted image : DWI、約40秒)と簡略化したMRA (Magnetic resonance angiogram、約1分30秒)のみとし、時間短縮を図り、移動を含めても約10分程度で画像検査を完了できる。その間に病歴聴取、病状説明を行い、治療適応や禁忌項目、慎重投与項目を確認し、最終的に医師がtPA治療を行うかどうかを判断する。治療後は静注血栓溶解療法の管理を治療ガイドラインに準じて集中治療室にて行っている¹²⁾。入院後早期から急性期リハビリテーションが介入する。退院時と1年後の外來でmRS、BIを記録した。

○評価項目について

NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) とは、脳卒中神経学的重症度の評価スケールである。健常は0点で失語や麻痺などの神経症状に応じて加点する。42点満点だが、昏睡状態の場合は運動失調を0点とするので、最重症は40点となる。tPA治療を行う際には、26点以上は重症のため慎重投与である。Barthel Index (BI) とは、移動や食事、排泄などの指標をもとに簡易的に日常生活動作を評価する尺度の一つであり、100点満点でスコアリングする。健常人が100点、全介助者が0点、85点以上であれば介助は要したとしても少なく、60点以上であれば一般的な日常生活は可能とされている。modified Rankin Scale (mRS) とは、脳卒中発症後の生活自立度の尺度であり、0 (無症状) から5 (寝たきり、全介助)

で点数が高いほど日常生活レベルは低い。死亡の場合は6と表記する。おおまかに0から2で自宅生活可能、3は歩行可能、4は歩行が要介助とされ、多くの脳卒中診療を行う施設ではBIとmRSを考慮して自宅退院が可能かどうか検討している。ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT score) とは、頭部CTで早期の虚血性変化を定量化したスコアで、中大脳動脈領域を10領域に分けて判定する。健常が10点で全領域の虚血があれば0点である。DWI-ASPECTSはMRIのDWIで判定するが、1領域を加えた11点満点となる。なお、ASPECTSまたはDWI-ASPECTSが6点未満の症例では広範囲虚血が生じており、tPA治療や血栓回収療法の適応に関しては慎重に検討する必要がある。SITS-MOST分類はtPA治療後の症候性頭蓋内出血を評価するための尺度である。出血の大きさや圧排効果を以て6段階に分類し、症候性頭蓋内出血がない場合は0と表記している。

結果：対象となった137例の内訳をTable 1に示した。Early群が62例、Late群が75例で年齢や性別に有意差は認めなかった。初診時のNIHSSの平均は 11.5 ± 7.6 、1週間後は 9.8 ± 11.8 と約2点の改善があり、各群に有意差は認めなかった。既往歴に関しては、糖尿病患者がLate群で多かった。二次予防薬はDOACがEarly群で有意に多かった。責任血管は中大脳動脈領域が67.2%、病型は心原性脳塞栓症が52.6%でそれぞれ最多であり、中大脳動脈領域ではEarly群が、後大脳動脈領域ではLate群が有意に多かった。転院時のOutcomeは、全体で死亡が9.5%、自宅退院が40.1%、転院が50.4%であり、転院の割合ではEarly群が59.7%とLate群に比べて有意に多かった。BIは、退院時50.5、1年後は64.3と平均で13.8のBI利得があった。1年後のBIに関しては、Early群がLate群に比べて10.0高い結果となったが、有意差はなかった。mRSで予後良好な症例は、退院時ではEarly群が50.0%、Late群が54.7とLate群の方が良好で

Table 1 患者背景、病変、治療結果

	Over all	Early群	Late群	Early vs. Late, p
Characteristics				
N	137	62	75	
Age	74.7 ± 11.4	73.7 ± 12.7	75.5 ± 10.2	0.375
Female, n (%)	50 (36.5)	23 (37.1)	27 (36.0)	0.895
NIHSS				
Onset	11.5 ± 7.6	11.6 ± 6.1	11.4 ± 8.7	0.856
day 1	10.0 ± 10.2	10.7 ± 10.0	9.4 ± 10.4	0.465
day 7	9.8 ± 11.8	9.8 ± 11.1	9.9 ± 12.4	0.959
DWI ASPECTS				
Onset to needle	2:28:29 ± 0:50:11	2:09:50 ± 0:50:21	2:43:54 ± 0:44:29	>0.005
Door to needle	1:09:07 ± 0:25:14	0:51:45 ± 0:06:30	1:23:29 ± 0:25:56	>0.005
Door to MRI	0:25:11 ± 0:09:29	0:20:44 ± 0:06:32	0:28:51 ± 0:09:57	>0.005
MRI to needle	0:43:56 ± 0:22:05	0:31:01 ± 0:07:00	0:54:38 ± 0:24:28	>0.005
Medical history				
Hypertension, n (%)	92(67.2)	43(69.4)	49(65.3)	0.620
Atrial fibrillation, n (%)	60(43.8)	27(43.5)	33(44.0)	0.958
Diabetes mellitus, n (%)	25(18.2)	7(11.3)	18(24.0)	0.049
Drink, n (%)	51(37.2)	21(33.9)	30(40.0)	0.462
Smoke, n (%)	25(18.2)	8(12.9)	17(22.7)	0.135
Past stroke, n (%)	22(16.1)	9(14.5)	13(17.3)	0.656
Medication after primary treatment, n (%)				
DOAC	45(32.8)	26(41.9)	19(25.3)	0.042
Warfarin	31(22.6)	15(24.2)	16(21.3)	0.694
SAPT	50(36.5)	18(29.0)	32(42.7)	0.098
DAPT	1(0.7)	0(0.0)	1(1.3)	0.321
No	10(7.3)	3(4.8)	7(9.3)	0.304
LESION				
Side, n (%)				
Left	75(54.7)	33(53.2)	42(56.0)	0.748
Right	51(37.2)	26(41.9)	25(33.3)	0.306
Bilateral	8(5.8)	2(3.2)	6(8.0)	0.221
Unknown	3(2.2)	1(1.6)	2(2.7)	0.671
Occlusion vessel, n (%)				
Middle cerebral artery	92(67.2)	49(79.0)	43(57.3)	0.006
Internal carotid artery	12(8.8)	5(8.1)	7(9.3)	0.794
Anterior cerebral artery	1(0.7)	0(0.0)	1(1.3)	0.321
Posterior circulation	11(8.0)	1(1.6)	10(13.3)	0.007
Multiple vessels	4(2.9)	1(1.6)	3(4.0)	0.394
Perforating artery	14(10.2)	5(8.1)	9(12.0)	0.445
Unknown	3(2.2)	1(1.6)	2(2.7)	0.671
Stroke type, n (%)				
Cardioembolism	72(52.6)	35(56.5)	37(49.3)	0.410
Large-artery atherosclerosis	29(21.2)	8(12.9)	21(28.0)	0.027
Small-vessel occlusion	8(5.8)	4(6.5)	4(5.3)	0.785
Branch atheromatous disease	9(6.6)	5(8.1)	4(5.3)	0.532
Stroke of undetermined etiology	11(8.0)	7(11.3)	4(5.3)	0.219
Stroke of other determined etiology	6(4.4)	2(3.2)	4(5.3)	0.543
RESULT				
Outcome, n (%)				
Death	13(9.5)	4(6.5)	9(12.0)	0.261
entlassen	55(40.1)	21(33.9)	34(45.3)	0.174
transfer	69(50.4)	37(59.7)	32(42.7)	0.048
Birthal index, n (%)				
entlassen	50.5 ± 39.1	47.4 ± 37.0	53.4 ± 40.7	0.357
after 1year	64.3 ± 42.8	69.8 ± 39.4	59.8 ± 44.9	0.169
modified Rankin Scale 0-3, n (%)				
entlassen	72(52.6)	31(50.0)	41(54.7)	0.590
after 1year	88(64.2)	44(71.0)	44(58.7)	0.134
SIT-MOST PH 2 , n (%)	4(2.9)	3(4.8)	1(1.3)	0.254
recurrence of stroke, n (%)	14(10.2)	6(9.7)	8(10.7)	0.850

あったが、1年後にはEarly群が71.0%、Late群が58.7%と有意差はないものの逆転している。出血性梗塞については全体で2.9%に生じ、各群で有意差は認めなかった。フォローアップ中の再発は全体で10.2%に発生していた。D2Nと予後良好例の割合の経時的な変化をFigure 1に示す。D2Nは2010年に1時間9分49秒であったものが、経時的に短縮し、2019年では59分37秒だった。mRS 0-3の割合は、2010年に18.2%だったが、2019年には改善し75.0%だった。治療後のmRSをこれまでの比較試験の結果とともにFigure 2に示す。全体でもmRS 0-3の割合は上回っており、特にEarly群での治療成績は良好といえる。

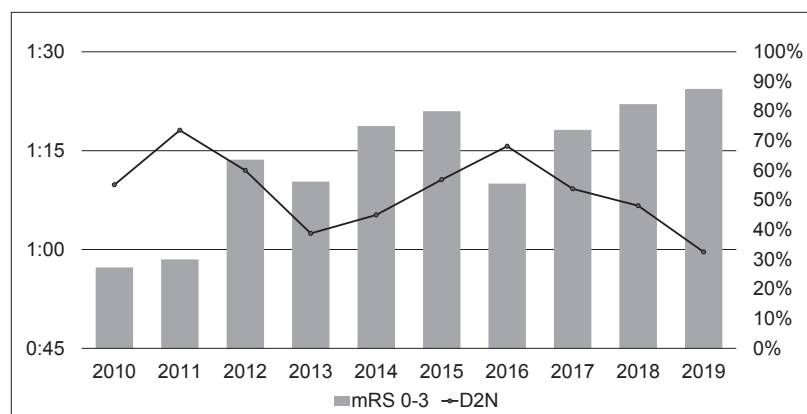


Figure 1：アルテプバス治療成績の経時的推移。縦軸は左にD2N時間、右に1年後のmRS 0-3の割合を示す。

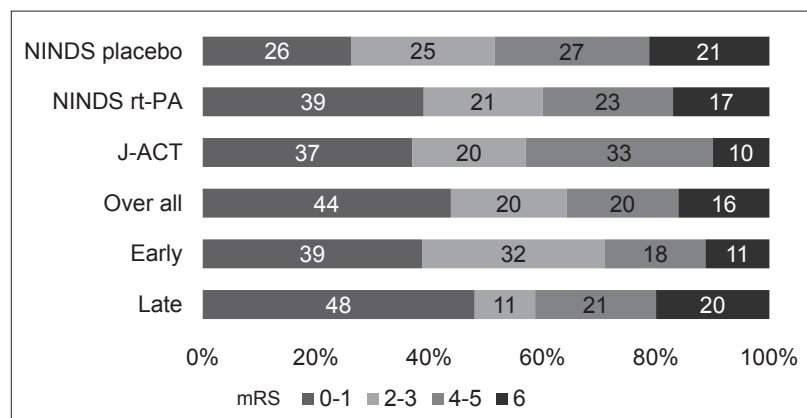


Figure 2：他施設ランダム化比較試験との治療成績の比較。NINDS（プラセボ群と実薬群）、J-ACTは3か月後、本研究は1年後の結果である。

代表症例：自立していた75歳男性、15時53分に右麻痺と失語で発症し、16時23分（発症から30分）で搬送された。診察時、JCS 3、右顔面の麻痺と運動性優位の失語を認め、NIHSSは8点であった。ワーファリンを一次予防で内服しており、PT-INRは1.59であった。頭部CTでは早期脳虚血性変化は出現しておらず、ASPECTSは10/10、脳MRIでも脳梗塞は出現しておらず、MRAで左中大脳動脈はM2まで描出されていた（Figure 3A、B、C）。禁忌事項に該当しないことを確認し、17時19分（発症から1時間26分、搬入から56分）でtPA治療を開始した。翌日の脳MRIでは左中心前回に局限した脳梗塞が出現していたが、出血性梗塞は認めなかった（Figure

3D、E、F、G）。抗凝固療法はアビキサバンに変更して継続、麻痺は改善し、軽度の運動性失語のみ残存しリハビリテーション病院へ転院した。退院時のBIは70、mRS 2であった。1年後の外来で失語は改善しており、BI 100、mRS 0であった。

考 察

当院では2008年より、tPA治療を1分でも早く施行できるよう独自のプロトコールを作成し、年間100回以上プロトコールを実施し、その約20%で実際にtPA治療を行っている¹⁰⁾。当初はマンパワー不足を補うため、コメディカルスタッフの力を借りるための仕組みであった。しかし、症

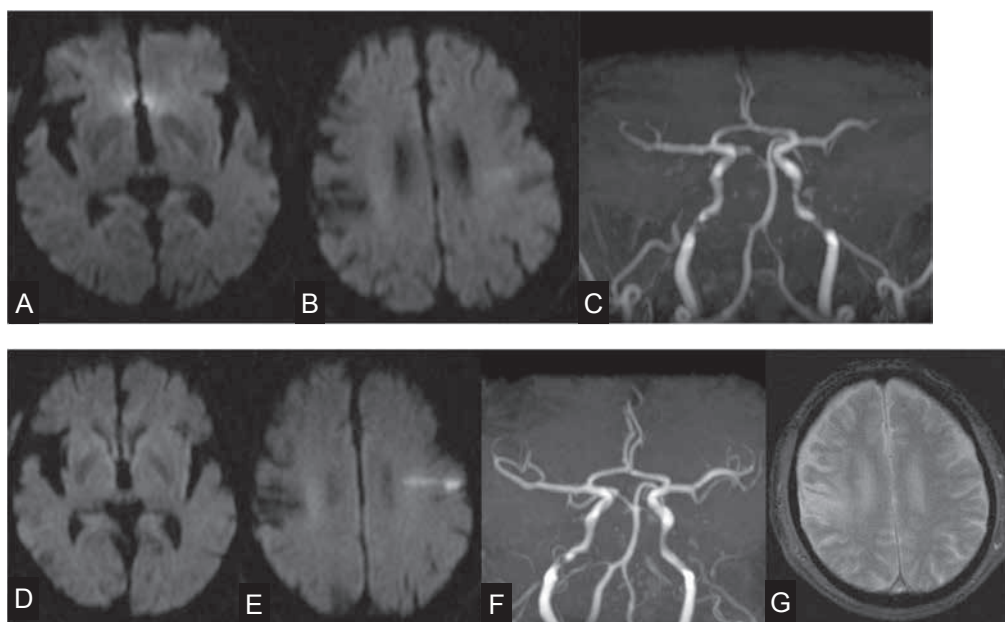


Figure 3 : A, B, C) 搬送時のDWIで脳梗塞は認めない。MRAで脳主幹動脈の閉塞は認めない。
D, E, F, G) tPA治療翌日のMRI。左前頭葉皮質の脳梗塞が出現。MRAの所見には
変化なく、T2*強調像で出血性梗塞は認めない。

例を積み重ねるにつれて、南庄内地区の脳卒中急性期治療を充足させるだけでなく、スタッフの治療への習熟にも寄与し、Figure 1に示すようにD2Nの短縮につながっていることが明らかとなった。今後も継続してアルテプパスを活用した診療を行い、人員配置やスタッフの入れ替えなどの診療体制の変化に対して柔軟に対応していく必要がある。

Table 1では、対象患者の内訳を示した。心原性脳塞栓症や中大脳動脈の病変で症例が多かったが、これまでの無作為化比較試験でも同様の傾向であった。単純に発症頻度が高いことや、それ以外の病態では軽症例や禁忌該当例が多く、tPA治療の適応とならなかったと考える。以前の我々の検討でも、脳梗塞で禁忌を除くtPA治療非実施の要因は71.4%が軽症のためであった¹⁰⁾。tPA静注療法は治療効果が証明されているとともに出血合併症のリスクも伴う諸刃の剣であり、“Do no harm”の心得を忘れてはならない。状態のよい症例に関し

てはより慎重に適応を検討している。アルテプパスでは検査結果が出揃うのが早い。搬送からMRI開始よりも、MRI開始からtPA治療開始までの方が平均で18分45秒遅かった。約10分間のMRI検査時間を考慮しても検査後に治療適応を検討する時間の方が長かった。アルテプパスはMRIを含んでいるが、治療開始の遅れには関与していないものと考えられる。実際に最短で28分で検査が終了する症例が存在しており、治療適応に関して検討する時間や家族への病状説明の時間を確保できるメリットがある。出血性梗塞はLate群の方が少なかったが、慎重に適応を検討した結果であると考えられる。

治療成績を退院時と1年後の状態について、D2Nごとに比較して提示した。脳卒中ガイドライン2021および静脈血栓溶解（rt-PA）療法適正使用指針第三版では、発症後4.5時間以内であっても、治療開始が早いほど良好な転帰期待できるため、患者が来院した後少しでも早く（遅くとも

1時間以内に) tPA治療を開始することが勧められている³⁾¹²⁾。米国心臓協会・米国脳卒中協会の「急性期脳梗塞の早期管理ガイドライン2018」では、来院からアルテプラゼ静注療法開始まで60分以内の割合が50%以上を一次目標とし、45分以内の割合が50%以上を二次目標としている¹³⁾。BI利得やmRSの改善はEarly群で大きく、D2Nが60分以内のtPA治療開始が有効であるといえる。急性期の治療に加えて、その後のフォローアップも重要である。南庄内地区では医療と介護の融合をさせる脳卒中地域連携ICTパスを導入しており、当院退院後の医療や福祉に介入し、その結果として1年後の状態改善をもたらしていると思われる¹⁴⁾。

今後の課題として、平均1時間を切ったD2Nを維持すること、約2時間30分かかってしまっているO2Nを改善することがあげられる。これまで通りのチームでの搬送後の対応、さらに市民への啓発や救急隊の協力なしにはよりよい急性期治療は達成できないと考える。また、近年機械的血栓回収療法を施行しているが、tPA治療よりもさらにマンパワーを要する治療である。医師人員の充足や看護部の協力、臨床工学技士の介入により体制は整いつつある。脳卒中診療を取り巻く状況は変化しやすく、質の高い脳卒中診療を提供できるよう努めていく必要がある。

結 語

MRIを組み込んだアルテブパスにより、治療開始を遅らせることなく、しかも安全にtPA治療を行えていることが明らかとなった。

本研究は第47回日本脳卒中学会学術集会(2022年3月、Web)で「MRIを組み込んだプロトコルを使用しチームで行う超急性期脳梗塞に対するrt-PA静注療法の治療成績」として報告した。

最後に、地域の医師会、救急隊員、救急センター看護師、放射線技師の皆様に紙面を借りて深謝

申し上げます。

文 献

- 1) National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 14: 1581-1587, 1995
- 2) Yamaguchi T, Mori E, et al: Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) . *Stroke* 37: 1810-1815, 2006
- 3) 日本脳卒中学会,脳卒中ガイドライン委員会編: 脳卒中治療ガイドライン2021,p57-59,協和企画,東京
- 4) Emberson J, Lees KR, et al: Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 29: 1929-1935, 2014
- 5) Mori E, Minematsu K, et al: Effects of 0.6 mg/kg intravenous alteplase on vascular and clinical outcomes in middle cerebral artery occlusion: Japan Alteplase Clinical Trial II (J-ACT II) . *Stroke* 41: 461-465, 2010
- 6) Nakagawara J, Minematsu K, et al: Thrombolysis with 0.6 mg/kg intravenous alteplase for acute ischemic stroke in routine clinical practice: the Japan post-Marketing Alteplase Registration Study (J-MARS) . *Stroke* 41: 1984-1989, 2010
- 7) Toyoda K, Koga M, et al: Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement Study Investigators. Routine use of intravenous low-dose recombinant tissue plasminogen activator in Japanese patients: general

- outcomes and prognostic factors from the SAMURAI register. *Stroke* 40: 3591-3595, 2009
- 8) Aoki J, Kimura K, et al: Early administration of tissue-plasminogen activator improves the long-term clinical outcome at 5years after onset. *J Neurol Sci* 15: 33-39, 2016
- 9) Aoki J, Kimura K, et al: YAMATO Study (Tissue-Type Plasminogen Activator and Edaravone Combination Therapy) . *Stroke* 48: 712-719, 2017
- 10) 佐藤和彦,遠藤和広,他：救急隊からの通報で救急センター看護師が開始する急性期脳卒中パス. *日本クリニカルパス学会誌* 20(1):15-21, 2018
- 11) Wahlgren N, Ahmed N, et al: Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST) : an observational study. *Lancet* 27: 275-282, 2007
- 12) 日本脳卒中学会 脳卒中医療向上. 社会保険委員会／静注血栓溶解療法指針改訂部会：静注血栓溶解（rt-PA）療法 適正治療指針 第三版. *脳卒中* 41(3): 205-246, 2019
- 13) Powers WJ, Rabinstein AA, et al: Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 49: e46-e110, 2018
- 14) 丸谷宏,佐藤和彦,他：医療と介護の融合を支える新たな脳卒中地域連携ICTパスの取り組み. *日本クリニカルパス学会誌* 21(3): 167-172, 2019

複数診療科が関与し感染性脳動脈瘤破裂を合併した感染性心内膜炎を診断しえた一例

佐野 顕史¹⁾ 佐藤 和彦¹⁾ 佐藤 和彦^{1) 7)} 丸谷 宏¹⁾ 佐藤 香穂^{2) 7)}
 安宅 謙²⁾ 石垣 大輔³⁾ 佐藤 匡³⁾ 宮澤 弘哲^{4) 6)} 古屋 紀彦⁴⁾
 佐藤 紘一^{5) 6)} 佐藤 聖子^{5) 7)} 坂本 薫^{6) 8)} 菅 秀紀^{2) 9)}

鶴岡市立荘内病院

1) 脳卒中チーム 2) 内科 3) 循環器科 4) 消化器科 5) 小児科
 6) 集中治療センター 7) 感染対策チーム 8) 外科 9) 救急センター

要 約

65歳男性、10日前からの発熱と腹痛、肝機能障害で救急外来を受診し、不明熱として当院内科にて精査加療のため入院した。入院時の経胸壁心エコー検査では感染性心内膜炎の所見は認めなかった。入院7日目に左麻痺で発症し、頭部CTで右前頭葉、右側頭葉、左小脳に多発する脳出血を認めた。保存的に加療を行ったが右前頭葉出血は増大し、入院8日目に脳神経外科へ転科した。脳血管撮影にて右中大脳動脈末梢に仮性動脈瘤を認め、再出血予防のため脳動脈瘤切除術を施行した。再度施行した経胸壁心エコーにて大動脈弁に疣贅を認めた。感染性心内膜炎の加療のため、第20病日に循環器内科へ転科、第31病日に近隣病院心臓血管外科へ転院した。感染性心内膜炎の指摘できない敗血症症例に対して頭蓋内精査を行うべきか、髄膜炎量での抗菌薬を使用するべきかどうかは議論の分かれるところである。

Key words : 感染性心内膜炎、感染性脳動脈瘤、敗血症、Inoculum effect、協調

はじめに

感染性心内膜炎 (Infectious endocarditis : IE) とは、大血管内膜に細菌集簇を含む疣贅を形成し、菌血症、血管塞栓、心障害などの多彩な臨床症状を呈する全身性敗血症性疾患である¹⁾。一方で、Duke診断基準を用いた際の診断感度は80%とされており、早期の診断は困難な場合があり²⁾、繰り返しの経胸壁心エコー図検査 (Transthoracic echocardiography : TTE) もしくは経食道心エコー図検査 (Transesophageal echocardiography :

TEE) の施行が検討される。IEによる中枢神経合併症は、疣贅による塞栓症に加え、原因菌による感染の播種、炎症などの様々な要因によって引き起こされ、10-35 %が症候性となると報告されている³⁾。特に感染性脳動脈瘤 (Infectious intracranial cerebral aneurysm : IIAs) は脳血管撮影によるスクリーニングでは4.9%に合併し、破裂した場合の神経学的な予後は不良である¹⁾。今回我々は、複数診療科で診療を行い、IIAs破裂後にIEと診断し急性期治療を完遂しえた一例を経験したので、文献的な考察を加えて報告する。

A case report of infective endocarditis with ruptured infectious cerebral aneurysm treated by multiple clinical department

Kenshi Sano, Kazuhiko Sato, Kazuhiko Sato, Hiroshi Maruya, Kaho Sato, Ken Ataka, Daisuke Ishigaki, Tadashi Sato, Hiroaki Miyazawa, Norihiko Furuya, Koichi Sato, Seiko Sato, Kaoru Sakamoto, Hideki Suge

症 例：65歳男性

主 訴：発熱、腹痛

既往歴：高血圧症、大動脈弁閉鎖不全症（Aortic valve regurgitation：AR）、未破裂椎骨動脈瘤

常用薬：カンデサルタン 8mg、エドキシバン60mg、ボノブラザン10mg、ビソプロロール0.625mg。

経過（図1）：1か月前に職場を定年退職し、その後は自身の山小屋にこもって作業をしていることが多かった。X-10日からの発熱と腹痛で近医開業医を受診し、レボフロキサシン500mgの内服が開始された。抗菌薬治療開始後も発熱および腹痛は改善せず、X日に当院救急外来を受診した。

入院時現症：体温37.4度（解熱薬内服前は38度台）、血圧 108/57mmHg、脈拍 72/分、呼吸数 18回/分、経皮的酸素飽和度 98%。間欠的な腹痛、右肩痛、

全身発赤疹、両頸部リンパ節腫脹あり。Osler結節あり。歯科口腔外科領域に敗血症をきたすような所見は認めなかった。血液生化学検査：AST 45IU/l、ALT 105IU/l、 γ -GTP 457IU/l、直接Bil 1.4mg/dl、間接Bil 2.5mg/dl、Na 129mEq/l、K 4.0mEq/l、CRP 14.72mg/dl、白血球数 17100/ μ l（Neutro 91.0%、Lymph 4.0%、Eosino 0%）、APTT 45.9秒、PT 37.6%、PT-INR 1.89、プロカルシトニン 2.02ng/ml。血液培養2セットともグラム陽性桿菌（Methicillin susceptible Staphylococcus aureus：MSSA）が陽性でありMSSA菌血症と診断した。全身の造影Computed tomography（CT）検査でマクロ解剖学的に捉えられる熱源は認めなかった。

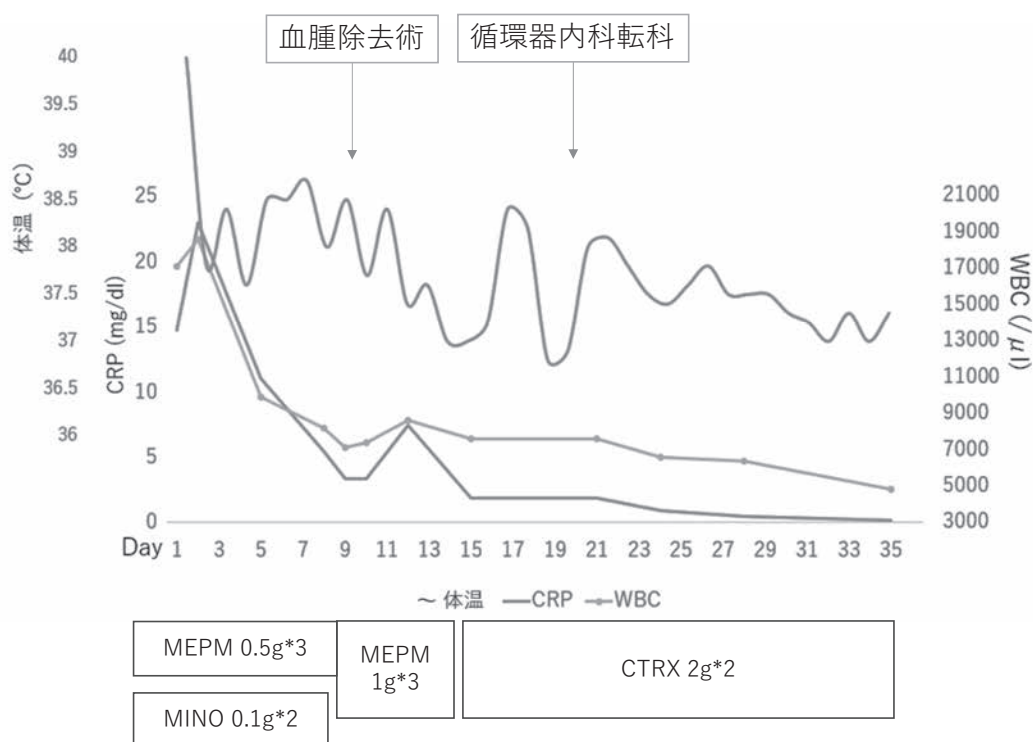


図1 入院から転院までの臨床経過。MEPM：メロペネム、MINO：ミノサイクリン、CTRX：セフトリアキソン。

入院後経過：熱源不明の感染症として内科入院しメロペネム（MEPM）1.5g/日で加療開始した。発熱経過や肝障害、右足趾の皮疹（図2）、リンパ節腫脹などの所見からウイルス感染、リンパ腫、膠原病、血管炎なども検索したが、抗核抗体など外注検査を含めて有意な所見は認めなかった。ツツガムシ病の可能性が考えられ、ミノサイクリン（MINO）0.2g/日を使用した。抗体価は陰性で否定的であった。皮疹に関しては皮膚科コンサルトし、ヘビ咬傷と考えられた。X+1日に施行したTTEでは、以前からのARはあるものの、疣贅の形成などIEを疑う所見は認めなかった（図

3 A）。X+5日の血液培養でもMSSAが陽性だった。敗血症の原因に関してはヘビ咬傷の可能性が最も考えられた。X+7日未明に左麻痺が出現、頭部CTで多発脳内出血あり脳神経外科コンサルト、止血剤と降圧による保存的加療で対応した。翌朝再検査した頭部CTで脳内出血の増大があり、脳神経外科に転科した。

脳神経外科転科時現症：意識JCS 2、GCS 15、左片麻痺Dejong 1/5 1/5、構音障害中等度、左半側空間無視、NIHSS 12点。血液生化学検査（X+8）：AST 26 IU/l、ALT 47 IU/l、Na 134 mEq/l、K 3.7 mEq/l、CRP 5.46 mg/dl、白血球数 7800 / μ l



図2 ヘビ咬傷と思われる右足趾の皮疹。矢頭：右第五足趾の腫脹と皮下血腫、矢印：ヘビ咬傷による刺し口。

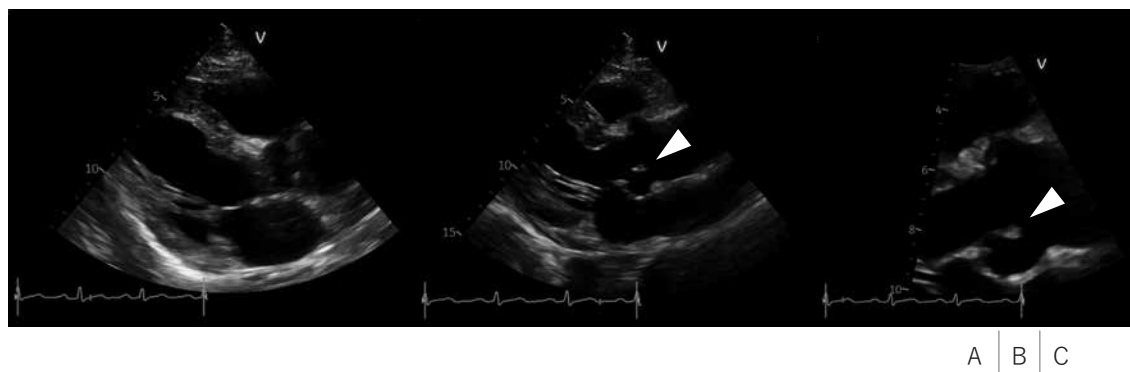


図3 TTEの変化。A：入院時に施行したTTE長軸像では明らかな疣贅の所見を認めない。B：循環器内科転科後のTTE長軸像で収縮期に大動脈弁尖への疣贅付着（矢頭）を認める。Cは病変を拡大したものである。

(Neutro 92.0 %, Lymph 4.0 %, Eosino 0%), 血小板数 28.2万/ μ l、APTT 45.9秒、PT 58.2 %, PT-INR 1.39。神経放射線学的所見：頭部CTでX+7日の時点で右前頭葉、右側頭葉、左中小脳脚に多発する脳内出血あり（図4 A、B、C）、翌朝のCTでは右前頭葉の出血が拡大した（図4 D）。CT Angiogram（CTA）にて動脈瘤は認めなかった（図4 E）。脳血管撮影（Digital subtraction angiogram：DSA）にて右中心前溝動脈の末梢に大きな造影剤のプーリングを伴う仮性脳動脈瘤を認め（図5 A、D）、その血流は深部へと向かって流出する（図5 B、E）。右側頭葉と左小脳出血の原因となりうる異常血管は認めなかった。造影Magnetic resonance imagingで右前頭葉の仮性脳動脈瘤が造影されるが、その他部位に微小動脈瘤や

脳腫瘍を疑う所見は認めなかった。

脳神経外科転科後経過：中枢神経系の感染を疑い、MEPMを髄膜炎量の6g/日に増量した。MINOはツツガムシ病を否定したX+8日で中止した。意識障害の悪化がないこと、線溶系が亢進していたことから1日待機して、X+8日にIIAsを含む右前頭葉の脳内血腫除去術を施行した。手術は全身麻酔下にて仰臥位で頸部を90度健側に回旋して3点固定、あらかじめ動脈瘤の位置をマーキングしそれを取り囲むようなコの字型の皮膚切開と四角い右前頭開頭を行い、硬膜を露出した。緊満した硬膜を十字切開すると脳は大きく膨隆した。脳表より右前中心動脈を同定してこれをたどるようにして脳溝を剥離していくと仮性脳動脈瘤の頸部が確保された。大きな血腫とともに一塊にして摘出

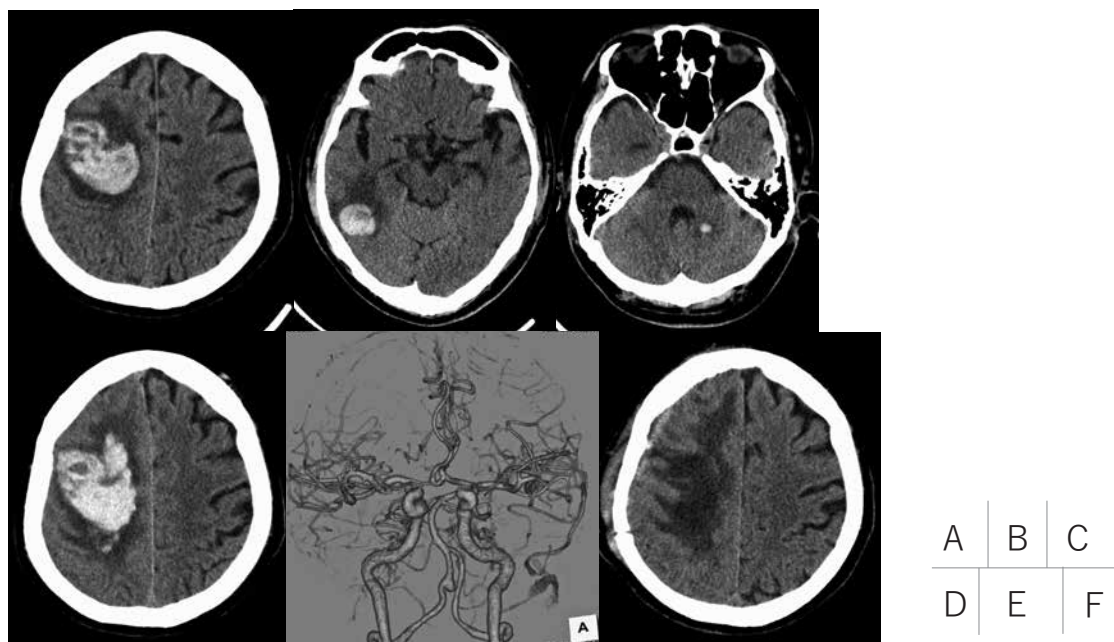
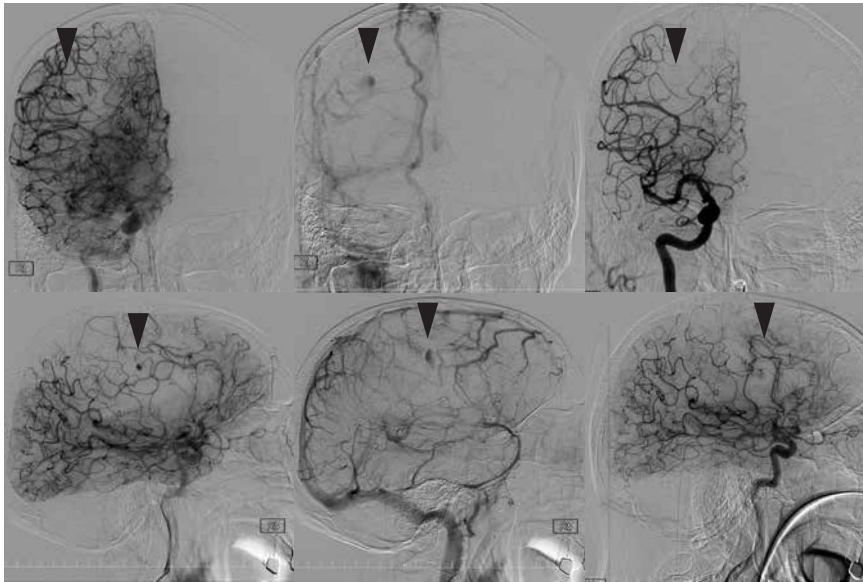


図4 CTおよびCT Angiogram。発症時の頭部CTで右前頭葉（A）、右側頭葉（B）、左小脳半球（C）に多発する脳内出血を認める。D：翌朝施行した頭部CTで右前頭葉の脳内出血が増大した。E：同時に施行したCT Angiogramでは明らかな脳動脈瘤は認めない。F：術翌日の頭部CTで右前頭葉の脳内出血の全摘出を確認。



A	B	C
D	E	F

図5 脳血管撮影（いずれも右内頸動脈撮影）。A（正面像）、D（右側面像）：術前の動脈相で右中大脳動脈末梢に囊状動脈瘤とその周囲の無血管領域を認める。B（正面像）、E（右側面像）：術前の静脈相で動脈瘤から内側後方に突出するように大きな造影剤の停滞あり、仮性脳動脈瘤を疑う所見を認める。C（正面像）、F（右側面像）：術後脳動脈瘤の消失を確認した。



図6 摘出した仮性脳動脈瘤

した。止血を確認し、硬膜を一時縫合して自家骨で頭蓋形成した。皮膚を一時縫合し手術を終了した。摘出した動脈瘤は外膜を欠く仮性瘤に典型的な所見であった（図6）。病理組織検査では血管壁様組織の壁に好中球の浸潤があり、感染性動脈

炎による変化を示す組織と考えられた。以上の所見から、脳出血の原因は右中大脳動脈末梢のIIAsと確定診断した。術後、頭部CTで圧排効果は解除されており（図4F）、DSAでIIAsは消失していた（図5C、F）。その後も再出血はなくエンドキサバンの内服を再開した。術後の脳浮腫に対して1週間の抗脳浮腫療法と上肢機能改善のためシチコリン 1g/日を2週間投与した。術直後からリハビリテーションを行い、強い左麻痺と左半側空間無視は徐々に改善傾向で経口摂取も可能となった。X+14日から抗菌薬をMEPMからCTRX 4g/日に変更した。敗血症およびIIAsの経過からIEの存在が強く疑われ、X+19日に循環器内科に転科した。
循環器内科転科後経過：2回目のTTEを施行し、大動脈弁左冠尖に疣贅の付着を認めた（図3B、C）。もともとの重症のARに難治性の敗血症が加わり、IEを発症したと考えられた。IEおよびARに対して手術適応と考えられ、CTRX継続のまま、近隣病院心臓血管外科へ転院した。

考 察

本症例はMSSA菌血症と診断され、十分な抗菌薬加療を行っていたにも関わらず、IEおよびIIAsを合併した一例であった。IEの病像は多岐にわたるため、本邦では修正Duke診断基準を参考にすることが多く、診断の感度は80%とされている⁴⁾。しかし心エコーで明瞭な像が得られない場合には診断感度は低下する²⁾。X+1日のTTEでIEを示唆する所見を認めず、仮にIEであったとしてもそこから重大な塞栓症を引き起こすリスクは低いと考えられ、敗血症治療を継続した。治療抵抗性であれば、TTE再検査、TEEを検討していた。最終的にはTTEで診断できた。一度のTTEで所見が指摘し得なくても、重症な敗血症や弁膜症合併症例、コントロール不良な糖尿病やステロイド薬内服中の免疫抑制状態など、IEの存在が疑われる症例では検査を繰り返すことによって診断に至る可能性がある¹⁾。なお、診断に至らない場合や、本症例のように弁膜症が併存しており、ブドウ球菌による菌血症の場合にはIE合併の可能性が高いと想定して、積極的にTTEないしTEEを施行することが勧められている^{1) 5) 8)}。弁膜症のない患者だったとしても、嫌気性菌など特殊な細菌感染による敗血症に至った場合にはIEに至る可能性があり注意を要する⁹⁾。また、IEに対して手術が必要な場合には、早期の外科治療の介入が予後を改善するという報告があり、心臓血管外科との連携も肝要である¹⁰⁾。IE患者に対しては今後も庄内地区全体での対応が要求される。

●MSSA菌血症に対する抗菌薬の使用に関して Inoculum effect を考慮する。

本症例はMSSA菌血症であり、最終的にはIEと診断した。MSSA菌血症に対する抗菌薬の第一選択薬はoxacillinであるが、セファゾリン (CEZ) との比較試験で非劣勢が示されているため、CEZを使用することに問題はないと言える¹¹⁾。一方で、

①IEの合併、②髄膜炎の可能性、の2点で本症例の特殊性を考慮する必要があった。①に関して、Inoculum effect (In vitroにおいて、菌量が多い条件下で抗菌薬を使用することで最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration : MIC) が上昇してしまう現象) の考え方が重要と思われる。MSSA菌血症ないし髄膜炎の第一選択薬は世界的にはoxacillinまたはnafcillinである。MSSA菌血症において、CEZではInoculum effectが生じるがCTRXでは生じないという報告があり¹²⁾、実際に膿瘍に対する治療でCEZに比べCTRXの方が、治療効果が高かったという報告もある¹³⁾。IEに対するInoculum effectに関する報告は渉猟しえなかったが、膿瘍形成と同様にIEにおいては菌量が多い病態と考えれば、Inoculum effectを考慮すべきである。以上の理由より、治療にはCTRXが妥当と思われる。なお、かつてはMSSA菌血症においてCTRXはCEZに劣ると考えられていた¹⁴⁾。しかし2021年にCEZに対しCTRXの非劣勢が示され¹⁵⁾、現在はどちらの抗菌薬を用いても良いと考えられている。②について、一般的に細菌性動脈瘤の形成過程は、菌塊による血管閉塞に始まり、脆弱化した血管壁が仮性動脈瘤となる。しかし中には髄膜炎などの頭蓋内細菌感染症も原因となるとの報告がある¹⁶⁾。本症例においては腰椎穿刺での髄膜炎の診断ができなかったが、髄膜炎の存在を想定して抗菌薬の用量を設定することは妥当と考えられる。なお、当初は感染源が特定できずMEPMを使用していたが、expert opinionのレベルではあるものの、MSSA髄膜炎に対しても一定の効果は得られたと思われる。

●IIAsの検索は容易ではない

IIAsは全脳動脈瘤の0.7-5.4%に発生するといわれており、IE患者の3-10%に合併する¹⁷⁾。IIAsの存在ないしその破裂は、十分な保存的加療を行ったとしても高い死亡率に関連するため注意を要する^{3) 18)}。5 mm未満の動脈瘤はMRAで検出できない可能性があり、状況に応じてDSAを検討する。

本症例では出血後のCT Angiogramで動脈瘤を同定できなかった。IEの存在が疑われる状況では、一度の検査ではIIAsを同定することは難しく、繰り返しの検査やDSAを検討すべきかもしれない。なお、治療に関しては、未破裂の状態で見られ、30%と高い死亡率と関連し、破裂した場合には死亡率は80%まで上昇するといわれており¹⁵⁾、発見された時点で積極的な治療介入を要する。本症例は大きな出血によるmass effectを伴っていたため直達術を施行した¹⁹⁾。一方、近年では血管内治療の進歩に伴い、末梢の動脈瘤に対しても血管内治療が試みられている¹⁷⁾。

結 論

敗血症の加療中に脳出血を来し、IIAsとIEを合併した症例に対して複数診療科にわたって診療を行い、急性期治療を完遂した一例を経験した。IEの病態は複雑であり、単一診療科での診断治療は難しく、当院のような総合病院での多様性と協働が重要であると思われた。

引 用 文 献

- 1) Nakatani S, Ohara T, et al : JCS 2017 Guideline on Prevention and Treatment of Infective Endocarditis. *Circ J* 83(8) : 1767-1809, 2019
- 2) Li JS, Sexton DJ, et al : Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 30(4) : 633-638, 2000
- 3) García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, et al : Neurological complications of infective endocarditis : risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery : a multicenter observational study. *Circulation* 127(23) : 2272-2284, 2013
- 4) Durack DT, Lukes AS, et al : New criteria for diagnosis of infective endocarditis : utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 96(3) : 200-209, 1994
- 5) Baltimore RS, Gewitz M, et al : American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and the Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Infective Endocarditis in Childhood : 2015 Update : A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 132(15) : 1487-1515, 2015
- 6) Habib G, Lancellotti P, et al : The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by : European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 36(44) : 3075-3128, 2015
- 7) Incan A, Hair C, et al : Staphylococcus aureus bacteraemia : evaluation of the role of transoesophageal echocardiography in identifying clinically unsuspected endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 32(8) : 1003-1008, 2013
- 8) Rasmussen RV, Høst U, et al : Prevalence of infective endocarditis in patients with Staphylococcus aureus bacteraemia : the value of screening with echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 12(6) : 414-420, 2011
- 9) Sato K, Matsubara T, et al : Fusobacterium necrophorum Endocarditis with Liver Abscesses : A Case Report and Review of the Literature. *Intern Med* 60(15) : 2445-2449,

2021

- 10) Kang DH, Kim YJ, et al : Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med* 366(26) : 2466-2473, 2012
- 11) Cheng HP, Siu LK, et al : Extended-spectrum cephalosporin compared to cefazolin for treatment of *Klebsiella pneumoniae*-caused liver abscess. *Antimicrob Agents Chemother* 47(7) : 2088-2092, 2003
- 12) Song KH, Jung SI, et al : Inoculum effect of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* against broad-spectrum beta-lactam antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 38(1) : 67-74, 2019
- 13) Rao SN, Rhodes NJ, et al : Treatment outcomes with cefazolin versus oxacillin for deep-seated methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 59(9) : 5232-5238, 2015
- 14) Paul M, Zemer-Wassercug N, et al : Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia? *Clin Microbiol Infect* 17(10) : 1581-1586, 2010
- 15) Yetmar ZA, Razi S, et al : Ceftriaxone versus antistaphylococcal antibiotics for definitive treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infections : a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 59(1) : 1064-1086, 2022
- 16) 太田富雄, 他 : 脳神経外科学, 13版, p677-681, 金芳堂, 京都, 2021
- 17) Ando K, Hasegawa H, et al : Treatment Strategies for Infectious Intracranial Aneurysms : Report of Three Cases and Review of the Literature. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 59(9) : 344-350, 2019
- 18) Sonnevile R, Mirabel M, et al : Neurologic complications and outcomes of infective endocarditis in critically ill patients : the ENDOcardite en REAnimation prospective multicenter study. *Crit Care Med* 39(6) : 1474-1481, 2011
- 19) Matsubara N, Miyachi S, et al : Results and current trends of multimodality treatment for infectious intracranial aneurysms. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 55(2) : 155-162, 2015

遠位胆管原発mixed adenoneuroendocrine carcinomaに対して 亜全胃温存膵頭十二指腸切除を行った1例

濱田 啓一¹⁾ 白幡 康弘²⁾ 番場 悠太²⁾
星島 一允²⁾ 太田 依璃子²⁾ 島田 哲也²⁾
坂本 薫²⁾ 鈴木 聡²⁾

1) 鶴岡市立荘内病院 臨床研修医

2) 鶴岡市立荘内病院 外科

要 約

胆管、胆嚢、肝内胆管由来の癌を含めた胆道癌は、日本人の癌死亡の男性で第7位、女性で第8位となっており、増加傾向である。当院では日本肝胆膵外科学会の高度技能医制度修練施設として積極的に胆管癌に対して手術を行っている。胆管癌は胆管上皮由来の腺癌がほとんどである。今回我々は非常に珍しい、腺癌に神経内分泌癌が混在した遠位胆管癌のmixed adenoneuroendocrine carcinomaの症例を経験した。通常の腺癌成分の胆管癌より悪性度が高く、神経内分泌癌に準じた術後化学療法を施行し、術後2年10ヶ月無再発生存中である。

Key words : 遠位胆管癌、mixed adenoneuroendocrine carcinoma、亜全胃温存膵頭十二指腸切除

はじめに

胆管、胆嚢、肝内胆管由来の癌を含めた胆道癌は、2020年の癌統計において死亡数は17,773人（男性9,357人、女性8,416人）であり、全体の癌死亡の中で、男性で第7位、女性で第8位と増加傾向で、特に高齢者での増加が認められる。当院は日本肝胆膵外科学会の高度技能医制度修練施設（2018年から）として積極的に胆管癌に対して手術治療、またその後の化学療法など行ってきた。2016年7月から2022年6月までの6年間で309例の肝胆膵外科手術（良性を除く）を行ったが、胆道

癌（肝内胆管癌、肝門領域胆管癌、遠位胆管癌、胆嚢癌、ファーター乳頭部癌）に対する手術は112例で、うち遠位胆管癌は21例であった。遠位胆管癌は高難度手術である膵頭十二指腸切除を要する。また、同じ術式の膵頭部癌と異なり、膵臓が非常に柔らかい、いわゆる“soft-pancreas”にて膵瘻を含め様々な術後合併症も多く、術後管理に難渋し、入院期間も長くなる傾向にある。切除標本における病理学的検査では、ほとんどが腺癌（adenocarcinoma）である。今回我々は非常に稀な遠位胆管由来のmixed adenoneuroendocrine carcinomaの1例を経験したので報告する。

A case of mixed adenoneuroendocrine carcinoma of distal bile duct

Keiichi Hamada, Yasuhiro Shirahata, Yuta Bamba, Kazumasa Hoshijima, Eriko Ohta, Testuya Shimada, Kaoru Sakamoto, Satoshi Suzuki

症 例：70歳台男性

主 訴：特になし（画像診断にて指摘）

家族歴：特記すべきこと無し

既往歴：前立腺癌にてホルモン治療施行中

現病歴：

当院泌尿器科にて前立腺癌に対して定期的加療を行っていたが、フォローCTで胆嚢結石、胆嚢腺筋腫症を指摘されたため、当院消化器科紹介となり、経過観察となった。紹介から約3ヶ月後に胆嚢摘出術の方針となり、術前精査を施行したところ、画像診断の再検で、遠位胆管の狭窄が疑われた。

理学所見：慎重168cm、体重64.9kg、BMI23.0。

腹部症状無く、熱発などもなかった。

検査所見：WBC3700/ μ l、赤血球 417x104/ μ l、Hb 12.6g/dl、Ht 40.0%、Plt 15.8x104/ μ l、T-Bil 0.4mg/

dl、AST 15U/l、ALT 13U/l、ALP 193IU/l、 γ -GTP 19IU/l、LDH 137IU/l、Amylase 65IU/l、TP 6.3g/dl、Alb 3.6g/dl、BUN 18.5mg/dl、Cr 0.68mg/dl、Na 143mEq/l、K 4.4mEq/l、Cl 112mEq/l、APTT 31.5秒、PT-INR 0.98、CEA 1.5ng/ml、CA19-9 9.8U/ml。貧血や閉塞性黄疸、肝機能障害は認めなかった。腫瘍マーカーの上昇も認めなかった。

画像所見：

単純X線写真：胸部写真では異常所見を認めなかった。腹部写真では明らかな異常ガス像は認めなかった。

CT検査：胆嚢内に小結石を多数認めた。遠位胆管に壁肥厚を認め、胆管癌が疑われた（図1：矢印）。リンパ節腫脹、肝腫瘍、肺腫瘍などは認めなかった。

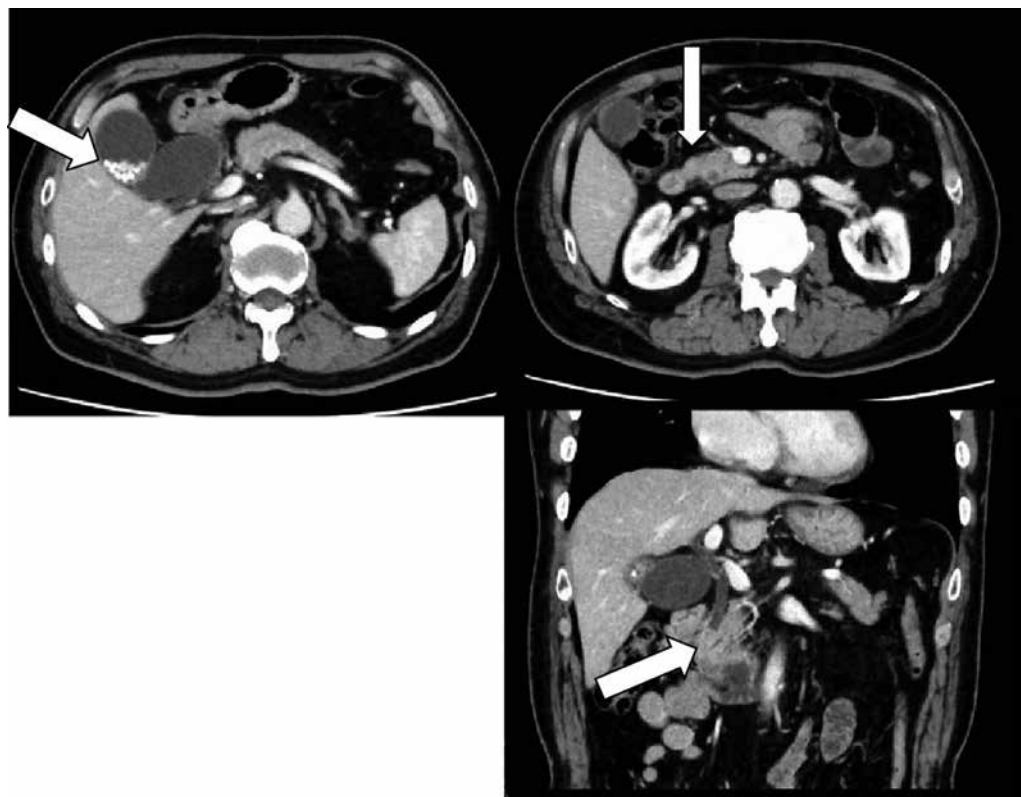


図1 腹部造影CT所見：多数の胆嚢結石が認められた。遠位胆管には壁肥厚認め胆管癌が強く疑われた。

MRI検査：T2強調画像で遠位胆管の壁肥厚が認められ、腫瘍性病変と考えられた（図2：矢印）。
ERCP検査：胆管造影にて遠位胆管の透瞭像を認めた（図3：矢印）。腫瘍からの擦過細胞診では、

クラスV、adenocarcinomaの診断となった。

診断：遠位胆管癌の診断となり、術前診断ではT2,N0,M0, Stage IBの診断となり手術の方針となった。

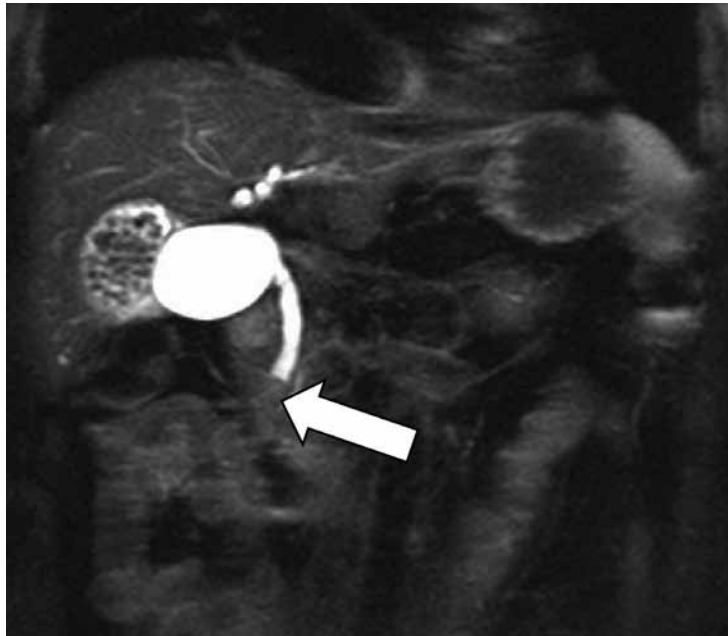


図2 MRTI所見：遠位胆管下部に腫瘍認めた。胆嚢内に小結石多数認めた。

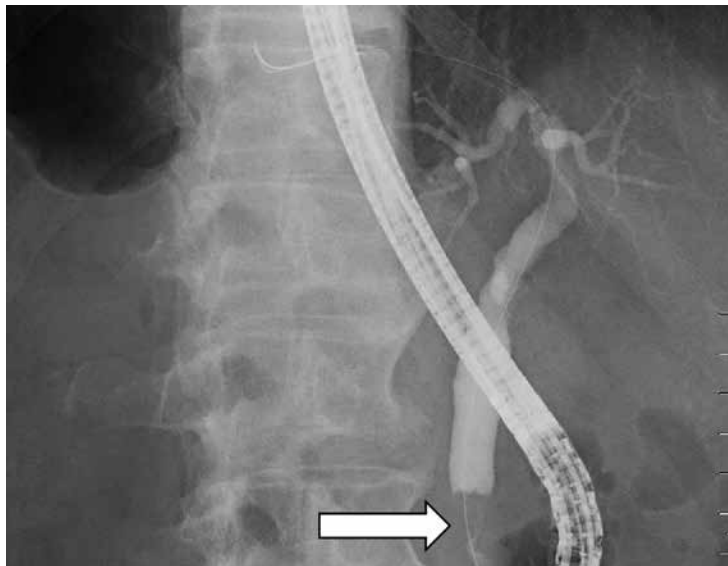


図3 ERCP所見：遠位胆管の腫瘍による造影途絶が認められた。

手術：亜全胃温存脾頭十二指腸切除 (SSPPD-II-A-1)、2群リンパ節郭清が施行された。手術時間8時間27分、術中出血量1180ml。

病理所見：病理標本では、遠位胆管下端に27 x 11mmの隆起性病変が認められた (図4：矢印)。HE標本では、異形腺管構造を呈するpapillary adenocarcinomaを認めるとともに、NC比の高い充実性腫瘍細胞を認めた。後者は免疫組織染色にてchromogranin、CD56、synaptophysinが陽性であり、neuroendocrine carcinomaの診断となった (図5:1-4)。neuroendocrine

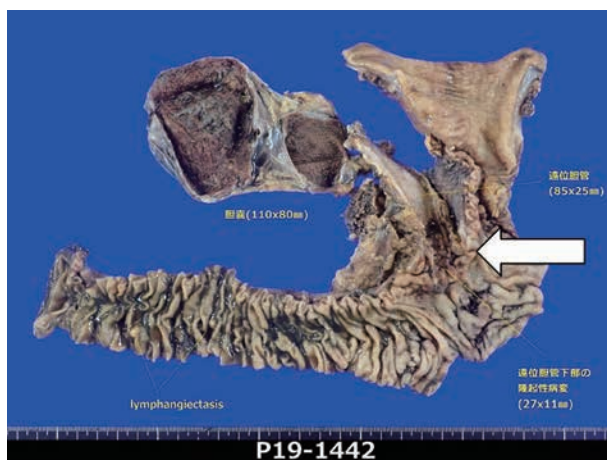


図4 手術切除標本

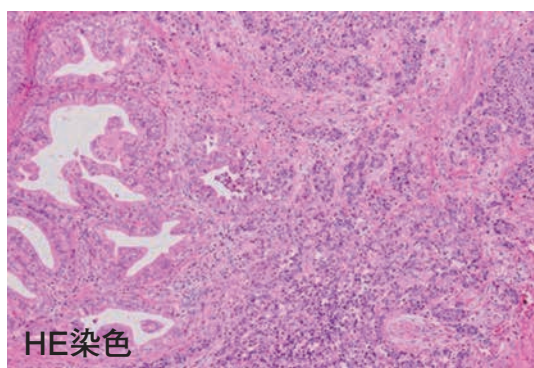


図5-1 HE染色：異形腺管構造を呈するpapillary adenocarcinomaを認めるとともに、NC比の高い充実性腫瘍細胞認めた。

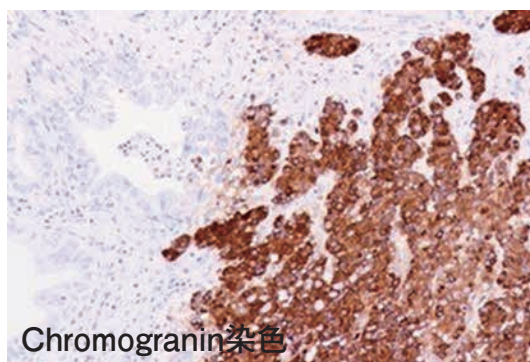


図5-2 chromogranin染色陽性

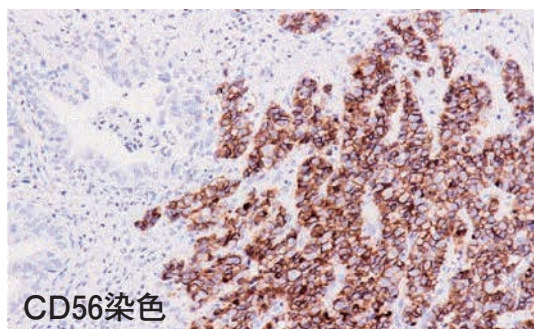


図5-3 CD56染色陽性

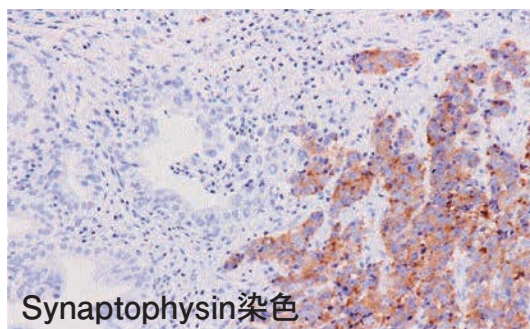


図5-4 synaptophysin陽性

carcinomaが30-40 %、papillary adenocarcinomaが60-70 %と混在しており、定義上、mixed adenoneuroendocrine carcinoma（以下MANEC）と診断された。組織の一部に両者の移行部と考える像を認めた。MIB-1 labeling scoreは34.3%であった。リンパ節転移は認めなかった。遠位胆管癌としての進行度は、T3aN0M0、pStage IIAであった。**術後経過**：Grade Bの臍癭を認め、長期入院を要したが、徐々に回復しドレーンフリーとなり、第51病日に退院した。退院後、6ヶ月間のirinotecan単独投与による術後補助化学療法を施行した。現在、術後2年6ヶ月無再発生存中である。

考 察

腺癌と神経内分泌癌(neuroendocrine carcinoma、以下NEC)が混在し、それぞれの成分が30%以上混在する腫瘍はMANECと定義される^{1) 2)}。MANECは粘膜表層が分化度の高い腺癌で占められ、これより深部にNEC成分が存在することが多いため、胆汁細胞診や胆管内生検では術前診断は困難である。胆管原発MANECの発生頻度に関しては内田らの報告³⁾によると、1950年から2015年までの間の報告が34件と非常に稀である。治療に関しては根治切除可能な場合には外科的切除が行われている。MANECと診断された場合、NEC成分での再発により予後が非常に悪く、術後補助化学療法が施行される報告が多い。補助化学療法、再発時の化学療法に関しては一定の見解はなく、過去の事例からは、NECに対する化学療法、すなわち、肺小細胞癌に準じた化学療法が行われていることが多い⁴⁾。プロトコールに関しては、cisplatin、irinotecan、etoposideを用いた多剤化学療法を行うことが多い。また、通常型胆道癌に使用するgemcitabine、S-1などを使用して効奏した報告もある。本症例に関しては腎機能障害の悪化があり、irinotecan単独投与による術後補助化学療法とした。治療に関しては症例数が少なく、

一定の見解が得られていない。今後症例を積み重ね、検討していく必要がある。

結 語

遠位胆管癌として手術を行い、病理検査にて遠位胆管原発MANECと診断され、術後補助化学療法を行った症例を経験した。

本例は第180回東北外科集談会（2021年9月25日Web開催）にて発表したものである。

文 献

- 1) 肝胆膵外科学会編, 胆道癌取り扱い規約, 第6版, 東京: 金原出版, 2013.
- 2) 恒成崇純, 青笹季文, ほか. 肝外胆管原発mixed adenoneuroendocrine carcinoma の1例.胆道 32(2):270-276, 2018
- 3) 内田知顕, 豊木嘉一, ほか. 遠位胆管原発mixed adenoneuroendocrine carcinoma の1例.日本消化器外科学会雑誌 50:43-51, 2017
- 4) 京極典憲, 岩井和浩, 他. 胆管原発 large cell neuroendocrine carcinomaの1例と文献報告例の検討. 日本消化器外科学会雑誌 50:33-42, 2017

当地における低身長児治療の変遷

伊藤 末志

鶴岡市立荘内病院 診療部参与

いとうクリニック小児科

抄 録

1978年に開始された荘内病院小児科におけるヒト成長ホルモン製剤による治療が、2021年までに164例に施行された。当初は低身長児の治療についての関心は低く、治療適応者の早期発見・治療のために広く啓蒙活動を行う必要があった。治療対象疾患は、1975年の成長ホルモン分泌不全性低身長症の承認に始まり、2017年のヌーナン症候群まで徐々に増加していった。荘内病院小児科で治療を行った164例の内訳は、治療承認年順に成長ホルモン分泌不全性低身長症が121例、脳腫瘍治療後が4例、慢性腎不全が3例、軟骨異栄養症が6例、ターナー症候群が11例、プラダ-ウィリー症候群が4例、SGA性低身長症が14例、ヌーナン症候群が1例であった。それぞれの疾患の治療背景について調査した。

Key words：成長ホルモン分泌不全性低身長症、低身長アンケート調査、ヒト成長ホルモン製剤、SGA性低身長症、ヌーナン症候群

はじめに

人間の下垂体から抽出されたヒト成長ホルモン（以下、h-GH）が成長ホルモン分泌不全性低身長症（以下、GHD：growth hormone deficiency）に効果があることが知られ、1957年に米国で初めてh-GH製剤が臨床使用された。以降、世界中でGHDに対する同剤による治療が行われるようになっていく。

本邦においては、1970年代始めにh-GH製剤（すべて輸入）の販売が認可され、治療効果も大きく、副作用もほとんどないことから積極的に治療に使用されるようになった。しかし、その輸入量は少なく、輸入量を増やすため「下垂体バンク」の開設や、治療適応を厳格に管理することなどを主な

目的に1977年に成長科学協会が設立された。筆者は成長科学協会GH治療適応判定委員会地区委員に任命された。1979年には874人のGHD（当時の病名は下垂体性小人症）に対して309人もの治療待機患者がいたとされている。

1978年、当時3歳6か月の酒田市在住の女兒の治療が新潟大学医学部附属病院第一内科（当時）の金子兼三先生（元、長岡赤十字病院院長）らにより開始され、患児は週に2回、h-GH製剤の筋注のため酒田・新潟間を往復していた。筆者は1981年10月に荘内病院に赴任。1983年9月から金子先生の依頼を受けて治療を引き継ぐことになり、本例は荘内病院小児科（以下、当科）のGH療法第1例目（成長科学協会承認番号：1115）になった。当科での初めての発見になる第2例目は1年後の1984年8月から治療開始であったが、その後

しばらくは治療が必要な低身長児の発見はなく、第3例目はそれから4年後の1988年11月から治療を開始した例（承認番号：5294）になる。当時は低身長児の治療についての関心は低く、GHDの早期発見には保健師や養護教諭などを対象とした啓蒙活動や、教育委員会から小・中学校を通した

アンケート調査などを行う必要性を強く感じ、積極的に行っていくことになる。

その後GH療法の適応疾患は徐々に増加していく（表1）。当科での第1例目の治療開始から40年近く経過した。この間の治療の変遷および当科で治療の対象になった例の背景調査を行った。

表1 h-GH製剤治療承認年と適応疾患（いずれも骨端線閉鎖を伴わない低身長）

承認年（西暦）	適応疾患
1975年	下垂体性小人症（→成長ホルモン分泌不全性低身長症）
1991年	GH分泌不全を伴うターナー症候群
1997年	慢性腎不全
1997年	軟骨異栄養症
1999年	ターナー症候群（全般）
2002年	プラダー-ウィリー症候群
2006年	成人の成長ホルモン分泌不全性低身長症（重症に限定）
2008年	SGA（small-for-gestational age）性低身長症
2017年	ヌーナン症候群

低身長児の早期発見、治療のために行ったこと

1. 幼児期

乳幼児を対象とする健康診査（以下、健診）は以前から行われていたが、その事後措置として1983年から旧鶴岡保健所で「乳幼児健康相談」（筆者らが担当）を行うことになった。各健診（4か月、7か月、1歳6か月、3歳）でグレー・ゾーンと判断された例が受診勧奨され、1995年までの

13年間に1,046名の受診¹⁾を認めた。うち70名（男/女=36/34）が低身長についての相談であり、59名（84.3%）が3歳児健診からの受診勧奨例であった。受診後の措置の内訳、それぞれの群の身長標準偏差（以下、SD）および最終的にGHDと診断された症例数を表2に示す。直ちに医療機関紹介は12例。経過観察が44例で、のちに医療機関へ紹介された例は9例。合計21例の紹介例のうち9例がGHDと診断され治療が開始²⁾された。

表2 「乳幼児健康相談」を受診した低身長児70例の内訳²⁾

	N	割合 (%)	身長SD	平均SD	GHD (n)
初回受診で終了	14	20.0	-2.05~-0.90	-1.61	0
医療機関へ紹介	12	17.1	-3.95~-2.05	-2.78	4
経過観察	44	62.9	-3.65~-1.25	-2.17	5
計	70	100.0			9

1994年に、従来の「保健所法」が「地域保健法」に改められ、1997年からは母子保健、小児保健が全面的に保健所から市町村へ移管されることになる。これにより保健所で行われていた「乳幼児健康相談」は鶴岡市に引き継がれ、低身長児のフォローは肥満児と共に鶴岡市健康課開設の「元気キッズ」で行っていくことになり現在に至っている。

2. 学童期

1987年に学童を対象にした低身長児に関するアンケート調査（表3）を初めて行った。旧鶴岡保健所管内（1市6町村）の小中学校を対象に、各自治体の教育委員会を通して行った。当時は低身長児の基準は身長SDが-2.58以下であった。本調査に協力が得られた対象人数は15,325名で、うち35名（0.23%）が基準以下の低身長児であり、各学校を通して受診勧奨を行った。その後、低身長の基準は身長SDが-2.0以下となり、1990年には旧余目町の小中学校にも協力をお願いし、アンケート調査（表3）を行った。調査の趣旨を説明した調査依頼書を図1に示す。協力が得られた対象人数は20,918名であり低身長児は140名（0.67%）であった³⁾。前年までの7年間の治療開始例が8例だったのに対し、本調査が行われた1990年には1年間で22例に治療が開始された。1993年には3回目の同様の調査を行った。

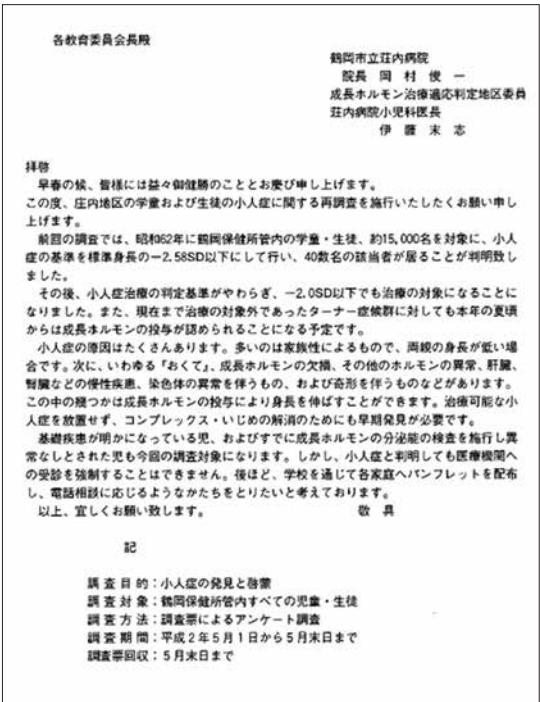


図1 低身長児に関するアンケート調査の依頼書（1990年）³⁾

表3 地域における学童の低身長アンケート調査成績

調査年（西暦）	1987年	1990年	1993年	1995年
対象地域	旧鶴岡保健所管内	同左 +余目町	同左	山形県内
対象人数	15,325	20,918	20,148	89,549
調査条件				
身長SD≤-2.58				
該当児数	35	50	44	
割合（%）	0.23	0.24	0.22	
身長SD≤-2.0				
該当児数		140	161	497
割合（%）		0.67	0.80	0.56

1995年には山形県小児保健会からの委託を受け、県内の全ての学童を対象とした調査⁴⁾を行う機会を得た。アンケート調査用封書には、依頼書(図2)の他、小児の成長障害に関する総説、山形県の低身長児治療の現状(図3)、男女の成長曲線が示されているパンフレットを同封した。県内の学校数および調査協力校数は、小学校で350校中

286校(81.7%)、中学校で142校中109校(76.8%)であり、調査対象合計89,249名のうち497名(0.56%)が低身長の基準に合致した(表3)。多くの養護教諭から反響があり、大部分が低身長児治療に関する認識不足を反省するものであった。個々の学童に対するコメントを求めてきた学校には全てに返事を差し上げた。

山 小 第13号
平成7年10月9日

各 学 校 長 殿

山形県小児保健会
会長 早坂 博(代表)

児童生徒の発育に関するアンケート調査について(依頼)

日頃より山形県小児保健会の事業の推進につきましては、格別の御配慮をいただき深く感謝申し上げます。

例年、山形県より委託を受けております調査研究につきまして、本年は「児童生徒の発育(主に低身長)について」をテーマとすることになりました。

児童生徒の成長障害の原因は多岐にわたっております。頻度の多いのは家族性のものでありますが、他にはいわゆる「おくて」、成長ホルモンの分泌不全、その他のホルモン異常、肝臓・腎臓などの慢性消耗性疾患、染色体異常によるものなどがあります。この中のいくつかは治療、特に成長ホルモンの投与により治療が可能です。

昨年度の調査により、山形県に於ける成長ホルモンの分泌不全性低身長の治療をしている児の割合は、全国平均を下回る事でありました。そこで、児童生徒を中心とした低身長児の実態調査を全国的に行ってみる必要性を感じいたしました。

つきましては、大変お忙しい中恐縮に存じますが、趣旨をご理解のうえ本調査にご協力くださいますようお願い申し上げます。

なお、アンケート調査票は、平成7年11月30日までに、ご返送くださいますようお願い申し上げます。

連絡先
鶴岡市馬場町2番1号
鶴岡市立荘内病院 小児科
伊藤 求志
TEL 0235-22-1515
FAX 0235-25-0256

図2 山形県内のアンケート調査の依頼書(1995年)⁴⁾

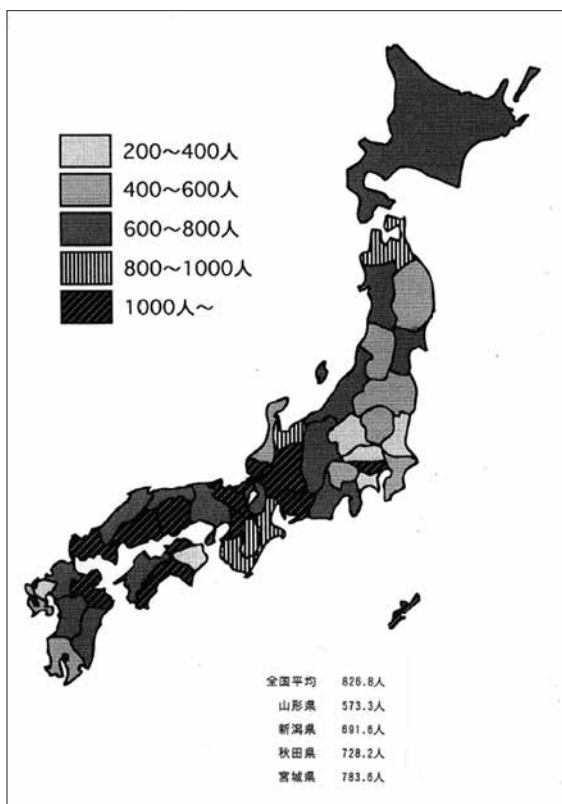


図3 1995年当時の19歳以下100万人あたりのGH治療患者数

当科でGH療法を行った例の内訳

1983年から2021年までの39年間に当科でGH療法を行ったのは164例である。図4にGHDとSGA性低身長症、およびその他の疾患の年別症例数を示す。1983年と翌年に各1例、1985年から3年間症例は無く、1988年からは毎年1例以上の症例が認められた。活発な啓蒙活動などにより1990年には22例と最も多くの例に治療が開始され、翌年には11例とそれに次ぐ症例数であった。それ以降の症例数は年間平均4.1例（1～7例）であった。

疾患別、性別症例数を表4に示す。GHDが脳腫瘍治療後の症例を含めると125例で全体の76.2%であり、SGA性低身長症が14例と次に多かった。次にGH療法が承認された年代順に各疾患について述べる。なお、2006年には成人のGHD療法が承認されたが（表1）、対象は重症なものに限定⁵⁾されている。当科での治療の経験はない。

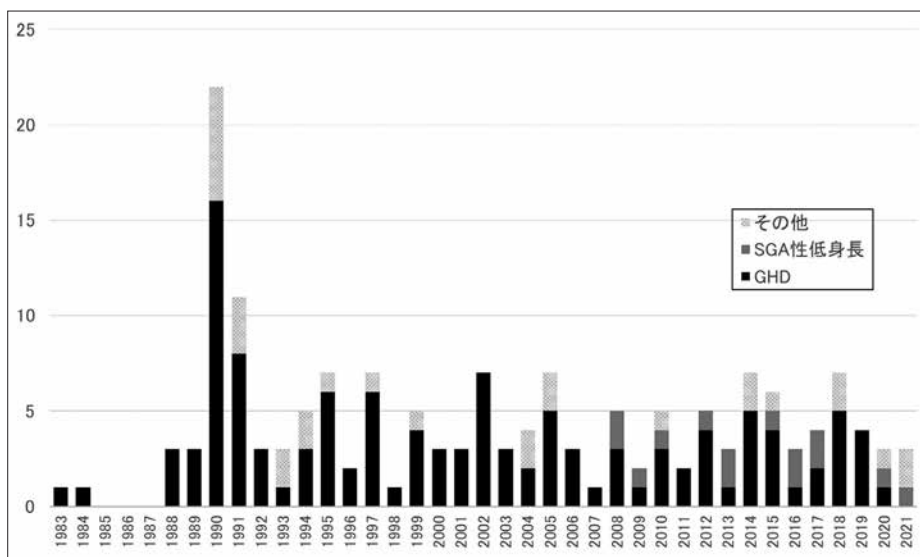


図4 当科の年別、疾患別症例数（N=164）（1983～2021年）

表4 疾患別、性別症例数

適応疾患	男	女	計
GHD	70	51	121
（脳腫瘍）	4	0	4
慢性腎不全	2	1	3
軟骨異栄養症	3	3	6
ターナー症候群	0	11	11
プラダーウィリー症候群	3	1	4
SGA性低身長症	5	9	14
ヌーナン症候群	1	0	1
計	88	76	164

1. GHD

脳腫瘍治療後の症例を除くとGHDは121例（男/女=70/51）で男児に多く認められた。常染色体の転座を認めた姉弟例や22トリソミーなどの染色体異常が認められた例が含まれる。全例がGH分泌刺激試験により診断された骨端線閉鎖を伴わない低身長症である。治療開始年齢は3.3歳から17.3歳（平均：8.7歳）で、開始時の身長SDは-5.29から-2.16（平均：-2.86）であった。

男女2症例の治療開始前後の成長（●：身長、▲：骨年齢）を示す。

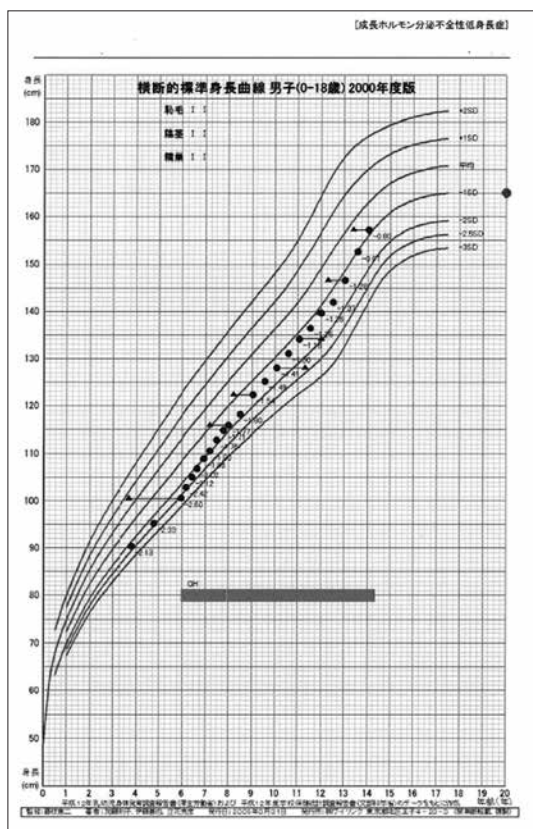


図5 GHD(男児)の治療前後の身長および身長SD

骨年齢)を示す。図5は三歳児健診で低身長(身長SD:-2.13)を指摘され、元気キッズで経過観察。6歳、身長SDが-2.60で治療開始した男児例である。治療3年後には身長SDが-1.54、7年後には-0.97SDに達した。

図6は学校から低身長で受診勧奨され、10歳1か月、身長SDが-2.55から治療開始した女児例で、治療3年後には身長SDが-1.13、5年後には-1.07に達している。

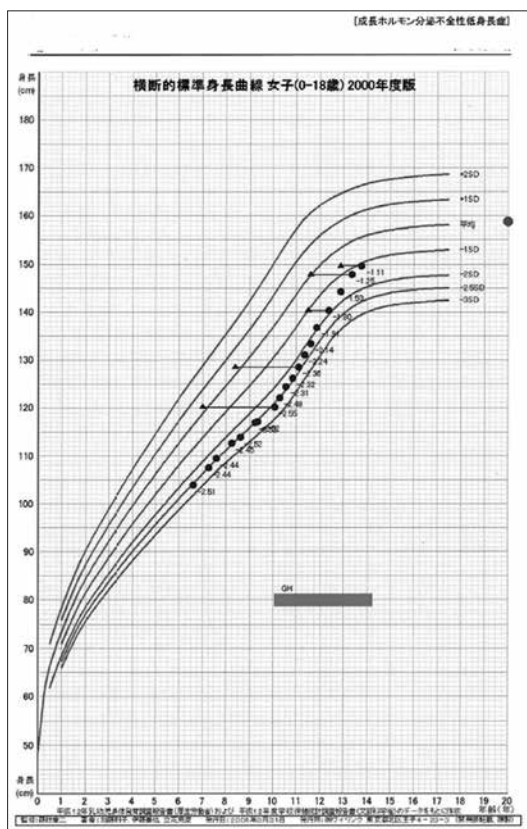


図6 GHD(女児)の治療前後の身長および身長SD

2. 脳腫瘍

脳腫瘍の治療後にGH療法を行ったのはいずれも男児の4例で表5に内訳を示す。3例が頭蓋咽頭腫、1例が髄芽腫であった。治療開始時の年齢は6.4歳から15.3歳で身長SDは-2.93から-2.22である。2症例を提示する。

症例1（図7）は11歳7か月時、春の学校内科健診で視力の低下を指摘され某眼科受診。視野狭窄を指摘され当院脳外科へ紹介される。検査の結果、頭蓋咽頭腫を疑われ、腫瘍の亜全摘。その後に放射線療法。インスリンおよびアルギニン刺激試験でGHの無反応が確認され、手術2か月後からGH療法を開始した。図からは身長伸びの停滞は明らかでないが、手術前の成長率は4.1cm/年であり、術後は6.0cm/年であった。しかし、16歳過ぎても二次性徴が明らかでなく、テストステロンが感度以下だったため、16歳6か月

からHCG（human-chorionic gonadotropin）療法を併用。成長率は7.6cm/年と上昇した。症例3（図8）は10歳9か月頃から嘔気、嘔吐出現。2か月後に突然に頭痛、意識レベルの低下を認め、当院脳外科受診。翌日に腫瘍亜全摘。組織診断は髄芽腫であった。化学療法および放射線療法施行。約2年後の12歳7か月でGH分泌不全を認めGH療法を開始する。成長率の増加とともに二次性徴も順調に進んだ。GH単独の分泌不全と診断した。

以上、2例とも腫瘍の再発は認められていない。他の2例も同様である。

表5 脳腫瘍の治療後にGH療法を行った4例

症例No.	治療開始時		組織診断	GH治療までの期間
	年齢（歳）	身長SD		
1	11.8	-2.93	頭蓋咽頭腫	2か月
2	6.4	-2.75	頭蓋咽頭腫	1年1か月
3	12.6	-2.22	髄芽腫	1年8か月
4	15.3	-2.56	頭蓋咽頭腫	7年2か月
平均	11.5	-2.62		2年8か月

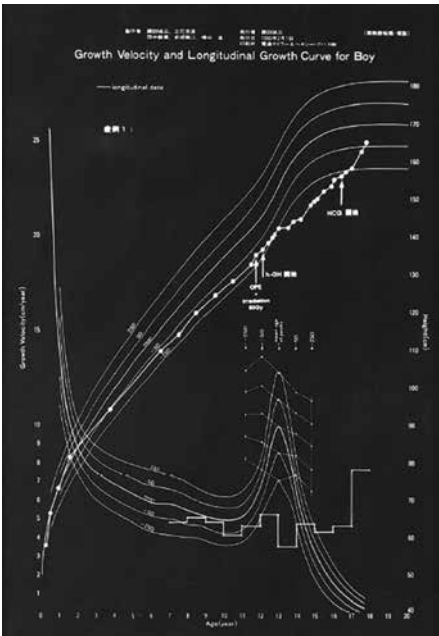


図7 脳腫瘍（頭蓋咽頭腫）の治療後にGH療法およびHCG療法を行った男児例の成長曲線

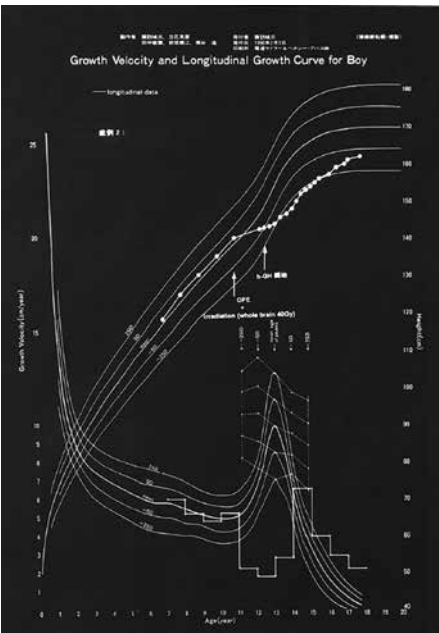


図8 脳腫瘍（髄芽腫）の治療後にGH療法を行った男児例の成長曲線

3. 慢性腎不全

慢性腎不全により成長障害をきたし、GH療法の適応になった例は3例（男/女=2/1）である。うち2例は慢性血液透析療法中に家族からの生体腎移植を受けることになった。本症による低身長症は1997年にGH治療が承認された。

4. 軟骨異栄養症

本症の診断でGH療法を行ったのは6例（男/女=3/3）（表6）であり、治療開始時の年齢は2.6歳から13.6歳（平均：6.5歳）、身長SDは-5.54から-3.44（平均：-4.25）である。本症には1997年にGH治療が承認された。治療の主な要件は身長SDが-3.0以下であること、手術を考慮するほどの水頭症、大孔狭窄、脊椎管狭窄などの合併症を認めないことである。また本症ではGH治療と脚延長術の両方の治療を行う場合が増加している⁶⁾。図9は症例2の治療開始時の全身像である。5歳の女兒で、身長が91.8cm（年齢相当の女兒の平均身長：108.2cm）、身長SDが-3.44、体重が12.3kgで、頭部や胴体に対して上下肢が短く、額が突出し、鼻根部が陥没する特徴的な顔貌を示す。

表6 GH療法を行った軟骨異栄養症の6例

症例No.	性	治療開始時	
		年齢（歳）	身長SD
1	F	13.6	-4.59
2	F	5.0	-3.44
3	M	2.6	-3.82
4	M	3.3	-4.56
5	F	4.9	-3.56
6	M	9.8	-5.54
平均		6.5	-4.25

No image

図9 軟骨異栄養症のGH治療前の全身像(症例2)

5. ターナー症候群（以下、TS）

本症は、1991年にGH分泌不全を伴う例に限ってGH治療が承認された（表1）。本症と診断されてもGH分泌不全が認められずに、GH治療がなされなかった例も数例いる。本症全般にGH治療が承認されたのは1999年である。

本症でGH治療を行った11例の内訳を表7に示す。症例No.1～8はGH分泌刺激試験で分泌不全が認められた例である。治療開始年齢は4.7歳から16.9歳（平均：8.9歳）で、開始時の身長SDは-3.37から-2.03（平均：-2.72）であった。染色体の核型が判明している9例のうち45,XOは4例（44.4%）であった。また、症例8の父親が中心になり、本症の親の会「鶴岡ひまわりの会」が発足した（後述）。

表7 GH療法を行ったTSの11例

症例No.	年月日	治療開始時		染色体核型
		年齢(歳)	身長SD	
1	1990/5/21	5.2	-3.06	不明
2	1990/8/24	12.8	-3.35	不明
3	1990/10/1	7.1	-3.23	45,XO
4	1991/4/22	13.7	-2.74	45,XO
5	1993/3/30	5.5	-2.03	45,XO
6	1993/9/6	16.9	-3.37	46,X,i(Xq)
7	1994/6/6	9.8	-2.58	46,Xi(X)(q10)
8	1995/10/2	10.2	-2.30	46,X,del(X)(p11)
9	2004/6/4	5.8	-2.24	45,XO
10	2014/11/10	4.7	-2.27	45,XO/46X,delX(p22.31)
11	2021/1/18	6.2	-2.70	46,X,idel(X)(p11.2)
平均		8.9	-2.72	

6. プラダー-ウィリー症候群（以下、PWS）

本症は、染色体15番長腕の一部欠失あるいは母親性片親性ダイソミーが原因の疾患で、特徴的な顔貌、発達遅延、過食による肥満、低身長など多岐にわたる臨床症状を呈する⁷⁾。睡眠時無呼吸を含めた異常睡眠も本症特有と考えられている。

2002年に本症に対するGH療法が承認された。本症のうち当科でGH療法を行ったのは4例（男/女＝3/1）である（表8）。

症例1は、GH療法開始時年齢が11歳9か月であるが、開始後肥満度が急激に上昇し始めたため、6か月の投与で終了した例である。その後も体重増加は抑制できず、Ⅱ型糖尿病を合併し、治療を

行ってきた。35歳5か月の現在、身長138.0cm、体重106.1kgである。図10は5歳時の全身像で、身長は101.2cm（身長SD＝-1.48）、体重は30.5kg（肥満度＝102%）である。アーモンド様眼裂、魚様口唇、短頸が特徴的である。

症例3はGH療法開始時年齢が10歳5か月の男児例である。妊娠39週5日で帝王切開、3,272gで出生。体重増加不良で生後20日目に当科へ紹介となる。両親ともに精神発達遅延あり。療育困難なため乳児院へ入所。3歳7か月のDQ＝55.6、染色体検査で本症の診断。福祉型障害児施設へ入所し、家庭では不可能であった経口摂取カロリーのコントロールを含めた生活管理を受けることになる。6歳8か月で特別支援学校へ入学。図11に治療開始前後の年齢および肥満度（%）と身長SDを示す。肥満度が30.6%、身長SDが-2.59で開始されたGH療法により、1年後には肥満度13.8%、身長SD-1.37と著明な改善が認められた。図12は12歳11か月時の全身像である。

表8 GH療法を行ったPWSの4例

症例No.	性	治療開始時		
		年月日	年齢(歳)	身長SD
1	F	1999/2/12	11.8	-2.55
2	M	2005/2/4	3.1	-3.01
3	M	2015/12/25	10.4	-2.59
4	M	2018/7/8	12.9	-3.12
平均			6.5	-2.82

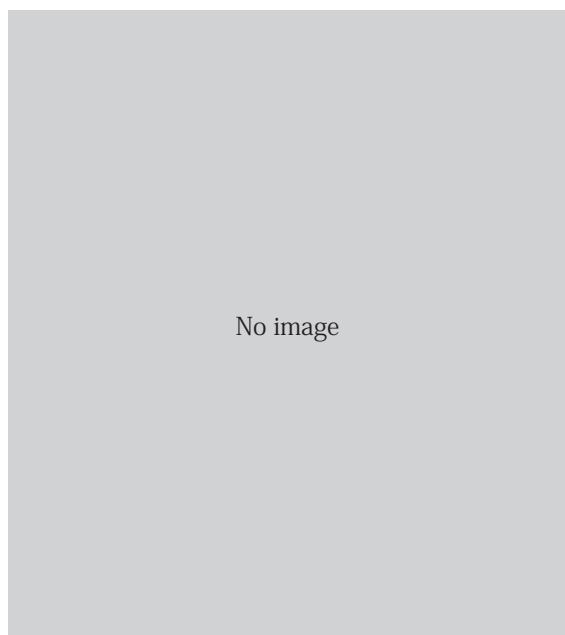


図10 PWS（症例1）の5歳児の全身像

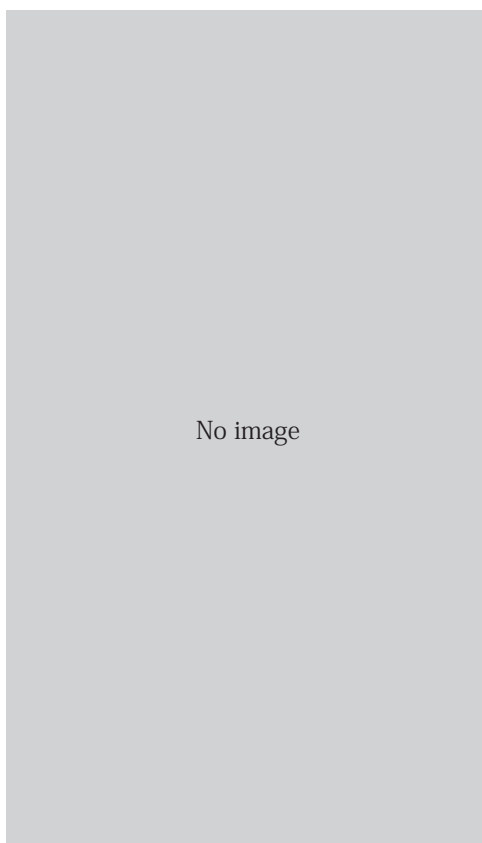


図12 PWS（症例3）の治療終了間際の全身像

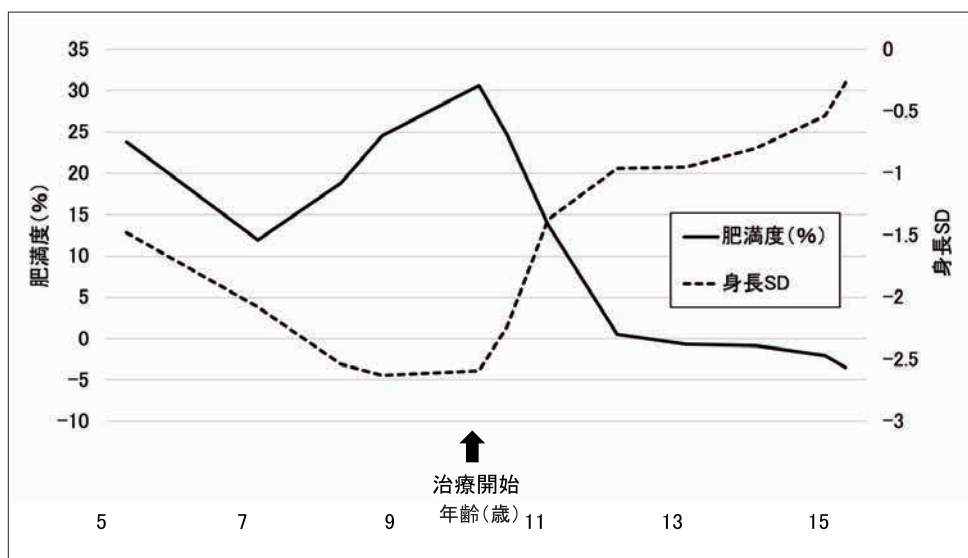


図11 PWS(症例3)の治療前後の肥満度(%)と身長SD

7. SGA性低身長症

子宮内発育不全があり、出生後3年間でキャッチ・アップが認められなかったSGA児にGH療法が承認されたのは2008年である。治療の適応条件は暦年齢が3歳以上であり、身長SDが-2.5未満であり、成長率SDが0未満であることである。2008年12月に第1例目の治療が開始され、2021年

までの14年間に14例（男/女 = 5 / 9）に治療が開始された。治療開始年齢は3.2歳から10.1歳（平均 = 5.1歳）で、開始時の身長SDは-4.36から-2.31（平均 = -2.91）であった。14例の出生時の母体の妊娠週数、児の体重および治療開始時年齢、身長SDなどを表9に示す。治療開始時年齢が3歳～4歳が9例であり、全体の64.3%であった。低出生体重児以外は三歳児健診でチェックされ、「元気キッズ」から紹介された例も認められた。

また、図13に治療開始後の身長SDの変化を示す。治療開始時の平均SDが-2.91（14例）であったものが1年目が-2.04（9例）、2年目が-1.63（9例）、3年目が-1.41（8例）、4年目が-1.19（7例）、5年目が-0.81（6例）と改善が見られ5年以上の治療中は6例であった。

表9 GH治療を行ったSGA性低身長症14例の内訳

症例No.	性	出生時		治療開始時		年-月
		妊娠週数	体重 (g)	年齢 (歳)	身長SD	
1	M	30週0日	817	6.3	-2.95	08-Dec
2	M	33週4日	1498	10.1	-4.36	08-Dec
3	M	39週0日	1800	3.9	-2.97	09-Mar
4	F	31週3日	837	3.2	-2.68	10-Sep
5	F	30週6日	1154	5.0	-3.56	12-Nov
6	M	37週0日	868	3.9	-3.22	13-Jan
7	F	32週3日	1462	3.6	-2.51	13-Mar
8	F	39週5日	2038	4.9	-2.41	15-Jan
9	F	33週6日	1514	4.9	-2.83	16-Oct
10	M	39週3日	2464	5.3	-2.83	16-Dec
11	F	40週2日	2204	4.1	-2.71	17-Jun
12	F	40週1日	2388	6.7	-2.31	17-Sep
13	F	34週3日	1476	3.2	-2.94	20-Jun
14	F	39週5日	2376	4.9	-2.41	21-Aug
平均				5.1	-2.91	

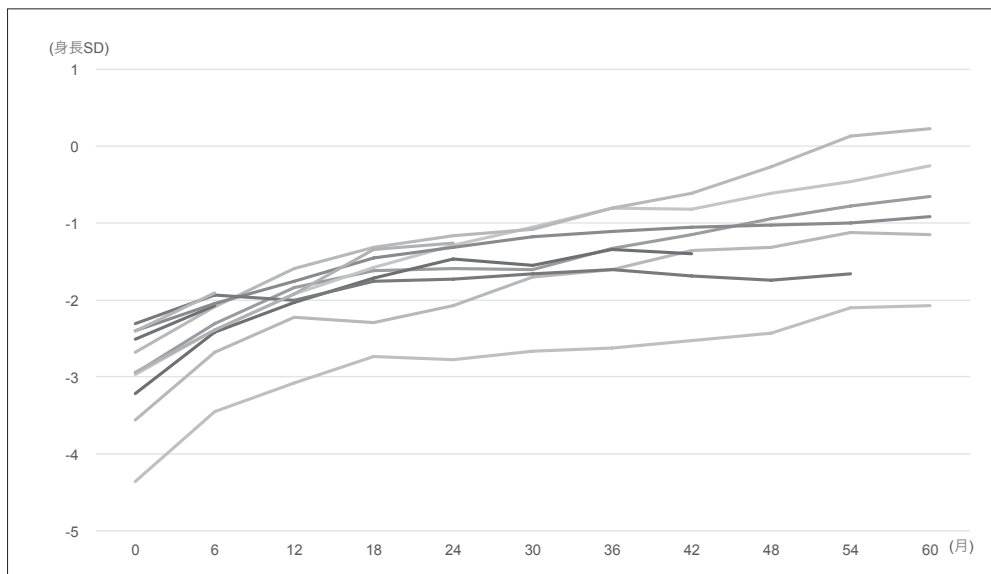


図13 SGA性低身長症の治療前後の身長SDの変化

8. ヌーナン症候群

特徴的な顔貌や心疾患の合併などの臨床所見による診断が原則とされているが、本症の病因と考えられる遺伝子 (*PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *NRAS*のいずれか) に異常が見つかった場合は、臨床診断における判定基準にかかわらず本症と診断してもよいとされている⁸⁾。GH療法は本症の身長SDが-2.0以下であることを要する。

2017年に本症のGH治療が承認された。2021年に遺伝子の検索で本症と診断された当科の第1例目である症例を提示する。

症例は治療開始時年齢が11歳の男児。妊娠38週、体重2,636 g、身長46.0cm、帝王切開で出生。1歳時に肺動脈弁狭窄症に対し肺動脈弁形成術が施行され、以降当科外来で経過観察を行っていた。4歳時に身長90.6cm (-2.95SD) で元気キッズから受診勧奨されGH分泌刺激試験を行ったがGHDの基準は満たさなかった。11歳時、低身長に加え特徴的な顔貌、心疾患の合併があることからヌーナン症候群の可能性を念頭に再度検査施行。ヌーナン症候群およびその類似疾患の遺伝子学的検査から、*PTPN11*にヘテロ接合性ミスセンス変異が認められヌーナン症候群と診断した。腹部エコー、脳MRIで腫瘍性病変のスクリーニングを実施し、異常所見がないことを確認の上で11歳7か月からGH療法を開始した。

GH治療の実際

各疾患によりGH製剤の投与量が決められている。GH製剤は複数のメーカーから販売されている。当科では皮下注での自己注射療法を基本に、1週間に6～7回に分けて行う治療を行っている。疾患ごとの用法・用量を表10に示す。治療効果が不十分と認められた時には増量可能な疾患もある。慢性腎不全による低身長症に対しては、投与開始6か月以降増量基準に適合した場合は0.35mg/kg/週まで増量することができる。SGA性低身長

症とヌーナン症候群に対しては0.47mg/kg/週まで増量可能とされている。

また、2022年1月には長時間作用型遺伝子組換えGH製剤の投与が承認された。週1回、同一曜日の投与とされているが、皮下注時の疼痛の改善が課題である。

表10 GH治療における疾患別用法・用量

疾患名	GH製剤投与量 (mg/kg/週)	効果不十分な時
GHD	0.175	
慢性腎不全による 低身長症	0.175	6か月以降 0.35まで増量可
軟骨異常栄養症	0.35	
ターナー症候群	0.35	
ブラダーウィリー 症候群	0.245	
SGA性低身長症	0.23	0.47まで増量可
ヌーナン症候群	0.23	0.47まで増量可

考 察

低身長とは同性・同年齢の平均身長より著しく低いもの (-2.0SD以下あるいは3パーセンタイル以下) と定義される。その原因は多種にわたるが約70%は特発性低身長症 (家族性低身長を含む) とされている。その他の低身長症の中にはGH療法により身長の改善を期待できる疾患があり、早期発見、早期治療によりその効果は大きいことが確認されている⁹⁾。本邦においては1975年に下垂体性小人症 (後のGHD) にGH療法が承認されたが、当科で治療が開始されたのは1983年である。新潟大学医学部付属病院からの紹介例であった。当科で初めて本症を発見し治療を開始したのは翌年の1984年であり、しかもその後4年間は発見、治療に至った例はなかった。筆者らは早期発見・治療のメリットを広く説いて回った。啓蒙活動中の1990年には低身長を心配された児の受診が著増し、多くのGHDの診断がなされ治療が開始され

たが、これらの例の多くはもう少し早期に診断されなければならない例であった。1990年と1991年の2年間に33例の診断がなされ、治療が開始された。その後も幼児期には鶴岡市健康課の「元気キッズ」や、学童期には定期的な身体測定での身長SDチェック（-2.0SD以下の児童には医療機関受診勧奨）により、当地区における低身長児のフォローはほぼ確実に行われるようになった。

2021年までに当科でGH治療を行った164例の検討を行った。GHDは1992年以降もほぼ毎年数名の発見があり、全例が小児慢性特定疾患（以下、小慢）の申請を行い治療が開始された。骨端線が閉鎖するか、最終身長の-2.5SDである男児156.3 cm、女児144.9 cmまでは治療は継続された。なお、小慢の申請は毎年行われていくが、成長率（cm/年）が不良の場合は再申請しても却下される。当科では継続申請が却下された例はほとんどない。

脳下垂体傍腫瘍の治療のために、最初に下垂体からの分泌が障害されるのがGHである。GH補充が必須となるが、元の腫瘍の再発につながる危険性があるため、GH療法の適応には慎重な判断が必要になる。腫瘍の治療後の病態が落ち着いていることを確認してGH治療を行った。全例腫瘍の再発は認められず治療を終了することができた。

軟骨異栄養症6例の治療開始時の身長SDの平均は-4.25と最も低値であった。また他の疾患に比しGH療法への反応も弱かった。合併症である大孔狭窄や脊柱管狭窄による障害の出現や睡眠障害に注目しながら治療を行い、脚延長術のタイミングを検討していった。

TSはX染色体の一部または全部の欠失により起こり、女兒だけに見られる疾患である。翼状頸や外反肘などの身体的特徴があれば出生時にも本症を疑い診断できるが、多くの場合は低身長や二次性徴がみられないことを主訴に受診する。当科で治療を行った11例中出生時に診断されたのは1例（症例3）だけであった。

また、家族にとって「染色体異常」と言う言葉

から受けるショックは大きく、様々な偏見や誤解が払拭されぬまま、本人への告知がなされないことも多い疾患である。家族が本症の理解と正しい情報を得ることを目的に、本人を含めた家族の会が症例8の父が中心になって発足された。「鶴岡ひまわりの会」と称し、定期的に学習会を開催していく。2001年に開催された第4回学習会には県内だけでなく、秋田県や宮城県、東海地方からの参加者があった。本会はやがて「山形ひまわりの会」に名称変更され、その後に症例8の父は「全国ひまわりの会」の会長になった。欧米で開催される親の会にも積極的に参加し、新鮮な情報をもたらしてくれた。1991年に本邦で初めて本症の親の会を発足させたのは当時大阪市立小児保健センターに勤務されていた藤田敬之助先生である。「鶴岡ひまわりの会」では藤田先生を鶴岡にお呼びし講演していただき、その後も多方面にわたり支援していただいた。

PWSは発達遅延の合併があり、過食による肥満を防止することが困難な疾患である。家族のもと家庭内で育った例（症例1）と療育施設で厳しくコントロールされた例（症例3）を提示した。性、年齢に応じた1日の経口摂取カロリーを厳守し、定期的なGH療法が行われれば良好な経過をとることが可能であることが実証された。

在胎週数を基準に、生下時の身長と体重が10パーセンタイル未満の場合にSGA児とする。約90%は2-3歳までに正常範囲内の身長になるが、3歳までに基準の身長に追いつかない場合にGH療法の適応になる。2008年に始まったSGA性低身長症のGH療法を14例に経験した。治療開始して1年に満たない例もいるが、GH療法により全例に身長SDの改善が認められた。今後も見逃し例がないように注意が必要な疾患である。

2021年に遺伝子検索により、当科で初めてのヌーナン症候群の診断に至った。幼児期に施行されたGH分泌刺激試験は正常反応であり、特徴的な顔貌や先天性心疾患はあったものの本症とは気づ

かれなかった例である。今後も遺伝子診断学の進歩に期待したい。

おわりに

当科におけるh-GH製剤による治療の変遷を述べた。低身長症の中でGH療法の適応になる疾患に遭遇するのは稀である。しかし、それを見逃してはならない。乳幼児健診の中でも三歳児健診や、就学時健診および学校での定期的な身体測定による低身長児のチェックは今後も継続していくべき重要項目と思われる。

また、発見治療に至るまでには多くのスタッフの力が必要である。診断に必須のGH分泌刺激試験は2泊3日の入院で行ってきた。それには多くの小児科医や看護師が関わってきた。また、治療導入時には担当の薬剤師に、時間をかけて丁寧に指導をお願いしてきた。

稿を終わるに当たり、これまで担当されてきた多くのスタッフの皆様に深謝致します。

文 献

- 1) 伊藤末志, 阿部啓二: 鶴岡保健所における乳幼児健康相談 (各健診の二次スクリーニング) から、第一報: 受診者および相談内容の内訳. 山形県医師会会報 551: 25-30, 1997
- 2) 伊藤末志, 阿部啓二: 鶴岡保健所における乳幼児健康相談 (各健診の二次スクリーニング) から、第三報: 低身長に関する相談例. 山形県医師会会報 553: 22-27, 1997
- 3) 須藤正二, 伊藤末志, 他: 小人症調査成績と下垂体小人症の治療状況. 鶴岡荘内病院医誌 2: 21-31, 1991
- 4) 伊藤末志: 山形県内の成長障害児の実態と治療の現状 (山形県小児保健会平成7年度委託研究). 第31回山形県小児保健会研修会抄録集: 6-14, 1996

- 5) 有田和則徳, 他: 成人期発症成長ホルモン分泌不全症. 千原和夫, ほか編, 成人成長ホルモン分泌不全症の臨床, 第1版, メディカルレビュー社, 東京, 2006
- 6) Takuo Kubota, Masanori Adachi, et al: Clinical practice guidelines for Achondroplasia. Clin Pediatr Endocrinol 29(1): 25-42, 2020
- 7) 藤枝憲二: Prader-Willi症候群—臨床からケアまで—, 診断と治療社, 東京, 2002
- 8) 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 研究班「分子診断に基づくヌーナン症候群の診断・治療ガイドライン作成と新規病因遺伝子検索」(研究代表者 松原洋一). 平成23-24年度総合研究報告書. p10-12
- 9) 堀川玲子: どうして早期発見・早期治療が大事なの?. 富岡志保子, あした大きくなったら (子どもの身長を伸ばすヒント), p36-46, 朝日新聞出版, 東京都, 2013

急性期脳梗塞におけるVitreaによる 頭部CT灌流画像解析の有用性の検討

佐藤 大樹¹⁾ 佐藤 克之¹⁾ 富樫 美峯子¹⁾ 石塚 良二¹⁾
佐藤 和彦²⁾ 佐野 顕史²⁾

1) 鶴岡市立荘内病院 放射線画像センター

2) 鶴岡市立荘内病院 脳神経外科

要 約

脳主幹動脈閉塞による急性期脳梗塞に対して、当院では頭部CT灌流画像（computed tomography perfusion：CTP）、および、自動画像解析ソフトであるVitreaを用いて機械的血栓回収療法（mechanical thrombectomy：MT）の術前診断を行っている。

The Alberta Stroke Program Early CT Score on Diffusion weighted imagingとVitreaが解析した虚血コア体積は負の相関があり、CTPがMRIの代用になり得る可能性が示唆された。当院のVitreaの解析法は従来型のSVD+法であるが、虚血コア領域とペナンプラ領域のミスマッチ比が1.8以上になった症例は推奨グレードAに集中しており、MTの術前診断の一助となり得ると思われる。

Key words：急性期脳梗塞 機械的血栓回収療法（mechanical thrombectomy：MT）

頭部CT灌流画像（computed tomography perfusion：CTP） Vitrea

緒 言

急性期脳主幹動脈閉塞（large vessel occlusion：以下、LVO）に対する機械的血栓回収療法（mechanical thrombectomy：以下、MT）は、重症脳梗塞を劇的に改善させる可能性のある治療で、発症6時間以内で推奨されてきた。6時間を超えた症例でもペナンプラ領域（血行再建で

救済可能な虚血組織）が残っていればMTが有効な場合があり、脳卒中治療ガイドライン2021（以下、ガイドライン）では、MTの適応決定法として、MRI拡散強調画像（diffusion weighted imaging：以下、DWI）と造影頭部CT灌流画像（computed tomography perfusion：以下、CTP）について記載された¹⁾⁻¹⁰⁾。MRI-DWIは脳の10ヶ所で梗塞所見があれば0点、無ければ1点としてこれを加算する方法（The Alberta Stroke Program Early

CT Score on diffusion weighted imaging〔以下、DWI-ASPECT〕で、広汎梗塞ほど点数が低い(図1)^{10) 11)}。CTPは自動計算ソフトウェアを使用し、ペナンプラ領域の「ペナンプラ体積」、回復不可能な「虚血コア体積」、その比である「ミスマッチ比(ペナンプラ体積/虚血コア体積)」を算出する。

脳卒中の神経学的重症度はNational Institutes of Health Stroke Scale(以下、NIHSS:0-40点、高得点ほど重症)で評価するが、発症16時間以内では、NIHSS 10点以上、DWI-ASPECTS 7点以

上の中等症以上だが虚血巣が限局した場合についてMTが強く推奨され、発症24時間以内では、CTPによる虚血コア<70mlかつミスマッチ比 ≥ 1.8 にMTが推奨された^{1)-6) 12)}。

当院では、2017年からCTPの自動画像解析も可能な汎用画像診断装置ワークステーションのVitrea(キヤノンメディカルシステムズ株式会社、栃木、日本)を導入し、2019年から本格的な運用を開始した。脳血流量(cerebral blood flow: CBF)や脳血液量(cerebral blood volume:

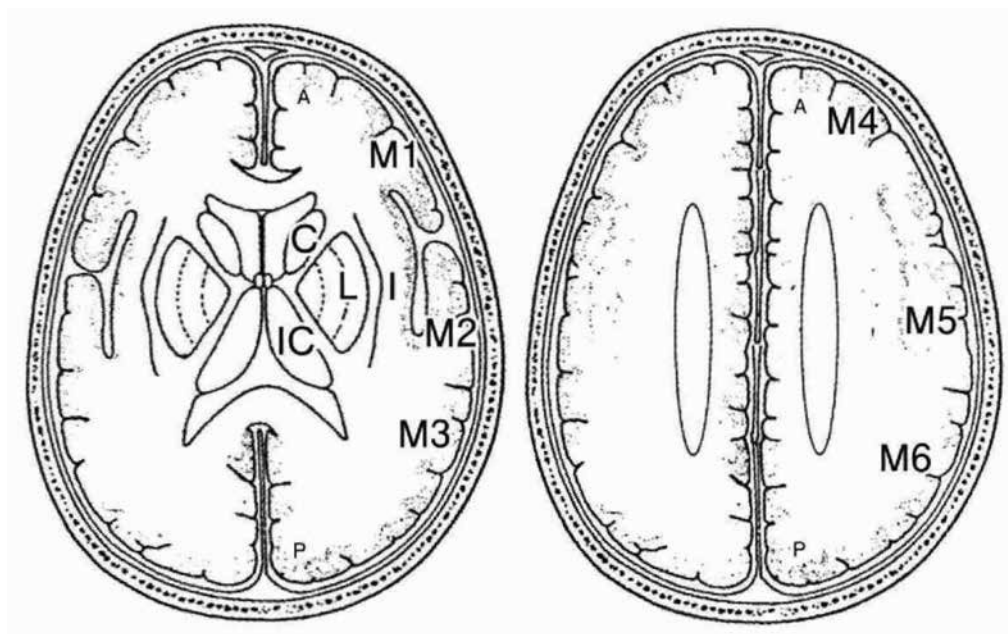


図1 ASPECTSおよびDWI-ASPECTS^{10) 11)}

三浦正智, 吉村紳一: 脳虚血超急性期治療と神経画像. 分子脳血管病 16(2):44-49, 2017

Barber PA et al.: Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group.

Alberta Stroke Programme Early CT Score. Lancet 335:1670-1674, 2000 より引用した

C:尾状核 L:レンズ核 IC:内包後脚 I:島皮質 M1-M3:中大脳動脈領域(基底核レベル)

M4-M6:中大脳動脈領域(放射冠レベル)

頭部MRIでのDWI-ASPECTSは10点法

CBV)、ミスマッチ比などを自動的に解析し、MTの術前診断に使用している(図2)。しかし、当院のVitreaは従来型であり、解析のアルゴリズムは新型に搭載されるペイズ推定法ではなくsingular value decomposition plus (SVD+) 法を

用いているため、ノイズや平均通過時間(mean transit time: MTT) 延長の影響を受けやすい¹³⁾。当院の従来型VitreaはLVO診断の一助となり得るか検討した。

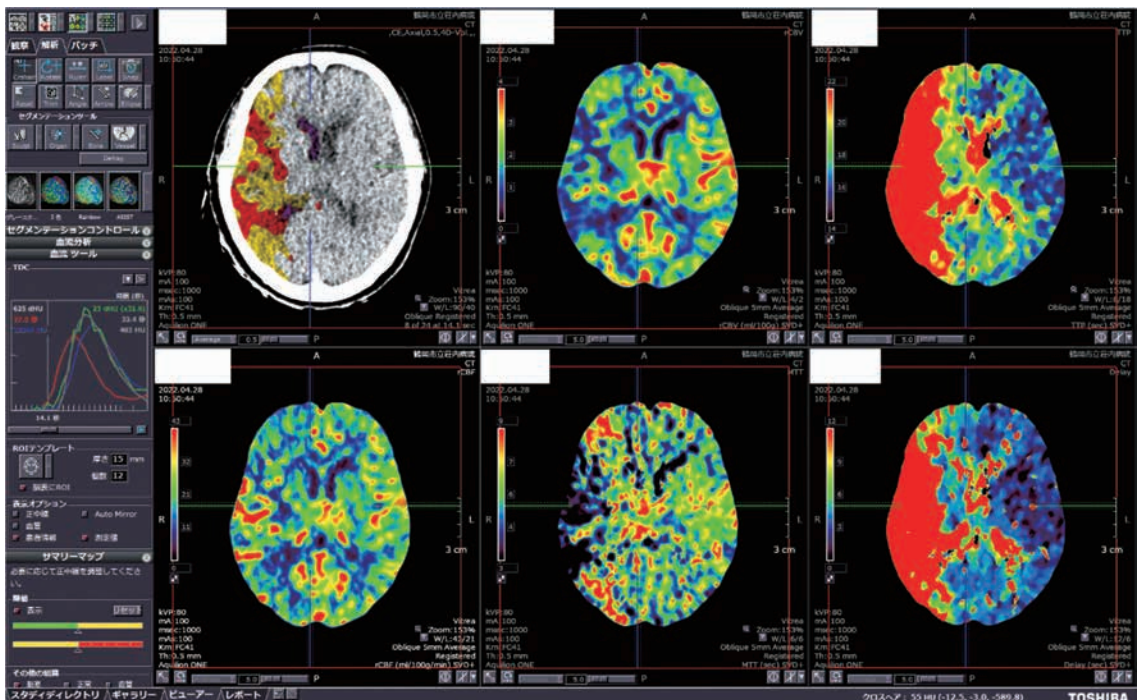


図2 Vitreaが解析した頭部CTPのカラーマップ

左上：単純CTと虚血コア領域〔赤〕、ペナンプラ領域〔黄〕 左下：局所脳血流量（regional cerebral blood flow: rCBF） 中央上：局所脳血液量（regional cerebral blood volume: rCBV） 中央下：平均通過時間（mean transit time: MTT） 右上：ピーク到達時間（time to peak: TTP） 右下：遅延時間（Delay）

その他、ミスマッチ比（ペナンプラ領域/虚血コア領域）、4D-CT血管造影法（4th dimension - computed tomography angiography: 4D-CTA）、時間濃度曲線（time-density curve: TDC）などが解析できる。

解析の時間は約2分程度。

方 法

頭部CTPの撮影条件・造影条件。解析条件を表1に示した。CT装置はAquilion ONE（キヤノンメディカルシステムズ株式会社、栃木、日本）、汎用画像診断装置ワークステーションはVitreaを使用した（表1）。解析閾値は、デフォルトに従い、虚血コア体積は局所脳血液量（regional cerebral blood volume：rCBV）を41%、ペナンプラ体積はピーク到達時間（time to peak：TTP）>6.8secに設定した¹⁴⁾。

DWIの撮影条件を表2に示した。MRI装置は機器更新もあり、2019年12月以前は1.5TのMAGNETOM Symphony（シーメンスヘルスケア株式会社、エルランゲン、ドイツ）、2019年10月以後は1.5TのIngenia（コーニンクレッカ・フィリップス、アムステルダム、オランダ）と2020年4月以後は3TのAchieva dStream（コーニンクレ

ッカ・フィリップス、アムステルダム、オランダ）の計3台を使用した。DWIは、救急のプロトコルを使用し、各患者で厚いスライスと薄いスライスの2種類を撮像した。

2019年3月1日－2022年6月29日の期間中に受診したLVO（内頸動脈〔Internal carotid artery：以下、ICA〕または中大脳動脈〔Middle cerebral artery：以下、MCA〕水平部〔以下、M1部〕から島葉動脈群〔M2部〕まで）の症例のうち、CTPとMRIを施行できた連続30例を対象とした（表3）。

- (1) MRIのDWI-ASPECTSとCTPの虚血コア体積の比較
 - (2) 当院の現在のCTPとDWI-ASPECTSによる判断に矛盾はないか
 - (3) 治療推奨グレードと実際のMT症例の転帰の比較
- をそれぞれ検討した。

表1 頭部CTPの撮影条件・造影条件・解析条件

撮影条件		造影条件	
使用装置	Aquilion ONE	造影剤	イオパミロン370
メーカー	Canon	メーカー	Bayer
スキャンモード	Dynamic Volume Scan	造影剤量	40ml
撮影範囲	160mm	生理食塩水量	30ml
スライス厚	0.5mm	注入速度	4.0ml/sec
使用列数	320列	解析条件	
管電圧	80kV	ワークステーション	Vitrea
管電流	100mA	メーカー	Canon
スキャン速度	1.0sec/rot	解析アルゴリズム	SVD+
field of view	240mm	再構成間隔	5mm
間欠曝射（動脈）	1sおき	虚血コア領域	rCBV 41%
（静脈）	5sおき	ペナンプラ領域	TTP>6.8sec
再構成方法	Clinical CBP		
画像スライス厚	0.5mm		
再構成間隔	0.5mm		
再構成関数	FC41		
画質オプション	Xact+, AIDR 3D		

表2 DWIの各装置の撮影条件

使用装置	MAGNETOM Symphony		Ingenia		Achieva dStream	
メーカー	SIEMENS		PHILIPS		PHILIPS	
磁場強度	1.5T		1.5T		3T	
スライス厚	6mm	3mm	5mm	3mm	5mm	2mm
ギャップ	20%		20%		20%	
TR	3400msec	6700msec	2490msec	4090msec	3000msec	6330msec
TE	98msec	98msec	73msec	74msec	80msec	80msec
b値	0, 1200sec/mm ²		0, 1000sec/mm ²		0, 1000sec/mm ²	
field of view	230×230		230×230		230×230	
マトリックス数	256×256		256×256		256×256	

繰り返し時間 (repetition time : TR) エコー時間 (echo time : TE)

MRI装置は機器更新もあり、2019年12月以前は1.5TのMAGNETOM Symphony、現在は、2019年10月以後は1.5TのIngeniaと2020年4月以後は3TのAchieva dStreamの計3台を使用した。

DWIは、救急専用のプロトコルを使用し、各患者で厚いスライスと薄いスライスの2種類を撮像した。

表3 全対象のデータ

	検討 (1)	検討 (2)
全対象 (例)	30	18
年齢 (歳)	73.23 ± 10.97	74.83 ± 7.92
男性 (%)	70	72
NIHSS, 中央値 [範囲]	11 [0 - 28]	12 [7 - 26]
DWI-ASPECTS, 中央値 [範囲]	9 [3 - 10]	7 [3 - 10]
時間 (時間 : 分)		
Onset to Door, 中央値 [範囲]	3:49 [0 - 19:10]	2:41 [0:00 - 13:56]
Onset to Imaging, 中央値 [範囲]	3:54 [0:18 - 20:49]	3:05 [0:18 - 14:22]
閉塞血管 (%)		
内頸動脈	50	44
中大脳動脈	50	56
(M1)	33	39
(M2)	17	17
MRI (%)		
1.5T (SIEMENS)	27	22
1.5T (PHILIPS)	63	67
3.0T (PHILIPS)	10	11
治療 (%)		
組織プラスミノゲン活性化因子 (tPA)	30	39
機械的血栓回収療法 (MT)	33	22

Onset to Imaging (O2I : 発症から画像検査まで)

検討(1)については、『虚血コアの評価には、DWI-ASPECTSで7点以上、5点以上、3点以上が、それぞれ虚血コア体積 $\leq 25\text{ml}$ 、 $\leq 70\text{ml}$ 、 $\leq 100\text{ml}$ に相当する』とされている^{2) 15) 16)}。DWI-ASPECTSは複数の神経放射線科医が評価し、7点以上、5点以上、3点以上を基準にそれぞれ2群に分けて検討した。虚血コア体積と比較し、有効水準を $\alpha = 0.05$ として、フィッシャーの正確確立検定を行った。

検討(2)では、ミスマッチ比は予後が良好と報告される1.8以上を陽性、1.8未満を陰性と設定した^{1) -6) 12)}。虚血コア領域が70ml以上を広範な梗塞と判定した²⁾⁻⁶⁾。MTの適応となりにくいミスマッチ容積(=ペナンプラ体積-虚血コア体積)が15ml未満の症例と、MTの適応が確立されていないOnset to Door(以下、O2D:発症から来院までの時間)が16時間以内のNIHSS 6点未満の比較的軽症の症例、16時間以降から24時間以内の

NIHSS 10点未満の症例は除外した²⁾⁻⁶⁾。NIHSSは複数の脳卒中治療医が評価した。対象患者となった18例を、●24時間以内のMTの適応とされるミスマッチ比 ≥ 1.8 かつ虚血コア体積 $< 70\text{ml}$ 、▲ミスマッチ比 ≥ 1.8 だが虚血コア体積 $\geq 70\text{ml}$ 、■ミスマッチ比 < 1.8 の3群に分けて、発症からO2Dを横軸、DWI-ASPECTSを縦軸にした、治療適応を図示した図3にプロットした^{2) 3)}。この表にはMTが強く推奨される(グレードA)、勧められる(グレードB)、行っても良いが科学的根拠がない(グレードC1)の領域が区分されている。

検討(3)では、検討(2)の対象のうち、実際にMTを施行した4例の治療推奨グレードと治療一か月後の転帰の関係を調査した。転帰の評価は、脳卒中による後遺症の転帰の判定に用いられるmodified Rankin Scale(以下、mRS:0-6.高値ほど不良)を使用した。mRSは複数の脳卒中治療医が評価した。

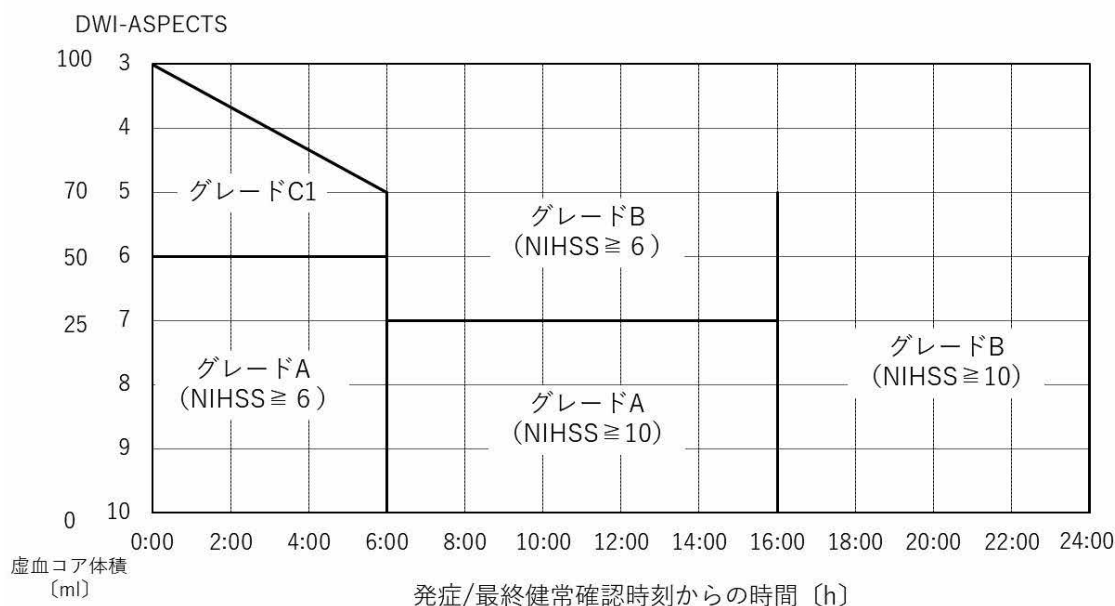


図3 ICAまたはMCA M1閉塞例における治療適応の推奨グレード^{2) 3)}

日本脳卒中学会, 日本脳神経外科学会, 日本脳神経血管内治療学会: 経皮経管的脳血栓回収用機器 適正使用指針 第4版, 2020
天野達雄: 急性期脳梗塞に対する血管内治療の最前線. より一部改変し、引用した

結 果

(1) MRIのDWI-ASPECTSとCTPの虚血コア体積

の比較

対象は男性が21例（70%）、年齢は 73 ± 11 歳、来院時のNIHSSの中央値は11点、DWI-ASPECTSの中央値は9点であった。VitreAが解析した虚血コア体積の中央値（25-75thパーセンタイル値）は10.67ml（4.55-30.34ml）であった。

各DWI-ASPECTSの虚血コア体積の箱ひげ図を示した（図4）。相関係数は $R = -0.57$ と負の相関があった。虚血コア体積のそれぞれの中央値（25-75thパーセンタイル値）は、DWI-ASPECTSが3-4点（4例）では87.77ml（59.77 - 100.08ml）、DWI-ASPECTSが5-6点（6例）では30.32ml（29.34 - 72.13ml）、DWI-ASPECTSが7-8点（4例）では9.69ml（8.50 - 14.44ml）、DWI-ASPECTSが9-10点（16例）では5.96ml（0 - 15.19ml）であった。DWI-ASPECTSが3点以上を虚血コア体積100ml以下と解析する感度は93%（30例中28例）、DWI-ASPECTSが5点以上を70ml以下と解析する感度は85%（26例中22例）、DWI-ASPECTSが7点以上を25ml以下と解析する感度は85%（20例中17例）であった。DWI-ASPECTSの

6, 9, 10点に存在した値が大きく外れた3例のO2Dは、それぞれ33分、1時間30分、58分であり、全て2時間以内であった（図5）。

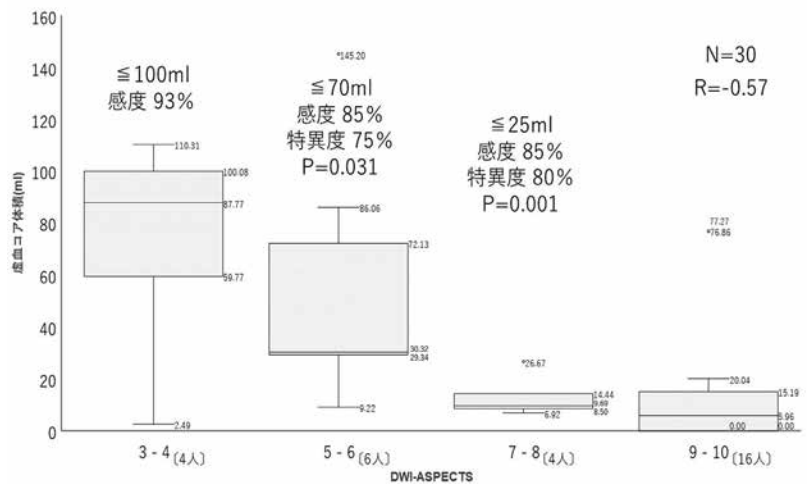


図4 各DWI-ASPECTSの虚血コア体積の箱ひげ図（N=30）

相関係数は $R = -0.57$ と負の相関があった。

DWI-ASPECTSが3点以上を虚血コア体積100ml以下と解析する感度は93%（30例中28例）、DWI-ASPECTSが5点以上を70ml以下と解析する感度は85%（26例中22例）、DWI-ASPECTSが7点以上を25ml以下と解析する感度は85%（20例中17例）であった。

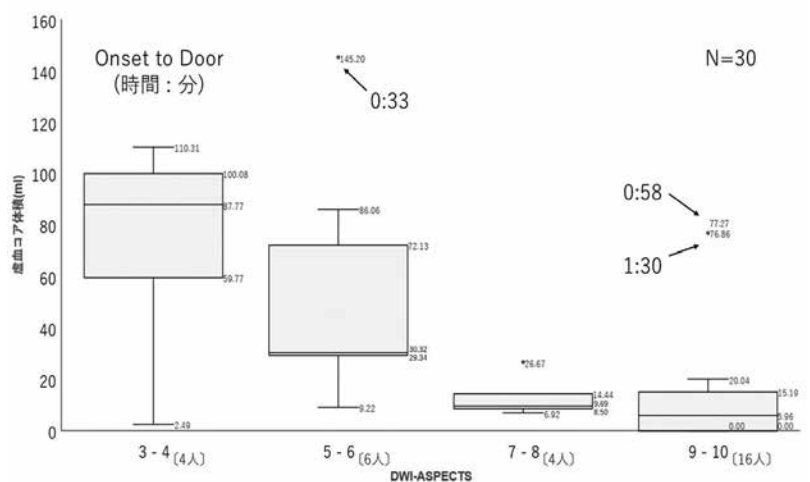


図5 虚血コア体積が外れ値となった患者のOnset to Door（O2D）

DWI-ASPECTSの6,9,10点に存在した値が大きく外れた3例のO2Dは、それぞれ33分、1時間30分、58分であり、全て2時間以内であった。

(2) 当院の現在のCTPとDWI-ASPECTSによる判断に矛盾はないか

対象は男性が13例（72%）、年齢は75±8歳、来院時のNIHSSの中央値は12点、DWI-ASPECTSの中央値は7点であった。虚血コア体積の中央値（25-75thパーセンタイル値）は29.66ml（9.57 - 78.46ml）、ペナンプラ体積は84.39ml（54.00 - 96.53ml）、ミスマッチ比は4.21（1.90 - 8.91）であった。対象18例はO2Dが14時間以内であった。

●24時間以内のMTの適応とされるミスマッチ比 ≥ 1.8 かつ虚血コア体積 $< 70\text{ml}$ は11例（61%）、

▲ミスマッチ比 ≥ 1.8 だが虚血コア体積 $\geq 70\text{ml}$ は3例（17%）、■ミスマッチ比 < 1.8 は4例（22%）で、この4例は全て虚血コア体積 $\geq 70\text{ml}$ であった。

グレードA領域にプロットされたのは、●11例中9例（82%）、▲3例中2例（67%）、■4例中2例（50%）であった（図6）。●24時間以内のMT適応とされるミスマッチ比 ≥ 1.8 かつ虚血コア体積 $< 70\text{ml}$ の11例中9例（82%）が、MR-DWIを基にしてMTの適応を決定するグレードA領域にプロットされたことは、CTPによるMT適応評価の妥当性を示唆する。

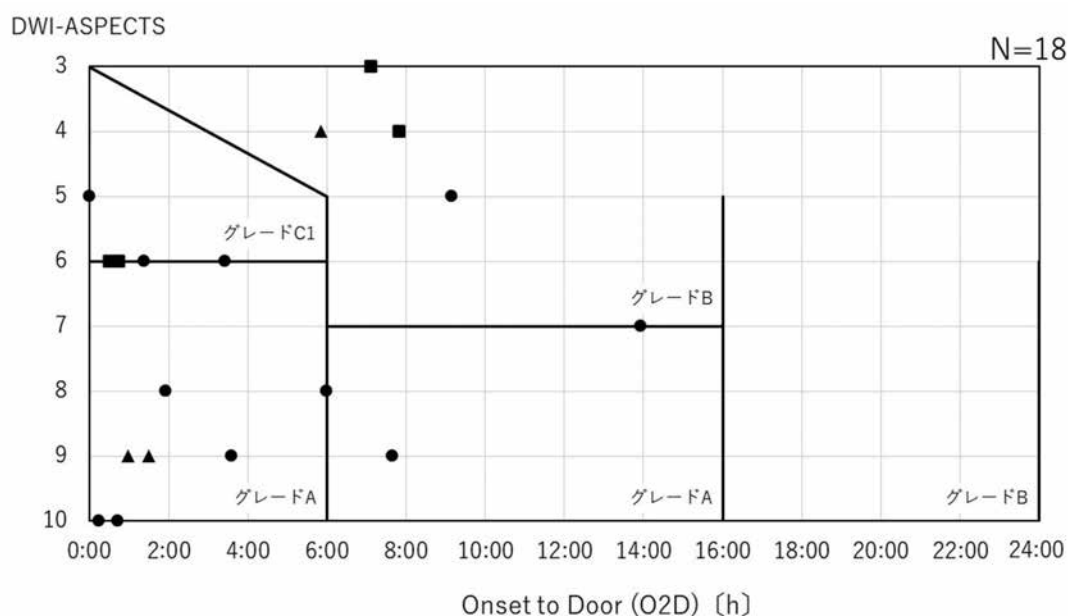


図6 治療適応の推奨グレード（図3）と当院のVitreaが解析した症例のミスマッチ比との関係（N=18）

●：24時間以内のMTの適応とされるミスマッチ比 ≥ 1.8 かつ虚血コア体積 $< 70\text{ml}$

▲：ミスマッチ比 ≥ 1.8 だが虚血コア体積 $\geq 70\text{ml}$

■：ミスマッチ比 < 1.8

●24時間以内のMTの適応とされるミスマッチ比 ≥ 1.8 かつ虚血コア体積 $< 70\text{ml}$ は11例（61%）、▲ミスマッチ比 ≥ 1.8 だが虚血コア体積 $\geq 70\text{ml}$ は3例（17%）、■ミスマッチ比 < 1.8 は4例（22%）で、この4例は全て虚血コア体積 $\geq 70\text{ml}$ であった。

(3) 治療推奨グレードと実際のMT症例の転帰の比較

4例中男性が2例、年齢は 71 ± 10 歳、来院時のNIHSSの中央値は21点、であった。閉塞血管はICAが2例(50%)、MCA M1部が2例(50%)であった。虚血コア体積の中央値(範囲)は53.61ml(9.02 - 77.27ml)、ペナンプラ体積は104.10ml(75.21 - 195.23ml)、ミスマッチ比は4.14(1.97 - 11.51)であった。全対象が搬送時mRS 5の重度の障害(寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする)であった。

実際にMTを施行した症例と一か月後mRSを図7に示した。グレード領域Aにプロットされた●1例は一か月後mRS 3の中症度の障害(何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える)に回復し、▲2例はどちらも一か月後mRS 2の軽度の障害(発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える)に回復した。グレードB領域にプロットされた●1例は一か月後mRS 5の重度の障害となり回復は見られなかった。

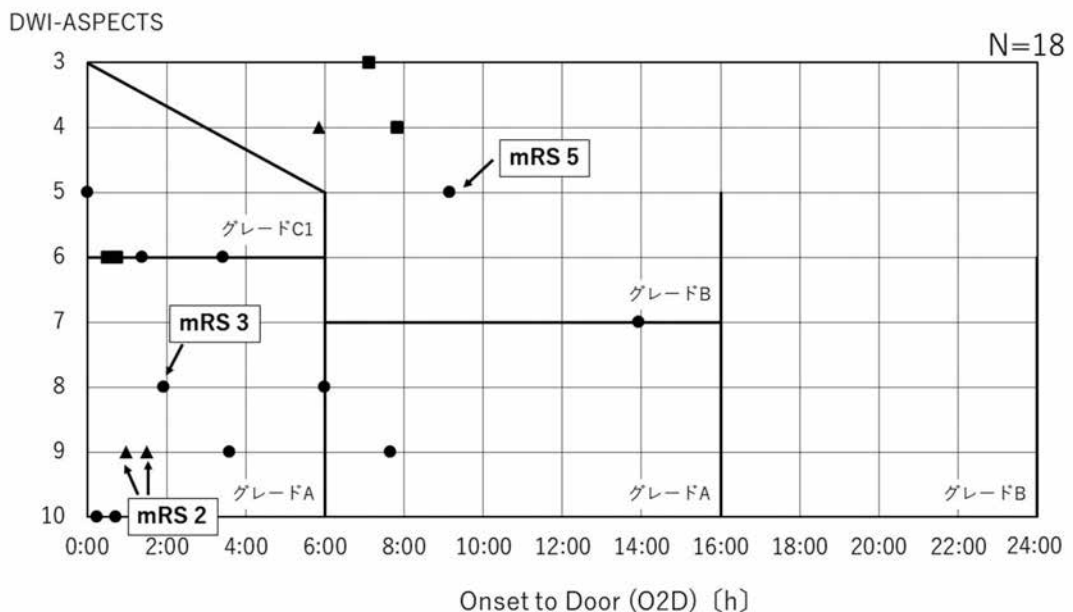


図7 実際の治療症例の転帰

実際にMTを施行した症例は4例であった。

グレード領域Aにプロットされた●1例は一か月後mRS 3の中症度の障害まで回復し、▲2例はどちらも一か月後mRS 2の軽度の障害まで回復した。グレードB領域にプロットされた●1例は一か月後mRS 5の重度の障害となり回復が見られなかった。

考 察

CTPはDWIと比較し定量的な結果が得られ、短時間での撮影が可能である。ペースメーカーや体内金属のある患者にもリスクなく検査が施行でき、DWIの高信号が反映されにくい超急性期脳梗塞の症例でも虚血を診断できる。ガイドラインではCTPによる虚血コア領域とペナンプラ領域の自動画像解析ソフトウェアを用いることの有効性は未だ確立されていないが、有用な診断情報を得ることはできるMTの術前診断の一助となり得ると思われる¹⁾⁻³⁾。

検討(1)において、DWI-ASPECTSとVitreaが解析した虚血コア体積は相関があり、それぞれのDWI-ASPECTSと虚血コア体積をガイドライン通りに解析した感度は85%以上であった。ガイドライン通りに解析できなかった原因は、大きく値が外れた3例のO2Dは2時間以内でありDWI-ASPECTSに偽陰性が生じたこと、DWI-ASPECTSの判読者間の点数に差があったこと、Vitreaの解析の精度が挙げられる。早期の脳梗塞において、DWIよりCTPが虚血の診断に有用な場合があると考ええる。これらの結果は、ガイドラインにあるDWI-ASPECTSと虚血コア体積の相関に準えた結果になった。

検討(2)において、ミスマッチ比 ≥ 1.8 になった症例は推奨グレードAに集中していた。症例が少なく、16時間以降の対象が無かったが、推奨グレードB・C 1もミスマッチ比 ≥ 1.8 の症例があり、DWI-ASPECTSが低い診断となってもMTが適応となり得る可能性を示唆した。これらの結果はVitreaの解析がガイドラインのMT推奨グレードに準えた結果になった。

検討(3)において、症例が少ない検討ではあったが、MT治療後の転帰はCTPによるミスマッチ比よりもDWI-ASPECTSによる治療推奨グレードを反映した印象だった。原因は、虚血コア領域は、

CTPは血流評価からの推測、DWIは組織評価からの診断である点が挙げられる。Vitreaの解析はMTの術前診断の一助として利用し、様々な情報を加味して検討するべきであると考ええる。

グレードA領域に虚血コア体積 $\geq 70\text{ml}$ となったが、ミスマッチ比 ≥ 1.8 となり、MT一か月後に回復が見られた症例があった。現在のガイドラインでは広範な虚血コアを有する症例について、MTの有効性は確立されていない¹⁾⁻⁶⁾。しかし、同じCTPの解析装置であるRAPID (iSchemaView社、アメリカ)を用いた報告によると、虚血コアおよびペナンプラ体積と転帰の関連を検討において、虚血コア体積が100-150mlにおいて、症候性頭蓋内出血は増加したものの、MTによって有効な再灌流が得られれば、90日後の転帰改善効果は内科治療よりも優位であったとされている^{2) 3)}。虚血コア体積が広範であっても、ミスマッチ比 ≥ 1.8 の場合には、治療効果が期待される可能性があった。

結 語

- (1) VitreaによるCTP解析はMRIのDWI-ASPECTSと相関していた。
- (2) 超早期の脳梗塞では、CTPの方がMRIより有用な可能性がある。
- (3) 虚血コア体積が広範でも、ミスマッチ比 ≥ 1.8 の場合では、MT治療後に良好な転帰となる可能性がある。
- (4) 当院のVitreaの頭部CTP解析の結果は脳卒中治療ガイドライン2021を反映し、MTの術前診断の一助となり得る。

第58回山形県放射線技師学術大会（2022年6月5日）の研究発表を一部改訂し、論文にしたものである。

参 考 文 献

- 1) 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会：脳卒中治療 ガイドライン2021. 協和企画, 東京,2021,
- 2) 日本脳卒中学会, 日本脳神経外科学会, 日本脳神経血管内治療学会：経皮経管的脳血栓回収用機器 適正使用指針 第4版, 2020
- 3) 天野達雄：急性期脳梗塞に対する血管内治療の最前線. 杏林医会誌 52(4):227-232, 2021
- 4) 井上学：急性期CT/MRI造影灌流画像による再灌流療法の適応. 脳卒中 41:52-57, 2019
- 5) 井上学：急性期脳梗塞におけるperfusion imagingの有用性. 脳循環代謝 30:29-33, 2018
- 6) 井上学, 古賀政利：組織評価に基づく急性期脳梗塞治療. Medical Practice 36(4):538-545, 2019
- 7) 古賀政利, 井上学, 他：急性期脳梗塞診療における画像診断：適切な再灌流療法を行うために. 脳卒中 42:495-501, 2020
- 8) 古賀政利, 井上学, 他：急性期脳梗塞に対して適切な再灌流療法を促進するための画像診断. 臨床神経学 61(8):517-521, 2021
- 9) 富尾亮介, 植杉剛, 他：脳灌流画像が有用だった急性中大脳動脈M2部閉塞血行再建の1例. NKC 4(3):125-130, 2019
- 10) 三浦正智, 吉村紳一：脳虚血超急性期治療と神経画像. 分子脳血管病 16(2):44-49, 2017
- 11) Barber PA et al. : Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. Lancet 335:1670-1674, 2000
- 12) Albers, G. W. et al. : Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. N Engl J Med 378:708-718, 2018
- 13) 木下俊文：脳のperfusion CT. 臨床画像 32(5):502-512, 2016
- 14) McKinney, A.M. Palmer, C. et al. : Validation of dynamic CT perfusion summary maps in suspected hyperacute middle cerebral artery stroke patients: comparison to early diffusion-weighted images. in: American Society of Neuroradiology meeting, May, 2013
- 15) Yuka Terasawa, Kazumi Kimura, et al: Could clinical diffusion-mismatch determined using DWI ASPECTS predict neurological improvement after thrombolysis before 3 h after acute stroke?. J Neurol Neurosurg Psychiatry 81:864-868, 2010
- 16) Yoshimoto T, Inoue M, et al. : Use of DWI-ASPECTS and ischemic core volume to determine the malignant profile in acute stroke. J Am Heart Assoc 8 (22):e012558, 2019

新型コロナウイルス感染症を受け入れる看護師の心理的变化 —メンタルヘルスケア対策に繋げるために—

白幡 光穂 齋藤 絵莉子 五十嵐 李奈

鶴岡市立荘内病院 看護部 7階東入院棟

要 約

新型コロナウイルス感染症の感染拡大に伴い、当院7階東入院棟でも患者の受け入れ準備が進められ、患者を受け入れる状況となった。しかし、受け入れ準備をしていたとはいえ、未知の感染症がゆえに7階東入院棟に所属する看護師からは不安の声が聞かれた。そこで、7階東入院棟に所属する看護師を対象に、心理状態について質問紙調査を実施した。その結果、患者の受け入れ時期による看護師の心理的变化が明らかとなり、今後のメンタルヘルスケア対策に繋がる示唆を得ることができた。

Key words : 新型コロナウイルス感染症、看護師、心理的变化

はじめに

新型コロナウイルス感染症（以下、コロナウイルスとする）の感染拡大に伴い、医療従事者への負担増加が懸念されている。国内外で医療従事者の感染が相次ぐ中、当院7階東入院棟（以下、当入院棟とする）でも患者の受け入れを予測し、マニュアルの作成や個人用防護具（以下、PPEとする）の着脱手順確認等の準備を進めた。そして、当院の医療圏でも感染者が発生し、当入院棟でも患者の受け入れを開始した。今回、当入院棟に所属する看護師を対象に、心理状態について質問紙調査を実施した。患者の受け入れ時期による看護師の心理的变化が明らかとなり、今後のメンタルヘルスケア対策に繋がる示唆を得たため、ここに報告する。

目 的

コロナウイルス患者の受け入れ時期による看護師の心理的变化を明らかにし、メンタルヘルスケア対策に繋げる。

用語の定義

HAD尺度日本語版¹⁾ : Hospital Anxiety and Depressionの略。Zigmondらにより1983年に一般外来に身体疾患を訴えて来院する患者の不安と抑うつを測定することを目的に英国で開発された尺度であり、日本語版は北村俊則が翻訳したものである。

第1期 : コロナウイルス疑い患者受け入れ～陽性患者1例目の入院までの時期とする。

第2期：コロナウイルス専門入院棟として稼動した時期とする。

第3期：コロナウイルス陽性患者が全員退院し、一般入院棟として再稼動した時期とする。

支援：第2期で他入院棟へ継続的に支援に行った看護師とする。

方 法

1. 対象：当入院棟に所属する看護師25名（20歳代6名、30歳代6名、40歳代8名、50歳代5名）

2. 研究期間：2020年4月～11月

3. 方法：

1) 第1期、第2期、第3期において、HAD尺度を用いた質問紙調査を行う（図1）。

2) 質問紙に自由記載欄を設け、看護師の心理を調査する（図1）。

3) 質問紙調査終了後、HAD尺度の全14項目と自由記載欄の内容を集計する。

4) 調査段階毎に看護師の心理状態を分析する。

4. 分析方法

1) HAD尺度は不安・抑うつ尺度の各7項目からなり、各項目は0～3点で採点される。尺度の得点は最低0点～最高21点となり、得点が高い程精神的負担が大きいとされ、0～7点を不安・抑うつ「なし」、8～10点を不安・抑うつ「疑い」、11点以上を不安・抑うつ「確定」とする。

2) 対象属性は、看護師の年齢、患者との接触の有無、役職の有無、支援の有無とし関連を考察する。

3) 自由記載をカテゴリー分類し、更に意味内容分析としてコード化する。

第1回アンケート調査(疑い患者受け入れ～陽性1例目入院まで)			
年齢 代	役職の 有・無	長期他入院棟への支援の 有・無	
看護師経験年数 年	患者との接触 有・無		
★最近の気持ちについて当てはまる1～4の数字に○をつけてください。(各項目一つだけ)			
① 緊張したり気持ちが張り詰めたりすることが、...		② 世界を歪んでいると感じることが、...	
1. しょっちゅうあった	1. ほとんどいつもあった	※1～4の表現の間隔は等しいものとして判断してください	
2. たびたびあった	2. たびたびあった		
3. ときどきあった	3. ときどきあった		
4. まったくなかった	4. 全くなかった		
③ 音楽や絵などを見て今でも楽しいと思えることが、...		④ 不安で落ち着かないような恐怖感を持つことが、...	
1. 全く同じだった	1. まったくなかった	1 2 3 4	
2. かなりあった	2. ときどきあった		
3. 少しだけあった	3. たびたびあった		
4. めったになかった	4. しょっちゅうあった		
⑤ 何か恐ろしいことが起ころうとしているという恐怖心を持つことが、...		⑥ 自分の髪型、顔、服装に関して、...	
1. しょっちゅうあって、通常に気がなった	1. 関心が無くなった	1 2 3 4	
2. たびたびあるが、あまり気にならなかった	2. 以前より気を配ってはいなかったかもしれない		
3. 少しあるが気にならなかった	3. 以前ほど気を配ってはいなかったかもしれない		
4. 全くなかった	4. いつもと同じように気を配っていた		
⑦ 仕事で面白い面を見たり、経験したりすることが、...		⑧ じっとしていられないほど落ち着かないことが、...	
1. いつもと同じだけできた	1. しょっちゅうあった	1 2 3 4	
2. かなりできた	2. たびたびあった		
3. 少しだけできた	3. 少しだけあった		
4. 全くできなかった	4. 全くなかった		
⑨ 仕事で心が休まるということが、...		⑩ 仕事を楽しくみこして得ることが、...	
1. しょっちゅうあった	1. いつも同じだけあった	1 2 3 4	
2. たびたびあった	2. 以前ほどはなかった		
3. それほど多くないがときどきあった	3. 以前よりも明らかにすくなかった		
4. こくまにあった	4. 減りになった		
⑪ けげんの多いことが、...		⑫ 突然、理由の無い恐怖感(パニック)に襲われることが、...	
1. 全くなかった	1. しょっちゅうあった	1 2 3 4	
2. たまにあった	2. たびたびあった		
3. ときどきあった	3. 少しだけあった		
4. しょっちゅうあった	4. まったくなかった		
⑬ 家に居てくつろぐことが、...		⑭ 家事、ラジコ、テレビを楽しむことが、...	
1. かなりできた	1. たびたびできた	1 2 3 4	
2. たいていできた	2. ときどきできた		
3. たまにできた	3. たまにできた		
4. まったくできなかった	4. ほとんど頻りにできなかった		

※裏面も記入をお願いします

その時を振り返ってどんなことでも良いので、思いづまま自由に書いてください

図1 HADを用いた質問用紙

結 果

第1期から第3期において当入院棟に所属する看護師25名に質問紙を配布し、回収率は第1期、第2期共に100%、第3期は88%であった。各時期別HAD尺度の平均値は、第1期では不安10点・抑うつ8点、第2期では不安14点・抑うつ12点、第3期では不安・抑うつ共に7点であった。

年齢別で比較すると、第2期で全ての年代が不安・抑うつ共に「確定」であった(図2)。

役職の有無で比較すると、第2期は役職の有無に関わらず不安・抑うつ共に「確定」、第3期では「役職有り」は「疑い」、「役職無し」は不安・抑うつは「なし」であった(図3)。

支援の有無で比較すると、「支援無し」は第2期で不安・抑うつ共に「確定」であった。「支援有り」は第2期で不安は「確定」、抑うつは「疑い」であった(図4)。

接触の有無で比較すると、第2期で「接触有り」は不安・抑うつ「確定」、「接触無し」では不安は「確定」、抑うつは「疑い」であった(図5)。

また、自由記載の結果を時期毎に意味内容分析で集約した(表1)。

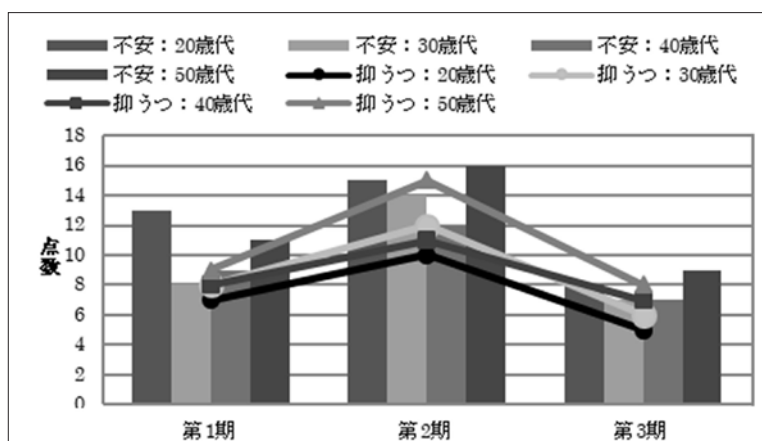


図2 年齢別の不安・抑うつの推移

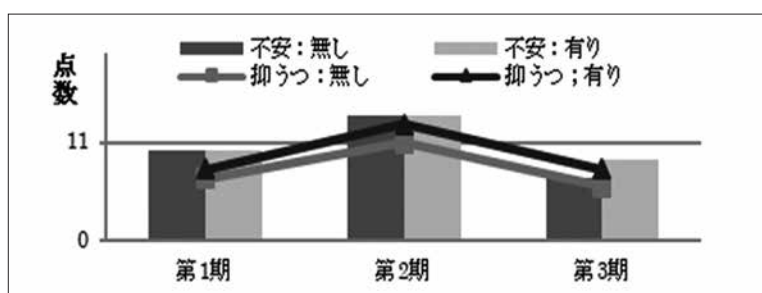


図3 役職の有無の不安・抑うつの推移

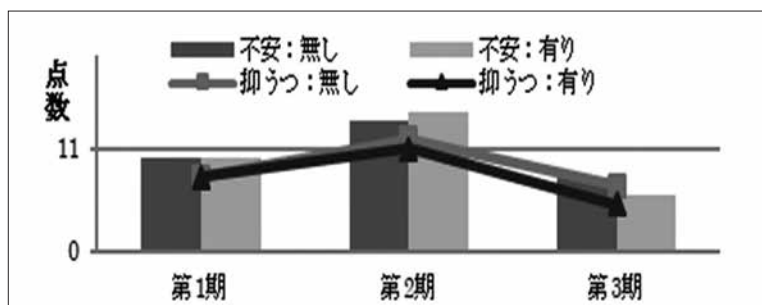


図4 支援の有無の不安・抑うつの推移

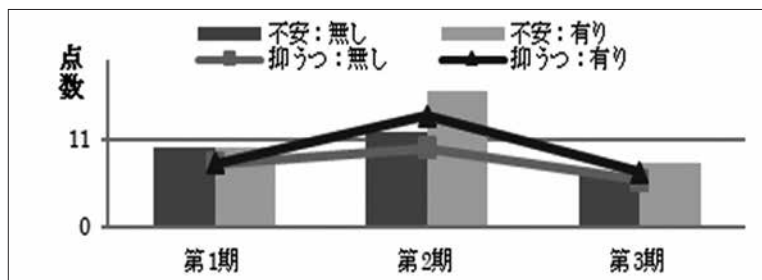


図5 接触の有無の不安・抑うつの推移

表1 自由記載内容

	カテゴリー	サブカテゴリー	コード
第1期	陽性患者対応への 予期不安	自分や家族、院内への 感染拡大への不安	自分が感染・感染源となる不安
			家族への感染の不安
			院内感染への不安
			感染対策をきちんと行えるか不安
第2期	周囲への 感染対策への疲弊	情報不足による不安	陽性患者が入院したとき、どのように対応したら良いかわからない不安
			勤務状況のイメージが付かない
			体制や指揮系統が未完成のまま患者を受け入れる不安
	陽性患者対応や体制に 対する不安・ストレス	家族へ 感染させてしまう不安	自分が感染して家族やスタッフに感染させてしまったらと言う不安
			自分が濃厚接触者であると考えたと美容院や治療院にも行けない
			子供と一緒に食事や寝ることが出来ないストレス
		今後の感染状況への 不安、ストレス	いつまで感染隔離状態が続くのかかわからない
			今後更に陽性患者が増えたらどうなるのか
第3期	今後の陽性患者対応に 対する不安・ストレス	体制・感染対策への 不安や不満	他病棟で慣れない業務を行う事が不安
			毎日マニュアルが変化して行く事への不安
			次々と状況や情報が変化していくことに追いつけない
			ゾーニングへの不安
	陽性患者対応を終えた 疲弊や開放感	陽性患者対応からの 開放感	今行っているPPEで本当に感染を防げているのか
			再び陽性患者が 入院してくる事への不安
			いつまた陽性患者が入院してくるのか不安
			第2波は来るのだろうか
第3期	今後の陽性患者対応に 対する不安・ストレス	感染対策や体制の 見直しへの疲弊	都心部で患者が増えており、いつまた患者がくるか心配
			ミドルリーダーとして役割を果たすことができるのか
			今のマニュアルのままでよいのか不安
			寝たきりや認知症の陽性患者は来た場合の対策も考えなければならない
	陽性患者対応を終えた 疲弊や開放感	陽性患者対応からの 開放感	一般患者を受け持つことが出来るようになってうれしい
			解除後しばらくしてから外食などに行けるようになり少しストレス解消できた
			以前のメンバーと働く事が出来てうれしい

考 察

看護師の心理状態は、各時期別HAD尺度の平均値をみると、第1期では不安・抑うつ共に「疑い」、第2期では不安・抑うつ共に「確定」、第3期では不安・抑うつ「なし」へと変化した。

第1期はコロナウイルス陽性患者の受け入れまでの準備段階であり、PPE着脱練習やマニュアル

の確認を行った。そのなかでコロナウイルス疑い患者の対応を行っていたが、自身や周囲・院内感染への不安、情報不足による不安などのコロナウイルス陽性患者対応への予期不安が示された。コロナウイルス陽性患者対応のシミュレーションを行っていても、予防しきれない不安を抱いていたと考える。大澤は「先が見えない状況だからこそ、自身の身を守り、任務を確実にこなせることは職員の効力感を抱くことにつながり、この困難を乗

り越えられるかもしれないとの希望にもつながる。」²⁾と述べている。これらのことから、情報が日々更新されるなかでも定期的に手技やマニュアルの確認を行い、スキルの習得を図ることが大切であると考ええる。

第2期はコロナウイルス陽性患者対応時期であり、子供や家族と自由に過ごせないストレスや状況が変化していく事への不安が示され、全ての年代で不安・抑うつ共に「確定」であった。特に、50歳代の不安・抑うつが高く役職のある看護師が多いことから、体制を整える役割を担っている中間管理職の精神的負担が大きかったと考える。また、他入院棟への支援看護師も不安は「確定」を示し、その背景には他入院棟で慣れない業務を行うことへの不安、自身・周囲への感染拡大の不安が聞かれた。さらに、コロナウイルス陽性患者との「接触無し」でも不安は「確定」を示した。当入院棟では、一定の年齢以下の子供がいる看護師にはコロナウイルス陽性患者の直接介助を行わないよう配慮したが、直接介助者の補助として検査介助やごみの処理等の環境整備を行うにあたり、強いストレスがあったと考える。川添は「これまで経験したことの無い感染症にかかわったスタッフは情報や方針が刻一刻と変化する中で最善を尽くしながらも、強いストレスや緊張にさらされた。」³⁾と述べている。これらのことから、第2期で最も看護師の精神的負担が大きかったことが明らかとなり、普段と違った環境下で働く看護師には精神的サポートが必要であると考ええる。

第3期はコロナウイルス陽性患者が全員退院し、一般入院棟として再稼動した時期であり、対応を終えた開放感がある一方で第2波への不安も示された。当入院棟では上司や臨床心理士との面談を行い、不安を打ち明ける機会を設けた。そのなかで、以前のメンバーと働く事ができる嬉しさや対応を終えた開放感が示され、不安・抑うつ値は低下した。大澤は「医療関係者でなければ分からない辛さや困難を言葉や態度で伝え、労うことが力

となる。」²⁾と述べている。これらのことから、疲労や不安の悪循環を解消させるには、上司や臨床心理士のサポート、同僚同士と支え合うことが大切であると考ええる。

結 論

1. コロナウイルス専門入院棟として稼動した第2期が最も看護師の精神的負担が大きかった。
2. 不安を軽減するには、定期的な手技やマニュアルの確認を行い、スキルの習得を図ることが大切である。
3. メンタルヘルスケアでは、上司や臨床心理士のサポート、同僚同士の支え合いが不可欠である。

第52回日本看護学会学術集会（2021年11月26日～12月26日オンデマンド配信）での発表を一部改訂し、論文としたものである。

文 献

- 1) A.S.Zigmond,R.P.Snaith著北村俊則訳:“Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD尺度)”精神科診断学 4(3): 371-372,1993
- 2) 大澤智子:新型コロナウイルス (COVID-19)の対応に関わる医療関係者のケアについて
<http://www.jstss.org/ptsd/covid-19/page07.html> (2020年10月14検索)
- 3) 川添文子:大規模感染症(新型インフルエンザA:H1N1)への対応が医療従事者に与える心理的影響,心身医学,Vol.50,No.10,2010, p 969-972

全身麻酔導入から気管内挿管時の 手指衛生のタイミングと方法の検証

木村 知花 日下部 陽子 加賀山 さやか

鶴岡市立荘内病院 看護部 手術センター

要 約

「医療現場における手指衛生のためのガイドライン（2009）」では、手指衛生の5つのタイミングが推奨されているが、全身麻酔導入から気管内挿管時は、5つのタイミングでの手指衛生が困難な状況である。そこで蛍光塗料を口腔内に塗布した模擬人形を使用し汚染を可視化する実験を行い、医師と共に実現可能な方法で手指衛生のタイミングと方法を検討した。結果、汚染を可視化したことは手指衛生のタイミングと方法を考える上で効果的であり、また医師・看護師協働で考えた実現可能な手指衛生のタイミングと方法は、患者の感染リスクを減らすことが可能だと示唆された。

Key words：手術室、手指衛生の5つのタイミング、シミュレーション

はじめに

WHOやCDCを初めとする感染対策の専門機関は、手指衛生が医療関連感染症を予防する上で効果的で重要と述べている。WHOから発表された「医療現場における手指衛生のためのガイドライン（2009）」¹⁾では、手指衛生の5つのタイミング（以下、5つのタイミング）が推奨されている。これは、患者のケアにおいて適切なタイミングで実施することを広く医療現場に提言したものである。

全身麻酔導入から気管内挿管の場面（以下、一連の流れとする）は、清潔操作と体液曝露の混在により、感染リスクが高い状況にある。また、麻

酔導入時に使用される筋弛緩薬の作用により、患者の呼吸抑制があることから迅速かつ確実な手技が必要とされる。そのため、手術室における場面では、提唱されている5つのタイミングは困難なことが多く、医師と看護師各々の方法で工夫しながら実施している状況である。そこで汚染実験で汚染を可視化し、医師と共に検討することで、実現可能な方法で手指衛生が実施出来るのではないかと考え本研究に取り組んだ。

目 的

医師・看護師協働により、全身麻酔導入から気管内挿管時の環境汚染を検証し、実現可能な手指衛生の最善のタイミングと方法を検討する。

用語の定義

1. 汚染実験：蛍光塗料を口腔内に塗布した模擬人形を使用し、一連の流れを実施すること。
2. 手指衛生5つのタイミング：「患者に触れる前」「清潔/無菌操作の前」「体液に曝露された可能性のある場面」「患者に触れた後」「患者環境に触れた後」のこと。
3. シナリオシート：麻酔科医師・看護師の一連の流れを一場面ずつのワークに分けて時系列に記したもの。

方 法

1. 対象：麻酔科医師5名 看護師17名
2. 研究期間：2020年4月～11月
3. 研究方法
 - (1)5つのタイミングについて、感染リンクナースより対象者へ学習会を行なう。

- (2)汚染実験（1回目）：装着した手袋を外さずに一連の流れを実施し、汚染箇所を対象者全員が確認する。

- (3)グループワーク

- ①シナリオシート（図1）に沿って5つのタイミングを当てはめ、手指衛生箇所を確認する。

- ②実現可能な範囲内で手指衛生のタイミングと方法を検討する。

- (4)汚染実験（2回目）：グループワークで検討した手指衛生のタイミングと方法で、研究者が一連の流れを実施し、汚染箇所を確認する。

- (5)比較、分析

- ①2回行なった汚染実験の汚染箇所をカテゴリ分類し比較する。

- ②グループワークでの対象者の発言を内容分析しコードとして分類する。

- ③分類をもとに課題、タイミングと方法を分析する。

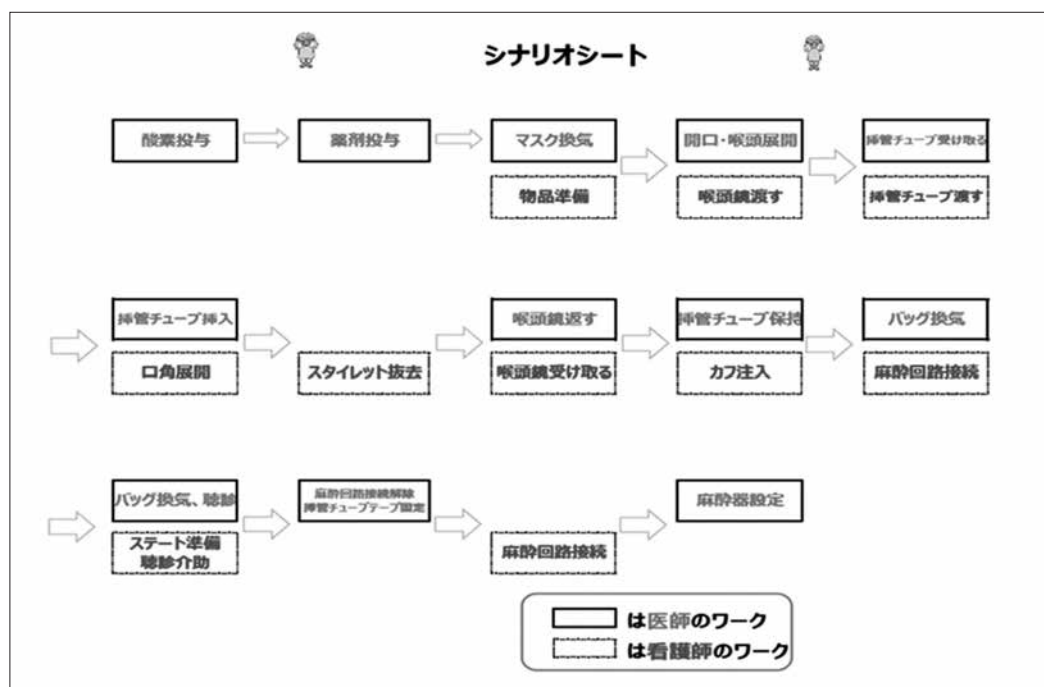


図1 シナリオシート

表1 汚染実験1回目 汚染箇所〔単位：箇所〕

	1回目	2回目
患者	顔面(額・眼瞼・鼻・頬・顎・頸)・帽子・シーツ(頭側) 8	0
静脈ライン	三方活栓・クレンメ・静脈注射シリンジ・シリンジポンプスイッチ 4	0
医師	顔面(頬) 1	0
看護師	前腕・胸部 2	0
麻酔器	バッグ・回路・APLバルブ・バッグベンチスイッチ・吸入麻酔薬ダイヤル・カブノメーターコネクタ・パネルスイッチ・O2フラッシュボタン 8	回路・APLバルブ・バッグベンチスイッチ・カブノメーターコネクタ 4
挿管物品	チューブ固定テープ・喉頭鏡・カフ用シリンジ・ステート・マスク 5	マスク・チューブ固定テープ 2
合計	28	6

結 果

学習会、汚染実験（1回目）とグループワークは同日に行い、麻酔科医師5名と看護師17名の計22名が参加した。

汚染実験（1回目）では、患者8箇所と麻酔器8箇所が最も汚染されていた。次いで挿管物品5箇所、静脈ライン4箇所であり、合計28箇所であった（表1）。他に、麻酔科医師の頬にも汚染が見られた（図2～6）。



図2 患者の顔面の汚染



図3 バッグの汚染



図4 APLバルブの汚染

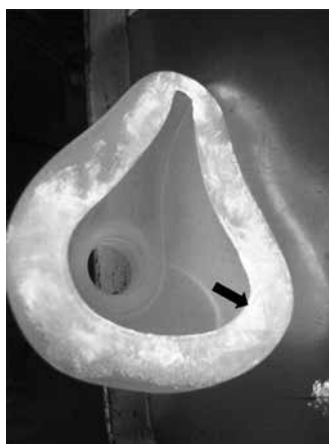


図5 マスク内側の汚染

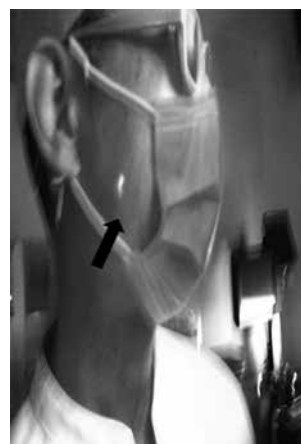


図6 医師の頬の汚染

表2 グループワークの発言内容

コード	発言内容
汚染	マスクの内側の汚染が特にひどい
	麻酔回路からマスクを外す際、マスクの内側を触る
	挿管チューブテープ固定後の医師の手指は汚染している
タイミング	喉頭鏡受け取ったら手袋外してはどうか
	2重手袋の1枚目を外すタイミングは体液曝露された後とし、外したことで汚染拡大を防げる
	体液曝露された後、どのタイミングで手袋を外せるか
	薬剤投与前は清潔操作のため手指衛生と手袋が必要
時間	1回の手袋着脱と手指衛生には30秒以上かかる
	タイムロスをなくすため、薬剤投与前に2重手袋にする
動線	手指衛生のタイミングと方法以外にも動線を考える 手袋を捨てるゴミ箱と手指消毒剤をどこに設置するか
手袋	一連の流れであるため、同じ手袋のままでよい
	医師の2重手袋は看護師が外すか、自分で外すか
役割	麻酔回路と接続する際は手袋を外すべきだが、直ちに接続する必要がある。

表3 対象別課題と対策

	課題	タイミングと方法
医師	開口時に汚染した手指は、バッグ換気前まで手指衛生・手袋交換する時間がない	薬剤投与前に手指衛生し手袋を2重に装着
	喉頭鏡の汚染	喉頭鏡を返した後に2重に装着した手袋の外側を外す
	麻酔器の汚染箇所が多かった(8ヶ所/28ヶ所中)	麻酔器操作前に、内側の手袋を外す
看護師	喉頭鏡を受け取り後、手指衛生・手袋交換する時間がない	・喉頭鏡を渡す前に手指衛生し手袋を2重に装着 ・受け取り後外側の手袋を1枚外す
	マスクの内側の汚染が著明	麻酔回路からマスクを外す際は内側に触れずに外し、挿管物品トレーに戻す

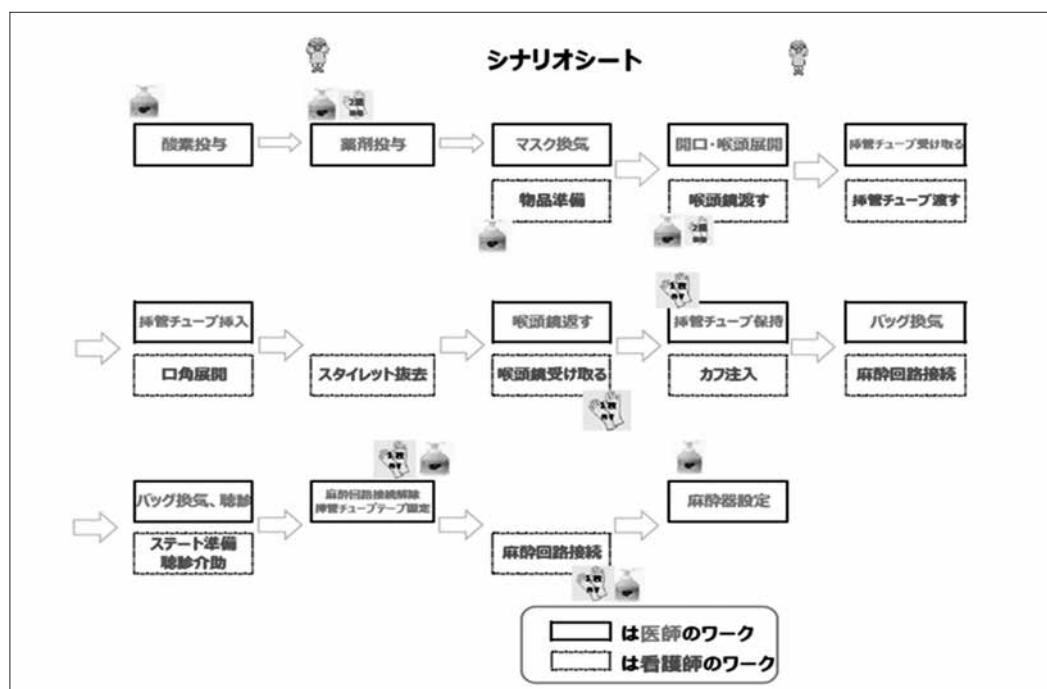


図7 検討後の手指衛生の方法とタイミング

グループワークではシナリオシートを用いて、一連の流れに5つのタイミングを当てはめ、理想とする手指衛生回数を確認した。医師26回、看護師17回要した。

次に汚染実験1回目の結果を踏まえ、実現可能な手指衛生のタイミングと方法を検討した。対象者の発言を内容分析し、コードとして分類した(表2)。またコード化したものをもとに医師・看護師それぞれの課題をあげ、タイミングと方法を検討した(表3)。医師の場合、開口時に汚染した手指は、バッグ換気前まで手指衛生し、手袋を交換する時間がないことから、薬剤投与前に手指衛生し手袋を2重に装着することとした。また、看護師は喉頭鏡を受け取り後、手指衛生し、手袋を交換する時間がないことから、喉頭鏡を渡す前に手指衛生し手袋を2重に装着、受け取った後外側1枚外すこととした。他にも様々な課題に対して話し合いがなされ、主に静脈ラインの汚染防止と迅速な手技に着目した対策が出された。

検討した方法で研究者が汚染実験2回目を実施した結果、医師の手指衛生のタイミングは、酸素投与前、薬剤投与前、挿管チューブ固定前、麻酔器設定前の4回。看護師は、物品準備前、喉頭鏡渡す前、麻酔回路接続後の3回となった(図7)。また汚染箇所は合計6箇所へ減少し、三方活栓を含む静脈ラインに汚染は確認されなかった(表1)。

考 察

汚染実験1回目を実施し、汚染を可視化することで汚染状況を明確にすることができた。対象者の発言から、環境汚染を実際目で見たことは、画面や紙面上の説明より、手指衛生のタイミングと方法を考える上で効果的であったと考える。

Randyは、「術中の三方活栓の汚染は術後感染症や死亡に関連する因子である」²⁾と述べている。汚染実験2回目の結果、汚染箇所は大幅に減少し、三方活栓含む静脈ラインの汚染はゼロになった。

よって、検討した手指衛生のタイミングと方法は、患者の感染リスクの低減につながったと考える。

全身麻酔導入から気管内挿管は医師と看護師が協働で行うものであり、お互いの動きを意識しながら検討を重ねたことで、一連の流れを止めることなく実現可能な手指衛生のタイミングと方法を見出すことができた。

しかし、麻酔器・挿管物品の汚染が確認されており、この汚染を減少させるためには、手指衛生のタイミングと方法に限らず、麻酔導入後に麻酔器周囲を拭き取るなど今後対策を講じる必要がある。

結 論

1. 一連の流れの環境汚染を汚染実験で可視化したことは、手指衛生のタイミングと方法を考える上で効果的であった。
2. 医師・看護師協働で考えた実現可能な手指衛生のタイミングと方法は、静脈ライン汚染がゼロという結果から、患者の感染リスクを減らすことが可能だと示唆された。

本研究は第35回日本手術看護学会年次大会(2021年10月16日～11月24日:web開催)において発表したものを論文にしたものである。

文 献

- 1) WHO Guidelines on hand hygiene in health care
http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597906_eng.pdf (2020年5月閲覧)
- 2) Randy : Transmission of pathogenic bacterial organisms in the anesthesia work area. Anesthesiology.109, 399-407, 2008.

