

Prognostic factors for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer

Hiroaki Satoh¹, Kesato Iguchi², Ryota Nakamura³

¹Division of Respiratory Medicine, Mito Medical Centre, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan

²Division of Thoracic Surgery, Mito Medical Centre, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan

³Division of Thoracic Surgery, Mito Medical Centre, National Hospital Organization, Tsukuba, Japan

Key words: prognostic factors, recurrence, surgery, non-small cell lung cancer.

Contemp Oncol (Pozn) 2022; 26 (4): 314–314
DOI: <https://doi.org/10.5114/wo.2023.124754>

Dear Editor,

We read with interest the article by Moskalenko *et al.* published in the 3rd issue 2022 of Contemporary Oncology [1] on prognostic factors for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. We have also been interested in postoperative survival of lung cancer patients [2, 3]. We have a few questions and would be grateful if you could answer them. As the authors showed, the TNM staging is the classification that determines the prognosis of resected patients in the first place, so it was obvious that the T factor is a risk factor for recurrence [4]. But why is smoking a risk of recurrence after resection? We would like to know the reasons. We do understand the risk of new lung cancer, but how does smoking relate to lung cancer recurrence? It would be beneficial to know how pathological findings were related to smoking and recurrence. We would like to know what kind of biological mechanism the authors assumed regarding the relationship between smoking and recurrence. Figure 1 in the article by Moskalenko *et al.* [1], the recurrence was up to about 42 months after surgery, and the Kaplan-Meier curve after that seemed to be plateau. Please let us know whether the timing of recurrence differed between those with T factor progress and those with smoking. The authors did not provide detailed data on smoking. It would be beneficial to know the association between recurrence and information such as smoking initiation age, smoking index, timing of smoking cessation, timing of resection, and recurrence.

References

1. Moskalenko Y, Smorodska O, Deineka V, Kravets O, Moskalenko R. Prognostic factors for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *Contemp Oncol (Pozn)* 2022; 26: 239-246.
2. Nakamura R, Inage Y, Tobita R, et al. Sarcopenia in resected NSCLC: effect on postoperative outcomes. *J Thorac Oncol* 2018; 13: 895-903.
3. Nakamura R, Yoneyama S, Tobita R, et al. Effect of postoperative muscle loss after resection of non-small cell lung cancer on surgical outcomes. *Anticancer Res* 2022; 42: 3159-68.
4. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. The TNM classification of malignant tumours. Wiley Blackwell, Oxford 2017.

Address for correspondence

Hiroaki Satoh, MD, PhD
Division of Respiratory Medicine
Mito Medical Centre
University of Tsukuba
Miya-machi 3-2-7, Mito
Ibaraki, 310-0015, Japan
Phone: +81-29-231-2371
e-mail: hirosato@md.tsukuba.ac.jp

Submitted: 11.22.2022

Accepted: 11.12.2022

The authors declare no conflict of interest.

Surgical treatment of pulmonary bullous diseases

Sir,

We read with interest, the article by Rastin *et al.* published in the September-October 2022 issue of Lung India on the results of the surgical treatment of pulmonary bleb and bullous disease.^[1] We have also been interested in the treatment of bullous diseases.^[2-5] After discussion of treatment options, we also performed surgical resection of two young patients with recurrently infected bullae. We paid attention to indications for resection and preoperative infection control but as a result there was no recurrence. One of them had an uneventful 6 years postoperatively, during which time she gave birth to three children. With this background, we ask the authors following the three questions. First, we would like to ask about indications for surgical resection in bulla patients with pneumonia. Especially in young patients, there is a concern that resection might reduce respiratory function. It is also necessary to pay attention to postoperative infection control. Should recurrent episodes of infection or hemoptysis be considered indications? Second, the authors reported multiple bullae in 19 (27.1%) patients and those

with pneumonia complications in 24 (34.3%) patients. The authors emphasized the importance of intraoperative complete drainage if the fluid retention within the bulla. Please, let us know if there are any points that should be especially noted as preoperative measures for such patients. Third, it would be beneficial to know whether there were any patients with recurrent development of bullae after surgery. Please, let us know whether there were any patients in particular have recurrences of infected bullae.

Declaration of patient consent

The authors certify that appropriate patient consent was obtained.

Financial support and sponsorship

Nil.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

Hiroaki Satoh¹, Kesato Iguchi², Ryota Nakamura³

¹*Division of Respiratory Medicine, University of Tsukuba, Mito Medical Center, Mito, Ibaraki, Japan,* ²*Division of Thoracic Surgery, University of Tsukuba, Mito Medical Center, Mito, Ibaraki, Japan,* ³*Department of Surgery, National Hospital Organization Mito Medical Center, Ibaraki-Machi, Ibaraki, Japan*
E-mail: hirosato@md.tsukuba.ac.jp

Submitted: 05-Sep-2022 **Revised:** 05-Sep-2022

Accepted: 22-Sep-2022 **Published:** 29-Dec-2022

REFERENCES

1. Rastin HA, Manouchehr A, Raji LM, Rastin HA, Manouchehr A, Raji LM, et al. Results of the surgical treatment of pulmonary bleb and bullous disease: A retrospective study. *Lung India* 2022;39:455-9.
2. Satoh H, Suyama T, Yamashita YT, Ohtsuka M, Sekizawa K. Spontaneous regression of multiple emphysematous bullae. *Can Respir J* 1999;6:458-60.
3. Satoh H, Ishikawa H, Ohtsuka M, Sekizawa K. Spontaneous regression of pulmonary bullae. *Australas Radiol* 2002;46:106-7.
4. Osawa H, Okauchi S, Satoh H. Air-fluid level in emphysematous bullae. *Tuberk Toraks* 2019;67:234-5.

5. Nishino K, Satoh H. Complete disappearance of intra-bullous component in a patient with infectious bullae. *Tuberk Toraks* 2021;69:291-2.

This is an open access journal, and articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 License, which allows others to remix, tweak, and build upon the work non-commercially, as long as appropriate credit is given and the new creations are licensed under the identical terms.

Access this article online	
Quick Response Code: 	Website: www.lungindia.com
	DOI: 10.4103/lungindia.lungindia_444_22

How to cite this article: Satoh H, Iguchi K, Nakamura R. Surgical treatment of pulmonary bullous diseases. *Lung India* 2023;40:95-6.
 © 2022 Indian Chest Society | Published by Wolters Kluwer - Medknow

Flexor Pollicis Longus Tendon Rupture and Carpal Tunnel Syndrome due to Scaphoid Nonunion Advanced Collapse

A Case Report

Akira Ikumi, MD, PhD, Harumitsu Ichimura, MD, PhD, Sho Asanuma, MD, Katsuya Nagashima, MD, PhD, Yousuke Takeuchi, MD, Masaki Tatsumura, MD, PhD, Takeo Mammoto, MD, PhD, Takeshi Ogawa, MD, PhD, Yuichi Yoshii, MD, PhD, Atsushi Hirano, MD, PhD, and Masashi Yamazaki, MD, PhD

Investigation performed at Tsukuba University Hospital Mito Clinical Education and Training Center, Mito City, Ibaraki, Japan

Abstract

Case: We report a case of flexor pollicis longus (FPL) tendon rupture and carpal tunnel syndrome due to scaphoid nonunion advanced collapse deformity. Intraoperative findings showed disruption of the palmar joint capsule and a sharp proximal bone fragment protruding into the carpal tunnel. Removal of this proximal fragment and tendon grafting were performed. At the postoperative 2-year follow-up, the patient had no wrist pain, finger numbness, or restriction of thumb motion.

Conclusion: Our results suggest that minimally invasive surgical procedures, such as proximal pole or osteophyte resection, might be optimal choices for early rehabilitation after tendon repair in cases of FPL tendon rupture due to asymptomatic scaphoid nonunion.

Scaphoid nonunion advanced collapse (SNAC) deformity is known to cause radiocarpal or intracarpal joint osteoarthritis^{1,2}. Osteophytes formed because of osteoarthritis are known to be risk factors for tendon rupture³. There have been several reports of isolated flexor pollicis longus (FPL) tendon rupture due to scaphoid nonunion⁴⁻⁹. SNAC deformity is also known as a factor affecting the development of carpal tunnel syndrome (CTS)¹. We present a rare case of FPL tendon rupture due to scaphoid nonunion combined with CTS before tendon rupture.

The patient was informed that data concerning the case would be submitted for publication, and he provided consent.

Case Report

A 61-year-old man with a history of left scaphoid fracture, at the age of 20 years, and CTS was treated conservatively since the age of 40 years. Although asymptomatic scaphoid nonunion was also noted when the patient was diagnosed with CTS, no specific treatment was performed at the time. The numbness in his left hand worsened a month before FPL tendon rupture occurred. Active flexion of the left thumb was suddenly lost when the patient attempted to open a

plastic bag with both hands. However, numbness in the left hand decreased after this.

Active motion of the left thumb interphalangeal (IP) joint was completely restricted compared with the right thumb (0/70° in flexion, 20/20° in extension). The numbness in the median nerve area, positive Tinel sign¹⁰, and atrophy of the abductor pollicis brevis muscle were observed. No wrist pain was observed. Active range of motion of the left wrist was slightly restricted only in flexion compared with the right wrist (60/80° in flexion, 85/85° in extension, 80/80° in pronation, and 85/85° in supination).

A SNAC wrist of Watson grade^{11,12} stage IV was shown on radiographs and computed tomography (Figs. 1 and 2). FPL tendon rupture and unstable scaphoid nonunion site were observed on ultrasonography. The nonunion site was widened over 8 mm in wrist extension on ultrasonography. A delay in distal latency of compound motor action potential of the abductor pollicis brevis muscle was observed using the median nerve conduction velocity test (left 8.4 ms and right 3.6 ms), without detecting sensory nerve action potential in his left index finger.

Disclosure: The Disclosure of Potential Conflicts of Interest forms are provided with the online version of the article (<http://links.lww.com/JBJS/CC/B934>).

Keywords flexor pollicis longus tendon rupture; carpal tunnel syndrome; scaphoid nonunion; scaphoid nonunion advanced collapse deformity; tendon graft



Fig. 1
Plain radiographs before surgery.

Therefore, the patient was diagnosed with FPL tendon rupture caused by SNAC wrist combined with CTS. Since no pain or motion restriction of the wrist due to SNAC deformity was observed before surgery, we opted to remove the proximal pole of the scaphoid with carpal tunnel release and tendon grafting using the palmaris longus (PL) tendon. The operation was performed 2 weeks after the tendon rupture occurred.

After open carpal tunnel release, we found volar articular capsule rupture in accordance with the scaphoid nonunion site. The FPL tendon was completely ruptured because of the sharp volar osteophyte of the proximal pole of the scaphoid nonunion. The osteophyte protruded into the carpal tunnel because of the instability of the scaphoid proximal pole during wrist extension. The proximal pole of the scaphoid

nonunion was resected, and the articular capsule was repaired by suturing directly using Surgisorb 1 (BTRP36SV11H45, BEAR Medic Corporation, Tokyo, JPN). The FPL tendon was repaired with a PL tendon graft. Both proximal and distal ends of the ruptured FPL were sutured by the interlacing technique without suture knots in the carpal tunnel to avoid postoperative adhesions (Fig. 3). The postoperative protocol included a thumb spica cast for 2 weeks, followed by physical therapy to progressively increase the thumb and wrist range of motion and strength. The sensory disturbance, including numbness, of the left hand completely healed within 3 months after surgery. At the postoperative 2-year follow-up, thumb IP joint motion was completely recovered (70° in flexion, 20° in extension). However, wrist extension motion was slightly restricted (65° in flexion, 40° in extension, 80° in pronation, and 85° in supination) without wrist pain (Fig. 4). The patient-reported outcomes were good (DASH score, 0; disability/symptom, 0; work, and Hand20 score, 2). No progression of SLAC deformity was observed until the final follow-up (Fig. 5).

Discussion

Although there have been several reports of FPL tendon rupture due to scaphoid nonunion, few cases of complicated CTS have been reported. Graf and Dorn reported a case of scaphoid pseudarthrosis leading to attrition rupture of the FPL tendon, tenosynovitis, and hemorrhage into the carpal tunnel, causing recurrent symptoms of acute CTS¹³. However, in our case, symptoms of CTS developed 20 years before the FPL tendon rupture occurred. Moreover, these symptoms were alleviated after the FPL tendon rupture. Dorsiflexion and palmar protrusion of the lunate occur as dorsal intercalated segment instability (DISI) deformity progresses¹⁴. As the carpal tunnel space is narrowed by palmar protrusion of the lunate, the intracarpal tunnel pressure may increase with progression of the DISI deformity. Intraoperative findings of our case suggested that the sharp palmar edge of the proximal pole of

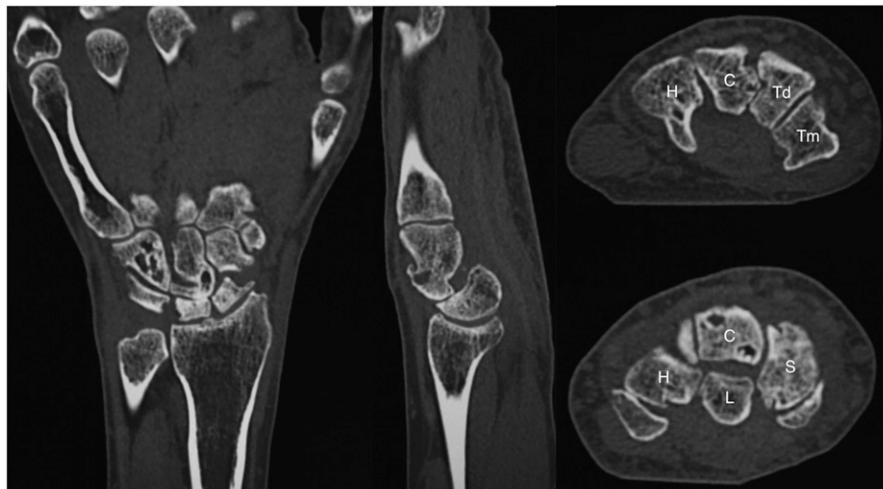


Fig. 2
Computed tomography image before surgery. Watson classification stage IV. C, capitate; H, hamate; L, lunate; S, scaphoid; Td, trapezoid; Tm, trapezium.

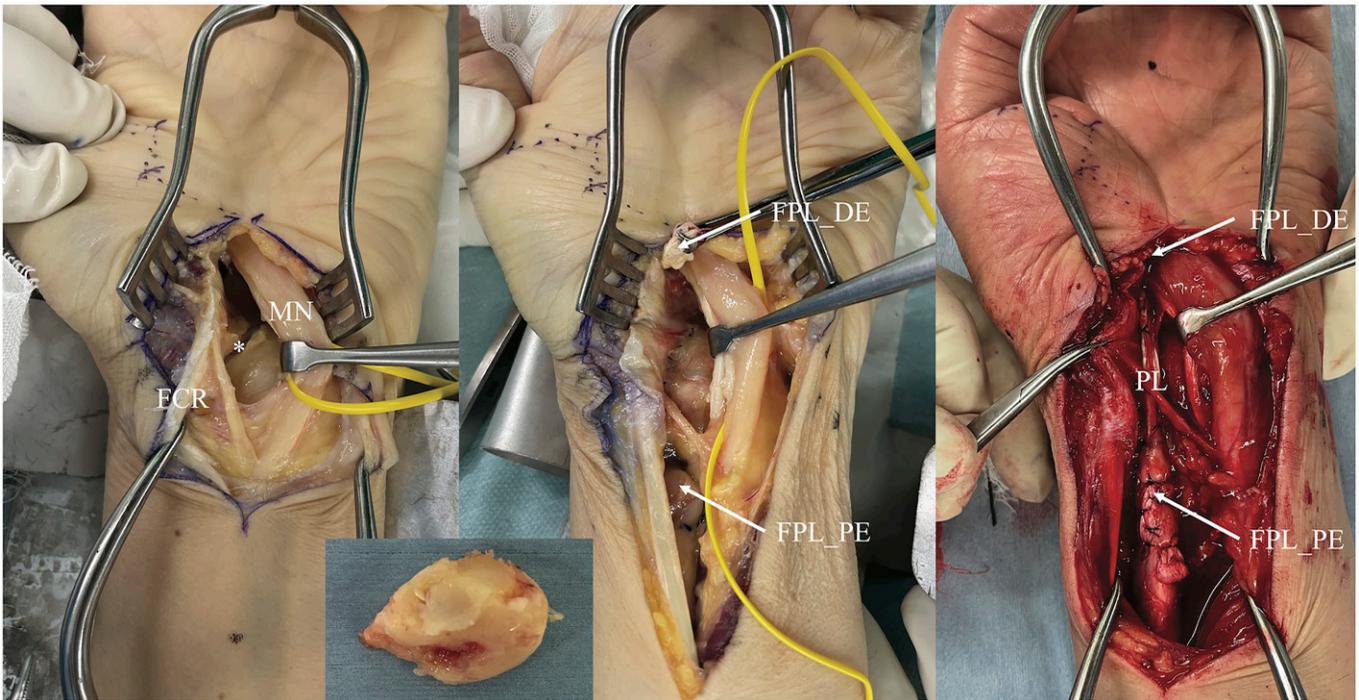


Fig. 3

Intraoperative findings. Volar capsule and FPL tendon are ruptured at the nonunion site. Proximal pole of the scaphoid is resected. Tendon graft using PL tendon is performed. *: ruptured site of volar capsule; DE, distal end; FCR, flexor carpi radialis; FPL, flexor pollicis longus; PE, proximal end; PL, palmaris longus.

the scaphoid caused volar capsule rupture by a long-term repetitive stress. Furthermore, the FPL tendon rupture occurred because the area where the joint capsule rupture overlapped with the sliding line of the FPL tendon. In addition, relief of CTS symptoms was caused by shortening the ruptured FPL tendon outside the carpal tunnel, which might decrease intracarpal tunnel pressure.

Both ruptured tendon repair and scaphoid nonunion are required for the treatment of SNAC wrists with FPL tendon rupture. Tendon grafts^{6,9,15}, tendon transfer¹⁶, primary suturing⁷, and thumb interphalangeal joint arthrodesis^{4,17} are surgical procedures for the treatment of FPL tendon rupture described in previous reports. Proximal row carpectomy (PRC), intercarpal arthrodesis (4-corner fusion), and wrist denervation are usually performed for progressive SNAC deformity¹². However, there are no cases of progressive SNAC deformity complicated with FPL tendon rupture by 4-corner fusion. In addition, these previously reported cases were usually treated by excision of the proximal pole of the scaphoid⁸ or osteophyte removal^{9,15,16}. Early rehabilitation is important to prevent postoperative tendon adhesions during the treatment of flexor tendon rupture. We selected resection of the proximal pole of the scaphoid, which, in our case, was the main factor affecting FPL tendon rupture, to prevent recurrent flexor tendon or volar capsule rupture. Since 4-corner fusion and PRC require relatively long postoperative cast/splint immobilization of the wrist, delayed rehabilitation due to wrist immobilization may limit thumb

motion due to adhesion after tendon repair. Our patient only required 2 weeks of cast immobilization of the wrist and was able to start the thumb motion exercise immediately after surgery. Resection of the bone fragment alone may have prevented postoperative tendon adhesions and resulted in good functional recovery in our patient. Pierrart et al. also reported the usefulness of a minimally invasive procedure, such as only resection of the bone fragment or osteophyte that caused the tendon rupture for asymptomatic scaphoid nonunion, with minimal wrist motion restriction in patients with FPL tendon rupture¹⁶. Although careful follow-up is necessary because of the potential risk of future symptoms related to progression of the scaphoid nonunion, our results suggest that bone fragment or osteophyte resection alone is the optimal treatment option for cases of FPL tendon rupture due to asymptomatic SNAC wrist.

There have been several reports of scaphoid nonunion causing tendon rupture not only in FPL but also in second flexor digitorum profundus¹⁵⁻¹⁸. We suggest that when FPL tendon rupture occurs in the case of SNAC wrist, early resection of the bone fragment or osteophyte and repair of the joint capsule are necessary to prevent subsequent tendon rupture. If thumb IP joint arthrodesis without any treatment of scaphoid nonunion is selected as the procedure for the treatment of FPL tendon rupture, thoroughly examining the risk of other tendon ruptures is necessary.

In conclusion, our results suggest that minimally invasive surgical procedures, such as proximal pole or osteophyte



Fig. 4



Fig. 5

Fig. 4 Wrist and thumb active range of motion on the final follow-up at 2 years. **Fig. 5** Plain radiographs on the final follow-up at 2 years.

resection, might be optimal choices for early rehabilitation after tendon repair in cases of FPL tendon rupture due to asymptomatic scaphoid nonunion. However, long-term follow-up is necessary because DISI deformity may progress, and symptoms may recur in the future. ■

Akira Ikumi, MD, PhD^{1,2}
Harumitsu Ichimura, MD, PhD³
Sho Asanuma, MD²
Katsuya Nagashima, MD, PhD²
Yousuke Takeuchi, MD²
Masaki Tatsumura, MD, PhD²
Takeo Mammoto, MD, PhD²
Takeshi Ogawa, MD, PhD⁴
Yuichi Yoshii, MD, PhD⁵

Atsushi Hirano, MD, PhD²
Masashi Yamazaki, MD, PhD¹

¹Department of Orthopedic Surgery, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba City, Ibaraki, Japan

²Department of Orthopedic Surgery and Sports Medicine, Tsukuba University Hospital Mito Clinical Education and Training Center, Mito City, Ibaraki, Japan

³Department of Orthopedic Surgery, Ibaraki Seinan Medical Center Hospital, Sashimagun Sakaimachi, Ibaraki, Japan

⁴Department of Orthopedic Surgery, National Hospital Organization, Mito Medical Center, Higashiibarakigun Ibarakimachi, Ibaraki, Japan

⁵Department of Orthopedic Surgery, Tokyo Medical University Ibaraki Medical Center, Inashikigun Amimachi, Ibaraki, Japan

E-mail address for A. Ikumi: ikumi@tsukuba-seikei.jp

References

1. Strauch RJ. Scapholunate advanced collapse and scaphoid nonunion advanced collapse arthritis—update on evaluation and treatment. *J Hand Surg Am.* 2011; 36(4):729-35.
2. Laulan J, Marteau E, Bacle G. Wrist osteoarthritis. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2015;101(1 suppl):S1-9.
3. Behr IJ, Behr JT. Idiopathic avulsion of the flexor pollicis longus: case report and review of the literature. *Hand (N Y).* 2014;9(1):122-6.
4. Zachee B, De Smet L, Fabry G. Flexor pollicis longus rupture with scaphoid nonunion. A case report and literature study. *Acta Orthop Belg.* 1991;57(4):456-8.
5. Thomsen S, Falstie-Jensen S. Rupture of the flexor pollicis longus tendon associated with an ununited fracture of the scaphoid. *J Hand Surg Am.* 1988;13(2):220-2.
6. Saitoh S, Hata Y, Murakami N, Nakatsuchi Y, Seki H, Takaoka K. Scaphoid nonunion and flexor pollicis longus tendon rupture. *J Hand Surg Am.* 1999;24(6): 1211-9.
7. Neder Filho AT, Pires RE. Proximal row carpectomy combined with primary flexor pollicis longus tenorrhaphy: an effective treatment alternative for a rare case of flexor pollicis longus rupture due to scaphoid nonunion advanced collapse. *Hand Surg Rehabil.* 2021;40(2):202-4.
8. Cross AB. Rupture of the flexor pollicis longus tendon resulting from the nonunion of a scaphoid fracture. *J Hand Surg Br.* 1988;13(1):80-2.
9. Crepaldi BE, Andrijich C, Ecker J. Flexor pollicis longus rupture in a scaphoid nonunion: a case report. *J Wrist Surg.* 2020;9(4):357-61.
10. MacDermid JC, Wessel J. Clinical diagnosis of carpal tunnel syndrome: a systematic review. *J Hand Ther.* 2004;17(2):309-19.
11. Watson HK, Ballet FL. The SLAC wrist: scapholunate advanced collapse pattern of degenerative arthritis. *J Hand Surg Am.* 1984;9(3):358-65.
12. Vender MI, Watson HK, Wiener BD, Black DM. Degenerative change in symptomatic scaphoid nonunion. *J Hand Surg Am.* 1987;12(4):514-9.
13. Graf P, Dorn W. [Acute carpal tunnel syndrome and tendon rupture of the long flexor muscle of the thumb as a rare complication of a scaphoid pseudoarthrosis. Case report]. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 1990;22(5):261-3.
14. Lee DJ, Elfar JC. Carpal ligament injuries, pathomechanics, and classification. *Hand Clin.* 2015;31(3):389-98.
15. McLain RF, Steyers CM. Tendon ruptures with scaphoid nonunion. A case report. *Clin Orthop Relat Res.* 1990(255):117-20.
16. Pierrat J, Rétoré JY, Leclercq C. A rare complication of scaphoid nonunion: multiple flexor tendon lesions. A case report and review of literature. *Hand Surg Rehabil.* 2016;35(2):135-8.
17. Wacker J, McKie S, MacLean JG. Delayed sequential ruptures of the index and thumb flexor tendons due to an occult scaphoid nonunion. *J Hand Surg Br.* 1999; 24(6):741-3.
18. Mahring M, Semple C, Gray IC. Attritional flexor tendon rupture due to a scaphoid non union imitating an anterior interosseous nerve syndrome: a case report. *J Hand Surg Br.* 1985;10(1):62-4.



Article

Potential Relationships between the Median Nerve Cross-Sectional Area and Physical Characteristics in Unilateral Symptomatic Carpal Tunnel Syndrome Patients

Akira Ikumi ¹, Yuichi Yoshii ^{2,*}, Takamasa Kudo ³, Sho Kohyama ³, Takeshi Ogawa ⁴, Yuki Hara ⁵ and Tomoo Ishii ²

¹ Department of Orthopaedic Surgery, Tsukuba University Hospital, Tsukuba 305-8576, Japan

² Department of Orthopaedic Surgery, Tokyo Medical University Ibaraki Medical Center, Ami 300-0395, Japan

³ Department of Orthopaedic Surgery, Kikkoman General Hospital, Noda 278-0005, Japan

⁴ Department of Orthopaedic Surgery, Mito Medical Center Hospital, Ibaraki 311-3193, Japan

⁵ Department of Orthopaedic Surgery, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira 187-8551, Japan

* Correspondence: yyoshii@tokyo-med.ac.jp; Tel.: +81-29-8871161

Abstract: Background: The present study investigated the relationships between the median nerve cross-sectional area (CSA) and physical characteristics in patients with unilateral symptomatic carpal tunnel syndrome (CTS). Methods: Height, weight, body mass index (BMI), disease duration, results of electrodiagnostic testing (EDX), and median nerve CSA at the level of the wrist crease were recorded in 81 patients with CTS who presented with symptoms on only one side. Correlation coefficients between median nerve CSA and physical characteristics, disease duration, and results of EDX were analyzed. Results: Median nerve CSA at the wrist crease (mm²) was significantly larger on the symptomatic side (14.1 ± 3.8) than on the asymptomatic side (11.5 ± 2.9). Median nerve CSA correlated with body weight (correlation coefficient = 0.39) and BMI (correlation coefficient = 0.44) on the asymptomatic side, but not on the symptomatic side. These correlations were slightly stronger in females (correlation coefficient = 0.46) than in males (correlation coefficient = 0.40). No correlations between median nerve CSA and disease duration and the results of EDX were observed in both sides. Conclusions: In patients with unilateral symptomatic CTS, median nerve CSA correlated with BMI only on the asymptomatic side. The present results suggest that the relationship between median nerve CSA and BMI in CTS is significant until symptom onset but may be masked by edema and pseudoneuroma after its onset. A higher BMI is associated with a larger CSA of the median nerve, which may be a risk factor for the development of CTS.

Keywords: carpal tunnel syndrome; cross-sectional area; physical characteristics; ultrasonography; unilateral symptom



Citation: Ikumi, A.; Yoshii, Y.; Kudo, T.; Kohyama, S.; Ogawa, T.; Hara, Y.; Ishii, T. Potential Relationships between the Median Nerve Cross-Sectional Area and Physical Characteristics in Unilateral Symptomatic Carpal Tunnel Syndrome Patients. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 2515. <https://doi.org/10.3390/jcm12072515>

Academic Editors: Christian Carulli and Michael Sauerbier

Received: 10 February 2023

Revised: 25 March 2023

Accepted: 26 March 2023

Published: 27 March 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Carpal tunnel syndrome (CTS) is caused by compression of the median nerve within the carpal tunnel (CT) and is the most common entrapment neuropathy [1]. The general incidence of CTS is estimated to be 0.2–4% [1–4]. Clinical symptoms, a physical examination, electrodiagnostic testing (EDX), and ultrasonography (US) are commonly combined to diagnose CTS because of the lack of a consensus on a single diagnostic modality [5]. US was previously reported to be as accurate as other reference standards, such as the 6-item CTS symptoms scale (CTS-6) and EDX, with 91% sensitivity and 94% specificity [6–9]. The median nerve cross-sectional area (CSA) at the CT is the most commonly used ultrasonographic parameter for the diagnosis and severity evaluation of CTS [10–12]. In CTS, nerve compression results in a localized circulatory disturbance with the collapse of the blood–nerve barrier increasing endoneurial fluid pressure, with resultant nerve swelling and further impairments in local blood flow [13].

CTS has a bimodal distribution and is more common in women than in men, with onsets after the ages of 40 and 70 years, respectively [14]. Although most cases of CTS are idiopathic, it sometimes occurs secondary to a lesion in the CT, such as a ganglion, tenosynovitis due to rheumatoid arthritis, dialysis amyloidosis, or pyogenic tendonitis. Several risk factors of CTS such as diabetes mellitus, menopause, hypothyroidism, obesity, arthritis, and pregnancy had been mentioned in previous research. Shiri et al. described the relationships between hypothyroidism and CTS [15]. Padua et al. clearly does support the relevance of pregnancy as a risk factor [16]. Pourmemari et al. suggested that both Type 1 and Type 2 diabetes mellitus are risk factors for CTS [17]. Shiri et al. calculated that being overweight increased the risk of carpal tunnel decompression by a factor of 1.5 [18]. Although various risk factors of CTS have been examined in the past, the factors contributing to symptom onset in CTS remain unclear.

CT release is usually effective for CTS patient whose symptoms do not improve with conservative therapy, but symptoms are not relieved to a satisfactory level in about 25% of cases [19]. The recurrence rate after CT release is also reported in 57% about 2 years later [20]. To explain the surgical failure, several pathogeneses of CTS have been proposed in the past. Festen-Schrier and Amadio described the changes in subsynovial connective tissue (SSCT) [21]. Vilensky et al. described the changes in vascular morphology [22]. Sunderland described the increasing intra-computed tomography pressure [23]. Jinrok et al. described the changes in the nerves serving the epineurium and the median nerve itself (neuropathy) [24]. Stecco et al. described that unbalanced tension of epimysial fasciae can affect the paraneural sheath, limiting nerve displacement, and consequently this must be included in carpal tunnel syndrome pathogenesis [25]. The question of whether there is a relationship between physical characteristics and median nerve size in considering mechanical factors such as SSCT remains unclear.

We previously examined the clinical relevance of US and EDX findings of the median nerve in unilateral symptomatic CTS patients. Median nerve CSA at the wrist crease level on US was significantly larger on the symptomatic side; the area under the curve value was 0.74, and the cut-off value was 11.9 mm² [26]. Few studies have compared the asymptomatic and symptomatic sides in the same CTS patients. We hypothesized that physical characteristics, such as body mass index (BMI), contribute to the development of CTS symptoms. Therefore, the present study investigated the relationships between median nerve CSA on US and physical characteristics in unilateral symptomatic CTS patients and the incidence of risk factors for CTS.

2. Materials and Methods

The protocol for the present study was reviewed and approved by our Institutional Review Board (approval number T2020-0061). Informed consent was obtained from all patients for inclusion in the present study.

The bilateral wrist joints of 81 unilateral symptomatic idiopathic CTS patients (162 wrists, 26 males, 55 females, 30–89 years, mean 65.9 years) were evaluated. Patients suspected of having secondary CTS due to chronic kidney disease, thyroid disease, diabetes mellitus, and rheumatoid arthritis were excluded from the analysis. Patients with a history of upper limb surgery were also excluded.

CTS was diagnosed based on clinical symptoms and the findings of EDX and US as previously described [26,27]. We defined unilateral symptomatic CTS as patients with characteristic symptoms on one side of the hand and no symptoms on the other side. A single experienced hand surgeon (YY) discriminated between the asymptomatic and symptomatic sides based on an interview and clinical findings. Each patient's physical characteristics, namely, height, body weight, and BMI, disease duration, and the results of EDX (the latencies of the compound muscle action potential (CMAP) and the sensory nerve action potential (SNAP) were retrospectively recorded from medical records.

The EDX was performed using a standard electromyography system (Neuropack MEB-2208, Nihon Kohden Co., Tokyo, Japan). All studies were performed by a clinical technician who

was blinded to clinical symptoms. At the time of the EDX, room temperature was maintained at 27 °C. Among patients with cold hands, the hands were warmed to bring the skin temperature closer to room temperature. In the motor conduction study, the CMAP of the abductor pollicis brevis muscle was recorded. CMAP was induced by a stimulation 7-cm proximal to the recording electrode. In the sensory conduction study, a stimulating electrode was placed at the index finger, and a recording electrode was placed 14-cm proximal to the stimulating electrode. The SNAP was recorded. The latencies of CMAP and SNAP were measured. The result of distal latency of CMAP (ms) was divided into six categories, and the correlation was analyzed using Spearman's rank correlation coefficient as follows: under 4.0 = 1, 4.1 to 6.0 = 2, 6.1 to 8.0 = 3, 8.1 to 10.0 = 4, over 10.1 = 5, unmeasurable = 6. The result of sensory nerve conduction velocity (m/s) was divided into four categories and the correlation was analyzed using Spearman's rank correlation coefficient as follows: over 40 = 1, 20 to 39.9 = 2, 0 to 19.9 = 3, unmeasurable = 4.

Median nerve CSA was measured using the following method: US was routinely performed on patients with suspected CTS to differentiate abnormalities around the CT. During the diagnostic process, median nerve CSA was measured at the wrist crease level (Figure 1). Each patient was asked to sit and place their forearm on the table with the palmar side up. An ultrasound scanner (Hi Vision Avius; Hitachi Aloka Medical, Ltd., Tokyo, Japan) equipped with a linear array transducer was set to a depth of 20 mm. The frequency of the transducer was 15 MHz. Cross-sectional ultrasonographic images of the CS were analyzed using ImageJ Software (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA). The median nerve was outlined, and its area was calculated. US was performed by a single hand surgeon (YY) who is certified as a specialist and instructor by the Japanese Society of Surgery of the Hand.

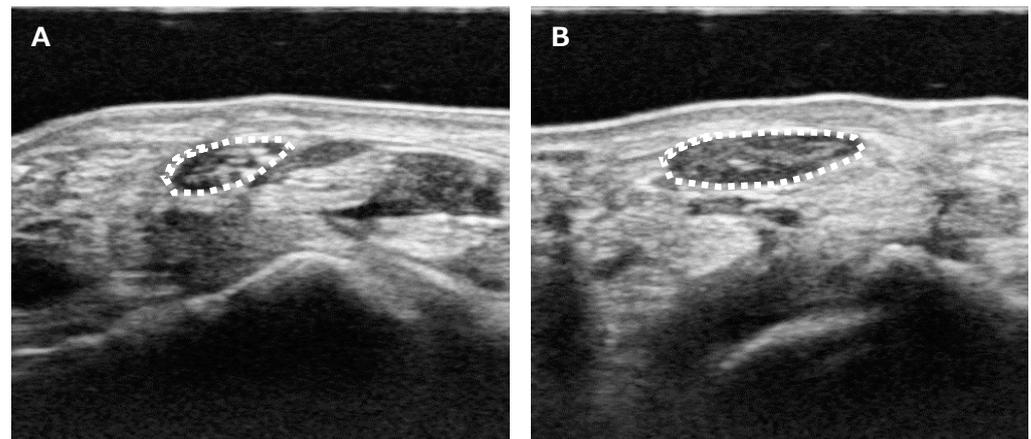


Figure 1. Ultrasound measurement of the median nerve CSA. (A) Unaffected side. (B) Affected side. CSA was measured as the only parameter for the image analysis. Median nerve CSA was measured at the wrist crease level. The median nerve was outlined (white dotted line), and its area was calculated.

Statistical analyses were performed using the methods described herein. Results are expressed as the mean \pm standard deviation. Differences between the symptomatic and asymptomatic sides and between the sexes were evaluated with Welch's *t*-test. Values of $p < 0.05$ were considered to be significant. Pearson's product-ratio correlation analysis was used to measure correlation coefficients between median nerve CSA and height, weight, BMI, and disease duration on the symptomatic and asymptomatic sides. Spearman's rank correlation coefficient was used to measure correlation coefficients between median nerve CSA and the results of NCS on the symptomatic and asymptomatic sides. According to Cohen's recommendation, an absolute value of correlation coefficient of 0.1 is classified as small, an absolute value of 0.3 is classified as medium, and one of 0.5 is classified as large [28]. All analyses were performed using Bellcurve for Excel (version 2.14) and IBM SPSS statistics (version 28.0.1.1).

3. Results

Table 1 shows patient demographics. Height and body weight were significantly larger in males than in females ($p < 0.01$). No significant differences were observed in age or BMI by sex ($p = 0.43$ in age, and $p = 0.75$ in BMI).

Table 1. Patient demographics.

	Age (Years Old)	Height (cm) *	Weight (kg) *	BMI
Males	67.5 ± 9.4	165.9 ± 5.3	66.9 ± 12.9	24.2 ± 3.8
Females	64.0 ± 12.1	153.2 ± 6.5	58.4 ± 10.3	24.9 ± 3.9
Total	65.3 ± 11.3	157.6 ± 8.6	61.3 ± 11.9	24.6 ± 3.8

* $p < 0.05$ between the sexes.

The average disease duration was 17.0 ± 27.9 (range 1 to 120) months.

Table 2 shows the results of EDX categorization. There were significant differences between the symptomatic and asymptomatic side ($p < 0.01$). Both distal latency and sensory nerve conduction velocity were significantly worth in symptomatic side.

Table 2. The results of EDX.

	Category	Symptomatic Side	Asymptomatic Side
Distal latency *	1	3	25
	2	26	42
	3	22	4
	4	7	0
	5	3	0
	6	15	0
Sensory nerve conduction velocity *	1	18	51
	2	21	11
	3	1	0
	4	27	1

* $p < 0.05$ between symptomatic and asymptomatic side.

The median nerve CSA of the asymptomatic/symptomatic sides (mm^2) were 11.2 ± 2.6/14.0 ± 4.4 in males, 11.6 ± 3.0/14.1 ± 3.6 in females, and 11.5 ± 2.9/14.1 ± 3.8 in total. Median nerve CSA was significantly larger on the symptomatic side than on the asymptomatic side in all comparisons (male, female, and total, $p < 0.01$) (Figure 2). No significant differences were noted between the sexes ($p = 0.58$ on the asymptomatic side, and $p = 0.93$ on the symptomatic side).

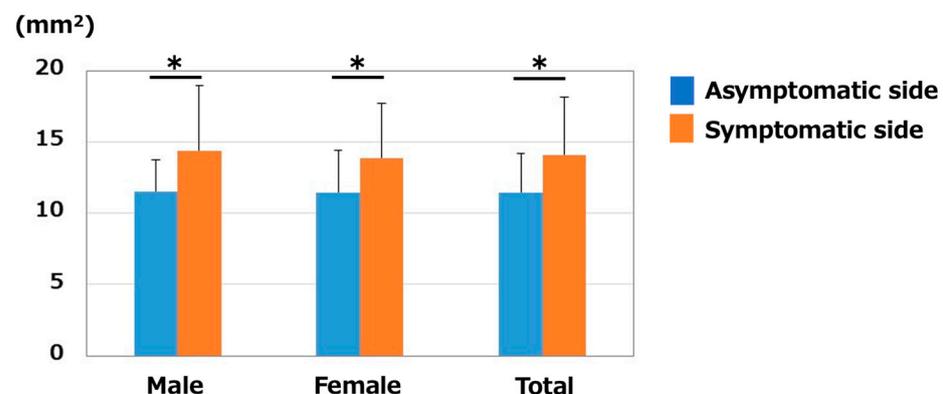


Figure 2. Median nerve CSA (mm^2). CSA was significantly larger on the symptomatic side in both males and females. * $p < 0.05$ between the sides.

The relationships between height and CSA are shown in Figure 3. Correlation coefficients were 0.10 on the asymptomatic side and 0.09 on the symptomatic side. Height did not correlate with CSA on either side.

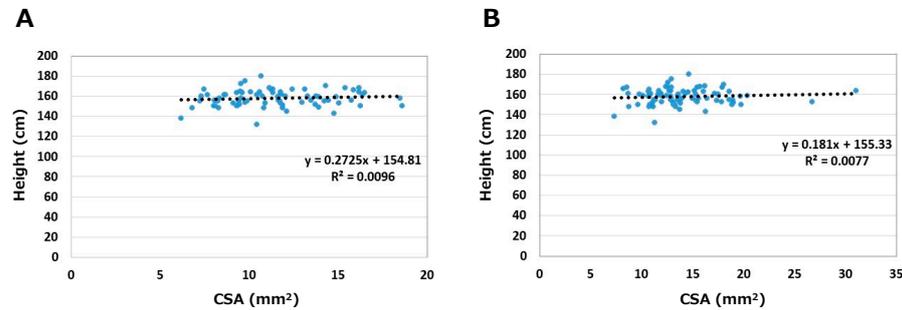


Figure 3. Relationships between height and CSA. (A) Asymptomatic side. (B) Symptomatic side.

The relationships between body weight and CSA are shown in Figure 4. Correlation coefficients were 0.39 on the asymptomatic side and 0.18 on the symptomatic side. Weight medium correlated with CSA on the asymptomatic side only ($p < 0.05$).

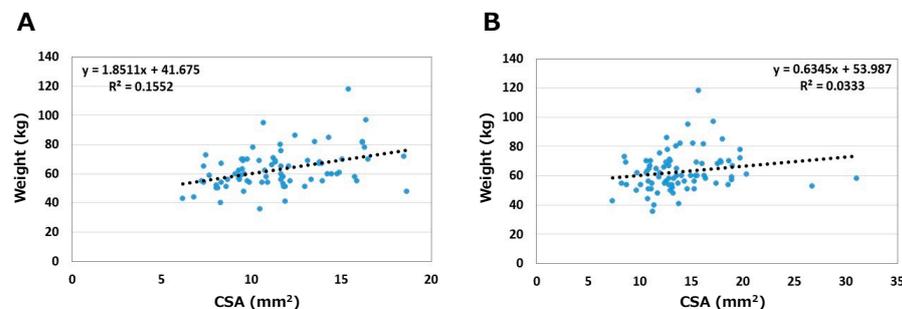


Figure 4. Relationships between weight and CSA. (A) Asymptomatic side. (B) Symptomatic side.

The relationships between BMI and CSA are shown in Figure 5. Correlation coefficients were 0.44 on the asymptomatic side and 0.18 on the symptomatic side. On the asymptomatic side, correlation coefficients between BMI and CSA by sex were 0.40 in males and 0.46 in females. BMI medium correlated with CSA on the asymptomatic side in both sexes ($p < 0.05$); slightly stronger in females than in males.

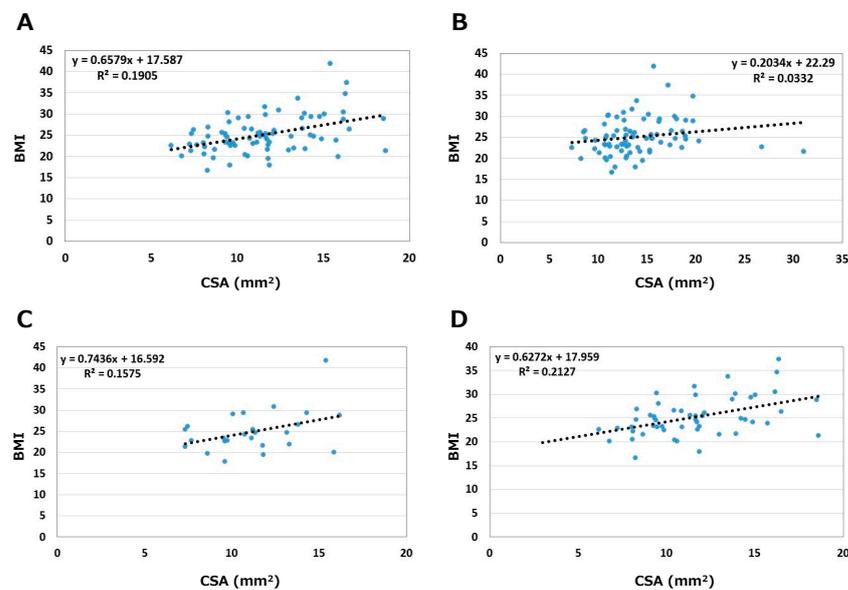


Figure 5. Relationships between BMI and CSA. (A) Asymptomatic side. (B) Symptomatic side. (C) Male. (D) Female.

Correlation coefficients between median nerve CSA and disease duration were -0.14 on the asymptomatic side and -0.08 on the symptomatic side. There was no correlation between median nerve CSA and disease duration on both sides ($p = 0.24$ on the asymptomatic side and $p = 0.51$ on the symptomatic side).

Correlation coefficients between median nerve CSA and distal latency of the EDX were 0.13 on the asymptomatic side and 0.08 on the symptomatic side. Correlation coefficients between median nerve CSA and sensory nerve conduction velocity of the EDX were 0.19 on the asymptomatic side and 0.15 on the symptomatic side. No correlations were observed between median nerve CSA and the results of EDX on both side ($p > 0.05$).

4. Discussion

In the present study, median nerve CSA was significantly larger on the symptomatic side. Furthermore, weight/BMI correlated with median nerve CSA on the asymptomatic side. On the other hand, physical characteristics did not correlate with median nerve CSA on the symptomatic side. No significant differences were observed in CSA between the sexes even though physical characteristics significantly differed.

US on median nerve CSA have been compared between healthy controls and patients with peripheral neuropathy. A systematic review reported a mean normative reference value of 8.74 mm^2 for median nerve CSA at the CT entrance, which is approximately the same site as the wrist crease assessed in the present study ($n = 1863$) [29]. Furthermore, the systematic review found no correlation between age or sex and reported a value for median nerve CSA at the CT inlet that appeared to be similar between each region. On the other hand, individual and site-specific differences in median nerve CSA were not small. Among studies measuring normal median nerve CSA at the CT inlet level, individual values widely ranged between 7 and 10 mm^2 (lower and upper bounds of 95% CI, respectively) [29]. Nakamichi et al. measured the median nerve CSA of CTS patients at three different levels (the distal edge of the flexor retinaculum, the hook of the hamate, and at the wrist crease) and suggested that the median nerve had an hourglass-like shape [30]. Since there are large individual differences in normal values and CSA values vary depending on the measurement site, this study was validated by the difference in median nerve CSA between the symptomatic and asymptomatic sides in unilateral symptomatic CTS patients. Although median nerve CSA at the CT inlet significantly differed between the asymptomatic and symptomatic sides in patients with unilateral symptomatic CTS, CSA on the asymptomatic side ($11.5 \pm 2.9 \text{ mm}^2$) was also higher than normal values in previous studies. Different CSA measuring methods in each study may have affected the data obtained; however, CTS often occurs bilaterally, and the asymptomatic side may have also been affected by constriction at the CT. The usefulness of CSA measurements in patients with unilateral symptomatic CTS is that interventions at the time of symptom onset on one side may prevent the development of symptoms on the asymptomatic side. To validate the usefulness of median nerve CSA in unilateral symptomatic CTS patients in the future, it is necessary to define whether the measured median nerve CSA is an enlarged condition for each individual because of individual differences in median nerve CSA. Hobson-Webb et al. proposed a method to quantify local nerve enlargement by comparing the wrist and forearm CSA of the median nerve and reported that the wrist-to-forearm CSA ratio improved the diagnostic accuracy of CTS over a single CSA measurement at the CT inlet [31]. Therefore, additional studies are needed to validate the relationship between median nerve CSA and the development of CTS by using CSA ratios at multiple sites in the same patient and also by using the CSA ratio between the asymptomatic and symptomatic sides.

The cut-off value for median nerve CSA on US to diagnose CTS reportedly varied between 9 and 14 mm^2 , with sensitivity of $57\text{--}94\%$ and specificity of $57\text{--}98\%$ [9,32–34]. Furthermore, a meta-analysis reported pooled sensitivity and specificity of US for the diagnosis of CTS of 77.6% (95% CI $71.6\text{--}83.6\%$) and 86.8% (95% CI $78.9\text{--}94.8\%$), respectively. Another recent meta-analysis revealed that its diagnostic odds ratio may be as high as 31.11 (95% CI, $20.42\text{--}47.40$) [35,36]. Although sensitivity and specificity widely varied

among these studies, the main difficulty associated with diagnosing CTS by median nerve CSA is that it does not take into account differences in normative nerve sizes due to race, sex, and body characteristics. Although there were significant sex differences in physical characteristics in the present study, median nerve CSA did not significantly differ between males and females on the asymptomatic and symptomatic sides. Furthermore, based on the lack of a correlation between height and CSA, median nerve CSA may not correlate with body size, as represented by height. On the other hand, since the CT area depends on the morphology and size of the carpal bones that comprise the CT, the area ratio of the median nerve to the CT may be larger in females than in males. This may be one reason why CTS occurs more frequently in females.

Regarding the relationships between physical characteristics and median nerve CSA, previous studies suggested a positive correlation between BMI and median nerve CSA [37–41]. Cartwright et al. reported that mean age based on BMI was a major parameter for predicting median nerve CSA in healthy subjects [42]. Other studies demonstrated that BMI and diabetes were associated with larger median nerves at the CT [39–41]. An MRI-based median nerve CSA study also showed that CSA increased with BMI in non-CTS patients, and obese patients with CTS had larger CSA values at the CT inlet level [42]. The mechanism by which obesity/high BMI increases median nerve CSA is unknown. High lipid conditions due to obesity may be involved. Intranural adipose cells are present inside nerves [43]. Reina et al. examined the distribution of intraneural adipose cells in the sciatic nerve using a scanning electron microscope and reported that adipose tissue inside a nerve surrounded the fascicles to form adipose sheaths that separated the fascicles from one another [44]. High BMI due to obesity promotes the proliferation of adipocytes, including intraneural adipose cells. An increase in the median nerve CSA with obesity may result in median nerve constriction and the development of CTS. CTS, which occurs via the same mechanism as the above condition, is also observed in patients with lipofibromatous hamartoma (LFH) of the median nerve. LFH is a condition in which fat is deposited in the nerves, and the pathogenesis of this disease is considered to be congenital and slowly progressive [45]. Although previous studies reported that higher BMI and obesity were associated with a higher incidence of CTS [46–48], BMI/weight did not correlate with median nerve CSA on the symptomatic side. The prolonged constriction of peripheral nerves results in the formation of a pseudoneuroma (enlargement of median nerve CSA) proximal to the constriction site. The formation of a pseudoneuroma may mask the relationship between median nerve CSA on the symptomatic side and BMI. To verify this hypothesis, median nerve CSA changes on the asymptomatic side need to be tracked in future studies.

There are several limitations that need to be addressed. First, our measurements were only taken at the proximal CT level. To verify the correlations between median nerve CSA and physical characteristics on the symptomatic side, CSA may need to be measured at multiple sites, such as the CT outlet or forearm. Second, the sample size of this study was insufficient in the extent to which physical characteristics affect median nerve CSA compared with other variables which might have an impact on the CSA measurements such as patient age or any independent measure of the severity or duration of CTS. To verify whether physical characteristics truly affect median nerve CSA, additional study by accumulating cases to conduct multivariate analysis is necessary in the future. Thirdly, since many patients with CTS exhibit symptoms in both wrists, the unaffected side in the present study may develop CTS in the future. However, the strength of the present study is that we compared pre-onset and post-onset conditions. Another limitation is that patient backgrounds between sexes were not unified by numbers or physical characteristics. More accurate validation is needed to accumulate more cases in the future. Finally, there is the potential risk of a measurement bias because the CSA measurement by US was performed by one evaluator. Although the diagnosis was confirmed by an electrophysiological test, blind ultrasonography may need to be considered in future studies.

5. Conclusions

BMI/weight medium correlated with median nerve CSA on the asymptomatic side in unilateral symptomatic idiopathic CTS patients. The present results suggest that the relationship between median nerve CSA and BMI in CTS is significant until symptom onset but may be masked by edema and pseudoneuroma after its onset. A higher BMI is associated with a greater CSA of the median nerve, which may be a risk factor for the development of CTS.

Author Contributions: Conceptualization, Y.Y.; methodology, Y.Y.; software, Y.Y.; validation, A.I. and Y.Y.; formal analysis, Y.Y.; investigation, Y.Y. and T.K.; resources, Y.Y.; data curation, Y.Y. and T.K.; writing—original draft preparation, A.I.; writing—review and editing, Y.Y.; visualization, A.I.; supervision, S.K., T.O., Y.H. and T.I.; project administration, Y.Y.; funding acquisition, Y.Y. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The present study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the Institutional Review Board of Tokyo Medical University (T2020-0061, 10 June 2020).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study. Written informed consent has been obtained from the patient(s) to publish this paper.

Data Availability Statement: The datasets analyzed during the present study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. de Krom, M.C.; Knipschild, P.G.; Kester, A.D.; Thijs, C.T.; Boekkooi, P.F.; Spaans, F. Carpal tunnel syndrome: Prevalence in the general population. *J. Clin. Epidemiol.* **1992**, *45*, 373–376. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Atroshi, I.; Gummesson, C.; Johnsson, R.; Ornstein, E.; Ranstam, J.; Rosén, I. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA* **1999**, *282*, 153–158. [[CrossRef](#)]
3. Bland, J.D.P.; Rudolfer, S.M. Clinical surveillance of carpal tunnel syndrome in two areas of the United Kingdom, 1991–2001. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2003**, *74*, 1674. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Ibrahim, I.; Khan, W.S.; Goddard, N.; Smitham, P. Carpal tunnel syndrome: A review of the recent literature. *Open Orthop. J.* **2012**, *6*, 69–76. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. MacDermid, J.C.; Wessel, J. Clinical diagnosis of carpal tunnel syndrome: A systematic review. *J. Hand Ther.* **2004**, *17*, 309–319. [[CrossRef](#)]
6. Graham, B. The value added by electrodiagnostic testing in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *J. Bone Jt. Surg. Am.* **2008**, *90*, 2587–2593. [[CrossRef](#)]
7. Fowler, J.R.; Cipolli, W.; Hanson, T. A Comparison of Three Diagnostic Tests for Carpal Tunnel Syndrome Using Latent Class Analysis. *J. Bone Jt. Surg. Am.* **2015**, *97*, 1958–1961. [[CrossRef](#)]
8. Lee, D.; van Holsbeeck, M.T.; Janevski, P.K.; Ganos, D.L.; Ditmars, D.M.; Darian, V.B. Diagnosis of carpal tunnel syndrome. Ultrasound versus electromyography. *Radiol. Clin. N. Am.* **1999**, *37*, 859–872. [[CrossRef](#)]
9. Wong, S.M.; Griffith, J.F.; Hui, A.C.; Lo, S.K.; Fu, M.; Wong, K.S. Carpal tunnel syndrome: Diagnostic usefulness of sonography. *Radiology* **2004**, *232*, 93–99. [[CrossRef](#)]
10. Pulikkottil, B.J.; Schub, M.; Kadow, T.R.; Wang, W.; Fowler, J.R. Correlating Median Nerve Cross-sectional Area With Nerve Conduction Studies. *J. Hand Surg. Am.* **2016**, *41*, 958–962. [[CrossRef](#)]
11. Wessel, L.E.; Marshall, D.C.; Stepan, J.G.; Sacks, H.A.; Nwawka, O.K.; Miller, T.T.; Fufa, D.T. Sonographic Findings Associated With Carpal Tunnel Syndrome. *J. Hand Surg. Am.* **2019**, *44*, 374–381. [[CrossRef](#)]
12. Yoshii, Y.; Zhao, C.; Amadio, P.C. Recent advances in ultrasound diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Diagnostics* **2020**, *10*, 596. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Sugimoto, H.; Miyaji, N.; Ohsawa, T. Carpal tunnel syndrome: Evaluation of median nerve circulation with dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* **1994**, *190*, 459–466. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Stevens, J.C. AAEM minimonograph #26: The electrodiagnosis of carpal tunnel syndrome. American Association of Electrodiagnostic Medicine. *Muscle Nerve* **1997**, *20*, 1477–1486. [[PubMed](#)]
15. Shiri, R. Hypothyroidism and carpal tunnel syndrome: A meta-analysis. *Muscle Nerve* **2014**, *50*, 879–883. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Padua, L.; Di Pasquale, A.; Pazzaglia, C.; Liotta, G.A.; Librante, A.; Mondelli, M. Systematic review of pregnancy-related carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* **2010**, *42*, 697–702. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

17. Pourmemari, M.H.; Shiri, R. Diabetes as a risk factor for carpal tunnel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Diabet. Med.* **2016**, *33*, 10–16. [\[CrossRef\]](#)
18. Shiri, R.; Pourmemari, M.H.; Falah-Hassani, K.; Viikari-Juntura, E. The effect of excess body mass on the risk of carpal tunnel syndrome: A meta-analysis of 58 studies. *Obes. Rev.* **2015**, *16*, 1094–1104. [\[CrossRef\]](#)
19. Bland, J.D. Treatment of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* **2007**, *36*, 167–171. [\[CrossRef\]](#)
20. Nancollas, M.P.; Peimer, C.A.; Wheeler, D.R.; Sherwin, F.S. Long-term results of carpal tunnel release. *J. Hand Surg. Br.* **1995**, *20*, 470–474. [\[CrossRef\]](#)
21. Festen-Schrier, V.; Amadio, P.C. The biomechanics of subsynovial connective tissue in health and its role in carpal tunnel syndrome. *J. Electromyogr. Kinesiol.* **2018**, *38*, 232–239. [\[CrossRef\]](#)
22. Vilensky, J.A.; Gilman, S.; Casey, K. Sir Victor Horsley, Mr John Marshall, the nervi nervorum, and pain: More than a century ahead of their time. *Arch. Neurol.* **2005**, *62*, 499–501. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Sunderland, S. The nerve lesion in the carpal tunnel syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **1976**, *39*, 615–626. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Jinrok, O.; Zhao, C.; Amadio, P.C.; An, K.N.; Zobitz, M.E.; Wold, L.E. Vascular pathologic changes in the flexor tenosynovium (subsynovial connective tissue) in idiopathic carpal tunnel syndrome. *J. Orthop. Res.* **2004**, *22*, 1310–1315. [\[CrossRef\]](#)
25. Stecco, C.; Giordani, F.; Fan, C.; Biz, C.; Pirri, C.; Frigo, A.C.; Fede, C.; Macchi, V.; Masiero, S.; De Caro, R. Role of fasciae around the median nerve in pathogenesis of carpal tunnel syndrome: Microscopic and ultrasound study. *J. Anat.* **2020**, *236*, 660–667. [\[CrossRef\]](#)
26. Kudo, T.; Yoshii, Y.; Hara, Y.; Ogawa, T.; Ishii, T. Clinical Relevance of Ultrasonographic and Electrophysiological Findings of the Median Nerve in Unilateral Carpal Tunnel Syndrome Patients. *Diagnostics* **2022**, *12*, 2799. [\[CrossRef\]](#)
27. Yoshii, Y.; Tanaka, T.; Ishii, T. Correlations of Median Nerve Area, Strain, and Nerve Conduction in Carpal Tunnel Syndrome Patients. *Hand* **2016**, *11*, 161–167. [\[CrossRef\]](#)
28. Cohen, J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 2nd ed.; Routledge: Abingdon, UK, 1988.
29. Ng, A.J.T.; Chandrasekaran, R.; Prakash, A.; Mogali, S.R. A systematic review: Normative reference values of the median nerve cross-sectional area using ultrasonography in healthy individuals. *Sci. Rep.* **2022**, *12*, 9217. [\[CrossRef\]](#)
30. Nakamichi, K.; Tachibana, S. Ultrasonographic measurement of median nerve cross-sectional area in idiopathic carpal tunnel syndrome: Diagnostic accuracy. *Muscle Nerve* **2002**, *26*, 798–803. [\[CrossRef\]](#)
31. Hobson-Webb, L.D.; Massey, J.M.; Juel, V.C.; Sanders, D.B. The ultrasonographic wrist-to-forearm median nerve area ratio in carpal tunnel syndrome. *Clin. Neurophysiol.* **2008**, *119*, 1353–1357. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Yesildag, A.; Kutluhan, S.; Sengul, N.; Koyuncuoglu, H.R.; Oyar, O.; Guler, K.; Gulsoy, U.K. The role of ultrasonographic measurements of the median nerve in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Clin. Radiol.* **2004**, *59*, 910–915. [\[CrossRef\]](#)
33. Sernik, R.A.; Abicalaf, C.A.; Pimentel, B.F.; Braga-Baiak, A.; Braga, L.; Cerri, G.G. Ultrasound features of carpal tunnel syndrome: A prospective case-control study. *Skelet. Radiol.* **2008**, *37*, 49–53. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Seror, P. Sonography and electrodiagnosis in carpal tunnel syndrome diagnosis, an analysis of the literature. *Eur. J. Radiol.* **2008**, *67*, 146–152. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Fowler, J.R.; Gaughan, J.P.; Ilyas, A.M. The sensitivity and specificity of ultrasound for the diagnosis of carpal tunnel syndrome: A meta-analysis. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **2011**, *469*, 1089–1094. [\[CrossRef\]](#)
36. Torres-Costoso, A.; Martínez-Vizcaíno, V.; Álvarez-Bueno, C.; Ferri-Morales, A.; Cavero-Redondo, I. Accuracy of Ultrasonography for the Diagnosis of Carpal Tunnel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **2018**, *99*, 758–765. [\[CrossRef\]](#)
37. Kang, K.-H.; Lee, G.-H.; Choi, G.-E.; Hyun, K.-Y. Mean Value of Median Nerve Cross-sectional Area in Healthy 20s and 30s in Busan Area. *Biomed. Sci. Lett.* **2020**, *26*, 186–191. [\[CrossRef\]](#)
38. Cartwright, M.S.; Mayans, D.R.; Gillson, N.A.; Griffin, L.P.; Walker, F.O. Nerve cross-sectional area in extremes of age. *Muscle Nerve* **2013**, *47*, 890–893. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
39. Tahmaz, M.; Yoon, M.S.; Schellinger, P.D.; Philipps, J. Cross-sectional area in median and ulnar nerve ultrasound correlates with hand volume. *Muscle Nerve* **2020**, *62*, 83–88. [\[CrossRef\]](#)
40. Kotb, M.A.; Bedewi, M.A.; Aldossary, N.M.; Mahmoud, G.; Naguib, M.F. Sonographic assessment of carpal tunnel syndrome in diabetic patients with and without polyneuropathy. *Medicine* **2018**, *97*, e11104. [\[CrossRef\]](#)
41. Demino, C.; Fowler, J.R. Comparison of Borderline Ultrasound and Nerve Conduction Studies for Carpal Tunnel Syndrome. *Hand* **2020**, *17*, 860–864. [\[CrossRef\]](#)
42. Bowers, E.M.R.; Como, C.J.; Dooley, S.W.; Morales-Restrepo, A.; Fowler, J.R. Magnetic Resonance Imaging-Measured Cross-Sectional Area of the Median Nerve. *J. Hand Surg. Glob. Online* **2022**, *4*, 93–96. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Kuliasha, C.A.; Spearman, B.S.; Atkinson, E.W.; Furniturewalla, A.; Rustogi, P.; Mobini, S.; Nunamaker, E.B.; Brennan, A.B.; Otto, K.J.; Schmidt, C.E.; et al. Robust and Scalable Tissue-Engineered Electronic Nerve Interfaces (Teeni). *Solid-State Sens. Actuators Microsyst. Work.* **2018**, 46–49.
44. Reina, M.A.; López, A.; De Andrés, J.A. Adipose tissue within peripheral nerves. Study of the human sciatic nerve. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* **2002**, *49*, 397–402.
45. Agarwal, S.; Haase, S.C. Lipofibromatous hamartoma of the median nerve. *J. Hand Surg. Am.* **2013**, *38*, 392–397; quiz 397. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

46. Lam, N.; Thurston, A. Association of obesity, gender, age and occupation with carpal tunnel syndrome. *Aust. N. Z. J. Surg.* **1998**, *68*, 190–193. [[CrossRef](#)]
47. Ferry, S.; Hannaford, P.; Warskyj, M.; Lewis, M.; Croft, P. Carpal tunnel syndrome: A nested case-control study of risk factors in women. *Am. J. Epidemiol.* **2000**, *151*, 566–574. [[CrossRef](#)]
48. Bland, J.D. The relationship of obesity, age, and carpal tunnel syndrome: More complex than was thought? *Muscle Nerve* **2005**, *32*, 527–532. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Case Report

Abdominal compartment syndrome after endoscopic combined intrarenal surgery

Shuhei Okada,  Takuro Saito, Yasushi Ichimura and Masahiro Iinuma¹Department of Urology, Mito Medical Center, Higashiibaraki-gun, Japan

Abbreviations & Acronyms

ACM-IGP = air-capsule-based measurement of intra-gastric pressure

ACS = abdominal compartment syndrome

CT = computed tomography

ECIRS = endoscopic combined intrarenal surgery

PNL = percutaneous nephrolithotripsy

Correspondence: Masahiro Iinuma M.D., Department of Urology, Mito Medical Center, Sakuranosato, Ibaraki-Machi, Higashiibaraki-gun, Ibaraki-ken 311-3193, Japan.

Email:

iinuma.masahiro.nv@mail.

hosp.go.jp

How to cite this article: Okada S, Saito T, Ichimura Y *et al.* Abdominal compartment syndrome after endoscopic combined intrarenal surgery. *IJU Case Rep.* 2023; 6: 22–25.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Received 9 May 2022; accepted 8 September 2022.

Online publication 16 September 2022

Introduction: We report a case of abdominal compartment syndrome due to hydroperitoneum after endoscopic combined intrarenal surgery.

Case presentation: A 56-year-old woman with a left staghorn calculus underwent endoscopic combined intrarenal surgery as a two-staged procedure and developed a distended abdomen, cyanosis of both legs, and hypotension immediately after the second operation. A computed tomography scan showed hydroperitoneum. We performed urgent laparotomy and evacuated approximately 2 L of nearly transparent fluid. No peritoneal injury was detected. Postoperatively, she required intensive care for shocked liver and acute kidney injury.

Conclusion: Hydroperitoneum after endoscopic combined intrarenal surgery is a rare complication and may lead to abdominal compartment syndrome or a condition where intra-abdominal pressure exceeds 20 mmHg, causing impaired organ perfusion. Delayed drainage can be fatal.

Key words: abdominal compartment syndrome, endoscopic combined intrarenal surgery, hydroperitoneum, percutaneous nephrolithotripsy, staghorn calculus.

Keynote message

Hydroperitoneum is a rare complication of endoscopic combined intrarenal surgery. Immediate drainage is desirable.

Introduction

ECIRS or PNL is widely performed to treat staghorn calculus. We report a case of hydroperitoneum, or leakage of irrigation fluid into the peritoneal cavity, after ECIRS. In this case, hydroperitoneum resulted in ACS, or a condition in which intra-abdominal pressure exceeds 20 mmHg resulting in impaired organ perfusion.

Case presentation

A 56-year-old woman was referred to our hospital because of asymptomatic gross hematuria. An abdominal radiograph revealed a left staghorn calculus measuring 40 × 30 mm (Fig. 1a). It involved the renal pelvis, middle, and inferior caliceal system. Left hydronephrosis was not observed. Contrast-enhanced CT showed no anatomical risk factor for peritoneal puncture, such as anatomical abnormalities of the descending colon (Fig. 1b). ECIRS was performed as a two-stage procedure in our department. The first-stage surgery was conducted under general anesthesia on September 3, 2021.

The patient was placed in the modified Valdivia position. A 0.035-mm guidewire was placed as a safety guidewire in the ureteral lumen (PIOLAX Tornado® [Piolax Medical Devices Inc., Yokohama, Japan]). We inserted a 12/14-Fr 35-cm ureteral access sheath (BARD Proxis® [Bard, New Providence, NJ, USA]).

We subsequently punctured the middle posterior calyx under ultrasound guidance. A 0.035-mm guidewire (Boston Scientific Sensor® [Boston Scientific, Marlborough, MA, USA]) was inserted through the puncture needle, received by the flexible ureteroscope, and exited through the urethra. We dilated this percutaneous tract to 24 Fr using a balloon (Boston Scientific NephroMax®).

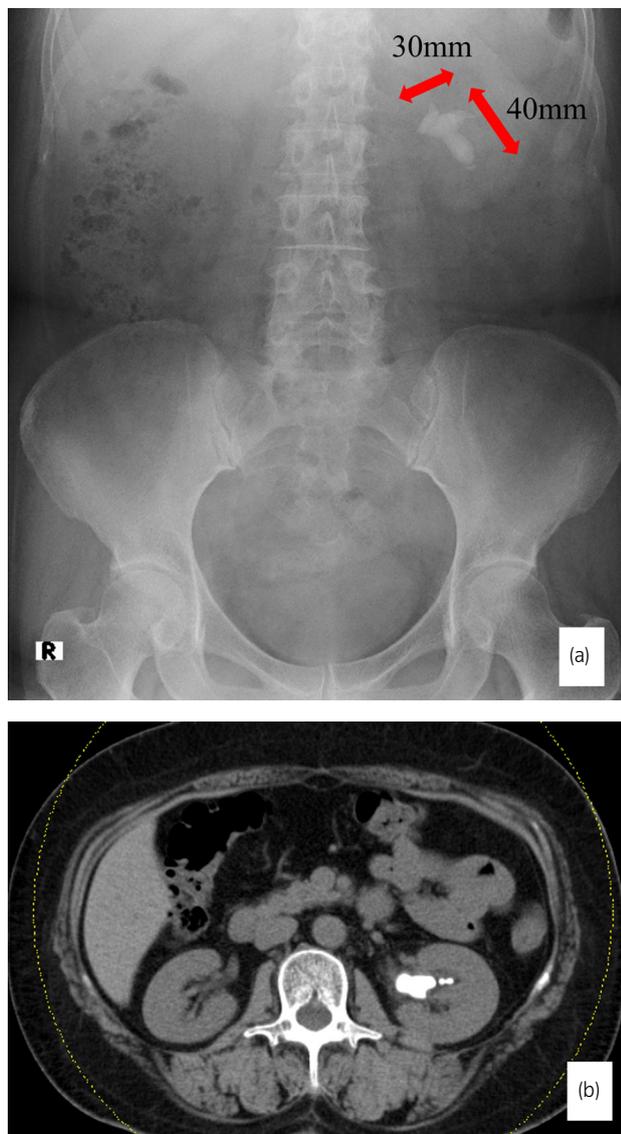


Fig. 1 (a) A left staghorn calculus measuring 40 × 30 mm was observed. (b) Preoperative CT showed no anatomical risk factor of peritoneal puncture.

The antegrade-side surgeon used a 22-Fr nephroscope and Swiss LithoClast® (EMS, Nyon, Switzerland). The retrograde-side surgeon used a 9.5-Fr flexible ureteroscope (Boston Scientific LithoVue®) and a Holmium laser system (Lumenis Pulse 120H® and SlimLine SIS® 200 μm [Boston Scientific]). Irrigation fluid was located approximately 50 cm above the patient.

Although lever operation was not forceful, the flexible ureteroscope suddenly broke when operated at a downward angle, making a retrograde approach to the inferior calyx challenging. Thus, the first-stage operation was terminated, and several stones remained in the inferior renal calyx. A 6-Fr, 24-cm ureteral stent (Boston Scientific Polaris Loop®) and a 24-Fr nephrostomy tube were inserted. The operation time was 107 min, with an uneventful postoperative course.

We conducted the second-stage surgery under general anesthesia on September 10, 2021. We achieved stone-free status with an operation time of 114 min.

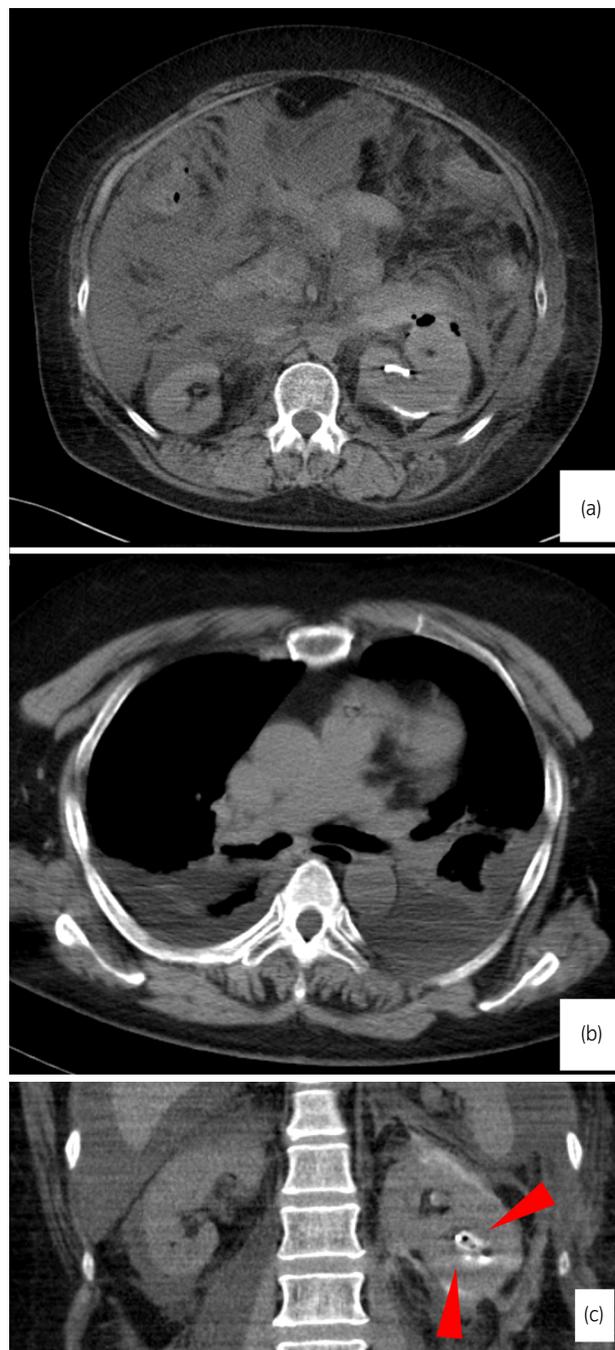


Fig. 2 (a) A large amount of intraperitoneal fluid was observed despite little fluid accumulation in the retroperitoneal cavity. (b) Bilateral pleural effusion was observed. (c) Arrows show the nephrostomy tube tip located at the middle renal calyx.

The patient was placed in the modified Valdivia position. The antegrade-side surgeon placed a 24-Fr sheath as the percutaneous tract (Boston Scientific Amplatz Type Renal Dilators®). The retrograde-side surgeon inserted a 12/14-Fr, 35-cm ureteral access sheath (BARD Proxis®). Irrigation fluid was located approximately 50 cm above the patient. It was challenging for the antegrade-side surgeon to approach the residual stone in the inferior renal calyx due to the renal column. To avoid injury to the kidney, the

Table 1 Clinical features of the reported cases of hydroperitoneum after endoscopic combined intrarenal surgery

First author	Year	Laterality	Position	First sign	Treatment
Ghai	2003	Left	Prone position	Increased airway pressure	Percutaneous drainage
Etemadian	2010	Left	Prone position	Distended abdomen	Percutaneous drainage
Ozer	2012	Left	Prone position	Tachycardia	Percutaneous drainage
Tao No.1	2016	Right	Prone position	Increased airway pressure	Percutaneous drainage
Tao No.2	2016	Left	Prone position	Increased airway pressure	Percutaneous drainage
Benincasa No.1	2016	Left	Prone position	Distended abdomen	Percutaneous drainage
Benincasa No.2	2016	Right	Modified Valdivia position	Distended abdomen	Percutaneous drainage
Sharma	2018	Right	Prone position	Increased airway pressure	Percutaneous drainage
I.A. Khalil	2021	Right	Modified Valdivia position	Distended abdomen	Percutaneous drainage
Okada	2022	Left	Modified Valdivia position	Distended abdomen	Laparotomy

nephroscope was moved as little as possible. Therefore, we fragmented the residual stone using the ureteroscope and the fragments were removed via the percutaneous tract (pass the ball technique).

Intraoperative bleeding was minimal, and renal pelvic or ureteral injury was not detected. Hemodynamic parameters remained stable, and airway pressure did not increase intraoperatively. However, when the drapes were removed, the patient's abdomen was markedly distended, and cyanosis in both legs was observed. Heart rate increased to 100 beats/min, and systolic blood pressure dropped to 70 mmHg. Diagnosis was difficult using only bedside ultrasonography; hence, a CT scan was performed (Fig. 2). Imaging revealed a large volume of intraperitoneal fluid and bilateral pleural effusion.

We performed an urgent laparotomy. Approximately 2 L of nearly transparent fluid was drained, but no peritoneal injury was detected.

It was difficult to inflate the bladder when placing a ureteral stent at the end of the second surgery. Therefore, intravesical pressure, which reflects intra-abdominal pressure, was inferred as more than 50 cmH₂O or 36.8 mmHg. Thus, the case was diagnosed as ACS.

Postoperatively, the patient required intensive care for shocked liver and acute kidney injury. She was extubated after 9 days. The nephrostomy tube and the ureteral stent were removed on the 26th and 39th postoperative days, respectively. She was discharged on the 43rd day after the second-stage operation.

Discussion

We encountered a case of ACS due to hydroperitoneum after ECIRS. ACS is characterized by intra-abdominal pressures exceeding 20 mmHg and impaired organ perfusion.¹ It is a rare complication as, to our knowledge, only nine cases have been previously reported (Table 1).^{2–8}

Two mechanisms may result in hydroperitoneum. First, mucosal tearing may cause intravascular absorption of irrigation fluid. Second, a technical error in percutaneous tract placement may cause iatrogenic peritoneal injury. Khalil *et al.* reported that risk factors for hydroperitoneum include an increased amount of irrigation fluid, operative time of more than 60–90 min, renal pelvis mucosal tear, and peritoneal scarring caused by previous ECIRS or PNL.⁸

In this case, a minor peritoneal injury could have been overlooked. However, fluid overload should not be ruled out. It was reported that irrigation fluid is absorbed in all candidates who undergo PNL.⁹ It is also consistent with the bilateral pleural effusion in the present case.

In terms of preventing ACS due to hydroperitoneum, it is crucial to consider which position is superior between the prone and modified Valdivia positions. Renal calyx puncture is easier in the prone position,^{10,11} but it is difficult to observe the patient's abdomen intraoperatively.

According to previous reports, increased airway pressure, distended abdomen, or tachycardia, was an early sign of hydroperitoneum.^{2–8} However, these signs may suggest a condition that led to ACS.

Intravesical or intra-gastric pressure measurement is recommended to diagnose ACS.^{12,13} Intravesical pressure cannot be measured accurately during ECIRS. Thus, intra-gastric pressure measurement, such as ACM-IGP, may be beneficial.^{14,15}

During the second surgery, 22 L of irrigation fluid was infused, and the output was 10 L. However, irrigation fluid leaked outside the operative field, making these measurements inaccurate. Proper draping of the operative field may prevent such occurrences.

Percutaneous drainage was conducted for treatment in all previously reported cases.^{2–8} It can be performed quickly, but its safety is questionable unless the fluid collection is visible on ultrasonography. Laparotomy is superior in terms of efficient drainage and surgical repair of abdominal organ injury. However, the mortality rate reaches up to 50%, even after surgical decompression.¹ Therefore, prevention and early detection are crucial.

Conclusion

Hydroperitoneum is a rare complication of ECIRS. It might lead to ACS or a condition in which intra-abdominal pressure exceeds 20 mmHg resulting in impaired organ perfusion. Delayed drainage could be fatal.

Author contributions

Shuhei Okada: Conceptualization; data curation; investigation; project administration; writing – original draft. **Takuro Saito:** Conceptualization; supervision. **Yasushi Ichimura:**

Conceptualization; supervision. **Masahiro Inuma:** Conceptualization; supervision; writing – review and editing.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Approval of the research protocol by an Institutional Reviewer Board

Not applicable.

Informed consent

Informed consent for publication was obtained from the patient.

Registry and the Registration No. of the study/trial

Not applicable.

References

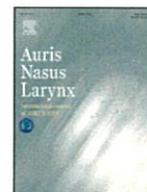
- Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J *et al.* Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med.* 2013; **39**: 1190–206.
- Ghai B, Dureja GP, Arvind P. Massive intraabdominal extravasation of fluid: a life threatening complication following percutaneous nephrolithotomy. *Int. Urol. Nephrol.* 2003; **35**: 315–8.
- Etemadian M, Shadpour P, Haghighi R, Mokhtari MR, Maghsoudi R. A rare, but life-threatening complication of percutaneous nephrolithotomy: massive intra-abdominal extravasation of irrigation fluid. *Urol. J.* 2012; **9**: 614–6.
- Ozer AB, Firdolas F, Aydin A, Erhan OL. Abdominal hypertension characterised by severe haemodynamic changes as a complication of percutaneous nephrolithotomy. *BMJ Case Rep.* 2012; **2012**: bcr2012007517.
- Tao J, Sheng L, Zhang HJ, Chen R, Sun ZQ, Qian WQ. Acute abdominal compartment syndrome as a complication of percutaneous nephrolithotomy: two cases reports and literature review. *Urol. Case Rep.* 2016; **8**: 12–4.
- Benincasa A, Nicolosi F, Falsaperla M, Saita A. Hydroperitoneum: a rare complication performing endoscopic combined intrarenal surgery. *J. Endourol. Case Rep.* 2016; **2**: 55–8.
- Sharma A, Bhattarai P, Sharma A. eFAST for the diagnosis of a perioperative complication during percutaneous nephrolithotomy. *Crit. Ultrasound J.* 2018; **10**: 7.
- Khalil IA, Alani A, Al Saeedi A *et al.* Life-threatening abdominal compartment syndrome as a complication of supine super mini percutaneous nephrolithotomy, the first case report and literature review. *Urol. Case Rep.* 2021; **36**: 101578.
- Kukreja RA, Desai MR, Sabnis RB, Patel SH. Fluid absorption during percutaneous nephrolithotomy: does it matter? *J. Endourol.* 2002; **16**: 221–4.
- Hamamoto S, Yasui T, Okada A *et al.* Developments in the technique of endoscopic combined intrarenal surgery in the prone split-leg position. *Urology* 2014; **84**: 565–70.
- Hamamoto S, Yasui T, Okada A *et al.* Endoscopic combined intrarenal surgery for large calculi: simultaneous use of flexible ureteroscopy and mini-percutaneous nephrolithotomy overcomes the disadvantageous of percutaneous nephrolithotomy monotherapy. *J. Endourol.* 2014; **28**: 28–33.
- Kirkpatrick AW, Brenneman FD, McLean RF *et al.* Is clinical examination an accurate indicator of raised intra-abdominal pressure in critically injured patients? *Can. J. Surg.* 2000; **43**: 207–11.
- Sugrue M, Bauman A, Jones F *et al.* Clinical examination is an inaccurate predictor of intraabdominal pressure. *World J. Surg.* 2002; **26**: 1428–31.
- Saggi BH, Sugerman HJ, Ivatury RR, Bloomfield GL. Abdominal compartment syndrome. *J. Trauma* 1998; **45**: 597–609.
- Kaussen T, Gutting M, Lasch F *et al.* Continuous intra-gastral monitoring of intra-abdominal pressure in critically ill children: a validation study. *Intensive Care Med. Exp.* 2021; **9**: 24.



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Auris Nasus Larynx

journal homepage: www.elsevier.com/locate/anl

Original Article

Elevation of C-reactive protein during concurrent chemoradiotherapy is a poor predictive factor for head and neck cancer[☆]Masahiro Adachi^a, Masahiro Nakayama^{a,*}, Shin Matsumoto^a, Yoshihide Shima^a, Isao Uemaetomari^a, Tomonori Yoshimura^b, Kayoko Onishi^c, Masamitsu Senarita^b, Keiji Tabuchi^a^a Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan^b Department of Otolaryngology, National Hospital Organization Mito Medical Center, Mito, Japan^c Department of Radiology, School of Medicine, International University of Health and Welfare, Narita, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 23 August 2022

Accepted 26 December 2022

Available online xxx

Keywords:

Concurrent chemoradiotherapy

C-reactive protein

Head and neck cancer

ABSTRACT

Objective: The prognostic role of pretreatment C-reactive protein (CRP) has been reported for head and neck cancer. However, little is known about the relationship between the changes in CRP levels during treatment and prognosis. This study aimed to investigate the correlation between CRP elevation during concurrent chemoradiotherapy (CCRT) and survival outcomes.

Methods: The medical records of patients with oropharyngeal, hypopharyngeal, and laryngeal cancer treated with CCRT at the University of Tsukuba Hospital and National Hospital Organization Mito Medical Center from April 2014 to December 2019 were retrospectively reviewed. Patients were divided into normal (<0.3 mg/dl) and elevated (≥0.3 mg/dl) CRP groups according to the CRP level after the first cycle of cisplatin. The primary endpoint was progression-free survival (PFS).

Results: A total of 74 patients were enrolled, of whom 36 (49%) showed elevated CRP levels after the first cycle of cisplatin. The 3-year PFS was 83.3% and 61.0% in the normal and elevated CRP groups, respectively, showing significant differences between the two groups.

Conclusion: Elevated CRP levels after the first cycle of cisplatin is an objective predictive marker for survival in patient with head and neck squamous cell carcinoma treated with CCRT.

© 2023 Japanese Society of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Inc. Published by Elsevier B.V.

1. Introduction

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is a major cause of cancer-associated illness and death, with more than 600,000 cases diagnosed annually worldwide [1]. Con-

current chemoradiotherapy (CCRT) has been the primary approach for HNSCC, especially for cancers that arise in the pharynx and larynx [1]. However, the three-year survival rate for unresected HNSCC treated by CCRT is 37% [2]. Many patients succumb to recurrence or metastasis [1].

C-reactive protein (CRP) is an acute reactant for inflammation [3]. CRP production is controlled in hepatocytes by interleukin (IL)-6, tumor necrosis factor, and IL-1 [3]. CRP associated with systemic inflammatory processes has been shown to be a prognostic and predictive marker in various solid tu-

[☆] Prior presentation: None^{*} Corresponding author at: Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, University of Tsukuba, 1-1-1, Tennodai, Tsukuba, Ibaraki, 305-8577, Japan.E-mail address: nmmsa@md.tsukuba.ac.jp (M. Nakayama).

mors. For HNSCC, some studies have reported the prognostic role of pretreatment CRP [4].

To our knowledge, changes in CRP levels during cisplatin-based CCRT have not been investigated. This study aimed to investigate the correlation between elevated CRP levels during CCRT for HNSCC and survival outcomes.

2. Materials and methods

2.1. Study population

The medical records of patients with oropharyngeal, hypopharyngeal, and laryngeal squamous cell carcinoma patients treated with CCRT at the Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Tsukuba Hospital, and the Department of Otolaryngology, National Hospital Organization Mito Medical Center from April 2014 to December 2019 were retrospectively reviewed. All patients enrolled in this study met the following eligibility criteria: (a) histologically confirmed squamous cell carcinoma, (b) no history of previous treatment to the neck, (c) no evidence of distant metastasis, and (d) normal pretreatment CRP levels (< 0.3 mg/dl). Staging was determined based on physical examination and imaging (computed tomography or magnetic resonance imaging). Tumors were staged according to the 7th edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging [5]. The study was approved by the institutional review board of the University of Tsukuba Hospital (approval number: R03-322).

2.2. Treatment

All patients were treated with three-dimensional conformal radiotherapy or intensity-modulated radiotherapy delivered through a linear accelerator with a 6 MV X-ray. The conventional fraction 1.8-2.0 Gray (Gy) was used daily, five times a week. Typically, a total dose of 66-70.2 Gy in 35-39 fractions is prescribed to treat the primary tumor or tumor bed and metastasized lymph nodes, whereas the prophylactic dose administered to the adjacent nodal regions is 40-45 Gy in 20-25 fractions. Concurrent chemotherapy with cisplatin was administered tri-weekly at 70-100 mg/m² on days 1, 22, and 43 of radiotherapy. During chemotherapy, patients received appropriate hydration and antiemetics. Aprepitant and dexamethasone were administered to all patients. For cases in which one or more severe adverse events were observed, a skip, delay, or dose reduction of cisplatin was allowed at the discretion of the physician. Acute CCRT adverse events were assessed using the fifth version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Grades 3 and 4 were considered severe adverse events. After CCRT, clinical examination was done monthly and imaging was repeated every 3 months for 2 years. If there was no recurrence, no additional treatment was performed. In cases of recurrence, the best treatment was selected considering the individual's treatment course.

2.3. Data collection for CRP

CRP levels were measured before and after the first cycle of cisplatin (17-21 days after the first cycle of cisplatin administration). The normal serum CRP level was defined as < 0.3 mg/dL according to previous reports [6,7]. The patients were divided into an elevated CRP group and a normal CRP group using the CRP level after the first cycle of cisplatin. The progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) rates were compared between the two study groups.

2.4. Statistical analysis

The mean \pm standard deviation or the number of patients and percentages were used as descriptive statistics. Between-group comparisons were made using t-tests to compare the means of continuous variables or Fisher's exact tests for categorical variables. PFS and OS rates were calculated using the Kaplan-Meier method, and between-group differences in survival were examined using the log-rank test. We examined the univariate and multivariate between-group differences in survival using the Cox regression models. All statistical analyses were performed using EZR (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan), which is a graphical user interface for R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [8]. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

3. Results

3.1. Patients

The study cohort comprised of 74 patients (Table 1). The median age was 64.5 years (range: 44-78 years) and the median follow-up duration was 42 months (1269 days; range: 180-2631 days). In all patients, the pre-treatment CRP level was within the normal range. All patients had Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0, and no patient has severe complications. Out of 74 patients, 36 (49%) showed elevated CRP levels after the first cycle of cisplatin administration. Among the oropharyngeal cancer patients, 14 of 18 patients (36.8%) in the normal CRP group and 14 of 17 patients (38.9%) in the elevated CRP group were p16 positive. There were significantly more patients with a history of smoking in the high CRP group. No significant group differences were found in other clinicopathologic factors.

3.2. Adverse events

Table 2 shows the change in clinical factors after the first cycle of cisplatin, including body weight, albumin, and white blood cell count. There were no between-group differences in clinical factors after the first cycle of cisplatin. The adverse events after the first cycle of cisplatin and after the completion of treatment are shown in Table 3. After the first cycle of cisplatin, there were no observable inflammatory findings, except for mucositis. None of the patients received antibiotics after the first cycle of cisplatin treatment.

Table 1. Clinical characteristics according to the CRP group.

Variable	Level	Normal CRP (n=38)	High CRP (n=36)	P
Average age, years (range)		61.7 (53.2-70.1)	63.1 (55.0-71.3)	.437
Sex, (%)	Male	30 (78.9)	34 (94.4)	.087
	Female	8 (21.1)	2 (5.6)	
BMI, kg/m ²		22.6 (16.7-28.9)	22.4 (15.6-29.3)	.780
ECOG performance status, (%)	0	38 (100)	36 (100)	
Smoking Status, (%)	Current or former	28 (73.7)	34 (94.4)	.025
	Never	10 (26.3)	2 (5.6)	
Alcohol Status, (%)	Current or former	27 (71.1)	26 (72.2)	1
	Never	11 (28.9)	10 (27.8)	
Tumor site, (%)	Oropharynx	18 (47.4)	17 (47.2)	.493
	Hypopharynx	10 (26.3)	13 (36.1)	
	Larynx	10 (26.3)	6 (16.7)	
HPV-associated oropharyngeal cancer, (%)		14 (36.8)	14 (38.9)	1
T classification (7th), (%)	T1	7 (18.4)	2 (5.6)	.286
	T2	15 (39.5)	13 (36.1)	
	T3	9 (23.7)	10 (27.8)	
	T4	7 (18.4)	11 (30.6)	
N classification (7th), (%)	N0	10 (26.3)	6 (16.7)	.389
	N1	10 (26.3)	15 (41.7)	
	N2	17 (44.7)	15 (41.7)	
	N3	1 (2.6)	0 (0.0)	
TNM Stage(7th), (%)	II	3 (7.9)	3 (8.3)	.938
	III	15 (39.5)	13 (36.1)	
	IV	20 (52.6)	20 (55.6)	
	0-199	8 (21.1)	15 (41.7)	
Total cisplatin dose, mg/m ² , (%)	200-300	30 (78.9)	21 (58.3)	.079

Abbreviation: BMI, Body mass index; CRP, C-reactive protein; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

Table 2. Change in clinical factors after the first cycle of cisplatin.

Variable	Normal CRP (n=38)	High CRP (n=36)	P
Body weight loss (%)	3.9±2.9	4.0±4.2	.919
Albumin loss (%)	7.4±7.7	9.4±16.3	.481
White blood cell count loss (%)	49.3±14.7	47.5 ±19.7	.642

Mean ± SD

Table 3. Adverse event.

	After the first cycle of cisplatin					After total treatment				
	Normal CRP (n=38)		High CRP (n=36)		P	Normal CRP (n=38)		High CRP (n=36)		P
	Normal	Grade 3,4	Normal	Grade 3,4		Normal	Grade 3,4	Normal	Grade 3,4	
Mucositis	38	0	33	3	.11	30	8	22	14	.13
Radiation dermatitis	38	0	36	0	1	38	0	33	3	.11
Anemia	38	0	36	0	1	38	0	34	2	.23
Leukopenia	34	4	36	0	.12	33	5	34	2	.43
Neutropenia	34	4	36	1	.36	33	5	33	3	.71
Anorexia	37	1	34	2	.61	37	1	34	2	.61
Peripheral motor neuropathy	38	0	35	1	.49	38	0	35	1	.49
Aspiration	38	0	36	0	1	37	1	35	1	1
Hyponatremia	38	0	36	0	1	38	0	35	1	.49
Hypokalemia	38	0	36	0	1	38	0	35	1	.49

Abbreviation: CRP, C-reactive protein.

3.3. Clinical outcomes

Recurrence was observed in 18 patients (6 patients in the normal CRP group and 12 in the high CRP group). In the normal CRP group, treatment at the time of recurrence included surgery in 3 cases (50%), chemotherapy in 2 cases (33%), and palliative care in 1 case (17%). In the elevated CRP group, treatment at the time of recurrence included surgery in 4 cases

(33%), chemotherapy in 5 cases (42%), and palliative care in 3 cases (25%).

The 3-year PFS and OS rates in all patients were 72.4% and 81.5%, respectively. The 3-year PFS rate in the normal CRP group was significantly longer than that in the elevated CRP group (83.3% and 61.0%, respectively; HR: 3.01; 95% CI: 1.25-7.24; Fig. 1A). Similarly, the 3-year OS rate in the normal CRP group was significantly longer than that in the

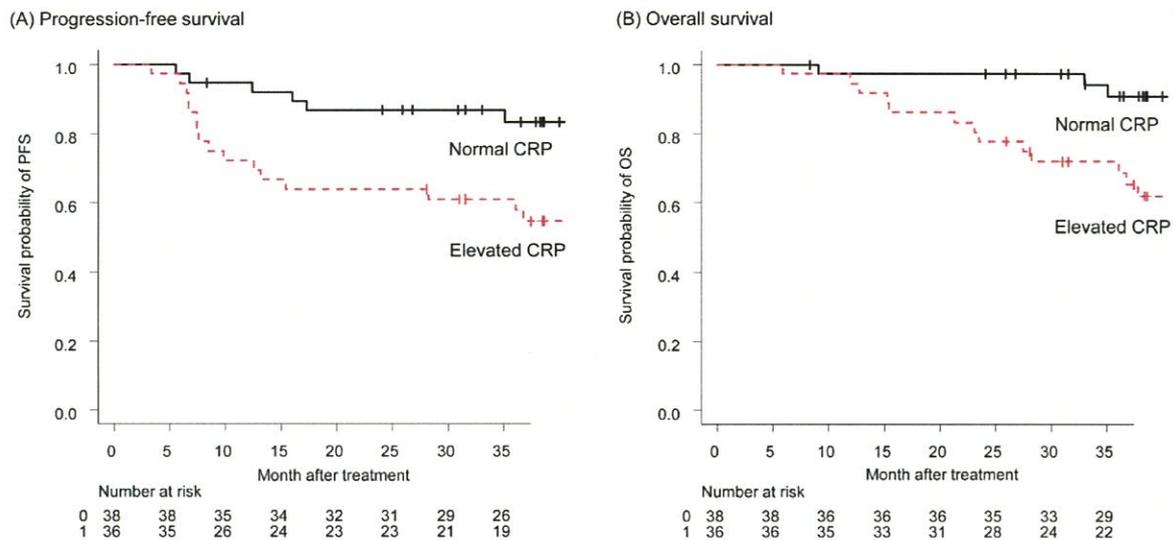


Fig. 1. Kaplan-Meier curve for all patients. (A) Progression-free survival (PFS). Patients in the normal C-reactive protein (CRP) group had a significantly better PFS than those in the elevated CRP group ($P = 0.014$). (B) Overall survival (OS). Patients in the normal CRP group had a significantly better OS than the elevated CRP group ($P = 0.007$).

Table 4. Univariate and Multivariate analysis for progression-free survival.

Variable	Level	Univariate analysis				Multivariate analysis		
		Hazard Ratio	95% CI	P	P (Global test)	Hazard Ratio	95% CI	P
Age	years	1.01	0.96-1.06	.627	-			
Sex	Male vs Female	1.53	0.36-6.56	.565	-			
Smoking Status	Current or former vs Never	2.14	0.50-9.09	.302	-			
Alcohol Status	Current or former vs Never	0.90	0.37-2.15	.805	-			
T classification	2 vs 1	1.41	0.30-6.72	.666	.269			
	3 vs 1	1.15	0.23-5.95	.865	-			
	4 vs 1	2.76	0.60-12.63	.191	-			
N classification	1 vs 0	3.30	0.71-15.29	.127	.120			
	2 vs 0	4.10	0.92-18.30	.065	-			
	3 vs 0	17.27	1.50-198.80	.022	-			
TNM Stage	III vs II	0.28	0.07-1.15	.077	.132			
	IV vs II	0.65	0.19-2.24	.489	-			
HPV status	OPSCC-HPV vs Others	0.63	0.26-1.51	.302	-			
Tumor site	Oropharynx vs Larynx	2.97	0.66-13.41	.158	.038	3.96	0.83-18.97	.086
	Hypopharynx vs Larynx	2.04	1.33-27.52	.020	-	9.02	1.81-44.95	.007
Total cisplatin dose, mg/m ²	200-300 vs 0-199	0.42	0.19-0.92	.030	-	0.33	0.14-0.77	.010
CRP level	Elevated vs Normal	3.01	1.25-7.24	.014	-	2.85	1.17-6.95	.021

Abbreviations: CRP, C-reactive protein; HPV, human papillomavirus; OPSCC-HPV, human papillomavirus associated oropharyngeal squamous cell carcinoma

elevated CRP group (90.9% and 71.9%, respectively; hazard ratio [HR]: 5.55; 95% confidence interval [CI]: 1.60-19.26; Fig. 1B).

3.4. Predictive factors in the univariate and multivariate analysis

The univariate analysis revealed the tumor site, N classification (3 vs 0), total cisplatin dose, and CRP level as the significant predictive factors for PFS (Table 4). The multivariate analysis that included the tumor site, the total cisplatin dose, and CRP level demonstrated the CRP level as one of the significant independent predictive factors for PFS (Table 4). Similarly, for OS, the univariate analysis revealed the tumor site and CRP level as the significant predictive factors (Table 5). The multivariate analysis that included the tumor site, the total cisplatin dose, and CRP level demonstrated the

CRP level as the significant independent predictive factors for OS (Table 5).

4. Discussion

In this study, we addressed the relationship between survival outcomes and CRP elevation during the treatment period. Patients with elevated CRP levels after the first cycle of cisplatin showed significantly poorer PFS and OS than those with normal CRP levels. The multivariate analysis that included the total cisplatin dose and CRP level indicated elevated CRP levels after the first cycle of cisplatin as an independent predictive factor for PFS and OS. There were no significant differences in the rates of severe adverse events. These findings indicate that among HNSCC patients with normal pretreatment CRP levels, CRP elevation after the first cycle of cisplatin is a poor predictive factor. To our knowl-

Table 5. Univariate and Multivariate analysis for overall survival.

Variable	Level	Univariate analysis				Multivariate analysis		
		Hazard Ratio	95% CI	P	P (Global test)	Hazard Ratio	95% CI	P
Age	Years	0.99	0.94-1.05	.765	-			
Sex	Male vs Female	1.01	0.23-4.46	.987	-			
Smoking Status	Current or former vs Never	3.23	0.43-24.25	.255	-			
Alcohol Status	Current or former vs Never	1.37	0.45-4.18	.577	-			
T classification	2 vs 1	1.33	0.15-11.95	.799	.221			
	3 vs 1	2.46	0.29-21.09	.412	-			
	4 vs 1	4.12	0.52-33.02	.182	-			
N classification	1 vs 0	4.77	0.59-38.8	.143	.380			
	2 vs 0	6.24	0.80-48.87	.065	-			
	3 vs 0	<.001	0.00-Inf	.998	-			
TNM Stage	III vs II	0.34	0.06-1.90	.825	.261			
	IV vs II	0.84	0.19-3.81	.824	-			
HPV status	OPSCC-HPV vs Others	0.31	0.09-1.08	.066				
Tumor site	Oropharynx vs Larynx	1.41	0.29-7.00	.672	.037	1.26	0.25-6.45	.781
	Hypopharynx vs Larynx	4.53	0.97-21.17	.055	-	4.44	0.90-21.90	.067
Total cisplatin dose, mg/m ²	200-300 vs 0-199	0.59	0.23-1.50	.270		0.65	0.25-1.70	.375
CRP level	Elevated CRP vs Normal CRP	5.55	1.60-19.26	.007		5.27	1.51-18.45	.009

Abbreviations: CRP, C-reactive protein; HPV, human papillomavirus; OPSCC-HPV, human papillomavirus associated oropharyngeal squamous cell carcinoma

edge, this is the first report to focus on the correlation between CRP elevation during CCRT for HNSCC and survival outcomes.

Previous studies have described the prognostic role of pretreatment CRP among a variety of cancer types, including HNSCC [3–5]. The CRP level of 0.3 mg/dl, which we used in this study, has been reported as a significant threshold for predicting prognosis [3,6,7]. For oro-hypopharynx cancer patients treated with radiotherapy, Katano et al. reported that the OS and cause-specific survival rates were significantly worse in the elevated pretreatment CRP (> 0.3 mg/dl) group than in the normal pretreatment CRP group [6]. Hanai et al. reported that the high-sensitivity modified Glasgow prognostic score, which used a CRP cut-off of 0.3 mg/dl was a useful prognostic factor in HNSCC [7]. In these reports, the proportion of patients with normal pretreatment CRP was 52-61% of the study population and the treatment modality, such as surgery and chemoradiotherapy, was mixed [6,7]. Compared with these studies, our study enrolled patients with normal pretreatment CRP who received CCRT. As a result, our study indicated that the elevation of CRP after the first cycle of cisplatin was a poor predictive factor among patients with normal pretreatment CRP, which has been shown to be a favorable factor in previous studies [4,6,7,9].

Certain secretory factors released by the tumor cells into the microenvironment have been found to confer resistance towards CCRT, besides promoting growth [10]. IL-6, one of the major cytokines in the tumor microenvironment, is known to stimulate the migration of cancer cells and increase metastatic potential [11]. Moreover, IL-6 protects cancer cells from therapy-induced DNA damage, oxidative stress, and apoptosis by facilitating the repair and induction of counter signaling [10]. In HNSCC patients, the association between the elevation of IL-6 and poor prognosis has been reported [12,13]. IL-6 and CRP are functionally linked biomarkers [14] and similar increases in IL-6 and CRP have been reported in HNSCC patients undergoing radiotherapy or CCRT

[15]. Therefore, we consider the elevated CRP in this study was due to elevated IL-6. Previous reports have shown that tumor hypoxia, a poor prognostic factor, increased IL-6 secretion [16]. For HNSCC patients treated with CCRT, Rühle et al. reported IL-6 dynamics within the first two treatment weeks were found to positively correlate with tumor hypoxia [12]. Hypoxic zones in tumors are known to attract immunosuppressive cells such as myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) and tumor-associated macrophages (TAMs) and tumor hypoxia has been reported to increase programmed cell death ligand 1 expression on MDSCs [17,18]. Moreover, the elevated CRP group had significantly more patients with a history of smoking than the normal CRP group in this study. Previous reports have reported that smoking alters the immune environment of HNSCC [19,20]. Domingovidal et al. reported smoking exposed cancer-associated fibroblasts (CAFs) recruit TAMs. MDSCs, TAMs, and CAFs are the sources of IL-6 in the tumor microenvironment [10]. Although the mechanism by which differences in IL-6 or CRP elevation occur during the treatment period is not fully understood, we consider that patients with elevated CRP have an altered tumor microenvironment resulting in tumor resistance.

The total cisplatin dose during CCRT for HNSCC has a significant correlation with survival [21,22] and 200 mg/m² is reported to be sufficient to achieve an additional effect with radiation therapy [23]. In this study, while the difference was not statistically significant, the elevated CRP group had more patients with total cisplatin dose of cisplatin under 200mg/m² than the normal CRP group. Regarding the elevation of CRP during CCRT, some previous studies have reported a correlation between the presence of radiation mucositis and CRP level [24,25]. In contrast with these reports, our results did not show a significant between-CRP-group difference in radiation mucositis. In this study, we used CRP during the early treatment period, and we were able to evaluate a situation where radiation mucositis had little effect on CRP.

This study had several limitations. First, it had a retrospective design. Second, the sample size was small, and the patients had a mixed group of HNSCC. Therefore, further prospective multicenter studies are necessary to establish the significance of elevated CRP levels during the treatment period.

5. Conclusion

Our present findings indicate that elevated serum CRP level after the first cycle of cisplatin is an objective predictive marker for survival in HNSCC patients treated with CCRT. We believe that the CRP level during CCRT for HNSCC is an indicator of tumor response to treatment and can be used to estimate prognosis.

Declaration of Competing Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

- [1] Johnson DE, Burtneß B, Lccmans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:92.
- [2] Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Jr HW, Kish JA, Ensley JF. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:92–8.
- [3] Shrotriya S, Walsh D, Bennani-Baiti N, Thomas S, Lorton C. C-reactive protein is an important biomarker for prognosis tumor recurrence and treatment response in adult solid tumors: a systematic review. *PLoS One* 2015;10:e0143080.
- [4] Chen Y, Cong R, Ji C, Ruan W. The prognostic role of C-reactive protein in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Cancer Med* 2020;9:9541–53.
- [5] Amin MB, Frederick LG, Edge SB, Compton CC. *AJCC cancer staging manual*. New York: Springer; 2017. p. 58–60.
- [6] Katano A, Takahashi W, Yamashita H, Yamamoto K, Ando M, Yoshida M, et al. The impact of elevated C-reactive protein level on the prognosis for oro-hypopharynx cancer patients treated with radiotherapy. *Sci Rep* 2017;7:17805.
- [7] Hanai N, Sawabe M, Kimura T, Suzuki H, Ozawa T, Hirakawa H, et al. The high-sensitivity modified Glasgow prognostic score is superior to the modified Glasgow prognostic score as a prognostic predictor for head and neck cancer. *Oncotarget* 2018;9:37008–16.
- [8] Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software “EZ” for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:452–8.
- [9] Nakayama M, Tabuchi K, Hara A. Clinical utility of the modified Glasgow prognostic score in patients with advanced head and neck cancer. *Head Neck* 2015;37:1745–9.
- [10] Kumari N, Dwarakanath BS, Das A, Bhatt AN. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance. *Tumour Biol* 2016;37:11553–72.
- [11] Kim HS, Chen YC, Nör F, Warner KA, Andrews A, Wagner VP, et al. Endothelial-derived interleukin-6 induces cancer stem cell motility by generating a chemotactic gradient towards blood vessels. *Oncotarget* 2017;8:100339–52.
- [12] Rühle A, Wiedenmann N, Fennell JT, Mix M, Ruf J, Stoian R, et al. Interleukin-6 as surrogate marker for imaging-based hypoxia dynamics in patients with head-and-neck cancers undergoing definitive chemoradiation-results from a prospective pilot trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022;49:1650–60.
- [13] Astradsson T, Sellberg F, Berglund D, Ehrsson YT, Laurell GFE. Systemic inflammatory reaction in patients with head and neck cancer-an explorative study. *Front Oncol* 2019;9:1177.
- [14] Del Giudice M, Gangestad SW. Rethinking IL-6 and CRP: why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters. *Brain Behav Immun* 2018;70:61–75.
- [15] Kiprian D, Czarkowska-Paczek B, Wyczalkowska-Tomasik A, Fiksiewicz M, Kotowicz B, Paczek L. Radiotherapy and radiochemotherapy increase serum levels of pro-inflammatory interleukin-6 and C-reactive protein in patients with head and neck cancers. *Transl Cancer Res* 2018;7:41–7.
- [16] Tamm M, Bihl M, Eickelberg O, Stulz P, Perruchoud AP, Roth M. Hypoxia-induced interleukin-6 and interleukin-8 production is mediated by platelet-activating factor and platelet-derived growth factor in primary human lung cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;19:653–61.
- [17] Noman MZ, Desantis G, Janji B, Hasnain M, Karray S, Dessen P, et al. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1alpha, and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation. *J Exp Med* 2014;211:781–90.
- [18] Chen SMY, Krinsky AL, Woolaver RA, Wang X, Chen Z, Wang JH. Tumor immune microenvironment in head and neck cancers. *Mol Carcinog* 2020;59:766–74.
- [19] Desrichard A, Kuo F, Chowell D, Lee KW, Riaz N, Wong RJ, et al. Tobacco smoking-associated alterations in the immune microenvironment of squamous cell carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:1386–92.
- [20] Domingo-Vidal M, Whitaker-Menezes D, Martos-Rus C, Tassone P, Snyder CM, Tuluc M, et al. Cigarette smoke induces metabolic reprogramming of the tumor stroma in head and neck squamous cell carcinoma. *Mol Cancer Res* 2019;17:1893–909.
- [21] Kiyota N, Tahara M, Mizusawa J, Kodaira T, Fujii H, Yamazaki T, et al. Weekly cisplatin plus radiation for postoperative head and neck cancer (JCOG1008): a multicenter, noninferiority, phase II/III randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2022;40:1980–90.
- [22] Strojjan P, Vermorken JB, Beitler JJ, Saba NF, Haigentz M, Bossi P, et al. Cumulative cisplatin dose in concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer: a systematic review. *Head Neck* 2016;38(Suppl 1):E2151–8.
- [23] Ang KK. Concurrent radiation chemotherapy for locally advanced head and neck carcinoma: are we addressing burning subjects? *J Clin Oncol* 2004;22:4657–9.
- [24] Mohammed FF, Poon I, Zhang L, Elliott L, Hodson ID, Sagar SM, et al. Acute-phase response reactants as objective biomarkers of radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Head Neck* 2012;34:985–93.
- [25] Ki Y, Kim W, Nam J, Kim D, Park D, Kim D. C-reactive protein levels and radiation-induced mucositis in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:393–8.

症例報告

***NUP98::DDX10* 融合遺伝子を有した急性骨髄性白血病**

栗田尚樹¹, 加藤貴康¹, 南木融², 丸山ゆみ子¹,
 末原泰人¹, 服部圭一朗¹, 坂本竜弘¹, 横山泰久¹,
 吉田近思³, 坪井宥璃³, 小原直¹, 錦井秀和¹,
 坂田(柳元)麻実子¹, 千葉滋¹

NUP98::DDX10 は急性骨髄性白血病 (AML) における稀な融合遺伝子であり, 同種移植の適応や予後に関する知見は不十分である。症例は 48 歳女性, *NUP98::DDX10* を有する AML であり, PCR で検出される同融合遺伝子の発現量を微小残存病変 (MRD) の指標とし治療選択を行った。2019 年 8 月寛解導入療法により血液学的寛解となったが, 地固め療法 4 回後に MRD が増加した。そのため 2020 年 5 月に全身放射線照射 (12 Gy) を含む骨髄破壊的前処置後に臍帯血移植を行った。6 月の骨髄検査で MRD が消失せず, 免疫抑制剤の中止, azacitidine の投与後にも MRD が増加。2021 年 1 月に血液学的再発となった。治験薬, 高用量 cytarabine 療法を行ったが急速に芽球が増加し, 4 月 (移植 321 日後) に死亡した。至適な移植タイミング, 移植へのブリッジング, 移植後再燃への治療介入に関するさらなる検討と, 症例の蓄積を要する。(臨床血液 63 (10) : 1397~1401, 2022)

Key words : Acute myeloid leukemia, *NUP98::DDX10*, Minimal residual disease, Allogeneic stem cell transplantation

結 言

急性骨髄性白血病 (AML) において, *NUP98* 遺伝子の再構成は主に小児から AYA 世代に認められる異常である¹⁾。*NUP98* と融合する遺伝子は 30 以上が報告され, その一部は AML の予後への影響が示されている²⁾。しかし *NUP98::DDX10* 融合遺伝子を有する AML は稀であり, 同種造血幹細胞移植を含む治療方針や, 予後に関する知見は限られる。今回, 同融合遺伝子を微小残存病変 (MRD) の指標として治療を行い, 同種移植を行ったが早期に再発に至った症例を報告する。

症 例

患者 : 48 歳, 女性。

紹介目的 : 同種移植適応検討目的。

既往歴 : 特記事項なし (抗がん剤使用歴なし)。

現病歴 : 2019 年 8 月, ふらつきを主訴に近医を受診

し, 貧血 (Hb 4.7 g/dl) を認められ前医に紹介された。紹介時の血算は WBC 14,800/ μ l (芽球 17%), Hb 7.0 g/dl (赤血球輸血後), Plt 6.9 万/ μ l であった。骨髄中にミエロペルオキシダーゼ陽性の芽球が 27% 認められ, AML with maturation と診断。表面形質は MPO, CD13, CD33, CD34, HLA-DR, CD117 陽性, CD7, CD56 陰性であった。後日染色体異常 (46, XX, inv(11)(p15q22)[20]) が認められた。*FLT3*-ITD 変異は陰性であった。Idarubicin と cytarabine による寛解導入療法後に血液学的寛解となり, 多剤併用による地固め療法 4 回が行われた。血液学的寛解を維持していたが, 同種移植適応を検討するため当院紹介受診。既報から inv(11)(p15q22) における *NUP98::DDX10* 融合遺伝子の形成が推測されたため³⁾, 初発時の保存検体をシーケンスし, *NUP98* (exon 14) と *DDX10* (exon 7) の融合遺伝子であることを確認した (type II fusion³⁾)。同融合遺伝子に対する定量 reverse transcriptase (RT)-PCR を構築し検討したところ (Table 1), 初発時は RNA 100 ng あたりのコピー数 1.5×10^5 であり, 地固め療法 4 回終了後 (2020 年 3 月) は同 6.0×10^2 まで低下。骨髄中に芽球の増加はなかったが MRD と判断し骨髄検査を繰り返したところ, 4 月 (同 4.4×10^3), 5 月 (同 2.4×10^4) と MRD が増加傾向で

受付 : 2022 年 2 月 15 日

受理 : 2022 年 3 月 30 日

¹ 筑波大学医学医療系 血液内科

² 筑波大学附属病院 検査部

³ 独立行政法人国立病院機構水戸医療センター 血液内科

Table 1 Primers for the detection of *NUP98::DDX10* transcript

Forward PCR primer	CGATGAACCATCCCTAGCC
Reverse PCR primer	TATGTAGTTCTGTTCCAAAGTGGCA
TaqMan probe	(FAM)-TGGAGCATTCATGCCCAACACCC-(TAMRA)

The minimum detection sensitivity was 10 copies/100 ng RNA. GAPDH was used as the internal control.

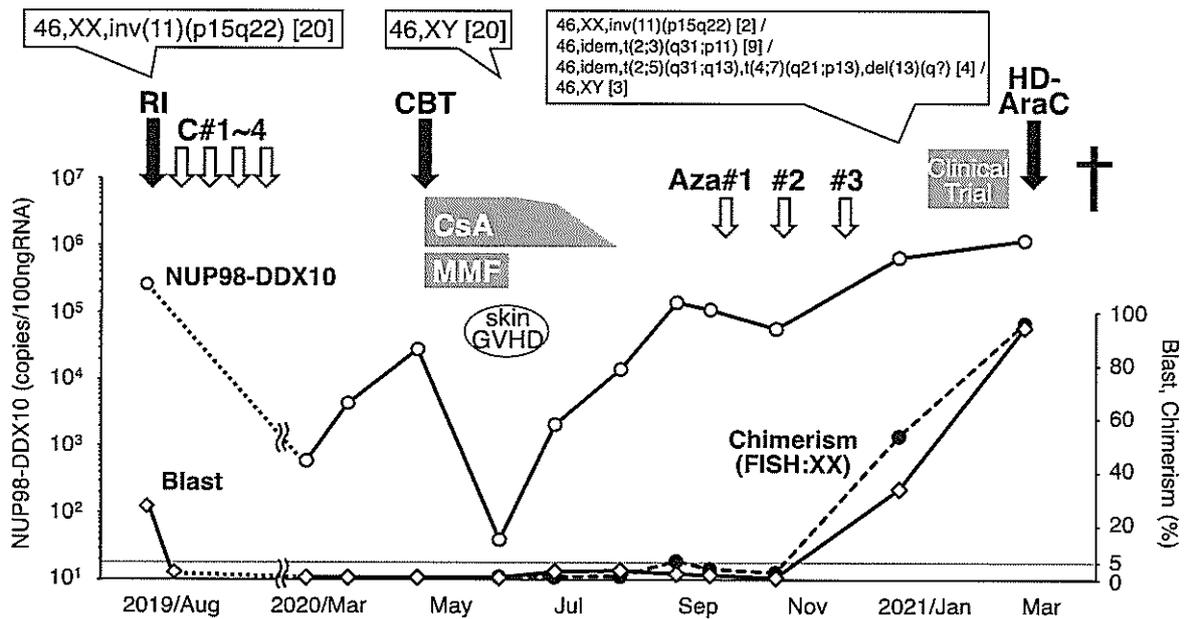


Fig. 1 The clinical course.

The open circles represent *NUP98::DDX10* in the bone marrow (the left axis).

The open squares and closed circles represent the percentages of the blasts and recipient chimerism (XX detected by XY-FISH) in the bone marrow, respectively (the right axis).

RI, remission induction; C, consolidation; CBT, cord-blood transplantation; CsA, cyclosporine; MMF, mycophenolate mofetil; GVHD, graft-versus-host disease; Aza, azacitidine; HD-AraC, high-dose cytarabine.

あったため、同種移植の適応と判断した。

臨床経過 (Fig. 1) : 2020年5月に全身放射線照射 (12 Gy) と cyclophosphamide (120 mg/kg) による骨髄破壊の前処置後、同種臍帯血移植を行った (HLA 4/6 抗原適合, 血液型主不適合, 総細胞数 4.3×10^7 /kg, $CD34^+$ 細胞数 0.58×10^5 /kg)。免疫抑制剤は cyclosporin と mycophenolate mofetil を用いた。13日後に生着。経過中にグレードIIの皮膚急性移植片対宿主病 (GVHD) を認めたが、外用ステロイドで改善した。

移植1ヶ月後 (6月) の骨髄検査でMRDを認めた (4.0×10^1 コピー)。移植2ヶ月後 (7月), 血液学的寛解を保っていたがMRDはさらに増加したため、移植片対白血病効果を期して cyclosporin を急速減量し中止した。中止に伴うGVHDの再燃はなかった。移植3~4ヶ月後もMRDは経時的に増加した。再移植の準備を行う

と同時に、移植5ヶ月後 (10月) より azacitidine による救済療法を3サイクル行った。移植5~6ヶ月後にMRDは一時的に横ばいとなったが、移植8ヶ月後 (2021年1月) に末梢血芽球5%, 骨髄芽球34%と血液学的再発となり、付加染色体異常を認めた。2月に他院で治験薬を投与したものの、3月にはWBC $80,200/\mu l$ (芽球96%), 骨髄芽球94%となった。高用量 cytarabine による再寛解導入療法を行い、骨髄抑制時に末梢血中の芽球は消失したが、2週間後に芽球が急速に増加し、4月 (移植321日後) に原病死した。

考 察

本症例は *NUP98::DDX10* 融合遺伝子を有するAML with maturation である。臍帯血移植後もMRDが残存し、免疫抑制剤の中止および azacitidine の投与にも関

Table 2 Clinical characteristics of past and present cases harboring *NUP98::DDX10*

Age	Sex	Diagnosis	Karyotype at diagnosis	Allo-HSCT	Prognosis (months)	References
0	M	Acute monocytic leukemia	46,XY,inv(11)(p11;q23)[14]/46,XY[2]	n.a.	n.a.	Romana et al.
4	F	Therapy-related MDS	46,XX,inv(11)(p15;q22)[16]	+	>46, alive	Arai et al; Nishiyama et al.
4	M	AML with myelodysplasia-related change	46,XX,inv(11)(p15;q22)[19]/46,XX[1]	n.a.	>4, alive	Choi et al.
6	M	AML	46,XX,inv(11)(p15;q21)[3]/46,XX,ider,der(17)t(17;?) (q?11;?) [10]/46,XX,ider,del(2)(p?22),der(17)t(17;?) (p?11;?) [5]/46,XY[2]	n.a.	2, dead	Nebral et al.
7	M	AML with myelodysplasia-related change	46,XX,inv(11)(p15;q22)[20]	n.a.	n.a.	Arai et al.
10	M	AML without maturation	47,XX,inv(11)(p15;q22),+21[16]	n.a.	n.a.	Arai et al.
12	M	Acute monocytic leukemia	46,XX,inv(11)(p15;q22)	+	>24, alive	Morerio et al.
18	M	Therapy-related AML	46,XX,inv(11)(p15;q22)[20]	n.a.	>6, alive	Nebral et al.
39	M	Acute myelomonocytic leukemia	30~45,XY,-1[3],-9[4],-10[4],inv(11)(p15;q22)[10], -15[3],-17[4],-18[4],-19[4],-20[4],-21[4][cp10]	n.a.	1, dead	Gorello et al.
47	F	Therapy-related AML	46,XX,inv(11)(p15;q22)[17]/46,XX[6]	n.a.	n.a.	Romana et al.
51	M	Therapy-related AML	46,XX,inv(11)(p15;q22)	n.a.	>13, alive	Ikedo et al.
55	F	Therapy-related MDS	46,XX,t(11;11)(p15;q22)[9]/46,XX[11]	n.a.	n.a.	Romana et al.
58	M	CML (accelerated phase)	46,XX,t(9;22)(q34;q11),inv(11)(p15;q22)[15]	n.a.	9, dead	Yamamoto et al.
60	F	Acute myelomonocytic leukemia	46,XX,inv(11)(p11;q23),del(12)(p13)[20]	n.a.	n.a.	Romana et al.
61	M	Therapy-related AML	46,XY,t(3;5)(p13;q35),inv(11)(p15;q22)[9]/46,XY[1]	n.a.	n.a.	Arai et al.
80	M	MDS with multilineage dysplasia	46,XY,t(3;3)(q21;q26)[7/37]/46,ider,inv(11) (p15;q22-23)[4/37]/46,XY[26/37]	n.a.	>18, alive	Monti et al.
48	F	AML with maturation	46,XX,inv(11)(p15;q22)[20]	+	20, dead	Present study

M, male; F, female; MDS, myelodysplastic syndrome; AML, acute myeloid leukemia; CML, chronic myeloid leukemia; allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; n.a., not available

ならず血液学的再発となり、移植から11ヶ月後に死亡した。

NUP98 (nucleoporin 98) は核孔に位置し核膜複合体を構成することで核輸送に関わるタンパク質である。NUP98 遺伝子再構成は小児からAYA世代におけるAMLの約5%に同定される²⁾。NUP98は30以上の遺伝子と融合し得るが、パートナーとなる遺伝子群は、HOXA9に代表されA, C, Dのクラスターを形成するHOX遺伝子群とクラスターを形成しないHOX遺伝子群、それ以外の非HOX遺伝子に大別される²⁾。このうち造血器腫瘍では非HOX遺伝子の頻度が高く、そのうちNSDI¹⁾、KDM5A⁴⁾と融合した場合のAMLの予後は不良である。非HOX遺伝子であるDDX10はRNA helicase motifを持ち、リボソーム会合に関わると推定される⁵⁾。NUP98::DDX10融合遺伝子は*in vitro*においてヒトCD34⁺細胞の増殖やself-renewalを促進し、分化を阻害する⁵⁾。

NUP98::DDX10を有する造血器腫瘍は、これまで成人8例を含む16例が報告されている^{3, 5-12)} (Table 2)。このうち6例が発病以前に抗がん剤による治療歴を有した。症例数が少ないため予後の推定は困難であるが、治療経過の記載のある10例(本症例含む)の、診断からの生存中央値は20ヶ月であった。2年以上の長期生存が報告されているのは2例であり、いずれも小児で、同種造血幹細胞移植を受けていた。

本症例において、RT-PCRで検出したNUP98::DDX10融合遺伝子は有用なMRDマーカーであり、これにより血液学的再発に先じた同種移植、および移植後再燃に対する治療介入が可能であった。同種移植を行った既報の2症例が長期生存したことに加え、本例で地固め療法後にMRDが増加したことから、本例での同種移植の施行は妥当であり、限定的ではあるが生命予後延長に寄与した可能性がある。免疫抑制剤を減量中止した際にMRDの増加が一時的に停滞したことは、移植片対白血病効果を示唆するかも知れない。しかし骨髓破壊の前処置にも関わらずMRDが消失せず、付加染色体を伴った血液学的再発に至ったことは、本例において同種移植の効果が不十分であったことを示している。地固め療法終了直後の、MRDがより少ない時点での計画的な移植が予後を改善させた可能性がある。既報で同種移植後に長期生存している2例はいずれも小児であり^{8, 12)}、NUP98::DDX10に併存する遺伝子変異における小児と成人間の量的・質的な相違が、自験例との臨床経過の差につながったかもしれない¹⁾。

本例のような同種移植後の分子学的再発AMLに対する治療として、venetoclaxの有効性が報告されている¹³⁾。近年NUP98を含む融合遺伝子は、cyclin-depend-

ent kinase (CDK) 6を介して白血病発症に関わることで見いだされ¹⁴⁾、またMenin-MLL1に対する阻害薬がNUP98遺伝子再構成を有するAMLを抑制することがマウスモデルを用いて示された¹⁵⁾。これらはNUP98遺伝子再構成を有するAMLに特異的な治療標的分子の存在を示唆している。特にCDK4/6阻害薬は本邦でも乳がんに対して使用されており、AMLへの応用が待たれる。

NUP98::DDX10を有するAMLに対して同種移植を行った自験例と既報告例の知見からは、同種移植が予後を改善させる可能性があるものの、至適な移植タイミング、移植までのブリッジング、再燃後の治療介入はさらなる検討が必要であり、今後の症例の蓄積を要する。また新規分子標的薬の関与が期待される。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：坂田(柳元)麻美子；受託研究・共同研究費(エーザイ株式会社、プリストル・マイヤーズスクイブ株式会社、大塚製薬株式会社、ムンディファーマ株式会社)、千葉滋；奨学寄付金(協和キリン株式会社、中外製薬株式会社、エーザイ株式会社、小野薬品工業株式会社、アステラス製薬株式会社、バイエル薬品株式会社)

文 献

- 1) Bolouri H, Farrar JE, Triche T Jr, et al. The molecular landscape of pediatric acute myeloid leukemia reveals recurrent structural alterations and age-specific mutational interactions. *Nat Med.* 2018; **24**: 103-112.
- 2) Michmerhuizen NL, Klco JM, Mullighan CG. Mechanistic insights and potential therapeutic approaches for NUP98-rearranged hematologic malignancies. *Blood.* 2020; **136**: 2275-2289.
- 3) Arai Y, Hosoda F, Kobayashi H, et al. The inv(11) (p15q22) chromosome translocation of *de novo* and therapy-related myeloid malignancies results in fusion of the nucleoporin gene, NUP98, with the putative RNA helicase gene, DDX10. *Blood.* 1997; **89**: 3936-3944.
- 4) de Rooij JD, Masetti R, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Recurrent abnormalities can be used for risk group stratification in pediatric AMKL: a retrospective intergroup study. *Blood.* 2016; **127**: 3424-3430.
- 5) Romana SP, Radford-Weiss I, Ben Abdelali R, et al. NUP98 rearrangements in hematopoietic malignancies: a study of the Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique. *Leukemia.* 2006; **20**: 696-706.
- 6) Choi R, Jang MA, Yoo KH, Lee ST, Kim HJ, Kim SH. The first Korean case of childhood acute myeloid leukemia with inv(11) (p15q22)/NUP98-DDX10 rearrangement: a rare but recurrent genetic abnormality. *Ann Lab Med.* 2014; **34**: 478-480.
- 7) Nebral K, König M, Schmidt HH, et al. Screening for NUP98

- rearrangements in hematopoietic malignancies by fluorescence *in situ* hybridization. *Haematologica*. 2005; **90**: 746-752.
- 8) Morerio C, Acquila M, Rapella A, Tassano E, Rosanda C, Panarello C. Inversion (11) (p15q22) with NUP98-DDX10 fusion gene in pediatric acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 2006; **171**: 122-125.
- 9) Gorello P, Nofrini V, Brandimarte L, et al. Inv(11) (p15q22)/NUP98-DDX10 fusion and isoforms in a new case of *de novo* acute myeloid leukemia. *Cancer Genet*. 2013; **206**: 92-96.
- 10) Yamamoto M, Kakihana K, Kurosu T, Murakami N, Miura O. Clonal evolution with inv(11) (p15q22) and NUP98/DDX10 fusion gene in imatinib-resistant chronic myelogenous leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 2005; **157**: 104-108.
- 11) Monti V, Bagnoli F, Bolli N, et al. A new case of myelodysplastic syndrome associated with t(3;3) (q21;q26) and inv(11) (p15q22). *Tumori*. 2020; **106**: NP18-NP22.
- 12) Nishiyama M, Arai Y, Tsunematsu Y, et al. 11p15 translocations involving the NUP98 gene in childhood therapy-related acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome. *Genes Chromosomes Cancer*. 1999; **26**: 215-220.
- 13) Schuler E, Wagner-Drouet EM, Ajib S, et al. Treatment of myeloid malignancies relapsing after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with venetoclax and hypomethylating agents—a retrospective multicenter analysis on behalf of the German Cooperative Transplant Study Group. *Ann Hematol*. 2021; **100**: 959-968.
- 14) Schmoellerl J, Barbosa IAM, Eder T, et al. CDK6 is an essential direct target of NUP98 fusion proteins in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2020; **136**: 387-400.
- 15) Heikamp EB, Henrich JA, Perner F, et al. The menin-MLL1 interaction is a molecular dependency in NUP98-rearranged AML. *Blood*. 2022; **139**: 894-906.

Acute myeloid leukemia harboring *NUP98::DDX10*

Naoki KURITA¹, Takayasu KATO¹, Toru NANMOKU², Yumiko MARUYAMA¹, Yasuhito SUEHARA¹, Keiichiro HATTORI¹,
Tatsuhiko SAKAMOTO¹, Yasuhisa YOKOYAMA¹, Chikashi YOSHIDA³, Yuri TSuboi³, Naoshi OBARA¹,
Hidekazu NISHIKI¹, Mamiko SAKATA-YANAGIMOTO¹, Shigeru CHIBA¹

¹ Department of Hematology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan

² Department of Laboratory Medicine, University of Tsukuba Hospital, Tsukuba, Japan

³ Department of Hematology, National Hospital Organization Mito Medical Center, Ibaraki-machi, Japan

Key words : Acute myeloid leukemia, *NUP98::DDX10*, Minimal residual disease, Allogeneic stem cell transplantation

NUP98::DDX10 is a rare fusion gene associated with acute myeloid leukemia (AML), for which the prognosis and indication for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation are unknown. A 48-year-old woman was diagnosed with AML harboring *NUP98::DDX10*. The results of quantitative RT-PCR of the fusion mRNA as a minimal residual disease (MRD) marker guided the treatment. In August 2019, the patient achieved hematological remission following standard remission induction therapy with idarubicin and cytarabine. After four cycles of consolidation therapies, MRD was detected, and she underwent allogeneic stem cell transplantation in May 2020. As MRD persisted in June, the immunosuppressant was stopped and three cycles of azacitidine were administered. Despite this, a hematological relapse occurred in January 2021 that was resistant to high-dose cytarabine and an investigational agent. She died as a result of the disease's progression. Thus, a second thought should be given to the timing of transplantation, the bridging, and the intervention for relapse after transplantation. The cases must be accumulated.



総説

急性骨髄性白血病に対する
ベネトクラクス治療マネジメント*宮本 敏浩¹⁾ 山本 一仁²⁾ 吉田 近思³⁾ 山内 高弘⁴⁾**Key Words** : acute myeloid leukemia, adverse events, azacitidine, dose modification, drug-drug interaction, G-CSF, tumor lysis syndrome, venetoclax

はじめに

急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia ;

AML) は分化・成熟が障害された幼若骨髄系細胞のクローナルな自律性増殖を特徴とし, 白血病細胞の異常な増殖によって正常な造血機能が阻害される血液腫瘍である¹⁾. 本邦の造血器腫瘍診療ガイドライン (2018年補訂版) では未治療AMLに対する標準的寛解導入療法として多剤併用の強力化学療法が推奨されているが, 高齢患者への実施は困難な場合が多い¹⁾. 標準治療が非適応の場合は低用量シタラビン (low-dose cytarabine ; LDAC) 等が用いられるが¹⁾, 有効性に限界があり新たな治療法が望まれていた.

ベネトクラクスは腫瘍細胞のアポトーシス抑制タンパク質である BCL-2 を直接かつ選択的に阻害する経口投与可能な抗悪性腫瘍剤であり, BCL-2 を高発現している種々の悪性腫瘍でアポトーシスを誘導する²⁾. 「75歳以上または強力な寛解導入療法が適応とならない未治療AML」に対して米国で2018年に迅速承認され³⁾, その後, 本邦においても2021年3月に, 75歳以上または併存疾患により強力化学療法に不適応な未治療AML患者を対象とした2つの国際共同第III相臨床試験 (VIALE-A 試験, VIALE-C 試験) の成

績⁴⁾⁵⁾を根拠として「ベネトクラクスとアザシチジンまたはLDACとの併用療法」が承認された⁶⁾.

米国NCCN (National Comprehensive Cancer

Network) ガイドライン2022年版では強力化学療法が適応とならない60歳以上のAML患者に対する寛解導入療法ファーストラインレジメンとしてベネトクラクスとの併用療法が推奨されている⁷⁾. 一方, European LeukemiaNet (ELN) ガイドライン2022年版では, 75歳以上あるいは75歳未満のunfit AML初発例に対するファーストラインレジメンとしてベネトクラクスとの併用療法が推奨されている⁸⁾.

国内ではベネトクラクス併用療法が承認されて1年以上経過したが, 2022年8月時点ではAMLに対する実践的な治療管理法はまだ十分に確立されていない. 本稿では関連の臨床報告や海外からの提言を参考に, 筆者らの実臨床下での経験に基づきベネトクラクス併用療法によるAMLの治療マネジメントに関してまとめた.

用法と用量

本邦では, アザシチジンとベネトクラクス (用量漸増期: 1, 2, 3日目にそれぞれ100 mg, 200 mg, 400 mg を1日1回, 維持投与期: 400 mg を1日1回経口投与) との併用, およびLDACとベ

* Management of acute myeloid leukemia with venetoclax. (Accepted November 4, 2022)

¹⁾ Toshihiro MIYAMOTO, M.D., Ph.D.: 金沢大学附属病院血液内科 (〒920-8641 石川県金沢市宝町13-1) ; Department of Hematology, Kanazawa University Hospital, Kanazawa, Ishikawa 920-8641, JAPAN

²⁾ Kazuhito YAMAMOTO, M.D., Ph.D.: 愛知県がんセンター

³⁾ Chikashi YOSHIDA, M.D., Ph.D.: 国立病院機構水戸医療センター血液内科

⁴⁾ Takahiro YAMAUCHI, M.D., Ph.D.: 福井大学医学部附属病院血液・腫瘍内科

表1 VIALE-A試験で報告された主な有害事象(日本人と日本人以外の比較)

	発現患者数(%)							
	日本人 ¹⁰⁾				日本人以外 ¹²⁾			
	Ven+Aza群 (n=24)		Pbo+Aza群 (n=13)		Ven+Aza群 (n=259)		Pbo+Aza群 (n=131)	
	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上
有害事象発現患者	24(100)	24(100)	13(100)	12(92.3)	259(100)	255(98.5)	131(100)	127(96.9)
血液毒性								
発熱性好中球減少症	19(79.2)	19(79.2)	5(38.5)	5(38.5)	99(38.2)	99(38.2)	22(16.8)	22(16.8)
血小板減少症	13(54.2)	12(50.0)	10(76.9)	10(76.9)	117(45.2)	114(44.0)	48(36.6)	45(34.4)
好中球減少症	9(37.5)	9(37.5)	3(23.1)	3(23.1)	110(42.5)	110(42.5)	39(29.8)	38(29.0)
白血球減少症	8(33.3)	8(33.3)	4(30.8)	4(30.8)	50(19.3)	50(19.3)	16(12.2)	13(9.9)
貧血	5(20.8)	5(20.8)	3(23.1)	2(15.4)	73(28.2)	69(26.6)	27(20.6)	27(20.6)
播種性血管内凝固	1(4.2)	1(4.2)	3(23.1)	0	0	0	0	0
非血液毒性有害事象								
便秘	13(54.2)	0	7(53.8)	0	108(41.7)	2(0.8)	49(37.4)	2(1.5)
食欲減退	13(54.2)	1(4.2)	4(30.8)	1(7.7)	59(22.8)	11(4.2)	21(16.0)	0
下痢	11(45.8)	1(4.2)	6(46.2)	1(7.7)	106(40.9)	12(4.6)	42(32.1)	3(2.3)
嘔吐	10(41.7)	0	3(23.1)	0	74(28.6)	6(2.3)	30(22.9)	1(0.8)
口内炎	10(41.7)	0	2(15.4)	0	23(8.9)	2(0.8)	6(4.6)	0
悪心	9(37.5)	1(4.2)	4(30.8)	0	115(44.4)	4(1.5)	46(35.1)	1(0.8)
倦怠感	8(33.3)	0	1(7.7)	0	7(2.7)	0	1(0.8)	0
発熱	7(29.2)	0	4(30.8)	0	59(22.8)	5(1.9)	28(21.4)	2(1.5)
低カリウム血症	6(25.0)	4(16.7)	4(30.8)	3(23.1)	75(29.0)	26(10.0)	37(28.2)	12(9.2)
肺炎	6(25.0)	5(20.8)	2(15.4)	2(15.4)	59(22.8)	51(19.7)	37(28.2)	34(26.0)
体重減少	6(25.0)	1(4.2)	1(7.7)	0	31(12.0)	3(1.2)	13(9.9)	2(1.5)
不眠症	6(25.0)	0	1(7.7)	0	29(11.2)	0	14(10.7)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5(20.8)	2(8.3)	1(7.7)	1(7.7)	16(6.2)	2(0.8)	11(8.4)	4(3.1)

日本人集団のデータは Yamamoto et al. Venetoclax plus azacitidine in Japanese patients with untreated acute myeloid leukemia ineligible for intensive chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2022 ; 52 : 29.¹⁰⁾より改変(Oxford University Press から転載許諾取得)。

日本人集団のいずれかの患者群で20%以上の患者に発現した有害事象を示す。

有害事象は MedDRA ver. 21.0の基本語(preferred term)で集計された。

Aza : アザシチジン ; Pbo : プラセボ ; Ven : ベネトクラクス

ネトクラクス(用量漸増期 : 1, 2, 3, 4日目にそれぞれ100 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mgを1日1回, 維持投与期 : 600 mgを1日1回, 経口投与)との併用投与が承認されている⁶⁾。

なお, VIALE-A試験ではアザシチジン7日間(1~7日目)+ベネトクラクス28日間(1~28日目)を1サイクルとし, アザシチジン75 mg/m²(体表面積)が1日1回, 7日間皮下または静注内投与された⁴⁾。本邦のアザシチジンの添付文書でも同一の用量が記載されている⁹⁾。VIALE-C試験ではLDAC 10日間(1~10日目)+ベネトクラクス28日間(1~28日目)を1サイクルとし, LDAC(シタラビン20 mg/m²[体表面積])が1日1回,

10日間皮下投与された⁵⁾。

注意すべき有害事象と治療管理

1. 臨床試験で報告された主な有害事象

ベネトクラクス第III相臨床試験(VIALE-A試験, VIALE-C試験)において, アザシチジン併用投与患者(Ven+Aza群)またはLDAC併用投与患者(Ven+LDAC群)で発現した主な有害事象は血液毒性および消化器毒性であり⁴⁾⁵⁾, 日本人集団における安全性プロファイルは全体集団と同様であった¹⁰⁾¹¹⁾。

両試験で日本人および日本人以外の集団で発現した有害事象を表1, 2に示す。VIALE-

表2 VIALE-C試験で報告された主な有害事象(日本人と日本人以外の比較)

	発現患者数(%)							
	日本人 ¹¹⁾				日本人以外 ¹²⁾			
	Ven+LDAC群 (n=18)		Pbo+LDAC群 (n=9)		Ven+LDAC群 (n=124)		Pbo+LDAC群 (n=59)	
	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上
有害事象発現患者	18(100)	17(94.4)	9(100)	8(88.9)	123(99.2)	121(97.6)	58(98.3)	57(96.6)
血液毒性								
発熱性好中球減少症	9(50.0)	9(50.0)	4(44.4)	4(44.4)	37(29.8)	37(29.8)	16(27.1)	16(27.1)
血小板減少症	5(27.8)	5(27.8)	4(44.4)	4(44.4)	60(48.4)	60(48.4)	23(39.0)	22(37.3)
非血液毒性有害事象								
悪心	12(66.7)	0	2(22.2)	0	49(39.5)	2(1.6)	19(32.2)	0
嘔吐	9(50.0)	0	1(11.1)	0	32(25.8)	1(0.8)	9(15.3)	0
低カリウム血症	6(33.3)	3(16.7)	4(44.4)	3(33.3)	38(30.6)	14(11.3)	13(22.0)	8(13.6)
食欲減退	6(33.3)	1(5.6)	4(44.4)	0	25(20.2)	1(0.8)	9(15.3)	0
下痢	5(27.8)	0	2(22.2)	0	42(33.9)	4(3.2)	10(16.9)	0
肺炎	5(27.8)	3(16.7)	3(33.3)	3(33.3)	26(21.0)	22(17.7)	8(13.6)	8(13.6)
便秘	5(27.8)	0	3(33.3)	0	24(19.4)	1(0.8)	19(32.2)	0
不眠症	5(27.8)	0	2(22.2)	0	15(12.1)	0	7(11.9)	1(1.7)
発熱	4(22.2)	1(5.6)	4(44.4)	1(11.1)	21(16.9)	3(2.4)	9(15.3)	3(5.1)
末梢性浮腫	4(22.2)	0	3(33.3)	0	16(12.9)	0	11(18.6)	0
輸血反応	4(22.2)	0	0	0	3(2.4)	0	1(1.7)	0
肛門周囲痛	4(22.2)	0	0	0	2(1.6)	1(0.8)	2(3.4)	0
倦怠感	3(16.7)	0	2(22.2)	0	1(0.8)	0	2(3.4)	0

日本人集団のデータはYamauchi et al. Venetoclax plus low-dose cytarabine in Japanese patients with untreated acute myeloid leukaemia ineligible for intensive chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2021 ; 51 : 1372.¹¹⁾より改変(Oxford University Press から転載許諾取得)。

日本人集団のいずれかの患者群で20%以上の患者に発現した有害事象を示す。

有害事象はMedDRA ver. 21.0の基本語(preferred term)で集計された。

LDAC: 低用量シタラビン; Pbo: プラセボ; Ven: ベネトクラクス

A試験の日本人Ven+Aza群(n=24)で発現割合20%以上の血液毒性は、発熱性好中球減少症(79%)、血小板減少症(54%)、好中球減少症(38%)、白血球減少症(33%)、貧血(21%)であり、消化器毒性は便秘(54%)、食欲減退(54%)、下痢(46%)、嘔吐(42%)、口内炎(42%)、悪心(38%)であった¹⁰⁾。日本人集団では、日本人以

外の集団と比べて発熱性好中球減少症の発現割合が高かったが(各79%および38%)、死亡またはベネトクラクス投与中止に至った有害事象の発現割合は日本人以外の集団と比べて日本人集団で明らかに高くはなかった¹⁰⁾¹²⁾。

2. ベネトクラクス投与前・投与期の注意

(1) 腫瘍崩壊症候群の予防

ベネトクラクス投与により発現する重大な副作用として腫瘍崩壊症候群(tumor lysis syn-

drome; TLS)がある。TLSは腫瘍細胞の急激かつ大量な崩壊により細胞内物質が細胞外に放出され、電解質のバランス異常のほか、さまざまな病態がひき起こされ、死に至る場合もある¹³⁾。TLSは臨床検査値に基づくlaboratory TLSと、臨床検査値異常に加えて急性腎不全、不整脈、痙攣、突然死などの臨床症状を伴うclinical TLSに分類される¹³⁾。慢性リンパ性白血病を対象とした臨床試験において、ベネトクラクスの投与により高頻度にTLSが発現し、導入期に用量漸増法が採用されたことから¹³⁾、AMLを対象とした試験においても用量漸増法が採用された⁴⁾。

VIALE-A試験の用量漸増期においてVen+Aza群の3名(1.1%)にTLS(clinical TLS 1名, laboratory TLS 2名)が発現した⁴⁾¹²⁾。全例に高尿酸血症治療薬の投与およびカルシウム補充が

行われ、ベネトクラクスの投与中止には至らなかった⁴⁾。VIALE-C試験ではVen+LDAC群の8名(5.6%)にTLS(clinical TLS 4名, laboratory TLS 4名)が発現した⁵⁾。両試験の日本人集団でTLS発現は報告されていない¹⁰⁾¹¹⁾。イスラエルからの実臨床の報告では、ベネトクラクスとHMA(hypomethylating agent)併用群の12%(16/133名)でTLS(clinical TLS 3名, laboratory TLS 13名)が認められており¹⁴⁾、発現割合はVIALE-A, VIALE-C試験と比べて数値的に高く、実臨床ではより高頻度に発現する可能性がある。

本邦のベネトクラクス添付文書⁶⁾では、「本剤投与開始前に白血球数の調整($25 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満)および電解質異常の補正を行い、高尿酸血症治療薬の投与等、TLSの予防措置を行うこと」、

「頻回の検査実施や検査結果に基づく本剤投与量の減量」などが明記されている。

DiNardoとWei(2020)¹⁵⁾が提唱するTLS発現予防の具体的方策は以下のとおりである:「用量漸増期が終了するまで患者全員を入院させて経過観察を行う」、「TLS発現リスクが高い患者(白血球 $25 \times 10^3/\mu\text{L}$ 超, 尿酸7.5 mg/dL超, 血清クレアチニン1.4 mg/dL超)を特定し、白血球高値の患者に対しては、白血球 $25 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以下になるまで、予防的にヒドロキシウレアまたはシタラピンを前投与する」、「水分補給や尿酸排泄促進薬を投与して血中カリウム値、無機リン値および尿酸値を調整する」、「ベネトクラクスに高感受性の遺伝子変異(*NPM1*変異または*IDH1/2*変異を有する未治療例等)陽性者では白血球 $25 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満でもTLSが発現する可能性があるため、

注意深く検査値のモニタリングを行い、白血球数が $10 \times 10^3/\mu\text{L}$ に低下するまで、ベネトクラクス投与の延期を考慮する」。

筆者らはこの提案を支持し、本邦でも基本的に同様のTLS予防対策を行うことを推奨するが、以下3点を補足したい。原則、全例に水分補給や高尿酸血症治療薬の投与を行う。高尿酸血症治療薬として、尿酸生成抑制薬(フェブキソスタット, アロプリノール)または尿酸分解酵素薬(ラスブリカーゼ)を用いる。白血球高値($>25 \times 10^3/\mu\text{L}$)の場合、保険適用外だが、必要に応じてヒドロキシウレア2 g/日までの投与を検討す

る。ヒドロキシウレアが無効の場合は他剤による細胞減少療法を試み、改善しない場合はベネトクラクスの投与開始を遅らせ、アザシチジンまたはLDAC投与の先行も考慮する。なお、*NPM1*遺伝子変異陽性の患者では、投与前の白血球数が $10 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満であってもTLSが発現した例がある¹⁶⁾。実臨床では遺伝子検査の実施が困難な場合もあるが、*NPM1/IDH*遺伝子変異陽性の可能性も考慮して白血球 $10 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満でもTLS発現に注意する。TLSには含まれないが、筆者らはベネトクラクス投与による腫瘍崩壊により播種性血管内凝固(disseminated intravascular coagulation; DIC)を発症した症例を経験している。VIALE-A試験においても日本人集団でDICが報告されている(表1)¹⁰⁾。治療開始前にDIC

を呈していない場合も注意が必要であり、適切なモニタリングと治療が必要である。

(2) 肝・腎機能障害のある患者への対応

ベネトクラクス血中濃度は経口投与後、6時間で最大となり、24時間でほぼ投与前値に戻る¹⁷⁾。主に肝臓でCYP3A(cytochrome P450 isoform 3A)4/5により代謝され、ほとんどが糞便中に排泄される(尿中排泄は0.1%未満)⁶⁾。本邦の添付文書⁶⁾では、特に重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)を有する患者では血中濃度が上昇し、副作用が強く発現する恐れがあるため、投与量の減量を考慮し、患者の状態を慎重に観察するよう注意を促している。米国の添付文書¹⁸⁾およびDiNardoとWei(2020)¹⁵⁾は、「重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)患者では、投与量を50%減量すること」としている。本邦の

添付文書には「腎機能障害者に関する注意」の項目は設定されていないが⁶⁾、米国の添付文書¹⁸⁾ではベネトクラクス投与によりTLSリスクが高まるため、腎機能低下(クレアチンクリアランス[CLcr]80 mL/min未満)の患者では、集中的な予防・モニタリングが必要(軽度~重度[CLcr 15 mL/min以上]腎機能障害患者での用量調整は不要)と記載している¹⁸⁾。また、CLcr 15~89 mL/minの腎機能障害患者におけるベネトクラクスの薬物動態に健常者との相違は確認されておらず、CLcr 15 mL/min未満の末期腎臓病または透析患者の薬物動態に関するデータはない¹⁸⁾。

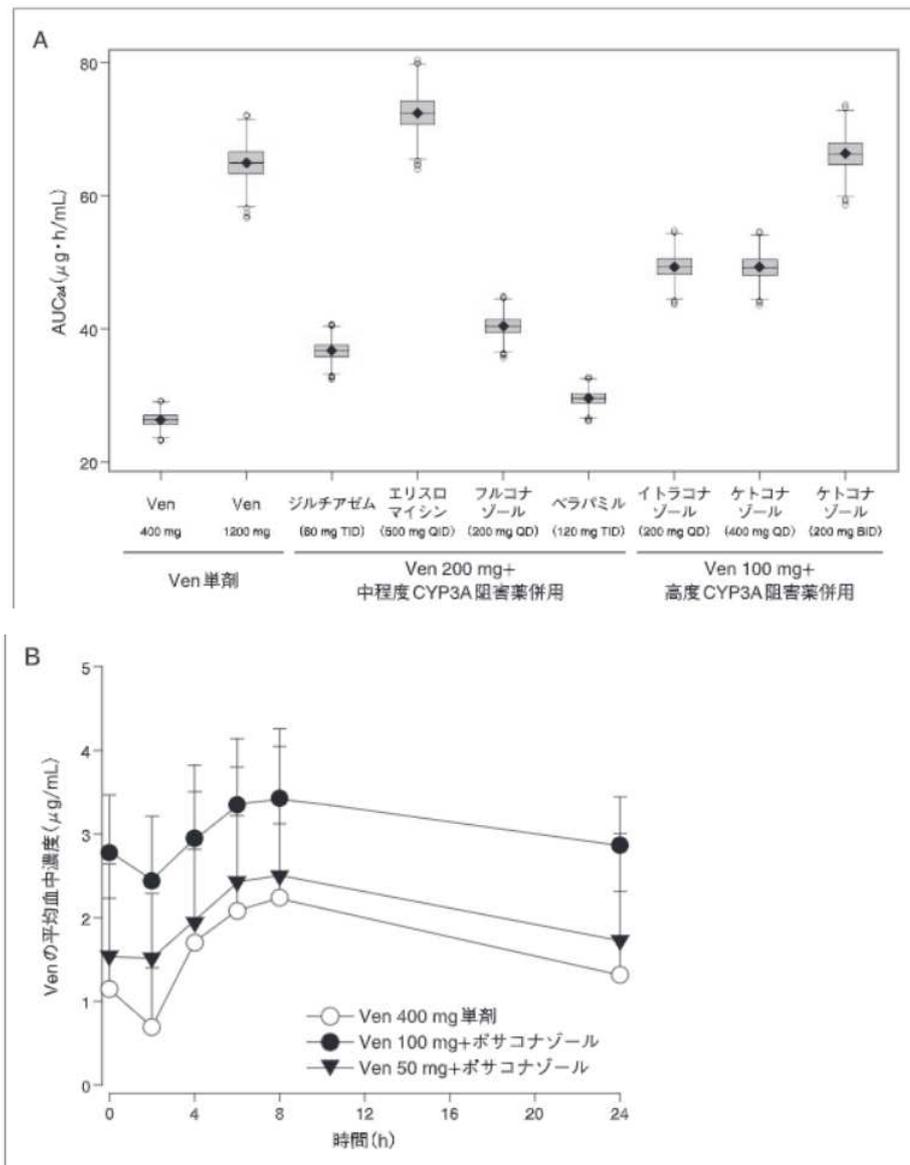


図1 CYP3A阻害薬併用時のベネトクラスの薬物動態

A : Ven 単剤投与または中程度・高度 CYP3A 阻害薬併用時の濃度別の Ven 曝露量 (AUC₂₄) (Freise et al., 2017, J Clin Pharmacol¹⁹⁾より改変；©2017 The American College of Clinical Pharmacology). B : Ven 単剤投与またはボサコナゾール (高度 CYP3A 阻害薬) 併用時の Ven 血中濃度の時間推移 (Agarwal et al. Management of venetoclax-posaconazole interaction in acute myeloid leukemia patients : evaluation of dose adjustments. Clin Ther 2017 ; 39 : 359.²⁰⁾より抜粋, 改変；2022年, Elsevier から転載許諾取得). BID : 1日2回投与；QD : 1日1回投与；QID : 1日4回投与；TID : 1日3回投与；Ven : ベネトクラス

(3) CYP3A 阻害薬との併用

抗真菌薬や制吐薬には CYP3A 阻害作用を有するものがあり、ベネトクラスとの併用には注意が必要である。過去に実施された試験では中～

高度 CYP3A 阻害薬との併用によりベネトクラスの AUC 上昇幅にばらつきを認め¹⁹⁾²⁰⁾ (図 1-A), ボサコナゾール (高度 CYP3A 阻害薬) との併用で、通常用量ベネトクラスの C_{max} が 7.1 倍に、

AUC₀₋₂₄が8.8倍に増加したことが示されている(図1-B)²⁰⁾。2報の著者らは得られた結果から、中または高度CYP3A阻害薬との併用時は、ベネトクラスの投与量をそれぞれ50%または75%減量することにより安全な曝露量が維持できることを示唆している¹⁹⁾²⁰⁾。最近のシステマティックレビュー²¹⁾では、ポサコナゾール300 mgとの併用時、ベネトクラス単剤投与時の用量400 mgをさらに87.5%減量して50 mgにすることを推奨している。

本邦の添付文書⁶⁾では「中程度のCYP3阻害薬併用時(用量漸増期, 維持投与期)にはベネトクラスを半量以下に減量すること」, 「強いCYP3A阻害薬併用時, 用量漸増期には本剤を1日目は10 mg, 2日目は20 mg, 3日目以降は50 mgに減量すること, 維持投与期には本剤を50 mgに減量すること」と記載されている。米国の添付文書¹⁸⁾では、「中程度・高度CYP3A阻害薬との併用終了の2~3日後にベネトクラスを減量前の用量に戻すこと」としている。

1) 抗真菌薬の投与

AMLでは抗悪性腫瘍薬投与による好中球減少が起りやすく, 発熱性好中球減少症や真菌感染症の発症が懸念されるため, 抗菌・抗真菌薬の予防投与が考慮される²²⁾。Grade 3および4の真菌感染症の臨床試験における発現割合は, 65歳以上の未治療AML患者を対象とした第Ib相試験(ベネトクラスとHMA[アザシチジンまたはデシタピン等]との併用)では8%²³⁾, また, ベネトクラス+HMA併用療法を施行したAML患者における単施設後ろ向き研究では12.6%で

あった。さらに後者の研究では, 未治療患者の発現頻度5%に比べ, 再発/難治性患者では19%と高い傾向がみられた²⁴⁾。最近では, ベネトクラス投与AML患者の4~5%に侵襲性真菌感染症(確定診断または強い疑い)が報告されている²⁵⁾²⁶⁾。

抗真菌薬の中でも特にアゾール系(ポサコナゾール, ポリコナゾール, イトラコナゾール, およびフルコナゾール等)は中程度以上のCYP3A阻害作用を示すため注意を要する²²⁾。なお, エキノキャンディン系(カスポファンギン等)およびポリエン系(アムホテリシンB)はCYP3A阻害作用

を持たない抗真菌薬である(薬物相互作用は以下を参照: <https://cancer-druginteractions.org/>)。

抗真菌薬の予防投与に関して, Aldossら(2019)²⁴⁾は「未治療AML患者では抗真菌薬予防投与の有益性は確認できず, また予防投与の有用性は抗真菌薬間で差はない」, さらに「アゾール系抗真菌薬とベネトクラス減量併用時のAML治療反応性への影響は不明」としているが, 「エキノキャンディン系抗真菌薬はベネトクラスの用量調整なしに投与可能」, 「再発/難治性AML患者に対する抗真菌薬予防投与の有益性は示されていないが, 治療抵抗性(予後不良な染色体異常を有する患者等)または免疫不全(同種造血幹細胞移植後の早期再発患者等)や侵襲性真菌感染症の既往例などの真菌症高リスク患者で

は予防投与が推奨される」と述べている。一方, JonasとPollyea(2019)²²⁾は「エキノキャンディン系抗真菌薬はアスペルギルス属に対する抗真菌活性が高く, 予防投与の効果が確認されていること, さらにベネトクラスを減量せずに予防投与可能であること」を示し, 「アゾール系抗真菌薬投与の際は, ベネトクラスの用量漸増期を避け, 用量維持期に投与すること」を推奨している。米国MDアンダーソンがんセンターのMaitiとKonopleva(2022)²⁷⁾は, ベネトクラス療法施行時には「triple antimicrobial prophylaxis(抗菌薬[キノロン系等]+抗ウイルス薬[抗HSV薬]+抗真菌薬の3剤併用予防投与)」を施行し, 抗真菌薬としては抗糸状菌活性を有するポサコナゾール, イサブコナゾール(本邦未承認), ポリコナゾール(忍容性は低い)を推奨している。

筆者らが検討した結果, ベネトクラス投与時の真菌感染症の発現状況に関する情報は限られており, 患者に応じて抗真菌薬の投与を考慮することとしたい。また, アゾール系抗真菌薬との併用によりベネトクラスの血中濃度が上昇し, TLS発現リスクが高まる可能性があるため, アゾール系抗真菌薬はベネトクラスの用量漸増期には投与せず, 用量維持期での投与を推奨する。その際, ベネトクラスは添付文書に従って適切に減量する。用量漸増期に投与が必要な場合には, ベネトクラスとの薬物相互作用を示さないエキノキャンディン系抗真菌薬等の使用を考慮す

る。なお、MD アンダーソンがんセンターでは抗ウイルス薬との併用を行っているが、本邦ではベネトクラクス治療時に抗ウイルス薬との併用は一般的に行われていない。

2) 制吐薬の投与

制吐薬に関するNCCNガイドライン(2022年Version 2)²⁸⁾では、アザシチジンは「中等度(>30~90%)催吐性リスク」、100 mg/m²以下のシタラビンは「最小度(<10%)催吐性リスク」、ベネトクラクスは「低~最小度(<30%)催吐性リスク」の抗がん薬に分類されている。VIALE-A試験のVen+Aza群での嘔吐の発現割合は、日本人集団で高い傾向がみられた(日本人41.7%,日本人以外28.6%)(表1)¹⁰⁾¹²⁾。本邦の制吐薬適正使用ガイドライン²⁹⁾では中等度催吐性リスクの注射用抗がん薬に対する制吐療法として5-HT₃受容体拮抗薬等を推奨している。ただし、ガイドラインの推奨事項は主に固形がんの治療に向けたものであることに留意されたい。また、アプレピタントは中程度CYP3A阻害薬であるため、ベネトクラクスとの併用には注意を要する。

制吐薬に関して、DiNardoとWei(2020)¹⁵⁾は「アザシチジン等のHMAを併用する際は制吐薬(オンダンセトロン等の5-HT₃受容体拮抗薬)の予防投与を考慮すること」としている。Richard-CarpentierとDiNardo(2019)³⁰⁾は「中程度CYP3A阻害薬アプレピタントとの併用時にはベネトクラクスの50%減量」を推奨している。

筆者らが実臨床でベネトクラクスを投与する際には、アザシチジンまたはLDACとの併用時には制吐薬の使用を考慮するが、ベネトクラクス単剤

投与期間では基本的に制吐薬の投与は不要である。必要に応じてメトクロプラミド等の内服薬で対応する。

3. ベネトクラクス導入期の治療管理(入院)

JonasとPollyea(2019)²²⁾は、ベネトクラクス治療における最重要課題は血球減少とその管理としている。NCCNガイドライン(2022年Version 2)⁷⁾では、「治療効果判定(骨髄検査)は21~28日目の間に行い、形態学的寛解は認めない(骨髄芽球5%以上)が、有効性を確認できた場合には治療を中断せずに形態学的寛解を目指して2サイクル目を開始すること」、「骨髄検査は2サイク

ル目の21~28日目にも実施すること、血球減少の有無にかかわらず1サイクル目の投与は継続、必要に応じて輸血を行うこと」を推奨している。「血球減少が認められ、1サイクルで寛解が得られた場合はベネトクラクスを休業して顆粒球コロニー刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF)を投与し、最長14日間の血球数モニタリングを検討すること、また血球回復が認められれば次のサイクルを再開すること」としている。一方、DiNardoとWei(2020)¹⁵⁾は、「骨髄検査は1サイクル目の21~28日目に実施し、芽球増加が継続して認められる場合はベネトクラクスを休業せずに次のサイクルを開始すること」としている。彼らは血球減少への対処として、「骨髄芽球5%未満の場合には造血機能の部分的回復(好中球 $0.5 \times 10^9/L$ 以上かつ血小板 $50 \times 10^9/L$ 以上)が認められるまでベネトクラクスを休業すること、重度の好中球減少($0.5 \times 10^9/L$ 未満)ではG-CSFを投与してもよい」、また「投与再開後は血球モニタリングを週1回以上実施し、Grade 4の好中球減少の持続(7日間超)または重度の合併症を認めた場合は、好中球値が回復するまでベネトクラクスを休業し、G-CSFを投与すること」を推奨している。JonasとPollyea(2019)²²⁾は「血球回復を伴わない形態学的寛解の場合はサイクル間に最長14日間の休業期間を設けること」とし、「休業期間中のG-CSF投与により好中球減少は改善することが多く、14日間の休業期間中は好中球が $1 \times 10^3/mm^3$ となるよう、2~3日ごとのG-CSF投与」を推奨している。ELNガイドライン2022年版では、「1サイクル目の14~21日目の早期に骨髄を評価し、骨髄芽球が5%未満であれば、最大で14日間までベネトクラクス休業期間を設けて血球回復を待つこと」、「ベネトクラクス休業後7日間以内に好中球が回復しない場合、G-CSF投与で好中球回復促進を期待する」ことを推奨している⁸⁾。

基本的には本邦でも海外の推奨事項に従って導入期の血球減少に対処する。ベネトクラクス治療の最初の1サイクルは血球減少の有無にかかわらず実施し、必要に応じて輸血で対処する。1サイクル目では14~28日目に骨髄検査を実施する。骨髄検査の施行日は、AMLが初発、既治療

や再発/難治性等の個々の患者疾患特性によって血球回復期間が異なる点にも注意して検討する。骨髓芽球5%未満の場合は血球回復を促すために、ベネトクラクス休業(最長14日目までを目途に)を推奨する。必要であればG-CSF投与により $1 \times 10^3/\mu\text{L}$ 超まで好中球回復を図り、次のサイクルに移行する。骨髓芽球5%以上の場合はベネトクラクスを休業せずに次のサイクルを開始する。

4. ベネトクラクス治療維持期の管理(外来)

(1) ベネトクラクスとアザシチジン/LDACの用量調整

VIALE-A試験のプロトコールでは、「1サイクル目は好中球減少が持続してもベネトクラクスの減量は行わないこととし、1サイクルで寛解を達成した場合は状況に応じてベネトクラクス投与期間の短縮や、サイクル間の休業、またはアザシチジンを減量する」としていた⁴⁾。VIALE-C試験では、状況によりベネトクラクスの投与期間短縮・休業を行うこととしたが、LDACの減量は推奨されなかった⁵⁾。本邦の添付文書⁶⁾では、「寛解達成後にGrade 4の好中球減少が認められた場合(初回発現時)、Grade 3以下に回復するまでベネトクラクスを休業し、回復後には休業前と同じ用量で再開する」と記載されている。

寛解達成後の血球減少への対処について、NCCNガイドライン(2022年版Version 2)⁷⁾では、「血球回復が遅延した場合は骨髓検査を繰り返し行い、再発していないことを確認すること、血球減少を伴う形態学的寛解が続く場合はベネトクラクスまたはHMA/LDACの一方または両方

の減量や投与期間短縮を検討すること」を推奨している。DiNardoとWei(2020)¹⁵⁾は、「寛解達成後も重度の好中球減少が持続することはよくある」とし、「後期投与サイクルでも好中球減少発現の可能性はあるが、G-CSF投与により改善しうる」と述べ、またベネトクラクスの用量調整に関しては「骨髓抑制の管理を目的としたベネトクラクス減量は行わないこととし、好中球減少または血小板減少の発現時にはベネトクラクスを休業し、その後、血液学的回復に時間(14日間超)を要する患者には、投与再開後のベネトクラクス投与期間の段階的な短縮の検討(1サイクル

28日間→21日間→14日間)」を推奨している。「造血機能の回復が認められない場合、HMAの減量(骨髓細胞密度が15~30%の患者では50%に減量、骨髓細胞密度<15%の患者では33%に減量)を検討し、好中球減少により複数回のベネトクラクス投与延期が必要な患者には、HMAまたはLDAC投与後(それぞれ8日目、11日目以降)にG-CSFの予防投与を検討してもよい」としている。MDアンダーソンがんセンターのMaitiとKonopleva(2022)²⁷⁾は、骨髓芽球が5%未満でGrade 4の好中球減少症が7日間以上持続、またはベネトクラクス休業後の血球回復に14日間以上要する場合は、ベネトクラクス投与期間を28日間から、21日間→14日間→7日間へと段階的に短縮している。

本邦でも海外での推奨に従って、G-CSF投与を考慮しつつベネトクラクス投与期間を段階的に短縮することを推奨する。ベネトクラクスの治療強度を保つ必要がある場合、可能であればG-CSFを投与しながら28日間サイクルを維持する。ただし治療強度を保てない患者に対しては休業しながら投与を継続する工夫が必要であろう。なお、VIALE-A試験のVen+Aza群では、完全または部分的血液学的回復を伴う完全寛解達成群の87%(161/185名)で寛解後にGrade 4の血球減少を発現し、その37%(59/161名)で次サイクル(早くも2サイクル目)、33%(53/161名)では血球減少から2サイクル目以降(早くも3サイクル目)に、それぞれベネトクラクスの投与期間を28日間から21日間に短縮している³¹⁾。28日間の投与日数を維持した患者との比較は行われていな

いが、血球減少の次サイクルまたは2サイクル目以降に投与期間短縮レジメンを施行された患者の間で全生存期間は同様の傾向を示した³¹⁾。

ベネトクラクスの用量調整に関連して、HMAまたはLDAC併用の臨床試験結果をもとにベネトクラクスの投与量(HMA併用時400~1,200 mg, LDAC併用時600/800 mg)と有効性および安全性を検討する曝露-反応解析が行われている³²⁾。いずれの併用療法でもベネトクラクス曝露量の有効性への影響はみられず、HMA併用時にベネトクラクス曝露量の増加に伴いGrade 3以上の好中球減少症の発現頻度が高まる傾向が認め

表3 本邦でのベネトクラクス治療における推奨事項のまとめ

項目	推奨事項	
ベネトクラクス 投与前・投与 期の注意	TLS予防	<ul style="list-style-type: none"> ・投与開始前から補液，高尿酸血症治療剤の併用等による TLS 予防と電解質異常の補正・モニタリングを全例で原則入院にて行う。 ・白血球高値 ($>25 \times 10^3/\mu\text{L}$) の場合，必要に応じてヒドロキシウレアを 2 g/日まで投与する (保険適用外)。
	肝・腎機能障害への対応	<ul style="list-style-type: none"> ・ベネトクラクスは主に CYP3A4/5 により代謝され，尿中排泄は 0.1% 未満である⁶⁾。腎機能障害時に減量が必要との報告はなされていない。 ・腎機能障害時は TLS リスクが高まるため注意する。 ・重度の肝障害 (Child-Pugh 分類 C) では減量を考慮する (米国の添付文書¹⁸⁾ ではベネトクラクスの 50% 減量を提唱)。
	CYP3A 阻害薬との併用： 抗真菌薬	<ul style="list-style-type: none"> ・ベネトクラクス投与時の真菌感染症の発現状況に関する情報は限られており，患者に応じて抗真菌薬の投与を考慮する。 ・アゾール系抗真菌薬の併用によりベネトクラクスの血中曝露量が増大し，TLS リスクが高まる可能性があるため，注意が必要である。ベネトクラクス用量漸増中は併用せず，用量維持期に併用する。ベネトクラクス用量漸増期は，薬物相互作用を示さないエキノキャンディン系抗真菌薬等の使用を考慮する。エキノキャンディン系以外の抗真菌薬を併用する場合は添付文書⁶⁾ に従い，ベネトクラクスを減量する。
	制吐薬	<ul style="list-style-type: none"> ・制吐薬適正使用ガイドライン²⁰⁾ では，アザシチジンは中等度催吐性リスクに位置づけられている。中等度催吐性リスクの注射抗がん薬に対する制吐療法として，5-HT₃ 受容体拮抗薬等が推奨される。アプレピタント (中等度 CYP3A 阻害薬) の併用時にはベネトクラクス血中濃度上昇に注意が必要である。
ベネトクラクス 導入期の治療 管理(入院)	骨髄穿刺，ベネトクラクス 休業，G-CSF 投与	<ul style="list-style-type: none"> ・寛解導入期はベネトクラクス投与を血球減少の有無によらず継続し，必要に応じて輸血を行う。 ・好中球減少が持続する場合，1 サイクル目では 14～28 日目に骨髄検査を施行する。 ・骨髄芽球 < 5% の場合，休業 (最長 14 日目を目標) または必要に応じて G-CSF 投与により好中球回復 ($>1 \times 10^3/\mu\text{L}$) を図り，次サイクルに移行する。 ・骨髄芽球 $\geq 5\%$ の場合はベネトクラクスを休業せずに次サイクルを開始する。
ベネトクラクス 治療維持期の 治療管理(外来)	ベネトクラクス投与期間 の短縮と G-CSF 投与	<ul style="list-style-type: none"> ・好中球減少または血小板減少によるベネトクラクスの休業後，造血機能回復に時間 (>14 日間) を要する患者に対しては，投与再開後のベネトクラクス投与期間の段階的短縮 (1 サイクル 28 日間 \rightarrow 21 日間 \rightarrow 14 日間) を検討する。 ・治療関連の好中球減少が後期の投与サイクルに発現する可能性があるが，G-CSF 投与により改善しうる。 ・治療強度を保つ必要がある場合，可能であれば G-CSF を使用しながら 28 日間サイクルを維持する。
	ベネトクラクス減量	<ul style="list-style-type: none"> ・血球減少に対するベネトクラクス減量は治験で行われておらず，400 mg 未満の投与時のエビデンスはない。
	アザシチジンの減量と 投与期間短縮	<ul style="list-style-type: none"> ・血球減少が持続する場合，アザシチジン用量を骨髄細胞密度 15～30% の患者では 50% に，骨髄細胞密度 < 15% の患者では 33% に減量する。骨髄細胞密度に代わる明確な減量基準はないものの，アザシチジン減量も考慮できる。 ・実臨床ではアザシチジン投与日数の短縮も考慮される。
	治療効果判定のタイミング	<ul style="list-style-type: none"> ・1 サイクル目完了後に骨髄芽球 < 5% であり，血球数の変動がなければ，3～6 か月間隔で骨髄検査を実施する。

CYP3A：シトクロム P450 アイソフォーム 3A；G-CSF：顆粒球コロニー刺激因子；TLS：腫瘍崩壊症候群

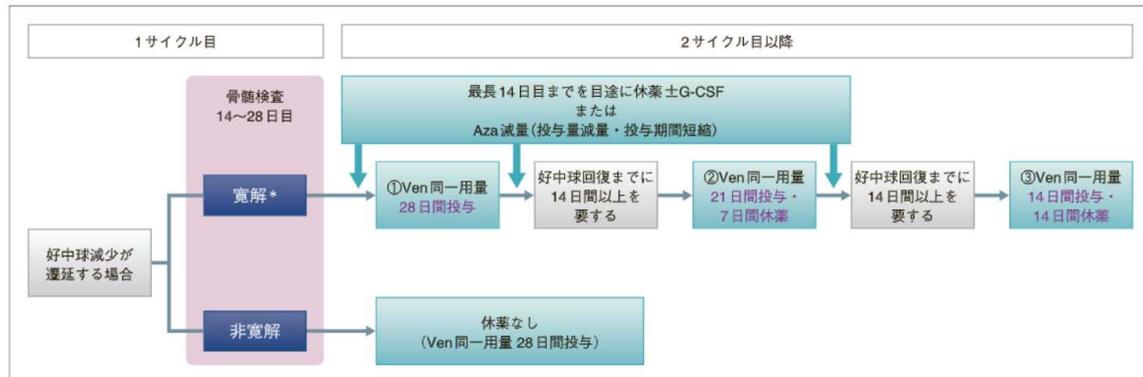


図2 好中球減少が持続する場合に推奨するベネトクラクス治療管理(アザシチジン併用)のフローチャート

*改訂IWG基準に基づくCR(完全寛解), CRi(血球数回復が不完全な完全寛解), PR(部分寛解), MLFS(骨髄検査に基づく形態学的に白血病細胞がない状態)達成。Aza: アザシチジン; G-CSF: 顆粒球コロニー刺激因子; Ven: ベネトクラクス。VIALE-A試験では、好中球回復遅延時には最初にVen投与期間の短縮が行われた。

られたが、p値は0.01超であった。共変量別の薬物動態比較では、性別、軽度～中程度の肝障害または腎障害、年齢、体重の背景因子はベネトクラクス曝露量に影響しなかった³²⁾。アジア人は他人種と比べてAUCが高い傾向を示したが、曝露量の範囲は両集団で同程度であった³²⁾。人種、性別、年齢、体重に基づく用量調整は不要と考えられる。ただし、これまでの臨床試験では血球減少に対応したベネトクラクスの減量は行われておらず、400 mg未満の投与時のエビデンスはない。VIALE-AおよびVIALE-C試験で発現した消化器毒性の発現頻度は、日本人以外と比較して日本人集団で高く(表1, 2)^{10)~12)}、制吐薬等の支持療法で改善がみられない場合はベネトクラクスの減量も考慮されたい。

アザシチジンの減量はNCCNガイドライン⁷⁾に従い、骨髄細胞密度に応じて検討する。本邦の実臨床では骨髄細胞密度を計測しないことも多いが、アザシチジンの添付文書⁹⁾を参照し、血球減少の程度に応じてアザシチジンの減量を検討する。実臨床では投与期間の短縮も考慮されている。LDACは低用量で投与するためさらなる減量は難しく、投与期間の短縮で対応する。

(2) 治療効果判定

臨床試験のプロトコールでは、「2サイクル目以降は3サイクルごとに治療効果判定を実施すること」としていた⁴⁾⁵⁾。NCCNガイドライン(2022年版Version 2)⁷⁾では、「1サイクル目施行後に

寛解が確認された場合は、予期せぬ血球数の変動や芽球の出現がなければ3～6か月間隔での骨髄検査実施」を推奨している。また本邦の造血器腫瘍診療ガイドライン(2018年補訂版)¹⁾では、「AMLにおける微小残存病変のモニタリングに、経時的な疾患特異的キメラ遺伝子やWT1遺伝子のmRNA発現定量」が推奨されている。

治療効果判定のタイミングは本邦の実臨床でもさまざまであるが、NCCNガイドラインに従い、1サイクル目完了後に骨髄芽球が5%未満で血球数変化や芽球の出現がなければ3～6か月間隔での骨髄検査を推奨したい。測定可能残存病変(measurable residual disease; MRD)の測定法は本邦では標準化されていない。今後、さらなる検査方法の開発がまたれる。

おわりに

本邦でのベネトクラクスの適正な使用方法、注意すべき有害事象とその対処を含めた治療管理について、ガイドラインや海外からの提言と筆者らの実臨床の経験を踏まえて考察した。全体の推奨事項は表3に、アザシチジン併用時の好中球減少への対処として推奨する治療管理は図2にまとめている。

本邦ではベネトクラクスのAMLへの適応拡大から時間がたっていないため、ベネトクラクスのAML治療に関する臨床報告は少ない。ベネトクラクス導入期の骨髄検査のタイミング、血球減少

に対するベネトクラクスの投与期間短縮や減量等, 対応が異なる部分も多く, 今後, 実臨床の報告を踏まえたさらなる議論が必要である.

利益相反開示 :

宮本敏浩は武田薬品工業株式会社, 大塚製薬株式会社, MSD 株式会社, 協和キリン株式会社, ヤンセンファーマ株式会社, アステラス製薬株式会社, アムジェン株式会社, アツヴィ 合同会社から講演料などを得ている. 山本一仁はアツヴィ 合同会社, エーザイ株式会社, 中外製薬株式会社, HUYA/IQVIA, Meiji Seika ファルマ株式会社, 株式会社マイクロン/第一三共株式会社から講演料を, ヤクルト薬品工業株式会社, IQVIA/ジェンマブ株式会社から研究費を得ている. 吉田近思は Bristol-Myers Squibb 株式会社から

研究費を得ている. 山内高弘はアツヴィ 合同会社, 日本新薬株式会社から講演料および研究費を, 小野薬品工業株式会社, JCR ファーマ株式会社, 大日本住友製薬株式会社, ファイザー株式会社, Bristol-Myers Squibb 株式会社, アステラス製薬株式会社, 中外製薬株式会社から研究費を得ている.

本総説の執筆および投稿にあたり, アツヴィ 合同会社から検討会開催に関する資金援助と資料提供などを受けた. 本稿の推奨事項の決定にアツヴィ 合同会社およびその社員は関与していない.

文 献

- 1) 日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年補訂版. <http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html>.
- 2) Pollyea DA, Amaya M, Strati P, Konopleva MY. Venetoclax for AML : changing the treatment paradigm. *Blood Adv* 2019 ; 3 : 4326.
- 3) Gangat N, Tefferi A. Venetoclax-based chemotherapy in acute and chronic myeloid neoplasms : literature survey and practice points. *Blood Cancer J* 2020 ; 10 : 122.
- 4) DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 617.
- 5) Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy : a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood* 2020 ; 135 : 2137.
- 6) アツヴィ 合同会社. ベネクレクスタ®錠 添付文書 2021 年 3 月改訂 (第 5 版). 2021.
- 7) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Acute Myeloid Leukemia Version 2. 2022.
- 8) Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults : 2022 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2022 ; 140 : 1345.
- 9) 日本新薬株式会社. ビダーザ®注射用 添付文書 2021 年 3 月改訂 (第 2 版). 2021.
- 10) Yamamoto K, Shinagawa A, DiNardo CD, et al. Venetoclax plus azacitidine in Japanese patients with untreated acute myeloid leukemia ineligible for intensive chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2022 ; 52 : 29.
- 11) Yamauchi T, Yoshida C, Usuki K, et al. Venetoclax plus low-dose cytarabine in Japanese patients with untreated acute myeloid leukaemia ineligible for intensive chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2021 ; 51 : 1372.
- 12) アツヴィ 合同会社. ベネクレクスタ錠 申請資料概要. 2021. <https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210318002/index.html>.
- 13) 日本臨床腫瘍学会. 腫瘍崩壊症候群 (TLS) 診療ガイドライン 第 2 版. 東京 : 金原出版 ; 2021.
- 14) Apel A, Moshe Y, Ofran Y, et al. Venetoclax combinations induce high response rates in newly diagnosed acute myeloid leukemia patients ineligible for intensive chemotherapy in routine practice. *Am J Hematol* 2021 ; 96 : 790.
- 15) DiNardo CD, Wei AH. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. *Blood* 2020 ; 135 : 85.
- 16) Kim M, Bang HJ, Song GY, et al. Venetoclax with azacitidine induced tumor lysis syndrome in an elderly patient with acute myeloid leukemia : a case report. *Electrolyte Blood Press* 2021 ; 19 : 46.
- 17) Izutsu K, Yamamoto K, Kato K, et al. Phase 1/2 study of venetoclax, a BCL-2 inhibitor, in Japanese patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lym-

- phoma. *Int J Hematol* 2021 ; 113 : 370.
- 18) AbbVie Inc. VENCLEXTA® (venetoclax tablets), for oral use [prescribing information] Revised : 12/2021. 2021.
- 19) Freise KJ, Shebley M, Salem AH. Quantitative prediction of the effect of CYP3A inhibitors and inducers on venetoclax pharmacokinetics using a physiologically based pharmacokinetic model. *J Clin Pharmacol* 2017 ; 57 : 796.
- 20) Agarwal SK, DiNardo CD, Potluri J, et al. Management of venetoclax-posaconazole interaction in acute myeloid leukemia patients : evaluation of dose adjustments. *Clin Ther* 2017 ; 39 : 359.
- 21) Stemler J, de Jonge N, Skoetz N, et al. Antifungal prophylaxis in adult patients with acute myeloid leukaemia treated with novel targeted therapies : a systematic review and expert consensus recommendation from the European Hematology Association. *Lancet Haematol* 2022 ; 9 : e361.
- 22) Jonas BA, Pollyea DA. How we use venetoclax with hypomethylating agents for the treatment of newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2019 ; 33 : 2795.
- 23) DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2019 ; 133 : 7.
- 24) Aldoss I, Dadwal S, Zhang J, et al. Invasive fungal infections in acute myeloid leukemia treated with venetoclax and hypomethylating agents. *Blood Adv* 2019 ; 3 : 4043.
- 25) On S, Rath CG, Lan M, et al. Characterisation of infections in patients with acute myeloid leukaemia receiving venetoclax and a hypomethylating agent. *Br J Haematol* 2022 ; 197 : 63.
- 26) Rausch CR, DiPippo AJ, Jiang Y, et al. Comparison of mold active triazoles as primary antifungal prophylaxis in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia in the era of molecularly targeted therapies. *Clin Infect Dis* 2022 ; 75 : 1503.
- 27) Maiti A, Konopleva MY. How we incorporate venetoclax in treatment regimens for acute myeloid leukemia. *Cancer J* 2022 ; 28 : 2.
- 28) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Antiemesis Version 2. 2022.
- 29) 日本癌治療学会. 制吐薬適正使用ガイドライン【第2版】一部改訂版ver.2.2. 2018. <http://www.jscocpg.jp/item/29/index.html>.
- 30) Richard-Carpentier G, DiNardo CD. Venetoclax for the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia in patients who are ineligible for intensive chemotherapy. *Ther Adv Hematol* 2019 ; 10 : 2040620719882822.
- 31) Pratz KW, DiNardo CD, Selleslag D, et al. Cytopenia management in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia treated with venetoclax plus azacitidine in the VIALE-A study [abstract]. *Blood* 2020 ; 136 Suppl 1 : 51. Abstract No. 1944.
- 32) Brackman D, Eckert D, Menon R, et al. Venetoclax exposure-efficacy and exposure-safety relationships in patients with treatment-naïve acute myeloid leukemia who are ineligible for intensive chemotherapy. *Hematol Oncol* 2022 ; 40 : 269.

* * *

茨城県における新型コロナウイルス感染症医療体制の構築

安田 貢 石上 耕司 塚田 紀明

Japanese Journal of Disaster Medicine

Vol. 27 Suppl; 2022

COVID-19 パンデミックにおける対策本部活動

茨城県における新型コロナウイルス感染症医療体制の構築

安田 貢* 石上 耕司 塚田 紀明

I. はじめに

茨城県は人口285万人(2021年12月県庁HPより)と47都道府県中11番目であるが、人口集中度38.2%(全国35位、全国平均68.3%)と大都市が存在しない。また、医師数は人口10万人あたり全国ワースト2位と医療に関して脆弱な地域といわざるを得ない。そのような環境で、全世界を巻き込んだ未曾有の感染症災害である新型コロナウイルス感染症(以下、COVID-19)医療体制に関して、2020年初期から筆者はじめ本県災害医療関係者は大変な危機感をもっていった。2020年4月以降、県医療統括監(特別職、非常勤)として構築した感染症災害医療の初期体制に関して述べる。

II. 新型コロナウイルス医療体制の構築

自然災害同様にポイントはCSCAの確立であった。

1 情報の集約化と共有

自作したi-HOPE(茨城県新型コロナウイルス感染症医療連携システム)

当初、県内9保健医療圏ごとに関連情報は散在しており、通常の保健所経由情報ルートは複雑かつ遅延がみられ臨床使用に耐えられるものではなかった。活動を開始した4月初旬に県内DMAT関係者に協力を求め、自然災害同様にホワイトボードで感染者情報を集約化した。月単位の短期間であれば手作業によるこの手法は維持できるが、今回の対感染症として想定される長期運用には大きな問題を有していた。基

本的災害医療方法で第一波を乗り越えた2020年7月、COVID-19対応中核各病院を医療統括監、県庁職員が訪問した際に、多くの関係機関が情報共有体制を強く望んでいた。従来から運用している県医療情報システムは技術的、予算的問題からCOVID-19機能付加や拡張は断念せざるを得ず、県庁担当者とともに新システムを自作することになった。感染症災害用Local-EMISをイメージしたi-HOPE(図1)は、2020年8月下旬から試験運用、9月から本格運用を開始した。暗号化された入院患者の基本情報以外に、運用後の医療現場の意見からCOVID-19患者が合併症発生時の緊急疾患、血液透析患者情報、後方支援転院マッチング機能など追加し6度のバージョンアップを経て運用を続けている。2021年時点、40関係機関の閲覧率91.7%、当日データ入力率は88%であった。また、i-HOPEを通じて現在の医療状況通知青(注意・医療圏管内)/黄(警戒・一部医療圏越)/赤(緊急事態・全例全県対応)のシグナル発信(図2)も行っている。オンライン定例本部会議や重症、軽症担当医療機関会議などの開催は本県以外でも行われていることだが、少ない戦力を効率的に活用するための情報処理は医療過疎地域にとって重要である。本県においてi-HOPEは、災害時のEMIS同様に医療調整や連携の根幹をなしており、これを初期に作製・運用できたことが、現在のCOVID-19医療体制維持の基礎を成している事は明らかであった。

2 COVID-19陽性者メディカルチェック(初期外来受診)体制

電話聞き取りだけの陽性者の不確実情報による混乱を回避するため、2020年4月以降、COVID-19陽性者の基本医療情報(症状、身体所見、血液検査、画像診断など)を正確に把握する目的で、通常疾患同様に医療

COVID-19 Medical Systems in Ibaraki Prefecture

国立病院機構水戸医療センター救命救急センター
* E-mail: susumu.yasuda@gmail.com

★ 自主開発時のイメージは、
感染症多数傷病者用Local-EMIS
ibacov19.azurewebsites.net

i-HOPE System
Ibaraki-Healthcare Cooperating System
茨城県コロナ感染症
医療連携システム

新型コロナ協力病院ネット
ワーク i-HOPE G (Ver1: 空床状況など)
協力病院と調整本部で、コロナ陽性患者の受け入れ状況等を共有

緊急疾患ネットワーク i-HOPE S
緊急疾患を扱う病院間で、疑似症例への対応可否等を共有

08/17 (月曜日) 16:16 時点
入院患者数 55人
重症者 1人
中等症 14人
軽症 40人
近日常態見込み 3人
追加要員 3人
自宅療養 8人

<医療機関別入院患者数>
08/17 15:16 時点 (33点更新)

病名	入院	中等症	重症	軽症	合計
Select012	0	0	0	1	1
Select024	0	0	0	0	0
Select037	4	0	0	0	4
Select047	3	0	1	2	6
Select060	0	0	0	0	0
Select065	2	0	0	2	4
cd07	0	0	0	0	0
cd08	11	0	5	6	22
cd09	2	0	0	2	4
cd10	2	0	0	2	4

2020年8月下旬から運用開始
(4月末から構想、既存システムの活用など検討)
HER-SYS, GMISなどの補完ツール
現場からの情報を行政(保健所)、関係医療機関、
県医師会、県看護協会ですばやく情報共有
: 空床状況、重症者数、人工呼吸器やECMO使用状況、
血液透析数、退院見込み、疑い患者など

i-HOPE-G: 基本情報
空床・重症度分布など

i-HOPE-Sを追加(2020より)
緊急疾患専門領域

i-HOPE-HDを追加(2021年2月より)
透析患者用

i-HOPE-Rを追加(2021年3月より)
後方支援転院マッチングシステム

図1 茨城県新型コロナウイルス感染症医療連携システム (i-HOPE)

	赤 (緊急事態)	黄 (警戒)	青 (注意)
入院調整	基本的にすべて入院先は本部で調整 (緊急的医療処置を要する場合を除く) 入院後の事後報告対応は原則不可 (入院申込⇒ホテル療養となる場合がある)	入院先は本部で調整するが、MCから直入も可能 (緊急的医療処置を要する場合を除く) 入院後の事後報告でも可能 (入院申込⇒原則入院)	原則的に中等症、軽症は各保健所管内対応 (緊急的医療処置を要する場合を除く) 入院後の事後報告が良い (本部: 県全体のベッド状況モニタリング)
ベッドコントロール	重症 全県 中等・軽症 全県	ベッドコントロール 重症 全県 中等・軽症 全県(一部管内)	ベッドコントロール 重症 全県 中等・軽症 原則管内
メディカルチェック (1st Operation)	基本的にチェックリスト使用 調整本部の2nd Operationあり ・本部医療職からのMC医師への聞き取り ・本部医療職から陽性者への直接電話聞き取り ・本部が必要と判断した追加Operation	チェックリストも使用可能 事例により調整本部の2nd Operationあり ・本部医療職からのMC医師への聞き取り ・本部医療職から陽性者への直接電話聞き取り ・本部が必要と判断した追加Operation	チェックリストも使用可能 原則的に調整本部の2nd Operationなし ・本部が必要と判断した追加Operation (クラスター発生時など)
ホテル療養	症状アリ収容の可能性⇒本部で要観察マーキング (療養施設では3rd Operation)	原則的に低リスク陽性者のみ	低リスク陽性者のみ
調整本部会議	原則、週2回	週1~2回	週1回

図2 茨城県庁 COVID-19 調整本部・活動状況シグナル

機関外来を受診する体制(メディカルチェック)とした(図3)。これによって、入院加療、ホテル療養のより正確なトリアージが可能となった。その後、オミクロン株以降の陽性者爆発的増加によるハイリスク者・高齢者限定制、県都市医師会の協力による対象医療機関増などを経て、2年後の現在も定着したシステムとなっている。陽性者スコアリング化によるオーバートリアージやCOVID-19 対応可能な医療機関に限定された開始初期の負担増など問題点は承知しているが、陽性者のホテルや自宅での急変を未然に防ぐ危機管理体制として大変重要なフローであったと認識している。

3 病院前救護体制における COVID-19 輪番病院制

災害初期には救急搬送不応需が増加することは容易に想像できる。特に感染症においては応需体制の確立に時間を要することから事態は深刻である。本県では、県メディカルコントロール協議会と連携し、2020年4月に対策案を検討し実施した。2月の総務省消防庁通知のため当初、県共用指令センター幹部が難色を示したが、調整の結果大型連休前に運用を開始することができた。県内2ブロックに分け感染症指定医療機関(12施設)による初療受入輪番制をCOVID-19

2020年4月6日以降、陽性者Scheme・茨城県の特徴

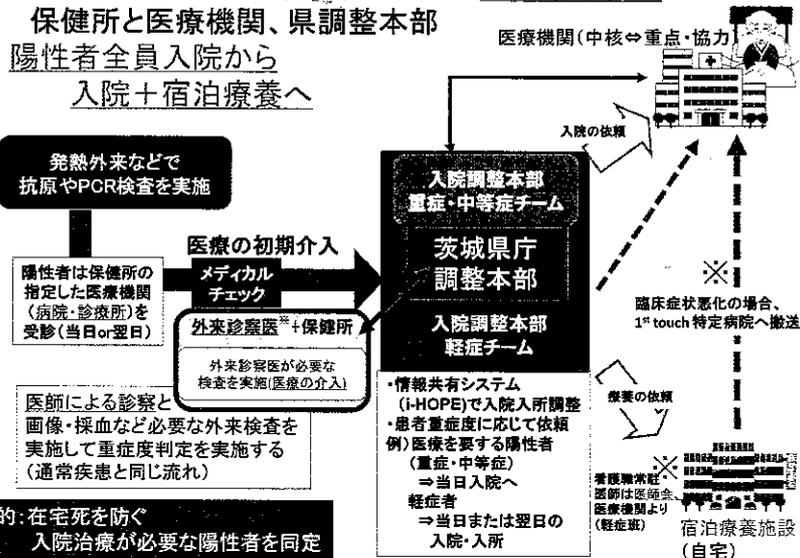


図3 COVID-19 陽性者のメディカルチェック体制

疑い搬送困難事案に対して行った。運用開始から2022年6月末の26ヶ月間で155例が輪番制を使用し、COVID-19 疑い傷病者の救急車現場長時間滞在防止に一定の効果がみられた。

III. まとめ

想定される様々な災害に現在の医療関係、医療情報が対応していくためにはリダンダンシーが必要であ

る。現有する病院前、医療システムは拡張性に問題を有し、COVID-19 に関して大半が無力であった。災害は時間とともに複雑化し、多様化していくものではあるが、平時からの危機管理として広い視野を持って判断されることを望むものである。

利益相反

本報告において開示すべき利益相反はない。

国立医療学会誌

IRYO

医療

JAPANESE JOURNAL OF NATIONAL MEDICAL SERVICES

Vol.77

No. 1

FEBRUARY 2023

総合医学会報告

2021年シンポジウム：「COVID-19に対する災害対応」

茨城県における新型コロナウイルス感染症医療体制と 連携機能強化 —行政と医療の連携、県調整本部活動 と統括医療連携システム—

第75回国立病院総合医学会(2021年10月23日～11月20日WEB開催)

国立病院機構水戸医療センター 救命救急センター

安田 貢

石上 耕司

塚田 紀明

国立医療学会

JAPANESE SOCIETY OF NATIONAL MEDICAL SERVICES

国立医療学会

国立医療学会は、国立高度専門医療センター、国立ハンセン病療養所、
独立行政法人国立病院機構などの会員を
中心とした学術団体です。

いわゆる国が実施する高度専門医療、政策医療に深く関わり、
医療の進歩発展、診療、研修教育を促進し、
国民医療の向上と、会員の親睦を目指します。

国立医療学会は開かれています。上記の国立医療機関に勤務されてい
る方はどの職種からでも正会員に登録していただけます。また、上記以外の
一般の方であっても、本学会の活動趣旨に賛同していただける方は、一定の
手続きをしていただきますと、賛助会員になれます。

正会員と賛助会員には、機関誌「医療」が定期配信されます。
正会員と賛助会員は機関誌「医療」に投稿できます。
入会手続きは、裏面を参照願います。

雑誌「医療」は、

- * 国立医療学会の機関誌です。
- * 多職種の会員構成である為に、国が行うあらゆる医療分野がカバーされる総合医学誌です。
- * 国が進める高度専門医療、政策医療、あらゆる医療分野からのホットな情報が満載されています。
- * 厚労省が進める医学研究情報、科学研究費関連の研究トピックスをいち早く知ることが出来ます。

最近のバックナンバーは、以下の通りです。

雑誌のみの定期購読も受け付けています。各1部850円（75巻1号以降は1,900円）
となっていますので、興味ある方は是非ご購入の上、医療現場でお役立て下さい。

2019年シンポジウム：リハビリテーション先進医療の展開 ほか	第75巻第4号
2019年シンポジウム：腎疾患のエンドオブライフケア ほか	第75巻第5号
2019年シンポジウム：我々が担う！難病への医療・福祉支援 ほか	第75巻第6号
2019年シンポジウム：適正に臨床研究を実施するためにできること	第76巻第1号
2020年シンポジウム：がんゲノム医療時代の病理	第76巻第2号
2020年シンポジウム：緊急企画「COVID-19を越えその後（さき）へ」特別シンポジウム2	第76巻第3号
2020年シンポジウム：NHOグループによる大規模レジストリ研究	第76巻第4号
2020年シンポジウム：未来へつなぐ栄養戦略 ー生活習慣病予防と低出生体重児増加の観点からー	第76巻第5号
2021年シンポジウム：特定行為修了者の看護師としての役割と活動の支援について	第76巻第6号

お問い合わせ先：国立医療学会事務局
TEL:03-5712-5058/FAX:03-5712-5088

茨城県における新型コロナウイルス感染症医療体制と 連携機能強化 - 行政と医療の連携，県調整本部活動 と統括医療連携システム -

第75回国立病院総合医学会

安田 貢[†] 石上 耕司 塚田 紀明

(2021年10月23日～

11月20日WEB開催)

IRYO Vol. 77 No. 1 (27-31) 2023

要旨 2020年3月，茨城県で海外帰国者から新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が初めて確認され，その後災害レベルの感染症対応が求められてきた．平時の救急医療体制すら充足しているといえない地域医療においてその影響は甚大であり，通常を超えた医療体制を行政とともに模索する必要性に迫られた．2020年4月県調整本部設置後，県医療統括監（非常勤特別職）として構築した茨城県のCOVID-19対策活動に特化し新型コロナウイルス感染症等情報把握・管理システムHER-SYS（Health Center Real-time Information-sharing System on COVID-19）や医療機関等情報支援システムG-MIS（Gathering Medical Information System）などを補完するツールとして，茨城県コロナ感染症医療連携システム（ibaraki-Healthcare Cooperating System，通称i-HOPE）を自主開発し2020年8月下旬から運用した．その後，1年以上のシステム運用期間で変異株による感染流行，COVID-19治療ベッドの逼迫など変化する現場ニーズに対応させる必要性が生じた．患者基本情報以外にも合併する心筋梗塞や緊急疾患の対応可能状況，血液透析対応可能空床状況，そして急性期治療後の後方支援病院情報が追加され情報連携体制は強化された．この統括医療連携システムは本部活動の効率化と現場の報告負担軽減，急性期医療機関間以外に後方支援病院を含めた各種連携の推進に大変有効であった．医療情報共有システムの独自開発と自主メンテナンスは付加機能を比較的短期間で実行できるなどメリットは大きい，個人負担など改善考慮すべき点もみられた．そして，将来の危機的状況に対する各種災害体制は，通常運用している救急医療情報システムに拡張性を持たせるなどの対策が必要であると考えられる．

キーワード 新型コロナウイルス感染症（COVID-19），統括医療連携システム，Multi-i-HOPE

はじめに

茨城県は北関東に位置し，人口は285万人（2021年12月，茨城県ホームページより）で47都道府県中

11位であるが，人口集中度は38.2%（35位）と，隣県である千葉74.3%（9位）や埼玉80.2%（5位）に比べて低い数値である．これは県内に大都市が存在せず，県北の山林地域を除き，県民の居住が県全域

国立病院機構水戸医療センター 救命救急センター †医師
著者連絡先：安田 貢 国立病院機構水戸医療センター 救命救急センター 〒311-3193 茨城県茨城町桜の郷280
e-mail : susumu.yasuda@gmail.com
(2022年4月6日受付，2022年10月14日受理)
COVID-19 Medical System in Ibaraki Prefecture : Integrate-ibaraki-Healthcare Cooperating System
Susumu Yasuda, Koji Ishigami, and Noriaki Tsukada, NHO Mito Medical Center
(Received Apr. 6, 2022, Accepted Oct. 14, 2022)
Key Words : COVID-19, General cooperation medical system, Multi-i-HOPE

に及んでいることを表しており、医療体制に関して人的・物的資源の地域差や偏在化が生じている一因と考えられる。

救急医療関連施設は、高度救命救急センターが1施設（筑波大学附属病院，2020年4月から）、地域救命救急センターが6施設存在し、対人口比的にはほぼ全国平均レベルである。そして、病院前救護を担う県内消防組織としては中～小規模組織とされる24消防本部（44市町村）があり、大規模消防組織は存在しない。前述した医療状況同様に、職員数や車両などにおいて消防力も地域差があることは否めない。

COVID-19発生前の感染症指定医療機関は、第一種感染症指定医療機関が1施設（2床）、第二種感染症指定医療機関が12施設（44床）であったが、2021年9月時点でCOVID-19対応医療機関が重点＋協力医療機関として45施設（最大788床）が指定されている。

茨城県におけるCOVID-19対応とCSCA*の状況

2020年4月初期から県庁コロナ調整本部立ち上げなど医療統括活動を開始した。同年3月18日県内初のCOVID-19陽性者が確認され、3月末にクラスターが県南部で発生、急速に陽性者増加が認められた。県調整本部立ち上げ時点では、対象保健所管内の指定医療機関で対応するコントロール体制はなく、すでに一般病院への入院処置が行われており新たな院内感染発生が危惧される状況であった。県庁調整本部による保健医療圏を越えた介入、ベッドコントロールや宿泊施設稼働などにより、一時期準備病床を超え100%以上の入院患者となった状況は改善し、医療機能不全に至る危機的状況は回避された。他地域も同様であると考えるが、感染症蔓延による多数傷病者対応は、自然災害などに比べて複雑である。感染症管理上、現場＝調整本部以外に保健所などが関与するため、とくに情報伝達が迅速かつ確実に行われているとはいいがたく、その後の大きな問題を生じる要因となっていた。

*CSCA

C: Command & Control: 指揮命令（系統）と統制

S: Safety: 安全

C: Communication: 情報

A: Assessment: 評価

茨城県新型コロナ調整本部、 i-HOPEと情報共有体制の新規確立と強化

われわれのCOVID-19に関するアプローチは2020年1月末からであったが、他の災害時同様に、初期は多数傷病者や災害対応という意識を持たない関係者が多く、既存の組織で維持しようとする体制から好意的反応が得られなかったことは残念であった。県庁入院等調整本部立ち上げ後は、医療統括監自身がすでに構想済みのCSCA構築を実行するだけであったためさまざまな対策が日単位で進化した。医療機関への本部から患者症度電話問い合わせ、関係者に対する情報提供、情報の秘匿性などの点から長期運用に関して原始的手法による運用には限界があり、手順の改善や向上が求められることは想定していた。

当初、現有する運用中の県救急医療情報システムの改変、流用などが検討されたが、拡張性を持ち合わせておらず、また契約や予算面から実現は叶わなかった。関係者と協議し、独立したプログラムを新たに構築した。厚生労働省が運用しているHERSYSやG-MISなどを運用しつつ、関係機関が情報共有できる地域補完的ツールを目的としたこのシステムは茨城県コロナ感染症医療連携システムibaraki-Healthcare Cooperating System 通称i-HOPEと名付けられ、運用初期状況に関してはすでに報告した¹⁾²⁾。当初、基本情報である空床や重症度分布情報のみであったが、その後の変異株流行や現場ニーズの変化、合併症や入院ベッドの逼迫などの理由からより多数診療科への情報提供の必要性が生じ、計画的機能追加とシステム強化を行い後述のごとく多層的COVID-19医療情報システムに発展させた（図1）。

1. i-HOPE G: COVID-19受入病院ネットワーク、運用開始からの基本機能

初期運用の基本情報で症状や入院人数、空床状況などを病院管理者、COVID-19担当診療科、保健所、県庁担当部局間で共有機能。

2. i-HOPE S: 緊急疾患ネットワーク、2020年10月下旬より追加運用

脳卒中や心筋梗塞、急性腹症などCOVID-19に合併する各種疾患の診療状況表示によりCOVID-19患者受入診療科と疾患診療科の情報共有機能。

3. i-HOPE HD: 血液透析ネットワーク、2021年

茨城県コロナ感染症医療連携システム (i-HOPE System)

これまでの経緯

- ・入院調整にかかる医療現場・調整本部の負担軽減や、情報の迅速性、信頼性を確保するため、HER-SYSやG-MISを補完するシステムの作成を検討(2020年4月末頃から)
- ・2020年8月末から試験運用、9月中旬から本格運用し、コロナ受入病院・調整本部・保健所・県医師会等関係機関の情報共有体制を強化。
- ・さらに、運用開始後も現場の意見を汲みつつ、機能の追加等のバージョンアップを行っている。

更新日	Ver	主な更新内容
2020.8.24	1.0	試験運用開始(病床確保病院から)
2020.9.14	2.0	試験運用のフィードバック ⇒病床確保報告、定時報告忘れ防止機能の追加等
2020.9.16	2.1	本格運用開始。また、各病院で症度判断基準に差があったことから、症度検証機能を追加し、一定程度基準の統一化を図る。
2020.10.29	3.0	病院連携のプラットフォームとなる緊急疾患システムを追加し、循環器内科領域で試験運用開始
2020.12.1	3.1	(軽微な更新)要請中の病床数と、確保済みの病床数を併記
2021.1.9	3.2	本部からの個別連絡機能追加。

* 2021.3.~ i-HOPE R: 治療を終えた陽性者のリハ・療養転院調整情報機能を構築

(参考)直近の更新内容(本部からの個別連絡機能)

調整本部からの連絡

プロスペクトからお願しいた患者さん(★印付けました)ですが、国の遠隔基準を満たした方は順次、元の施設に戻すことを開始しました。つきましては退院調整開始に際し、HOPEに転出可否の情報入力をお願いいたします。(医療統括1/17)

補足	発症日	入院日	退院日
前両側下葉に浸潤像あり、コントロール不良な輸...	01/09	01/10	0
転出可①、仰臥位で、要介護5、胃ろうあり ★	12/25	12/28	1
転出可②、座位可、糖尿病、心不全などの基礎疾患あり ★	2/31	01/01	0

転出等を調整

図1 茨城県コロナ感染症医療連携システム (i-HOPE) のバージョンアップ
統括医療連携システムへの発展経緯

2月より追加運用

血液透析患者でCOVID-19陽性者の加療を要する患者急増にともない、腎臓内科など管理診療科の情報共有機能。

4. i-HOPE R: リハビリ・療養病院ネットワーク、2021年4月より追加運用

COVID-19患者急増にともない急性期治療後の病床確保、急性期病院負担軽減などを目的とし加療後のリハビリ・療養転院調整のため後方支援病院への転院橋渡し機能である。この機能追加については関係者間で大変多くの時間をかけて議論が交わされた。変異株の流行など感染者急増にともない急性期治療病床の不足などから回復後の患者移動は非常に大きな問題であり、医療現場にとっては早期解決が望まれる最優先事項と認識していた。導入障害となるプログラミングやメンテナンスの困難さに関しては、急性期病院の患者エントリーに対して、後方支援病院が手上げをするマッチングのみをシステム上で行い、詳細情報交換などは通常疾患のリハビリ転院と同様に双方病院職員同士が電話連絡などで実施することでシステム負荷のスリム化を図った(図2)。また、急性期病院と亜急性期慢性期病院のと

りまとめなどは、県医師会、郡市医師会長会議、療養施設代表者会議などの積極的な関与により運用が可能となった。院内感染対策の格差などから後方支援病院は7病院から始まったが、運用5カ月後は32病院に増加し対象患者に複数の候補支援病院が転院先候補となる症例もみられるようになった(図3)。

これらCOVID-19入院治療・療養を円滑に実施するため、県内各地域COVID-19重点病院から選出された調整本部運営メンバー医師陣は、オンライン会議を毎月曜日午後に定例開催、感染流行状況が悪化している時期は木曜日も加え、週2回の意見交換を行っていた。現場からの情報共有、病病連携において人的、時間的要因において効率的な対応を行う上で必要不可欠な急性期から慢性期までの情報が共有可能である統括医療連携システムは、逼迫する医療現場において大変有用であったと感じている。一方、医療情報共有システムの独自開発と自主メンテナンスは付加機能を比較的短期間で実行できるなどメリットは多くみられるが、多大な個人負担を必要とするなど改善考慮すべき点もみられた。また、長期運用と多様化する要求にすべて応えることは不可能であり、現場負担軽減という観点から簡潔なシステ

リハビリテーションネットワーク i-HOPE-R(仮)

・コロナ入院治療後の早期の機能回復を円滑に進めていく観点から、入院治療中の病院と、リハビリテーションが可能な病院とのマッチングを支援する機能を、既存の医療連携システムに追加してはどうか。

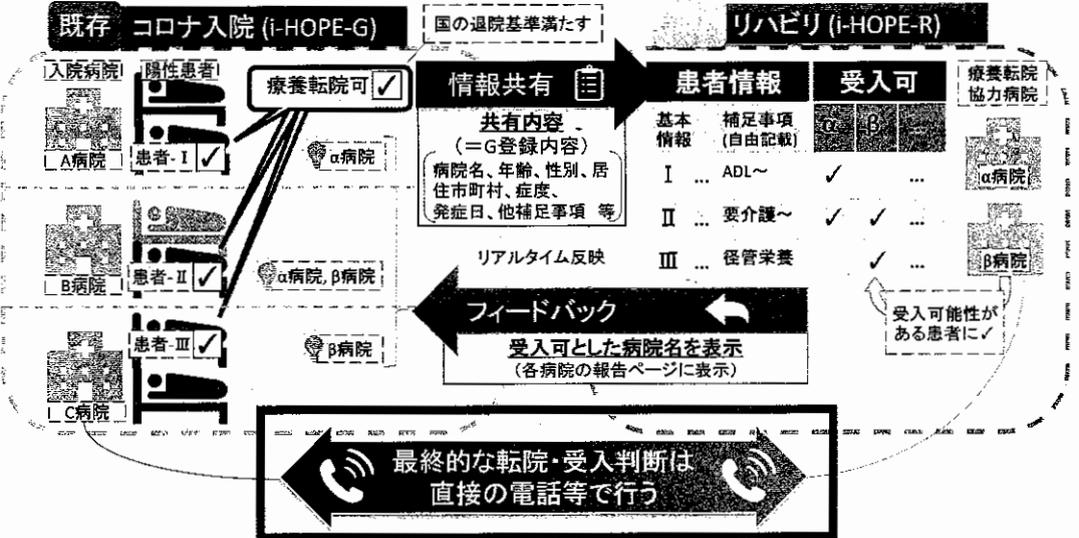


図2 急性期と後方支援病院マッチングシステムのイメージ図

茨城県コロナ感染症医療連携システム(i-HOPE System)

i-HOPE-R

リハビリ・療養病院ネットワーク

県医師会が調整、郡市医師会との連携強化
→連携Web会議などを定期開催

i-HOPE-Gで「療養転院希望」とされた患者が表示されます(1行1患者)

ABC病院・患者α

療養転院希望(希望) 療養転院希望(希望)

療養転院希望(希望) 療養転院希望(希望)

療養転院希望(希望) 療養転院希望(希望)

療養転院希望(希望) 療養転院希望(希望)

現在の療養転院希望患者一覧

06/10 23:46時点 (時点更新)

リハビリテーション		コロナ入院患者の情報														
登録	受入可能	病院名	報告者	年齢	性別	居住地	症状	補足	発症日	入院日	初回報告	直近報告	O2	DIV	HDD	DNAR
登録	受入可能			74	女	龍ケ崎市中等館	中等館ALS	KT37.7℃, SpO2 94%, ADL全介助, サクシオン, DIV	05/18	05/18	05/18 06/10 20:53	05/18 09:57	1			

コロナ入院患者において、「療養転院希望」とされた入院中の患者のリストがリアルタイムで表示されます。また、このページで登録した受入可能な情報「i」も、リアルタイムにコロナ入院患者情報に反映されます。

(参考) 療養転院可能であった患者一覧 (退院済み等)

06/10 23:46時点 (時点更新)

リハビリテーション		コロナ入院患者の情報															
登録	受入可能	退院等状況	病院名	報告者	年齢	性別	居住地	症状	補足	発症日	入院日	初回報告	直近報告	O2	DIV	HDD	DNAR
登録	受入可能			66	男	龍ケ崎市	軽症	軽症	軽症	05/05	05/13	05/13 18:59	05/08 08:27	1			
登録	受入可能			61	女	龍ケ崎市	中等館ALS			05/09	05/12	05/12 14:43	06/08 07:53	1			
登録	受入可能			78	女	龍ケ崎市	軽症	69軽症予定, KT37.1℃, SpO2 99%, 認知症, デイサービス利用, ADL:全介助, ベルクリー		05/18	05/18	05/18 06/09 15:16	06/09 12:46	1			

「療養転院可能」であった患者で、すでに退院(転院含む)等となった患者のリストを表示します。退院の報告から3日経過すると非表示になります。
06/10 23:46時点 1日更新

図3 i-HOPE-R入力調整画面
現在入院中病院が患者登録し、転院可能病院が受入可能を入力

ムであるべきで機能拡張の可否を判断し肥大化しないよう取捨選択することも重要である。将来の災害対応に向けては、通常運用している救急医療情報システムに今回の経験を盛り込んで拡張性を持たせるなどの安定化した危機管理体制が必要であると考えられる。

結 語

人的理由などで平時の医療体制も十分とはいえない地域医療体制において、全国的な感染症拡大は、現場医療機関に対して大変な負荷を与えている。救急医療や多数傷病者対応の訓練を受けていない関係者や行政各部門が関与することにより、事態は自然災害とは比較できないほど複雑化し、これほどの感染症流行が未経験である以上、さまざまな判断に大変な困難をともなっている。しかしながら、真の医療崩壊を回避するために、現有する医療資源を効率

的に活用するため、新たなネットワーク構築や連携強化策、情報共有など考えられうるすべての地域的対策をネットワークよく実行することが必要である。また、それは場当たりのではなく秩序を維持した感染症災害体制として、実行優先順位を考慮しつつ計画的に実施すべきであると考えられる。

・著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

【文献】

- 1) 安田 貢. 茨城県におけるCOVID-19対応体制の構築. 救急医 2021; 45: 82-8.
- 2) 安田 貢. 茨城県における新型コロナウイルス感染症の状況と医療体制構築 県庁調整本部活動と医療連携システム (i-HOPE). 茨城救急医学会誌 2022; 45: 3-12.

原著論文

二次救急医療機関での時間外の外傷用 CT 撮像プロトコル作成

*.**山 名 英 俊 *岩 田 累 *内 孝 允 *石 川 ルミ子
 *中 塚 智 也 *粕 谷 秀 輔 **石 上 耕 司 ***萩 原 令 彦
 ***片 桐 美 和 *⁴一 林 亮 *稲 岡 努 *⁵中 川 晃 一
 *寺 田 一 志

キーワード：外傷診療，ERの底上げ，ダブルボード

要 旨

東邦大学医療センター佐倉病院は二次救急医療機関である。当直帯を中心に、外傷に対するCT検査の際に、損傷範囲が撮像範囲に収まりきっていない検査が散見された。そこで、「体幹部の評価に際し不十分な撮像範囲としないこと」、および「頭部外傷には頸椎の損傷を合併しやすい」という2点を強調した当直帯における外傷用のCT撮像のプロトコルを作成した。その結果、頭部外傷に対するCT検査実施時に同時に頸椎の評価も実施する件数が有意に増加した。

はじめに

CT機器の進歩により高速なスキャンが可能となり、全身撮影が短時間でできるようになり、全身CT撮影による生存率の改善¹⁾や診断・治療方針決定までが短縮する²⁾といった有用性が多数報告されている。

二次医療機関である東邦大学医療センター佐倉病院(以下、当院)は印旛医療圏に位置し、救急科専門医1名(放射線科でサブスペシャリティ研修中)で、2020年度の救急車収容台数は3,365台(内因性2,317台、外因性953台、小児95台)となっている。当院では外傷診療に関しては、日勤帯は受付の段階で、頭部に損傷が疑われればまず脳神経外科、続いて四肢・脊椎の損傷が疑われれば整形外科、体幹部の損傷が疑われれば外科へと、部位ごとに患者が外来を移動していくという診療形態をとっている。当直帯に関しては、外科系当直のほかに、救急外来で外傷診療を主に担う外傷当直が配置されており、外科、脳神経外科、整形外科、泌尿器科、耳鼻咽喉科、皮膚科および形成外科に所属する後期研修医(レジデント、シニアレジデント)から助教までの医師(計40~50人程度)が交代で担当し、その医師の所属する診療科を研修している初期研修医がいれば一緒に外傷当直を行うという体制を敷いている。同じ医療圏にはドクターヘリ基地病院の病院をはじめ、三次救急医療機関が2病院存在し、さらに隣接医療圏の隣の市にも三次医療機関があるため、

平時より救急隊によるトラウマバイパスが行われている。

当院ではCTの撮像のオーダーは、部位が「頭部」「頭頸部」「胸部」「腹部(上腹部)」「骨盤部」「上肢」および「下肢」に分かれている。日勤帯は、放射線科医がCT室に常駐しており、必要に応じて撮像範囲を広げることがある。しかしながら放射線科医不在の当直帯に、胸背部の損傷に対して「胸部~腹部」で画像が撮像されるも、「骨盤部」が撮像されておらず、損傷の尾側が撮像範囲に収まり切っていないという事案も複数みられた。初期研修医等へのヒアリングから、外傷に関する体系的な教育が行われていないということが判明した。このように、不十分な撮像範囲の画像検査が散見されており、当直帯のCT画像撮像方法を考える必要があった。

方 法

図1に示す流れで介入を行った。まず放射線科内で相談のうえ、「当院全体の外傷診断の水準が心配である」というインシデントレポートを医療安全に提出し、「講習会・勉強会」の開催等を解決策として提言した。しかしながらコロナ禍であり、集合して身体診察等の実技講習の実施は難しいという判断で、まず当直帯の外傷の画像撮像のプロトコルを作成した。プロトコル作成に際しては、図2に示したとおり、「頭部外傷は頸椎の損傷を合併しやすいこともあるため、頭部外傷の診療に際し頸椎の評価(身体診察や画像評価)が必要ということ」と、「体幹部の画像評価時に不十分な範囲で撮像をしない」、という2点に重点を置いた。

次に頸椎の画像撮像の増加により、コンサルテーションの増加が予想される脳神経外科および整形外科の医師

*東邦大学医療センター佐倉病院 放射線科

**国立病院機構水戸医療センター 救命救急センター

***東邦大学医療センター大橋病院 外科

*⁴東邦大学医療センター大森病院 救命救急センター

*⁵東邦大学医療センター佐倉病院 整形外科

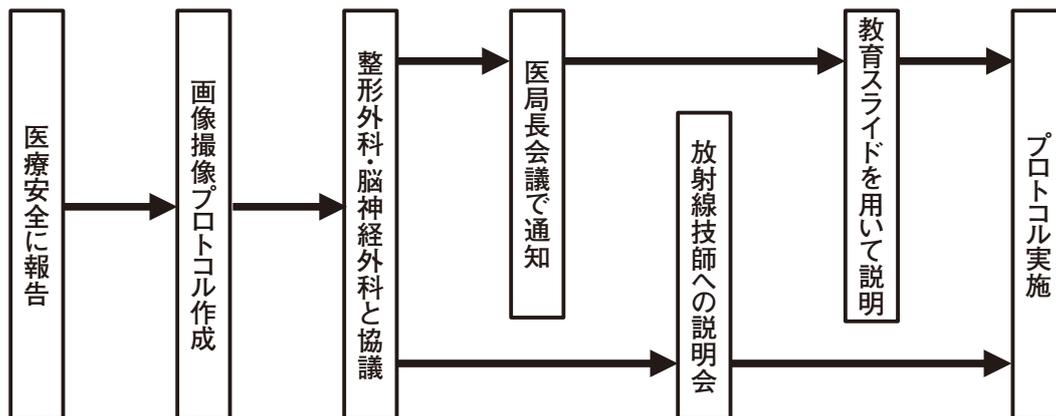


図1 画像撮像プロトコル作成・実施までの経緯

当直帯における外傷用のCT撮像プロトコル作成までの流れ。放射線科内で相談後、医療安全委員会に「外傷診療の水準に不安がある」旨のインシデントレポートを作成した。解決策の一つとして、当直帯における外傷用のCT撮像プロトコル案を作成した。コンサルテーションを受ける可能性のある整形外科および脳神経外科医師の許可を得たうえで、医局会を通じて各科へ通達した。また各医師に対しては、医療安全の動画配信および初期研修医向け勉強会を通じて説明を行った。同時に診療放射線技師に対しても撮像プロトコルの説明会を実施し、協力を求めた

に撮像プロトコル案を提示し、了解を得た。医局長会議を通じて各科へ通達し、医療安全の教育スライドの動画配信および初期研修医向けの勉強会を通じて説明を行った。その際外傷用CT撮像プロトコルの説明のみならず、外傷診療に関する総論のミニレクチャーを併せて行い、さらに救急隊が病院前で脊椎運動制限の適応を考えているか等をJPTEC (Japan Prehospital Trauma Evaluation and Care) に準じて説明した。また同時に診療放射線技師に対しても撮像プロトコルの説明会を開催し協力を求めた。

プロトコル実施前後での変化を見るために、頭部外傷の画像検査の際の頸椎の損傷の評価の有無に関してR ver.4.1.3³⁾を用いて、フィッシャーの正確確率検定を行った。

結 果

CT撮像プロトコル実施前後（介入前：2020年4～6月、介入後：2021年4～6月）の頭部外傷評価時に同時に実施した頸椎評価の件数を表1に示す。日常的に頸椎の診療を行っている整形外科、脳神経外科医師からのオーダーを除外した当直帯でのCT検査件数を比較し、フィッシャーの正確確率検定を行っている。プロトコル実施後に頸椎の評価の件数が、39件中3件（7.7%）から49件中25件（51.0%）と増加がみられ（ $p < 0.001$ ）、そのうち初期研修医によるものも、21件中0件（0%）から24件中14件（58.3%）と増加がみられた（ $p < 0.001$ ）。また頭部外傷の撮像依頼時に診療放射線技師のほうからオーダー医に対して、「頸椎の評価の要・不要」を確認するケースもみられるようになった。

考 察

頸椎・頸髄損傷の25%は頭部外傷を合併するといわれており⁴⁾、また高エネルギー外傷と定義されない受傷機転や頭部外傷のみと思われる比較的軽度の外傷でも頸椎骨折が潜んでいる可能性があるという報告もある⁵⁾。

プロトコル実施後の期間内の頸椎評価のCT検査で、頸椎の損傷を指摘したケースはなかった。当直帯に整形外科医からの画像オーダーであったため今回のデータには含まれていないが、頭部外傷に対して頸椎の評価も同時に実施し、頸椎骨折が指摘されたケースを認めた。またプロトコル実施前の期間内で頸椎の評価が行われなかった頭部外傷の症例において、後日頸部痛を主訴に再来院し頸椎MRI検査が実施され骨挫傷を指摘された症例もあった。そのほか、プロトコル開始後の日勤帯に頭部外傷で頭部CT検査のみ実施された画像検査にて上位頸椎の損傷を放射線科医が指摘し、頸椎の評価を行った症例も存在した。このように頸椎の損傷を伴う頭部外傷の事例が散見されていることから、今回プロトコル実施後の頸椎の損傷の指摘がなかった要因として、3カ月という期間が短かったためと思われる。

一方で、撮像範囲の拡大による被曝線量の増加の懸念もあるが、当院のデータでは、頭部の画像検査に頭頸部の画像検査が加わったことによる被曝線量の増加は、CTDIvol (volume CT dose index) 20～35 mGy、DLP (dose length products) 300～700 mGy・cmであった。これは外傷全身CT撮影における被曝線量の国内実態調査⁶⁾での頸椎CT検査のCTDIvol (25% 13.48 mGy, 中央値 21.43 mGy, 75% 30.93 mGy) およびDLP (25% 337.90 mGy・cm,

外傷用 CT プロトコル案

1 「頭部」：頭部～頸椎まで撮影します。特に頭部外傷で①有症状（疼痛、しびれ、麻痺等）。②評価ができない（意識レベル悪い、飲酒、コミュニケーションのうまくとれない高齢者、外国人、精神疾患 等）。③上記2つに該当しないが、受傷機転から、頸部にエネルギーが加わっていきそうな時や、顔面骨骨折の評価もしたい時は頸椎まで含めて撮影。すなわち頸椎や顔面が明らかに大丈夫と言えない時。
 (頭部 axi, sag, cor, 骨条件の axi, sag, cor)
 (頸部 axi, 骨条件の axi, sag, cor)
 *従来通り、「頭部」のみの撮影の際はその旨を記載してください。

2 「頭部」と「胸部～腹部～骨盤部」(単純) をオーダー：体幹部は頸部より撮影。
 (頭部 axi, sag, cor, 骨条件の axi, sag, cor)
 (頸部 axi, 骨条件の axi, sag, cor)
 (頸部～骨盤 axi, 胸部肺野条件の axi, 頸部～骨盤の骨条件の axi, sag)

3 「頭部」と「胸部～腹部～骨盤部」(単純+造影) をオーダー：3の造影あり。
 (頭部 axi, sag, cor, 骨条件の axi, sag, cor)
 (頸部 axi, 動脈相の骨条件の axi, sag, cor)
 (頸部～骨盤 axi, 動脈相の axi, 平衡相の axi, 胸部肺野条件の axi, 頸部～骨盤の骨条件の axi, sag)
 *頸部の造影は動脈輪から。腰部、骨盤部の損傷の際は、腎～骨盤の排泄相の追加も考慮。

4 「胸部～腹部～骨盤部」(単純、単純+造影)：原則として頸部～骨盤部を撮影。鈍的外傷で「明らかに」頭頸部に損傷がない時は頸部の省略可。頭部に外傷はないが、首にエネルギーがかかっていると考えられる時は頸部から撮影。鋭的外傷で頸部は明らかに大丈夫な時も頸部の省略可。鋭的外傷で明らかに胸部/腹部のみの時は、「胸部」、「腹部～骨盤部」も可だが、「胸部～上腹部」、「上腹部 (のみ)」は原則不可。造影の仕方は、4の項目に準ずる。

四肢の損傷がある場合、適宜四肢の CT の追加は当然可。若年者等で被曝をどうしても抑えたい時等はオーダー医の判断で範囲の縮小も可。

画像オーダー時の「臨床情報欄」は「放射線科へのコンサルテーション」と同義とお考えください。

図2 作成・配布した当直帯における外傷用 CT 撮像プロトコル

「頭部外傷は頸椎の損傷を合併しやすいこともあるため、頭部外傷の診療に際し頸椎の評価（身体診察や画像評価）が必要ということ」と、「体幹部の画像評価時に不十分な範囲で撮像をしない」という2点に重点を置いた

表1 介入前後の頭部外傷に対する画像検査時に頸椎の評価も同時に行った件数

	介入前 (2020年4～6月)	介入後 (2021年4～6月)
1. 頭部外傷に対する CT 検査時に頸椎の評価も行った件数	3/39	25/49
2. 1のうち初期研修医のオーダーの件数	0/21	14/24

CT 撮像プロトコル実施前後（介入前：2020年4～6月，介入後：2021年4～6月）の頭部外傷評価時に同時に実施した頸椎評価の件数。頸椎評価に関して、専門性を有している整形外科、脳神経外科医師からのオーダーを除外した当直帯での検査件数を比較している。撮像プロトコル実施後に頸椎の評価の件数が、39件中3件(7.7%)から49件中25件(51.0%)と増加した ($p < 0.001$)。初期研修医の頭部外傷の CT 検査のオーダーに際し、頸椎評価の依頼でも、21件中0件(0%)から24件中14件(58.3%)と増加した ($p < 0.001$)

中央値 530.70 mGy・cm, 75 % 950.01 mGy・cm)とも近い数値である。またこの線量は、放射線による確定的影響のしきい値(頭部・頭頸部のケースでは水晶体が0.5 Gyで1 %の人々に視力低下を伴う白内障のリスクといわれている)にも遠く及ばない数値であり、また100 mSv以下の被曝では発がんの有意な増加は証明されていないとされている⁷⁾。その一方で、患者の医療被曝に関して「正当化」も求められている。今回、頭部外傷診療に際して、頸椎の評価の必要性をある程度は意識づけができたと思われるが、次の段階として、外傷診療の手順等の実技に関する院内教育が望まれる。

また放射線科でサブスペシャリティ研修中の救急医が外傷用CT撮像プロトコルを提案する、という方法を取ったことで、救急科単独や放射線科単独で提案するよりも、他科の受け入れもスムーズで頸椎の評価の増加につながった可能性も考えられる。

おわりに

当直帯における外傷用のCT撮像プロトコルの作成により、頭部外傷診察時に頸椎の評価も必要ということを実感することができた。今後病歴聴取や身体診察といった外傷診療の基本に関する講義や実習を行い、さらなる診療レ

ベルの底上げが期待される。

本論文執筆にあたり開示すべき利益相反関係はない。

文 献

- 1) Huber-Wagner S, Lefering R, Qvick LM, et al: Effect of whole-body CT during trauma resuscitation on survival: a retrospective, multicentre study. *Lancet* 2009; 373: 1455-1461.
- 2) Tillou A, Gupta M, Baraff LJ, et al: Is the use of pan-computed tomography for blunt trauma justified? A prospective evaluation. *J Trauma* 2009; 67: 779-787.
- 3) R Core Team (2022): R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available online at: <https://www.r-project.org>. Accessed April 22, 2022.
- 4) 日本外傷学会外傷初期診療ガイドライン改訂第6版編集委員会編: 外傷初期診療ガイドラインJATEC. 改訂第6版, 東京: へるす出版, 2021; 163.
- 5) 秋山雅彦, 中原成浩, 野田靖人, 他: 頭頸部外傷初期診療における頸椎骨折診断遅延. *脊椎外科* 2012; 26: 92-94.
- 6) 宮安孝行, 藤村一郎, 鈴木淳平, 他: 外傷全身CT撮影における被ばく線量(CTDIvolとDLP)の国内実態調査. *日臨救急医学会誌* 2019; 22: 715-722.
- 7) 公益財団法人日本放射線腫瘍学会監: やさしくわかる放射線治療学. 東京: 学研メディカル秀潤社, 2018; 131.

Establishment of a protocol for CT-imaging for trauma for the night shift at a secondary emergency institution

*. **Hidetoshi Yamana, *Rui Iwata, *Takamitsu Uchi, *Rumiko Ishikawa,
*Tomoya Nakatsuka, *Shusuke Kasuya, **Koji Ishigami, ***Osahiko Hagiwara,
***Miwa Katagiri, *⁴Ryo Ichibayashi, *Tsutomu Inaoka, *⁵Koichi Nakagawa,
*Hitoshi Terada
*Department of Radiology, Toho University Sakura Medical Center
**Emergency and Critical Care Center, National Hospital Organization Medical Center
***Department of Surgery, Toho University Ohashi Medical Center
*⁴Emergency Medical Care Center, Toho University Omori Medical Center
*⁵Department of Orthopedics, Toho University Sakura Medical Center

Key words : trauma care, raising the level of ER, double-board

Abstract

Our hospital is a secondary emergency institution. During CT-imaging examinations for trauma, especially in the night shift, there were some cases in which the injured area was not fully covered by the imaging range. We established a protocol for CT-imaging for trauma for the night shift, emphasizing two points: "Insufficient imaging range should not be used when evaluating the trunk" and "Head injury is often complicated by cervical spine injuries". As a result, the number of cases in which cervical spine evaluation was performed at the same time as CT for head injury increased significantly.

食道再建術における縫合不全回避のための工夫

福富 俊明 岡本 宏史 石田 裕嵩 亀井 尚

消化器外科 2023年2月 第46巻第2号 通巻第574号

へるす出版

食道再建術における縫合不全回避のための工夫

Knacks of esophageal reconstruction surgery preventing anastomotic leakage

福富 俊明* 岡本 宏史** 石田 裕嵩*** 亀井 尚**
Toshiaki Fukutomi Hiroshi Okamoto Hirotaka Ishida Takashi Kamei

●要旨●食道亜全摘後の食道再建術は、再建臓器を頸部まで高く挙上する必要があり、再建臓器は血流不全に陥りやすく、縫合不全の頻度が依然として高い。また、術後縫合不全は、入院期間の延長や、術後 QOL (quality of life) の低下を招く大きな要因となっている。縫合不全の回避のためには、再建臓器の血流を正しく評価し、再建臓器の血流に配慮した手術操作を行ったうえで、できるだけ血流のよい部分で吻合操作を行うことが重要である。当科で行っている、食道再建術と縫合不全回避のための工夫について概説する。

● key words : 食道切除, 縫合不全, 胃管血流評価

はじめに

食道癌に対する食道切除再建術は、頸部、胸部、腹部の3領域の手術操作を伴う侵襲の大きな手術であり、術後合併症の頻度が高い。本邦の2012~2017年のNCD (National Clinical Database) データからの報告では、縫合不全 (13.2%) は、肺炎 (13.8%) に次いで2番目に多い合併症である¹⁾。食道再建術においては、再建臓器は血流不全に陥りやすく、縫合不全は頻度の高い合併症であるとともに、縦隔炎から重症化することも少なくない。また、縫合不全を合併すると、治癒を得るためには長期絶食を要することが多く、QOLの低下や術後在院日数の延長の大きな要因となる。

縫合不全の要因は、糖尿病や動脈硬化、低栄養、照射既往などの背景因子、再建臓器の血流、吻合部の緊張、吻合部部位や吻合法など多くの要因が関連しており、各施設において縫合不全低減のためにさまざまな

取り組みが行われている。当科で行っている食道再建と縫合不全回避のための取り組みについて報告する。

当科における胃管作製法

胃管作製のアプローチ方法に関しては、低侵襲手術でありながら、再建臓器である胃を鉗子で把持することがなく、再建臓器に愛護的な操作が可能であるという理由から、当科ではHALS (hand-assisted laparoscopic surgery) を第一選択としている。以下に当科での胃管作製法について述べる。

胸部操作終了後に開脚仰臥位として、上腹部正中に7~8cmの小開腹をおく。小開腹創より直視下に、小網を切開し、腹部食道右壁まで十分に切開を延長しておく。次に胃および横行結腸を体外へ引き出し、胃結腸間膜の十分左側より網嚢に入り、切開を可及的に左右に広げておく。大網内に左右胃大網動脈をつなぐアーケードを認めることがあり、胃管血流温存の観点から、大網は横行結腸の附着部で切離し、全大網を胃側につけるように剝離を行っている。大網右側の切離は、胃管の挙上性にかかわるので、右胃大網動静脈近傍まで十分に行うようにしている。

次に気腹を行い、HALS操作に移る。図1のごとく、ポートを挿入した後 (図1a)、術者は脚間へ移動し (図

* 東北大学病院総合外科/独立行政法人国立病院機構水戸医療センター外科

** 東北大学病院総合外科病院講師 *** 同科

** 同教授

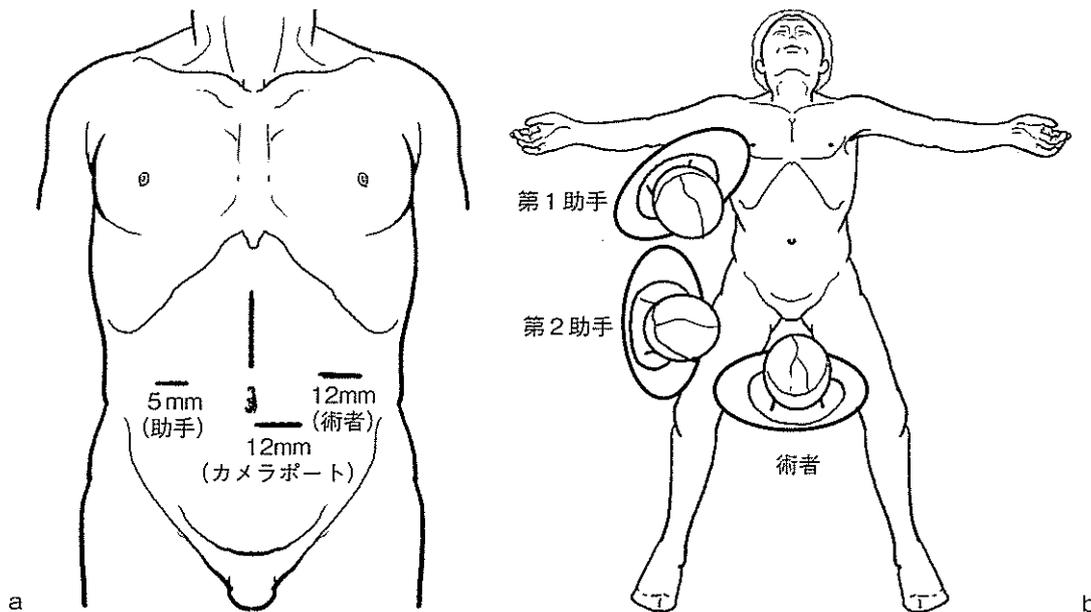


図1 HALS 胃管作製におけるポート配置 (a) と術者と助手の立ち位置 (b)

1b), ダブルグローブ法でHALS操作を開始する。大彎側の操作から開始し、腹腔内に挿入した術者左手の指で胃結腸間膜、胃脾間膜を挟み込むようにして展開し、左胃大網動脈、短胃動脈を処理しつつ、腹部食道左側へ至る(図2a, b)。続いて、胃脾ひだを展開し、左胃動脈を切離する。胃脾ひだの周囲には生理的癒着が存在することが多く(図2c)、先行して剝離を行うことで良好な視野のもとで操作を行うことが可能となる(図2d)。食道裂孔周囲の剝離へとつなげて、胸部操作で仮切断した食道を腹腔内へと引き抜き、HALS操作を終了とする。

胃を上腹部の小開腹創より引き出し、直視下に胃管の形成を行っている。右胃動脈を幽門輪より4cm口側の位置で、結紮・切離して胃壁を露出する。同部位より胃の切離を開始し、1回目の切離はカーブ形状のステープラーを用いることで胃管小彎側の長さを十分に確保できるように留意している。2発目以降は直線型のステープラーを用いて約4cmの細径胃管を形成している。切離の際には、長軸方向に胃を牽引しながら切離を行うことで、できるだけ長く挙上性のよい胃管を作製する(図3)。右胃大網動脈の支配領域よりも口側の血流は、胃の壁内血流に依存するため、壁内血流の温存を意識し、左右胃大網動脈の境界部より末梢は若干太くなるように意識して胃管を作製している。

胃管の血流評価法と 縫合不全回避のための工夫

再建胃管の血流は、基本的に右胃大網動脈1本で養われるため、とくに胃管の末梢側は血流不全に陥りやすく、術後縫合不全の大きな要因となる。また、形成後の胃管の血流は個人差も大きいことから、血流評価を行ったうえで、血流の良好な部位で吻合を行うことが縫合不全の低減のためには重要であると考えている。以下に当科における胃管の血流評価と縫合不全回避のための工夫について述べる。

1. 胃管の血流評価法とその特性

1) ICGによる血流評価法

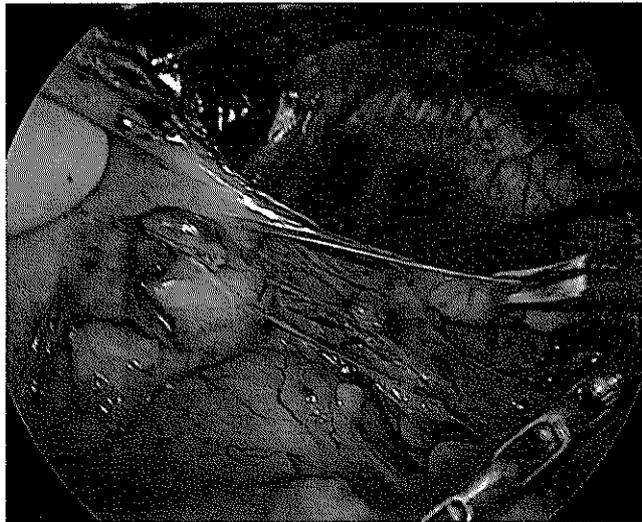
ICGは760~780nmの波長の近赤外光によって励起され、800~850nmの波長の近赤外蛍光を発する性質をもつ。ICGを静脈注射し、再建胃管に赤外光を当てることで胃管血流を可視化する方法であり、再建胃管の血流評価として比較的広く行われている方法である。縫合不全との関連については、造影遅延部に吻合した場合、有意に縫合不全が多いことや²⁾、ICGによる胃管の造影速度が縫合不全と相関する³⁾ことが報告されている。血流を実際の映像にのせてリアルタイムに可視化できることから、胃管血流の全体像を把握することには優れる一方、赤外光の当て方で輝度に変化してしまうことから、評価が主観的になってしまうことや、ICGは血流からwash outされるまでに時間が



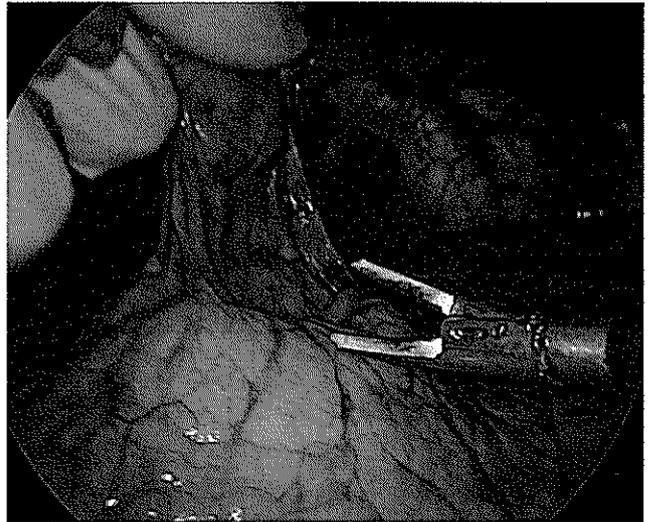
a: 胃結腸間膜



b: 胃脾間膜を術者左手指で挟むことで術野を展開し切離を行う



c



d

c, d: 胃後壁の癒着を先行して剥離を行うことで、胃脾ひだ周囲の良好な術野が得られる

図2 HALS 胃管作製の術中写真



図3 胃管作製。胃を長軸方向に十分に伸展させながら(矢印), 切離を行い約4cm程度の細径胃管を作製する

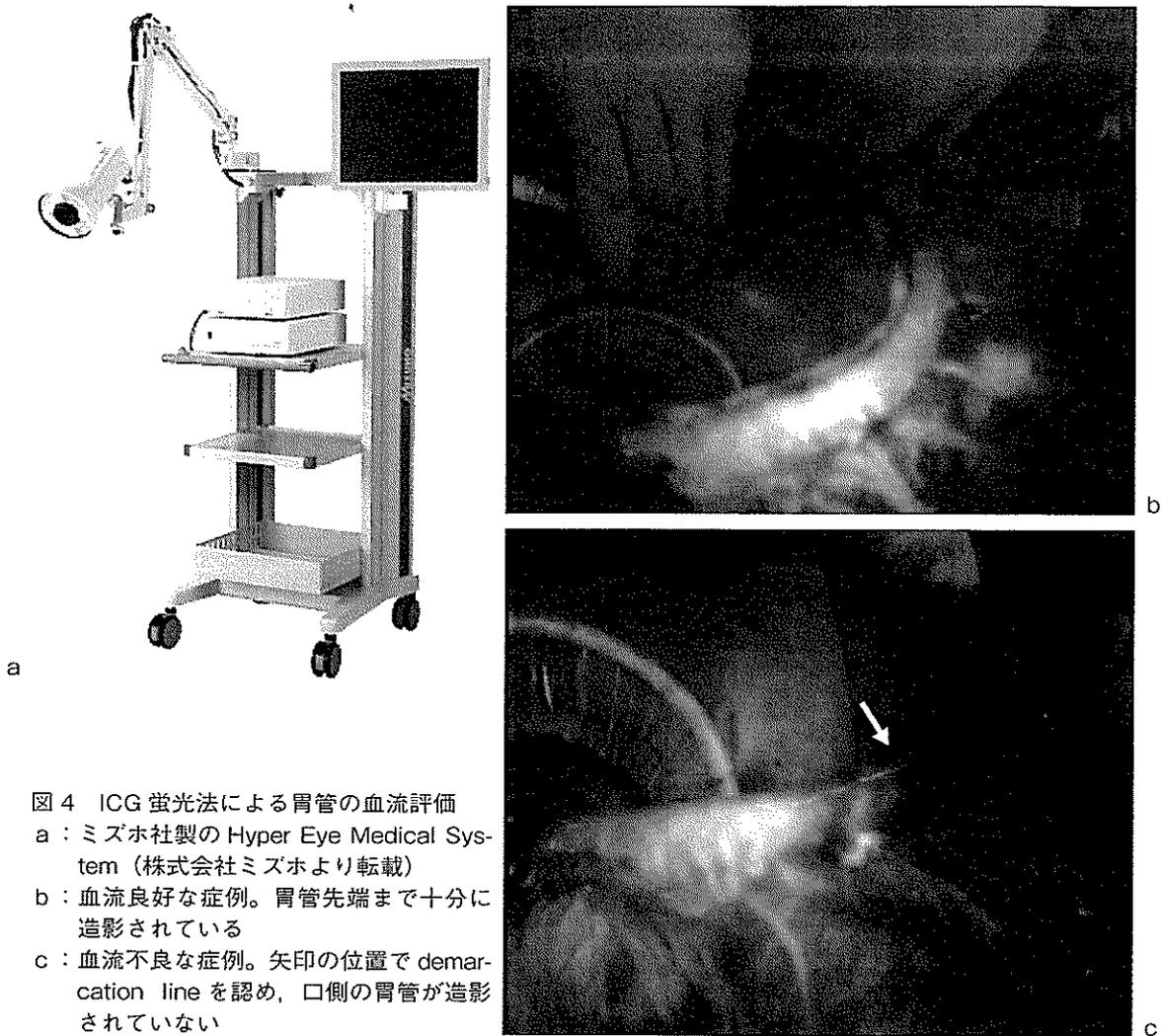


図4 ICG 蛍光法による胃管の血流評価
 a : ミズホ社製の Hyper Eye Medical System (株式会社ミズホより転載)
 b : 血流良好な症例。胃管先端まで十分に造影されている
 c : 血流不良な症例。矢印の位置で demarcation line を認め、口側の胃管が造影されていない

かかるため、繰り返し行えないというデメリットがあると考えている。

2) レーザードップラーによる血流評価法

レーザードップラー血流計 (laser doppler fluorimetry ; LDF) は、生体にレーザー光を当てて、生体内を移動する赤血球からの反射光を解析することによって血流を定量する方法であり、再建胃管の血流評価としては、それほど普及した方法ではない。探触子を当てた範囲しか計測ができず、1回の計測で全体像を把握することは難しいが、血流が定量化されるため評価が客観的で、繰り返し行えるというメリットがある。

当科では、ICG 蛍光法で胃管血流の全体像の把握や、大網内を通る胃管血流の確認を行った後に、大網のトリミングを行って、最終的に LDF で胃管壁の血流を確認したうえで、吻合部を決めている。

2. ICG 蛍光法を用いた胃管の血流評価

胃管を形成後に、ICG 5mg を静脈内注射し、ミズ

ホ社製の Hyper Eye Medical System (図4a) を用いて評価を行っている(図4b, c)。画面の辺縁付近は、ICG により励起された近赤外光が検出されにくく、正しく評価を行うためには、対象を視野の中心付近におくことが重要である。胃管は長く、全体を同一視野で評価することは困難であるため、ICG 注入時は幽門付近を中心に合わせ、血流が先端付近へと進んでいくのに合わせてカメラを移動させるようにして評価を行っている。

明らかな demarcation line を認める場合は、血流不良部より肛門側で吻合するようにしている。左右胃大網動脈の直接の交通を視認できない症例でも、ICG を行うと、大網内に左右の胃大網動脈をつなぐアーケードを認めることがあり、そのような症例では、大網内のアーケードを温存するように大網のトリミングを行う(図5)。大網内のアーケードがなければ、右胃大網動静脈より3cm 離して大網のトリミングを行う。



図5 大網内に左右胃大網動脈のアーケードが存在する場合は、温存するようにトリミングを行う

3. LDF を用いた胃管の血流評価

大網をトリミングした後に、計測を行う。当科では、ネクシス社製のCDF-2000を使用している。探触子を胃管に当てることで(図6a, b), 組織100gあたり、1分間あたりの血流量として付属のPCモニター上に表示される(図6c, d)。幽門付近や右胃大網動脈の支配領域など血流良好な部位では、動脈のpulseを波として検出することができる。吻合部となる左胃大網動脈の支配領域より末梢では正常波となることが多いが、血流が良好な場合、動脈のpulseを検出できることもある。LDFと縫合不全の関連については、胃管再建で吻合後のLDF測定値13ml/min/100g以上で縫合不全はなく、10ml/min/100g以下で全例縫合不全をきたしたことが報告されており⁴⁾、当科では、10ml/min/100g以上の部位で吻合を行うように心がけている。

4. 胃管血流不良時の縫合不全回避のための工夫

胃管先端の血流不良を認めた場合は、血流のよい胃管の肛門側で吻合が可能となるよう、胃管の挙上性を高めるため以下の手技を必要に応じて追加している。

- (1) 十二指腸の授動(Kocherの授動)を行う。とくに、十二指腸下行部を十分に尾側まで行うことで挙上性を得ることができる。
- (2) 右胃大網動脈周囲の剝離を追加する。
- (3) 右胃動脈の切離を行う。右胃動脈は胃管の血

流にはほとんど寄与しないとされており⁵⁾、挙上の妨げになる場合は切離している。

ほとんどの症例は、上記の手技を追加することで対応可能であるが、胃管の血流不良部が広範囲に認められ、血流不良部を切除すると吻合が困難となる症例に関しては、二期分割手術を選択するようにしている。二期分割手術を行う場合は、胃管先端の明らかな血流不良部のみを切除し(図7a)、胃管をできるだけ頭側へと牽引した状態で胸壁前経路に固定し、残食道をできるだけ尾側に牽引した状態で食道瘻を造設し(図7b)、2カ月程度のインターバルを置いて再度吻合を行うようにしている。

二期分割手術とすることで、再手術時に若干の胃管先端の血流の改善が期待できることに加え、胃管をできるだけ頭側へ牽引して固定しておけば、数cmの胃管の延長が期待でき、初回手術では、長さが足りず吻合が困難と思われた症例でも(図7b)、再手術時に胃管周囲の剝離を十分に行えば食道胃管吻合が可能となることもある(図7c)。

また、胃管の挙上性をさらに高める手技として、以下の方法も報告されている。

1) 山岸式胃管

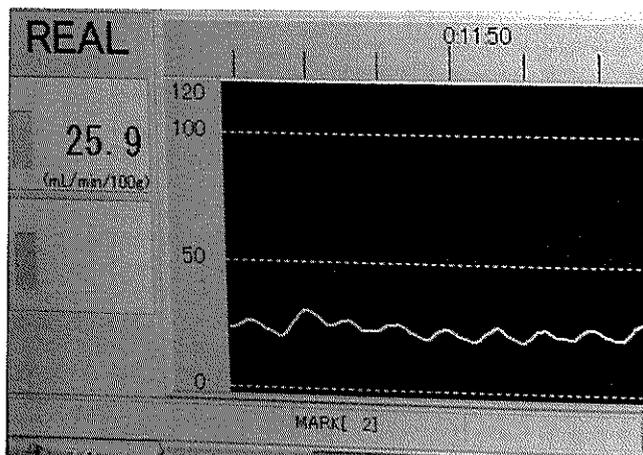
右胃大網動脈を根部へ向かって周囲から遊離させた後に、胃と十二指腸の間で離断することによって胃管の挙上性を得る。胃管肛門側は空腸とRoux-Y型に吻合する⁶⁾。



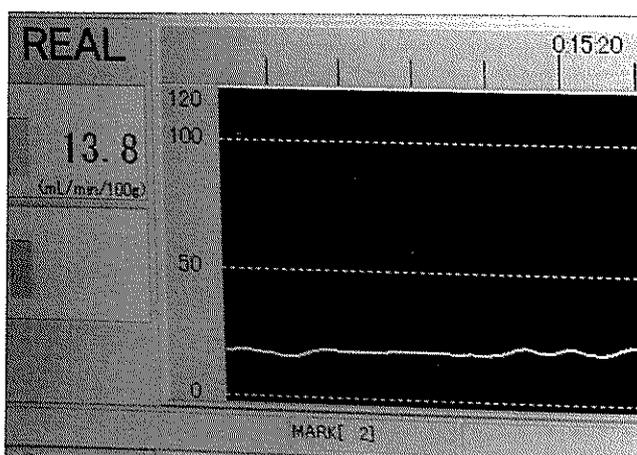
a: 探触子。透明部分よりレーザー光を発する



b: 探触子を胃管に当てて計測を行う



c: 右胃大網動脈の支配領域や、吻合部付近でも血流が良好な場合は、動脈の pulse が検出される



d: 左胃大網動脈の支配領域より末梢では定常波となることが多い

図6 LDFによる胃管の血流評価

2) 結節手縫い吻合による胃管作製

挙上の制限となる胃管小彎線を伸ばす目的で、小彎の切離の際にステープルを使用せずに切離を行い、粘膜、漿膜筋層をそれぞれ結節手縫い縫合で閉鎖を行うことで、挙上性を得ることができる⁷⁾。

当科における食道胃管吻合

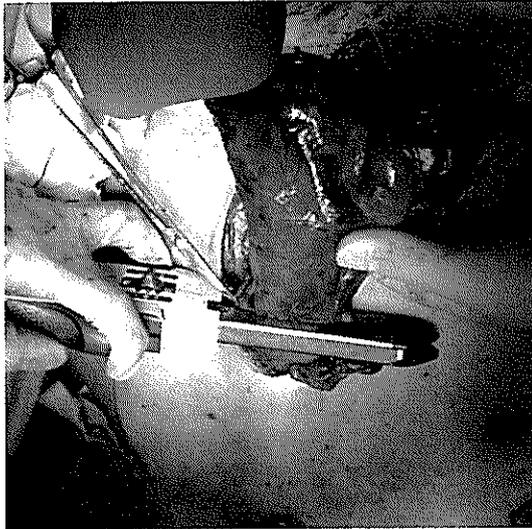
1. 当科における食道胃管吻合法

食道胃管吻合の吻合法としては、手縫い吻合、linear stapler を用いた Collard 法や三角吻合、circular stapler を用いた吻合法などが行われているが、食道胃管吻合における最適な吻合方法についてはコンセンサスが得られていないのが現状である。

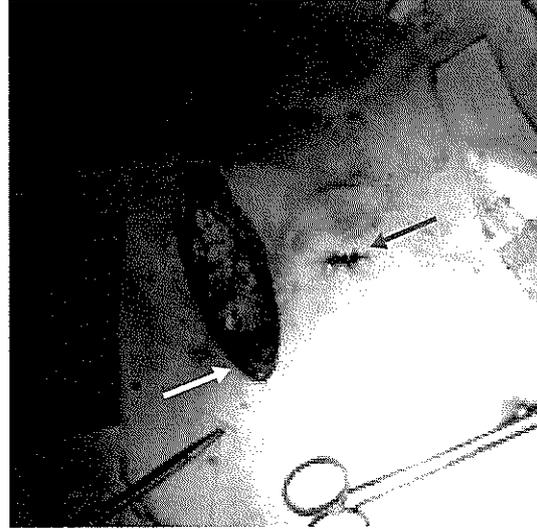
当科では、以前より手縫い吻合を行ってきたが、吻合部狭窄が一定の頻度で発生していたため、2018年1月～2019年10月の期間に linear stapler を用いた Collard 法を導入し、95例に行った。導入前の手縫い

吻合と比較すると、Collard 法は手縫い吻合に比べ、術後吻合部狭窄は有意に減少したが⁸⁾、縫合不全に関しては、有意差はないものの若干頻度が高い傾向を認めた(表1)。また、縫合不全の Clavien-Dindo 分類の Grade を比較すると、有意差はないものの Collard 法で重症例が多い傾向を認め、とくに Grade IV の重篤な縫合不全を4例に認めた。いずれも、術後比較的早期に Collard 法のステープルの交差部に縫合不全をきたし、縦隔炎から胃管抜去を行った症例である。Collard 法は長軸方向の tension がステープルの交差部の1点に集中する吻合法であり、吻合後の胃管の引き戻しの際の牽引操作が、このような早期の縫合不全の一因となったのではないかと考えている。2019年10月以降は、再び手縫い吻合を第一選択として行っている。

2. 当科における食道胃管吻合と縫合不全回避の工夫
ICG 蛍光法や LDF で決定した、吻合予定部をあらかじめマーキングしておき、後縦隔経路で胃管を挙上



a : 明らかな血流不良部を切除する



b : 胃管 (黄矢印) を可及的に頭側に牽引して胸壁前に固定, 残食道を可及的に尾側に牽引して食道瘻を造設する

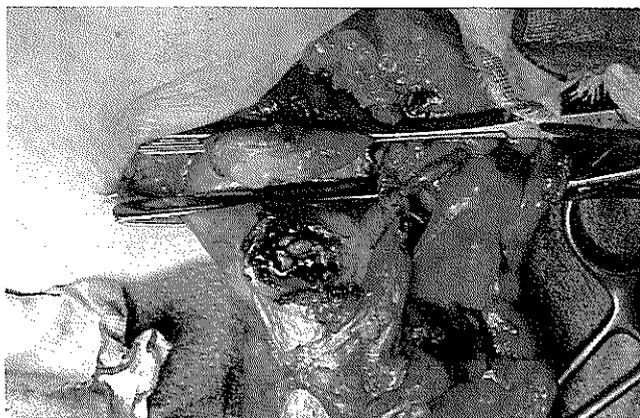


c : 再手術時には, 胃管, 残食道の周囲を十分に剝離することで吻合が可能であった

図7 胃管の血流不良が広範囲に及ぶ場合の対応 (二期分割手術)

表1 食道胃管手縫い吻合と, Collard法における吻合部関連合併症

	手縫い吻合 (2016年4月~2017年2月) n=96	Collard法 (2018年1月~2019年10月) n=95	p値
吻合部狭窄あり / なし (頻度%)	28 / 68 (29.2%)	10 / 85 (10.5%)	0.002
縫合不全あり / なし (頻度%)	17 / 79 (17.7%)	22 / 73 (23.2%)	0.35
縫合不全 CD Grade I / II / III / IV	2 / 11 / 4 / 0	4 / 6 / 8 / 4	0.091



a: 口側食道は皮膚の高さで切離し、胃管の大彎側に小孔をあける



b: Gambee 変法で吻合を行う



c: 胃管小彎側を多めに切除するように、胃管小彎から大彎に向けてやや斜めにステープルを行って、余剰胃管を切除する



d: 胃管断端のステープルを埋没して吻合を終了する

図8 食道胃管手縫い端側吻合の手順

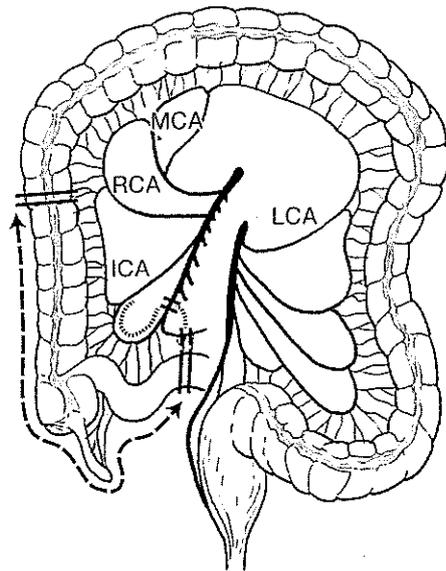
した後に、できるだけ血流のよい部分で吻合するように心がけている。当科では、①胃管血流のよい大彎側に吻合することができること、②吻合の際の口径差が生じにくいことから、端側吻合を基本としているが、胃管先端の血流不良部が広範囲に及ぶ症例については、血流不良部を切除し端々吻合を行うようにしている。以下に当科で行っている、食道胃管端側吻合の手順を示す。

胸部操作で仮切断した口側の食道断端と、腹部操作で作製した胃管を、頸部創より引き出す。食道は皮膚の高さでクランプしたのち、1 cm 肛門側で切離する。胃管は、吻合予定部の1 cm 肛門側で大彎側が頭側中央になるようにクランプした後、大彎側中央に1 cm 程度の小孔をあける(図8a)。胃の壁内血流の温存を意識し、胃管側の切開は大きくなりすぎないように意識している。4-0 PDS® (エチコン) を用いて Gambee 吻合(変法)を行っている(図8b)。吻合操作の運針は、創傷治癒に重要な粘膜下層の密着部が大きく

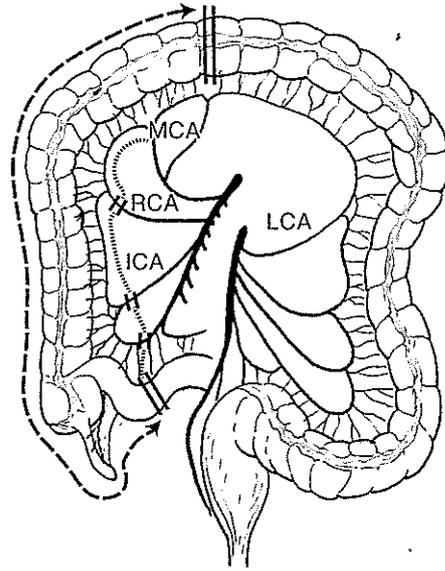
なるよう、粘膜への返しを少なめにかけるように心がけている。また、胃粘膜は食道粘膜に比べてもろく把持によって損傷しやすいため、胃粘膜は鉗子で把持しないようにしている。

吻合部から3 cm ほど距離をとり、余剰胃管を linear stapler で切除して断端を埋没する。この際には、血流が悪い小彎側を多めに切除するよう、気持ち斜めに切除するようにしている。また、余剰胃管切除の際のステープルが、小彎ステープルと T 字状にクロスすることのないように、切除側の小彎ステープルを鉗子で把持し、小彎側からステープリングするようにしている(図8c, d)。

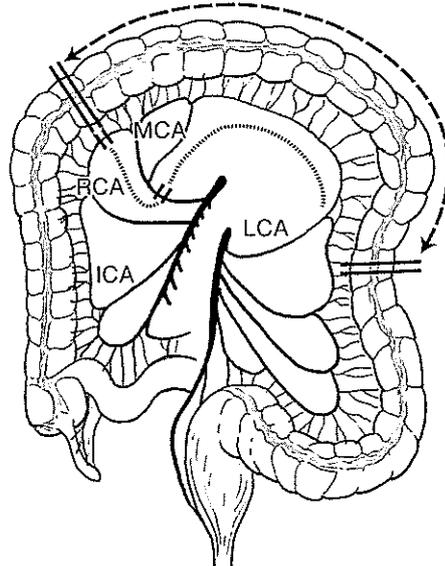
皮下経路再建の場合は、縫合不全をきたした際に、難治性の皮膚瘻となることがあるため、大網をトリミングの際に多めに残し、吻合部を被覆するように数針縫着している。



a : 回結腸動脈を血管茎とした回結腸再建グラフト



b : 中結腸動脈を血管茎とした右結腸再建グラフト



c : 左結腸動脈を血管茎とした左結腸再建グラフト。太い破線は再建臓器の範囲、二重線は腸管または血管の切離ライン、細い破線は腸間膜の切離ラインを示す

図9 結腸再建のバリエーション

ICA : 回結腸動脈
RCA : 右結腸動脈
LCA : 左結腸動脈
MCA : 中結腸動脈

結腸再建における縫合不全回避の工夫

再建臓器は胃管を第一選択としているが、胃切除の既往などで、胃管が使用できない場合は、結腸再建を第一選択としている。結腸は胃とは異なり、壁内の血流ネットワークに乏しく血流不全に陥りやすく、結腸再建は胃管再建と比べて縫合不全や再建臓器壊死などの頻度が高い傾向にある。当科で行っている結腸再建と縫合不全回避の工夫について述べる。

1. 結腸再建のバリエーション

結腸を用いた食道再建術には、栄養血管として用いる血管や、使用する結腸の部位によりいくつかのバリエーションが存在する。回結腸動脈を血管茎とした回結腸再建 (図9 a)、中結腸動脈を血管茎として右結腸を使用する右結腸再建 (図9 b)、左結腸動脈を血管茎として、左結腸を挙上する左結腸再建 (図9 c) などの方法が存在する。結腸の血行支配はバリエーションも多く、術前CTで血管の3D構築を行い、結腸の血行支配を十分に確認しておくことも重要である。

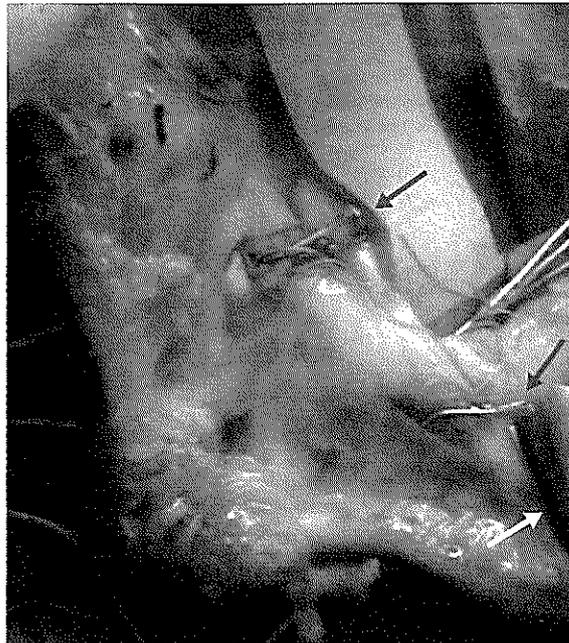


図10 結腸再建のICG 蛍光法による血流評価
回結腸動静脈, もっとも末梢の回腸動静脈を
クランプし (赤矢印), 肛門側の切離予定ライン
の腸間膜を腸鉗子でクランプして (黄矢印),
ICG による血流評価を行う

当科では, 右結腸再建を第一選択とし, 可能な症例には回結腸再建を選択している。回結腸動脈は, 中結腸動脈よりも太く, 安定した血流が期待できる一方で, 回結腸動脈を血管茎とすると挙上性が得られにくいいため, 回結腸再建を行える症例は多くはない。左結腸再建は, 血流の乏しい脾彎曲部 (Griffith's point) が含まれ, 血流の懸念があることから, 原則行っていない。

2. 結腸再建における血流評価法と縫合不全回避のための工夫

胃管再建においては, 胃管を形成した後に血流評価を行っているが, 結腸再建においては, 血流不良時には使用する結腸の部位を変更することも可能であるため, 血管の切離を行わず, クランプした状態で血流評価を行うようにしている。再建臓器の血流は, 切離予定の血管だけではなく, 腸間膜内の辺縁血管も遮断する必要があり, 切離予定の腸管を腸間膜ごと挟むことで, 血流を遮断する (図10)。また, 血流遮断直後は血流が不良に見えても, 10~20分待っていると, 血流が改善してくることもあるため, クランプ後に時間を置いて, 胃管再建のときと同様にICGとLDFを用いた血流評価を行う。

十分な血流が確保されていることを確認してから血管の切離と腸間膜, 腸管の切離を行い, 胸壁前経路で

再建臓器を挙上する。時に, 血管クランプ時の血流評価では血流良好であったにもかかわらず, 腸間膜切離や, 再建臓器の挙上操作によって, 血流不良をきたすこともある。ICG 蛍光法は一度ICGを静注してしまうと, wash outされるまで待たないと再評価することができないが, LDFは何度でも繰り返し評価が可能であり, そのような場合にはLDFによる血流評価が有用である。当科では再建臓器の良好な血流が確認できれば, 血管吻合の付加 (supercharge/super-drainage) はルーチンでは行っていない。

再建経路は, 胸壁前経路再建としている。経路の作製にあたっては, 皮膚の tension によって再建臓器の圧迫が起らないように, 乳頭付近まで十分な皮下の剝離を行っておくことが重要と考えている。開創時にも tension を確認し, tension が強い場合は, 皮膚を内側に牽引した状態で数針胸壁に固定糸を置き, 再建臓器に圧迫がかからないように注意している。吻合は原則, 手縫い吻合を行っている。

3. 結腸再建における血流不良時の対応

血流に懸念がある場合は, 血管吻合を付加 (supercharge/super-drainage) する。前述のように結腸再建は原則, 胸壁前経路再建を行っており, 上位肋軟骨を胸骨附着部で切除し, 内胸動静脈を露出し, 回結腸

動静脈と顕微鏡下に血管吻合を行う。

2007～2020年までに、44例に結腸再建を施行しているが、4例に、術中再建結腸の血流不良を認め、血管吻合を行った。血管吻合を付加した4例は、再建臓器壊死を認めず、1例に縫合不全を合併したが、3例は縫合不全を回避することが可能であった。結腸再建において、再建グラフトの血流不良は予測困難であることが多く、血流不良時には血管吻合を行える準備をして手術を行うことが望ましい。

周術期管理の注意点

術前の低栄養は、縫合不全のリスクとなるため、適切な栄養管理を行うことも重要である。とくに食道癌は、腫瘍による狭窄から経口摂取が困難となる症例も多く、そのような症例に対しては早めに feeding tube を挿入し経管栄養を行うようにしている。

最近、術中水分はドライサイドに管理され、かつ昇圧剤で血圧を維持するような麻酔が行われることがしばしばある。再建臓器血流には不利であり、麻酔科と連携しながら十分な補液を行うよう心がけている。照射により再建臓器の微小循環が障害されている可能性があるサルベージ手術においては、とくにこの点に注意する。

おわりに

当科で行っている、食道切除術における再建手技の実際と、縫合不全回避のための取り組みについて概説した。食道切除の再建においては、頸部まで再建臓器

を拳上させる必要があるため、再建臓器は血流不全に陥りやすく、再建臓器の血流温存が縫合不全回避のためには重要である。再建臓器の血流には個人差も大きく、適切な血流評価に基づき、血流の良好な部位で吻合を行うことが肝要であると考えられる。

文 献

- 1) Sasaki, A., Tachimori, H., Akiyama, Y., et al.: Risk model for mortality associated with esophagectomy via a thoracic approach based on data from the Japanese National Clinical Database on malignant esophageal tumors. *Surg. Today*, 53 : 73～81, 2023.
- 2) Zehetner, J., DeMeester, S. R., Alicuben, E. T., et al.: Intraoperative assessment of perfusion of the gastric graft and correlation with anastomotic leaks after esophagectomy. *Ann. Surg.*, 262 : 74～78, 2015.
- 3) Koyanagi, K., Ozawa, S., Oguma, J., et al.: Blood flow speed of the gastric conduit assessed by indocyanine green fluorescence: New predictive evaluation of anastomotic leakage after esophagectomy. *Medicine*, 95 : e4386, 2016.
- 4) Ikeda, Y., Niimi, M., Kan, S., et al.: Clinical significance of tissue blood flow during esophagectomy by laser doppler flowmetry. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 122 : 1101～1106, 2001.
- 5) Liebermann-Meffert, D. M., Meier, R. and Siewert, J. R.: Vascular anatomy of the gastric tube used for esophageal reconstruction. *Ann. Thorac. Surg.*, 54 : 1110～1115, 1992.
- 6) Yamagishi, M., Ikeda, N. and Yonemoto, T.: An isoperistaltic gastric tube: New method of esophageal replacement. *Arch. Surg.*, 100 : 689～692, 1970.
- 7) 白鳥常雄, 中谷克紀, 松谷恵一: 食道癌手術における胃管作成に関する私共の工夫. *外科診療*, 28 : 183～187, 1986.

組織オキシメータを用いた腸管血流評価法についての検討

加藤 丈人, 小崎 浩一, 武藤 亮
小林 仁存, 米山 智, 福富 俊明
山本 恭彰

November, 2022

THE KITAKANTO MEDICAL JOURNAL

Vol. 72, No. 4

原著

組織オキシメータを用いた腸管血流評価法についての検討

加藤 丈人¹, 小崎 浩一¹, 武藤 亮¹, 小林 仁存¹, 米山 智¹, 福富 俊明¹,
山本 恭彰¹, 布施川一樹¹, 福永 潔¹

1 茨城県東茨城郡茨城町桜の郷 280 国立病院機構水戸医療センター 外科

要旨

目的：消化管手術において、腸管血流は縫合不全などの合併症につながる重要な要素である。近年、インドシアニンググリーン蛍光法による血流評価の報告がなされているが、赤外光観察カメラシステムが高額なため一般病院では普及していない。本研究では、非侵襲的に組織酸素飽和度とヘモグロビン指数を測定できる組織オキシメータを用いて、腸管血流評価の可能性を検討した。

方法：当院で行った食道・大腸手術中に、診察指装着型組織オキシメータ (toccare[®] astem) を用いて腸管血流データを収集した。

結果：食道癌手術 9 例と大腸癌手術 14 例で 97 箇所測定した。消化管吻合について組織酸素飽和度閾値 45.9%、ヘモグロビン指数閾値 0.420 と算出し、合併症無し症例の検出率は 87.2%、合併症例の検出率は 84.2%であった。

結論：組織オキシメータによる血流評価が、吻合部合併症予測に有用である可能性が示唆された。

文献情報

キーワード：

組織オキシメータ、
腸管血流、
組織酸素飽和度、
ヘモグロビン指数

投稿履歴：

受付 令和 4 年 7 月 17 日
修正 令和 4 年 9 月 20 日
採択 令和 4 年 9 月 20 日

論文別刷請求先：

加藤 丈人
〒311-3193 茨城県東茨城郡茨城町桜の郷280
国立病院機構水戸医療センター外科
電話：029-240-7711 (代表)
E-mail: kato.takehito.gt@mail.hosp.go.jp

目的

消化管手術において、腸管血流は縫合不全などの合併症につながる重要な要素である。¹ 近年、インドシアニンググリーンを用いた蛍光法による腸管血流評価の報告が数多くなされている。^{2,3} しかし、インドシアニンググリーン蛍光法による血流評価基準が完全に確定しているとは言い難く、^{4,5} うっ血の評価法が確立していない点も指摘されている。また、蛍光法に用いられる赤外光観察カメラシステムが比較的高額であることなどから、一般病院では十分に普及していないのが現状である。

組織オキシメータは、パルスオキシメーターとは原理が異なっており、SR-NIRS (Spatially Resolved-Near Infra Red Spectroscopy; 空間分解式近赤外分光法) を用いて侵襲なく任意の接触面でその臓器の混合血酸素飽和度 (組織酸素飽和度; rSO₂) と総ヘモグロビン指数 (Hb index) を計測することが可能である。⁶ rSO₂ によって末梢循環における動脈血流の評価が、また Hb index によって静脈還流の評価が可能であるという報告があり、⁷ 吻合腸管の血流評価を比較的安価に、動脈血流と静脈還流の両方の評価を同時に行うことが期待されている。

われわれは、定時手術時に消化管における組織オキシメータによるデータの収集を行い、組織オキシメータを用いて腸管血流評価を行う可能性について検討したので報告する。

方法

当院で定時に行った食道および結腸・直腸手術において、診察指装着型組織オキシメータ (toccare® astem) を用いて胃腸管の血流評価データの収集を行った (Fig.1).



Fig.1 診察指装着型組織オキシメータ (toccare® astem) モニター上段が rSO2 (%), 下段が Hb index

診断指装着型組織オキシメータは、オキシメータ本体と NIRS プロープからなっている。オキシメータ本体は、上段に rSO2 が % 表示、下段に Hb index が表示され、microSD カードに 0.5 秒ごとのデータが記録される。NIRS プロープは送受光部から構成され、送光器として発光ダイオード (LED) を、受光部としてフォトダイオードを用いている。送受光器間距離は 6 mm と 8 mm に設定されており、接触面から 4~5 mm までの深さが測定領域となっている。

本体および NIRS プロープは、滅菌したビニール袋に入れて密封した上で測定を行うことで術野の汚染を回避し、測定プローブを腸管に当てる際は、密着させつつも腸管壁を強く圧迫しないことや散乱光から遮蔽すること (無影灯を消す、NIRS プロープ周囲を手で覆うなど) に留意して測定した。数秒間の安定が得られた時点で計測を行い、Hb index 0.1 以上の計測値を測定データとして採用した。

食道手術における胃管再建では、胃前庭部・胃体部・吻合予定部・胃管先端 (切除予定部) を測定した。腸管切除・再建手術では、吻合部腸管・切除予定腸管・血管処理や手術操作の加わっていない腸管などで測定を行った。

血管処理を行っていない腸管からの測定データを用いて、rSO2 および Hb index について臓器・部位ごとの比較を行った。

吻合部合併症のない症例および血管処理・手術操作の加わっていない腸管の測定データと、切除腸管・吻合部合併症例の測定データの比較から組織オキシメータによる腸管血流評価の閾値を予測し、消化管吻合における組織オキシメータによる血流評価の可能性について検討した。

統計処理は EZR を用いた。⁸

臓器ごとの比較において、正規性の検定には Shapiro-Wilk 検定・等分散性検定には Bartlett の分散検定を用い、正規

分布に従う場合は一元配置分散分析 (one-way ANOVA) による検定および Turkey 法による多重比較、正規分布に従わない場合は Kruskal-Wallis 検定および Steel-Dwass 法による多重比較を行った。

腸管血流評価の閾値は ROC 曲線の左上隅からの距離 $((1 - \text{感度})^2 + (1 - \text{特異度})^2)$ が最小になる値とし、偽陽性に対する偽陰性の重み付け 1.0・有病率 0.1 に設定して算出した。本研究は院内倫理委員会の承認を得て施行した (受付番号 2019-53)。

結果

食道癌手術 9 例と結腸・直腸癌手術 14 例で 97 箇所での測定を行った。食道手術の再建法は、胃管再建 7 例、結腸再建 1 例、遊離空腸再建 1 例であった。

血管処理の加わっていない腸管からの 65 箇所での測定データから、胃・小腸・結腸の rSO2 および Hb index について、部位ごとの比較を行った。rSO2 について部位ごとの比較を行った結果、Shapiro-Wilk の正規性検定 $p=0.514$ より正規性は棄却されず、Bartlett の分散検定 $p=0.376$ より等分散性が棄却されなかったため、一元配置分散分析 (one-way ANOVA) による検定を行い、 $p=0.395$ より部位ごとの平均値に有意差を認めなかった (Fig. 2a)。

Hb index について部位ごとの比較では、Shapiro-Wilk の正規性検定 $p=0.000001936$ より正規性は棄却されたため、ノンパラメトリック解析を行った。

ノンパラメトリック Kruskal-Wallis 検定 $p=0.0266$ で有意差を認めるかと思われたが、多重比較 Steel-Dwass 法 C (colon) - SB (short bowel) $p=0.070$, C (colon) - St (stomach) $p=0.070$ と二群間の比較では有意差は認められず、Hb index についても消化管の部位ごとの差は無いと思われた (Fig. 2b)。

全 97 箇所の rSO2-Hb index の散布図を作成し、血流障害予測の可能性について検討する目的で、rSO2 と Hb index の閾値を予測した。

ドットチャートの分析から、吻合部合併症のない症例および血管処理・手術操作の加わっていない腸管の群全てが含まれている rSO2 > 40 の 90 サンプル (Fig. 3a) において Hb index の閾値を算出し、同様にして Hb index < 0.5 の 94 サンプル (Fig. 3b) で rSO2 の閾値の算出を行った。閾値は ROC 曲線の左上隅からの距離 $((1 - \text{感度})^2 + (1 - \text{特異度})^2)$ が最小になる値とした。

rSO2 閾値

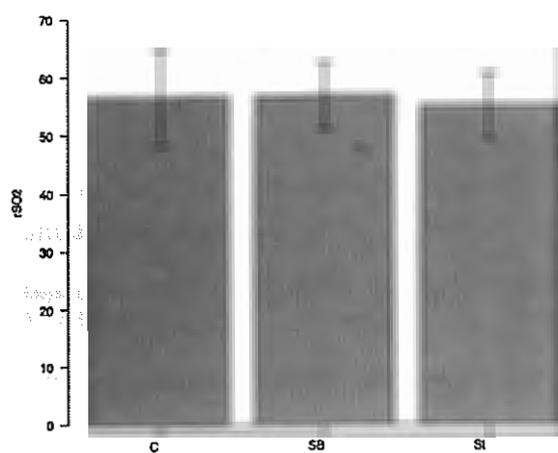
ROC 曲線 (偽陽性に対する偽陰性の重み付け 1, 有病率 0.1)

AUC 0.927, rSO2 閾値 = 45.870 (0.910, 0.688) (Fig. 4a)

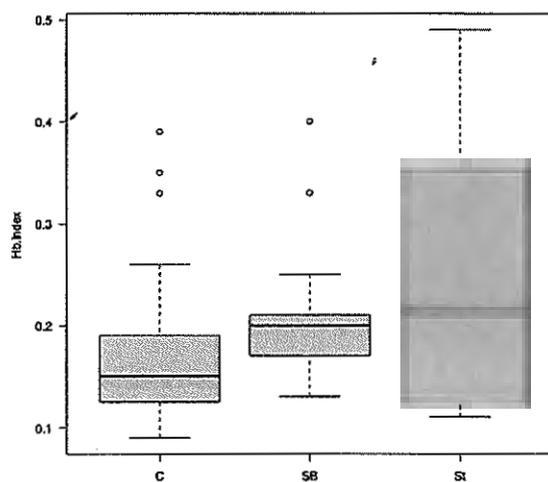
Hb index 閾値

ROC 曲線 (偽陽性に対する偽陰性の重み付け 1, 有病率 0.1)

AUC 0.847, Hb index 閾値 = 0.420 (0.962, 0.500) (Fig. 4b)

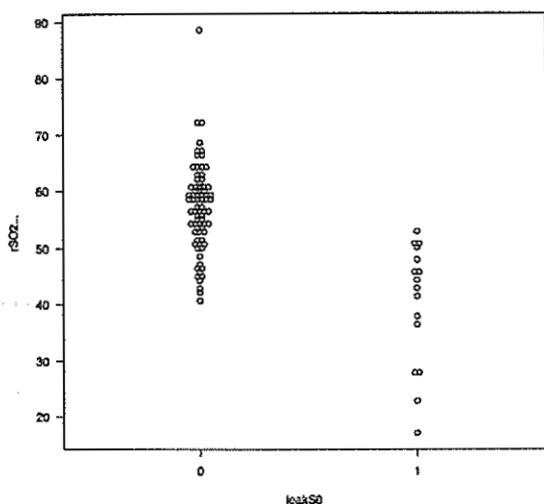


a

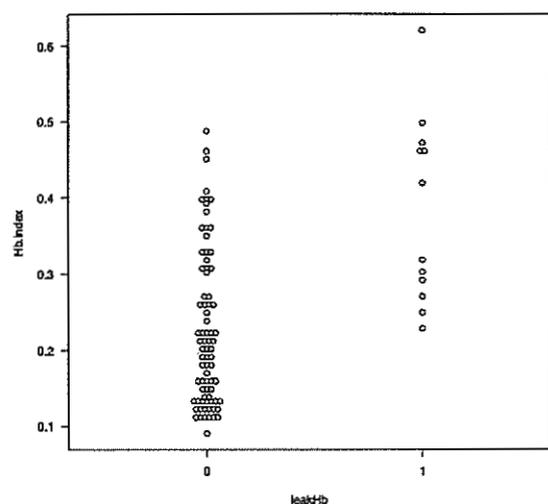


b

Fig. 2 臓器ごとの rSO2 (a) 及び Hb index (b) の比較
C : 結腸, SB : 小腸, St : 胃

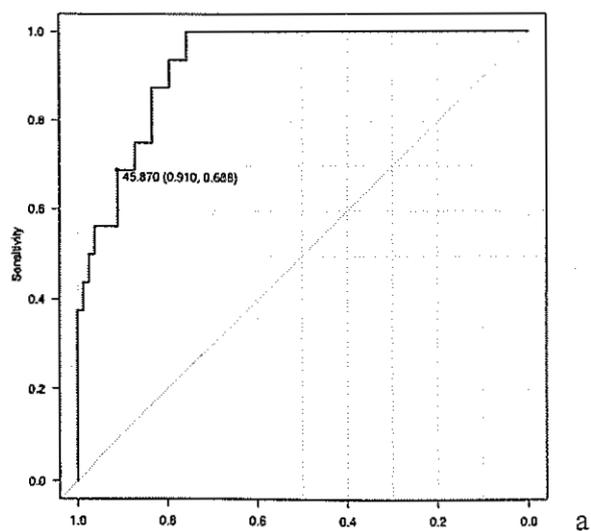


a

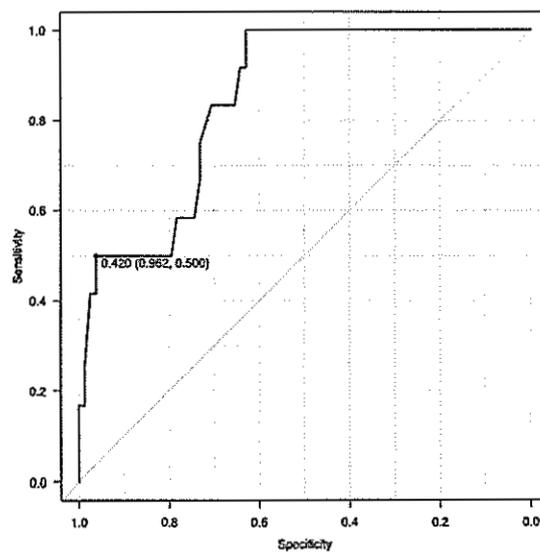


b

Fig. 3 rSO2 (a) 及び Hb index (b) のドットチャート
0 : 合併症無し, 1 : 合併症あり



a



b

Fig. 4 rSO2 (a) 及び Hb index (b) の ROC 曲線

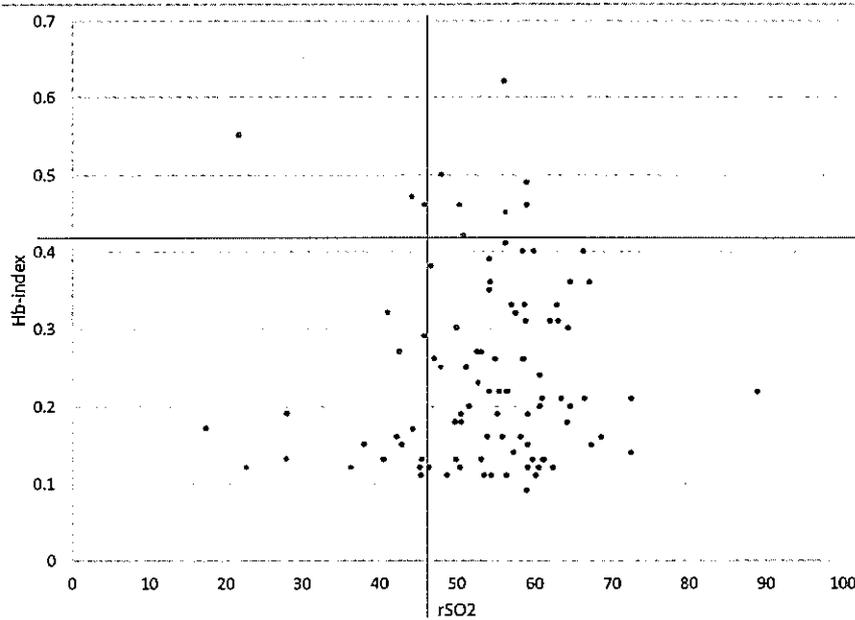


Fig. 5 rSO2/Hb index の散布図
 閾値 rSO2=45.9%と閾値 Hb index=0.420 を青線を表示。
 青点：合併症無し、赤点：合併症あり

考察

rSO2 45.9%以下及びHb index 0.420 以上を異常検出閾値とした場合、吻合部合併症のない症例および血管処理・手術操作の加わっていない腸管からの 78 サンプル中、正常検出は 68 サンプル (87.2%) であった。

正常例の検出率 $(78 - (3 + 7)) / 78 \times 100 = 87.2\%$

切除腸管および吻合部合併症の見られた症例から得られた 19 件のサンプルデータにおいて、異常検出は 16 サンプル (84.2%) であった。

異常例の検出率 $16 / 19 \times 100 = 84.2\%$ (Fig. 5)

今回の組織オキシメータによる胃腸管の血流評価データは、サンプル数が限られている点や対象が複数の組織にわたっている点、インドシアニングリーンを用いた蛍光血流評価との比較が行えていない点など課題は残っている。しかし、薬剤投与の必要がないという低侵襲性や静脈還流評価の可能性、測定機器の価格が ICG 蛍光法赤外観察カメラシステムよりも廉価である点に重要性を感じている。

組織オキシメータ (toccare[®] astem) を用いて胃腸管の血流評価データの測定を行い、rSO2 45.9%・Hb index 0.420 の閾値を用いることで、腸管血流の評価および消化管吻合部合併症予測における有用性があるものと思われた。

謝辞

お忙しい時間を割いて、統計処理のご指導を賜りました血液内科の米野琢哉先生に、この場をお借りして感謝の意を表します。

利益相反

なし

参考文献

1. Peracchia A, Bardini R, Ruol A, et al. Esophageal anastomotic leak. A prospective study of predisposing factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 685-691.
2. Kumagai Y, Ishiguro T, Haga N, et al. Hemodynamics of the reconstructed gastric tube during esophagectomy: assessment of outcomes with indocyanine green fluorescence. *World J Surg* 2014; 38: 138-143.
3. Higashijima J, Shimada M, Yoshikawa K, et al. Usefulness of blood flow evaluation by indocyanine green fluorescence system in laparoscopic anterior resection. *J Med Invest* 2019; 66: 65-69.
4. Yamaguchi K, Kumagai Y, Saito K, et al. The evaluation of the gastric tube blood flow by indocyanine green fluorescence angiography during esophagectomy: a multicenter prospective study. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2021; 69: 1118-1124.
5. Koyanagi K, Ozawa S, Oguma J, et al. Blood flow of the gastric conduit assessed by indocyanine green fluorescence: New predictive evaluation of anastomotic leakage after esophagectomy. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4386.
6. 庭山雅嗣. 内診指接着型オキシメーターの基礎. *産科と婦人科* 2015; 82: 1358-1363.
7. 内田季之, 金山尚裕. 内診指接着型オキシメーターによる胎児モニタリングの実際. *産科と婦人科* 2015; 82: 1365-1368.
8. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 452-458.

Examination of a Gastrointestinal Blood Flow Evaluation Method using a Tissue Oximeter

Takehito Kato¹, Koichi Kozaki¹, Ryo Muto¹, Yosinobu Kobayashi¹, Satoshi Yoneyama¹, Toshiaki Fukutomi¹, Yasuaki Yamamoto¹, Kazuki Fusegawa¹ and Kiyoshi Fukunaga¹

¹ Department of Surgery, National Hospital Organization Mito medical center, 280 Sakuranosato, Ibaraki-machi, Higashiibaraki-gun, Ibaraki 311-3193, Japan

Abstract

Purpose: In gastrointestinal surgery, intestinal blood flow is an important factor that can lead to complications such as suture failure. Many recent reports have evaluated blood flow using an indocyanine green fluorescence method, but as infrared light observation camera systems are relatively expensive, this method is not widely used. In this study, we investigated the possibility of intestinal blood flow evaluation using a tissue oximeter that can non-invasively measure tissue oxygen saturation and hemoglobin index.

Methods: From esophageal and colon/rectal surgeries performed at our hospital, we collected gastrointestinal blood flow evaluation data using a finger-mounted tissue oximeter (toccare[®] astem).

Results: Ninety-seven measurements were performed in nine cases of esophageal cancer surgery and fourteen cases of colorectal cancer surgery. The tissue oxygen saturation threshold for gastrointestinal anastomosis was calculated to be 45.9% , and the hemoglobin index threshold was calculated to be 0.420. The detection rate for cases without complications was 87.2% , and the detection rate for cases with anastomotic complications was 84.2% .

Conclusion: Our study indicates that the evaluation of gastrointestinal blood flow using a tissue oximeter may be useful for predicting anastomotic complications.

Key words:

tissue oximeter,
gastrointestinal blood flow,
tissue oxygen saturation,
hemoglobin index

透析フロンティア

Quarterly Journal of Dialysis

Vol.32 No.2

May 2022

別刷

株式会社 メディカルレビュー社
〒541-0046 大阪市中央区平野町3-2-8 淀屋橋MIビル
TEL (06)6223-1468(代)

パンデミックは移植医療に どんな影響を与えていますか？

回答 湯沢 賢治

Kenji Yuzawa

日本移植学会 COVID-19 対策委員長, 国立病院機構水戸医療センター臓器移植外科
(茨城県東茨城郡)

2019年末に中国で報告された新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は瞬間に世界中に広がり、生活を一変しました。それからすでに2年を経過したものの終息の気配もみえず、すべての医療の現場に大きな影響を与えてきました。

Q

COVID-19の移植医療におけるリスクを教えてください。

A

①移植を受けた患者さん (レシピエント) は免疫抑制薬を内服しており、COVID-19が重症化するリスクがあります。②臓器移植は臓器提供者 (ドナー) があって成り立つ医療のため、ドナーから感染するリスクがあります。③亡くなった方から提供される臓器の移植では、提供者の入院している病院に移植医療関係者が臓器摘出に向く必要があり、その関係者が感染を持ち込んだり、持ち帰るリスクがあります。

Q

COVID-19のリスク回避のための方法を教えてください。

A

日本移植学会は移植医療におけるCOVID-19のリスクを回避し、移植医療を維持するために2020年2月にCOVID-19対策委員会を組織し、

2020年3月に「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の移植医療における基本指針 (第1版)」を定めて全会員に配信し、その後改定を繰り返し、現在は第5版に至っています。基本指針は随時更新されますので、最新版は日本移植学会の「COVID-19関連情報<医療者向け>」のホームページ²⁾を参照してください。

基本指針には移植医療における対応として、移植実施の是非、ドナー候補者のリスク評価、COVID-19から回復したドナー候補者の臓器提供、待機中患者のCOVID-19感染、提供施設への関係者の派遣、院内の診療体制、ワクチン接種、外来通院移植患者のCOVID-19、感染時の免疫抑制薬と治療などについて詳細に記載してあります。これに従っていただければリスクを回避することができます。

Q

生体腎移植に影響はありましたか？

A

COVID-19が日本を席卷した2020年3月に配信した「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の移植医療における基本指針 (第1版)」では、当時COVID-19の治療法がなく、PCR検査もできなかったため、待機が可能な生体腎移植は、ドナーからの伝播、レシピエントの移植後免疫抑制下での市中感染の可能性から、状況が好転するまで停止することが望ましいとしました。生体腎移植は2019年には1,827例ありましたが、2020年には1,570例と減少しました。2019年

Q & A

透析医療の現場から

には平均すると月150例程度だった生体腎移植ですが、2020年2月から減少し、4月には51例、5月には68例と報告されています²⁾。

中止あるいは延期されていた生体腎移植の再開については、COVID-19のリスク回避のために2020年5月に配信した「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の移植医療における基本指針 (第4版)」に「生体腎移植再開チェックリスト」を添付し³⁾、配信しました。腎移植施設ではこれを用いて安全に生体腎移植が行われています。2020年7月には155例の生体腎移植が行われ²⁾、以後、例年並みに生体腎移植は維持されています。

Q

亡くなった方からの腎提供と腎移植に影響はありましたか？

A

COVID-19患者さんを治療する集中治療の切迫した医療現場において、脳死下、心停止後の臓器提供は一時激減しました。臓器提供者数は、2019年には脳死下は97例、心停止後は28例ありましたが、2020年には脳死下は68例、心停止後は9例でした。腎移植件数は2019年には脳死下 176例、心停止後 54例でしたが、2020年には脳死下 124例となり、特に心停止後は17例と激減しました⁴⁾。脳死下臓器提供に比べて心停止後臓器提供が大きく減少したのは、医療切迫の集中治療現場で、限られた時間での対応に困難があるためと考えられます。

減少したとはいえ、COVID-19蔓延の集中治療の現場において、臓器提供は絶えることなく続いています。わたしたち移植医療関係者は、患者さんやその家族の意志に応えるべく臓器提供にかかわっていただいた医療者のみならず関係者の方々に深く感謝いたします。

Q

腎移植患者さんがCOVID-19に罹患すると危険ですか？

A

腎移植を受けた患者さんは免疫抑制薬を内服しているだけでなく、基礎疾患として糖尿病、高血圧、心疾患などを有する人が多く、重症化のリスクがあります。しかし、免疫抑制薬を減らすことは拒絶反応のリスクがあるため慎重を要します。2021年12月末までの集計では腎移植患者さんのCOVID-19感染者は225人で、そのうち15人が亡くなっていて死亡率は6.7%になります¹⁾。これは同時期の一般人の死亡率1.1%の6倍で、移植患者さんが感染すると重症化することがわかります。しかし、同時期の血液透析患者さんのCOVID-19による死亡率は10%を越えており⁵⁾、移植患者さんは免疫抑制薬を内服しているにもかかわらず、その死亡率は血液透析患者さんより遙かに低いことがわかります。

腎移植患者さんのCOVID-19治療にあたっては、重症化のスピードが速く、軽症のうちから治療介入が求められます。しかし、治療薬によっては免疫抑制薬の血中濃度を上昇させるものもあり、注意が必要です¹⁾。

Q

腎移植患者さんのワクチン接種は勧められますか？

A

日本移植学会ではCOVID-19ワクチンは「生き残りのためのワクチンである」として、移植患者さんやその家族、そして移植医療従事者にワクチンの接種を推奨しました。そして、まず医療従事者自らがワクチンを接種し、移植患者さんに助言しようとの提言を出しています¹⁾。免疫抑制薬を内服している移植患者さんではワクチンの効果が低い可能性があります。有効性は報告されており、感染した場合の重症化リスクが高いので積極的な接種が推奨されます¹⁾。

Q & A

透析医療の現場から

文 献

- 1) 日本移植学会. COVID-19関連情報<医療者向け>. <https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/jst/index.html> (閲覧: 2022-03-22)
- 2) 山永成美, 吉川美喜子, 蔵満薫, 他. COVID-19と腎移植医療. 日臨腎移植会誌. 2021; 9: 62-72.
- 3) 日本移植学会. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の移植医療における基本指針 (第4版). 別添1 生体腎移植再開チェックリスト. <https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/images/guidance4.pdf> (閲覧: 2022-03-30)
- 4) 日本臨床腎移植学会・日本移植学会. 腎移植臨床登録集計報告 (2021) 2020年実施症例の集計報告と追跡調査結果. 2021; 56: 195-216.
- 5) 日本透析医会. <http://www.touseki-ikai.or.jp> (閲覧: 2021年12月末時点)

1 ドナー ②術前検査

1) 生体腎移植

Preoperative examination for living kidney donor

湯沢 賢治*

Keywords 生体腎移植, ドナー, 術前検査

はじめに

生体腎移植ドナーとしての医学的な適格性について検討を要する事項として、① 両腎機能が正常であること、② 摘出手術に耐容性があること、③ 伝播する疾患として感染症と悪性疾患がないことがある。生体腎ドナー保護のため「生体腎ドナーのケアに関する国際基準」として作成された「アムステルダム会議レポート¹⁾」に記載された検査項目を表¹⁾に示す。わが国での検査項目として全項目を必要とはしないが、ドナー保護の観点から非常に示唆に富むものとして参照してほしい。「ドナーの条件 (倫理面, 腎機能, 年齢, 合併症)」(p.598) に検査結果によるドナーの条件が記載されているので、本稿では具体的な「術前検査」項目を記載する。

I. 腎の評価

一般の腎機能検査としての血液尿検査は当然のこととして、生体ドナーとして特記すべき検査を記載する。

1. 推算糸球体濾過量 (eGFR)

糸球体濾過量 (GFR) を評価するために一般的に用いられている eGFR を生体ドナーの最も初期の評価に用いることは可能である。血清クレアチニン値 (sCr_e), 年齢, 性別から容易に算出でき、血清クレアチニン値よりは正確に腎機能を測定できる²⁾。しかし、この値はあくまでも推算値であり、この値だけで腎機能を判断してはならない。「生体腎移植ドナーガイドライン」³⁾でも次の2, 3, 4

での腎機能評価が求められている。

2. クレアチンクリアランス (CCr)

より正確な GFR を評価するために 24 時間蓄尿による CCr が勧められる。時間を短縮し、3~4 時間で測定されることもあるが、尿蛋白量の測定も可能となる 24 時間蓄尿が望ましい。

3. イヌリンクリアランス (C_{in})

腎糸球体で濾過され尿細管で再吸収も分泌もされないイヌリンのクリアランスを測定するのが最も正確な GFR とされている。イヌリンを持続静注しつつ 15 分間隔で 4 回の採血、採尿で測定するが、簡易法として 60 分間隔で 2 回の採血、採尿でも測定できる⁴⁾。

4. 腎シンチグラム (レノグラム)

腎排泄性のアイソトープを静注し、腎から膀胱へ排泄される動態を画像化し、左右別々の分腎機能を評価することができる。これは腎の大きさに左右差が大きい場合には必須であるが、造影 CT 検査で代用することもできる。

5. 造影 CT 検査

全身検査の一環としての造影 CT 検査によって、腎血管や尿路の評価が行われるが、動脈相の腎皮質重量が GFR に比例するとの報告があり、その際、CT 画像を解析することにより左右の分腎機能を推測することができる⁵⁾。また、造影 CT 検査で、腎の形態異常、動静脈の本数と走行、分岐・合流血管の位置、尿路の走行などを詳細に検討することができる。

Yuzawa Kenji

*国立病院機構水戸医療センター臨床研究部移植医療研究室 [〒311-3193 東茨城郡茨城町桜の郷 280]

表 生体腎移植ドナー候補者に対するルーチン検査

尿検査

試験紙法による尿蛋白, 血尿, 尿糖
 検鏡検査, 尿培養検査と感受性検査
 尿蛋白定量

腎機能検査

GFR 測定評価

血液検査

血液学的検査

血算

異常血色素症 (必要時)

凝固検査

G6PD 欠損症 (必要時)

生化学的検査

クレアチニン, 尿素窒素, 電解質

肝機能検査

尿酸

空腹時血糖

骨代謝関連検査

ブドウ糖負荷試験 (空腹時血糖が6~7 mmol/L 以上)

脂質

甲状腺機能検査 (必要時)

妊娠反応検査 (必要時)

PSA (必要時)

ウイルス検査・感染症検査

B 型肝炎, C 型肝炎

トキソプラズマ

梅毒

HIV, HTLV-1/2

マラリア (必要時)

サイトメガロウイルス

トリパノソーマ検査 (必要時)

EB ウイルス

住血吸虫病 (必要時)

HHV8 と HSV (必要時)

糞線虫 (必要時)

腸チフス (必要時)

ブルセラ症 (必要時)

呼吸器・循環器検査

胸部 X 線

心電図

心電図: 負荷テスト

心エコー (必要時)

腎形態評価

両側の腎が正常なサイズであるか, 尿路において石灰化や結石がないか, 腎盂に異常はないかなどを適切な画像診断で評価する必要がある。また, 腎血管系に関しても同様に評価すべきである

日本移植学会アドホック翻訳委員会: A report of the Amsterdam Forum on the care of the live kidney donor: data and medical guidelines 生体腎移植ドナーのケアに関するアムステルダム会議レポート: データと医学的ガイドライン. 移植 46: 218-248, 2011¹⁾

II. 耐術性の評価

生体腎移植ドナーの腎採取術では手術自体の安全性が 100% 担保されなければならないので, より厳格な耐術性についての術前評価が必要である。

呼吸器・循環器機能検査として, 胸部 X 線, 心電図, 負荷心電図, 心エコー (必要時) が行われる。麻酔科受診により, 事前に耐術性について評価することが必要である。また腹部手術の既往によっては鏡視下の腎採取術の可否の検討が必要である。

III. 感染症と悪性疾患の否定

1. 感染症

感染症として, HBs 抗原, HBs 抗体, HCV 抗体, HEV 抗体, (必要時は HBc 抗体, HBV-DNA, HCV-RNA), 梅毒血清反応, 抗 HIV 抗体, 抗 HTLV-1 抗体, ツベルクリン反応, ウイルス抗体価 (HIV, HTLV-1, CMV, HSV, VZV, EB, アデノウイルス, ムンプス, 麻疹など), 喀痰, 胃液 (抗酸菌), 咽頭, 尿培養が行われる。以下, 特記すべき感染症検査について記載する。

1) HTLV-1 (ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型)

HTLV-1 感染症は, 献腎移植ドナーでは禁忌とされていたが, そもそも東日本では感染率が低く, 潜伏期が長く, 発症率が低いことから, 生体腎移植においてあまり注目されていなかった。しかし, 感染ドナーから非感染レシピエントへの生体腎移植ではきわめて短期間に高い発症率で HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) が発症することが報告された⁶⁾。関連諸学会で作成された「HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン 2019」⁷⁾では, 生体腎移植での生体ドナーの検査を求めたが, 実際には 7.8% の症例で検査されないか不明のまま生体腎移植が行われており⁸⁾, 検査の徹底が求められる。

2) COVID-19 (新型コロナウイルス感染症)

2019 年末に中国で報告され, 瞬く間に世界に蔓延した COVID-19 は, 本稿を執筆している時点で第 6 波と呼ばれる感染急増の真っ只中にある。日本移植学会が早期から対応し, 「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の移植医療における基本指針」を公表後, 第 5 版まで更新し⁹⁾, 移植医療の

維持に務めてきた。感染弱者であるレシピエントにドナーからのCOVID-19の持ち込みは避けねばならず、「移植予定日から逆算して14日間外出を控え、自宅または医療機関で経過を観察することが望ましい。ドナー候補者とレシピエント候補者は、症状、背景、曝露歴などからCOVID-19のリスク評価を行うだけでなく、術前に鼻咽頭スワブでのPCRなどの核酸増幅検査を行うことが望ましい。」とされている。

2. 悪性腫瘍

悪性腫瘍をもったドナーからの臓器移植は悪性腫瘍伝播の可能性があるので、徹底的なスクリーニングが必要である。

頸胸腹部単純造影CTによる全身精査、消化管検査として、上部消化管内視鏡、便潜血、女性ドナーには乳腺超音波、婦人科検査として、コルポスコピー、子宮頸部細胞診が行われている。

腫瘍マーカーとして、AFP、CEA、CA19-9、CA125、PSAなども併せて行いたい。

おわりに

生体腎移植において生体ドナーは第1に守られなければならない。そのためには、術前検査は徹底的に行わなければならない。しかし近年ドナーの術前検査について、「健康である生体ドナーについて検査するのであるから過剰である」との理由で検査の診療報酬が査定減になることが多く報告されている。移植医としては、その健康を担保するための検査を疎かにすることはできず、筆者の県では「症状詳記」にその旨記載し、承認されているが、不可能な地方もあると聞く。このために、

生体腎ドナーに最低限行すべき検査を学会としてガイドラインなどで示してほしいという声を聞く。今後の検討が待たれる。

文 献

- 1) 日本移植学会アドホック翻訳委員会：A report of the Amsterdam Forum on the care of the live kidney donor : data and medical guidelines 生体腎移植ドナーのケアに関するアムステルダム会議レポート：データと医学的ガイドライン. 移植 46 : 218-248, 2011
- 2) Matsuno S, Imai E, Horio M, et al : Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. Am J Kidney Dis 53 : 982-992, 2009
- 3) 日本臨床腎移植学会：生体腎移植のドナーガイドライン <https://www.jsrct.jp/wp-content/themes/jsrct/pdf/guideline/guideline3.pdf> (2022年2月28日アクセス)
- 4) Horio M, Imai E, Yasuda Y, et al : Japanese Equation for Estimating GFR : Simple sampling strategy for measuring inulin renal clearance. Clin Exp Nephrol 13 : 50-54, 2009
- 5) Torimoto I, Takebayashi S, Sekikawa Z, et al : Renal perfusion cortex volume for arterial input function measured by semiautomatic segmentation technique using MDCT angiographic data with 0.5-mm collimation. AJR Am J Roentgenol 204 : 98-104, 2015
- 6) Yamauchi J, Yamano Y, Yuzawa K : Risk of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Infection in Kidney Transplantation. N Engl J Med 380 : 296-298, 2019
- 7) 厚生労働省「HAMならびにHTLV-1陽性難治性疾患に関する国際的な総意形成を踏まえた診療ガイドラインの作成」研究班、「HTLV-1関連脊髄症(HAM)診療ガイドライン2019」作成委員会(編)：HTLV-1関連脊髄症(HAM)診療ガイドライン2019 HTLV-1陽性関節リウマチ & HTLV-1陽性臓器移植 診療の対応を含めて。南江堂、東京、2019
- 8) 日本臨床腎移植学会・日本移植学会：腎移植臨床登録集計報告(2020)2019年実施症例の集計報告と追跡調査結果. 移植 55 : 225-243, 2020
- 9) 日本移植学会：新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の移植医療における基本指針 <https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/images/guidance5.pdf> (2022年2月28日アクセス)

* * *

1 ドナー ②術前検査

2) 死体 (献) 腎移植

Preoperative examination for cadaveric kidney donor

湯沢 賢治*

Keywords 献腎移植, 術前検査, 脳死ドナー, 心停止ドナー

はじめに

献腎移植ドナーとしての医学的な適格性について検討を要する事項として、①腎機能が正常であること、②伝播する疾患として感染症と悪性疾患がないこと、がある。「ドナーの条件(倫理面, 腎機能, 年齢, 合併症)」(p.598)に検査結果によるドナーの条件は記載されているので、本稿では具体的な検査項目を記載する。

献腎提供では、ドナー候補となった時点で提供施設において「臓器提供者(ドナー)適応基準」¹⁾によって検討され、日本臓器移植ネットワークに通報される。施設での検査データから第一次評価²⁾がなされ、必要な場合にはメディカル・コンサルタント(MC)が早期に提供施設に向いて提供者の第二次評価をすることがある。最終的には摘出チームによる第三次評価を行い腎提供が決定される。

各々の検査項目の評価は提供施設で限られた時間内に行われ、限られた検査結果でドナーの可否を判断する必要があり、慎重な判断が求められる。

また、献腎移植ドナーは心停止後の提供では死戦期の低血圧による腎機能の悪化、脳死下での提供では心肺停止後に脳死となった症例では腎機能の悪化がある場合があり、発症前の腎機能での評価が必要な場合もある。

I. 臓器提供者適応基準

日本臓器移植ネットワークでつくられた「臓器提供手順書」¹⁾に示された臓器提供者に求められる適応基準の腎臓に関する項目を表1¹⁾に示す。

表1 臓器提供者(ドナー)適応基準 腎臓

疾患または状態を伴わないこと

- (1) 全身性の活動性感染症
- (2) HIV抗体, HTLV-1抗体, HBs抗原などが陽性
- (3) クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)およびその疑い
- (4) 悪性腫瘍(原発性脳腫瘍および治癒したと考えられるものを除く)

移植の適応を慎重に検討する

- (1) 血液生化学, 尿所見などによる器質的腎疾患の存在
- (2) HCV抗体陽性

日本臓器移植ネットワーク: 臓器提供施設の手順書(第2版) <https://www.jotnw.or.jp/files/page/medical/manual/doc/plant.pdf> (2022年2月28日アクセス)¹⁾

献腎移植の腎機能検査では生体腎移植ドナーのような徹底的な検査は望めないで、一般の血液生化学検査での判断になる。

なお、臓器提供可能として、提供について家族の同意が得られた後、組織適合性検査のために血液検体を移植検査センターに搬送するが、そこでは組織適合性(HLA)検査とともに、提供施設で検査されていない感染症検査(HBs抗原, HCV抗体, HTLV-I抗体, HIV抗体, HBc抗体, CMV抗体)が行われる。

II. 第一次評価

日本臓器移植ネットワークでつくられた「心臓が停止した死後の腎臓提供に関する提供施設マニュアル」²⁾に示された第一次評価に必要な検査項目を表2²⁾に示す。心停止後提供の基準であるが脳死下での提供にも当てはまる。脳死下での提

Yuzawa Kenji

*国立病院機構水戸医療センター臨床研究部移植医療研究室(〒311-3193 東茨城郡茨城町の郷280)

表2 第一次評価に必要な検査項目

- ・検査所見 (下記のうち院内で検査済みのもの)
 - 血液型
 - 血算：WBC, RBC, Hb, Ht, Plt
 - 血液生化学：BUN, s-Cr, BS, Na, K, Cl, CRP 他
 - 感染症：HIV 抗体, HTLV-1 抗体, HBs 抗原, HCV 抗体, 梅毒血清反応, 細菌培養 (気道分泌物, 血液, 尿, その他)
- ・検尿：蛋白, 糖, 沈渣 (RBC, WBC, 円柱)
- ・胸部・腹部 X 線, 腹部超音波検査

日本臓器移植ネットワーク：心臓が停止した死後の腎臓提供に関する提供施設マニュアル <https://www.jotnw.or.jp/files/page/medical/manual/doc/zinzo-teikyo-manual.pdf> (2022年2月28日アクセス)²⁾

供の場合、腹部の多臓器提供になることが多く、その際にはCT検査が行われており、非常に参考になる。

前項の「I. 臓器提供者適応基準」同様、腎機能については一般の血液生化学検査での判断となる。また、「はじめに」に記載したとおり、発症からの経過により腎機能を示す検査値の変動があり、慎重な判断が求められる。

Ⅲ. 第二次評価

第一次評価で判断できない場合、日本臓器移植ネットワークからの依頼によりMCによる判断となるが、提供施設での追加検査には限度があり、既存の検査結果、経過からの判断になる。また、MCは必要によって検査データや画像を選択し、移植施設に送れるようにする。

Ⅳ. 第三次評価

摘出チームが提供病院に到着後、病室で必要に応じて検査を行うが、腎臓の場合、超音波検査で腎の形態、血流を確認することがある。

Ⅴ. 摘出時評価

腎が摘出され、腫瘍性病変が認められた場合、また、「はじめに」に記した死戦期が長かったり、心停止による腎機能低下で移植適否の判断に困ったりする場合、また体内・体外での灌流が悪かつ

た場合、摘出された腎の迅速病理検査を依頼することもある。

Ⅵ. 摘出後評価

腎(多臓器の場合は全臓器)摘出が終了したあと、腎以外に摘出した臓器とともに、体腔内に残った臓器に対して視診、触診で腫瘍性病変の有無を検索する。病変が認められた際には、迅速病理検査を依頼し、悪性を否定できない限り、摘出臓器を移植することはできない。

また、閉創後にはポータブル X 線検査により器材の体内遺残がないことを確認する。

Ⅶ. COVID-19 対応

「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の移植医療における基本指針」第5版³⁾に記載されているとおり、ドナーからの COVID-19 のもち込みは避けねばならない。ドナーからの COVID-19 ウイルスの伝播は肺以外の臓器ではまれとされており、COVID-19 罹患歴が臓器提供を妨げるものではない。しかし、PCR などの核酸増幅検査は必須と記されている。COVID-19 から回復した献腎ドナー候補者および COVID-19 罹患者に濃厚接触したドナー候補者について行うべき検査とその後の扱いは「基本指針」³⁾に詳細が記載されているので、参照していただきたい。

おわりに

冒頭の「はじめに」にも記したが、心停止後の腎提供では死戦期の低血圧による腎機能の悪化があり、脳死下の提供で心肺停止後に脳死となった症例では心肺停止による腎機能の悪化がある場合がある。前者では死戦期前の腎機能で評価することしかできないが、死戦期に無尿となった場合、その期間がどの程度まで許容できるか、症例ごとに検討を要する。また、後者では腎機能が低下している場合、どの程度まで許容できるかも症例ごとに検討を要する。場合によっては、大変手間にはなるが可能なら生検による迅速病理検査を依頼することも必要となる可能性がある。腎は虚血に強く、これら腎機能の低下は可逆的なことが多い

め、死後の腎提供の意思をかなえられるよう、最大限の努力をお願いしたい。

文 献

- 1) 日本臓器移植ネットワーク：臓器提供施設の手順書（第2版） <https://www.jotnw.or.jp/files/page/medical/manual/doc/plant.pdf>（2022年2月28日アクセス）
- 2) 日本臓器移植ネットワーク：心臓が停止した死後の腎臓提供に関する提供施設マニュアル <https://www.jotnw.or.jp/files/page/medical/manual/doc/zinzo-tei-kyo-manual.pdf>（2022年2月28日アクセス）
- 3) 日本移植学会：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の移植医療における基本指針 <https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/images/guidance5.pdf>（2022年2月28日アクセス）

* * *

特集 ● もっと知ろう 透析室での腎移植問題—腎移植と透析の移行期

3

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の 腎移植への影響

湯沢 賢治^{*,**}

要旨

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は移植医療にも大きな影響を及ぼした。日本移植学会は移植患者を守り、移植医療を維持するために、早期に「COVID-19 対策委員会」を組織し、「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の移植医療における基本指針」を配信し、改訂を重ねてきた。

腎移植患者は免疫抑制薬を内服しているため、COVID-19の重症化のリスクがあり、死亡率は一般人より高いが透析患者よりは低い。生体腎移植は一時減少したが、ほぼCOVID-19流行前の水準まで回復した。献腎移植は臓器提供者の減少を受け、減少し未だCOVID-19流行前の水準まで回復していない。腎移植患者にも積極的なCOVID-19ワクチン接種が推奨される。

Key Words 新型コロナウイルス感染症, 腎移植, 臓器提供, COVID-19 ワクチン

はじめに

2019年12月末に中国で報告された新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）による新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は瞬く間に世界中に広がり、世界中の生活様式を一変させた。2019年末には誰一人想像すらしなかった世の中の変貌からすでに2年半が経過したものの、その終息は見えない。臓器移植医療におけるCOVID-19のリスクとして、①臓器移植患者（レシピエント）は免疫抑制薬を内服しているため感染弱者であること、②臓器移植は臓器提供者（ドナー）があつて成り立つ医療であるため、ドナーからの感染のリスクがあること、③亡くなった方から提供される臓器の移植では、ドナーの入院している病院に移植医療関係者が臓器摘出に向く必要があり、その関係者が感染を持ち込んだり持ち帰るリスクがあること、の3点が挙げられる。

* 国立病院機構水戸医療センター臓器移植外科

** 日本移植学会 COVID-19 対策委員会 委員長

1 日本移植学会の対応

1. COVID-19 対策委員会

日本移植学会は移植患者を守り、移植医療を維持するために、2020年2月27日に「COVID-19 対策委員会」^{参考URL¹⁾}を組織した。委員会には日本移植学会の会員のみでなく、感染症の専門家、また、COVID-19 対応に長けた米国の移植医、移植感染症専門医にも依頼し、快く加わっていただいた。

2. 基本指針

COVID-19 対策委員会は当初 COVID-19 についての知見がきわめて乏しかったものの、早急な情報配信が必要と考え、2月末から毎日のように web 会議を開催し、3月6日に「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の移植医療における基本指針 (第1版)」^{参考URL²⁾}を配信した。その後、COVID-19 に対する新たな知見が得られるたびに改訂を加え、最新の「第5版」^{参考URL³⁾}にまで至っている。その改訂の経緯を表1に示す。

3. 患者登録

COVID-19 第1波と呼ばれている2020年4月の時点で治療法が確立しておら

表1 「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の移植医療における基本指針」の改訂

第1版	2020年3月6日 新型コロナについてわからないことだらけ 待てるなら待とう (生体移植)
第2版	4月11日 脳死・心停止後ドナーのリスク評価 平易な言葉で Q&A を添付 (医療者向け・一般向け)
第3版	5月8日 PCR 検査が必須 治療についての提言 (Clinical Question への答え)
第4版	5月29日 第1版~第3版までを含んだ最新版 生体腎移植再開についての提言
第4.1版	2021年2月1日 ワクチンに関する提言
第4.2版	2021年7月17日 ワクチン接種 Q&A (移植者用) (医療者用)
第5版	2021年11月8日 治療について

ず、日本移植学会 COVID-19 対策委員会としては移植患者の感染状況の把握が必要と考え、移植患者の感染例の全例登録を開始した。すべての学会員に依頼し、関連学会にも周知を依頼した。また、登録された感染移植患者の治療などについて COVID-19 対策委員会に意見を求めたければ、委員会として対応することも示した。この登録患者数の推移、予後については後述する。

2 腎移植の可否

1. 実施の可否

2020 年 3 月初め COVID-19 第 1 波の時点では十分な診断法も普及せず、治療薬もなかった。このため 3 月 6 日に配信した基本指針第 1 版では、「待機が可能な生体腎移植は、ドナーからの伝播、レシピエントの移植後免疫抑制下での市中感染の可能性から、状況が好転するまで停止することが望ましい」とした。そして、献腎移植については十分な情報収集をし、「感染症の専門家の意見を取り入れて判断する」とした。

2. 生体腎移植再開

第 1 波では基本指針第 1 版^{参考 URL 2)}の提言を受けて多くの施設で生体腎移植が中止、延期された。第 1 波の終息が見えてきた 2020 年 5 月末に基本指針第 4 版^{参考 URL 4)}に「生体腎移植再開についての提言」を記し、生体腎移植を再開するに当たり、COVID-19 のリスク回避のための「生体腎移植再開チェックリスト」を作成し、第 4 版に添付した。

3 腎移植患者の感染

腎移植を受けた患者は免疫抑制薬を内服しているだけでなく、基礎疾患として糖尿病、高血圧、心疾患などを有する人が多く、重症化のリスクがある。しかし免疫抑制薬を減らすことは拒絶反応のリスクがあるため、慎重を要する。本稿執筆の 2022 年 4 月の時点でオミクロン株による第 6 波の終息は見えていないが、第 5 波までの医療崩壊につながるほどの感染患者の重症化は第 6 波のオミクロン株では見られていない。オミクロン株以前 2021 年 12 月末までの集計では腎移植

〔用語解説〕

- 献腎移植
かつて亡くなった方から提供されての腎移植は「死体腎移植」と呼ばれていたが、現在ではこう呼ばれている。献腎移植には脳死下の腎提供と心停止後の腎提供がある。

患者の COVID-19 は 225 人で、そのうち 15 人が亡くなっていて死亡率は 6.7 % となる^{参考 URL 5)}。これは同時期の一般人の死亡率 1.1 % の 6 倍で、移植患者が感染すると重症化することがわかる。しかし、同時期の血液透析患者の COVID-19 による死亡率は 10 % を越えており^{参考 URL 6)}、移植患者は免疫抑制薬を内服しているにもかかわらず、その死亡率は血液透析患者よりはるかに低いことがわかる。

腎移植患者の COVID-19 治療に当たっては、重症化のスピードが速く、軽症のうちから治療介入が求められる。しかし、治療薬によっては免疫抑制薬の血中濃度を上昇させるものもあり、注意が必要である。

4 腎移植患者のワクチン接種

日本移植学会では COVID-19 ワクチンは「生き残りのためのワクチンである」として、移植患者やその家族、そして移植医療従事者にワクチンの接種を推奨した。そして、まず移植医療従事者自らがワクチンを接種し、移植患者に助言しようとの提言を出した^{参考 URL 5)}。免疫抑制薬を内服している移植患者はワクチンの効果が低い可能性があるが、予防効果だけでなく重症化を防ぐ効果は報告されており、感染した場合の重症化リスクが高いので積極的な接種が推奨される^{参考 URL 5)}。生体腎移植を予定している患者については免疫抑制薬内服前、すなわち腎移植前のワクチン接種が推奨される。

本稿執筆の 2022 年 4 月の時点で 4 回目のワクチン接種が検討されているが、腎移植患者は基礎疾患を有するものとして 4 回目の接種を受けることが推奨される^{参考 URL 5)}。

5 COVID-19 禍での臓器提供

COVID-19 患者の対応にあたる集中治療の切迫した医療現場において、脳死下

ワンポイント ● アドバイス

Q. 腎移植患者の COVID-19 ワクチン接種に際して、ワクチンの効果を高めるために免疫抑制薬は休薬あるいは減薬したほうがよいでしょうか？



A 免疫抑制薬はワクチンの効果を弱め、産生される抗体価が低下することが知られている。しかし、ワクチン接種に際して絶対に免疫抑制薬を休薬あるいは減薬してはならない。これにより拒絶反応の発症のリスクがある。移植患者にもワクチンの複数回接種が効果的であることは報告されており、また、ワクチンの効果は抗体価だけで計れるものではない。

(湯沢賢治)

表 2 脳死下・心停止後の臓器提供者数と提供腎数の推移

	2019年	2020年	2021年
脳死下	97	68	64
心停止後	28	9	12
提供腎数	230	141	125

表 3 2020年1月から9月までの腎移植件数

	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月
生体腎	141	122	112	51	58	96	155	140	159
献腎	12	14	12	7	12	11	16	16	20

表 4 腎移植件数の推移

	2018年	2019年	2020年	2021年
生体腎	1,683	1,827	1,570	1,647
脳死下献腎	127	176	124	106
心停止後献腎	55	54	17	19

と心停止後の臓器提供は激減した。2019年から2021年までの臓器提供者数の推移を表2に示す。脳死下、心停止後ともに2020年に激減し、2021年になっても回復してはいない。結果として、脳死下、心停止後に提供された腎臓の数は激減している。2020年に脳死下臓器提供に比べて心停止後臓器提供が大きく減少したのは、医療切迫の集中治療現場で、限られた時間での対応に困難があるためと考えられるが、2021年にはわずかながら回復している。

6 COVID-19 禍での日本の腎移植

COVID-19 第1波から第2波に至る2020年1月から9月までの腎移植件数の推移を表3に示す。基本指針第1版^{参考URL²⁾}で生体腎移植について「状況が好転するまで停止することが望ましい」とした影響で、4月には生体腎移植件数は3分の1程度に減少したが、第4版^{参考URL⁴⁾}の「生体腎移植再開についての提言」を受け、7月には回復している。一方、献腎移植件数は前項に記したとおり、COVID-19 禍での臓器提供者数の減少したことで献腎移植も減少したが、生体腎と同時期である7月には回復している。

2018年から2021年までの腎移植件数を表4に示す。生体腎移植は2021年には2018年並みに回復したが、献腎移植は臓器提供者数の著しい減少を受けて回

復しておらず、とくに心停止後の献腎移植件数の低下は著しく、対応の困難さからと考えられる。

7 COVID-19 禍で変わった腎移植医療

1. 献腎摘出の互助制度

これまで脳死下腎提供では腎移植施設の移植医が全国から提供施設に出向き、摘出手術を行い、自ら摘出腎を持ち帰り、自施設で腎移植手術を行っていた。COVID-19 禍で移動が制限されたことを受け、提供施設が腎移植施設である場合には提供施設の移植医が摘出する。あるいは腎移植施設でない場合には近隣の腎移植施設の移植医が摘出するシステムとした。これを日本移植学会が「互助制度」と呼んで推奨し、全国に広めた。摘出された腎臓は日本臓器移植ネットワークが選定した専門の業者が搬送する。

2. 遠隔通院の回避

これまで当院の茨城県在住の腎移植患者が東京の腎移植施設に通院することは多くあった。COVID-19 禍での移動制限により、東京への通院が困難になり、多くの腎移植患者が当院の外来に受診を依頼し、通院することとなった。可能なら遠くの移植施設への通院を避け、近隣の移植施設に通院することは好ましいことと考える。

3. 遠隔医療

定期的な血液や尿検査などが必要な腎移植患者では 100 % 遠隔診療とすることは困難であるが、術後長期間が経過して安定している腎移植患者については、ある程度通院間隔を空けて電話などでの状態確認や、必ずしも移植施設ではない近隣の医療機関への受診依頼も可能となり、積極的な導入も望まれる。

おわりに

COVID-19 蔓延の集中治療の現場において、臓器提供は絶えることなく続いている。われわれ移植医療関係者は、臓器提供の意思を示された方、臓器提供に同意されたご家族の方々、その意思に応えるべく臓器提供に関わっていただいた医療者のみならず関係者の方々、みなさまに深く感謝申し上げます。

本論文の●ポイント

- 腎移植患者は免疫抑制薬を内服しており、健康人と比較して COVID-19 が重症化しやすく死亡率は高いが、透析患者よりは低い。
- 生体腎移植件数は一時減少したが、ほぼ回復した。
- 臓器提供者数の減少により、献腎移植件数の減少は回復せず、心停止後の献腎移植件数で著しい。
- 腎移植患者にも COVID-19 ワクチン接種は推奨される。

■ 文 献

- 1) 日本臨床腎移植学会・日本移植学会. 腎移植臨床登録集計報告(2021) 2020年実施症例の集計報告と追跡調査結果. 移植 2021; 56: 195-216

■ 参考 URL (2022年6月現在)

- 1) 日本移植学会: COVID-19 対策委員会
<https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/images/member.pdf>
- 2) 日本移植学会: 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の移植医療における基本指針(第1版)
<https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/images/guidance1.pdf>
- 3) 日本移植学会: 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の移植医療における基本指針(第5版)
<https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/images/guidance5.pdf>
- 4) 日本移植学会: 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の移植医療における基本指針(第4版)
<https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/>

[images/guidance4.pdf](#)

- 5) 日本移植学会: COVID-19 関連情報〈医療者向け〉
<https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/jst/index.html>
- 6) 日本透析医会
<http://www.touseki-ikai.or.jp>

■ Impact of COVID-19 on renal transplantation

Kenji Yuzawa^{*,**}

Key words : COVID-19, renal transplantation, organ donation, COVID-19 vaccine

^{*} *Department of Transplantation Surgery, National Hospital Organization Mito Medical Center*

^{**} *Director of COVID-19 Task Force, The Japan Society for Transplantation*

心停止後臓器提供

湯沢 賢治*¹

要約

欧米の移植先進国では脳死下の臓器提供が頭打ちとなったため、積極的に心停止後の臓器提供が広められてきた。このために、心停止後の体外式膜型人工肺 (ECMO) の導入、回復不能な際の生命維持装置からの離脱が行われ、心停止後の多臓器の摘出と移植が可能となっている。日本ではこれらの取り組みが行われておらず、心停止後には腎臓のみが移植されてきた。また、臓器移植法の改正により、家族の承認のみで脳死下の臓器提供が可能となったため心停止後の提供が激減した。日本でも欧米並みに心停止後の多臓器提供が可能となるよう、ECMO の導入、生命維持装置からの離脱ができるような取り組みが始まっている。

はじめに

1980年に「角膜及び腎臓の移植に関する法律」が施行される以前から遺体より摘出された腎臓の移植は行われていたが、この法律により死後に摘出された腎臓の移植が法的に可能となった。この法律では「死体」としか書かれておらず、当然、心停止後の摘出とされていた。その後、1997年に「臓器の移植に関する法律」が施行され、脳死下の臓器提供が可能となり、さらに2010年には改正臓器移植法が施行され、欧米の臓器移植先進国並みに亡くなった方から提供された臓器移植が推進するものと思われた。しかし、脳死下と心停止後の臓器提供者の総数に大きな増加はなく、脳死下が増加した分、心停止後が減少した。

欧米では脳死下臓器提供者数が頭打ちとなり、近年では積極的に心停止後の臓器提供が行われている。しかも、日本では心停止後に移植されているのは腎臓だけであるが、欧米では日本と異なる方法を用いてすべての臓器が移植に供されている。

日本の心停止後臓器提供の現状、問題点、海外とくに欧米での心停止後臓器提供の取り組み、日本での展望について詳説する。

I. 心停止後臓器提供 (donation after cardiac death : DCD)

日本では臓器の移植に関する法律が施行された1997年以前には亡くなった方から提供された腎臓は死戦期を経て自然に心停止に至った後に摘出された腎臓だった。心停止に至るまでの死戦期には血圧が低く腎血流がほとんどなく、無尿の状態、いわゆる急性腎不全に至った腎臓を移植していたため、腎移植直後に移植腎から尿流出を見ることはほとんどなかった。このため腎移植後1週間程度は血液透析を受けながら腎機能の回復、移植腎からの尿流出を待つ必要があった。体温が保たれたまま血流が途絶えた阻血状態にあると、臓器の細胞に障害が起り、臓器機能の低下を来す。これを温阻血障害 (warm ischemic injury : WII) とよび、これは温阻血時間 (warm ischemic time : WIT) に比例する。WIT は心停止から臓器が冷

Organ Donation after Cardiac Death

*¹ 国立病院機構水戸医療センター臓器移植外科 (〒311-3193 茨城県東茨城郡茨城町桜の郷 280)
ICUとCCU 46 (7) : 399 ~ 404, 2022

表1 修正マーストリヒト分類

カテゴリー	内容	タイプ	場所
I	来院時心停止	自然経過	移植病院 ER
II	蘇生不成功	自然経過	移植病院 ER
III	予測される心停止	治療撤退	ICU, ER
IV	脳死ドナーの心停止	治療撤退	ICU, ER
V	ICU 患者で予測外の心停止	自然経過	移植病院 ICU

治療撤退：計画しての生命維持装置からの治療撤退，自然経過：病院内外における突然の心停止

却されるまでの時間を指すが，死戦期を経た臓器では実際には冷却されずに循環が停止していた時間は WIT より長く，WII は進行していることが多い。循環が保たれたまま臓器冷却・摘出される脳死下臓器提供（donation after brain death：DBD）では WIT はゼロと考えてよい。

II. DCD の分類

日本以外の臓器移植先進国では DBD の件数が頭打ちとなったために積極的に DCD が勧められている。このため，前述通り日本での死戦期を経て自然に心停止に至った後に摘出された臓器とは異なり，さまざまな条件，経過で心停止後に臓器が摘出されて臓器移植に供されている。このため，DCD が I～IV の4つのカテゴリーに分類され，これを制定した会議（1995年）の開催地になみ「マーストリヒト分類」¹⁾と命名された。2000年にカテゴリーVが加わり「修正マーストリヒト分類」²⁾とされた。これを，表1に示す。

カテゴリーIは移植病院の救命センター（ER）での来院時心停止，カテゴリーIIも移植病院のERでの蘇生不成功であり，I，IIとも移植病院であるからこそ移植医が臓器摘出し移植へのスムーズな移行が可能となるものである。カテゴリーIIIはICUやERでの予測される心停止，カテゴリーIVも同様にICUやERでの脳死ドナーの心停止であり，III，IVとも計画しての生命維持装置からの治療撤退であるため，移植病院でなくとも摘出チームが出向き，生命維持装置を離脱し，心停止が確認されたのち，臓器を摘出することが可能となる。修正で加わったカテゴリーVは移植病院ICUでの予測されていない心停止であり，移植病院なら移植医が即，摘出し移植が可能となる。

カテゴリーI，II，Vでは病院内外で突然心停止となった場合の臓器摘出となるので，摘出チームの到着，摘出の準備，家族のインフォームドコンセント（IC）などに時間を要しWITが長くなるため心停止後ただちにWIIを防ぐ対策が必要となる。カテゴリーIII，IVでは計画的に生命維持装置を離脱するが，その対象は回復の見込みがない状態であり，脳幹反射が残り脳死判定には至らない症例などである。

これらマーストリヒト分類は人工呼吸器装着が前提であるが，歴史的に日本のDCDにはマーストリヒト分類のカテゴリーI～Vに当てはまらない，人工呼吸器が装着されていない自発呼吸で，長い死戦期を経ての全くの自然経過での心停止に至ったDCDが多く含まれている。

III. 欧米の DCD の現況

欧米の多くの移植先進国では日本と異なり多くの死後臓器提供が行われており，人口あたりでは日本の数十倍にもなっている。欧米では死後の臓器提供は歴史的には脳死下に行われてきたが，2010年頃にはDBD数が頭打ちとなり，多くの国で積極的にDCDに取り組みられるようになった。

移植先進国である米国の2011年から新型コロナウイルス感染症（COVID-19）蔓延前の2019年までのDBDとDCDの実数の推移を図1に示す³⁾。DBD数はほぼ6,000人程度であるが，DCD数は1,057から2,718と2.5倍以上に増加している。欧米の移植先進国でも同様に2010年頃よりDBDはほとんど変わらず，DCDが増加している⁴⁾。

いまだ終息の見えないCOVID-19は一般社会に限らず，COVID-19患者にかかわる集中治療の現場における臓器提供にも大きな影響を与えた。

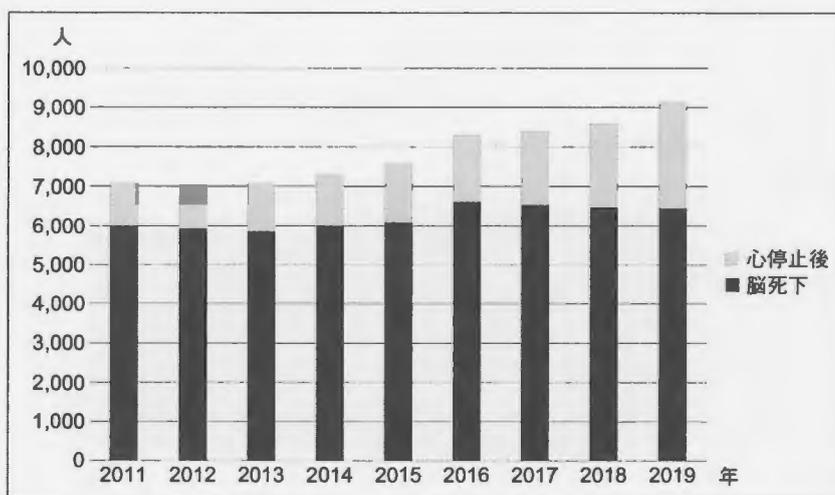


図1 米国の脳死下・心停止後臓器提供者の推移

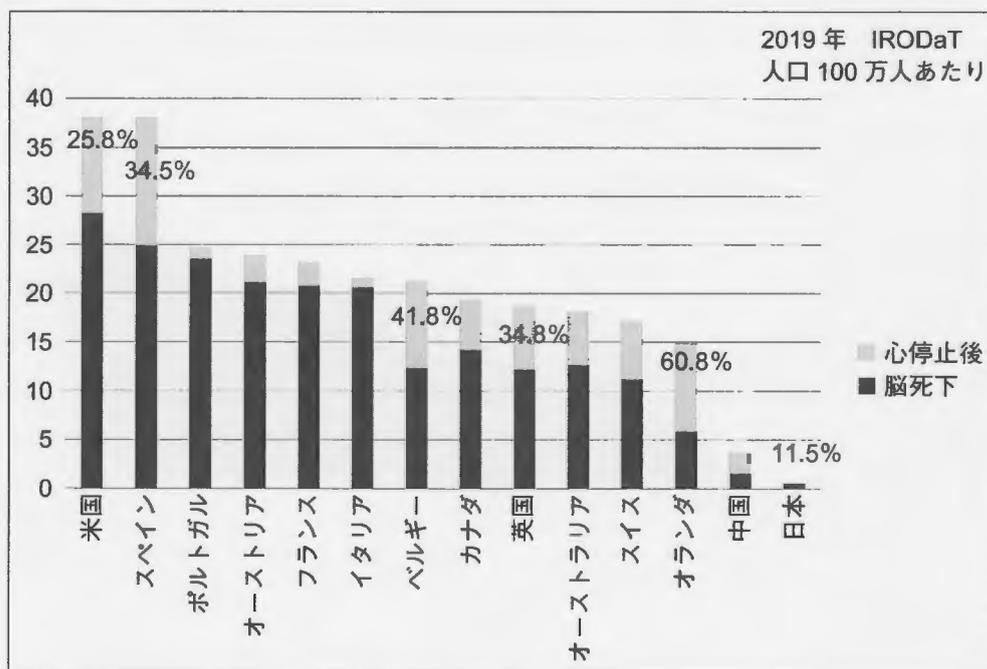


図2 各国の脳死下・心停止後臓器提供者数

この影響が明らかになった2020年の前、2019年の世界各国のDBDとDCDの人口100万人あたりの割合 (per million population : pmp) を図2に示す⁴⁾。pmpとして死後の臓器提供が最も多いのは米国で38.03で、次いでスペインの37.97となるが、米国では25.8%、スペインでは34.5%がDCDである。pmpとしてDCDの比率が最も多いのはオランダの60.8%で、次いでベルギーの41.8%である。日本は死後の臓器提供のpmpが0.61と極めて低いが、DCDは11.5%である。

IV. 欧米のDCDに対する取り組み

米国、英国などではカテゴリーⅢ、Ⅳの生命維持装置離脱によるDCDが多く、この場合には治療撤退が倫理的に問題がない状態ならば、心停止から臓器の摘出までは予定通りに進むので、大きな困難はない。

スペイン、フランスなどではカテゴリーⅠ、Ⅱの病院内外で心停止となった状態でのDCDが多い。このカテゴリーでは、心停止後、臓器提供の可能性の評価、臓器摘出チームへの連絡、そして家族のICなどを行いながら同時に臓器摘出を前

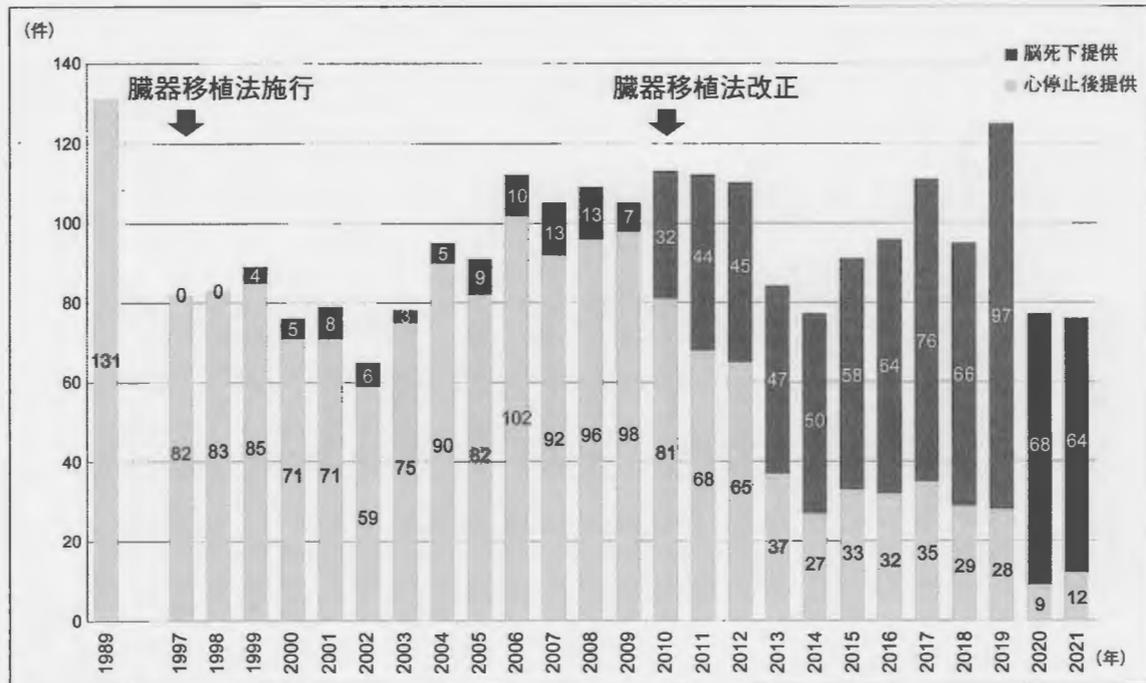


図3 日本の死後臓器提供の推移

提にWIIを防ぐための手段をとる必要がある。具体的には、大腿動静脈にカニューレーションを行い体外式膜型人工肺(Extracorporeal Membrane Oxygenation:ECMO)を作動させることにより、体内臓器の酸素化、冷却を図ることができる。一般的にCOVID-19でECMOを使用する場合には肺機能だけを補助する目的で使われるので、静脈から脱血し静脈に返血するVV-ECMOと呼ばれているが、心停止後の臓器保護を目的とした体内臓器灌流冷却の場合には静脈から脱血し動脈に返血するのでVA-ECMOと呼ばれている。さらに場合によっては、胸腔・腹腔にドレーンを留置し、冷却した組織保護液を胸腔・腹腔に注入することでWIIを防ぐことも行われている。これらの体内臓器保護対策を行いつつ臓器摘出チームの到着を待ち、胸部・腹部臓器を摘出して移植される。また摘出された臓器は体外灌流装置を用いて灌流することにより再評価することもできる⁵⁾。

V. 日本のDCDの現況

1997年の臓器移植法施行から2021年までの死後の臓器提供の推移を図3に示す⁶⁾。2010年の臓器移植法改正によりDBDの割合は増加したが、臓器提供者の総数はここ25年間80から120程度で大きく増加はしていない。参考に日本臓器移植

ネットワーク(JOTNW)が組織される前、臓器移植法施行前1989年には亡くなった方からの腎移植は261件あり⁷⁾、提供者数の統計はないが、少なくとも131人からの腎提供があったことになる。これはJOTNWが活動し、臓器移植法が改正されてから最多の2019年125人を越えている。この131人の提供者は全例DCDだったことになる。

この日本のDCDはマーストリヒト分類のカテゴリーI~Vに当てはまらない、人工呼吸器が装着されていない自然経過でのDCDであるため、WIIは必発となり、移植直後には移植臓器機能が発現しないか、機能低下が起こることになる。このため腎臓のように移植直後に機能が発現しなくても血液透析を継続することにより生命維持可能で機能発現や機能回復を待てる臓器しかDCDでの移植は行うことができず、日本ではDCDでは腎臓しか提供されてはこなかった。ここが欧米のようにカテゴリーI~Vに分類できるDCDでの多臓器提供とは大きく異なる。

図4に25年間のDBDの推移と意思表示を示す⁶⁾。図3のグラフと比べると、臓器提供に本人の意思表示が必須だった旧臓器移植法ではDBDが少なかったが、改正により家族承認による提供が可能になり、それまで本人の意思表示がないため臨床的には脳死であっても止むなくDCD(実際には腎臓のみの提供)としていたものが、

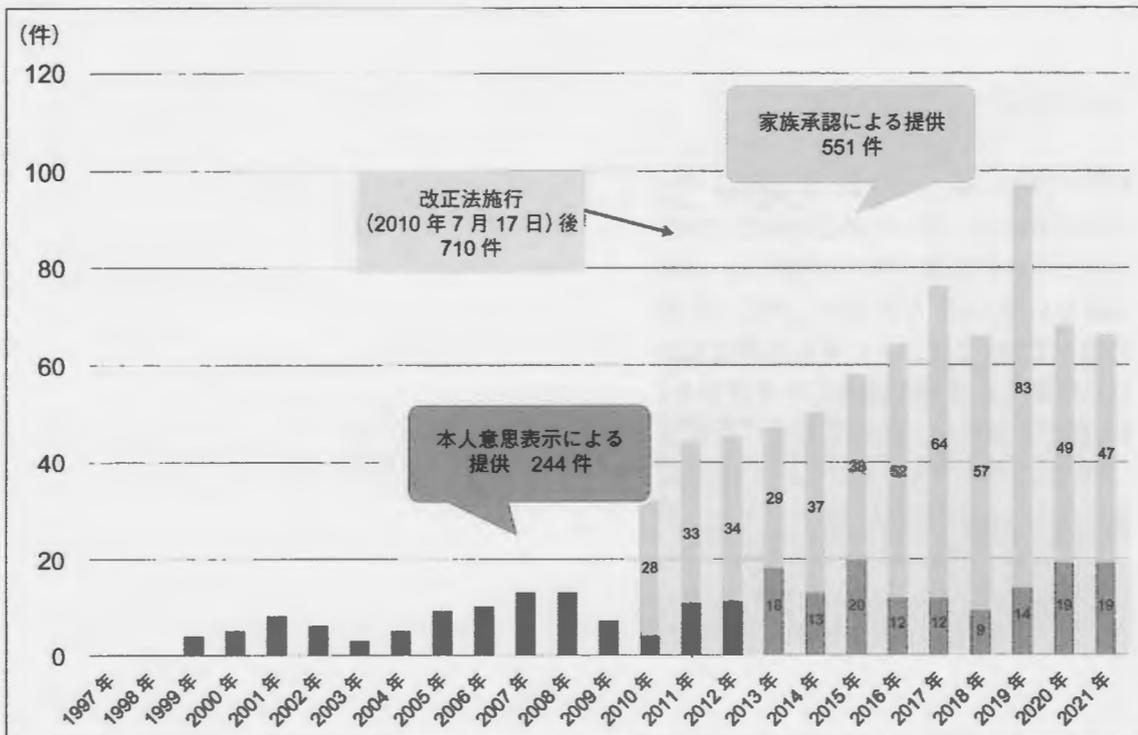


図4 脳死下臓器提供の推移と意思表示

DBDに移行しただけと考えられる。このため図3に示したように臓器移植法の改正によりDCDは激減したと考えられる。これは図1に示した米国の様にDBDが頭打ちとなったため、DCDへの取り組みが行われていた欧米とは全く異なる。

また、コロナ禍の2020年、2021年には、医療逼迫の集中治療の現場では脳死診断から臓器提供までのスケジュールが一定とも言えるDBDには困難ながらも対応でき、僅かの減少で維持できた。しかし、現在の日本では心停止の時期が定まらないDCDはコロナ禍の集中治療の現場では対応困難となり、さらに激減したものと考えられる。

VI. 日本のDCDに対する取り組みと展望

日本ではDCDが激減し、マーストリヒト分類のカテゴリーI~Vに当てはまらない極めて条件の悪いDCDであるため実際には腎臓しか提供されてこなかった。DBDが欧米にくらべて極めて少ない日本でさらにDCDが減少し、現状では日本で臓器移植を必要とする患者には希望を与えることができない。

日本でもDCDからの多臓器提供を可能とするために、2021年から厚生労働科学研究(指定研究)「心停止後臓器提供数の減少への効果的な対策に

資する研究」(研究代表者:湯沢賢治(著者))が2年計画で開始された。本研究は、心停止後の献腎移植だけでなく多臓器移植の増加のための施策提言を行うことを目的とし、日本移植学会、日本臨床腎移植学会、日本救急医学会、日本脳神経外科学会、日本集中治療医学会からの代表者で構成されている。本研究では心停止後のECMOの導入、回復不能な際の生命維持装置からの離脱についての法的、医学的課題を明らかにすべく検討が行われている。

ECMOはCOVID-19治療のため、多くの集中治療の現場に多数が配備された。このECMOのDCDへの導入にあたっては、2022年から日本文学研究開発機構(AMED)研究「心停止後臓器提供時のECMOによる臓器(肝臓・膵臓・腎臓)機能温存」(研究開発代表者:剣持敬(藤田医科大学))が3年計画で開始された。実臨床で心停止後の肝臓、膵臓、腎臓提供におけるECMOの優位性を明らかにし、心停止後のECMOについて保険収載を図るべく検討が行われている。

これらの取り組みから欧米の臓器移植先進国と同様に心停止後臓器提供者を増やし、心停止後の多臓器提供を可能とすべく、日本移植学会は厚生労働省移植医療対策推進室と連携し、臓器移植を必要とする患者に希望を与えられるよう活動して

いる。

おわりに

「臓器の移植に関する法律」第2条に「死亡した者が生存中に有していた自己の臓器の移植術に使用されるための提供に関する意思は、尊重されなければならない。」とあるが、現在、多臓器提供が可能なDBDでは、いわゆる5類型施設に搬送された患者しか多臓器提供にむすび付かない。「提供に関する意思は、尊重されなければならない。」とあるものの、生かされていない。DCDでは施設にとらわれずに提供が可能となり、ECMOの導入あるいは生命維持装置からの離脱により、多臓器の提供が可能になり、この意思を生かす道筋をつくることができる。積極的な取り組みが求められている。

著者は日本移植学会 COVID-19 対策委員長を拝命し、移植患者を守り、移植医療を維持するため活動してきた。COVID-19 が蔓延している集中治療の現場において、臓器提供は絶えることなく続いている。日本移植学会は、臓器提供の意志を示された方、臓器提供に同意された御家族の方々、

その意志に応えるべく臓器提供にかかわっていただいた医療者のみならず関係者の方々、みなさまに深く感謝申し上げます。

…文 献…

- 1) Kootsra G, Daemen JH, Oomen AP : Categories of non-heart beating donors. *Transplant Proc* 27 : 2893-2894, 1995
- 2) Sánchez-Fructuoso AI, Prats D, Torrente J, et al : Renal transplantation from non-heart beating donors : a promising alternative to enlarge the donor pool. *J Am Soc Nephrol* 11 : 350-358, 2000
- 3) Organ Procurement & Transplantation Network (OPTN) の HP から : <https://optn.transplant.hrsa.gov/>
- 4) International Registry in Organ Donation and Transplantation (IRODaT) の HP から : <https://www.irodatorg/>
- 5) Ortega-Deballon I, Hornby L, Shemie SD : Protocols for uncontrolled donation after circulatory death : a systematic review of international guidelines, practices and transplant outcomes. *Crit Care* 19 : 268, 2015
- 6) 日本臓器移植ネットワークの HP から : <https://www.jotnw.or.jp/data/offer.php>
- 7) 日本移植学会の HP から : <http://www.asas.or.jp/jst/pdf/factbook/factbook2021.pdf>

Abstract

Organ Donation after Cardiac Death

Kenji Yuzawa*¹

*¹Department of Transplantation Surgery, National Hospital Organization Mito Medical Center
280 Sakuranosato, Ibaraki-machi, Higashiibaraki-gun, Ibaraki 311-3193, Japan

As number of organ donation after brain death has reached a plateau in many countries in Europe and the United States, organ donation after cardiac death has been aggressively promoted. This has led to the introduction of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) after cardiac death and withdrawal from life support when the patient is incapable of recovery, enabling the procurement and transplantation of multiple organs after cardiac death. In Japan, these efforts have not been implemented, and only kidneys have been transplanted after cardiac death. In addition, the revision of the Organ Transplant Law to allow organ donation after brain death with only family approval has drastically reduced the number of donations after cardiac death. In Japan, efforts are underway to introduce ECMO and to wean patients off life support systems so that multi-organ donation after cardiac death will be possible as in Europe and the United States.

ICU & CCU 46 (7) : 399 ~ 404, 2022

特集「子宮移植の論点」

移植医からみた子宮移植の論点

湯沢賢治

国立病院機構水戸医療センター 臓器移植外科

Issues on uterus transplantation from the viewpoint of a transplantation surgeon

Department of Transplantation Surgery, National Hospital Organization Mito Medical Center

Kenji YUZAWA

【Summary】

As a transplantation surgeon, I celebrate and admire the success of uterus transplantation and birth after uterus transplantation. It was brought about by the scientific achievement in organ transplantation. But, as the history of uterus transplantation is short, many key issues on it remain unresolved. Living donor or cadaveric donor, age of donor, operation for hysterectomy in living or cadaveric donor, preservation time of uterus, histocompatibility, immunosuppressive drugs, diagnosis and treatment of rejection, problems in the newborn baby, medical cost and comparison with surrogate conception are discussed.

Keywords: uterus, transplantation, infertility, immunosuppressant

はじめに

これまで一般的に行われてきた臓器移植によって得られた多くの知見を基に、諸外国では子宮移植が始まった。わが国でも臨床応用が開始されようとしている。これは臓器移植に関わる学問の成果の集大成であり、まず初めに移植医として喜び、その成功を讃えたい。

現在一般的に行われている臓器移植には長い歴史がある。心臓、肺、腎臓、肝臓、膵臓、小腸、子宮の移植の動物実験と臨床例の開始時期を表1に示す。動物実験の開始時期は、臨床応用を目指した動物実験の開始時期としている。長年にわたる動物実験により、今日の臨床の臓器移植を支える多くの基礎的な検討が行われた。その動物実験の後、当時、有効な免疫抑制薬はなく、組織適合性も未知の分野で、臓器保存法も確立しておらず、何が問題なのかも分からないまま、救命の可能性のある唯一の手段として臨床での臓器移

植が開始された。しかし、臨床が始まった時には、失敗の連続の中、試行錯誤の末に蓄積された多くの知見から臓器移植に関わる学問分野が確立し、現在の臓器移植の成功があり、多くの臓器不全患者の救命手段として臓器移植は認識されるに至った。

しかし、子宮移植は歴史が浅く、十分な動物実験が行われたとは言えず、現在一般的に行われている臓器移植のような試行錯誤の歴史がなく、これまでの臓器移植のように失敗から得られた莫大な知見もない。このため、これまでの臓器移植に関わってきた移植医から見ると多くの検討課題がある。移植医からみた子宮移植の論点について列挙する。

1. 生体ドナーか死体（心停止・脳死）ドナーか

日本移植学会の倫理指針¹⁾では、「臓器移植の望ましい形態は、死後、善意によって提供された臓器の移植である。」とし、「健常であるドナーに侵襲を及ぼすような医療行為は本来望ましくない。」としている。

表1 臓器移植の動物実験と臨床例開始年

臓器	動物実験	臨床例
心臓	1907年	1967年
肺	1947年	1963年
腎臓	1905年	1956年
肝臓	1955年	1963年
膵臓	1927年	1966年
小腸	1959年	1964年
子宮	2010年	2012年

表2 臓器移植ドナーとして望ましい年齢の上限

臓器	脳死ドナー	生体ドナー
心臓	50歳	
肺	70歳	55歳
腎臓	70歳	70歳(80歳)
肝臓		65歳
膵臓	60歳	65歳
小腸	60歳	65歳
子宮	?	?

これは生体ドナーから臓器を摘出すること自体、ドナーには身体的にメリットはなく、100%健康な生体ドナーが、わが国でも腎移植で2人、肝移植で1人がドナー手術で亡くなっているからである。

欧米で子宮移植が開始された当初は生体ドナーからの移植であったが、程なく脳死ドナーからの移植例が報告された。今回、「日本医学会子宮移植倫理に関する検討委員会」が作成した報告書²⁾で臨床研究として容認した子宮移植では、生体ドナーを想定している。多くの生体腎移植ドナー、生体肝移植ドナーの手術に関わってきた著者としては、生体ドナー手術は vital organ (生命維持に必須の臓器) の移植手術のための緊急避難と考え、臓器移植は死体ドナーからの移植であるべきだと考える。vital organ ではない子宮について生体ドナーからの生体子宮移植が先行すること自体に抵抗を感じざるを得ない。

子宮移植自体の倫理的、法律的な検討は本誌の別稿にあるので、本稿ではふれない。

2. ドナー年齢

表2に各臓器移植のガイドラインなどに示された各臓器移植ドナーの年齢上限を示す。今回、日本医学会の委員会が作成した報告書²⁾で容認した子宮移植では、生体ドナーを想定しており、生体ドナーの範囲として、日本移植学会の倫理指針¹⁾で示した親族6親等、姻族3親等の限定と同様の扱いとしている。実際には母親がドナーとして想定しやすいが、生体ドナーの許容年齢は何歳までかについての知見はない。閉経後の子宮の移植の報告はあるが、閉経後何年まで可能なかの知見もない。母親を生体ドナーとした場合、閉経後の期間が問題になる可能性はある。

3. ドナーからの子宮摘出手術

生体ドナーからの子宮摘出手術では骨盤底にある子宮を支配血管である両側子宮動静脈が分岐する両側内腸骨動静脈とともに摘出することになる。先行したスウェーデンの9例の報告では平均手術時間11時間37分、平均出血量920 mL (最大2,400 mL, 次いで2,100 mL) と報告された³⁾。長時間で出血も多く、超広範性子宮全摘術に匹敵する大侵襲の手術が生体ドナーに許容されるのか、長期的な手術合併症がないのか、が懸念される。

脳死ドナーからの子宮摘出では摘出手術の侵襲は問題にはならないが、脳死ドナーからの臓器摘出に先立ち、心拍動下に胸部臓器と腹部臓器を別々に灌流、冷却する。腹部では大動脈にカニューレションし、灌流保存液で腹部臓器を灌流、冷却するが、現在の灌流方法では骨盤底にある子宮は灌流されない。vital organ である腹部臓器を優先的に灌流するとなると、灌流方法についての検討が必要である。

4. 子宮保存時間

表3に臓器移植における臓器ごとの冷阻血時間 (= ドナーから摘出し冷却した状態で移植手術において血液が再灌流するまでの時間) の安全限界を示す。これは多くの経験の中から得られたものであり、子宮移植については少数の動物実験が行われただけで、この知見はない。今回、臨床研究として実施が予定されている生体子宮移植では保存時間は問題にならないと思われるが、すでに欧米では脳死ドナーからの子宮移植が行われており、検討が必要である。

また、腎臓は虚血に強く心停止後の移植が可能のため、心停止ドナーからの腎移植が可能であるが、子宮ではどうか。前項の子宮の死体内灌流、冷却法についての検討とともに、脳死ドナーしかドナーになり得な

表3 移植臓器の冷阻血時間の安全限界

臓器	安全限界
心臓	4 時間
肺	8 時間
腎臓	48 時間
肝臓	12 時間
膵臓	24 時間
小腸	24 時間
子宮	?

いのか、検討が必要である。

5. 組織適合性

臓器移植における組織適合性として血液型、HLA 適合度、リンパ球クロスマッチが問題になる。表4に日本臓器移植ネットワークにおけるレシピエント候補者の選択に関わる組織適合性を示す⁴⁾。これは脳死下あるいは心停止後ドナーから提供された臓器のレシピエント選択基準であり、生体ドナーからの臓器移植における必要な組織適合性を示すものではないが、リンパ球クロスマッチは心臓、肺、腎臓、膵臓では陰性が必須であるものの、肝臓と小腸では必要とされていない。おそらく子宮移植でもリンパ球クロスマッチ陰性が必要とは考えられるが、根拠はない。なお、子宮自体にどれだけ拒絶反応を起こしやすい免疫原性があるのか、結果としてどれだけ拒絶されやすい臓器なのかまったく検討がされていない。これは、次の免疫抑制薬にも関わる重要な問題である。

6. 免疫抑制薬

1980年代になり免疫抑制薬の進歩によりすべての臓器移植成績が格段に向上し、救命治療としての臓器移植が認知された。そして、それ以降、現在まで臓器移植を受けたレシピエントの妊娠・出産は多く報告され、免疫抑制薬が妊娠・出産には問題ないことが明らかになってきた。しかし、かつてすべての免疫抑制薬で妊娠・出産は禁忌とされていた。このため、厚生労働省の「妊婦・授乳婦を対象とした薬の適正使用推進事業」で設置された国立成育医療研究センターの「妊娠と薬情報センター」のワーキンググループで集積情報の整理・評価を行い、2018年7月にtacrolimus, ciclosporin, azathioprineについては、添付文書の改訂が行われ、「禁忌」の項から「妊婦又は妊娠している可

能性のある婦人」が削除された⁵⁾。

この改訂により子宮移植でこれらの免疫抑制薬を使うことが可能となった。しかし、それ以外の免疫抑制薬は依然として禁忌とされている。特に、mycophenolate mofetil, mizoribineは催奇形性が報告されており、禁忌である。スウェーデンで報告された当初の9例の子宮移植の報告⁶⁾では導入期の免疫抑制剤としてmycophenolate mofetilが投与されたものの、維持期にはtacrolimus単独となっている。子宮が生着した7例で5例に出産に至ったが、妊娠中に子宮頸部の生検で組織学的に確定した拒絶反応症例ではazathioprine, prednisoloneで治療され、軽快した。それで軽快しないような拒絶反応が発症した場合、胎児を犠牲にしての強力な治療となる可能性もある。

免疫抑制薬に関わる問題として易感染性の問題がある。vital organではない子宮の移植ではあるが、免疫抑制薬を使うことにより移植後の感染症により、時として命にかかわることがありうることを忘れてはならない。

7. 拒絶反応の診断、治療

一般の臓器移植では移植臓器の機能低下、あるいはそれに関連した血液検査などで拒絶反応が疑われ、移植臓器の生検をすることにより拒絶反応の診断が確定する。子宮移植では移植後の臓器機能の低下としては発現しないため、スウェーデンでの当初の9例の子宮移植では定期的な子宮頸部の生検が行われ、組織所見で拒絶反応をスコア化している⁶⁾。また抗体関連型拒絶反応を診断するために組織のC4d染色、血液中の抗HLA抗体、ドナー特異的抗体の測定が行われていた。これらの症例で、拒絶反応に対しての免疫抑制薬の増量などで妊娠を維持できたが、激的な拒絶反応が発症した際により強力な免疫抑制が必要となった場合に胎児への影響が懸念される。

カニクイザルの子宮移植実験⁷⁾では不可逆的な拒絶反応があっても、子宮はvital organではないため、子宮が萎縮してしまうだけで致命的ではなく、移植子宮の摘出は不要であると結論しているが、この結論が人間でも当てはまると言えるのどうかの知見はない。

8. 出生児に関わる問題

これまでの臓器移植ではドナーとレシピエントの二者だけが直接係わる医療であったが、子宮移植では拳児を目的に行われるため、移植後に誕生する出生児も

表4 臓器移植における組織適合性

	血液型	HLA	リンパ球クロスマッチ
心臓	一致>適合	—	陰性
肺	一致>適合	—	陰性
腎臓	一致>適合	ミスマッチ数の少ないもの	陰性
肝臓	一致>適合	—	関係なし
膵臓	一致>適合	ミスマッチ数の少ないもの	陰性
小腸	一致>適合	—	関係なし
子宮	?	?	?

係わる医療である。この出生児の福祉が尊重されなければならない。子宮移植の実施においてドナーとレシピエントの同意は当然必要であるが、出生児の同意を得る算段はない。出生児に何らかの障害があった場合、その責任は何処にあることになるのか。

9. 医療費

昨今、不妊治療についての保険適応が検討されているが、いずれ子宮移植も保険適応となりうるのか。今回、臨床研究として実施されようとしている子宮移植についてはすべての医療費は実施施設が負うことになる。

しかし、出生児に何らかの障害があり、出生児に医療費がかかることになった場合、それについても臨床研究として子宮移植を実施した医療施設が生涯にわたって負担することになるのか。

10. 代理懐胎との対比

子宮性不妊で児を得る手段として代理懐胎がある。子宮移植と代理懐胎では、いずれも第三者の子宮を用いること、夫婦間の受精卵を用いることでは共通である。しかし、代理懐胎では第三者が分娩することになり、第三者が妊娠・出産のリスクを負うことになる。一方で子宮移植は自ら妊娠・出産となるため、そのリスクは本人が負うことになる。しかし、第三者である子宮ドナーは、死体なら問題にならないが、生体の場合は前記した手術のリスクを負わせることになる。また、代理懐胎では免疫抑制薬は不要であるが、子宮移植では免疫抑制薬が必要となり、胎児にリスクが生じる。代理懐胎のリスクが、どの程度なのかは専門家の議論が必要だが、不妊患者の母親を代理母とした代理懐胎の報告もある⁹⁾。母親を生体ドナーとして子宮移植する場合のドナーとしての母親が負うリスクと、母

親を代理母としての代理懐胎する場合のリスクでは、どちらが大きいのであろうか。

2008年に日本学術会議の報告書⁹⁾は、代理懐胎を禁止し、営利目的では罰則を付けることを提案したが、同時に厳重な管理の下に臨床試験の実践が許容されるという内容も提示した。

現実的に日本では現在、代理懐胎は行えないが、海外では、代理懐胎を法律で許可している国、法律はないが許容している国がある。そのため、海外に渡って代理懐胎で子どもを得た夫婦も数多くいる。日本では行えず、海外に依存するという、まるで渡航移植のような現状を生んでいる。

おわりに

最初に記したように、臓器移植に関わる学問の成果の集大成として、諸外国で子宮移植が始まり、わが国でも実施されようとしていることは、移植医として喜び、その成功を讃えたい。しかしながら子宮移植は歴史が浅く、解決すべき課題は多い。これまでの臓器移植に関わってきた者として、これらを列挙した。これらのすべてが解決され、臓器移植の1つとして子宮移植が認知される日がくることを信じている。

文献

- 1) 日本移植学会. 倫理指針. http://www.asas.or.jp/jst/about/doc/info_20210918_1.pdf
- 2) 日本医学会. 子宮移植倫理に関する検討委員会報告書. https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=80997711&dataType=0&pageNo=1
- 3) Brännström M, Johannesson L, Dahm-Kähler P, et al. First clinical uterus transplantation trial: a six-month

- report. *Fertil Steril* 2014; 101: 1228-1236.
- 4) レシピエント選択基準. <https://www.jotnw.or.jp/learn/about/circumstances/>
 - 5) 医薬品・医療機器等安全性情報 No.355「免疫抑制剤の妊婦等に関する禁忌の見直しについて」. <https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000342778.pdf>
 - 6) Mólne J, Broecker V, Ekberg J, *et al.* Monitoring of human uterus transplantation with cervical biopsies: a provisional scoring system for rejection. *Am J Transplant* 2017; 17: 1628-1636.
 - 7) Kisu I, Emoto K, Masugi Y. *et al.* Clinical features of irreversible rejection after allogeneic uterus transplantation in cynomolgus macaques. *Sci Rep* 2020; 10: 13910.
 - 8) 諏訪マタニティークリニック HP. 「子宮欠損症への代理出産」. <http://temporary.e-smc.jp/info/%e7%89%b9%e6%ae%8a%e7%94%9f%e6%ae%96%e5%8c%bb%e7%99%82/%e5%ad%90%e5%ae%ae%e6%ac%a0%e6%90%8d%e7%97%87%e3%81%b8%e3%81%ae%e4%bb%a3%e7%90%86%e5%87%ba%e7%94%a3/>
 - 9) 日本学会議. 生殖補助医療の在り方検討委員会. 「対外報告 代理懐胎を中心とする生殖補助医療の課題—社会的合意に向けて」. <http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-20-t56-1.pdf>

■ 原 著

COVID-19 感染流行期における摘出医の負担軽減を目指した 臓器摘出機材貸出シミュレーション

伊藤泰平¹, 剣持 敬¹, 太田充彦², 蔵満 薫³, 曾山明彦⁴, 木下 修⁵,
江口 晋⁴, 湯沢賢治⁶, 江川裕人⁷

Simulation of lending surgical equipment for organ recovery aimed at reducing the burden on transplant surgeons during the COVID-19 pandemic

¹Department of Transplantation and Regenerative Medicine, Fujita Health University School of Medicine,

²Department of Public Health, Fujita Health University School of Medicine,

³Division of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine,

⁴Department of Surgery, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences,

⁵Department of Cardiac Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo,

⁶Department of Transplantation Surgery, National Hospital Organization Mito Medical Center,

⁷Department of Surgery, Tokyo Women's Medical University

Taihei ITO¹, Takashi KENMOCHI¹, Atsuhiko OTA², Kaori KURAMITSU³, Akihiko SOYAMA⁴, Osamu KINOSHITA⁵,
Susumu EGUCHI⁴, Kenji YUZAWA⁶, Hiroto EGAWA⁷

【Summary】

【Objective】 The present study involved the conduct of a simulation of lending surgical equipment for organ recovery to help optimize the provision of transplant medical care without regional disparities during the COVID-19 pandemic and reduce the burden on transplant surgeons, not only during the COVID-19 pandemic but also after the pandemic.

【Methods】 We lent out surgical equipment for organ recovery owned by Fujita Medical University for use in organ recovery in Aichi and Shizuoka Prefectures. The transportation, cleaning, sterilization, and packaging of the equipment to be rented out was outsourced to Nippon Steri Co., Ltd. After recovering the organs, each organ recovery team was asked to respond to a questionnaire.

【Results】 Surgical equipment for organ recovery was rented to 10 organ transplant teams (heart: 3, lung: 1, liver: 2, pancreas: 3, kidney: 1) in 6 cases of brain death donation. All teams participating in the simulation completed organ recovery without any problems, and organ transplantation was performed at each facility. All of the teams participating in the simulation responded positively to this simulation. As their reasoning, 60% answered that “the number of staff was reduced,” and all teams answered that “it led to a reduction in the burden.”

【Conclusions】 This simulation of surgical equipment rental for organ recovery demonstrated the potential utility of providing transplant medical care without regional disparities during the COVID-19 pandemic and reducing the burden on transplant surgeons.

Keywords: organ recovery, organ transplantation, COVID-19

¹藤田医科大学移植・再生医学, ²藤田医科大学公衆衛生学, ³神戸大学肝胆膵外科学, ⁴長崎大学移植・消化器外科, ⁵東京大学心臓外科, ⁶水戸医療センター臓器移植外科, ⁷東京女子医科大学消化器・一般外科

(2022・2・11 受領; 2022・4・14 受理)

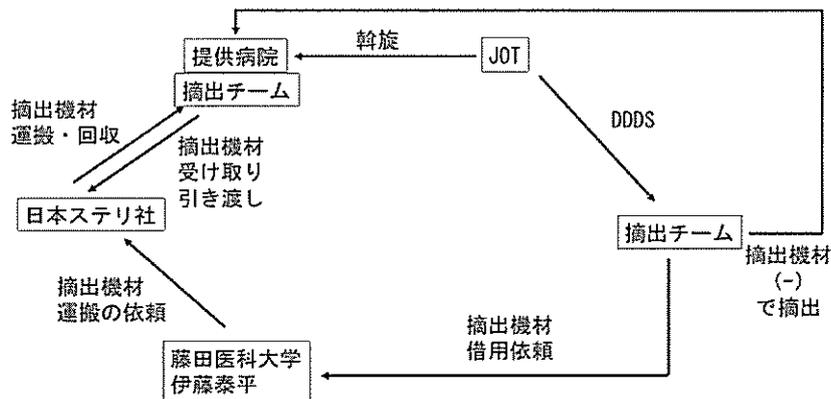


図1 臓器摘出機材貸出シミュレーションのスキーム

愛知県、静岡県臓器摘出事例に限定し、藤田医科大学で保有する胸腹部臓器摘出機材の貸出を、日本ステリ社に外部委託し行った。図は貸出の際の流れを示した。

I. はじめに

COVID-19の世界的感染流行拡大によって、われわれの日常生活は大きく様変わりした。本稿の執筆は、オミクロン株の流行が本邦でも拡大しつつあり、COVID-19国内感染流行の第6波が始まろうとつつある、2022年初頭である。本邦は海外と比べると、依然COVID-19感染者数や死亡者数が少ないものの^{1,2)}、国内でも人、物資の移動が制限されている。この状況下においても、移植医療を地域格差なく、平等に供給することは喫緊の課題であり、筆者らは、令和2年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）として「新型コロナウイルス感染症流行時に移植実施施設において脳死下・心停止下臓器移植医療を維持推進するための調査研究」を実施した。

本邦の移植医療は、2010年の改正臓器の移植に関する法律の施行以降、臓器提供が増加傾向にあり³⁻⁶⁾、2019年は過去最高の98件の脳死下臓器提供が行われた⁷⁾。しかしながらCOVID-19感染流行拡大により、臓器提供が減少に転じたのみならず、摘出医の移動も制限を余儀なくされた事例も散見される⁸⁾。一方で、本邦の臓器摘出の現場においては、各臓器摘出チームが機材を自施設より摘出医自らが運搬、展開、回収、再度運搬することが習慣化しており、機材を運搬するために摘出チームの人数が増えている。

そこでわれわれは、摘出医の負担軽減を目指した臓器摘出機材貸出シミュレーションを実施した。本シミュレーションの目的は、COVID-19感染流行期における地域格差のない平等な移植医療を提供するための

モデルケースの提案であるが、感染流行収束期も念頭に置き、摘出医の機材運搬の負担軽減、摘出参加医師の人数減員が可能であるかを検証する。

II. 方 法

2021年2月から、愛知県、静岡県の臓器摘出事例に限定し、藤田医科大学で保有する胸腹部臓器摘出機材の貸出を行った。貸出の際のスキームを図1に示す。貸出は筆者に摘出チームからの依頼されることから始まる。貸出摘出機材リスト（表1）は事前に摘出チームに配布し、内容を確認してもらった。貸出摘出機材の運搬、洗浄、滅菌、梱包は日本ステリ社に外部委託し、その費用は令和2年度厚生労働行政推進調査事業費補助金によって賄われた。

貸出依頼後、日本ステリ社が、藤田医科大学で保有する胸腹部臓器摘出機材を提供病院に運搬する。摘出は貸出摘出機材を使用し、実施された。事例により、消耗品の貸出も一部行った。摘出終了後、再び日本ステリ社によって、機材の回収が行われ、次回摘出に備えて速やかに洗浄、滅菌、梱包された。

貸出シミュレーションに参加した各臓器摘出チームには、摘出後、アンケートに回答を依頼した（図2）。また、本シミュレーションに費やした費用を計算し、人員削減による交通費（新幹線往復代、もしくはタクシー往復代）との差額をコストベネフィットとして算出した。

III. 結 果

臓器摘出機材の貸出は6事例、10摘出チーム（心：3、肺：1、肝：2、脾：3、腎：1）に対し行われた

表1 貸出摘出機材リスト

胸部臓器摘出機材			胸部臓器摘出機材		
器材名	規格・形状	点数	器材名	規格・形状	点数
二爪鈍鉤		1組	大動脈遮断鉗子	FB520R	1
	2 cm	1		FB494R	2
腸ペラ	3 cm	1	モスキート鉗子	無曲	4
	5 cm	1	ペアン鉗子	14.5 cm 曲	2
外科用鑷子	有鉤 13 cm	2	ブラックシャフト		2
	無鉤 23 cm	2	チューブ鉗子	SU 2856	2
クーリー鑷子	CH5952 20 cm	2	金属ハンマー	399-430	2
	CH5954 24 cm	2		二連関節丸のみ	
ヘガール持針器	20.5 cm	1	リュエル	鉗子 01-303-01	1
マチュー持針器	19 cm	1	クーバー剪刀	14 cm 曲	1
ケリー鉗子	YUFU 弱弯 20 cm	1		22 cm 曲	1
	YUFU 弱弯 22 cm	1	メッチェンバウム剪刀	18 cm 曲	1
深部ケリー鉗子	YUFU 強弯 22 cm	1		23 cm 曲	1
	MIZUHO 弱弯 19 cm	2	ファバロロ・モース開創器	JSS 54-1860	1
剥離鉗子	MIZUHO 弱弯 22 cm	2	布鉗子 (MERA)	13 cm	8
	MIZUHO 弱弯 24 cm	1	金属シャーレ	蓋	1
スキャンラン鉗子	3003-30	1		底	1
			スターナムソー		1
腹部臓器摘出機材			腹部臓器摘出機材		
器材名	規格・形状	点数	器材名	規格・形状	点数
メラ外科鑷子 (MERA)	18 cm 無鉤	2	ケリー (ツッベル)	MERA 6	1
	18 cm 有鉤	2	鉗子 (MERA)	MERA 1	1
	23 cm 無鉤	2	ケリー鉗子	24 cm 弱弯	2
筋鉤 13×40	669-100-03	2	血管遮断鉗子	35-3600	1
筋鉤 18×60	669-100-06	2	血管遮断鉗子 (大動脈遮断鉗子)	35-3680	1
腸ペラ (MERA)	40 mm	2	腹壁鉤	大・中・小	各1
スケール (MERA)	15 cm	1	クーバー剪刀	14 cm 曲	2
布鉗子 (MERA)	13 cm	5	メイヨー剪刀	18 cm 曲	1
マチュー持針器 (スノーデン)	0190	2	メッチェンバウム剪刀	18 cm 曲	1
	0322	1	金属シャーレ	蓋	1
スノーデンペンサール持針器	0320	1		底	1
モスキート鉗子 (MERA)	曲 無鉤	6	綿テープ (赤)	70 cm	6
ゴッヘル鉗子 (MERA)	16 cm 直	4	綿テープ (青)	70 cm	6
ペアン鉗子 (Takasago)	16 cm 直	6	脳死開腹用開創器 (大型)		1
	18 cm 直	4			
腹部バックテーブル用機材			腹部バックテーブル用機材		
器材名	規格・形状	点数	器材名	規格・形状	点数
メラ外科鑷子 (MIZUHO)	18 cm 無鉤	2	布鉗子 (MERA)	13 cm	2
歯科用鑷子 (YDM)	16 cm	2	クーバー剪刀	14 cm 曲	1
アドソン鑷子	04-001-06	2		14 cm 直	2
超硬チップ付無傷性			メイヨー剪刀	18 cm 曲	1
ピンセット	10-0534	4	メッチェンバウム剪刀	18 cm 曲	1
メラ外科鑷子 (MERA)	18 cm 有鉤	2	アイリス剪刀デリケート 曲	32-0705	1
スノーデンペンサール持針器	BM035R	2	マチュー持針器 (スノーデン)	0190	2
モスキート鉗子 (MERA)	曲 無鉤	4			
ケリー (ツッベル)	MERA 6	1			
鉗子 (MERA)	MERA 11	1			
別滅菌機材			別滅菌機材		
器材名	規格・形状	点数	器材名	規格・形状	点数
ベースン	36 cm	2			
	40 cm	1			
金属ハンマー		3			

1

この度は、臓器摘出手術器械業者搬送システムを確立するためのシミュレーションにご協力いただき、誠にありがとうございました。
このシミュレーションを今後、実装化するためにも以下のアンケートにご回答いただき、ご意見をお聞かせください。

御施設名 ()
御診療科 ()
対象臓器 心 肺 肝 脾 小腸 腎
御回答者氏名 ()

Q1 今回のシミュレーションを利用し、貸出器材を使用したことは？ (以下から選択してください)

1. 大変良かった
2. 良かった
3. 良くも悪くもなかった。
4. 良くなかった
5. とても悪かった

Q2 Q1で回答した理由をお願いします。

()

Q3 今回のシミュレーションを利用したことで、摘出チームの人数を減らすことができましたか？

1. はい
2. いいえ
3. その他 ()

Q4 通常の摘出時におけるチーム編成の人数と今回の摘出チームの人数を教えてください。

普段の摘出チームの人数 ()人
今回の摘出チームの人数 ()人

Q5 摘出チームの人数が減った以外に、今回のシミュレーションを利用したことによるメリットがあったら教えてください。(例えば、搬送用のスペースが減ったなど)

()

2

Q6 今回の貸し出し器材で、足りないと思った器材はありましたか？ ございましたら、器材名を挙げてください。

()

Q7 今回の貸し出し器材で、これは変えて欲しいと思った器材はありましたか？ ございましたら、具体的な内容を挙げてください。

()

Q8 今回のシミュレーションを通して、ここは改善してほしいと思った点がありましたら、挙げてください。

()

Q9 今後、このシミュレーションを将来実装化するにあたって、何かご意見がありましたらを挙げてください。

()

Q10 貴施設の周囲（県内）で機器提供があった場合に、業者が選べれば、貴施設の摘出器材を貸し出すことは可能だと考えますか？

1. はい
2. いいえ
3. その他 ()

以上です。
ご協力ありがとうございました。

図2 臓器摘出器材貸出シミュレーション後のアンケート

シミュレーションに参加した摘出チームに、計10問のアンケート調査を行った。

表2 摘出器材貸出シミュレーション実施事例

事例	ドナータイプ	提供施設名	機材貸出摘出チーム
1	脳死	藤田医科大学岡崎医療センター	心
			肺
			脾
2	脳死	東海地方の病院	腎
3	脳死	名古屋掖済会病院	肝
4	脳死	名古屋掖済会病院	脾
5	脳死	藤田医科大学病院	心
			肝
6	脳死	藤田医科大学ばんだね病院	心
			脾

提供施設名はJOT ホームページ公開情報による

(表2)。全例、脳死下臓器提供事例であり、シミュレーションに参加したすべてのチームが貸出摘出機材を使用し、臓器摘出を問題なく終了、その後、それぞれの施設で臓器移植が行われた。
摘出終了後に摘出チームの代表者にアンケートに回

答してもらった。回答は10摘出チームから得られ、回答率は100%であった。
アンケート結果は表3にまとめた。Q1。「今回のシミュレーションを利用し、貸出機材を使用したことは？」と言う質問に対し、「大変良かった」が7チー

表3 シミュレーション実施後のアンケート結果のまとめ

質問	回答	回答チーム数
Q1. 今回のシミュレーションを利用し、貸出機材使ったことは？	大変良かった	7
	良かった	3
Q2. Q1で回答した理由	機材の削減、摘出チームの負担軽減	10
Q3. 摘出チームの人数削減は可能であったか？	はい	6
	いいえ	4
Q4. 削減人員数	1人	6
Q5. 摘出チームの人数削減以外の本シミュレーションのメリット	運搬機材が減った	10
Q6. 足りない機材	あり	4
Q7. 変更して欲しい機材	あり	3
Q8. 本シミュレーションで変更して欲しい点	機材の名称を統一化して欲しい	1
	全国展開してほしい	3
Q9. 機材貸出の実装化に対する意見	消耗品（含む保存液）も貸出化してほしい	3
Q10. 貴施設での機材貸出の可能性	可能	5
	院内で調整が必要	5

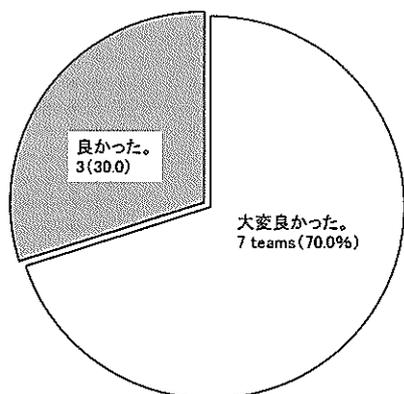


図3 Q1. 「今回のシミュレーションを利用し、貸出機材を使用したことは？」

「大変良かった」が7チーム、「良かった」が3チームと回答し、全チームが肯定的な意見であった。

ム、「良かった」が3チームと回答し、全チームが肯定的な意見であった（図3）。その理由として、6チームが、摘出機材の貸出によって「摘出チームの人員削減が可能」と回答し、全10チームが、運搬機材が減ったことから「負担軽減につながった」と回答した（図4）。人員削減人数は6チームとも1名ずつであった。4チームが「足りない機材があった」と回答し、3チームが「変更して欲しい機材があった」と回答した。また、今後の課題として、機材の名称の統一化（1チーム）、貸出の全国展開（3チーム）、消耗品（含む保存液）の貸出（3チーム）などの意見が記載

されていた。本摘出機材貸出シミュレーションの実装化を念頭に置き、参加チーム施設が摘出機材の貸出の可能性について質問した。半数の5チームが「可能である」と回答し、残りの5チームは「院内での調整が必要」と回答していた。

本シミュレーションを実際した際のコストも算出し、表4にまとめた。1回のシミュレーションに外部委託した運搬、回収、洗浄、滅菌、再梱包の費用の合計が、¥10,200から¥57,400要した。一方で、本シミュレーションを行うことによって、人員が削減できた摘出チームもあり、その交通費の差額を計算すると、摘出実施のコストとして、¥2,869から¥29,560の上乗せ金額に収まった。しかしながら、事例4では、交通費の削減がシミュレーション費用を上回り、トータル臓器摘出コストとして¥5,220削減できていた。

IV. 考 察

筆者らの経験では、提供病院が移植施設である場合は、移植施設の機材を貸していただき、臓器摘出を行ったこともある。したがって、他施設の摘出機材を使用した臓器摘出は、現時点でも行われており、摘出手術も遂行可能である。今回のシミュレーションでは、移植施設でない提供施設にも、藤田医科大学の臓器摘出機材を、外部委託で搬送し、使用、臓器摘出を行うことが可能であることを実証した。

シミュレーション実施後のアンケート調査では、全

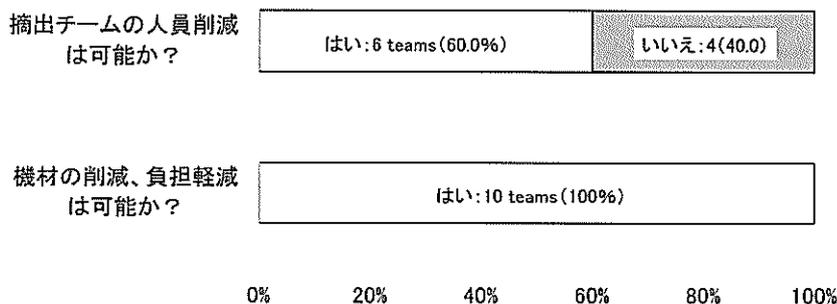


図4 Q2. 「Q1で回答した理由」

10チーム中6チームが「人員削減が可能」と回答し、全10チームが「負担軽減につながった」と回答した。

表4 シミュレーション費用とコストベネフィット

事例	シミュレーション費用 (¥)	機材貸出摘出チーム	削減人数 (人)	削減交通費 (¥)	コストベネフィット (¥)
1	57,400	心	1	11,300*×2	-2,860
		肺	0	0	
		脾	1	15,970**×2	
2	29,560	腎	0	0	-29,560
3	40,720	肝	1	5,910*×2	-28,900
4	32,560	脾	1	18,890*×2	5,220
5	10,200	心	0	0	-10,200
		肝	0	0	
6	38,560	心	1	11,500*×2	-11,880
		脾	1	1,840**×2	

*新幹線片道代金
**タクシー片道代金

施設が「大変良かった」もしくは「良かった」との回答が得られ、その最も大きな理由として摘出機材の減少による負担軽減があげられている。さらに半数以上の摘出チームで摘出医師1名の人数削減が可能となっていた。今回のシミュレーションの外部委託による貸出機材の搬送、回収、洗浄、滅菌、再梱包のコストが計上されるが、そのコストは¥60,000以下であった。摘出チームの人数削減は交通費の削減となり、臓器摘出に費やしたコストとしてはこの交通費削減を考慮すると、機材貸出のコストの上乗せは¥30,000に収まり、摘出機材貸出に要する費用としては許容範囲内であると考えられた。摘出チームの交通費は患者が一部負担（多くの場合3割）、大部分を療養費払いとして保険者（国民健康保険加入者であれば地方自治体）が負担（多くの場合7割）している。1事例においては、シミュレーションの実施が交通費を削減し、トータルの臓器摘出費用はコストがむしろ削減できること

が示された。摘出機材の貸出を実装化することによって、より積極的に摘出チームの人員削減に努めれば、今後の臓器摘出に関わるコストがむしろ削減できる可能性も示唆された。

課題として、足りない機材や、一部変更して欲しい機材があることがあげられた。これには、まず臓器ごとの摘出機材の統一化が必要である。また、もう一つの課題として、保存液を含めた消耗品の貸出の実現化も意見としてあがった。かつて、腹部臓器保存液(UW液)の外部委託搬送が日本臓器移植ネットワークにて検討されたことがあったが、未だ実現はしていない。摘出機材貸出が実装化できるのであれば、機材貸出施設からの保存液を含めた消耗品の貸出を行うほうが、現実的であると思われる。このような、摘出機材管理、保存液を含めた消耗品管理の集約化は、摘出チームの人員削減、負担軽減につながり、外科医が減少している施設での移植医療の継続に貢献できると考える。

今後の発展として、本摘出機材貸出シミュレーションの実装化、全国展開があげられる。摘出機材は運搬を考えると、全国に数か所、あるいは県単位の拠点施設を置き、その施設からローカルネットワークで提供施設に貸出すことが望ましいと考えられる。今後の実装化のためには、前述した機材の統一化、機材破損、紛失時の保証、貸出施設への費用還元など、実装化に解決しなければならない問題を検討する必要があると考えられる。機材の統一化に関しては、各臓器移植研究会・学会内での議論が必要であると考えられる。機材破損、紛失時の保証、貸出施設への費用還元などは、保険診療で賄える費用だけでは解決が難しく、拠点施設への国からの補助金などが有用ではないかと考える。

最後に、本シミュレーションによる摘出機材貸出は、COVID-19 感染流行期における人、物質の移動制限下においても、地域格差がなく移植医療の供給が行われるための方法の一つとして、実装が可能であることが示された。腹部臓器摘出で比較的多く実施されている互助制度⁹⁾も地域格差のない移植医療の提供に繋がると考えられ、摘出臓器の外部業者による搬送も腎臓ではすでに実現化し、その他の臓器も実装化を検討中である¹⁰⁾。それと同時に、本シミュレーションで実装化の可能性が示された摘出機材貸出は、互助制度や臓器保存の革新など、さまざまな方向で検討されている移植医療における働き方改革¹¹⁻¹⁴⁾の方向性の一つとしても具現化を検討する必要があるのではないかと考えられた。

V. 結 語

COVID-19 感染流行拡大期における臓器摘出機材の貸出シミュレーションの実施は、摘出時に大きな問題はなく、全臓器、問題なく安全に移植を行うことができた。評価は良好で、人員削減、摘出医の負担軽減につながると考えられた。人や物資の移動が制限されるCOVID-19 感染流行期において、地域格差のない平等な移植医療の提供を可能とするだけでなく、COVID-19 感染流行終息後の臓器提供増加も見据えた移植医の負担軽減の観点からも、実装化が望まれると考えられた。

文 献

1) Amengual O, Atsumi T. COVID-19 pandemic in Japan. *Rheumatol Int* 2021; 41 (1): 1-5.

- 2) Furuse Y, Ko YK, Saito M, *et al.* Epidemiology of COVID-19 outbreak in Japan, from January-March 2020. *Jpn J Infect Dis* 2020; 73 (5): 391-393.
- 3) Egawa H, Tanabe K, Fukushima N, *et al.* Current status of organ transplantation in Japan. *Am J Transplant* 2012; 12 (3): 523-530.
- 4) Fukushima N, Ono M, Saiki Y, *et al.* Registry report on heart transplantation in Japan (June 2016). *Circ J* 2017; 81 (3): 298-303.
- 5) Soyama A, Eguchi S. The current status and future perspectives of organ donation in Japan: learning from the systems in other countries. *Surg Today* 2016; 46 (4): 387-392.
- 6) Soyama A, Eguchi S, Egawa H. Liver transplantation in Japan. *Liver Transpl* 2016; 22 (10): 1401-1407.
- 7) Ito T, Kenmochi T, Aida N, *et al.* Impact of the revision of the law on pancreatic transplants in Japan—An analysis of the Japanese Pancreas Transplants Registry. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2021; 28 (4): 353-364.
- 8) Ito T, Kenmochi T, Ota A, *et al.* National survey on deceased donor organ transplantation during the COVID-19 pandemic in Japan. *Surg Today* 2021.
- 9) 伊藤泰平, 剣持 敬, 太田充彦, 他. COVID-19 感染流行期における理想的な臓器摘出を創出するためのアンケート調査の結果—厚生労働科学特別研究事業による調査研究—. 移植 2022. (Inpress).
- 10) 厚生労働省 HP. <https://www.mhlw.go.jp/index.html>
- 11) 雨宮 浩. 臓器保存の社会的インパクト 労働基準法の働き方改革と臓器保存. *Organ Biology* 2021; 28(1): 43-51.
- 12) 篠田昌宏, 竹村裕介, 蛭川和也, 他. 【移植医療 2021】肝 日本での肝移植の動向と成績. *外科* 2021; 83(2): 101-108.
- 13) 松野直徒, 石井大介, 合地美香子, 他. わが国における臓器保存学をいかに取り戻すか 働き方改革と医療費抑制からみた機械灌流保存. *日本臨床腎移植学会雑誌* 2020; 8(1): 67-71.
- 14) 蔵満 薫, 江川裕人. 【臓器移植—限界と挑戦】コロナ禍における移植医療. *医学のあゆみ* 2021; 279(7): 720-724.

日本移植学会 2021 年症例登録統計報告

Japanese Transplantation Registry
2021 Annual Report

2019 年末に中国武漢で報告された新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が瞬く間に世界中の人々の日常生活を変えた。当初、この COVID-19 との戦いが 3 年も続くとは想像していなかったが、いまだに終息は見えていない。本報告の 2021 年は COVID-19 蔓延の 2 年目となる中での臓器提供と各臓器・造血幹細胞移植の登録統計報告である。

移植患者は免疫抑制薬を服用しているため感染症に弱く、その移植患者さんを守り、COVID-19 蔓延の医療現場で感染を避け臓器提供と移植医療を維持するため、日本移植学会では、2020 年 2 月に「COVID-19 対策委員会」を組織した。当初、毎週のように委員会を web で開催し、「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の移植医療における基本指針」を定め、日本移植学会のホームページに「COVID-19 関連 最新情報」のサイトを作成し、情報を配信、頻回に更新し、移植医療を維持してきた。

臓器移植は第三者である提供者があつて初めて成り立つ医療で、その臓器は、親族の生体からの提供と亡くなった方からの提供があるが、いずれも尊い意志によるもので、多くの患者が救われている。この尊い意志に答えるため、この成果は公表されなければならない。日本移植学会は、全臓器移植症例の登録、集計とその成果の公表を学会の重要事業として力を入れてきた。この結果は、2014 年からは造血幹細胞移植も加え、日本移植学会誌『移植』に毎年掲載してきた。現在、『移植』はオンラインジャーナルとなり、<https://www.jstage.jst.go.jp/browse/jst/-char/ja> で閲覧でき、全てのデータを PDF としてダウンロードできる。

本報告は、全国の移植施設からの報告をまとめたものであり、一例一例を登録された全国の移植施設の登録担当者に感謝し、それをまとめた各臓器の登録委員の方々に感謝します。

日本移植学会として、COVID-19 蔓延の集中治療の現場において、臓器提供されたドナーの方々、臓器提供に承諾された御家族の方々、そして、その意志に応えるべく臓器提供に関わっていただいた医療者のみならず関係者の方々、移植コーディネーター、臓器提供に関わっていただいた皆様方に深く感謝いたします。

日本移植学会 登録委員会 委員長
日本移植学会 COVID-19 対策委員会 委員長
国立病院機構水戸医療センター 臓器移植外科
湯沢賢治

目 次

【1. 臓器摘出】

わが国における臓器移植のための臓器摘出の現状と実績（2022）

日本移植学会登録委員会 191

【2. 腎移植】

腎移植臨床登録集計報告（2022）

2021 年実施症例の集計報告と追跡調査結果

日本臨床腎移植学会・日本移植学会 199

【3. 肝移植】

肝移植症例登録報告

日本肝移植学会 221

【4. 心臓移植】

日本における心臓移植報告（2022 年度）

日本心臓移植研究会 239

【5. 肺移植】

本邦肺移植症例登録報告—2022—

日本肺および心肺移植研究会 249

【6. 膵臓移植】

本邦膵臓移植症例登録報告（2022）

日本膵・膵臓移植学会膵臓移植班
膵臓移植症例登録委員会事務局 257

【7. 膵臓移植】

膵臓移植症例登録報告（2022）

日本膵・膵臓移植学会膵臓移植班 265

【8. 小腸移植】

本邦小腸移植症例登録報告

日本腸管リハビリテーション・小腸移植研究会 271

【9. 造血幹細胞移植】

本邦における造血幹細胞移植 2021 年度全国調査より

日本造血細胞移植データセンター・日本造血・免疫細胞療法学会 279

報告

わが国における臓器移植のための臓器摘出の現状と実績（2022）

日本移植学会登録委員会

Annual report of organ procurement in Japan: Report from the Registration Committee of the Japan Society for Transplantation (2022)

The Japan Society for Transplantation

【Summary】

This report presents the Japanese status of organ procurement from deceased donors for organ transplantation in 2021 during the COVID-19 pandemic in Japan. The Act on Organ Transplantation was established in July, 1997, and amended in June, 2009. After the enforcement of the amended Act on Organ Transplantation in July 2010, the number of brain-dead donors vastly increased. But the total numbers of deceased donors for organ transplantation were almost the same from 2015 to 2018. In 2019 the total number increased to 125. But during the COVID-19 pandemic, the number decreased to 77 in 2020, and to 76 in 2021. In this situation, the numbers of brain-dead donors in 2020 and 2021 were kept almost the same from 2015 to 2018. The Japan Society for Transplantation would like to express its deepest gratitude to those who have expressed their willingness to donate their organs despite the difficult circumstances, to the families who have agreed to donate their organs, and to the medical staff, other related people, and transplant coordinators who have been involved in organ donation in order to respond to their wishes.

Keywords: organ procurement, Japan Organ Transplantation Network, cardiac arrested donor, brain-dead donor, COVID-19

1. はじめに

2019年末に中国武漢で報告された新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が瞬く間に世界中の人々の日常生活を変え、医療の逼迫した状況は継続している。しかし、COVID-19蔓延の集中治療の現場において、亡くなった方からの臓器提供は維持されている。はじめに日本移植学会として、困難な状況下でも臓器提供されたドナーの方々、臓器提供に承諾された御家族の方々、その意志に応えるべく臓器提供に関わっていただいた医療者のみならず関係者の方々、移植コーディネーター、みなさまに深く感謝したい。

「臓器の移植に関する法律」が1997年7月に成立し、10月に施行され、すでに四半世紀が経過した。法律が施行されたときには、これで日本も欧米並みに臓器移植が行えると、移植関係者は希望に胸をふくらませた。しかし、脳死下の臓器提供は増えなかった。「臓器の移植に関する法律の一部を改正する法律」が

2010年から施行され、わずかながら脳死ドナーは増加し、ごく少数であった心移植、肝移植などが可能となり、多くの生命が救われてきた。2011年からは小児からの提供も報告された。しかし、その数は微々たるものである。

本報告は、COVID-19が日本に伝播した2年目に当たる2021年の脳死および心停止ドナーからの臓器摘出の実績の報告である。2009年から2021年までの脳死ドナー数（内18歳未満の数）と心停止ドナー数の変遷を示したものが表1である。2009年は改正法施行前で、2010年7月から改正法が全面施行され、脳死ドナーが増加しているものの、2012年まで提供者の全体数は110前後と大きな変化はなかった。しかし、2013年、2014年と減少したが、2015年から2017年は多少なりとも増加した。2018年には再度減少したものの、2019年には最多の125例となった。2010年に改正法が施行され、脳死ドナー数が前年の7例か

表1 脳死ドナー数と心停止ドナー数の推移

年	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
脳死ドナー	7	32	44	45	47	50	58	64	76	66	97	68	64
内 18 歳未満			2	1	3	2	4	3	5	7	18	7	4
心停止ドナー	98	81	68	65	37	27	33	32	35	29	28	9	12
合計	105	113	112	110	84	77	91	96	111	95	125	77	76

ら32例となったが、10年を経てその3倍にはなったことになる。ここ数年の本報告でも記載してきたことであるが、1997年の「臓器の移植に関する法律」施行以来20年を超えて臓器提供は減少している。亡くなった方からの臓器提供が最も多かったのは「臓器の移植に関する法律」施行の遙か前の1989年で、心停止後に261例の献腎移植が行われている。当時、日本臓器移植ネットワークはなく、提供者数の実数は統計にはないが、261例の献腎移植が行われていることから最低131人の提供者がいたことになり、2019年の125人を上回る。臓器の移植に関する法律も日本臓器移植ネットワークもない時代に、臓器提供を依頼して歩いていた移植医の働きかけの成果と考えられる。

臓器移植は臓器提供があって初めて成り立つ医療であり、亡くなった方からの提供では、多くの場合、臓器摘出チームが別の病院（提供施設）に向いての摘出となる。しかも、この摘出チームの摘出派遣依頼は突然のことである。また、心停止後の腎提供では腎移植施設と異なる都道府県での提供の場合には提供施設のある都道府県の移植チームが摘出チームとして摘出だけを担当することになっている。このような状況での摘出チームの働きがあって成り立つのが臓器移植医療である。臓器摘出チームを派遣した施設を公表することは、臓器摘出チームの臓器移植・摘出についての意欲の維持、技術向上につながると考え、2009年以来報告してきた。本報告では2021年1年間の臓器摘出の実績を示す。従来どおり、提供施設やドナーの情報については一切公表しない。

亡くなった方からの臓器摘出の実績を報告することは、臓器移植医療の発展のために必要なことであり、移植医療の透明性を維持し、公正性を担保するための大切な情報であると考えている。

II. 心停止ドナーからの腎摘出

2021年1月1日から2021年12月31日までの心停止ドナー数は激減した前年の9例よりわずかに増えて

12例であった。COVID-19蔓延で減少した死後の臓器提供のなかで特に心停止ドナーの減少が著しい。

表2に2021年の心停止後の献腎摘出施設の実績を都道府県別に示した。心停止後の腎提供の場合、各都道府県の腎移植施設が摘出を担当するので、この都道府県別の摘出施設は、ほぼ各都道府県の提供数に等しい。摘出は複数施設の混成チームで行うことも多いが、施設ごとの延べ摘出例数とした。摘出例数は摘出腎数でなくドナー数である。紙面の関係で施設名は正式名称をかなり略して表記した。

過去の実績と比較すると、2010年には10例以上の摘出を行っている施設が2施設あり、5例以上の実績を有するのは計8施設もあった。COVID-19禍で2020年から激減した心停止ドナー数は2021年にも続き、2021年に心停止後の献腎摘出を行ったのは16施設で1施設を除き各施設とも1例のみである。2019年には27施設で41例の摘出だったのと比較して、驚愕の結果である。心停止ドナーがなかったのは38道府県で、心停止ドナーがあったのは9都県で16施設であった。

従来、東日本支部と呼ばれていた北海道～新潟県では、歴史的には、関東（首都圏）と北海道で摘出実績が多かった。しかし、2021年には北海道では摘出実績がなかった。東北地方は例年、献腎ドナー数が非常に少ないが、2021年は青森県、岩手県、宮城県、秋田県、山形県、福島県で摘出実績がなかった。関東甲信越地方では、6施設8例であった。茨城県では、筑波大学病院で3例の摘出実績があった。これは2021年の心停止ドナーの摘出実績が筑波大学病院以外は各施設1例だったなかで1施設だけ3例であり、特筆すべき成果である。群馬県では群馬大学病院、日高病院で各々1例であった。埼玉県では埼玉医科大学総合医療センターと獨協医科大学埼玉医療センターで各々1例であった。東京都では東京女子医科大学病院で1例の実績があった。栃木県、千葉県、神奈川県、新潟県、山梨県、長野県では摘出実績がなかった。

従来、中日本支部と呼ばれていた富山県～三重県で

表2 献腎（心停止）摘出施設（2021年）

都道府県	摘出医師派遣施設名	件数	都道府県	摘出医師派遣施設名	件数
北海道		なし	滋賀県		なし
青森県		なし	京都府		なし
岩手県		なし	大阪府		なし
宮城県		なし	兵庫県	神戸大学病院	1
秋田県		なし		兵庫医科大学病院	1
山形県		なし	奈良県		なし
福島県		なし	和歌山県		なし
茨城県	筑波大学病院	3	鳥取県		なし
栃木県		なし	島根県		なし
群馬県	群馬大学病院	1	岡山県		なし
	日高病院	1	広島県	県立広島病院	1
埼玉県	埼玉医科大学総合医療センター	1		広島大学病院	1
	獨協医科大学埼玉医療センター	1	山口県		なし
千葉県		なし	徳島県		なし
東京都	東京女子医科大学病院	1	香川県		なし
神奈川県		なし	愛媛県		なし
新潟県		なし	高知県		なし
山梨県		なし	福岡県		なし
長野県		なし	佐賀県		なし
富山県		なし	長崎県	長崎医療センター	1
石川県		なし		長崎大学病院	1
福井県		なし	熊本県		なし
岐阜県		なし	大分県		なし
静岡県	国際医療福祉大学熱海病院	1	宮崎県	宮崎県立宮崎病院	1
	静岡県立総合病院	1	鹿児島県		なし
	浜松医科大学病院	1	沖縄県		なし
愛知県		なし	計		18
三重県		なし			

は、静岡県のみで3施設3例の摘出実績で、国際医療福祉大学熱海病院、静岡県立総合病院、浜松医科大学病院で各々1例であった。富山県、石川県、福井県、岐阜県、愛知県、三重県では摘出実績がなかった。

従来、西日本支部と呼ばれていた滋賀県～沖縄県では、これまでと同様に摘出実績のなかった府県が多い。近畿地方で、滋賀県、京都府、大阪府、奈良県、和歌山県で摘出実績はなかった。兵庫県では、神戸大学病院、兵庫医科大学病院で各々1例の実績があった。中国地方では、広島県のみ摘出実績があり、県立広島病院、広島大学病院で各々1例であった。鳥取県、島根県、岡山県、山口県では摘出実績がなかった。四国地方では、徳島県、香川県、愛媛県、高知県

で摘出実績はなかった。九州・沖縄地方は、長崎県では長崎医療センター、長崎大学病院で各々1例の摘出実績があった。宮崎県では宮崎県立宮崎病院で1例の摘出実績があった。福岡県、佐賀県、熊本県、大分県、鹿児島県、沖縄県では摘出実績はなかった。

今回は心停止ドナー数が過去最低となった2020年に次ぐ少なさとなったため、過去12年間の各地区の心停止下摘出数の推移を表3にまとめた。北海道では2011年以降急減している。東北地方、中国地方では低調な状況が続いている。関東地方、中部地方、関西地方、九州地方では激減している。甲信越地方、四国地方はゼロが続いている。

表3 各地区の摘出施設での心停止下摘出数の推移

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	12年合計
北海道	27	3	7	2	2	9					2		52
東北	2	3	1			2	7		1	1	1		18
関東	31	31	24	19	9	10	8	13	15	13	4	8	185
甲信越	5	6	5	7	2	5	3	1	1	1			36
中部	20	20	21	7	3	11	4	9	9	7	2	3	116
関西	21	24	16	7	10	5	14	17	8	6	3	2	133
中国	4	5	6	5	5	1	1	4	7	2	2	2	44
四国	7	1	5	2			1	1		1			18
九州	10	4	8	10	11	9	12	6	6	10	1	3	90
各年合計	127	97	93	59	42	52	50	51	47	41	15	18	692

III 脳死ドナーからの多臓器の摘出

2021年1月1日から2021年12月31日までの脳死ドナー数は64例だった。日本臓器移植ネットワークの統計では脳死ドナー数は67となっているが、この内3例は脳死判定されたものの、医学的理由で臓器提供には至っていないので、実際の脳死ドナー数として本報告では64とした。表1のとおり、2010年の移植法改正の年と比較して、2019年には脳死ドナーは3倍になり、2019年の全ドナーの78%にあたり、特筆すべきは小児脳死ドナーが脳死ドナーの内29%と急増したことである。2020年と2021年にはCOVID-19蔓延で臓器提供者数の減少があったものの、脳死ドナーに関しては68、64と、2015年から2018年までの60~70程度を維持できていたことになる。

表4が2021年の臓器別の脳死下での摘出施設実績である。

心臓では、東京大学病院が20例と最も多く、国立循環器病研究センターが12例、大阪大学病院が9例、九州大学病院が6例、東北大学病院が4例、千葉大学病院と名古屋大学病院が各3例、東京女子医科大学病院で2例の実績があった。他に3施設で1例の実績があった。

肺では東京大学病院で26例と最も多く、京都大学病院で19例、東北大学病院で9例、大阪大学病院、岡山大学病院、福岡大学病院で各々6例、獨協医科大学病院で4例の実績があった。他に3施設で1例の摘出実績があった。

肝臓は認定施設が多く、例年多くの施設が摘出を担当している。九州大学病院が10例と最も多く、国立成育医療研究センター、名古屋大学病院、岡山大学病院が各々8例、東京大学病院と京都大学病院が各7

例、慶應義塾大学病院、神戸大学病院が各4例、北海道大学病院、東北大学病院、東京女子大学病院、広島大学病院が各々3例、三重大学病院、愛媛大学病院、長崎大学病院が各々2例、他に5施設で1例の実績があった。

脾臓は九州大学病院の10例が最も多く、藤田医科大学病院が6例、東京女子医科大学病院が5例、新潟大学病院、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院（旧：名古屋第二赤十字病院）、大阪大学病院が各2例、他に6施設で1例の実績があった。

小腸は、慶應義塾大学病院と京都大学病院で各1例の実績があった。

腎臓は、脳死ドナーの増加で多くの施設が実績を示している。九州大学病院が最も多く12例、藤田医科大学病院が8例、東京女子医科大学が6例、新潟大学病院と日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院（旧：名古屋第二赤十字病院）が各5例、筑波大学病院と岡山医療センターが各4例、大阪大学病院、京都大学病院、長崎大学病院が各々3例、他に12施設で2例、32施設で1例の摘出実績を有している。脳死ドナーの増加に伴い、脳死下の腎臓摘出施設は2018年が56施設、2019年は61施設、2020年は57施設、2021年が54施設と安定している。

IV. おわりに

COVID-19は2019年末に中国武漢で報告され、2020年1月には日本でも確認された。世界中の人々の日常生活を変え、医療の逼迫した状況は続いている。日本移植学会では、感染弱者である移植患者を守り、COVID-19蔓延の医療現場で感染を避け臓器提供と移植医療を維持するため、2020年2月に「COVID-19対策委員会」を組織し、湯沢賢治が委員

表4 脳死多臓器摘出施設 (2021年)

心臓	摘出医師派遣施設名	件数	小腸	摘出医師派遣施設名	件数
	東京大学病院	20		慶應義塾大学病院	1
	国立循環器病研究センター	12		京都大学病院	1
	大阪大学病院	9			
	九州大学病院	6			
	東北大学病院	4			
	千葉大学病院	3			
	名古屋大学病院	3			
	東京女子医科大学病院	2			
	北海道大学病院	1			
	国立成育医療研究センター	1			
	埼玉医科大学国際医療センター	1			
肺	摘出医師派遣施設名	件数	腎臓	摘出医師派遣施設名	件数
	東京大学病院	26		九州大学病院	12
	京都大学病院	19		藤田医科大学病院	8
	東北大学病院	9		東京女子医科大学病院	6
	大阪大学病院	6		新潟大学病院	5
	岡山大学病院	6		日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院	5
	福岡大学病院	6		筑波大学病院	4
	獨協医科大学病院	4		岡山医療センター	4
	千葉大学病院	1		大阪大学病院	3
	藤田医科大学病院	1		京都大学病院	3
	長崎大学病院	1		長崎大学病院	3
				北海道大学病院	2
				八戸市立市民病院	2
				岩手医科大学病院	2
				東北大学病院	2
				東京医科大学八王子医療センター	2
				JCHO 中京病院	2
				大阪市立大学病院	2
				兵庫医科大学病院	2
				兵庫県立西宮病院	2
				長崎医療センター	2
				熊本赤十字病院	2
				琉球大学病院	2
				市立札幌病院	1
				弘前大学病院	1
				鷹揚腎研究所弘前病院	1
				山形大学病院	1
				福島県立医科大学病院	1
				慶應義塾大学病院	1
				虎の門病院	1
				東京都立小児総合医療センター	1
				東邦大学医療センター大森病院	1
				横浜市立大学市民総合医療センター	1
				虎の門病院分院	1
				聖マリアンナ医科大学病院	1
				東海大学病院	1
				北里大学病院	1
				埼玉医科大学総合医療センター	1
				山梨大学病院	1
				信州大学病院	1
				金沢大学病院	1
				岐阜大学病院	1
				国際医療福祉大学熱海病院	1
				静岡県立総合病院	1
				浜松医科大学病院	1
				大阪医科薬科大学病院	1
				奈良県立医科大学病院	1
				日本赤十字社和歌山医療センター	1
				岡山大学病院	1
				県立広島病院	1
				香川大学病院	1
				高知医療センター	1
				医療法人八重瀬会 同仁病院	1
				沖縄県立中部病院	1
				友愛医療センター	1
脾臓	摘出医師派遣施設名	件数			
	九州大学病院	10			
	藤田医科大学病院	6			
	東京女子医科大学病院	5			
	新潟大学病院	2			
	日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院	2			
	大阪大学病院	2			
	東北大学病院	1			
	福島県立医科大学病院	1			
	東京医科大学八王子医療センター	1			
	埼玉医科大学総合医療センター	1			
	香川大学病院	1			
	長崎大学病院	1			

長となり、非学会員である感染症専門医にも加わっていただいている。当初、毎週のように委員会をwebで開催し、「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の移植医療における基本指針」を定め、日本移植学会のホームページに「COVID-19 関連 最新情報」⁽¹⁾のサイトを作成し、情報を配信、頻回に更新し、移植医療を維持してきた。現在も定期的に委員会を開催し、基本指針の改定、ワクチン接種、治療についての提言を行ってきた。

COVID-19 蔓延による医療逼迫の集中治療の現場において2020年3月4月の脳死心停止ドナー数は激減した。しかし、脳死ドナーは5月以降に増加して、最終的に2020年と2021年の脳死ドナー数は2015年から2018年の脳死ドナー数とほぼ同じ程度になった。心停止ドナーは激減し9例と12例にとどまった。移植法改正後の心停止ドナーの減少に伴い、心停止後に提供される献腎の提供数が激減した。さらに、脳死ドナーからの提供では、腎単独より臍腎、肝腎同時移植が優先されるため、腎単独での献腎移植の待機年数が延長した。結局、献腎移植希望患者は移植法改正の恩恵を受けていないどころでなく、献腎移植の機会は減少してしまった。

この心停止ドナー数の激減をうけて、各地区の年間の摘出実績を表3にまとめた。表2に示した心停止下の腎提供では、各都道府県の腎移植施設が摘出を担当するので、本報告の都道府県別の摘出施設は、ほぼ各都道府県の提供数に等しい。心停止下の提供では、脳死での提供と異なり、心停止とそれに続く摘出の時期が定まらず、また摘出術についても臨機応変で迅速な対応が求められ、脳死での他の臓器摘出とは異なる点が多い。表3に示したとおり、北海道、東北地方、甲信越地方、四国地方では極めて少なく、中部地方、関西地方、中国地方、九州地方では激減している。

脳死ドナーが多い欧米諸国においても脳死ドナー数が頭打ちであるため、近年では心停止ドナーからの多臓器摘出・移植が行われている。この1つの手段として心停止後にECMOによる体内臓器灌流が行われ、摘出された心臓、肺、肝臓、臍臓、腎臓が移植されている。これら諸外国の取り組みを日本にも導入して心停止ドナー増加を目指すため、湯沢賢治を研究代表者として厚生労働省指定研究「心停止後臓器提供数の減少への効果的な対策に資する研究」が2021年4月から2年間の計画で開始された。この研究班は日本移植学会、日本臨床腎移植学会、日本救急医学会、日本脳

神経外科学会、日本集中治療医学会の代表から構成され、調査研究が行われており、成果が期待されている。

脳死下での臓器提供では、従来、移植施設が摘出を担当することから、30人程度が全国から提供施設に参集する。COVID-19 蔓延のなか、都道府県境を越えた遠方からの多くの人の移動は感染を持ち込んだり拡散させる可能性がある。このため、摘出を遠方から移動しての移植施設の移植医でなく、提供施設が移植施設である場合には当該施設の移植医、移植施設でない場合は近隣の移植施設の移植医が摘出を担当し、搬送は日本臓器移植ネットワークの選定した搬送業者に委託する制度を作り、これを日本移植学会では「互助制度」と呼び、2020年春より運用している。2021年になり、多くの脳死下臓器提供において腹部臓器では互助制度が活用されているが、胸部臓器では進んではいない。

この集計により、日本全国で多くの摘出チームが臓器摘出に関わり、多くの臓器が提供され、臓器移植に供されていることがわかる。この結果、多くの生命が救われていることは、この症例登録統計報告の臓器別の移植症例報告で明らかである。臓器移植のための臓器の摘出は、崇高な臓器提供の意思を叶えること、レシピエントに安全な移植医療を提供することから、極めて重要なプロセスである。これがほとんどボランティアと言っても良い全国の臓器摘出チームに任せられているのが現状であるが、ここに、その証として、その実績を報告する。

今後も脳死、心停止ドナーからの臓器摘出実績について毎年報告していく。この報告の最後に毎年書かせていただいていることではあるが、次回もCOVID-19 蔓延の集中治療の現場からでも、多くの臓器提供があり、多くの摘出実績を報告できることを信じ、本稿を終える。

V. 謝 辞

今回、摘出施設の集計には、日本臓器移植ネットワーク医療情報部レシピエント選定グループに多大なご協力をいただきました。この場を借りて厚く御礼申し上げます。

最後に、日本移植学会として、COVID-19 蔓延により逼迫し困難な医療現場において、臓器提供されたドナーの方々、臓器提供に承諾された御家族の方々、そして、その意志に応えるべく臓器提供に関わっていた

だいた医療者のみならず関係者の方々，移植コーディネーター，臓器提供に関わっていただいた皆様方に深く感謝いたします。

文責：日本移植学会 登録委員会 委員長
同 COVID-19 対策委員会 委員長
国立病院機構水戸医療センター 臓器移植外科
湯沢賢治

文 献

- 1) 日本移植学会ホームページ「COVID-19 関連情報」:
<https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/>

報告

腎移植臨床登録集計報告（2022） 2021年実施症例の集計報告と追跡調査結果

日本臨床腎移植学会・日本移植学会

Annual Progress Report from the Japanese Renal Transplant Registry:
Number of Renal Transplantations in 2021 and Follow-up Survey

Japanese Society for Clinical Renal Transplantation, The Japan Society for Transplantation

【Summary】

A total of 1,773 kidney transplants including 1,648 from living donors, 19 from non-heart-beating donors and 106 from heart-beating donors were performed in 2021 in Japan. The data obtained from the Japanese Renal Transplant Registry are shown and analyzed in this annual report. The characteristics of recipients and donors such as relationships, original diseases, duration of dialysis therapy, blood transfusion, status of viral antigens and antibodies, pretransplant complications, causes of death of deceased donors, ischemic time and histocompatibilities are described. In addition, immunosuppressants used initially and other treatments are analyzed. We also report the results of a follow-up survey for recipients and living donors.

Keywords: Renal transplantation, Japan, 2022 annual report, The Japanese Renal Transplant Registry

I. はじめに

2021年にわが国で実施された腎移植の臨床登録集計の結果を報告する。本報告では症例数、地域分布の詳細、レシピエント、ドナーの背景、組織適合性、合併症、術前の病態と処置、免疫抑制療法や特殊治療の実施状況など2021年に実施された腎移植の全体像を報告する。また、レシピエント、ドナーの追跡調査の集計結果を報告する。登録方式はインターネット登録であり、本報告はこれによって収集されたデータに基づくものである。

II. 症例数と地域別分布

表1に2012年より2021年までの間に行われた腎移植の実施報告症例数の年次推移を示した。例年の「移植」報告後に過去の腎移植実施が判明した症例があったため、2022年8月1日現在で集計センターに報告された症例数を再集計した。2021年の症例数は1,773例で内訳は生体腎が1,648例、献腎が125例（心停止19例、脳死106例）であった。2021年も新

型コロナウイルス感染症パンデミックの影響がみられたものの、2020年と比較するとコロナパンデミック下でも2021年生体腎移植は78例増加し、改善傾向にあった。一方、心停止下献腎が2例の増加、脳死下献腎が18例の減少で2020年に比べ、2021年の献腎移植は合計で16例減少した。

表2はブロック別症例数の一覧である。関東・甲信越が最も多く、続いて東海・北陸、近畿、九州・沖縄、中国・四国、東北、北海道の順であった。心停止

表1 最近10年の腎移植実施症例数

西暦	生体腎	献腎（心停止）	献腎（脳死）	合計
2012	1,420	116	77	1,613
2013	1,438	67	88	1,593
2014	1,479	42	85	1,606
2015	1,503	63	104	1,670
2016	1,471	61	116	1,648
2017	1,544	65	133	1,742
2018	1,683	55	127	1,865
2019	1,827	54	176	2,057
2020	1,570	17	124	1,711
2021	1,648	19	106	1,773

下献腎、脳死下献腎ともに関東・甲信越が最も多く、それぞれ36.8%、30.2%を占めた。

北から南へ各ブロック別、都道府県別の集計を表3-1～表3-6に示した。症例数の右側括弧内は2020年症例数と比較したものである。北海道、東北ブロックをみると北海道では、2020年同様に生体腎が94例、心停止下献腎が0例(-1例)、脳死下献腎は3例(-1例)に行われた。東北地方では、脳死下献腎が4例減少したものの生体腎が6例増加し、全体で102例に実施された。宮城県は最も多く全体で27例であった。関東・甲信越ブロックでは生体腎が618例(+65例)、心停止下献腎が7例(+1例)、脳死下献

腎が32例(-4例)であった。生体腎では、東京都で314例(+31例)、神奈川県で90例(+8例)であった。東海・北陸ブロックでは、生体腎が262例(+25例)、心停止下献腎が3例(+1例)、脳死下献腎で18例(-8例)実施された。愛知県では生体腎が16例増加して188例であった。近畿ブロックでは生体腎が234例(-2例)、心停止下献腎が3例(+2例)、脳死下献腎が16例(+1例)実施された。大阪府で生体腎が18例減少していた。中国・四国ブロックでは、生体腎が14例減少した。例年同様、愛媛県が最多であったが、2020年より24例減少して51例施行されていた。九州・沖縄ブロックでは生体腎が

表2 2021年のブロック別腎移植実施症例数

	生体腎	献腎(心停止)	献腎(脳死)	計
北海道	94 (5.7%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)	97 (5.5%)
東北	91 (5.5%)	0 (0.0%)	11 (10.4%)	102 (5.8%)
関東・甲信越	618 (37.5%)	7 (36.8%)	32 (30.2%)	657 (37.1%)
東海・北陸	262 (15.9%)	3 (15.8%)	18 (17.0%)	283 (16.0%)
近畿	234 (14.2%)	3 (15.8%)	16 (15.1%)	253 (14.3%)
中国・四国	167 (10.1%)	3 (15.8%)	7 (6.6%)	177 (10.0%)
九州・沖縄	182 (11.0%)	3 (15.8%)	19 (17.9%)	204 (11.5%)
計	1,648 (100.0%)	19 (100.0%)	106 (100.0%)	1,773 (100.0%)

表3-1 2021年北海道、東北ブロック腎移植実施症例数(前年との比較)

	生体腎	献腎(心停止)	献腎(脳死)	計
北海道	94 (+0)	0 (-1)	3 (-1)	97 (-2)
東北	91 (+6)	0 (-2)	11 (-4)	102 (+0)
青森	12 (+6)	0 (+0)	4 (-2)	16 (+4)
岩手	16 (+5)	0 (+0)	2 (+0)	18 (+5)
宮城	26 (-5)	0 (-2)	1 (-1)	27 (-8)
秋田	19 (-4)	0 (+0)	2 (+1)	21 (-3)
山形	8 (+0)	0 (+0)	1 (+0)	9 (+0)
福島	10 (+4)	0 (+0)	1 (-2)	11 (+2)

表3-2 2021年関東・甲信越ブロック腎移植実施症例数(前年との比較)

	生体腎	献腎(心停止)	献腎(脳死)	計
関東・甲信越	618 (+65)	7 (+1)	32 (-4)	657 (+62)
茨城	16 (+4)	4 (+1)	4 (+2)	24 (+7)
栃木	27 (+4)	0 (+0)	0 (+0)	27 (+4)
群馬	36 (+7)	0 (+0)	0 (-2)	36 (+5)
埼玉	44 (+3)	1 (+1)	2 (+0)	47 (+4)
千葉	58 (+0)	0 (-2)	0 (-2)	58 (-4)
東京	314 (+31)	2 (+1)	15 (-3)	331 (+29)
神奈川	90 (+8)	0 (+0)	5 (-3)	95 (+5)
新潟	20 (+8)	0 (+0)	4 (+2)	24 (+10)
山梨	2 (-2)	0 (+0)	1 (+1)	3 (-1)
長野	11 (+2)	0 (+0)	1 (+1)	12 (+3)

表 3-3 2021 年東海・北陸ブロック腎移植実施症例数（前年との比較）

	生体腎	献腎（心停止）	献腎（脳死）	計
東海・北陸	262 (+25)	3 (+1)	18 (-8)	283 (+18)
富山	7 (-1)	0 (+0)	0 (+0)	7 (-1)
石川	10 (+1)	0 (+0)	1 (+0)	11 (+1)
福井	4 (-2)	0 (+0)	0 (+0)	4 (-2)
岐阜	16 (+8)	0 (+0)	1 (+0)	17 (+8)
静岡	28 (+0)	3 (+1)	2 (-3)	33 (-2)
愛知	188 (+16)	0 (+0)	14 (-4)	202 (+12)
三重	9 (+3)	0 (+0)	0 (-1)	9 (+2)

表 3-4 2021 年近畿ブロック腎移植実施症例数（前年との比較）

	生体腎	献腎（心停止）	献腎（脳死）	計
近畿	234 (-2)	3 (+2)	16 (+1)	253 (+1)
滋賀	1 (-3)	0 (+0)	0 (+0)	1 (-3)
京都	39 (+11)	0 (+0)	5 (+2)	44 (+13)
大阪	121 (-18)	1 (+1)	6 (+0)	128 (-17)
兵庫	54 (+3)	2 (+1)	3 (-1)	59 (+3)
奈良	10 (+7)	0 (+0)	1 (+1)	11 (+8)
和歌山	9 (-2)	0 (+0)	1 (-1)	10 (-3)

表 3-5 2021 年中国・四国ブロック腎移植実施症例数（前年との比較）

	生体腎	献腎（心停止）	献腎（脳死）	計
中国・四国	167 (-14)	3 (+1)	7 (-2)	177 (-15)
鳥取	15 (+0)	0 (+0)	0 (+0)	15 (+0)
島根	0 (-1)	0 (+0)	0 (+0)	0 (-1)
岡山	25 (+1)	1 (+1)	5 (+0)	31 (+2)
広島	16 (-9)	2 (+1)	1 (+0)	19 (-8)
山口	24 (+9)	0 (+0)	0 (+0)	24 (+9)
徳島	8 (-1)	0 (+0)	0 (+0)	8 (-1)
香川	14 (+9)	0 (+0)	0 (-1)	14 (+8)
愛媛	51 (-21)	0 (-1)	0 (-2)	51 (-24)
高知	14 (-1)	0 (+0)	1 (+1)	15 (+0)

表 3-6 2021 年九州・沖縄ブロック腎移植実施症例数（前年との比較）

	生体腎	献腎（心停止）	献腎（脳死）	計
九州・沖縄	182 (-2)	3 (+0)	19 (+0)	204 (-2)
福岡	79 (-3)	2 (-1)	7 (-3)	88 (-7)
佐賀	1 (+1)	0 (+0)	0 (+0)	1 (+1)
長崎	9 (+0)	0 (+0)	3 (-2)	12 (-2)
熊本	21 (+2)	0 (+0)	2 (+1)	23 (+3)
大分	8 (+3)	0 (+0)	0 (+0)	8 (+3)
宮崎	15 (+1)	1 (+1)	0 (+0)	16 (+2)
鹿児島	23 (-4)	0 (+0)	0 (-1)	23 (-5)
沖縄	26 (-2)	0 (+0)	7 (+5)	33 (+3)

182例 (-2例), 心停止下献腎は3例 (+0例), 脳死下献腎は19例 (+0例), 全体で204例実施された。

III. 施設別症例数

表4に実施施設数を移植症例数別に分けた集計結果を示した。実施施設数は138で2020年から4施設減少した。症例数が1~4例とごく小規模の移植を行う施設は43施設で全体の31.2%を占め, その症例数は107例と全体の6.0%であった。年間20例以上の移植を行った施設は2020年から4施設増加して30施設で全体の21.7%を占め, その症例数は1,009例(全体の56.9%)であった。一方で, 年間10~19例の移植を行った施設は2021年では30施設で合計412例, 5~9例の移植を行った施設は35施設で合計245例であった。

施設別の症例数を表5に示した。東京女子医大(泌尿器科, 小児科)が最も多く, 2科の合計は149例であった。次いで名古屋第二日赤が108例であった。30例以上の実施施設はほかに九州大(68例), 板橋中央総合(38例), 京都府立医大(37例), 市立札幌(34例), 日高(31例), 東京女子医大八千代医療センター(30例)であった。

IV. 2021年実施症例登録情報の集計結果

2021年腎移植実施症例登録情報(詳細登録)のデータ入力状況は, 2022年8月1日時点で1,656例であり, 腎移植実施報告のあった1,773例の93.4%であった。以下に各項目の集計結果を示す。なお, 括弧内に示される割合(%)は, 入力があった1,656例を総数として算出しており, ここでの「未入力」は詳細登録データを入力した1,656例の中で当該項目について未入力だったことを示している。

表6はレシピエントの背景(年齢, 性別, 人種, 移植回数, 同時移植臓器)である。献腎レシピエントの年齢, 性別, 同時移植臓器の集計は日本臓器移植ネットワークのデータより掲載しているため全125例での

集計結果となり, それ以外の項目はweb入力済の120例での集計結果となっている。生体腎の平均年齢は 49.2 ± 14.8 歳であり, 50~59歳が398例(25.9%)と最も多く, 次いで40~49歳が364例(23.7%), 60~69歳が312例(20.3%), 30~39歳が204例(13.3%)と続き, 70歳以上が93例(6.1%)であった。例年同様に広いピークが30~69歳にみられた。また0~9歳の移植は20例であった。献腎の平均年齢は 51.0 ± 15.6 歳であった。例年同様50~59歳が最も多く50例(40.0%)であった。60~69歳が28例(22.4%), 40~49歳が18例(14.4%), そして30~39歳が9例(7.2%)と続いた。性別は生体腎では男性が984例(64.1%), 女性が552例(35.9%)であり, 献腎でもほぼ同様の割合で, 男性が82例(65.6%), 女性が43例(34.4%)であった。人種は生体腎, 献腎とも日本人がそれぞれ1,311例, 112例と圧倒的な多数となっている。移植回数については1回が生体腎で1,465例(95.4%), 献腎で112例(93.3%)とほとんどを占めていたが, 2次移植も生体腎71例(4.6%), 献腎で8例(6.7%)認められた。同時に脾移植を受けた症例は献腎で23例, 同時に肝移植を受けた症例が献腎で3例あった。

表7は血液型の適合度, HLAのミスマッチ数を示したものである。ABO適合については適合一致例が生体腎で547例(35.6%), 献腎で105例(87.5%)であり, また適合不一致例が生体腎で310例(20.2%)あった。不適合移植は生体腎の449例(29.2%)に施行されていた。生体腎のABO不適合移植症例449例を対象とした特殊治療についての集計では, 脾摘が2例(0.4%), 血漿交換が366例(81.5%), 免疫吸着が14例(3.1%), 免疫グロブリン使用が55例(12.2%)になされていた。

HLAのミスマッチ数は生体腎では3ミスマッチ(MM)の症例が最も多く(22.3%), 続いて5MM(13.5%), 2MM(13.3%), 4MM(11.5%), 献腎では3MM(25.0%), 4MM(17.5%), 2MM(16.7%)の順となっていた。

表4 2021年の移植数別施設数

年間移植数区分	施設数	該当施設での移植件数
1~4例	43 (31.2%)	107 (6.0%)
5~9例	35 (25.4%)	245 (13.8%)
10~19例	30 (21.7%)	412 (23.2%)
20例以上	30 (21.7%)	1,009 (56.9%)
計	138 (100.0%)	1,773 (100.0%)

表5 2021年の施設別腎移植実施症例数

都道府県*	生体腎	献腎 (心停止)	献腎 (脳死)	計	都道府県*	生体腎	献腎 (心停止)	献腎 (脳死)	計
北海道 (6)	24	0	2	26	愛知 (9)	20	0	7	27
札幌医大 (泌)	9	0	0	9	名古屋大 (泌)	21	0	0	21
旭川医大 (外)	8	0	0	8	愛知医大 (臓器移植外)	18	0	0	18
市立札幌	34	0	0	34	JCHO 中京	9	0	2	11
市立釧路総合	4	0	0	4	名古屋第二日赤	103	0	5	108
札幌北楡	15	0	1	16	増子記念	9	0	0	9
青森 (3)	11	0	0	11	豊橋市民	5	0	0	5
弘前大移植医療研究セ	1	0	2	3	あいち小児	1	0	0	1
鷹揚郷腎研究所弘前	0	0	2	2	名古屋第一日赤	2	0	0	2
八戸市立市民	0	0	0	0	三重 (2)	7	0	0	7
岩手 (3)	4	0	2	6	三重大 (泌)	2	0	0	2
岩手医大 (泌)	4	0	0	4	市立四日市	1	0	0	1
県立胆沢	4	0	0	4	滋賀 (1)	1	0	0	1
県立中央	8	0	0	8	近江八幡市民	35	0	2	37
宮城 (2)	5	0	0	5	京都府立医大 (外)	1	0	3	4
JCHO 仙台	21	0	1	22	京都大 (泌)	3	0	0	3
秋田 (1)	19	0	2	21	京都桂	25	0	3	28
秋田大 (泌)	8	0	1	9	大阪大 (泌)	22	0	2	24
山形 (1)	5	0	1	6	大阪市立大 (泌)	7	1	1	9
山形大 (泌)	5	0	0	5	大阪医科薬科大 (泌)	11	0	0	11
福島 (2)	26	0	0	26	近畿大 (泌)	8	0	0	8
福島県立医大 (泌)	1	0	0	1	関西医大 (泌)	22	0	0	22
常盤	5	0	0	5	府立急性期・総合医療セ	3	0	0	3
栃木 (2)	1	0	0	1	関西電力	2	0	0	2
自治医大 (腎外)	5	0	0	5	府立母子医療セ	12	0	0	12
宇都宮記念	31	0	0	31	大阪市立総合医療セ	6	0	0	6
群馬 (2)	1	0	0	1	住友	1	0	0	1
太田記念	22	0	0	22	北野	2	0	0	2
日高	1	0	0	1	JCHO 大阪	14	2	2	18
埼玉 (4)	0	1	2	3	兵庫 (4)	26	0	0	26
防衛医大 (泌)	21	0	0	21	神戸大 (泌)	10	0	1	11
埼玉医大総合医療セ	22	0	0	22	県立西宮	4	0	0	4
獨協医大埼玉医療セ	12	2	2	16	神戸市中央市民	10	0	1	11
戸田中央総合	4	2	2	8	奈良 (1)	4	0	0	4
茨城 (2)	14	0	0	14	和歌山 (2)	5	0	1	6
筑波大 (外)	30	0	0	30	日赤和歌山	15	0	0	15
水戸医療セ	7	0	0	7	鳥取 (1)	15	0	1	16
千葉 (6)	2	0	0	2	岡山 (2)	10	1	4	15
千葉大 (外)	2	0	0	2	岡山医療セ	9	1	0	10
東京女子医大八千代医療セ	2	0	0	2	広島 (3)	4	1	1	6
東京歯科大市川総合	3	0	1	4	県立広島	3	0	0	3
東京歯科大市川総合	12	0	0	12	泉医療セ・中国がんセ	22	0	0	22
順天堂大浦安	24	1	4	29	山口 (3)	1	0	0	1
玄々堂君津	25	0	1	26	徳山中央	1	0	0	1
亀田総合	10	0	0	10	済生会豊浦	1	0	0	1
東京 (17)	4	0	0	4	徳島 (2)	7	0	0	7
東京大 (泌)	5	0	1	6	川島	1	0	0	1
慶応義塾大 (泌)	139	0	6	145	香川 (1)	14	0	0	14
東京女子医大 (泌)	3	0	1	4	愛媛 (4)	10	0	0	10
東京女子医大 (小)	9	0	0	9	市立宇和島	2	0	0	2
慈恵医大 (腎・高血圧内)	12	0	0	12	県立中央	18	0	0	18
昭和 (消化器一般外)	24	1	4	29	宇和島徳洲会	21	0	0	21
東京医大八王子医療セ	25	0	1	26	高知 (1)	14	0	1	15
東邦大大森	10	0	0	10	福岡 (4)	6	0	0	6
順天堂大順天堂	4	0	0	4	九州大 (外)	59	2	7	68
国際医療福祉大三田	17	1	1	19	福岡赤十字	9	0	0	9
虎の門本院	1	0	1	2	聖マリア	5	0	0	5
都立小児総合医療セ	8	0	0	8	佐賀 (1)	1	0	0	1
成育医療セ	38	0	0	38	長崎 (2)	5	0	2	7
板橋中央総合	6	0	0	6	長崎医療セ	4	0	1	5
大久保	4	0	0	4	熊本 (1)	21	0	2	23
聖路加国際	5	0	0	5	大分 (1)	8	0	0	8
日赤医療セ	20	0	1	21	宮崎 (2)	2	0	0	2
神奈川 (6)	3	0	1	4	県立宮崎	13	1	0	14
東海大 (外)	19	0	1	20	鹿児島 (1)	23	0	0	23
北里大 (泌)	16	0	1	17	沖縄 (4)	10	0	1	11
横浜市立大総合医療セ	9	0	1	10	琉球大 (泌)	3	0	1	4
聖マリアンナ医大 (腎泌外)	9	0	1	10	県立中部	13	0	3	16
虎の門分院	23	0	0	23	友愛医療セ	0	0	2	2
湘南鎌倉総合	2	0	1	3	同仁	1,648	19	106	1,773
山梨 (1)	7	0	1	8	合計 (138)				
山梨大 (泌)	4	0	0	4					
長野 (2)	20	0	4	24					
信州大 (血液浄化)	1	0	0	1					
佐久総合	6	0	0	6					
新潟 (1)	2	0	0	2					
新潟大 (泌)	8	0	1	9					
富山 (2)	1	0	0	1					
富山大 (泌)	6	0	0	6					
県立中央	2	0	0	2					
石川 (2)	1	0	0	1					
金沢医大 (泌)	3	0	0	3					
金沢大 (泌)	16	0	1	17					
福井 (2)	10	1	1	12					
福井大 (泌)	10	1	1	12					
福井赤十字	8	1	0	9					
岐阜 (1)	10	1	1	12					
岐阜大 (泌)	8	1	0	9					
静岡 (3)	10	1	1	12					
浜松医大 (泌)	10	1	1	12					
県立総合	8	1	0	9					
国際医療福祉大熱海									

* () 内は 2021 年に腎移植を実施した施設数

表6 レシピエントの背景

	生体腎 (n=1,536)	献腎 (n=120)
年齢		(n=125)*
平均±SD (歳)	49.2±14.8	51.0±15.6
最小 (歳)	2歳	5歳
最大 (歳)	82歳	74歳
0~9歳	20 (1.3%)	5 (4.0%)
10~19歳	38 (2.5%)	7 (5.6%)
20~29歳	107 (7.0%)	0 (0.0%)
30~39歳	204 (13.3%)	9 (7.2%)
40~49歳	364 (23.7%)	18 (14.4%)
50~59歳	398 (25.9%)	50 (40.0%)
60~69歳	312 (20.3%)	28 (22.4%)
70歳~	93 (6.1%)	8 (6.4%)
性別		(n=125)*
男性	984 (64.1%)	82 (65.6%)
女性	552 (35.9%)	43 (34.4%)
人種		
日本人	1,311 (85.4%)	112 (93.3%)
黒人	1 (0.1%)	0 (0.0%)
日本人以外の東洋人	22 (1.4%)	0 (0.0%)
その他	2 (0.1%)	0 (0.0%)
未入力	200 (13.0%)	8 (6.7%)
移植回数		
1回	1,465 (95.4%)	112 (93.3%)
2回	71 (4.6%)	8 (6.7%)
3回	0 (0.0%)	0 (0.0%)
4回	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腎と同時移植した臓器		(n=125)*
有	0 (0.0%)	26 (20.8%)
膵臓	0	23 (18.4%)
肝臓	0	3 (2.4%)
無	1,336 (87.0%)	99 (79.2%)
未入力	200 (13.0%)	0 (0.0%)

*日本臓器移植ネットワークのデータより掲載

表8-1はレシピエントで検出された各種ウイルスの抗原、抗体を示したものである。生体腎、献腎ともにCMV抗体の陽性例が多く、それぞれ1,019例、74例であった。CMV抗体陰性例は生体腎の13.3% (204例)、献腎の16.7% (20例)にみられた。HCV抗体については生体腎で19例 (1.2%)が陽性であった。HBs抗原陽性例の移植も施行されており、生体腎で7例 (0.5%)が登録された。EB-VCA-IgGは生体腎の993例 (64.6%)および献腎の74例 (61.7%)が陽性であった。表8-2はドナーで検出された抗原、抗体である。レシピエントと同様、生体腎ではCMV抗体陽性が最も高頻度であった。HCV抗体陽性が生体腎で12例 (0.8%)登録された。表8-3にはCMV抗体のレシピエント・ドナーのマッチングを示した。ド

ナーCMV抗体陽性からレシピエントCMV抗体陰性症例が生体腎移植では150例 (9.8%)認めた。

表9にレシピエントの原疾患を示した。生体腎、献腎とも例年同様、慢性糸球体腎炎が最も多く、生体腎では371例 (24.2%)、献腎では49例 (40.8%)が該当した。次いで糖尿病性腎症が生体腎で305例 (19.9%)、献腎で22例 (18.3%)と続いた。その他の疾患では腎硬化症、多発性嚢胞腎、低形成腎などの腎・尿路疾患、アルポート症候群、SLEが多くみられた。

レシピエントの術前治療 (透析療法)を表10に示した。移植前の透析は生体腎の888例 (57.8%)に施行されているが (未入力が15.4%)、そのうち「慢性透析」が724例 (81.5%)、「移植直前のみ」の透析が164例 (18.5%)となっている。「移植直前のみ」の場合の透析回数は、5回以上が39例 (23.8%)と最多であり、3回が33例 (20.1%)、2回と4回がそれぞれ26例 (各15.9%)、1回が16例 (9.8%)であった。一方で、「まったく行わない」未透析例が404例 (26.3%)であった。献腎では103例 (85.8%)に透析療法が施行されていて (未入力10.0%)、103例全例が「慢性透析」であった。未透析例の報告は5例あった。透析期間について平均は生体腎で2.3±3.8年、献腎で16.1±9.1年と、大きな差が認められている。生体腎では5年未満の透析期間の症例が777例で「透析あり」の中の87.5%、また10年未満のそれが840例 (94.6%)を占めるのに対し、献腎では70.9% (73例)が10年以上の透析歴を有していた。また20年以上の透析歴を有する症例も35例と34.0%を占めていた。

レシピエントの移植前合併症を表11にまとめた。生体腎においては高血圧が887例 (57.7%)、貧血が222例 (14.5%)、高脂血症が234例 (15.2%)、二次性副甲状腺機能亢進症が126例 (8.2%)、循環器合併症が142例 (9.2%)と集計された。献腎でも同様の傾向がみられるが長期透析例が多いことを反映してか、二次性副甲状腺機能亢進症の合併が20例 (16.7%)にみられた。糖尿病の合併は生体腎で377例 (24.5%)、献腎で26例 (21.7%)であり、それぞれの318例 (84.4%)、21例 (80.8%)には血糖降下治療が行われている。なお原疾患が糖尿病性腎症の患者数と糖尿病合併例数が一致しないのは他の原疾患である例の中に経過中に糖尿病を合併した例があるためなどによるものと考えられる。

続いて表12に女性における移植前の妊娠回数、輸

表7 血液型・組織適合性

	生体腎 (n=1,536)	献腎 (n=120)
ABO 血液型の適合度		
適合一致症例	547 (35.6%)	105 (87.5%)
適合不一致症例	310 (20.2%)	1 (0.8%)
不適合症例	449 (29.2%)	0 (0.0%)
未入力	230 (15.0%)	14 (11.7%)
Rh の適合度		
一致	1,294 (84.2%)	105 (87.5%)
不一致	12 (0.8%)	1 (0.8%)
未入力	230 (15.0%)	14 (11.7%)
HLA ミスマッチ数		
0	39 (2.5%)	5 (4.2%)
1	63 (4.1%)	11 (9.2%)
2	205 (13.3%)	20 (16.7%)
3	343 (22.3%)	30 (25.0%)
4	177 (11.5%)	21 (17.5%)
5	208 (13.5%)	5 (4.2%)
6	122 (7.9%)	0 (0.0%)
不明	146 (9.5%)	14 (11.7%)
未入力	233 (15.2%)	14 (11.7%)

ABO 不適合移植について (生体腎 n=449 例)		
IgG 抗体価 (倍)	(A 不適合 n=247)	
	処置前	移植直前
抗 A 抗体		
0 倍	0 (0.0%)	1 (0.4%)
1 倍	0 (0.0%)	14 (5.7%)
2 倍	30 (12.1%)	40 (16.2%)
4 倍	23 (9.3%)	20 (8.1%)
8 倍	26 (10.5%)	20 (8.1%)
16 倍	39 (15.8%)	27 (10.9%)
32 倍	34 (13.8%)	21 (8.5%)
64 倍	26 (10.5%)	6 (2.4%)
128 倍	32 (13.0%)	3 (1.2%)
256 倍	17 (6.9%)	1 (0.4%)
512 倍	8 (3.2%)	0 (0.0%)
1,024 倍以上	8 (3.2%)	0 (0.0%)
不明	4 (1.6%)	8 (3.2%)
未入力	0 (0.0%)	86 (34.8%)
抗 B 抗体	(B 不適合 n=217)	
	処置前	移植直前
0 倍	4 (1.8%)	3 (1.4%)
1 倍	0 (0.0%)	16 (7.4%)
2 倍	50 (23.0%)	40 (18.4%)
4 倍	26 (12.0%)	20 (9.2%)
8 倍	28 (12.9%)	12 (5.5%)
16 倍	28 (12.9%)	14 (6.5%)
32 倍	25 (11.5%)	8 (3.7%)
64 倍	19 (8.8%)	8 (3.7%)
128 倍	15 (6.9%)	2 (0.9%)
256 倍	3 (1.4%)	0 (0.0%)
512 倍	6 (2.8%)	0 (0.0%)
1,024 倍以上	3 (1.4%)	0 (0.0%)
不明	10 (4.6%)	8 (3.7%)
未入力	0 (0.0%)	86 (39.6%)
抗体処理法 (n=449)		
脾摘	実施	2 (0.4%)
	未実施	397 (88.4%)
	不明	50 (11.1%)
	未入力	0 (0.0%)
血漿交換	実施	366 (81.5%)
	未実施	33 (7.3%)
	不明	50 (11.1%)
	未入力	0 (0.0%)
免疫吸着	実施	14 (3.1%)
	未実施	382 (85.1%)
	不明	53 (11.8%)
	未入力	0 (0.0%)
免疫グロブリン	実施	55 (12.2%)
	未実施	341 (75.9%)
	不明	53 (11.8%)
	未入力	0 (0.0%)

表 8-1 レシピエントの感染症検査

		+	±	-	実施せず	不明	未入力
生体腎 (n=1,536)	HBs 抗原	7 (0.5%)	0 (0.0%)	1,295 (84.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	234 (15.2%)
	HBs 抗体	211 (13.7%)	0 (0.0%)	1,028 (66.9%)	31 (2.0%)	31 (2.0%)	235 (15.3%)
	HBc 抗体	105 (6.8%)	1 (0.1%)	1,083 (70.5%)	82 (5.3%)	30 (2.0%)	235 (15.3%)
	HBe 抗原	2 (0.1%)	0 (0.0%)	307 (20.0%)	680 (44.3%)	313 (20.4%)	234 (15.2%)
	HCV 抗体	19 (1.2%)	1 (0.1%)	1,277 (83.1%)	5 (0.3%)	0 (0.0%)	234 (15.2%)
	HIV 抗体	3 (0.2%)	1 (0.1%)	1,262 (82.2%)	3 (0.2%)	32 (2.1%)	235 (15.3%)
	ATLA 抗体	14 (0.9%)	2 (0.1%)	1,159 (75.5%)	83 (5.4%)	44 (2.9%)	234 (15.2%)
	CMV 抗体	1,019 (66.3%)	5 (0.3%)	204 (13.3%)	61 (4.0%)	13 (0.8%)	234 (15.2%)
	HHV6 抗体	51 (3.3%)	0 (0.0%)	31 (2.0%)	483 (31.4%)	319 (20.8%)	652 (42.4%)
	TPHA 抗体	16 (1.0%)	2 (0.1%)	1,172 (76.3%)	60 (3.9%)	52 (3.4%)	234 (15.2%)
	EB-VCA-IgG	993 (64.6%)	8 (0.5%)	86 (5.6%)	161 (10.5%)	53 (3.5%)	235 (15.3%)
献 腎 (n=120)	HBs 抗原	0 (0.0%)	0 (0.0%)	104 (86.7%)	0 (0.0%)	5 (4.2%)	11 (9.2%)
	HBs 抗体	15 (12.5%)	0 (0.0%)	67 (55.8%)	15 (12.5%)	12 (10.0%)	11 (9.2%)
	HBc 抗体	8 (6.7%)	0 (0.0%)	73 (60.8%)	11 (9.2%)	17 (14.2%)	11 (9.2%)
	HBe 抗原	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17 (14.2%)	58 (48.3%)	34 (28.3%)	11 (9.2%)
	HCV 抗体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	104 (86.7%)	0 (0.0%)	5 (4.2%)	11 (9.2%)
	HIV 抗体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	103 (85.8%)	1 (0.8%)	5 (4.2%)	11 (9.2%)
	ATLA 抗体	1 (0.8%)	0 (0.0%)	87 (72.5%)	8 (6.7%)	13 (10.8%)	11 (9.2%)
	CMV 抗体	74 (61.7%)	1 (0.8%)	20 (16.7%)	3 (2.5%)	11 (9.2%)	11 (9.2%)
	HHV6 抗体	4 (3.3%)	0 (0.0%)	3 (2.5%)	53 (44.2%)	29 (24.2%)	31 (25.8%)
	TPHA 抗体	1 (0.8%)	0 (0.0%)	90 (75.0%)	6 (5.0%)	12 (10.0%)	11 (9.2%)
	EB-VCA-IgG	74 (61.7%)	0 (0.0%)	8 (6.7%)	7 (5.8%)	20 (16.7%)	11 (9.2%)

表 8-2 ドナーの感染症検査

		+	±	-	実施せず	不明	未入力
生体腎 (n=1,536)	HBs 抗原	6 (0.4%)	0 (0.0%)	1,289 (83.9%)	1 (0.1%)	4 (0.3%)	236 (15.4%)
	HBs 抗体	153 (10.0%)	0 (0.0%)	1,020 (66.4%)	56 (3.6%)	71 (4.6%)	236 (15.4%)
	HBc 抗体	110 (7.2%)	1 (0.1%)	1,045 (68.0%)	83 (5.4%)	60 (3.9%)	237 (15.4%)
	HBe 抗原	0 (0.0%)	1 (0.1%)	279 (18.2%)	687 (44.7%)	334 (21.7%)	235 (15.3%)
	HCV 抗体	12 (0.8%)	3 (0.2%)	1,277 (83.1%)	4 (0.3%)	5 (0.3%)	235 (15.3%)
	HIV 抗体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1,256 (81.8%)	4 (0.3%)	40 (2.6%)	236 (15.4%)
	ATLA 抗体	4 (0.3%)	0 (0.0%)	1,200 (78.1%)	45 (2.9%)	52 (3.4%)	235 (15.3%)
	CMV 抗体	1,004 (65.4%)	1 (0.1%)	149 (9.7%)	86 (5.6%)	60 (3.9%)	236 (15.4%)
	HHV6 抗体	26 (1.7%)	0 (0.0%)	26 (1.7%)	498 (32.4%)	327 (21.3%)	659 (42.9%)
	TPHA 抗体	13 (0.8%)	4 (0.3%)	1,167 (76.0%)	61 (4.0%)	56 (3.6%)	235 (15.3%)
	EB-VCA-IgG	696 (45.3%)	3 (0.2%)	42 (2.7%)	347 (22.6%)	213 (13.9%)	235 (15.3%)
献 腎 (n=120)	HBs 抗原	0 (0.0%)	0 (0.0%)	96 (80.0%)	1 (0.8%)	9 (7.5%)	14 (11.7%)
	HBs 抗体	6 (5.0%)	0 (0.0%)	37 (30.8%)	24 (20.0%)	38 (31.7%)	15 (12.5%)
	HBc 抗体	2 (1.7%)	0 (0.0%)	66 (55.0%)	12 (10.0%)	26 (21.7%)	14 (11.7%)
	HBe 抗原	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (3.3%)	45 (37.5%)	56 (46.7%)	15 (12.5%)
	HCV 抗体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	94 (78.3%)	1 (0.8%)	11 (9.2%)	14 (11.7%)
	HIV 抗体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	96 (80.0%)	1 (0.8%)	9 (7.5%)	14 (11.7%)
	ATLA 抗体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	73 (60.8%)	11 (9.2%)	21 (17.5%)	15 (12.5%)
	CMV 抗体	18 (15.0%)	0 (0.0%)	3 (2.5%)	36 (30.0%)	48 (40.0%)	15 (12.5%)
	HHV6 抗体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)	36 (30.0%)	34 (28.3%)	15 (12.5%)
	TPHA 抗体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	59 (49.2%)	12 (10.0%)	34 (28.3%)	15 (12.5%)
	EB-VCA-IgG	4 (3.3%)	0 (0.0%)	3 (2.5%)	32 (26.7%)	66 (55.0%)	15 (12.5%)

表 8-3 CMV 抗体のマッチング

		ドナー CMV 抗体						計
		+	±	-	実施せず	不明	未入力	
生体腎 (n=1,536)								
レシピエント CMV 抗体	+	840	0	101	30	47	1	1,019
	±	3	0	1	0	1	0	5
	-	150	1	43	6	3	1	204
	実施せず	9	0	3	49	0	0	61
	不明	2	0	1	1	9	0	13
	未入力	0	0	0	0	0	234	234
	計	1,004	1	149	86	60	236	1,536
献腎 (n=120)								
レシピエント CMV 抗体	+	14	0	2	25	32	1	74
	±	0	0	0	0	0	1	1
	-	3	0	1	6	8	2	20
	実施せず	1	0	0	2	0	0	3
	不明	0	0	0	3	8	0	11
	未入力	0	0	0	0	0	11	11
	計	18	0	3	36	48	15	120

表 9 レシピエントの原疾患

	生体腎 (n=1,536)		献腎 (n=120)			生体腎 (n=1,536)		献腎 (n=120)		
	数	割合 (%)	数	割合 (%)		数	割合 (%)	数	割合 (%)	
腎生検										
実施	501	(32.6%)	28	(23.3%)	リウマチ	1		0		
未実施	688	(44.8%)	55	(45.8%)	紫斑病性腎炎 (アレルギー性腎炎)	10		0		
不明	111	(7.2%)	25	(20.8%)	溶血性尿毒症性症候群	1		0		
未入力	236	(15.4%)	12	(10.0%)	その他	7		0		
原疾患										
糸球体腎炎	371	(24.2%)	49	(40.8%)	遺伝性疾患・先天性代謝異常	144	(9.4%)	12	(10.0%)	
微小変異型	3		0		多発性のう胞腎	109		5		
IgA 腎症	201		18		ネフロンろう	7		1		
メサンギウム増殖性腎炎	9		1		アルポート症候群	14		4		
膜性腎炎	3		0		Fabry 病	1		0		
膜性増殖性腎炎	6		1		先天性ネフローゼ症候群	4		1		
果状糸球体硬化症	34		3		その他	9		1		
半月体形成性腎炎	5		0		高血圧	139	(9.0%)	4	(3.3%)	
硬化性腎炎	8		0		腎硬化症	118		4		
管内増殖性腎炎 (急性糸球体腎炎)	5		0		悪性高血圧	13		0		
分類不能の腎炎	30		10		腎血管性高血圧	2		0		
腎生検未施行	67		16		その他	6		0		
間質性腎炎	25	(1.6%)	0	(0.0%)	腎・尿路疾患	44	(2.9%)	3	(2.5%)	
感染性	2		0		低形成腎	29		2		
薬剤性	6		0		逆流性腎症	10		1		
自己免疫性	2		0		尿路結石症	1		0		
その他	15		0		腎・尿路悪性腫瘍	2		0		
全身性疾患	312	(20.3%)	22	(18.3%)	その他	2		0		
糖尿病性腎症-IDDM	55		21		急性腎不全	1		0		
糖尿病性腎症-NIDDM	250		1		その他	51		7		
痛風腎	4		0		不明 (慢性腎不全)	177	(11.5%)	9	(7.5%)	
多発性骨髄腫	2		0		未入力	236	(15.4%)	12	(10.0%)	
妊娠腎	1		0		糸球体腎炎の症候分類^{*1}					
血管性、血管炎腎症 (自己免疫疾患を含む)	36	(2.3%)	2	(1.7%)	腎炎型	130	(35.0%)	15	(30.6%)	
SLE	12		2		ネフローゼ型	21	(5.7%)	2	(4.1%)	
抗糸球体基底膜腎炎	3		0		急速進行性腎炎型	11	(3.0%)	1	(2.0%)	
結節性多発動脈炎	1		0		その他	11	(3.0%)	1	(2.0%)	
Wegener's 肉芽腫症	1		0		不明	194	(52.3%)	30	(61.2%)	
					未入力	4	(1.1%)	0	(0.0%)	

*1 原疾患が糸球体腎炎の症例のみ

表 10 レシピエントの術前透析療法

	生体腎 (n = 1,536)	献腎 (n = 120)
移植前の透析療法		
透析あり	888 (57.8%)	103 (85.8%)
慢性透析	724 (81.5%)	103 (100.0%)
移植直前のみ	164 (18.5%)	0 (0.0%)
1回	16 (9.8%)	
2回	26 (15.9%)	
3回	33 (20.1%)	
4回	26 (15.9%)	
5回以上	39 (23.8%)	
未入力	24 (14.6%)	
透析なし	404 (26.3%)	5 (4.2%)
不明	7 (0.5%)	0 (0.0%)
未入力	237 (15.4%)	12 (10.0%)
透析の種類*1	(n = 888)	(n = 103)
血液透析	758 (85.4%)	95 (92.2%)
腹膜透析	92 (10.4%)	6 (5.8%)
血液透析と腹膜透析	28 (3.2%)	2 (1.9%)
その他	10 (1.1%)	0 (0.0%)
透析期間*1	(n = 888)	(n = 103)
平均±標準偏差 (年)	2.3±3.8	16.1±9.1
最小	1日	183日
最大	31.4年	35.8年
1か月未満	169 (19.0%)	0 (0.0%)
1か月以上6か月未満	139 (15.7%)	0 (0.0%)
6か月以上1年未満	139 (15.7%)	2 (1.9%)
1年以上3年未満	250 (28.2%)	8 (7.8%)
3年以上5年未満	80 (9.0%)	7 (6.8%)
5年以上10年未満	63 (7.1%)	13 (12.6%)
10年以上15年未満	25 (2.8%)	13 (12.6%)
15年以上20年未満	11 (1.2%)	25 (24.3%)
20年以上	8 (0.9%)	35 (34.0%)
不明	4 (0.5%)	0 (0.0%)

*1 術前の透析療法実施症例のみ

表 11 レシピエントの術前合併症

	生体腎 (n=1,536)	献腎 (n=120)
糖尿病		
有	377 (24.5%)	26 (21.7%)
無	864 (56.3%)	81 (67.5%)
不明	58 (3.8%)	1 (0.8%)
未入力	237 (15.4%)	12 (10.0%)
血糖降下剤の使用（糖尿病有のみ）	(n=377)	(n=26)
有	318 (84.4%)	21 (80.8%)
無	48 (12.7%)	4 (15.4%)
不明	11 (2.9%)	1 (3.8%)
その他合併症	(n=1,536)	(n=120)
有	1,056 (68.8%)	82 (68.3%)
循環器合併症	142 (9.2%)	13 (10.8%)
高血圧症	887 (57.7%)	59 (49.2%)
貧血	222 (14.5%)	27 (22.5%)
手根管症候群・透析アミロイドーシス	2 (0.1%)	1 (0.8%)
二次性副甲状腺機能亢進症	126 (8.2%)	20 (16.7%)
末梢神経障害	7 (0.5%)	1 (0.8%)
皮膚の異常	14 (0.9%)	1 (0.8%)
高脂血症	234 (15.2%)	14 (11.7%)
性機能障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)
その他	271 (17.6%)	30 (25.0%)
無	184 (12.0%)	21 (17.5%)
不明	59 (3.8%)	5 (4.2%)
未入力	237 (15.4%)	12 (10.0%)

表 12 レシピエントの術前妊娠回数と輸血歴

	生体腎 (n=1,536)	献腎 (n=120)
移植前の妊娠回数（女性のみ）	(n=552)	(n=41)
妊娠有無：有	281 (50.9%)	17 (41.5%)
妊娠有無：無	167 (30.3%)	17 (41.5%)
妊娠有無：不明	23 (4.2%)	3 (7.3%)
妊娠有無：未入力	81 (14.7%)	4 (9.8%)
妊娠歴内訳（妊娠歴ありのみ）	(n=281)	(n=17)
1回	77 (27.4%)	6 (35.3%)
2回	110 (39.1%)	6 (35.3%)
3回以上	75 (26.7%)	3 (17.6%)
未入力	19 (6.8%)	2 (11.8%)
輸血歴	(n=1,536)	(n=120)
あり	204 (13.3%)	26 (21.7%)
なし	877 (57.1%)	57 (47.5%)
不明	218 (14.2%)	25 (20.8%)
未入力	237 (15.4%)	12 (10.0%)
輸血歴内訳（輸血歴ありのみ）	(n=204)	(n=26)
第3者血	133 (65.2%)	21 (80.8%)
ドナー血	0 (0.0%)	1 (3.8%)
自己血	1 (0.5%)	0 (0.0%)
不明	69 (33.8%)	4 (15.4%)
未入力	1 (0.5%)	0 (0.0%)

表 13 レシピエントの術前既存抗体検査

リンパ球クロスマッチ			+	±	-	実施せず	不明	未入力
生体腎 (n = 1,536)	CDC 法	Tcell-warm	7 (0.5%)	2 (0.1%)	1,120 (72.9%)	118 (7.7%)	50 (3.3%)	239 (15.6%)
		Bcell-warm	13 (0.8%)	4 (0.3%)	1,110 (72.3%)	118 (7.7%)	52 (3.4%)	239 (15.6%)
		Bcell-cold	28 (1.8%)	8 (0.5%)	801 (52.1%)	293 (19.1%)	167 (10.9%)	239 (15.6%)
	PBL22	PBL at 22°C	0 (0.0%)	0 (0.0%)	28 (1.8%)	402 (26.2%)	275 (17.9%)	831 (54.1%)
	フロサイトメトリー法	T-cell	71 (4.6%)	2 (0.1%)	1,183 (77.0%)	26 (1.7%)	15 (1.0%)	239 (15.6%)
		B-cell	123 (8.0%)	5 (0.3%)	1,122 (73.0%)	28 (1.8%)	19 (1.2%)	239 (15.6%)
献腎 (n = 120)	CDC 法	Tcell-warm	0 (0.0%)	0 (0.0%)	88 (73.3%)	4 (3.3%)	14 (11.7%)	14 (11.7%)
		Bcell-warm	1 (0.8%)	0 (0.0%)	72 (60.0%)	10 (8.3%)	23 (19.2%)	14 (11.7%)
		Bcell-cold	1 (0.8%)	0 (0.0%)	31 (25.8%)	33 (27.5%)	41 (34.2%)	14 (11.7%)
	PBL22	PBL at 22°C	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	37 (30.8%)	33 (27.5%)	50 (41.7%)
	フロサイトメトリー法	T-cell	3 (2.5%)	0 (0.0%)	85 (70.8%)	5 (4.2%)	13 (10.8%)	14 (11.7%)
		B-cell	7 (5.8%)	0 (0.0%)	63 (52.5%)	14 (11.7%)	22 (18.3%)	14 (11.7%)

flowPRA		生体腎 (n = 1,536)	献腎 (n = 120)
flowPRA の施行	有	854 (55.6%)	26 (21.7%)
	無	281 (18.3%)	42 (35.0%)
	不明	163 (10.6%)	38 (31.7%)
	未入力	238 (15.5%)	14 (11.7%)
Class I	(n = 854) (n = 26)		
	0~20%未満	572 (67.0%)	9 (34.6%)
	20~40%未満	20 (2.3%)	0 (0.0%)
	40~60%未満	9 (1.1%)	1 (3.8%)
	60~80%未満	7 (0.8%)	0 (0.0%)
	80~100%	12 (1.4%)	1 (3.8%)
	未入力	234 (27.4%)	15 (57.7%)
Class II	0~20%未満	565 (66.2%)	8 (30.8%)
	20~40%未満	22 (2.6%)	0 (0.0%)
	40~60%未満	6 (0.7%)	0 (0.0%)
	60~80%未満	7 (0.8%)	2 (7.7%)
	80~100%	14 (1.6%)	1 (3.8%)
	未入力	240 (28.1%)	15 (57.7%)
ドナー特異的抗体 (DSA)	有	112 (13.1%)	3 (11.5%)
	無	705 (82.6%)	22 (84.6%)
	不明	36 (4.2%)	1 (3.8%)
	未入力	1 (0.1%)	0 (0.0%)

血圧を示した。表 13 には術前抗体検査の結果をまとめた。flow PRA 検査は生体腎 854 例 (55.6%)、献腎 26 例 (21.7%) に実施されていた。

表 14 は導入期に用いられた免疫抑制薬の使用状況である。生体腎、献腎とも同様の免疫抑制薬が使用されており、ステロイド、カルシニューリン阻害薬は未入力を除くとほぼ全例に用いられている。カルシニューリン阻害薬については生体腎ではタクロリムスが 96.2% (うちタクロリムス-ER が 30.1%)、シクロスポリンが 3.8% の患者に用いられ、献腎ではタクロリムスが 96.4% (うちタクロリムス-ER が 17.3%)、

シクロスポリンが 3.6% に使用されている。また代謝拮抗薬としては生体腎、献腎とも大半の患者にミコフェノール酸モフェチルが用いられている (1,237 例 (80.5%), 105 例 (87.5%))。さらにバシリキシマブ (シムレクト) は生体腎 1,173 例 (76.4%), 献腎 102 例 (85.0%) の患者に用いられ、またリツキシマブは生体腎 462 例 (30.1%), 献腎 6 例 (5.0%) に使用されていた。

表 15 はドナーの背景 (年齢, 性別, 人種) である。平均年齢は、生体腎 58.8 歳、献腎 48.1 歳と生体腎移植のドナーはレシピエントの高齢化に伴い平均年

表 14 レシピエントの導入時免疫抑制剤使用状況

		使用	未使用	不明	未入力	
生体腎 (n=1,536)	ステロイド	1,275 (83.0%)	18 (1.2%)	3 (0.2%)	240 (15.6%)	
	カルシニューリン・インヒビター	1,292 (84.1%)	3 (0.2%)	0 (0.0%)	241 (15.7%)	
	シクロスポリン (CyA)	49 (3.8%)				
	タクロリムス (FK506)	854 (66.1%)				
	タクロリムス (FK506)-ER	389 (30.1%)				
	mTOR 阻害剤	254 (16.5%)	898 (58.5%)	144 (9.4%)	240 (15.6%)	
	ラパマイシン	1 (0.4%)				
	エベロリムス	253 (99.6%)				
	核酸合成阻害剤【複数選択可能】	1,246 (81.1%)	50 (3.3%)	0 (0.0%)	240 (15.6%)	
	ミコフェノール酸モフェチル (MMF)	1,237 (80.5%)				
	ミゾリピン (MZR)	17 (1.1%)				
	アザチオプリン (AZP)	1 (0.1%)				
	シクロフォスファミド (CP)	0 (0.0%)				
	抗体製剤【複数選択可能】	1,230 (80.1%)	63 (4.1%)	3 (0.2%)	240 (15.6%)	
	抗 CD25 抗体 (バシリキシマブ, シムレクト)	1,173 (76.4%)				
	抗 CD20 抗体 (リツキシマブ, リツキサン)	462 (30.1%)				
	ATG	7 (0.5%)				
	その他	30 (2.0%)	1,124 (73.2%)	142 (9.2%)	240 (15.6%)	
	献腎 (n=120)	ステロイド	109 (90.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	10 (8.3%)
		カルシニューリン・インヒビター	110 (91.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	10 (8.3%)
シクロスポリン (CyA)		4 (3.6%)				
タクロリムス (FK506)		87 (79.1%)				
タクロリムス (FK506)-ER		19 (17.3%)				
mTOR 阻害剤		16 (13.3%)	86 (71.7%)	7 (5.8%)	11 (9.2%)	
ラパマイシン		0 (0.0%)				
エベロリムス		16 (100.0%)				
核酸合成阻害剤【複数選択可能】		108 (90.0%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	10 (8.3%)	
ミコフェノール酸モフェチル (MMF)		105 (87.5%)				
ミゾリピン (MZR)		2 (1.7%)				
アザチオプリン (AZP)		0 (0.0%)				
シクロフォスファミド (CP)		1 (0.8%)				
抗体製剤【複数選択可能】		104 (86.7%)	6 (5.0%)	0 (0.0%)	10 (8.3%)	
抗 CD25 抗体 (バシリキシマブ, シムレクト)		102 (85.0%)				
抗 CD20 抗体 (リツキシマブ, リツキサン)		6 (5.0%)				
ATG		1 (0.8%)				
その他	3 (2.5%)	101 (84.2%)	6 (5.0%)	10 (8.3%)		

齢も高齢化している。生体腎では2020年と同様に60～69歳（33.3%）がピークとなった。次いで50～59歳（28.9%）、70～79歳（16.0%）の順となっている。献腎は未入力症例が41.7%であるため正確な分布とはいえないものの、50～59歳（18.3%）が最多で、40～49歳、60～69歳が各11.7%の順となっていた。性別は生体腎では女性の1,002例（65.2%）に対して男性は534例（34.8%）であり、例年同様にレシピエントとは逆の男女比であった。人種は日本人が生体腎で1,311例、献腎で112例とほとんどを占めていた。

表16は生体腎におけるドナーの術前情報を示したものである。レシピエントとの関係では、2020年同様に非血縁（配偶者）が658例（42.8%）と、親464例（30.2%）を上回っていた。次いで兄弟姉妹が111

例（7.2%）、実子が26例（1.7%）であった。喫煙歴は、有が418例（27.2%）であった。表17に生体腎ドナーの術前既往歴を示す。高血圧が277例（18.0%）にみられ、このうち263例は降圧剤治療を受けていた。例年同様の傾向であるが、次に頻度が高いのは高脂血症であり、242例（15.8%）にみられた。糖尿病は77例（5.0%）に認められ、49例が血糖降下剤を使用していた。

表18に生体腎移植のドナー手術情報を示す。ドナー摘出側は左が1,148例（74.7%）であった。術式については、開放手術の報告は43例（2.8%）のみであり、完全後腹膜腔鏡が623例（40.6%）と最多であり、用手補助腹膜腔鏡305例（19.9%）がこれに次いだ。ドナーの手術合併症は27例（1.8%）の報告が

表 15 ドナーの背景

	生体腎 (n=1,536)	献腎 (n=120)
年齢		
平均±標準偏差 (歳)	58.8±10.6	48.1±16.3
最小 (歳)	22 歳	5 歳
最大 (歳)	84 歳	74 歳
0~9 歳	1 (0.1%)	5 (4.2%)
10~19 歳	0 (0.0%)	5 (4.2%)
20~29 歳	11 (0.7%)	3 (2.5%)
30~39 歳	51 (3.3%)	5 (4.2%)
40~49 歳	239 (15.6%)	14 (11.7%)
50~59 歳	444 (28.9%)	22 (18.3%)
60~69 歳	511 (33.3%)	14 (11.7%)
70~79 歳	246 (16.0%)	2 (1.7%)
80 歳~	9 (0.6%)	0 (0.0%)
未入力	24 (1.6%)	50 (41.7%)
性別		(n=125)*
男性	534 (34.8%)	78 (62.4%)
女性	1,002 (65.2%)	36 (28.8%)
(非公表)	0 (0.0%)	11 (8.8%)
人種		
日本人	1,311 (85.4%)	112 (93.3%)
日本人以外の東洋人	23 (1.5%)	0 (0.0%)
その他	1 (0.1%)	0 (0.0%)
未入力	201 (13.1%)	8 (6.7%)

*日本臓器移植ネットワークのデータより掲載

表 16 生体腎ドナーの術前情報

	生体腎 (n=1,536)
レシピエントとの関係	
親	464 (30.2%)
兄弟・姉妹	111 (7.2%)
一卵性双生児	1 (0.1%)
実子	26 (1.7%)
祖父母	11 (0.7%)
叔父・叔母	4 (0.3%)
血縁その他	8 (0.5%)
非血縁 (配偶者)	658 (42.8%)
非血縁 (その他)	23 (1.5%)
未入力	230 (15.0%)
収縮期血圧	平均±SD (mmHg) 124.1±15.0
拡張期血圧	平均±SD (mmHg) 76.3±10.9
血清クレアチニン	平均±SD (mg/dL) 0.70±0.20
喫煙歴	
有	418 (27.2%)
無	819 (53.3%)
不明	61 (4.0%)
未入力	238 (15.5%)

表 17 生体腎ドナーの術前既往歴

	生体腎 (n=1,536)			
	有	無	不明	未入力
高血圧	277 (18.0%)	991 (64.5%)	29 (1.9%)	239 (15.6%)
糖尿病	77 (5.0%)	1,182 (77.0%)	38 (2.5%)	239 (15.6%)
高脂血症	242 (15.8%)	1,026 (66.8%)	29 (1.9%)	239 (15.6%)
脳血管障害	22 (1.4%)	1,260 (82.0%)	15 (1.0%)	239 (15.6%)
心疾患	27 (1.8%)	1,252 (81.5%)	18 (1.2%)	239 (15.6%)
肝疾患	21 (1.4%)	1,262 (82.2%)	14 (0.9%)	239 (15.6%)
悪性腫瘍	69 (4.5%)	1,213 (79.0%)	15 (1.0%)	239 (15.6%)
その他	263 (17.1%)	998 (65.0%)	36 (2.3%)	239 (15.6%)

→ 降圧剤種類数 (高血圧 n=277)	
0 剤	13 (4.7%)
1 剤	190 (68.6%)
2 剤	66 (23.8%)
3 剤	5 (1.8%)
4 剤以上	2 (0.7%)
未入力	1 (0.4%)
→ 血糖降下剤の使用 (糖尿病 n=77)	
有	49 (63.6%)
無	20 (26.0%)
不明	8 (10.4%)

あった。ドナー術後在院日数の平均は 6.8 ± 3.2 日であり、7日未満も 668 例 (43.5%) であったが、28 日以上に長引く症例も 4 例 (0.3%) みられた。

表 19-1, 表 19-2 は献腎ドナーの死因と提供腎の状態、献腎レシピエントの手術情報を、心停止ドナーと脳死ドナー別にみたものである。死因は、心停止ドナーでは 2020 年同様に脳血管障害 (外傷は除く) が 6 例 (33.3%) と最多であり、心臓血管障害が 3 例 (16.7%)、窒息と他の外傷が各 2 例 (11.1%) であった。脳死ドナーでも脳血管障害 (外傷は除く) が 49

例 (48.0%) と最多であり、窒息が 15 例 (14.7%)、交通事故外傷が 6 例 (5.9%)、他の外傷が 5 例 (4.9%) であった。

心停止下腎移植の温阻血時間は、0~4 分が 5 例 (27.8%)、5~29 分が 10 例 (55.6%) 報告された。平均は 13.3 ± 11.2 分であった。

保存方法については単純冷却が心停止下腎移植で 14 例、脳死下腎移植で 79 例と大部分を占めた。保存液は心停止下腎移植では UW 液が 11 例 (61.1%)、Euro-Collins' 液が 4 例 (22.2%)、脳死下腎移植では

表 18 生体腎移植の手術情報

	生体腎 (n=1,536)		生体腎 (n=1,536)
ドナー摘出側		ドナー手術合併症	
右	149 (9.7%)	有	27 (1.8%)
左	1,148 (74.7%)	無	1,129 (73.5%)
未入力	239 (15.6%)	不明	139 (9.0%)
		未入力	241 (15.7%)
ドナー手術方法		ドナー術後在院日数	
開創	43 (2.8%)	平均±SD (日)	6.8±3.2
完全腹腔鏡	222 (14.5%)	7日未満	668 (43.5%)
用手補助腹腔鏡 (HALS)	305 (19.9%)	7~14日未満	579 (37.7%)
完全後腹膜腔鏡	623 (40.6%)	14~21日未満	26 (1.7%)
用手補助後腹膜腔鏡 (HARS)	103 (6.7%)	21~28日未満	7 (0.5%)
未入力	240 (15.6%)	28日以上	4 (0.3%)
		未入力	252 (16.4%)

UW 液が 75 例 (73.5%)、Euro-Collins' 液は 10 例 (9.8%) に使用されていた。

総阻血時間は心停止下腎移植で 0~12 時間が 8 例 (44.4%)、12~24 時間が 7 例 (38.9%) で平均 12.8±5.7 時間であったのに対し、脳死下腎移植では 0~12 時間が 69 例 (67.6%)、12~24 時間が 18 例 (17.6%) であり、平均は 9.6±4.0 時間で心停止に比べ短くスムーズに腎移植ができていることが示唆できる。

V. レシピエントの追跡調査結果

表 20, 表 21 にレシピエントの追跡調査結果を示す。2022 年 8 月 1 日時点で入力されている各症例についての最新データの集計解析を行った。調査内容は、レシピエントの生存情報 (生存・死亡・追跡不能)、移植腎の生着・廃絶情報、死亡原因、廃絶原因である。表 20 は年代別の生存率および生着率である。1 回目移植症例のみを対象として Kaplan-Meier 法により推定し、生存曲線と調整済 logrank 検定結果を図 1a, 図 1b, 図 2a, 図 2b に示した。生存率、生着率とも 2001 年以降の成績向上がめざましい。しかし、2010 年代は 2000 年代と比べ生体腎移植においては生存率、生着率ともに横ばいかやや低下している。レシピエント及びドナーの高齢化や糖尿病性腎症のレシピエントの増加が少なからず要因となっている可能性がある。レシピエントの死因および廃絶原因を表 21 に示す。心疾患、感染症、悪性腫瘍が 3 大死因は変わらないが、レシピエントの管理の向上から心疾患が減少傾向で、一方で悪性腫瘍が増加傾向にある。また移植腎廃絶の原因は、慢性拒絶反応が 24.3% を示すが、

未入力や不明が 25% を示しているため、不明確である。

VI. 生体腎ドナーの追跡調査結果

2009 年の実施症例より、生体腎ドナーの登録および追跡調査が始まった。2022 年 8 月 1 日時点での集計結果を表 22-1, 表 22-2 に示す。2009 年から 2020 年までに行われた生体腎移植症例について、提供後 3 か月、1 年、2 年、3 年、4 年、5 年、6 年、7 年、8 年、9 年時点でそれぞれ web 登録に輸入済であった症例を対象に、それぞれ集計可能であったデータの集計結果を示した。生存状況に加えて社会復帰状況 (身体的・精神的)、合併症の有無 (尿蛋白・透析の有無・高血圧の有無・血清クレアチニン値・血圧) についても示した。

VII. 腎移植の臨床登録集計の現状

腎移植の臨床登録集計は、2006 年に日本移植学会登録委員会のもと、全国の移植施設の参加により、日本における臓器移植例の全例査を目標に登録事務局が設立し日本における臓器移植登録事業が発足した。腎移植登録事業においてもその際に発足し、腎移植本登録システムによりデータを集積し、症例数、生存率・生着率等の基礎データを解析し日本における移植医療の評価・発展にすることを目的とした。移植実施後の症例登録により年症例数を把握する。定期的に登録症例について移植時の詳細データをベースラインデータとして回収する。さらに過去全登録症例調査を定期的に行うことにより、移植後のアウトカム情報や患者の予後や死亡、移植腎の予後等を取得し、生存率・生

表 19-1 献腎（心停止）ドナーの死因・提供腎の状態・献腎レシピエントの手術情報

	献腎（心停止） (n=18)		献腎（心停止） (n=18)
死因		保存方法	
交通事故外傷	0 (0.0%)	単純冷却	14 (77.8%)
他の外傷	2 (11.1%)	機械灌流保存	0 (0.0%)
脳血管障害（外傷は除く）	6 (33.3%)	不明	2 (11.1%)
窒息	2 (11.1%)	未入力	2 (11.1%)
心臓血管障害	3 (16.7%)		
脳腫瘍	0 (0.0%)	保存液	
その他	2 (11.1%)	UW	11 (61.1%)
不明	1 (5.6%)	Euro-Collins'	4 (22.2%)
未入力	2 (11.1%)	その他	1 (5.6%)
心停止前カニューレション		未入力	2 (11.1%)
有	4 (22.2%)		
無	11 (61.1%)	温阻血時間	
不明	1 (5.6%)	平均±SD（分）	13.3±11.2
未入力	2 (11.1%)	0～4分	5 (27.8%)
死体内灌流		5～29分	10 (55.6%)
有	14 (77.8%)	30分以上	0 (0.0%)
無	1 (5.6%)	未入力	3 (16.7%)
不明	1 (5.6%)		
未入力	2 (11.1%)	総阻血時間	
灌流液（死体内灌流有りのみ）		平均±SD（時間）	12.8±5.7
UW	8 (57.1%)	0～12時間未満	8 (44.4%)
Euro-Collins'	6 (42.9%)	12時間～24時間未満	7 (38.9%)
その他	0 (0.0%)	24時間以上	0 (0.0%)
心臓マッサージ		未入力	3 (16.7%)
有	4 (22.2%)	移植腎	
無	11 (61.1%)	右	9 (50.0%)
不明	1 (5.6%)	左	7 (38.9%)
未入力	2 (11.1%)	未入力	2 (11.1%)

表 19-2 献腎（脳死）ドナーの死因・提供腎の状態・献腎レシピエントの手術情報

	献腎（脳死） (n=102)		献腎（脳死） (n=102)
死因		保存方法	
交通事故外傷	6 (5.9%)	単純冷却	79 (77.5%)
他の外傷	5 (4.9%)	機械灌流保存	3 (2.9%)
脳血管障害（外傷は除く）	49 (48.0%)	不明	6 (5.9%)
窒息	15 (14.7%)	未入力	14 (13.7%)
心臓血管障害	2 (2.0%)		
脳腫瘍	2 (2.0%)	保存液	
その他	10 (9.8%)	UW	75 (73.5%)
不明	2 (2.0%)	Euro-Collins'	10 (9.8%)
未入力	11 (10.8%)	その他	3 (2.9%)
総阻血時間		未入力	14 (13.7%)
平均±SD（時間）	9.6±4.0	移植腎	
0～12時間未満	69 (67.6%)	右	43 (42.2%)
12時間～24時間未満	18 (17.6%)	左	46 (45.1%)
24時間以上	1 (1.0%)	未入力	13 (12.7%)
未入力	14 (13.7%)		

表 20 年代別生存率・生着率

		解析症例数	1年	5年	10年	15年
【生存率 (%)】						
生体腎	1983~2000年	7,542	97.1 [0.2]	93.6 [0.3]	88.9 [0.4]	84.4 [0.4]
	2001~2009年	7,005	98.3 [0.2]	96.0 [0.2]	91.9 [0.4]	86.4 [0.5]
	2010~2020年	12,183	99.2 [0.1]	96.7 [0.2]	90.7 [0.6]	—
献腎	1983~2000年	2,831	92.6 [0.5]	86.0 [0.7]	79.0 [0.8]	71.0 [0.9]
	2001~2009年	1,346	96.0 [0.5]	89.3 [0.9]	81.0 [1.1]	69.3 [1.6]
	2010~2020年	1,483	97.8 [0.4]	92.8 [0.8]	83.5 [1.8]	—
【生着率 (%)】						
生体腎	1983~2000年	5,598	93.0 [0.3]	81.9 [0.5]	69.0 [0.6]	59.2 [0.7]
	2001~2009年	6,378	97.5 [0.2]	93.2 [0.3]	83.7 [0.5]	70.6 [0.8]
	2010~2020年	11,507	98.7 [0.1]	93.1 [0.3]	81.1 [0.8]	—
献腎	1983~2000年	2,289	81.6 [0.8]	64.8 [1.0]	51.9 [1.1]	42.4 [1.1]
	2001~2009年	1,206	92.6 [0.8]	83.2 [1.1]	69.8 [1.4]	53.9 [1.8]
	2010~2020年	1,406	95.9 [0.5]	87.8 [1.0]	74.2 [2.0]	—

※ [] 内は標準誤差を表す

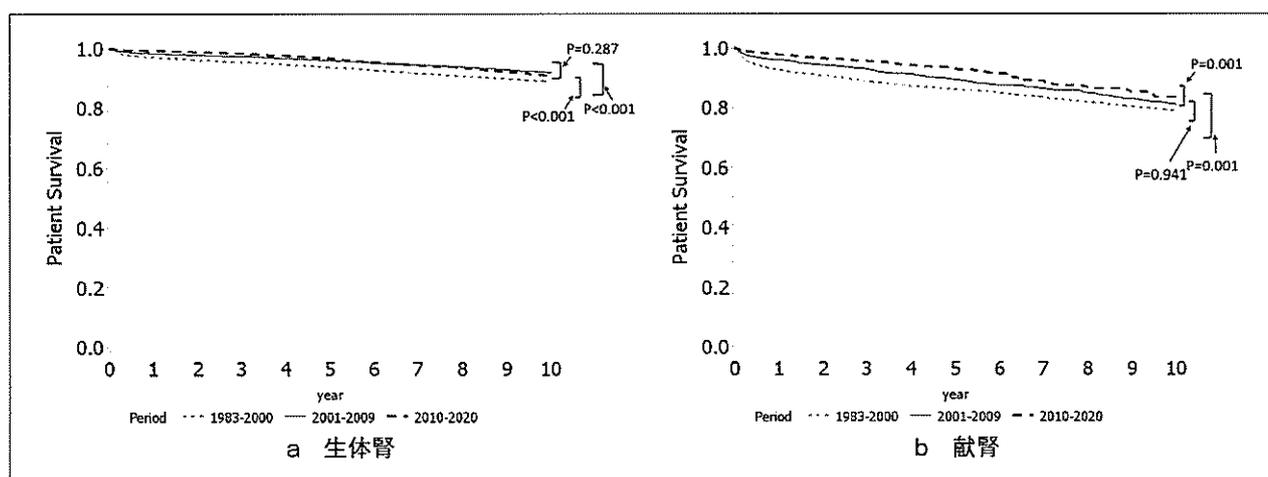


図 1 移植年代別生存率

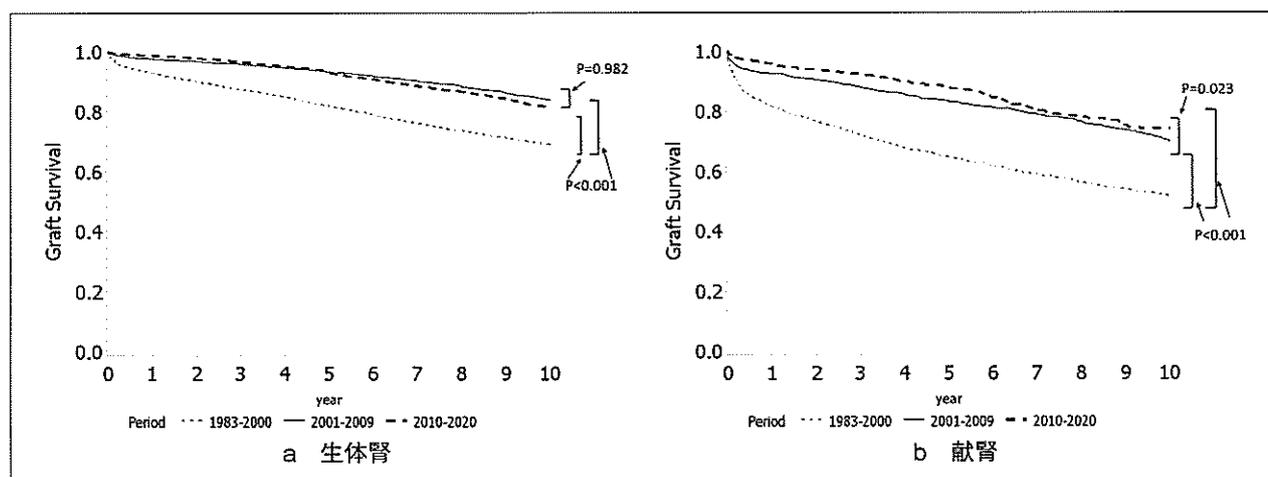


図 2 移植年代別生着率

表 21 移植時期別レシピエント死因および廃絶原因

	1983～2000年		2001～2009年		2010～2020年	
【レシピエント死因】	(死亡 2,983 例)		(死亡 1,041 例)		(死亡 589 例)	
心疾患	421	14.1%	149	14.3%	68	11.5%
感染症	380	12.7%	180	17.3%	78	13.2%
悪性新生物	323	10.8%	164	15.8%	98	16.6%
脳血管障害	341	11.4%	71	6.8%	29	4.9%
消化器疾患	253	8.5%	51	4.9%	32	5.4%
呼吸器疾患	148	5.0%	67	6.4%	38	6.5%
その他の循環器疾患	60	2.0%	18	1.7%	21	3.6%
自殺	31	1.0%	11	1.1%	8	1.4%
事故	27	0.9%	15	1.4%	4	0.7%
血液・造血器疾患	38	1.3%	16	1.5%	4	0.7%
腎・泌尿器疾患	28	0.9%	22	2.1%	12	2.0%
その他の中枢神経系疾患	20	0.7%	3	0.3%	0	0.0%
その他	293	9.8%	117	11.2%	73	12.4%
不明	583	19.5%	142	13.6%	101	17.1%
未入力	37	1.2%	15	1.4%	23	3.9%
【移植腎廃絶原因】	(廃絶 5,935 例)		(廃絶 1,676 例)		(廃絶 741 例)	
慢性拒絶反応	3,628	61.1%	533	31.8%	180	24.3%
急性拒絶反応	358	6.0%	72	4.3%	49	6.6%
原疾患の再発によるもの	152	2.6%	86	5.1%	36	4.9%
Primary Nonfunction	133	2.2%	78	4.7%	30	4.0%
拒絶反応に感染症、多臓器不全などが合併	111	1.9%	58	3.5%	22	3.0%
患者自身による免疫抑制剤の中止	61	1.0%	46	2.7%	25	3.4%
医学的理由による免疫抑制剤の中止	62	1.0%	20	1.2%	6	0.8%
薬剤性腎障害	31	0.5%	8	0.5%	2	0.3%
技術的問題	15	0.3%	14	0.8%	2	0.3%
その他（死亡、確認中含む）	561	9.5%	399	23.8%	194	26.2%
不明	379	6.4%	123	7.3%	87	11.7%
未入力	444	7.5%	239	14.3%	108	14.6%

表 22-1 生体腎移植ドナーの追跡調査結果（ドナーの転帰）

対象：2009～2020年実施生体腎移植症例 17,720 例に調査

	移植後3か月 (入力済 n=11,714)	移植後1年 (入力済 n=9,845)	移植後2年 (入力済 n=7,259)	移植後3年 (入力済 n=6,166)	移植後4年 (入力済 n=5,037)	移植後5年 (入力済 n=4,079)	移植後6年 (入力済 n=3,306)	移植後7年 (入力済 n=2,495)	移植後8年 (入力済 n=1,796)	移植後9年 (入力済 n=1,294)
生存	11,259 96.1%	9,250 94.0%	6,445 88.8%	5,299 85.9%	4,243 84.2%	3,341 81.9%	2,557 77.3%	1,925 77.2%	1,344 74.8%	990 76.5%
死亡	3 0.0%	14 0.1%	7 0.1%	6 0.1%	14 0.3%	8 0.2%	10 0.3%	9 0.4%	10 0.6%	6 0.5%
死亡理由										
悪性新生物	1	2	1	3	4	2	4	2	3	1
脳血管障害		2			1	1	2	1	1	
心疾患				1	1		1	1	1	1
感染症		1						1		
消化器疾患		1	1		1	1		2		
呼吸器疾患	1	1		1	2				2	1
血液・造血器疾患				1				1		1
その他の中枢神経系疾患					1					
自殺		3			1		2		1	
事故		1			1					
その他	1	3	5		2	4	1	1	2	2
未入力										
不明	452 3.9%	581 5.9%	807 11.1%	861 14.0%	780 15.5%	730 17.9%	739 22.4%	561 22.5%	442 24.6%	298 23.0%
不明理由										
患者自身による来院中止	113	263	439	472	509	546	522	410	293	170
その他	212	156	99	67	59	51	48	28	43	37
未入力	127	162	269	322	212	133	169	123	106	91

表 22-2 生体腎移植ドナーの追跡調査結果（合併症等）

対象：2009～2020年実施生体腎移植症例 17,720例に調査

	移植後3か月 (入力済n=11,714)	移植後1年 (入力済n=9,845)	移植後2年 (入力済n=7,259)	移植後3年 (入力済n=6,166)	移植後4年 (入力済n=5,037)	移植後5年 (入力済n=4,079)	移植後6年 (入力済n=3,306)	移植後7年 (入力済n=2,495)	移植後8年 (入力済n=1,796)	移植後9年 (入力済n=1,294)
社会復帰状況										
身体的										
良好	5,572 47.6%	4,413 44.8%	2,873 39.6%	226 36.7%	1,710 33.9%	1,223 30.0%	874 26.4%	626 25.1%	439 24.4%	321 24.8%
変化なし	3,880 33.1%	3,682 37.4%	2,786 38.4%	2,370 38.4%	1,959 38.9%	1,580 38.7%	1,210 36.6%	902 6.2%	643 35.8%	452 34.9%
不良	85 0.7%	53 0.5%	43 0.6%	46 0.7%	35 0.7%	40 1.0%	40 1.2%	24 1.0%	24 1.3%	13 1.0%
不明	1,679 14.3%	1,177 12.0%	941 13.0%	962 15.6%	860 17.1%	858 21.0%	779 23.6%	669 26.8%	485 27.0%	339 26.2%
未入力	498 4.3%	520 5.3%	616 8.5%	528 8.6%	473 9.4%	378 9.3%	403 12.2%	274 11.0%	205 11.4%	169 13.1%
精神的										
良好	5,625 48.0%	4,485 45.6%	2,942 40.5%	2,280 37.0%	1,752 34.8%	1,248 30.6%	910 27.5%	657 26.3%	462 25.7%	336 26.0%
変化なし	3,831 32.7%	3,606 36.6%	2,720 37.5%	2,359 38.3%	1,923 38.2%	1,560 38.2%	1,183 35.8%	875 35.1%	631 35.1%	441 34.1%
不良	75 0.6%	54 0.5%	38 0.5%	37 0.6%	32 0.6%	40 1.0%	29 0.8%	20 0.8%	12 0.7%	11 0.9%
不明	1,685 14.4%	1,181 12.0%	944 13.0%	965 15.7%	857 17.0%	854 20.9%	781 23.6%	669 26.8%	486 27.1%	337 26.0%
未入力	498 4.3%	519 5.3%	615 8.5%	525 8.5%	473 9.4%	377 9.2%	403 12.2%	274 11.0%	205 11.4%	169 13.1%
合併症の有無										
尿蛋白										
-	4,617 39.4%	4,112 41.8%	2,551 35.1%	2,124 34.4%	1,755 34.8%	1,471 36.1%	1,216 36.8%	958 38.4%	701 39.0%	510 39.4%
±	414 3.5%	391 4.0%	245 3.4%	201 3.3%	157 3.1%	169 4.1%	147 4.4%	90 3.6%	73 4.1%	75 5.8%
+	99 0.8%	89 0.9%	68 0.9%	51 0.8%	53 1.1%	53 1.3%	35 1.1%	39 1.6%	43 2.4%	19 1.5%
++	5 0.0%	19 0.2%	16 0.2%	7 0.1%	10 0.2%	11 0.3%	9 0.3%	14 0.6%	7 0.4%	10 0.8%
+++	3 0.0%	1 0.0%	2 0.0%	1 0.0%	1 0.0%	0 0.0%	2 0.1%	2 0.1%	1 0.1%	0 0.0%
不明	629 5.4%	578 5.9%	388 5.3%	349 5.7%	308 6.1%	325 8.0%	307 9.3%	326 13.1%	323 18.0%	316 24.4%
未入力	5,947 50.8%	4,655 47.3%	3,989 55.0%	3,433 55.7%	2,753 54.7%	2,050 50.3%	1,590 48.1%	1,066 42.7%	648 36.1%	364 28.1%
透析の有無										
有	0 0.0%	0 0.0%	1 0.0%	1 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	1 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	1 0.1%
無	9,663 82.5%	8,241 83.7%	5,757 79.3%	4,738 76.8%	3,732 74.1%	2,875 70.5%	2,162 65.4%	1,598 64.0%	1,130 62.9%	814 62.9%
不明	1,553 13.3%	1,081 11.0%	883 12.2%	900 14.6%	830 16.5%	824 20.2%	740 22.4%	625 25.1%	464 25.8%	309 23.9%
未入力	498 4.3%	523 5.3%	618 8.5%	527 8.5%	475 9.4%	380 9.3%	403 12.2%	272 10.9%	202 11.2%	170 13.1%
高血圧の有無（登録時 n=17,185）										
有	3,062 (17.8%)	1,554 13.3%	1,413 14.4%	1,046 14.4%	928 15.1%	785 15.6%	642 15.7%	493 14.9%	417 16.7%	306 17.0%
無	11,764 (68.5%)	7,608 64.9%	6,342 64.4%	4,434 61.1%	3,580 58.1%	2,767 54.9%	2,071 50.8%	1,530 46.3%	1,072 43.0%	764 42.5%
不明	924 (5.4%)	2,048 17.5%	1,557 15.8%	1,156 15.9%	1,127 18.3%	1,016 20.2%	988 24.2%	879 26.6%	735 29.5%	524 29.2%
未入力	1,435 (8.4%)	504 4.3%	533 5.4%	623 8.6%	531 8.6%	469 9.3%	378 9.3%	404 12.2%	271 10.9%	202 11.2%
血清クレアチニン値（登録時） (mg/dL)										
平均±SD	0.70±0.15	1.07±0.24	1.05±0.23	1.03±0.25	1.02±0.26	1.00±0.23	0.99±0.23	1.00±0.32	0.99±0.22	0.98±0.24
血圧 (mmHg)（登録時）										
収縮期 (平均±SD)										
	124.2±15.0	121.6±14.4	122.3±14.4	123.1±14.5	123.7±14.5	124.0±15.0	124.7±14.8	125.5±15.2	127.0±15.1	126.6±14.9
拡張期 (平均±SD)										
	74.4±11.1	75.0±11.1	74.7±11.2	74.7±11.1	74.7±11.1	74.8±11.4	74.5±10.8	75.2±11.2	75.2±11.1	75.0±10.8

着率等の検証を行う。信頼性の高い有意な成果を得るために全集調査を目標としている。また、生体腎移植の場合、ドナーの長期予後を検討する目的で前記したドナーデータも回収している。

しかしながら、2021年12月までに腎移植総数は40,000例超であるが、2000年以降の症例で追跡調査ができていないのは生体腎移植で約24,255例、献腎移植で3,584例である。図3a, bにレシピエントとドナーの追跡状況を示す。レシピエントの追跡調査の入力は10年で約半数となっている。さらに生体ドナーのフォローにおいては10年で13%まで減少している。生体腎移植では何よりもドナーの予後をきちんと担保することは必須である。そのためにも追跡調査は重要な役割を示す。2022年度から、追跡調査入力は移植後の患者全て移植施設行うことが臨床腎移植学会

で決定した。各移植施設には患者の安全管理や移植医療の発展のために臨床登録集計にご協力をお願いしたい。

VIII. おわりに

全国の腎移植担当者の方々、ならびに各地区の担当者各位のご協力を得て、2021年の1年間にわが国で実施された生体腎および献腎移植の登録を集計した。症例数は2020年より62例増加し、全体で1,773例であった。

今回の集計に際しては、実施報告数1,773例のうち期限内にweb登録がなされた1,656例を集計対象としたが、登録されている症例の中でも必須項目の約1～3割が入力されていないままであることが判明した。さらに正確な日本の腎移植の実態を把握することがわ

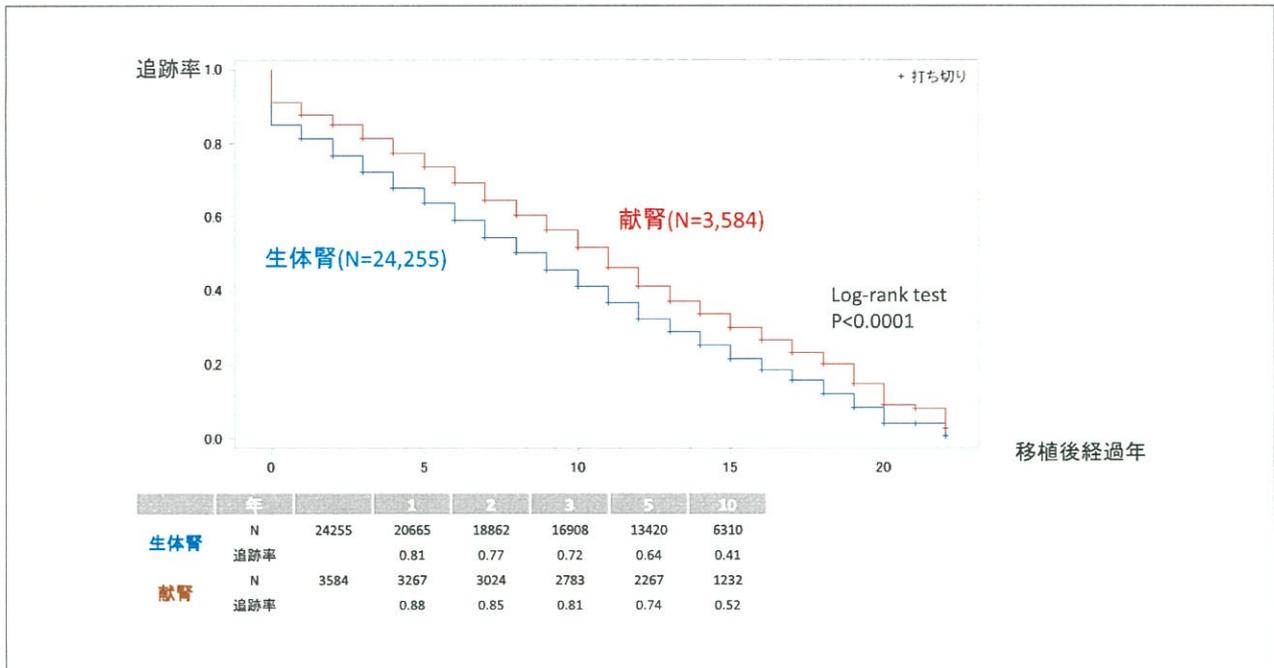


図 3a レシピエントの追跡状況（2000 年以降実施症例）

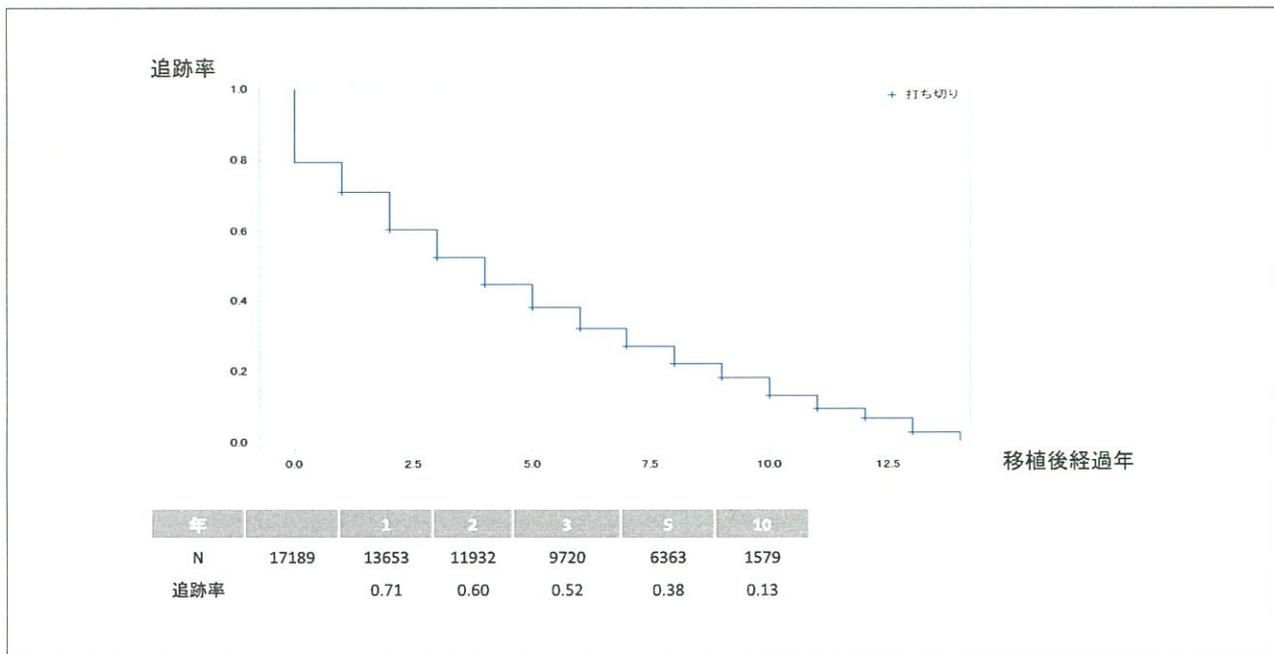


図 3b 生体腎ドナーの追跡状況（2009 年～2020 年症例）

が国の腎移植の現状を把握し、今後の移植医療に反映できる。そのためには入力率を高めることが必要であり、各移植施設の一層のご協力をぜひともお願いしたい。

連絡先：腎移植集計センター
(EP山梨株式会社内)

TEL: 055-225-5110

E-mail: prj-transplant@eps.co.jp

文責：

(日本臨床腎移植学会 登録委員会)

順天堂大学 泌尿器科 中川由紀

自治医科大学情報センター/医学統計学 三重野牧子

近畿中央病院泌尿器科 市丸直嗣

市立釧路総合病院 泌尿器科 森田研

東海大学 外科学系移植外科 中村道郎
北海道大学腎泌尿器外科学 堀田記世彦
東京女子医科大学 泌尿器科, 余丁町クリニック
尾本和也

新潟大学大学院腎泌尿器病態学分野 田崎正行

藤田医科大学 移植・再生医学 伊藤泰平

和東町国民健康保険診療所 牛込秀隆

岡山大学 泌尿器科 荒木元朗

香川大学 腎臓内科 祖父江理

鹿児島大学大学院 血液浄化療法部 山田保俊

沖縄県立中部病院 泌尿器科 島袋修一

藤田医科大学 移植・再生医学 剣持敬

(日本移植学会 登録委員会)

小美玉市医療センター 湯沢賢治

O10-4 本邦における腎移植後管理の現状調査と今後の課題

奈良県立医科大学附属病院¹、北里大学病院²、水戸医療センター³、第54回日本臨床腎移植学会大会長⁴

○河野 恵¹、野口 文乃²、仲宮 優子³、湯沢 賢治⁴

【はじめに】腎領域の認定レシピエント移植コーディネーター（RTC）の人数は多いが、ようやく移植実施施設基準の配置が義務付けられるなど業界での認知度は低い。移植後管理は重要なRTCの役割であるが、感染予防、水分管理だけでなく、栄養管理、運動療法、生活習慣病予防など多岐に渡り、その体制や業務内容・指導内容は施設差がある。特に感染予防への指導内容の差は大きくRTC間では関心と疑問の一つであった。またチーム医療の要としての存在も求められており、業務負担も大きく働き方や後進育成の課題もあげられる。しかし実際、RTCの在籍の有無ですら把握するすべがなく、本邦での腎移植後管理における体制整備、教育ツールの作成や指導スキルの底上げには、現状を把握することが必須と考え、今回調査を行った。

【目的】本邦での腎移植後管理指導・RTC活動の現状を把握し、RTCの役割の明確化および今後の腎移植・CKD医療の向上の一助とする。

【方法】第54回日本臨床腎移植学会参加および不参加の移植実施施設157施設のRTCもしくは看護師に1施設1回答のwebアンケートを実施。

【結果】指導管理体制やRTCの介入状況、チーム医療、共有ツール、感染予防などの指導内容の差について現状を把握することはできた。今年度、腎移植ケアガイドも発刊され、エビデンスに基づくケアやケアの均質化が問われる中、今後RTC介入でもたらす効果やケア評価などからRTCの存在意義を明らかにすることが求められる。

O10-5 肝移植レシピエント管理病棟移行の取り組み

藤田医科大学病院看護部¹、藤田医科大学病院総合消化器外科²、藤田医科大学病院臓器移植科³

○原田 絵美¹、成田 尚子¹、渡邊 美佳¹、高原 武志²、剣持 敬³

【はじめに】当A院は2022年5月末時点で、臓器提供263件、臓器移植666件（これまでに肝移植9791件、腎移植438485件、肝移植84件）の移植医療を実施している。肝移植に関しては、生体肝移植実施施設となっており、2021年度より臓器移植センターへレシピエント管理病棟の移行を行ったため報告する。

【目的】肝移植レシピエント管理病棟移行後の肝移植看護への課題を明らかにする。

【方法】レシピエント管理病棟移行プロセスの振り返りを行い、肝移植1症例実施後の課題を抽出する。なお本演題で発表する内容は倫理審査委員会での承認を得て実施した。

【結果】肝移植は、2020年度まで消化器センターにて管理を行っていたが、2021年度より移植前検査入院時より臓器移植センター管理となった。術後急性期はICU・HCUとなるが、各部署で患者情報を共有しシームレスな看護を提供するため、レシピエント移植コーディネーター（RTC）を中心に症例カンファレンスを定期開催した。また、肝移植に関する基本知識獲得のため、一般的な肝移植医療についての講義を医師が執り行い、多臓器移植に対応できる看護スタッフの育成に努めた。肝移植は術前の患者重症度が症例ごとに大きく異なるため、疾病への理解と対応を深める事、また術後生活指導の内容の充実が今後の課題として挙げられた。

【結語】肝移植看護の充実に向け、疾病の理解や他部門との連携および肝移植後生活指導向上が課題として明らかになった。

O10-6 肝移植看護の質向上に向けて～腎移植との比較～

藤田医科大学病院看護部¹、藤田医科大学医学部移植・再生医学²

○山口 友美¹、伊藤 美樹¹、成田 尚子¹、剣持 敬²

【はじめに】当院は肝移植97件と本邦有数の施設であり、肝移植実施施設となったことから、糖尿病移植医療拠点として果たす役割は大きい。新たに始まる肝移植看護の構築と共に、肝移植看護の質向上も必要となる。そこで肝移植看護と腎移植看護を比較し、肝移植特有の看護援助について考察を行った。

【目的】肝移植看護の特徴を明らかにし、肝移植看護の質を向上する。

【方法】術前後の看護援助内容について肝移植と腎移植とを比較し、肝移植に必要な看護を明確化する。

【結果】肝移植における代表的な移植後合併症は、術式や移植血管の特徴などから再手術が必要な血栓症や出血、イレウスなど重篤な合併症の割合が高くなっていた。移植後のサイトメガロウイルス抗原陽性率に関しては、腎移植45.9%、肝移植78.8%と有意な差が出ていた。移植術全体の拒絶反応発生率は約7%であり、臓器別に比較しても発生率に有意差はなかった。しかし、拒絶反応発症後のグラフト生着率に注目すると、腎移植の廃絶の割合は10%であるのに対し、肝移植の場合は60%と段階に廃絶に至る確率が高くなっていた。よって、感染症・拒絶反応に対する早期発見や対処の重要性は肝移植の方が高く、患者指導の際には腎移植の場合よりも強調して指導する必要がある。

【結語】肝移植看護では、術後経過を予測した上での看護実践の提供、その中で予測不可能な合併症に対し、いかに迅速に気づくことができるかが鍵となる。

012-1 腎移植登録事業の現況—ドナーのフォローの必要性—

順天堂大学大学院医学研究科 泌尿器科学¹、日本臨床腎移植学会 腎移植登録委員会²、日本移植学会 腎移植登録委員会³

○中川 由紀^{1,2,3}、三重野 牧子²、剣持 敬²、湯沢 賢治³、小笠 大起¹、堀江 重郎¹

2006年に日本移植学会登録委員会のもと、日本における臓器移植例の全例査を目標に登録事務局が設立し日本における臓器移植登録事業が発足した。腎移植登録事業においてもその際に発足し、腎移植本登録システムによりデータを集積し、症例数、生存率・生着率等の基礎データを解析し日本における移植医療の評価・発展にすることを目的とした。移植実施後の症例登録により年症例数を把握し、定期的に、登録症例について移植時の詳細データをベースラインデータとして回収する。さらに過去全登録症例調査を定期的実施することより、移植後のアウトカム情報や患者の予後や死亡、移植腎の予後等を取得し、生存率・生着率等の検証を行い、信頼性の高い有意な成果を得るために全集調査を目標としている。また、生体腎移植の場合、ドナーの長期予後を検討する目的でドナーデータも回収している。しかしながら、2021年12月までに腎移植総数は42,779症例であるが、追跡調査ができていたのは約24,000症例(56%)程である。また、生体腎移植ドナーのフォローにおいて入力されているのは10,896(25%)でそのフォローは年々減少している。近年ドナーの高齢化が進み、2018年には生体腎移植ドナーの47.3%は60歳以上であり、70歳以上のドナー200症例を超え、マージナルドナーは増加傾向にある。基礎データを解析し日本における移植医療の評価・発展にすることを目的とした腎移植登録事業の現状と問題点を検討するとともに、生体ドナーのフォローの必要性について検討し報告する。

012-2 当院でのマージナル生体腎移植ドナーの術後中長期 QOL に関する検討

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学

○山野井 友昭、荒木 元朗、西村 慎吾、奥村 美紗、関戸 崇了、吉永 香澄、丸山 雄樹、定平 卓也、岩田 健宏、別宮 謙介、枝村 康平、小林 知子、小林 泰之、渡邊 豊彦

【緒言】生体腎移植ドナーの長期的予後は、一般人口と同様でQOLも損なわないことが示されている。しかし、高血圧や年齢などの医学的問題を抱えたマージナルドナー (MD) のQOLに関する報告は少ない。今回、当院におけるMDの腎提供後5年間のQOL変化をスタンダードドナー (SD) と比較した。【対象・方法】2009年2月~2021年4月の間に当院で腎提供を経験した症例のうち、SF-36v2を使用したQOL評価を腎提供後1年以上継続して行えた81例(SD40例、MD41例)を対象とし、国民標準値50点と比較した。また、術後の腎機能推移、CVD併発、新規悪性腫瘍発生についても比較検討した。【結果】両群間で術後の腎機能推移、CKD 3b以上の症例数に有意差なく(各群10例ずつ)、CVDや悪性腫瘍発生についても有意差を認めなかった。術前において3つのQOLサマリースコアは国民標準値と比較し高く、両群間で有意差を認めなかった。術後の身体的QOLサマリースコア(PCS)において、術後2か月(53.3 vs 50.1, P=0.03)、術後1年(55.3 vs 52.5, P=0.03)、術後4年(53.8 vs 51.8, P=0.01)、術後5年(53.9 vs 49.5, P=0.03)でMD群はSD群と比較し有意に低下していた。術後の精神的QOLサマリースコア(MCS)、社会的QOLサマリースコア(RCS)においては国民標準値と比較し高く、両群間で有意差を認めなかった。【結論】マージナル生体腎移植ドナーの術前QOLは国民標準値と比べ良好であるが、術後PCSにおいてSD群、さらには一般人口と比較し長期的に低下する可能性があり、今後更なる調査が必要である。

012-3 当科における非移植医・単一術者による腹腔鏡下ドナー腎採取術の成績

札幌医科大学泌尿器科学講座

○橋本 浩平、田中 俊明、前鼻 健志、太刀川 公人、小笠原 卓音、栗栖 知世、中山 奨、小林 皇、舛森 直哉

【緒言】腹腔鏡下ドナー腎採取術の基本的な手技は、悪性腫瘍に対する腹腔鏡下根治的腎摘除術と類似するがコンセプトは大きく異なる。【目的】当科で非移植医・単一術者により施行された、腹腔鏡下ドナー腎採取術の成績を検討した。【方法】2018年9月から2022年5月に当科で腹腔鏡下ドナー腎採取術を施行した23症例を対象とした。術者は日本泌尿器内視鏡・ロボティクス学会泌尿器腹腔鏡技術認定医で、腹腔鏡下ドナー腎採取術前に腹腔鏡下根治的腎摘除術の指導的助手として100例以上の経験があった。左腎では経腹膜的操作で、傍腹直筋の5cmの創より腎摘出をおこなった。右腎では後腹膜操作で、側腹部の5cmの創より腎摘出をおこなった。手術時間、温阻血時間、入院期間、合併症、レシピエントの移植腎機能につき検討した。【結果】ドナー年齢中央値は58歳(43-73)、男性7例(30%)、女性16例(70%)、摘出腎は左16例(70%)、右7例(30%)であり、腎動脈は8例(35%)で2本、1例(4%)で3本であった。温阻血時間は中央値4分(2-7)、手術時間が中央値231分(169-277)であった。合併症は腎動脈損傷1例、リンパ嚢腫1例、左精巣痛1例であり、術後入院期間は中央値6日(5-8)であった。移植後は全例で直ちに利尿が得られ、レシピエントの移植後1か月のeGFRは中央値42.1ml/min/1.73m²(26.6-68.1)であった。【結論】手術のコンセプトを十分に理解することで、非移植医による腹腔鏡下ドナー腎採取術は、安全に施行可能であった。

O42-1 肝移植レシピエントに対する新型コロナウイルスワクチンのブースト接種の効果

信州大学医学部 外科学教室 消化器・移植・小児外科学分野

○三田 篤義、清水 明、大野 康成、窪田 晃治、増田 雄一、野竹 剛、吉澤 一貴、
黒岩 雄大、中村 健太、本郷 悠太、副島 雄二

【目的】

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)予防のためのmRNAワクチン接種に関して、肝移植レシピエントにおけるブースト接種の効果を検証することを目的として本研究を行った。

【対象と方法】

新型コロナウイルスワクチンの3回目接種を行った肝移植後レシピエントn=33を対象とし、接種前後のコロナウイルス抗体価 SARS-CoV-2抗体S-IgGを測定して、健康人n=20の抗体価と比較検討した。

【結果】

レシピエントは肝移植時年齢1~65歳、現年齢56.9±17.9歳で、男女比は16:17、ワクチン接種時の免疫抑制剤はカルシニューリン阻害薬n=31(93.9%)、ミコフェノール酸モフェチルn=11(33.3%)、ステロイドn=5(15.2%)、mTOR阻害薬n=3(9.1%)が投与され、単剤投与がn=16(48.5%)、2剤投与がn=14(42.4%)、3剤投与がn=3(9.1%)であった。2回目ワクチン接種の166.6±43.7日後の抗体価は12.6±14.3AU/mlであったが、3回目接種前に抗体陰転化していたn=3も含めた全症例でブースター接種の効果を確認、541.9±85.5AU/mlに有意に上昇していた(p<0.0001)。3回目接種の前後も健康人と比べて同等であった(2回目接種の262.7±10.0日後が15.3±10.4AU/ml、ブースター接種後が574.8±109.8AU/ml)。免疫抑制剤の単剤、2剤、3剤投与におけるブースター接種後の抗体価はそれぞれ699.7±570.8、462.9±572.4、68.8±44.3AU/mlで、有意な差を認めなかった。

【結論】

肝移植後レシピエントに対するコロナウイルスワクチンのブースター接種は健康人と同等の効果があり、感染予防に有効と考えられた。

O42-2 肝移植後患者における新型コロナワクチン接種後の抗体産生と新型コロナウイルス感染症(COVID-19)罹患状況

京都大学医学部附属病院肝胆膵・移植外科

○政野 裕紀、伊藤 孝司、青木 光、平田 真章、白井 久也、奥村 晋也、影山 詔一、
穴澤 貴行、内田 洋一郎、秦 浩一郎、波多野 悦朗

はじめに：臓器移植患者は免疫低下状態にあり、COVID-19の感染リスクが高い。今回、肝移植後患者の新型コロナワクチン接種後抗体産生とCOVID-19罹患状況を調査した。対象と方法：肝移植後半年以上経過し新型コロナワクチン接種を行う患者30人を対象とし、ワクチン接種前、2回目前、2回目1、3、6ヶ月後、3回目1か月後にCOVID-19 RNAに結合する構造タンパク質であるNucleocapsid Proteinとウイルスの細胞内侵入を司るSpike Proteinに対するIgG抗体(N-IgG, S-IgG)を定量した。また2020年1月以降にPCR検査陽性肝移植後患者の免疫抑制療法、ワクチン接種回数、重症度、転帰等を調査した。結果：ワクチン接種前にN-IgG・S-IgG陽性の不顕性感染者が1名であった。S-IgG抗体陽性率は、2回目前45%、2回目1、3、6か月後は各々83%、93%、96%、3回目1か月後100%であった。抗体価中央値は、2回目1、3、6か月後、各々229、410、227 U/ml、3回目1か月後11900U/mlと3回目接種後に有意に上昇した。2回接種後COVID-19罹患患者のS-IgGは78800、12000U/mlであり非罹患患者より高値であった。当科で経過観察中の肝移植後患者1370人のうち2021年12月末までにCOVID-19罹患患者は12名、60歳以上の7名全員が中等症以上、2名が死亡した。結論：肝移植後患者(免疫抑制下)でもワクチン接種により抗体獲得率が高い。60歳以上で重症化する傾向にありワクチン接種は重要と考える。

O42-3 固形臓器移植患者における SARS-CoV-2 ワクチン接種後抗体獲得率に関する実態調査

日本移植学会多施設新型コロナワクチン研究グループ

○今村 亮一、海上 耕平、江川 裕人、森 友美、服部 英敏、尾本 和也、伊藤 孝司、
中島 大輔、戸田 宏一、富丸 慶人、高原 史郎、客野 宮治、湯沢 賢治、石田 英樹

【背景】臓器移植後患者では免疫抑制状態であるがゆえsevere acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)のワクチン接種による抗体獲得能が低いことはよく知られている。しかしながら2回のワクチン接種後の抗体価の推移や抗体獲得率は十分検討されていない。

【方法】SARS-CoV-2ワクチン接種前固形臓器移植後患者640例(腎483例、肝49例、心54例、肺20例、膵腎同時34例)を登録し、2回のワクチン接種を施行した。抗体価はスパイク蛋白質に対するS-IgG抗体およびヌcleoカプシド蛋白質に対するN-IgG抗体を測定し、SARS-CoV-2感染症例およびN-IgG抗体陽性症例は除外後、計621例における抗体価の推移と抗体獲得率を解析した。

【結果】2回目のSARS-CoV-2ワクチン接種直前の抗体獲得率は13.6%であったものの経時的に上昇し、2回目接種1、3、6か月後の抗体獲得率はそれぞれ39.5%、62.7%、71.3%であった。6か月後の平均S-IgG抗体価は244U/mlであった。移植臓器別に解析したところ、全ての臓器で経時的に抗体獲得率は上昇していたが、腎および肺移植患者では上昇が緩徐であった。

【結論】免疫抑制状態にある臓器移植患者では、SARS-CoV-2ワクチンの抗体獲得率は経時的に緩徐な上昇を示していた。移植臓器により抗体獲得率の推移には差異を認めた。本研究の結果を踏まえ、3回目以降のワクチン接種の有効性が期待される反面、接種のタイミングを十分検討する必要があることが示唆された。

049-1 生体腎移植におけるインドシアニングリーン (ICG) 蛍光イメージングを用いた術中尿管血流の評価

静岡県立総合病院 泌尿器科

○白石 裕介、酒井 浩介、山崎 真実、清塚 憲太郎、中村 千晶、熊谷 昌俊、上田 政克、今村 正明、吉村 耕治

【背景】腎移植後尿管狭窄は2-10%程度と言われており、多くは尿管の虚血が原因とされている。ただ通常光での観察では客観的な血流評価が難しく追加切除の判断に悩むことが多い。今回われわれはICGを用いて尿管血流を評価したので報告する。【対象と方法】対象は2021年4月から2022年3月までに腎移植術中にICGで尿管血流を評価した症例。ドナー腎摘はシングルポート経腹膜アプローチによる腹腔鏡下手術で行った。レシピエントは血管吻合が終了し尿管吻合の準備が整った時点で経静脈的にICGを5mg投与し、LightVISION (島津製作所) で血流を評価した。血流不良域を認めた場合、尿管の追加切除を行った。【結果】症例数は10例。ドナーの年齢(中央値)は59.5歳(38-73)、男性5例、女性5例。レシピエントの年齢は53.5歳(29-72)、男性6例、女性4例。通常光では明らかな血流低下を認めなかったが、ICGにて10例中4例(40%)で尿管末梢の血流低下を認め1.0cm(0.3-2.0)の追加切除を行った。全例で術後尿管合併症は認めていない。【結語】術中ICGを用いることで通常光では確認できない尿管末梢の血流低下を確認できた。腎移植手術においてICGによる尿管の血流評価は移植後尿管合併症の予防に有用と思われた。

049-2 CT-volumetric ソフトウェアを用いた nephron mass 定量による生体腎移植後早期グラフト機能の予測

筑波大学消化器外科¹、筑波大学腎臓内科²、筑波大学泌尿器科³、水戸医療センター 移植外科⁴

○高橋 一広¹、古屋 欽司^{1,2}、白井 丈一²、木村 友和³、星 昭夫³、吉野 喬之³、西山 博之³、小田 竜也¹、湯沢 賢治⁴、山縣 邦宏²

【目的】生体腎移植(LDKT)後の早期腎機能は、腎グラフトの「nephron mass」に依存する。本研究では、「nephron mass」の代替パラメーターとして、CT-volumetricソフトウェアによりcortex recipient weight ratio (CRWR) を算出し、移植後の早期グラフト機能を予測できるかを検討した。【方法】2013年10月から2022年3月までに筑波大学附属病院と水戸医療センターで行われた生体腎移植患者100人を対象とした。患者を開発コホート(筑波大学附属病院、n=79)と検証コホート(水戸医療センター、n=21)に分類した。開発コホートを用いて、CRWRとその他の「nephron mass」パラメーターと移植後早期eGFRとの相関を計算した。さらに、グラフト糸球体の過濾過状態を評価するために、CRWRとglomerular-volume (G-V) ratio (1年生検/1時間生検)の相関を比較した。また、重回帰分析により、術後1ヶ月後のeGFRを予測する計算式を定義した。最後に、検証コホートを用いて、この計算式の妥当性を検討した。【結果】eGFRに対する相関係数はCRWRが最も高かった(1ヶ月:0.66 p<0.001; 6ヶ月:0.42 p<0.001; 12ヶ月:0.42 p<0.001)。GV-ratioはCRWRと逆相関を示す傾向となった(r=-0.34, p=0.07)。重回帰分析により、移植後1カ月のeGFRは一次回帰式(-0.23×ドナー年齢+0.212×ドナー術前eGFR+9.26×CRWR+12.82×先行的腎移植+18.74)で算出された(r=0.75, p<0.001)。検証コホートでは、eGFR実測値と計算式で求めたeGFRの相関係数はr=0.77 (p<0.001)であり、強い相関を示した。【結語】CRWRは移植後早期腎機能に対する予測因子となった。この式を用いて術後腎機能を予測することは、術前に適切なドナーを選択すること、術後に不必要な医療介入を回避する上で臨床的に有用である。

049-3 生体腎移植ドナーの移植後腎機能予測における移植前 CT volumetry と腎動態シンチグラフィの比較

香川大学医学部 泌尿器・副腎・腎移植外科

○内藤 宏仁、上田 修史、本田 智子、松田 伊織、尾崎 悠、土肥 洋一郎、松岡 祐貴、加藤 琢磨、岡添 誉、田岡 利宜也、常森 寛行、杉元 幹史

【背景・目的】ドナーの腎機能評価として腎動態シンチグラフィ(腎シンチ)が用いられる。CTによる腎体積測定:CT volumetry (CTV)の有用性も近年報告されている。両者は乗継を認める事もあり、どのような患者にどちらの検査が有用かは明確でない。本研究は両者による予測腎機能と移植後腎機能との相関性を評価した。両者の有用性に影響する患者因子を評価した。【対象】2008年4月30日から2022年4月30日に当院で施行した腎移植ドナー117人のうち、移植前に腎シンチとCTを施行した113人を対象とした。【方法】腎シンチ・CTVよりそれぞれ算出した予測eGFRと移植後eGFR(術後2日目:以下同様)において相関係数と回帰式を求めた。両者の回帰式から得た予測eGFRと移植後eGFRの差を症例毎に算出し、差が小さいものをその症例の有用な検査と定義した。両検査を目的変数、移植前に一般的に評価する年齢・性別・BMI・Cr・血圧・糖尿病の有無を説明変数として多重ロジスティック回帰分析を行い、両検査の有用性に影響する因子を求めた。【結果】腎シンチ、CTVによる予測eGFRと移植後eGFRの相関係数は0.742、0.794であった。重回帰式から得た予測eGFRと移植後eGFRとの差の中央値は3.97、3.19ml/min/1.73m²であり、多重ロジスティック回帰分析ではBMIが高い症例では有意にCTVが有用であった(p<0.05)。【結語】腎シンチ・CTVによる予測腎機能は、両者とも移植後腎機能と正の相関を示した。BMIが高い症例ではCTVが腎シンチより有用であることが示唆された。

三次救命救急センターにおける びまん性特発性骨増殖症の有病率と骨折椎体高位の関係

国立病院機構水戸医療センター整形外科 中川 翔太 森田純一郎 小川 健

要旨 【背景】びまん性特発性骨増殖症(以下, DISH)は高齢, 男性に多いとされ, 日本人における有病率は8.7~27.1%と報告がある。胸腰椎移行部での椎体骨折が多いとされるが, 癒合椎を有する患者における受傷高位との関連性を示した報告は少ない。【目的】椎体骨折患者において, 受傷椎体と癒合椎体の関係性を明らかにすること。【研究デザイン】横断研究。【設定】三次救命救急センター1施設での後ろ向き研究。【対象】2019年4月~2020年3月に当院整形外科に入院した胸腰椎骨折患者。【方法】診療録を後ろ向きに調査した。【主要アウトカム】患者の性別, 年齢, DISHの有無, 受傷機転, 骨折型, 受傷椎体高位, 椎体癒合範囲, 脊椎固定術の実施の有無を調査した。【結果】対象症例は50例(男性19例, 女性31例)だった。全患者の平均年齢は66.9歳。DISHがある患者は平均77.0歳で, DISHがない患者は平均61.2歳だった。DISH有病率と年齢の有意差は得られなかった。DISHの有病率は36.0%(18例)で, 男性57.9%(11例), 女性22.6%(7例)と男性で有意に多かった($p=0.005$)。受傷機転としては脆弱性骨折23例, 高リスク受傷機転27例だった。骨折型はAO分類でtype Aが多く, 脆弱性骨折は全例type Aだったが, 高リスク受傷機転ではtype B, Cもみられた。骨折椎体はL1, Th12, L2の順に多かった。椎体癒合はTh8~10で最も多くみられた。9例で脊椎後方固定術が行われた。椎体癒合範囲内の骨折は22.2%であり, 癒合範囲隣接2椎体の椎体骨折は33.3%に認めた。【結論】三次救命救急センターを有する単施設における椎体骨折患者を調査した。椎体骨折患者のDISH有病率は36.0%だった。男性椎体骨折患者では57.9%と有病率が高く, 有意差を認めた。DISH有病患者は高齢な傾向があったが有意差はみられなかった。椎体癒合範囲内の骨折は22.2%であり, 癒合範囲隣接の椎体骨折は33.3%に認めた。受傷機転ごとの比較では有意な結果を得られなかった。症例数が限られるため, 今後も検討を進めていく必要がある。[骨折 44(4) 886-890, 2022]

I. はじめに

大規模住民コホートROAD studyでは40歳以上の21.8%で, 形態学的椎体骨折を有することが示されており¹⁾, 椎体骨折は一般整形外科診療において切り離せない疾患の1つである。

Rensnickら²⁾³⁾は, ①連続する4椎体以上が癒合し, ②椎間板腔が保たれ変性所見がない, ③椎間関節や仙腸関節に骨性強直や炎症性変化のないものをdiffuse idiopathic skeletal hyperostosis(び

まん性特発性骨増殖症: DISH)と報告した。Westerveldらによるsystematic reviewでは, DISHは可撓性の低下から軽微な外傷でも骨折をきたすことがあり, 応力が集中するため癒合不全率が高く手術加療が望ましいとされている⁴⁾。

健常日本人におけるDISHの有病率は8.7~27.1%とする報告^{5)~7)}がある。椎体癒合範囲と骨折高位の関係性を調査した報告⁸⁾⁹⁾はあるが, その多くが脆弱性骨折であった。

The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in the patients with thoracolumbar vertebral fractures at level 2 trauma center in Japan. And the relationships of fracture level

Nakagawa, S., Morita, J., Ogawa, T.: Department of Orthopaedics Surgery, Mito Medical Center

Key words: Vertebral fracture(椎体骨折), Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis(びまん性特発性骨増殖症), Ankylosis spine(強直脊椎)

投稿日 2021年7月15日 受理日 2022年6月10日 利益相反: なし

表 1. DISH の有無による比較

	DISHあり 18/50(36.0%)	DISHなし 32/50(64.0%)	p-value
平均年齢(歳)	77.0	61.2	p>0.05 **
性別			*
男性	11	8	p<0.01
女性	7	24	
骨折型(椎体)			
A1	13	27	
A2	3	1	
A3	7	15	
A4	0	0	
B1	1	1	
B2	0	2	
B3	0	0	
C	1	0	
安定型(A1~3)	23	43	p>0.05
不安定型(A4, B, C)	2	3	
手術加療(例)	3	6	p>0.05

* : Fisher's exact test, ** : Mann-Whitney U test

当院は三次救命救急センターと茨城県ドクターヘリを有し、脆弱性骨折以外にも高リスク受傷機転による脊椎損傷が搬送されてくる。本研究の目的は、脆弱性骨折と高リスク受傷機転患者それぞれの骨折椎体高位と癒合範囲の関係を調査することである。

II. 対象と方法

2019年4月～2020年3月までに当院整形外科にて胸腰椎椎体骨折で入院加療を行った患者を調査対象とした。調査項目としては性別、受傷時年齢のほかに DISH の有無、受傷機転、骨折型、骨折椎体高位、椎体癒合範囲、脊椎固定術の有無とした。

受傷機転は立位の高さ以下からの骨折を脆弱性骨折(osteoporotic vertebral fracture ; OVF, 以下, O群)とし、高リスク受傷機転での骨折を high energy trauma(HET, 以下, H群)とした。

骨折型評価は受傷時 X 線, CT, MRI 検査を確認し, AO 分類で評価した。

統計学的解析は R (<https://www.r-project.org>) を使用し, Fisher's exact test および Mann-Whitney U test で p=0.05 未満を統計学的有意とした。

III. 結果

症例は 50 例(男性 19 例, 女性 31 例), 受傷時年

齢は平均 66.9(13~97)歳であった。DISH の有無による比較は表 1 に示す。DISH 有病率は 36.0% (18 例)で, 男性 57.9% (11 例), 女性 22.6% (7 例)と男性で有意に多かった(p=0.005)。DISH がある患者は平均 77.0 歳で, DISH がいない患者は平均 61.2 歳だったが有意差は得られなかった(p=0.059)。骨折型は AO 分類で評価した。AO TLICS を参照に固定術の検討が必要な type A1~3 を安定型, type A4, B, C を不安定型骨折と定義すると DISH の有無では骨折型に差はなかった。

受傷機転別の比較を表 2 に示す。H 群 27 例, O 群 23 例だった。年齢は H 群で平均 55.0(13~90)歳, O 群は平均 80.8(59~97)歳であり, O 群で有意に高かった(p=8.3×10⁻⁵)。受傷機転ごとの性別, 多発椎体骨折の症例数, DISH 有病については, 2 群間で有意差はなかった。手術加療例は H 群で有意に多かった(p=0.002)。骨折型は不安定型骨折は H 群でのみ観察され, H 群で多い傾向がみられたが有意な相関性は認めなかった。

骨折椎体高位は L1 を最多として胸腰椎移行部(Th11~L2)で多く, DISH の有無や受傷機転によらなかった(表 3)。椎体の癒合に関しては, Th8~10 が最多で中下位胸椎が多く癒合範囲に含まれていた。

表 2. 受傷機転別での比較

	H群 27/50	O群 23/50	合計 50/50	p-value	
平均年齢(歳)	55.0	80.8	66.9	<u>p<0.01</u>	**
性別(例)					
男性	12	7	19	p>0.05	*
女性	15	16	31		
骨折型(椎体)	41	30			
A1	18	22	40		
A2	2	2	4		
A3	16	6	22		
A4	0	0	0		
B1	2	0	2		
B2	2	0	2		
B3	0	0	0		
C	1	0	1		
安定型(A1~3)	36	30	66	p>0.05	*
不安定型(A4, B, C)	5	0	5		
多発椎体骨折(例)					
2椎体	10	5	15	p>0.05	*
3椎体以上	3	2	5	p>0.05	*
DISH(例)					
あり	9	9	18	p>0.05	*
なし	18	14	32		
手術加療(例)	9	0	9	<u>p<0.01</u>	*

* : Fisher's exact test, ** : Mann-Whitney U test

表 3. 骨折椎体高位と癒合椎体

	骨折椎体						癒合椎体
	DISHあり			DISHなし			
	全体 18/50	H群 9/50	O群 9/50	全体 32/50	H群 18/50	O群 14/50	
Th1	0	0	0	0	0	0	1
Th2	0	0	0	0	0	0	5
Th3	1	0	1	0	0	0	12
Th4	1	0	1	1	1	0	14
Th5	0	0	0	0	0	0	15
Th6	0	0	0	0	0	0	15
Th7	0	0	0	0	0	0	16
Th8	0	0	0	0	0	0	17
Th9	0	0	0	0	0	0	17
Th10	0	0	0	0	0	0	17
Th11	2	0	2	3	1	2	15
Th12	3	2	1	9	5	4	8
L1	6	4	2	21	14	7	1
L2	7	2	5	6	5	1	0
L3	3	2	1	4	3	1	0
L4	0	0	0	4	2	2	0
L5	0	0	0	0	0	0	0

表 4. 骨折部と癒合範囲の関係

骨折部との関連(例)	
癒合範囲内	4
癒合範囲と隣接1椎体	4
癒合範囲と隣接2椎体	2
3椎体以上	8

表 5. DISH 有病率の比較

	n	年齢	全体(%)	男性(%)	女性(%)	検査対象	modality
Hirasawa 2016 ⁵⁾	558	66.7	27.1	38.7	13.9	健常者	CT
Mori 2017 ⁶⁾	3,013	65.0	8.7	13.0	2.5	呼吸器疾患	胸部 CT
Hiyama 2018 ⁷⁾	1,479	54.7	19.5	21.1	16.0	外傷患者	全身 CT
Murakami 2019 ¹⁰⁾	159	82.9	33.9	38.8	31.8	椎体骨折	CT
自験例 2021	50	66.9	36.0	57.9	12.9	椎体骨折	CT

椎体癒合範囲と骨折椎体の関係性について調査すると(表4), 癒合範囲内での骨折は4例(22.2%)あり, 隣接1椎体での骨折が4例(22.2%), 隣接2椎体での骨折が2例(11.1%)だった。

IV. 考 察

1. DISH 有病率: 本研究における DISH 有病率は 36.0% だった。表 5 に日本国内における DISH 有病率の報告を示す。診断に CT を用いた報告と比較した。今回の研究での有病率は諸家の報告に比べ高い結果となったが、椎体骨折患者における DISH の有病率を報告した Murakami ら¹⁰⁾の報告も高い有病率を示している。椎体骨折患者群が健常グループに比して高齢者が多く含まれた可能性がある。

2. DISH 癒合範囲の比較: 癒合範囲に関しては、Hirasawa ら⁵⁾は Th7~10 で、Hiyama ら⁷⁾は Th8~10 で多いと述べている。自験例も同様に、胸椎後弯の頂点の周囲で癒合椎体が多い結果となった。

3. DISH 患者の椎体骨折: DISH を有する患者の椎体骨折を表 6 に示す。Okada ら⁸⁾、Katoh ら⁹⁾が、骨折高位は胸腰椎移行部で多く、最多が Th12 だったと報告している。自験例の DISH 患者では L2 が最多となった(表 3)。ほかの報告に比べ高リスク受傷機転患者の割合が高いことは差異として挙げられるが、症例が少ないためさらなる検討が望まれる。

表 6. DISH を有する椎体骨折患者の報告比較

	n	脆弱性骨折	骨折部最多
Okada 2019 ⁸⁾	39	32(82.1%)	Th12
Katoh 2020 ⁹⁾	201	121(60.2%)	Th12
自験例 2021	18	9(50.0%)	L2

4. 受傷機転での比較: H 群, O 群の比較では骨折高位や多発椎体骨折例, 骨折型的不安定性は差が得られなかった。H 群では O 群に比べ若年で、手術移行例は有意に多かった。症例を増やして検討が望ましいと考える。

癒合範囲と骨折椎体の関係(表 4)については癒合範囲内が 4/18 例(22.2%), 隣接1椎体が 4/18 例(22.2%), 隣接2椎体が 2/18 例(11.1%)であった。脆弱性椎体骨折患者を手術加療する場合には頭側2椎体, 尾側2椎体を固定範囲に含むこととなるため、DISH 椎体骨折の 22.2%は癒合範囲内に骨折があり、33.3%は脊椎固定術を行う場合の固定範囲と癒合範囲が近接することになる。Okada ら⁸⁾は考察のなかで、DISH に対しては 3above, 3below の固定が必要としており、DISH は中下胸椎から上行するため尾側は mobile segment に screw を入れることになる。そのため、back out 予防に hook や sublamina taping を考慮すべきと述べている。今回の結果からも椎体骨折が DISH 内もしくは隣接に発生する可能性があり、固定術を行う場合には慎重に固定範囲を検討する必要がある。

本研究では高リスク受傷機転，脆弱性骨折のいずれも症例に含めて検討したが，受傷機転で分けた2群では骨折高位や骨折型の不安定性に有意な結果は得られなかった。単施設の後向き研究で症例数が限られること，骨折型や椎体癒合の判定に関しては複数検者で行っていないことがlimitationとして挙げられる。今後さらに症例数を増やして検討する必要があると思われる。

V. 結論

三次救命救急センターを有する単施設における椎体骨折患者を調査した。椎体骨折患者のDISH有病率は36.0%だった。男性椎体骨折患者では57.9%と高い有病率で，性別で有意差を認めた。DISH有病患者は高齢な傾向があったが有意差はみられなかった。椎体癒合範囲内の骨折は22.2%であり，癒合範囲から2椎体以内に隣接の椎体骨折は33.3%に認めた。受傷機転で分けた2群では骨折高位や骨折型の不安定性に有意な結果は得られなかった。症例数が限られるため，今後も検討を進めていく必要がある。

参考文献

- 1) 堀井千彬，田中 栄，吉村典子. 骨粗鬆症性椎体骨折の有病率—ROAD study より—. 整・災外 2020 ; 63 : 129-134.
- 2) Rensnick D, Shaul SR, Robins JM. Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis (DISH) : Forestier's Disease with Extraspinal Manifestations. Radiology 1975 ; 115(3) : 513-524.
- 3) Rensnick D, Niwayama G. Radiographic and Pathologic Features of Spiral Involvement in Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis

- (DISH). Radiology 1976 ; 119(3) : 559-568.
- 4) Westerveld LA, Verlaan JJ, Oner FC. Spinal fractures in patients with ankylosing spinal disorders : A systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications. Eur Spine J 2009 ; 18 : 145-156.
- 5) Hirasawa A, Wakao N, Kamiya M, et al. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in Japan—the first report of measurement by CT and review of the literature. J Orthop Sci 2016 ; 21(3) : 287-290.
- 6) Mori K, Kasahara T, Mimura T, et al. Prevalence of thoracic diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) in Japanese : Results of chest CT-based cross-sectional study. J Orthop Sci 2017 ; 22(1) : 38-42.
- 7) Hiyama A, Katoh H, Sakai D, et al. Prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) assessed with whole-spine computed tomography in 1479 subjects. BMC Musculoskeletal Disorders 2018 ; 19(1) : 1-7.
- 8) Okada E, Shimizu K, Kato M, et al. Spinal fractures in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis : Clinical characteristics by fracture level. J Orthop Sci 2019 ; 24(3) : 393-399.
- 9) Katoh H, Okada E, Yoshii T, et al. A Comparison of Cervical and Thoracolumbar Fractures Associated with Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis—A Nationwide Multicenter Study. J Clin Med 2020 ; 9 : 208. doi : <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9010208>
- 10) Murakami Y, Mashima N, Morino T, et al. Association between vertebral fracture and diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. Spine 2019 ; 44(18) : 1068-1074.

胸郭出口症候群の診断における MRI の有用性の検討

Considering the effectiveness of magnetic resonance imaging to diagnose thoracic outlet syndrome

小川 健*1, 大西信三*2, 馬見塚尚孝*3, 辰村正紀*4
万本健生*4, 平野 篤*4, 山崎正志*2

キー・ワード：thoracic outlet syndrome, maximum intensity projection, subclavian vein
胸郭出口症候群, 最大値投射法, 鎖骨下静脈

【要旨】（目的）我々は、胸郭出口症候群（TOS）の画像検査として、脳血管系の描出で知られる MRI における最大値投射法（MIP）を応用してきた。本研究では、MIP にて得られた MR 画像から血管と神経束の狭窄率を算出し、その有効性を検討する。（方法）対象は、臨床的に TOS を疑われ当院で本法を施行した 100 例（男 58 例、女 42 例）である。Wright test に準じた肢位で 3D-STIR を撮像、MIP にて再構成し肋鎖間隙での鎖骨下動静脈、神経束を評価した。①狭窄の程度を独自に 4 段階に分類し、②狭窄率を矢状断像にて、それぞれの最小径を最大径で除して算出した。手術を行った 22 例を手術群、保存治療が奏功した 78 例を保存群として、①②について Mann-Whitney U 検定を用い統計学的に比較した。（結果）狭窄の程度は、手術群の鎖骨下静脈が有意に強く ($p < 0.01$)、鎖骨下動脈では有意な差は認めなかった ($p = 0.33$)。狭窄率は、鎖骨下静脈にて手術群で有意に高かった ($p = 0.03$) のに対し、鎖骨下動脈と神経束では 2 群間に差はなかった ($p = 0.22, 0.53$)。（考察）MRI-MIP 画像は、より重症と考えられる手術例の鎖骨下静脈において高い狭窄率を示しており、血管神経束の狭窄状況を把握するための補助診断ツールとして、有用性が示唆された。

■ 緒 言

近年、野球に代表されるオーバーヘッドスポーツにおける胸郭出口症候群（thoracic outlet syndrome：TOS）の存在が注目され、手術的な治療による有効性が示されるようになった^{1,2)}。しかし、TOS は症状が多彩でその病態ははまだ議論の最中にある。その診断も各種誘発テストに依存され、Disputed neurogenic TOS という分類も提示されている^{3,4)}。電気生理学検査で異常所見に乏しいが多彩な自覚症状を訴え診断に難渋し、TOS と疑わ

れた症例が実際はヒステリー性麻痺と診断されることもある⁵⁾。画像検査として、血管や神経の狭窄部位を視覚化するために 3D-CT angiography, 3D-MR angiography, 腕神経叢造影および血管造影といった検査が行われているが、被曝や造影剤使用といった問題も挙げられる⁶⁾。我々は、脳血管系の描出で知られる MRI における最大値投射法（maximum intensity projection：MIP）を応用し、TOS 診断においても血管系の描出に優れていることを報告した^{7,8)}。本研究では、MIP にて得られた画像とプロトン強調（proton density weighted：PDW）矢状断像から血管系に加え神経束の評価も行った。さらに鎖骨下動脈（Subclavian Artery；SCA）、鎖骨下静脈（Subclavian Vein；SCV）、神経束それぞれの狭窄程度を分類し、狭窄率を算出することで、TOS 診断における

*1 独立行政法人国立病院機構水戸医療センター整形外科

*2 筑波大学医学医療系整形外科

*3 ベースボール&スポーツクリニック

*4 筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター茨城県厚生連総合病院水戸協同病院整形外科

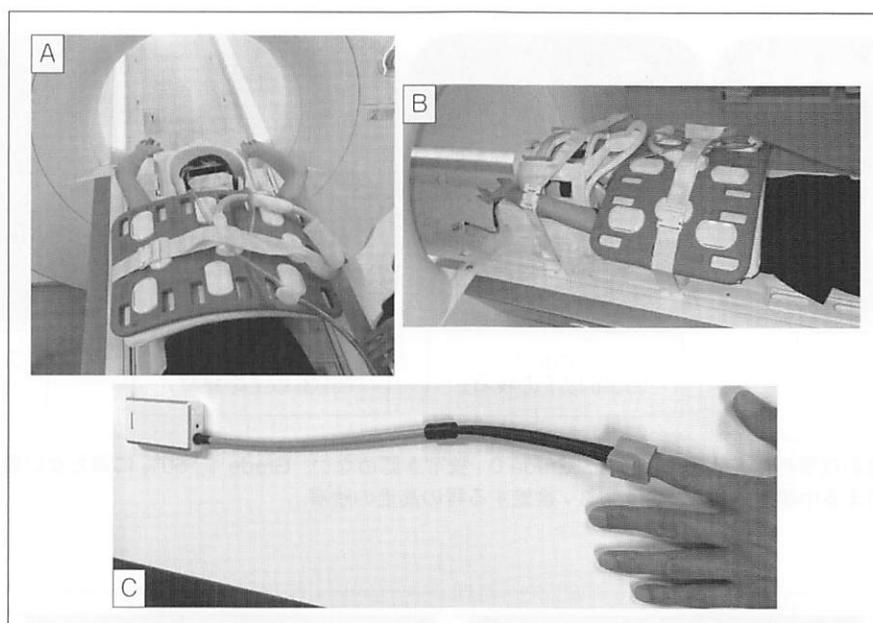


図1 MRI 撮像肢位。
A：仰臥位で Wright test の肢位よりも上肢をさらに挙上した肢位とする。B：体幹から上肢をしっかり固定する。C：専用のパルスモニターを健側示指に装着。

MRI-MIP 画像の有用性を検討する。

対象および方法

対象は、2014年5月以降、臨床的に TOS を疑われ当院で本法を施行した 100 例（男 58 例，女 42 例），年齢は平均 32.3（15-62）歳である。自覚症状は、上肢や指の痛み、しびれやだるさ等、多彩であるが、斜角筋間・肋鎖間隙・小胸筋腱部のいずれかに圧痛があり、Roos test, Wright test, Adson test, Eden test のいずれかが陽性である症例を対象とした。MRI は臨床用 3 テスラ装置 (Magnetom Skyra 3T, Siemens, Berlin, Germany) を用いた。仰臥位で Wright test の肢位よりも上肢をさらに挙上した肢位とし、体幹から上肢をしっかり固定した状態（図 1A, B）で、3D-STIR（スライス厚 1.3mm, FOV：380mm, TR/TE：387/50, Matrix：320×256, Flip Angle：120 degree）を撮像した。血管系の描出のため、専用のパルスモニターを健側示指に装着し、心拍に同期させるように撮像を行った（図 1C）。MIP にて再構成し肋鎖間隙での鎖骨下動・静脈を評価した。まず MRI-MIP 画像における鎖骨下動静脈の狭窄程度を 4 段階に分類した。狭窄を認めない Grade 0、鎖骨下動静脈の最大径の 50% に満たない狭窄を Grade 1、鎖骨下動静脈の最大径の 50% を超える狭窄を Grade 2、途絶する程の狭窄を Grade 3 とした（図 2）。こ

れはあくまで定性的な評価となるため、定量的評価として PDW 矢状断像を用い、肋鎖間隙での鎖骨下動静脈、神経束の狭窄率を計測した。狭窄率は、PDW 矢状断像における鎖骨下動静脈、神経束それぞれの最小径を最大径で除して算出した（図 3）。第一肋骨が板状に長く描出される位置をランドマークとし、撮像範囲内での最大径と最少径を計測した。PDW 像も心拍に同期させて撮像した。手術（第一肋骨切除）を行った 22 例を手術群、保存治療が奏功した 78 例を保存群として、鎖骨下動静脈の狭窄 Grade と、鎖骨下動静脈・神経束の狭窄率を統計学的に比較した。統計は Mann-Whitney U 検定を用い、p 値 0.05 未満を有意とした。手術適応は、臨床的に TOS と診断され、内服薬やリハビリといった保存的治療に抵抗性で、あくまで本人が手術を希望された症例とし、本 MRI-MIP 画像を基準とはしていない。

結果

手術群は 22 例（男 13 例，女 9 例），年齢は平均 32.8（14-56）歳，保存群は 78 例（男 43 例，女 35 例），年齢は平均 33.0（15-67）歳であり，患者背景に差はなかった。手術に至った主な理由は、野球等のスポーツに起因する症例が 5 例，長年持続する上肢のしびれや痛みを主訴とする症例が 13 例，手のしびれに加えて強い冷感を主訴とする症例が

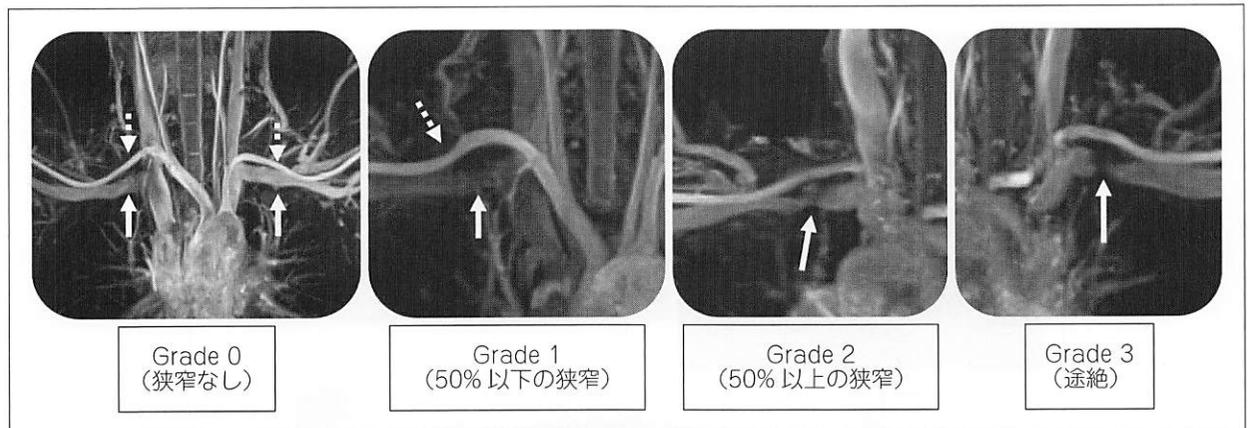


図2 鎖骨下動静脈の狭窄程度を4段階に分類。Grade 0；狭窄を認めない，Grade 1；50%に満たない軽度の狭窄，Grade 2；50%を超える中等度の狭窄，Grade 3；途絶する程の高度の狭窄。

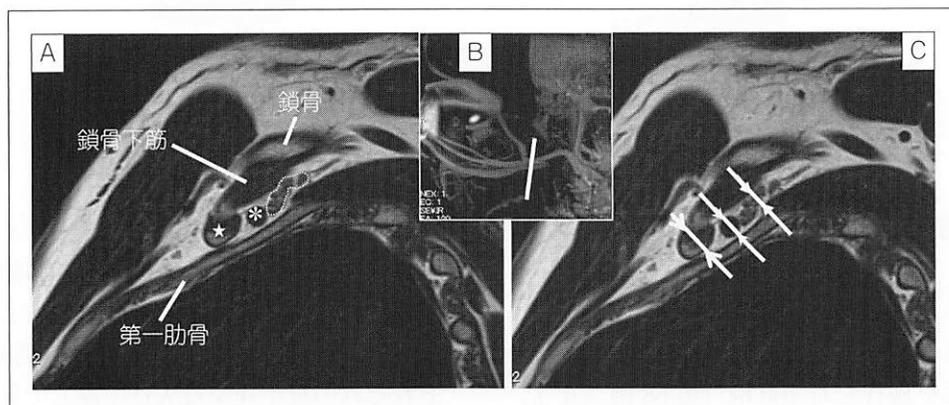


図3 A：(★)；鎖骨下静脈，(*)；鎖骨下動脈，(dot line)；神経束。B：MRI-MIP画像スカウトビュー。C：鎖骨下動静脈と神経束の直径計測。

表1 MRI-MIP画像における鎖骨下動静脈の狭窄Gradeの内訳。

		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	p 値
鎖骨下静脈	手術群 (n=22)	0	3	4	15	0.0013
	保存群 (n=78)	3	32	14	29	
鎖骨下動脈	手術群 (n=22)	11	7	2	2	0.33
	保存群 (n=78)	47	21	8	2	

表2 鎖骨下動静脈・神経束の狭窄率

	手術群 (%) n=22	保存群 (%) n=78	p 値
鎖骨下静脈	76.7	67.7	0.036
鎖骨下動脈	34.6	28	0.21
神経束	34.5	34.5	0.53

4例であった。

MRI-MIP画像における鎖骨下動静脈の狭窄Gradeの内訳を表1に示す。SCVは手術群で有意

に強い狭窄を示した一方で，SCAは両群とも狭窄のないGrade 0が多く，両群間の差は認めなかった。鎖骨下動静脈・神経束の狭窄率は，手術群で鎖骨下動脈，静脈，神経束の順に，平均34.6(4.1-85.5)%，76.7(41.8-92.1)%，37.5(7.0-62.9)%，保存群の狭窄率は25.8(0-84.6)%，67.7(25.9-91.5)%，37.9(7.8-74.2)％であり，SCVは手術群で有意に高かった(p=0.036)，一方，SCAと神経束の狭窄率は2群間で差はなかった(p=0.21, 0.53)(表2)。

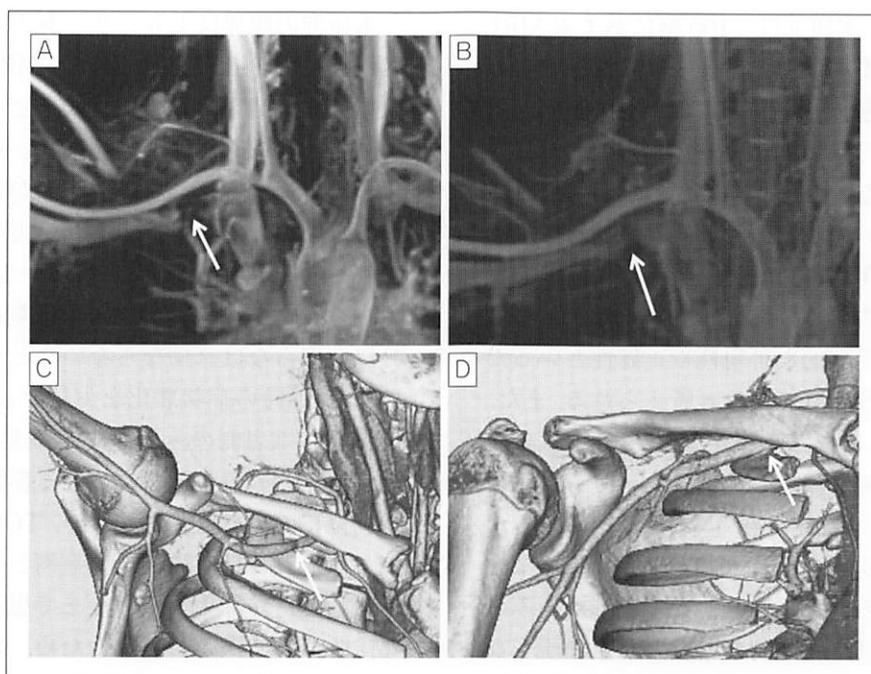


図4 A：術前 MRI-MIP 画像。鎖骨下静脈は途絶（Grade 3）を認める。B：術後 MRI-MIP 画像。鎖骨下静脈の狭窄は減少し、Grade 1 となっている。C：術前 3D-CT angiography（右上肢挙上位）。鎖骨と第一肋骨の間隙で鎖骨下動脈のくびれ（狭窄）を認める。D：術前 3D-CT angiography（右上肢下垂位）。鎖骨と第一肋骨の間隙での鎖骨下動脈の狭窄は不明瞭。

代表症例

15 歳男性，主訴は右前腕から小指のしびれと右手の冷感，脱力感。

現病歴：中学 3 年生のテニス選手，中学 2 年の 10 月から上記症状が出現し，テニスの練習や試合の後半にはラケットを握る力がなくなる様になり，近医で肘部管症候群を疑われ，当院紹介受診となった。

現症：右手尺側の異常感覚を認め，骨間筋と小指外転筋には MMT 4 レベルの筋力低下を認めた。肘の可動域に左右差なく，+5 度から 140 度であり，肘部管での Tinel 兆候や尺骨神経の脱臼は認めず，神経伝導試験での異常も認められなかった。Roos test, Wright test, Morley test は右で全て陽性であった。

画像検査：単純 X 線で頸肋等の異常は認めず，頸椎 MRI にて脊髄や神経根の狭窄所見は認めなかった。MRI-MIP 画像では SCV は途絶（Grade 3）を認めたが，SCA の狭窄ははっきりしたものは認めなかった（図 4A）。

経過：内服やリハビリ等の保存治療で寛解と増悪を繰り返し，高校入学を前に手術を希望されたため，3D-CT angiography を施行した。肋鎖間隙

で右上肢挙上位での SCA の狭窄を認め（図 4C），右上肢下垂位では軽減の様子が確認できた（図 4D）。手術は腋窩アプローチで関節鏡アシストによる第一肋骨切除術を行った。術後徐々に右上肢のしびれは減少し，高校入学後はテニスに復帰した。Roos test, Wright test, Morley test は陰性となり，術後 1 年で骨間筋と小指外転筋には MMT 5 と回復した。術後 1 年の MRI-MIP 画像にて，SCV の狭窄は Grade 1 への軽減を認めた（図 4D）。

■ 考 察

本研究では MRI-MIP 画像は SCV の狭窄率が TOS の重症度を反映していることが示された一方，SCA と神経束の狭窄は重症度に依らない結果となった。TOS 診断における MRI-MIP 画像の応用は，Esposito らが 1 例報告⁹⁾をして以来，本邦では馬見塚らが 4 例の野球選手に対して初めて発表し⁷⁾，その後，大西らが 10 例の報告をした⁸⁾。Zhang らは，Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Angiography として 27 例の TOS 診断における有用性を述べた¹⁰⁾。Hardy らは，48 例の TOS 手術例に対して MRI 診断の正確性を調査し，その有用

性を報告した¹¹⁾。本研究は、100例におよぶMRI-MIP画像を評価しており、過去最大の調査となった。MRIの高分解能化に伴い、これまで評価が困難とされてきたTOSの病態評価が非造影にても低侵襲に可能になってきている。一方、井上らは、超音波検査において収縮期最大血流速度と第一肋骨上における斜角筋三角底辺間距離が重症度を反映することを報告している¹²⁾。超音波はさらに低侵襲であるが、手技的な再現性や正確性といった部分での問題は残されていると考えられる。また、TOS症例の中には上肢の挙上位などの症状誘発姿勢をとると、無症候性の症例であっても動脈や静脈に軽度の圧迫所見が出現することがあるため、画像上の圧迫所見だけでTOSとは診断できない。また、明らかな上肢痛がなく背部痛のみのTOS症例も存在し、特徴的な臨床症状を発現しないこともある¹³⁾。このように複雑な病態であるTOSを診断するには詳しい病歴の聴取から臨床症状の詳細な評価、丁寧な神経学的検査など、総合的な判断がきわめて重要となる。つまり、MRI-MIP画像でSCVが途絶しているからといって静脈性TOSの診断に至る訳ではなく、またSCAの狭窄症状があってもMRI-MIP画像でSCAの狭窄を認めない症例も存在した。また今回対象とした症例に、いわゆるTrue TOS³⁻⁵⁾は含まれておらず、MRI単独でのTOS診断は困難と言わざるを得ない。一方で、Disputed neurogenic TOSについては、偽陽性を除外する点では少なからず有効かと考えられる。明らかにスポーツに起因する症例は別として、頸椎由来が疑われる症例やPsychologicalな症例に対して、MRI-MIP画像で血管系の狭窄が全くない事は、少なくとも手術が必要とされる様な重症なTOSとは考えにくく、視覚的にも患者本人へ説明することができ、日常診療においては有用であった。

手術に際しては、血管と鎖骨や肋骨の位置関係を把握するため、3D-CT angiographyは撮像時間も短くMRI以上に非常に有用である。しかし、造影剤使用と被曝を考慮すると、TOSを疑った全例に実施することは難しい。本研究において、より重症と考えられる手術例のSCVは高い狭窄率を示していた。よって、TOSの画像検査としては、まず本法を行い、臨床的に手術を考慮した症例に限り3D-CT angiographyを実施すれば、不要な造影剤使用と被曝を回避できると考えられる。

本研究の限界は大きく2つある。撮像肢位の問題と重症度診断の問題である。MRI撮像肢位は仰臥位であり、Wright test肢位をとっているもののSCAについては血管内圧が高く、弾性も強いいため十分に圧迫できていない可能性が高い。SCVについても非生理的な圧迫であり、実際の診察手技での狭窄を完全には反映できていないと考えられる。また本法は撮像時に症状を誘発する肢位を20分以上取らなければならないことも問題の一つである。撮像時の症状悪化を少しでも軽減するため、馬見塚らは患側のみの挙上を推奨している⁷⁾。今後、健側との差が診断に与える影響を調査し、撮像肢位についても検討したい。TOS重症度に関して、本研究では手術例を重症例として保存治療例と比較したが、手術はあくまで患者本人の自覚的な主張により決定しているため、器質的な重度の狭窄を反映していない可能性があり、データのばらつきが生じたとも考えられる。TOS自体に明確な定量的な指標が乏しいため、今後、症例を蓄積しさらなる検討が必要である。

結 語

MRI-MIP画像において、SCV、SCA、神経束それぞれの狭窄程度を4段階に分類し、手術例でSCVが有意に強く狭窄していた。

矢状断像でSCV、SCA、神経束の狭窄率を算出すると、SCVは手術例で有意に強い狭窄を認めたが、SCA、神経束では手術例と保存治療例で有意な差は認めなかった。

MRI-MIP画像は、血管神経束の狭窄状況を把握するための補助診断ツールとして、有用性が示唆された。

謝 辞

MRI撮像にご協力頂いた茨城県厚生連総合病院水戸協同病院の廣地卓也放射線技師をはじめ放射線部の皆様、またデータ収集と整理にご協力頂いた茨城県厚生連総合病院水戸協同病院メディカルクラーク田谷厚子様へ深謝致します。

利益相反

本論文に関連し、開示すべき利益相反はなし。

文 献

- 1) Furushima K, Funakoshi T, Kusano H, et al. Endoscopic-Assisted Transaxillary Approach for

- First Rib Resection in Thoracic Outlet Syndrome. *Arthrosc Sports Med Rehabil.* 2021; 3: e155-e162.
- 2) 草野 寛, 古島弘三, 井上 彰, 他. 胸郭出口症候群 (TOS) の発症における特徴～スポーツ群と非スポーツ群の比較～. *肩関節.* 2018; 42: 534-539.
 - 3) Ferrante MA, Ferrante ND. The thoracic outlet syndromes: Part 2. The arterial, venous, neurovascular, and disputed thoracic outlet syndromes. *Muscle Nerve.* 2017; 56: 663-673.
 - 4) Wilbourn AJ. Thoracic outlet syndrome is over diagnosed. *Muscle Nerve.* 1999; 22: 130-136.
 - 5) 園生雅弘. 胸郭出口症候群の病態と分類. *関節外科.* 2019; 38: 998-1006.
 - 6) Ersoy H, Steigner ML, Coyner KB, et al. Vascular thoracic outlet syndrome: protocol design and diagnostic value of contrast-enhanced 3D MR angiography and equilibrium phase imaging on 1.5- and 3-T MRI scanners. *AJR Am J Roentgenol.* 2012; 198: 1180-1187.
 - 7) 馬見塚尚孝, 大西信三, 山崎正志. 胸郭出口症候群の MRI 最大値投射法. *日本整形スポーツ医学会誌.* 2017; 37: 80-83.
 - 8) 大西信三, 馬見塚尚孝, 山崎正志. 胸郭出口症候群の MRI による血管診断～case series～. *肩関節.* 2016; 40: 1009-1011.
 - 9) Esposito MD, Arrington JA, Blackshear MN, et al. Thoracic outlet syndrome in a throwing athlete diagnosed with MRI and MRA. *J Magn Reson Imaging.* 1997; 7: 598-599.
 - 10) Zhang T, Xu Z, Chen J, et al. A Novel Approach for Imaging of Thoracic Outlet Syndrome Using Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Angiography (CE-MRA), Short Inversion Time Inversion Recovery Sampling Perfection with Application-Optimized Contrasts Using Different Flip Angle Evolutions (T2-STIR-SPACE), and Volumetric Interpolated Breath-Hold Examination (VIBE). *Med Sci Monit.* 2019; 10: 7617-7623.
 - 11) Hardy A, Pougès C, Wavreille G, et al. Thoracic Outlet Syndrome: Diagnostic Accuracy of MRI. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research.* 2019; 105: 1563-1569.
 - 12) 井上 彰, 古島弘三, 草野 寛, 他. 胸郭出口症候群診断のための斜角筋三角底辺間距離計測の信頼性と再現性 術前超音波所見と術中内視鏡所見との比較. *日本整形外科スポーツ医学会雑誌.* 2018; 37: 53-58.
 - 13) 養川 創, 柴田陽三. 胸郭出口症候群の画像診断. *関節外科.* 2019; 38: 1016-1021.

(受付：2020年11月11日，受理：2021年12月9日)

Considering the effectiveness of magnetic resonance imaging to diagnose thoracic outlet syndrome

Ogawa, T.^{*1}, Onishi, S.^{*2}, Mamizuka, N.^{*3}, Tatsumura, M.^{*4}
Mammoto, T.^{*4}, Hirano, A.^{*4}, Yamazaki, M.^{*2}

^{*1} Department of Orthopedic Surgery, National Hospital Organization Mito Medical Center

^{*2} Department of Orthopedic Surgery, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

^{*3} Baseball and Sports Clinic

^{*4} Department of Orthopedic Surgery, University of Tsukuba Hospital Mito Clinical Education and Training Center, Mito Kyodo General Hospital

Key words: thoracic outlet syndrome, maximum intensity projection, subclavian vein

[Abstract] (Purpose) We used the maximum intensity projection (MIP) method for the diagnostic imaging of thoracic outlet syndrome (TOS). We investigated the stricture ratios of the subclavian artery (SCA), subclavian vein (SCV), and brachial plexus bundle (BP), and examined the efficacy of magnetic resonance imaging (MRI) -MIP in the diagnosis of TOS.

(Method) The participants were 100 patients with clinically suspected TOS. MRI was performed in the same positions used for the Wright test. First, we classified the level of stricture into four grades. Second, we calculated the stricture ratios of the SCA, SCV, and BP in the sagittal view by dividing the minimum by the maximum axis. The study participants were divided into two groups: surgical (n=22) and conservative (n=78). Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney U-test.

(Results) The level of stricture of the SCV was significantly severe in the surgical group. The stricture ratio of the SCV in the surgical group was significantly higher than in the conservative group. The stricture level and ratio of SCA and BP did not show significant differences between the two groups.

(Conclusion) It is suggested that the MRI-MIP method may assist with both a subsidiary and severity diagnosis.



手根管症候群で片側に症状を呈した症例における正中神経の電気生理学的特徴

工藤考将*, 吉井雄一*, 小川 健***, 原 友紀**, 石井朝夫*

Electrophysiological Characteristics of the Median Nerve in Unilateral Carpal Tunnel Syndrome

Takamasa Kudo*, Yuichi Yoshii*, Takeshi Ogawa***, Yuki Hara**, Tomoo Ishii*

手根管症候群の多くは特発性でどのような誘因で症状を呈するかはいまだ不明なことも多い。今回、手根管症候群で片側に症状を呈した症例において両側の神経伝導速度検査値を比較検討し、症状発現の疾患識別値について検討した。対象は2012年から2020年の間に、当院で診療した片側のみ症状を呈した特発性手根管症候群患者のうち、運動および感覚神経伝導速度検査(MCV, SCV)で波形が得られた症例(MCV41例, SCV28例)とした。MCVの遠位潜時とSCV、それぞれの振幅を評価した。患側と健側の計測値を比較し、各計測値のROC曲線分析をもとに診断精度を曲線下面積(AUC値)で評価した。全ての評価項目において健側と患側に有意差を認めた。ROC曲線分析におけるAUC値は特にMCVの遠位潜時で高く(0.88)、カットオフ値は5.1msであった。本報告で示した各検査のカットオフ値は、手根管症候群の症状発現リスクの有益な指標となり得る。

【緒言】

手根管症候群は手関節部において手根管内圧が上昇することで生じる正中神経の絞扼性ニューロパチーと定義される。臨床所見としてTinel様徴候、母指球筋の萎縮・筋力低下、夜間痛、Phalen testのいずれか一つが陽性であった症例は95.5%とされており¹⁾、これらの所見の確認は診断に有用と考えられる。しかし、これらの所見は問診と診察によるものであり客観性に劣り、偽陽性の可能性がある。また、手関節以遠の正中神経の支配領域以外にも症状を有する症例も報告されており²⁾、臨床所見のみでの確実な判断は困難な場合がある。そのため手根管症候群は、身体所見、電気生理学的検査、画像検査などを総合的に評価して診断されている。

神経伝導速度検査(NCV)では複合筋活動電位(CMAP)の遠位潜時4.5ms以上や感覚神経伝導速度40-45m/sec以下を診断基準としている報告が多い。この基準は正常症例と疾患例とを比較した論文

に基づいており、同一症例での患側と健側を比べた報告は少ない。今回、手根管症候群で片側に症状を呈した症例において両側のNCVを比較し、発症の分岐点となる疾患識別値について検討した。

【対象と方法】

対象は2012年から2020年の間に、当院で診療した片側のみ症状を呈した特発性手根管症候群患者のうち、運動および感覚神経伝導速度検査(MCV, SCV)を行い両側で波形が導出された症例とした。健側は自覚症状及びTinel様徴候が見られず、Phalen test陰性のものとした。ガングリオンや腫瘍など手根管の内腔を狭める局所因子がある症例や、糖尿病、慢性腎不全、甲状腺疾患等の要因がある患者は除外した。MCV41例(男性13名、女性28名、30-89歳、平均65.4歳)、SCV28例(男性10名、女性18名、30-76歳、平均61.8歳)の両手関節の検査所見を評価した。手根管症候群の診断は臨床所見とNCV、超

受理日 2021/12/24

*東京医科大学茨城医療センター 〒300-0395 茨城県稲敷郡阿見町中央 3-20-1

**筑波大学附属病院 整形外科

***水戸協同病院 整形外科

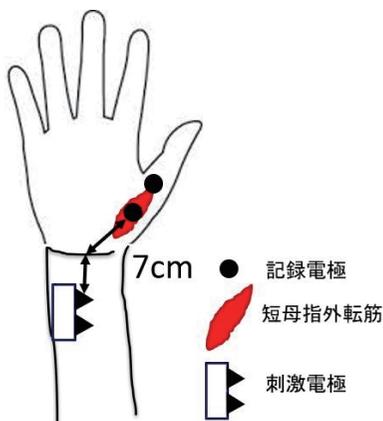


図1 MCVの測定方法

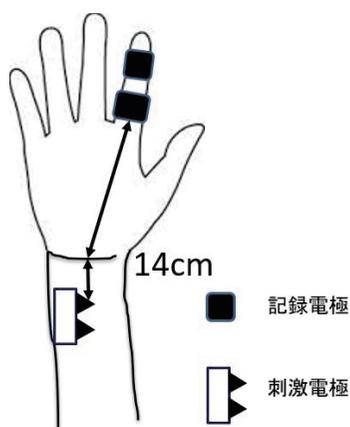


図2 SCVの測定方法

音波検査で確定した。NCV 検査時は室温を 27 度に統一し、明らかに手が冷たい症例に対しては数分の加温を行い、皮膚温を一定範囲内にコントロールした。MCV は短母指外転筋に記録電極をおき、7cm 近位で刺激を加えて CMAP を記録した。SCV は示指に刺激電極をおき、14cm 近位に記録電極をおいて感覚神経活動電位 (SNAP) を記録した (図 1, 2)。CMAP, SNAP の波形から MCV の遠位潜時と SCV, それぞれの振幅を評価した。患側と健側の計測値を χ^2 検定で比較し、ロジスティック分析を用いて ROC 曲線を作成した。ROC 曲線分析をもとに診断精度を曲線下面積 (AUC 値) で評価し、Youden Index 法を用いてカットオフ値とその感度・特異度を決定した。

【結果】

MCV 遠位潜時は患側で 6.6 ± 2.0 ms, 健側で 4.2 ± 0.8 ms で、振幅は患側で 6.3 ± 5.6 mV, 健側で 9.6 ± 4.8 mV であった。また SCV は患側で 40.1 ± 11.4 m/s, 健側で 49.2 ± 9.8 m/s で、振幅は患側で 12.2 ± 14.6 mV, 健側で 21.1 ± 17.3 mV であった。全ての評価項目において患側と健側に有意差を認めた (遠位潜時; $p < .0001$ MCV 振幅; $p = 0.0037$ SCV; $p = 0.0018$ SCV 振幅; $p = 0.0345$)。ROC 曲線の結果を図 3~6 に示す。各評価項目の ROC 曲線分析における AUC 値, カットオフ値, 感度, 特異度を表 1 に記す。MCV 遠位潜時が 0.88 と最も高い AUC 値を示した。その際の感度が 83%, 特異度が 93% であった。

【考察】

現在手根管症候群の客観的評価には、NCV だけでなく、超音波での正中神経横断面積の評価及びエラストグラフィによる歪み計測、血流評価などが有用とされている。また最近では、モバイル端末を用いて母指対立運動を評価するスクリーニングなどの手法も報告されている³⁾。しかしながら、いずれの検査も診断の gold standard とはされておらず、総合的な評価が求められる。

NCV は、多くの補助検査の中で有用な客観的指標の一つとされている。NCV は検者の技量差や疼痛がデメリットとされている。疼痛に関しては、採血よりも痛くないと言う患者は多く、強い侵襲とは考えられない。NCV は、頸椎疾患や心因性の病態を鑑別するために有用と考えられる。また手術症例に対しては、術前後に評価を行うことで治療効果を確認でき、予後を推定できる利点もある。

NCV の評価方法に関しては、多様な意見が見られる。橈骨神経・尺骨神経と比較する方法や、MCV・SCV の遠位潜時をカットオフ値とする方法がある。具体的には MCV 遠位潜時 > 4.4 ms かつ/または SCV 遠位潜時 > 3.6 ms とすることで感度 100% 特異度 55% とする報告⁴⁾ や、MCV 遠位潜時 ≥ 4.2 ms かつ/または SCV 遠位潜時 ≥ 3.2 ms とすることで感度 91% 特異度 83% とする報告⁵⁾ が見られ、これらの基準は多くの論文でも引用されているが、多くは疾患例と正常例とを比較したものである。

NCV は年齢・身長・指周囲径・性別・皮膚温の各項目から影響を受ける⁶⁾。今回の調査では同一症例で、有症状肢と無症状肢を比較した。指周囲径に

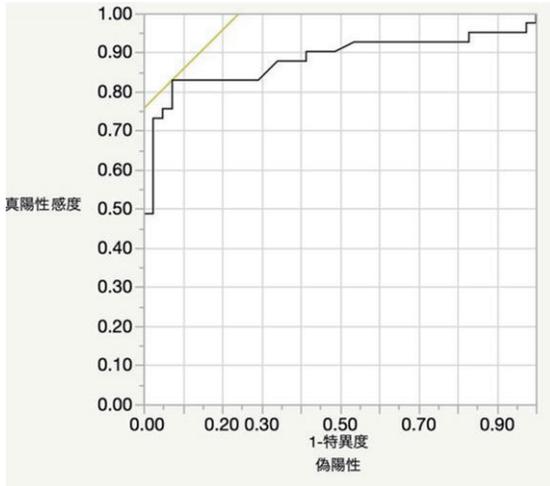


図 3 MCV 遠位潜時の ROC 曲線

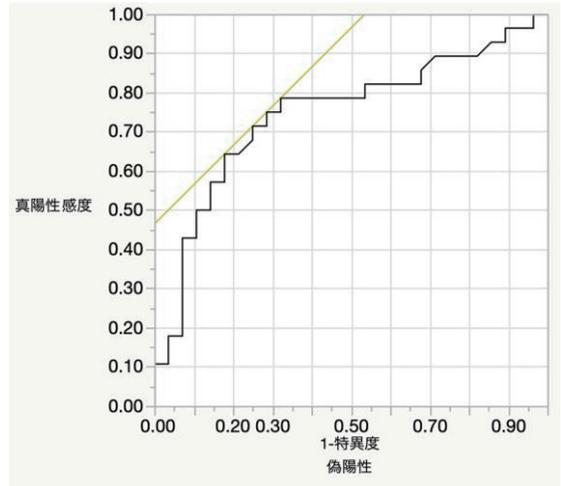


図 5 SCV の ROC 曲線

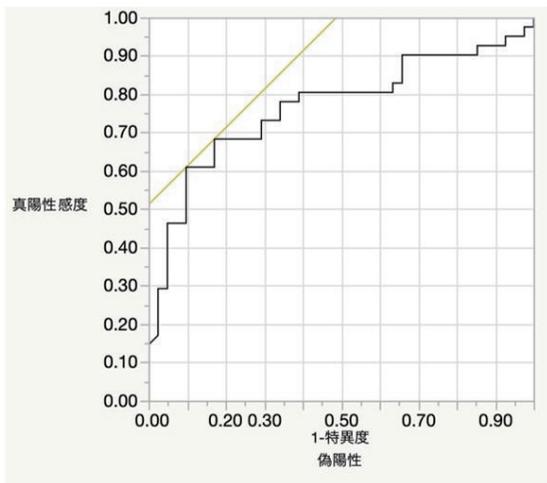


図 4 MCV 振幅の ROC 曲線

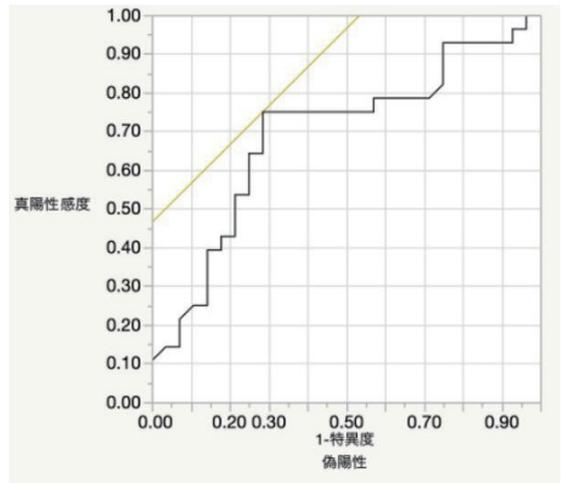


図 6 SCV 振幅の ROC 曲線

表 1 各評価項目の結果

	AUC	カットオフ値	感度	特異度
MCV遠位潜時	0.88	5.1ms	83%	93%
MCV振幅	0.77	5.6mV	61%	90%
SCV	0.75	40.8m/s	64%	82%
SCV振幅	0.69	16.3 μ V	75%	72%

関しては利き手と非利き手で多少の不一致はあるものの、それ以外の項目は同一条件であり、真の病態識別値に近いと考えられた。

今回の結果を踏まえると、MCV 遠位潜時が 5.1ms

以下であれば手根管由来の症状の可能性は低くなり、頸椎由来や心因性など他疾患の可能性が高いと考えられる。また、本邦の報告では、30%の患者では自然軽快が見られており⁷⁾、今回のカットオフ値

に近い値の患者では自然軽快が期待できると考える。逆にカットオフ値を大きく逸脱した患者では、手術を選択する一つの根拠になると考える。

本研究の限界を考察する。手根管症候群は多くの場合、両側性であるため、今回の症例群においてもいずれ健側に症状を呈する可能性は否定できない。真の片側罹患例を定義するうえで、患側健側共に橈骨神経・尺骨神経と比較した電気生理学的検査の必要がある。今回の症例群ではすべての症例でそのような検討を行っていない為、今回示したカットオフ値はあくまで症状発現の識別値と考えられる。今後、今回の症例群の無症状例に症状が出現すれば、その時点で発症までの期間の誘因を検索したり、電気生理学的検査を行うことで、時間的推移の観察という観点から特発性手根管症候群の発症メカニズム解明の参考になることが期待できる。その他の本研究の限界として、CMAP, SNAPの波形が導出できなかった症例の評価ができていないことや、皮膚温を厳格に統一できなかったことなどが挙げられる。

【まとめ】

特発性手根管症候群で片側に症状を呈した症例における電気生理学的特徴について調べた。MCV遠位潜時がもっとも臨床症状を反映していた。今回示した各検査のカットオフ値は手根管症候群の症状発現リスクを示す一つの指標になると考えられた。

【利益相反の開示】

本研究発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

【文献】

- 1) 西浦康正. 手根管症候群の診断について. *Peripheral Nerve* 30: 204-206, 2019.
- 2) Stevens JC, et al. Symptoms of 100 patients with electromyographically verified carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 22: 1448-1456, 1999.
- 3) 鳥海まどかほか. モバイル端末を用いた手根管症候群患者スクリーニングアプリケーション. エンタテインメントコンピューティングシンポジウム 2019 論文集 1: 224-228, 2019.
- 4) Makanji HS, et al. Correspondence between clinical presentation and electrophysiological testing for potential carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Eur Vol* 38: 489-495, 2013.
- 5) John RF, et al. A comparison of three diagnostic tests

for carpal tunnel syndrome using latent class analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2: 1958-1961, 2015.

- 6) 柳田浩己ほか. 健常者の末梢神経伝導検査に与える年齢・身長・性別の影響—自治医科大学附属病院における基準範囲の設定も含めて. *自治医科大学紀要* 38: 27-39, 2015.
- 7) Futami T, et al. Natural history of carpal tunnel syndrome. *Journal of the Japanese Society for Surgery of the Hand* 9: 128-130, 1992.

肘関節 terrible triad injury の治療戦略 — 前方要素の修復は必須か? —

小川 健^{1,2} 岩渕 翔^{2,3} 池田 和夫⁴

¹ 独立行政法人国立病院機構水戸医療センター

² 筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター 茨城県厚生連総合病院水戸協同病院

³ 筑波大学医学医療系 ⁴ キッコマン総合病院

The strategy of treatment for terrible triad injury of elbow

— Is the repair of anterior structure necessary? —

Takeshi Ogawa^{1,2} Sho Iwabuchi^{2,3} Kazuhiro Ikeda⁴

¹ National Hospital Organization Mito Medical Center

² Mito Clinical Education and Training Center, University of Tsukuba Hospital, Mito Kyodo General Hospital

³ Faculty of Medicine, University of Tsukuba

⁴ Kikkoman General Hospital

目的：肘関節 terrible triad injury に対する治療成績をまとめ、治療戦略を考察する。

対象と方法：2015 年以降 TTI に対し当院で手術を行った 12 例 13 肘を後ろ向きに調査した。手術時年齢は平均 57.5 歳、経過観察期間は平均 35.2 ヶ月。手術の基本方針は、1) 外側支持機構の修復、2) 前方支持機構の修復、3) 内側靭帯修復、4) ヒンジ付創外固定の順とした。評価は可動域、Mayo Elbow Performance Score (MEPS) と DASH を調査した。

結果：平均可動域は、伸展 -18、屈曲 130 度、MEPS は平均 92 点、DASH は平均 32 点であった。再脱臼は 3 肘に認め、その要因はそれぞれ橈骨頭骨折の修復不良、鉤状突起の修復不全、外側靭帯修復の破綻であった。

考察：前方要素の修復は症例に応じた対応が必要であり、創外固定の併用も積極的に行って良いと考えられた。

【緒言】

肘関節 terrible triad injury (TTI) は、肘関節後方脱臼に橈骨頭と尺骨鉤状突起骨折を伴う損傷で、その再建が難しいとされる不安定型損傷である。肘関節の安定性は、内外側副靭帯 (MCL) と腕尺・腕橈関節の骨性構造および動的制御機構である関節周囲筋群によって保たれる。その治療に当たっては、Pugh¹⁾ の提唱した橈骨頭骨折を含めた外側支持機構の修復と鉤状突起骨折を含めた前方支持機構の再建を行い、安定性が得られない場合のみ内側支持機構の修復や創外固定を考慮するというアルゴリズムが広く知られており、我々もこれに準じて治療に当たってきた。一方で、洪²⁾ は外側支持機構の修復に次いで内側副靭帯の修復が優先され、前方の修復は必要ないと述べている。本研究では、できるだけ有益な手術戦略を考えるべく、経験症例を後ろ向きに調査し、その成績をまとめるとともに手術アルゴリズムについて考察する。

【対象および方法】

対象は、2015 年～2019 年 12 月まで TTI に対し当院で手術を行った 12 例 13 肘である。男性 6 例 6 肘、女

性 6 例 7 肘、手術時年齢は平均 57.5 (36-78) 歳、経過観察期間は平均 35.2 (12-64) ヶ月である。骨折型は、鉤状突起骨折は O'Driscoll 分類³⁾ Type 1-2: 5 肘, Type 2-2: 6 肘, 2-3: 2 肘であり、橈骨頭骨折は Hotchkiss 分類⁴⁾ Type 1: 5 肘, Type 2: 3 肘, Type 3: 5 肘であった。

手術の基本方針は、①外側支持機構の修復、②前方支持機構の修復、③内側靭帯修復、④ヒンジ付創外固定の順とし、後方安定性が得られたところで手術終了とした。外側支持機構の修復は、外側上顆にアンカーを 2-3 本挿入し、外側靭帯複合体を縫着した。前方支持機構の修復は、鉤状突起骨片に Headless Cannulated Screw (HCS) が挿入可能であれば、1-2 本の HCS を挿入し骨接合を、困難な場合は Lasso 法にて鉤状突起骨片を含む前方支持組織に fiber wire を掛け鉤状突起骨折部から後方へ引き抜き、肘頭後方で縫着した。内側靭帯修復は、MCL 断裂部に応じて、内側上顆または鉤状結節にアンカーを 1-2 本挿入して、MCL を縫着した。ヒンジ付創外固定は、上腕骨と尺骨に外側よりハーフピンを 2 本ずつ挿入し、3 週間は肘 90 度屈曲位で固定した。その後、ヒンジを解放し自動運動を開始した。このような基本方針としつつも症例に応じ、内側の破綻が明らかであり前方修復に先行させた症例、

Key words : terrible triad injury (肘関節脱臼骨折), strategy of treatment (治療戦略), repair of anterior structure (前方要素修復)

Corresponding author : Takeshi Ogawa, Department of Orthopedic Surgery, National Hospital Organization Mito Medical Center, 280 Sakuranosato, Ibarakimachi, Ibaraki, Japan 311-3193

* 2021 年 4 月 2 日受付, 2021 年 7 月 19 日受理

【結 果】

外側修復で安定性が得られていても患者コンプライアンスを考慮して創外固定を追加した症例も存在した。

評価項目は、疼痛、肘関節可動域、単純 X 線における再脱臼の有無、合併症とし、臨床成績は最終経過観察時の Mayo Elbow Performance Score (MEPS)、日本整形外科学会 - 日本肘関節学会肘機能スコア (JOA-JES score) と Disability Arm Shoulder Hand (DASH) の機能症状スコアで評価した。

外側靭帯修復は全例で行い、橈骨頭は Hotchikiss 分類 Type 2 以上の 8 肘中 7 肘で骨接合を目指し、最終的に Type 3 の 3 肘で人工橈骨頭置換となった (表 1)。鉤状突起は骨接合を 4 肘、Lasso 法を 4 肘に行った。MCL 修復を 7 肘、創外固定の併用は 4 肘であった。再脱臼は 3 肘に認め再手術を要した。再脱臼の要因はそれぞれ橈骨頭骨折の修復不良、鉤状突起の修復不全、外側靭帯修復の破綻であった (表 1)。平均可動域は、伸展-18 (-35 ~ 0) 度、屈曲 130.8 (115 ~ 140) 度であり、MEPS は平均 91.9 (75 ~ 100) 点、DASH は平均 21.2 点であった (表 2)。合併症として、高度肥満の症例で術後に橈骨神経・尺骨神経不全麻痺を呈したが自然回復した。

表 1. 症例の内訳と結果

性別	手術時年齢	左右	手術待期間(日)	O'Driscoll 分類	Hotchikiss 分類	手術				再脱臼の有無とその原因	
						橈骨頭再建	前方修復	内側靭帯修復	創外固定		
1	F	72	R	6	Type 1-2	3	人工橈骨頭	-	anchor	-	-
2	F	36	R	31	Type 2-2	1	-	HCS	-	-	-
3	F	62	R	0	Type 1-2	3	人工橈骨頭	-	-	-	橈骨頭骨折の修復不良
4	F	62	L	0	Type 2-3	3	人工橈骨頭	腸骨移植	anchor	外側設置	鉤状突起の修復不全
5	M	65	R	21	Type 1-2	1	-	-	-	-	-
6	F	55	R	63	Type 1-2	1	-	-	-	外側設置	-
7	M	53	R	9	Type 2-3	3	plate	Lasso法	-	-	-
8	F	69	R	16	Type 2-2	2	HCS	HCS	-	-	-
9	M	45	L	6	Type 2-2	2	HCS	Lasso法	anchor	内・外側設置	外側靭帯修復の破綻
10	M	57	R	3	Type 2-2	3	HCS	HCS	anchor	外側設置	-
11	M	45	L	13	Type 2-2	1	-	-	anchor	-	-
12	F	78	R	17	Type 2-2	1	-	Lasso法	anchor	-	-
13	M	49	R	6	Type 1-2	2	HCS	Lasso法	anchor	-	-
		57.5	中央値9								

HCS ; headless cannulated screw

表 2. 臨床成績

	経過観察期間 (month)	JOA-JES score	MEPS	伸展 (度)	屈曲 (度)	回外 (度)	回内 (度)	DASH機能症状 (最終評価時)	合併症および備考
1	64	86	100	-15	140	90	90	25	
2	24	96	100	-10	140	90	90	8.33	
3	60	79	80	-30	120	90	30	9.38	両側同時受傷
4	60	71	80	-35	115	90	30		
5	12	93	100	-15	135	90	90	26.19	
6	54	73	80	-25	135	90	90	33.33	手術待期間が長かったため創外固定を追加
7	48	77	95	-20	125	10	30	17.86	回内外制限のため1年で橈骨頭プレート抜去
8	36	86	100	-10	140	90	80	9.38	
9	27	73	90	-25	130	70	90	48.96	高度肥満、橈骨神経・尺骨神経不全麻痺
10	24	73	85	-30	135	80	75	48.96	
11	24	95	100	-5	125	90	80	11.46	内側上顆剥離骨片を縫着
12	12	96	100	-10	140	90	90	6.25	内側側副靭帯は鉤状結節側で断裂
13	12	87	85	0	120	90	90	-	
平均	35.2	83.5	91.9	-18	130.8	81.5	73.5	21.2	

JOA-JES score; 日本整形外科学会 - 日本肘関節学会肘機能スコア

MEPS; Mayo Elbow Performance Score, DASH; Disability Arm Shoulder Hand

【症例供覧】

45歳男性，170cm 125kg，階段からの転落にて左肘TTIを受傷．橈骨頭骨折はtype 2，鉤状突起骨折はO'Driscoll分類Type 2(subtype 2)(図1)．橈骨頭はヘッドレススクリューで，鉤状突起はLasso法で固定し，外側と内側副靭帯はアンカーを用いて修復した．術後に橈骨神経と尺骨神経の不全麻痺を呈し，さらに3週後には再脱臼が確認されたため，再手術を行った

(図2)．外側靭帯・内側靭帯とも緩みを認め再縫着を行い，尺骨神経は皮下前方移行とした(図3)．本例は高度の肥満で腕も太く重いため，創外固定(DJD; Stryker社)は内外側に装着した．8週間で創外固定を抜去し，同時期に橈骨神経，尺骨神経麻痺は回復兆候を認めた．術後2年(図4)，再脱臼は認めず，可動域は30-125度，回外70度，MEPS 90点，DASH 48.9であった．橈骨神経，尺骨神経麻痺はともに完全回復した．

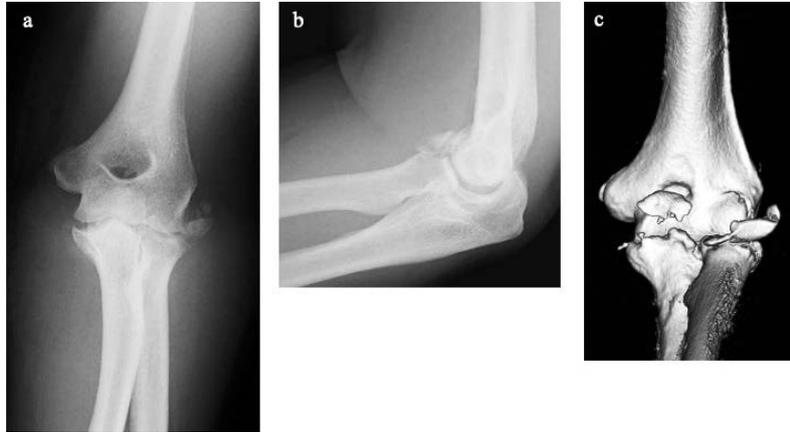


図1. 徒手整復後画像所見

- a: 単純 X 線正面像
- b: 単純 X 線側面像. 橈骨頭骨折 Hotchikiss 分類 type 2
- c: 3DCT. 鉤状突起骨折 O'Driscoll 分類 Type 2-2

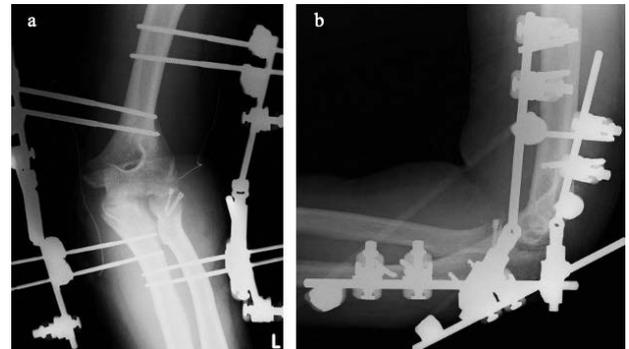


1 週後

3 週後

図2. 術後単純 X 線側面像の経過

橈骨頭の後方への再脱臼が確認された．



正面像

側面像

図3. 再手術後単純 X 線

外側靭帯・内側靭帯とも緩みを認め再縫着を行い，創外固定は内外側に装着した．



正面像

側面像 (最大伸展)

側面像 (最大屈曲)

図4. 術後2年単純 X 線

【考 察】

Pugh らのアルゴリズムに準じて治療した 13 肘を後ろ向きに調査した。定められた手順を一律に適用すると症例によっては過侵襲となるため、損傷部位と病態、およびリスクとベネフィットを評価し、症例ごとに何を再建すべきかの検討が必要である。今谷ら⁵⁾が報告した Kaplan extensile lateral approach が一般的になり、外側からの鉤状突起および肘前方の操作がやりやすくなった。Ring ら⁶⁾は、橈骨頭や外側靭帯の修復の前に、より深部にある鉤状突起または前方要素の修復をした方が望ましいと述べ、小林ら⁷⁾は術前に前方要素の修復が必要かを判断すべきとし、O'Driscoll 分類 Type 1 subtype 2 以上は前方要素の修復を最初に行うと述べている。Ohl ら⁸⁾は、橈骨頭が修復可能か否かで前方要素の修復が必要か否かを判断できるとした。つまり、橈骨頭骨折が Hotchikiss 分類 Type 3 なら、実際に骨接合するかは別として、前方要素から修復していくべきであると述べている。自験例で Hotchikiss 分類 Type 3 は 5 例であり、3 例で前方要素の修復を必要とした。これらは 3 例とも O'Driscoll 分類 Type 2 であったのに対し、必要としなかった 2 例はいずれも O'Driscoll 分類 Type 1 であった。

一方で、洪ら²⁾は Manidakis ら⁹⁾の考察に基づき、両側側副靭帯断裂の治療を優先し、骨性構造は橈骨頭骨折のみを行い、原則として鉤状突起骨折は放置している。前方要素の煩雑な手術操作が必要ないばかりでなく、良好な伸展可動域が得られるという利点がある。自験例（全例 O'Driscoll 分類 Type 1 subtype 2 以上）では、前方の修復を優先し内側靭帯修復を最後に行う方針としていたためか否か明確ではないが、伸展が平均-18 度 (-10 ~ -40) と洪らの平均-10 度 (0 ~ -20) と比べると制限を残している。実際に前方修復をせずに内側靭帯を修復した症例は 2 例おり（表 1, 2）、その理由は後方不安定性よりも明らかに内側の不安定性が強かったためである。その 2 例の伸展制限は 15 度、5 度と平均よりも少なかった。岩部ら¹⁰⁾は、後方安定性を獲得するには、前方関節包のうち特に輪状靭帯前方部分の健全性が重要であると述べ、一定のアルゴリズムに則り前方修復から行う事は余計な処置を追加する結果を招くことがあるとしながらも、実際に前方要素の修復が必要だった症例も存在するため、結論には至らないと結んでいる。我々もこの考えには賛同しており、症例に応じた対応が最終的には求められると考える。

再手術を要した 3 肘を検討すると、その要因はそれぞれ、橈骨頭骨折の修復不良、鉤状突起の修復不全、外側靭帯修復の破綻であった。橈骨頭骨折の修復不良例は、人工橈骨頭置換術とし、鉤状突起の修復不全例は腸骨移植を行った（表 2）。症例 3, 4 は両側同時受傷の症例である。術後の外固定を本来はギプスで予定したが、全く生活が出来なくなるため拒否され、シーネ固定とせざるを得なかった。症例 3 は人工橈骨頭置換術後も軽度の側方不安定性を残す結果となったが、痛みもなく、そのまま経過観察としている。症例 4 は、初回手術では人工橈骨頭置換術と外側靭帯修復の後、後方より内側の不安定性が強い印象を受けたため内側靭帯修復を行い、前方修復はせずとも安定性が得られたと判断した。術後に伸展制限ヒンジ付き肘装具を装着するも、後方への不安定が徐々に進行し、日常生活にも

支障をきたしたため、術後 6 か月で再手術（鉤状突起への腸骨移植、PL を用いた外側靭帯再建、創外固定）となった。この症例は、初回の手術で前方要素の修復が必要であり、創外固定の追加も考慮すべきであった症例と考えられる。外側靭帯修復が破綻した症例 9 は、体重 120kg の巨漢でありアンカーによる修復が前腕の重さに耐えられなかったと考えられた。再手術時に創外固定を追加したが、ヒンジ付き創外固定を通常の外側設置に加えて内側にも設置して対処した。この 3 例の経験を踏まえ、現在では創外固定を積極的に併用すべきだと考えるようになった。加藤ら¹¹⁾は、外側支持機構の修復と創外固定のみで良好な成績を報告しており、術後のギプスやシーネの固定が必要なく、安定性を維持でき、ヒンジ付き創外固定器を用いれば早期からの可動域訓練も可能であるという利点も加わる。一方デメリットとして、服の着脱が困難、ピン挿入部の感染や浸出液の問題などが挙げられる。しかし、前方要素、内側要素の修復が必要ないかは別として、創外固定を併用することは、これらのデメリットを上回る有用性が期待できると考えられる。

以上、我々の考える TTI の治療戦略は、橈骨頭骨折 Hotchikiss 分類 Type 3 または鉤状突起骨折 O'Driscoll 分類 Type 2 以上は前方要素からの修復を念頭に置く。外側靭帯の仮縫着または人工橈骨頭のトライアルを利用し安定性を評価し、肘伸展時に橈骨頭の後方への不安定性が認められた場合は、前方修復を考慮する。Hotchikiss 分類 Type 2 または O'Driscoll 分類 Type 1 以下は前方よりも内側修復を優先する。いずれにおいても創外固定の追加を躊躇すべきではない。

【結 語】

13 例の TTI を後ろ向きに検討した本調査では、概ね良好な治療成績が得られていた。

基本的に前方要素の修復を行ってきたが、伸展制限を残す症例も認められた。

前方要素の修復を必要としない症例も存在したが、必須であった再脱臼例も認められ、症例に応じた対応が必要である。

わずかな不安定性の残る症例や術後の安静が保てない可能性のある症例などについては、創外固定を追加するという方針も一考に値する。

この論文は第 33 回日本肘関節学会で発表した。

【文 献】

- 1) Pugh DM, Wild LM, Schemitsch EH, et al.: Standard surgical protocol to treat elbow dislocations with radial head and coronoid fractures. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86: 1122-30.
- 2) 洪淑貴, 堀井恵美子: Terrible triad injury の治療. 整・災外. 2017; 60: 1083-8.
- 3) O'Driscoll SW, Jupiter JB, Cohen MS, et al: Difficult elbow fractures: pearls and pitfalls. *Instr Course Lect.* 2003; 52: 113-34.
- 4) Hotchikiss RN: Displaced fractures of the radial head: internal fixation or excision? *J Am Acad Orthop Surg.* 1997; 5: 1-10.

- 5) 今谷潤也, 森谷史朗, 近藤秀則ほか : Kaplan extensile lateral approach を用いた尺骨鉤状突起骨折の手術的治療. 骨折. 2014; 36: 199-203.
- 6) Ring D, Horst TA: Coronoid fractures. J Orthop Trauma. 2015; 29: 437-40.
- 7) 小林由香, 齋藤育雄, 高木岳彦ほか : Terrible Triad Injury の治療経験. 2018; 25: 59-61.
- 8) Ohl X, Siboni R: Surgical treatment of terrible triad of the elbow. Orthop Traumatol Surg Res. 2021; 107(1S): 102784.
- 9) Manidakis N, Sperelakis I, Hackney R, et al: Fractures of the ulnar coronoid process. Injury. 2012; 43: 989-98.
- 10) 岩部昌平, 別所祐貴, 伊藤恵康ほか : Terrible triad injury の治療. 鉤状突起は内固定すべきか?. 整・災外. 2017; 60: 1091-7.
- 11) 加藤直樹 : 不安定型肘関節脱臼骨折治療におけるヒンジ付き肘用創外固定器の位置づけ. 骨折. 2017; 39: 29-33.

鎖骨骨幹部骨折 ①

小川 健*

Abstract 鎖骨骨幹部骨折上方プレート固定における術前計画，体位や，プレート選択のポイント，設置の工夫などを解説する。鎖骨上神経に対する処置や MIPO の適応など，私見を述べさせていただく。鎖骨の形状とプレートの特徴を意識したうえで手術に臨むことは，骨折のより正確な整復や固定に役立つものと考ええる。本稿を通して鎖骨骨幹部骨折に対する上方プレート固定術への理解を深めていただきたい。

Key words 鎖骨骨幹部骨折 (clavicle midshaft fracture)，上方プレート (superior plate)，手術手技 (surgical technique)，多施設調査 (multicentric study)

鎖骨骨幹部骨折の疫学と分類

鎖骨骨折は全骨折の 5~10% を占め，その約 70% が中央 3/5 の骨幹部骨折である^{1)~3)}。AO 分類 (15.1-3)，Robinson 分類 (図 1)³⁾ が広く用いられるが，いずれも鎖骨を近位端・骨幹部・遠位端の 3 つに大別し，さらに変形や粉碎の程度により亜型を分類されている。

手術適応

鎖骨骨幹部骨折治療の基本は保存治療である。しかし Robinson らは保存治療とプレート固定では，偽関節率は保存治療で有意に高かったと報告し⁴⁾，Murray らは危険因子として転位の大きさ，粉碎，喫煙を挙げている (図 2)⁵⁾。文献 5 より改変し，図 2 に偽関節の危険率を示した早見表を示したが，40 mm 以上の転位，粉碎のある 25 mm 以上の転位例は，手術が望ましいと考えられる。そ

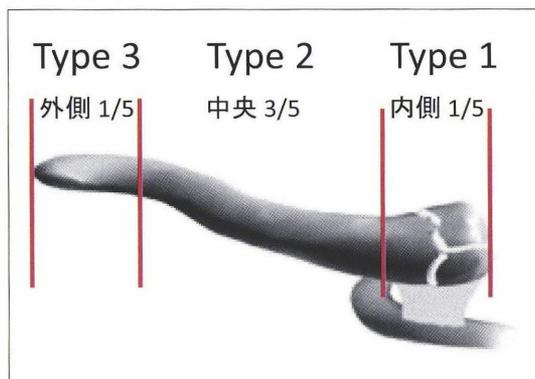


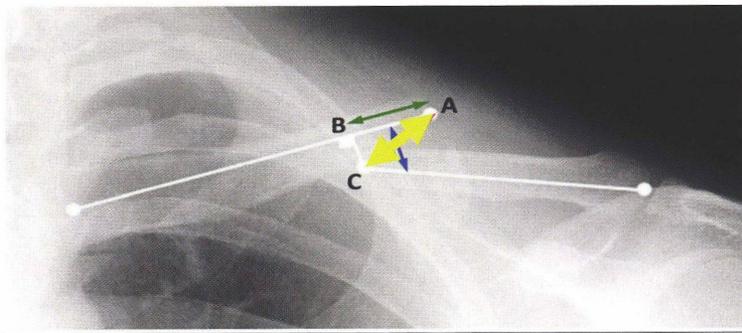
図 1. Robinson 分類

の他，骨片による皮膚障害，同側の肋骨骨折の合併，floating shoulder など手術適応となる⁶⁾。

術前計画

鎖骨の解剖学的特徴は，近位は頭尾側に，遠位は前後方向に幅広く，流線型をしている。単純 X 線のみならず，術前に 3DCT を撮影し，その形状をしっかりとイメージすることが重要である。今のところ鎖骨プレートに対する術前計画ソフトは

* Takeshi OGAWA, 〒311-3193 茨城県東茨城郡茨城町桜の郷 280 独立行政法人国立病院機構水戸医療センター整形外科，部長



転位量(mm) (太矢印)	偽関節となる危険率			
	非粉碎・非喫煙	非粉碎・喫煙	粉碎・非喫煙	粉碎・喫煙
10	2	3	6	10
15	3	6	12	19
20	7	12	23	34
25	14	23	39	52
30	26	39	57	70
40	62	74	86	92

図 2. 偽関節の危険率

40 mm 以上の転位, 粉碎のある 25 mm 以上の転位例は, 手術が望ましい.

(文献 5 より改変)

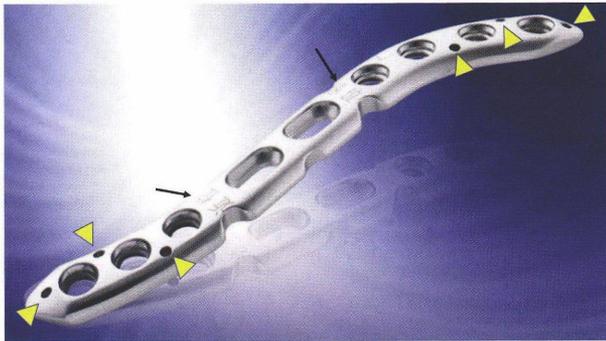


図 3.

SC(streamlined clavicle)locking plate[®](MEIRA, Aichi, Japan ; SC plate)

矢頭: 仮固定用ホール, 矢印: 日本語での刻印

開発されていないため, プレート長, スクリュー長はある程度正確にシミュレーションできるが, 第3骨片の扱いやプレートベンディングについては, 術中の微調整に頼らざるを得ない. 3DCTにて, 前方視・上方視・側方視を駆使して, 整復位や固定法をオプションも含めて書き出ししておくことが重要である.

プレート選択

各社から多くのプレートが発売されており, その比較や優劣をつけることは本稿では割愛させていただきます. 以前からのロッキングプレート⁷⁾⁸⁾は,

欧米人やアジア人の鎖骨 CT データをもとにデザインされたもので, 日本人にとっては, 術中にさらなるベンディングを要することも少なくない. 我々は, 日本人の CT データをもとに開発されたアナトミカルプレートである SC(streamlined clavicle)locking plate[®](MEIRA, Aichi, Japan ; SC plate)を多く使用している(図3). 厚さ 2.8 mm と市販の同様のプレートの中では最も薄く, 流線型をした鎖骨プレートである. 強度は, 他社と同等で, 8・9・10 穴の 3 種類があり, プレートが長い程, カーブが緩やかに設計されている. 最近, さらに改良を加えた 11 穴が発売され, スクリュード

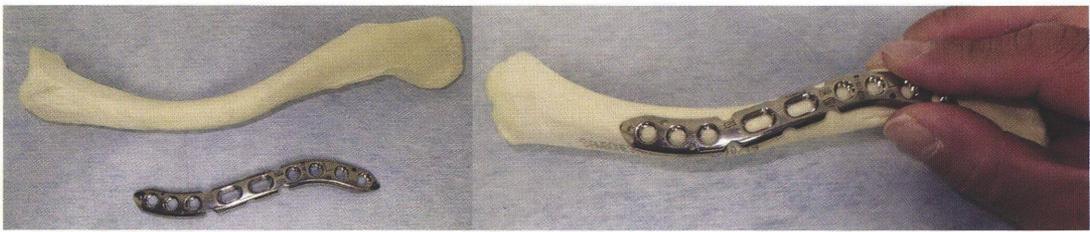


図 4.

骨折部が鎖骨骨幹部中央1/3にある場合、そのフィッティングは特に問題はない。

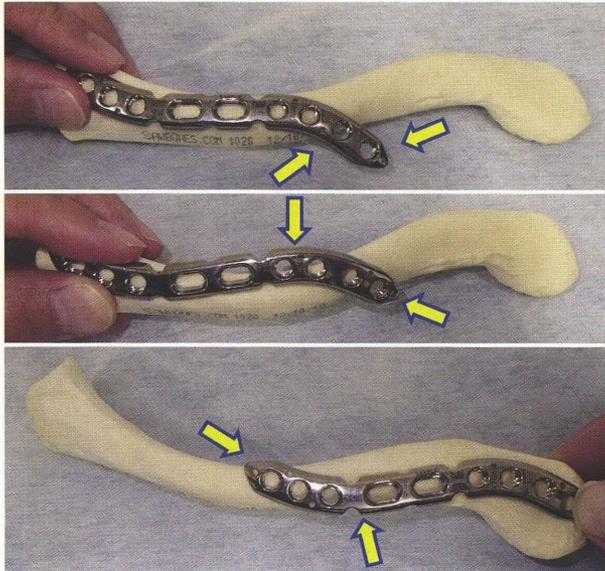


図 5.

近位または遠位に寄るとプレート辺縁が鎖骨からはみ出さないように注意を要する。

リルに目安として 20 mm の目盛りを付けたり、ロッキングスクリーウのヘッドがプレート内に収まるなどの工夫が加えられた。仮固定用ホール(図3-矢頭)が、最遠位と近位、さらに両サイドにもあり、それぞれピンがねじれの位置に挿入できるようになっており、三次元的な仮固定が可能である。またプレート中程に日本語で「近位」「遠位」と書かれている(図3-矢印)ことで、向きに迷うことがないような心遣いもありがたい⁹⁾。

手術の実際

まず、鎖骨とプレートの形状、設置位置の関係を把握しておく。骨折部が鎖骨骨幹部中央1/3にある場合は、特に問題はない(図4)が、近位または遠位に寄るとプレート辺縁が鎖骨からはみ出さ

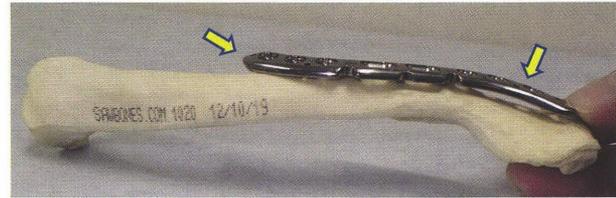


図 6.

遠位端ではプレートの隙間が生じる可能性もある。

ないように注意を要する(図5)。また、遠位端ではプレートの隙間が生じる可能性もある(図6)。

体位：45°程度のヘッドアップまたはビーチチェアポジションとし、背中中央部に枕を入れ、胸を張った状態とする。鎖骨上方にプレートを設置するため、仰臥位では操作しにくくなるためである。また、鎖骨近位のスクリーウを挿入する際は、顔が邪魔になることがあるため、20°程度無理のない範囲で頷部を側屈しテープ等で固定しておくが良い。透視は健側から入れるようにセッティングし、ドレッシング前にしっかりと鎖骨全体が描出できるか確認し、骨折位置を確認しマーキングしておく。

皮切と展開：予定プレートサイズに合わせて鎖骨直上に鎖骨に沿った皮膚切開を置く。鎖骨上神経を温存し骨折部を展開する(図7, 8)。鎖骨上神経は、superficial cervical plexusの一つで、広頸筋の深層から貫くように鎖骨前下方皮膚に至る感

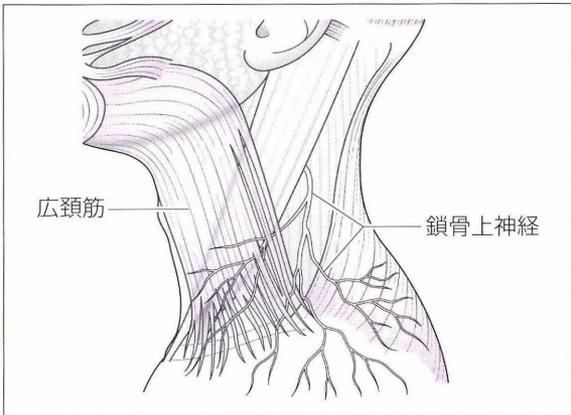


図 7.

鎖骨上神経は、superficial cervical plexusの一つで、広頸筋の深層から貫くように鎖骨前下方皮膚に至る感覚神経であり、内側・中間・外側の3つの枝がある。

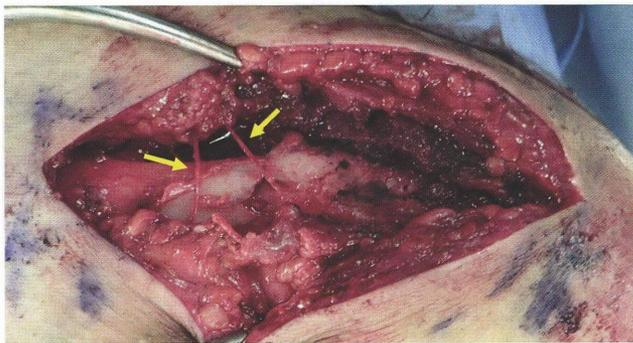


図 8.

鎖骨上神経を温存し骨折部を展開する。

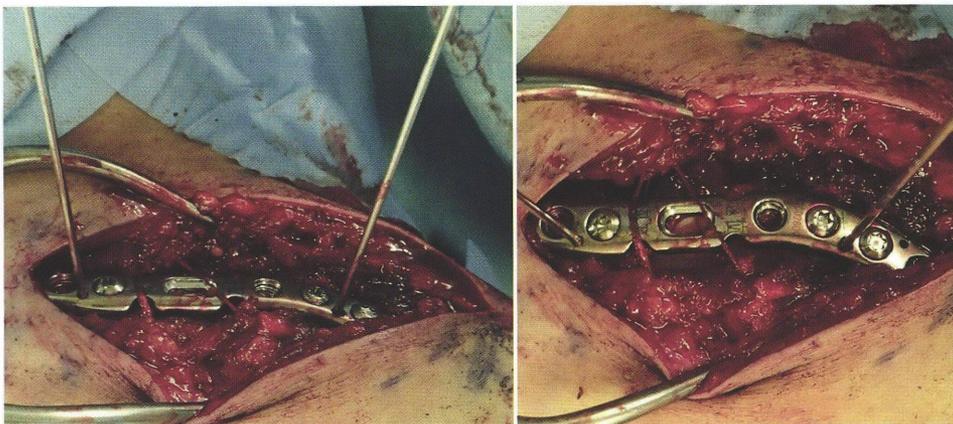


図 9.

プレートの最遠位と最近位、またはねじれの位置に固定ピンを挿入するとプレートは大きく動くことはなくなる。

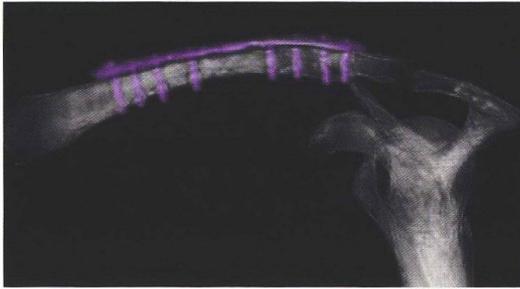
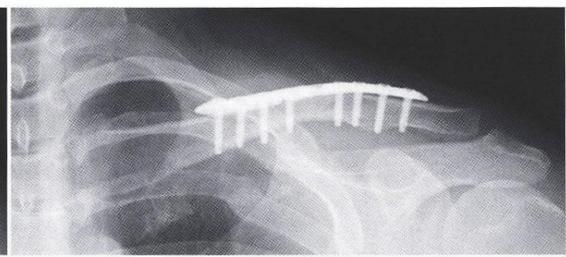
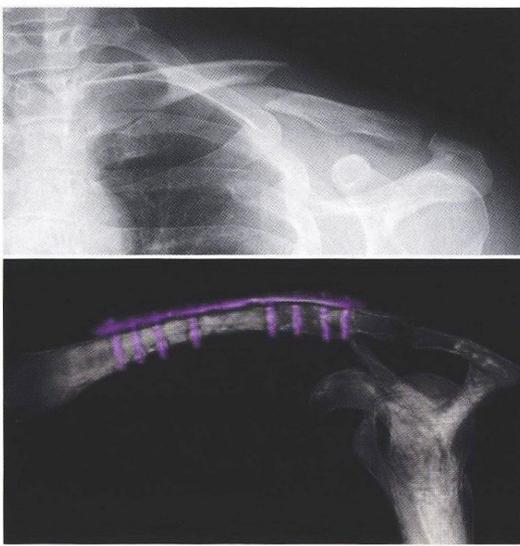
覚神経である。内側・中間・外側の3つの枝があり、広頸筋切離の際は注意を要する¹⁰⁾。しかし、実際に注意深く広頸筋を切離しても確認できないこともあるが、常に念頭に置き、展開の際には留意すべきである。

整復と固定：Reduction firstを原則とし、bridging plateとして使用する。まずは骨折部を整復しプレートを仮固定する。第3骨片があるときはKirschner 鋼線や糸にて骨片を固定し、2 part骨折の状態としてプレートを設置すると良い。プレートの最遠位と最近位、またはねじれの位置に固定ピンを挿入するとプレートは大きく動くこと

はなくなる(図9)。

骨折部の粉砕が強い症例で、鎖骨アライメントがわかりにくい場合は、プレートのカーブに合わせるように整復していくことも一案である。骨折部近傍はnonlocking screwを使用し、しっかりと対側骨皮質も捉えることでプレートと鎖骨を引き寄せられる。骨折部を跨いで、近位遠位とも6 cortex以上のスクリュー挿入を目指す(図10)。第3骨片は、スクリュー固定や縫合糸でプレート越しに縫着することも可能である。

近位側のスクリュー挿入は、顔が邪魔をして困難な場合があるが、コーチカルスクリューは多少



a|b
c|d

図 10. 42歳, 男性

- a : 単純 X 線にて左鎖骨骨幹部骨折を認め, Robinson 分類 type 2 B1
 b : 受傷後 21 日で手術. プレートは 9 穴を用い, ベンディングは要さず, 計 8 本の
 スクリューで固定した.
 c, d : 術後 CT にて, フィッティング, 固定性ともに良好であることを確認.

角度を調整できるため, うまく組み合わせて使用する. さらに最遠位も図 6 のように浮き上がる傾向にあるため, nonlocking screw を推奨している.

閉 創 : 鎖骨上神経を温存できた際は, プレートとの位置関係を確認し手術記録に記載しておく
 と抜釘の際に有効である(図 11).

後療法 : 術後 2 週間は安静目的に三角巾固定とするが, 術翌日より痛みに応じて可動域を広げていく.

MIPO 法に関する有用性の報告が散見されるが, 上方プレートにおいては皮膚症状や美容的な面で優れているものの骨癒合率については, 従来の open 法と差はみられない¹¹⁾. 中間骨片部が高度粉碎を呈し, 厳密な解剖学的整復が困難な症例などが良い適応と考えられる¹²⁾が, 前述したような術前計画がさらに重要になる. またプレート形状にメイン骨片を合わせるため, 粉碎骨片が中央 1/3 を超えているような症例は適応外としている. 前方や前下方プレートでの MIPO 法について



図 11.

鎖骨上神経を温存できた際は, プレートとの位置関係を確認し手術記録に記載しておく
 と抜釘の際に有効である.

は他稿に譲る.

SC locking plate[®] の多施設調査¹³⁾¹⁴⁾

筑波大学および関連病院にて, 2015 年以降 SC

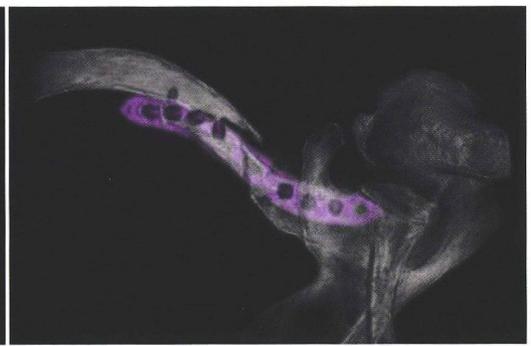


図 12.

a|b

a : 完全に前方設置になっている。

b : 近位はスクリューが骨片をほぼ捉えていない。

locking plate[®]を用いて手術を行い、術後1年以上または骨癒合まで経過観察可能であった137例を対象にその使用実績を調査した。男性111例、女性26例、手術時年齢は平均41.0歳であった。ベンディングは15例で要し、フィッティングの不良を4例で認めた。転院等で経過を追えなかった18例を除いた119例については、骨癒合の有無、癒合期間、術後トラブルや合併症を調査した。偽関節は3例であり、116例(97.5%)で骨癒合が得られ、癒合期間は平均150日であった。合併症として創周囲や前胸部のしびれや違和感が18例、肩関節拘縮が3例、術後スクリューの緩み逸脱を4例に認めた。Implant failureは術中術後合わせて7例(5.1%)であり、いずれも既存のプレートと比較して遜色なかった。

Woltzらは、3.5 mm reconstruction plateで鎖骨骨幹部骨折を治療した111例の使用成績をまとめ、骨癒合率は97.3%、implant failureは8.1%と報告している²⁾。Shinらは、同じく上方設置型のreconstruction plateでimplant failureは12%であったと述べている¹⁵⁾。一方、前方設置型の鎖骨骨幹部用プレートにおいて、Gildeらは、reconstruction plateとdynamic compression plate(DCP)のそれぞれ71例と85例を比較し、骨癒合率は93%、98.8%、implant failureは8.5%と1.2%で有意にDCPが低かったと報告している¹⁶⁾。本調査において、SC locking plate[®]が既存のプレートと比較して、その強度と骨癒合率については遜色のないことが示された。

この調査のなかでフィッティングが不良であったと評価された6例をみると設置位置が前方に寄っている症例が4例(図12-a)、整復位が不良であることに起因する症例が2例(図12-b)であった。前方寄りの設置となった理由は、純粋に術者の認識不足という例もあるが、骨折の位置が近位もしくは遠位に偏っている例が主である。このことは、implant failureにも関連してくると考えられた。Implant failureを認めた7例のうち6例はスクリューの逸脱であり、コーチカルスクリューが4例、ロッキングスクリューが2例であった。最近位または最遠位のスクリューを無理な角度で挿入したことや呈示症例のように整復位不良等に起因していた。SC locking plate[®]は、上方設置型であるため、設置位置が近位に寄れば近位のスクリューは顔が邪魔をして挿入が困難となる。手術記録にこのように記載してあった症例は2例のみであったが、最近位ホールはコーチカルスクリューを用いて角度をつけて挿入している症例や、ロッキングスクリューのヘッドが突出してロックしていないと考えられる症例が散見された。

まとめ

鎖骨骨幹部骨折の上方プレートについて、その手術適応や手技に関して解説した。多施設における137例の調査において、成績不良例は整復不良や設置位置に起因するものであった。鎖骨の形状とプレートの特徴を理解し、より正確な骨折の整復や固定を行うことで、ほとんどのimplant fail-

ure は防げるものと考え、骨折部の粉砕が強い症例で、鎖骨アライメントがわかりにくい場合は、SC locking plate[®] のカーブに合わせるように整復していくことも一案である。

参考文献

- 1) Huang JI, et al : Clavicular anatomy and the applicability of precontoured plates. *J Bone Joint Surg Am.* **89** : 2260-2265, 2007.
- 2) Woltz S, et al : Reconstruction plates for midshaft clavicular fractures : A retrospective cohort study. *Orthop Trauma Surg Res.* **102** : 25-29, 2016.
- 3) Robinson CM : Fractures of the clavicle in the adult. Epidemiology and classification. *J Bone Joint Surg Br.* **80** : 476-484, 1998.
- 4) Robinson CM, et al : Open reduction and plate fixation versus nonoperative treatment for displaced midshaft clavicular fractures : a multicenter, randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am.* **95** : 1576-1584, 2013.
- 5) Murray IR, et al : Risk factors for nonunion after nonoperative treatment of displaced midshaft fractures of the clavicle. *J Bone Joint Surg Am.* **95** : 1153-1158, 2013.
- 6) Waldmann S, et al : Nonoperative Treatment of Midshaft Clavicle Fractures in Adults. *Open Orthop J.* **17** : 1-6, 2018.
- 7) 平中崇文ほか：鎖骨骨幹部骨折に対する3次元解剖学的プレートの開発(第1報) 解剖学的検討. *骨折.* **32** : 502-505, 2010.
- 8) 岡崎良紀ほか：鎖骨骨幹部骨折に対する前方用 VariAx Clavicle Plate の使用経験 ベンディングの有無と術中適合性の検討. *骨折.* **38** : 67-70, 2016.
- 9) 小川 健ほか：鎖骨骨幹部骨折に対する SC locking plate[®] の使用成績調査. *骨折.* **42** : 417-419, 2020.
- 10) Havet E, et al : Morphometric study of the shoulder and subclavicular innervation by the intermediate and lateral branches of supraclavicular nerves. *Surg Radiol Anat.* **29** : 605-610, 2007.
- 11) Sohn HS, et al : Comparison between open plating versus minimally invasive plate osteosynthesis for acute displaced clavicular shaft fractures. *Injury.* **46** : 1577-1584, 2015.
- 12) 島村安則：【肩周辺骨折の治療】鎖骨骨幹部骨折の治療. *MB Orthop.* **33**(12) : 1-8, 2020.
- 13) 小川 健ほか：鎖骨骨幹部骨折に対する SC locking plate[®] の使用成績調査. *骨折.* **43** : 220-223, 2021.
- 14) Ogawa T, et al : A multicentric study on the newly developed reconstruction locking plate for clavicle midshaft fracture. *J Rural Med.* **16** : 148-153, 2021.
- 15) Shin SJ, et al : Risk factors for postoperative complications of displaced clavicular midshaft fractures. *J Trauma.* **72** : 1046-1050, 2012.
- 16) Gilde AK, et al : Does plate type influence the clinical outcomes and implant removal in mid-clavicular fractures fixed with 2.7-mm antero-inferior plates? A retrospective cohort study. *J Orthop Surg Res.* **9** : 55, 2014.

創外固定で加療した小児上腕骨顆上骨折の治療成績

独立行政法人国立病院機構霞ヶ浦医療センター整形外科
独立行政法人国立病院機構水戸医療センター
JA 茨城厚生連総合病院水戸協同病院整形外科
筑波大学整形外科

堤 亮介
小川 健
岩淵 翔 江藤 文彦

要 旨 小児上腕骨顆上骨折は、鋼線固定による観血的手術が一般的であるが、整復位の獲得や固定性の維持は難しいことも多く、結果的に変形癒合に至ることもある。筆者らは、手術から術後管理まで含めてより簡便で正確な整復位の獲得と固定性の維持を目指し、創外固定を用いてきたので、本稿ではその成績を報告し、有用性について考察する。2018年以降に加療した小児上腕骨顆上骨折14例(Gartland分類Ⅱ型7例、Ⅲ型2例、Ⅳ型5例)を対象とした。手術方法は関節用創外固定器を用い、上腕骨と尺骨に後方よりハーフピンを2本ずつ挿入する。骨折を徒手のもしくは小切開を加えて整復後、関節架橋型に肘関節屈曲位で固定とした。必要に応じてpinningを追加することも可能であり、術後のギプス固定は必要ない。創外固定は術後4週ほどで単純X線にて骨癒合確認後抜去した。評価は単純X線での矯正損失と臨床成績について行い、全経過中の合併症も調査した。結果:単純X線での創外固定術直後→骨癒合時の比較はBaumann's angle $17.3^{\circ} \rightarrow 20.6^{\circ}$, Carrying angle $27.6^{\circ} \rightarrow 25.0^{\circ}$, Tilting angle $42.3^{\circ} \rightarrow 38.1^{\circ}$ と有意差を認めなかった。肘関節可動域は、平均 $8.3^{\circ} \sim 136.5^{\circ}$ で、健側と比較して有意差はなかった。ピン刺入部のトラブルや骨折部の転位など重篤な術中術後合併症も認めなかった。小児上腕骨顆上骨折に対する創外固定は一般的とは言えないが、その有用性は高いと考えられる。整復に関しては微調整が可能であり、固定に関しては確実性が高い。また術後ギプス固定を要さないためコンパートメント症候群の可能性は低い。本報告では14例であるが、今後積極的に行っても良い方法であることが示唆された。[骨折 44(3) 603-606, 2022]

I. はじめに

小児上腕骨顆上骨折は小児四肢骨折の16.4%を占めているといわれている¹⁾。治療方法としては整復位を得られない場合はpinningによる観血的手術が一般的とされているが、神経血管損傷を伴うこともあり、緊急での手術を行うことも多い。

Pinningの問題点として、緊急手術は指導医とレジデントのみで手術を行う場合が多いこと、刺入部を誤ると神経損傷を引き起こしてしまう可能性があることが挙げられる²⁾。また整復位が不良

のまま固定してしまうと、ピンの挿入位置や角度を誤ると固定力不足となり変形癒合となる可能性もある³⁾。これらのことに注意しながら指導医が整復位を保持しながら正しいピンの挿入部や挿入角度を指導しなければならず、難渋することも少なくない。さらに、術後ギプス固定が必要なため、コンパートメント症候群のリスクがある⁴⁾。これらのことを考慮し、当院では2018年より手術症例は全例創外固定による治療としており、その成績を報告する。

Outcomes of supracondylar humeral fractures in children treated by external fixation

Tsutsumi, R.: Department of Orthopaedic Surgery, National Hospital Organization, Kasumigaura Medical Center

Ogawa, T.: Department of Orthopaedic Surgery, National Hospital Organization, Mito Medical Center, Mito Kyodo General Hospital

Iwabuchi, S., Eto, F.: Department of Orthopaedic Surgery, University of Tsukuba

Key words: Children(小児), Supracondylar humerus fractures(上腕骨顆上骨折), External fixation(創外固定)

投稿日 2021年8月30日 受理日 2022年3月8日 利益相反:なし

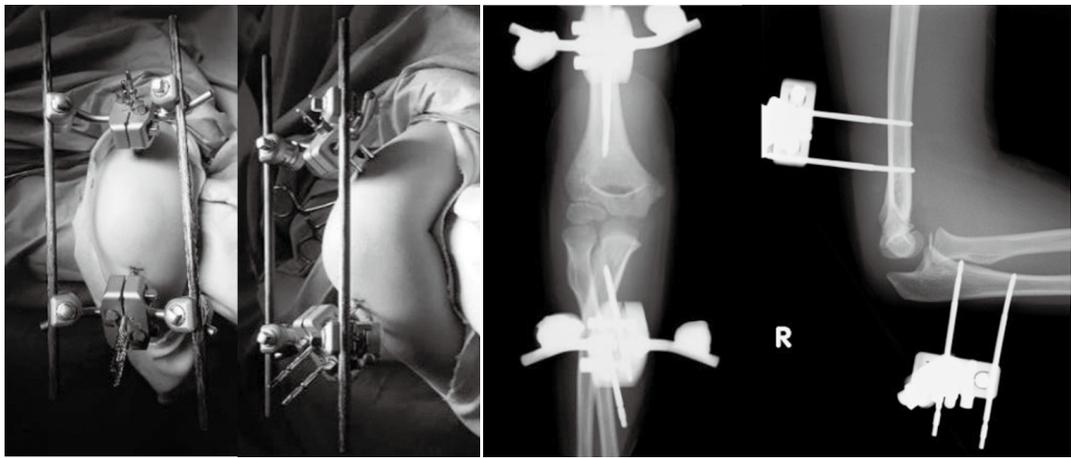


図 1. 創外固定術後の写真と単純 X 線正面・側面像

II. 対象と方法

対象は 2018 年 4 月～2020 年 7 月の期間に小児上腕骨顆上骨折に対して加療を行った 14 例，平均 6.6 歳，男児 8 例，女児 6 例である．今回の対象 14 例は，Gartland 分類Ⅱ型が 7 例，Ⅲ型が 2 例，Ⅳ型が 5 例であり，全例伸展転位であった．

調査項目として，術直後，骨癒合後の単純 X 線で Baumann's angle (以下，BA)，Carrying angle (以下，CA)，Tilting angle (以下，TA) を計測し，それぞれを比較した．

また，臨床評価として術後可動域制限の有無，骨癒合期間・創外固定器抜去期間とし，有害事象の有無についても調査した．統計学的評価として t 検定を使用し，p 値 0.05 未満を有意とした．

手術手技：体位は，基本は腹臥位・側臥位とし，正中神経障害を疑う症例のように前方皮切を置く可能性がある症例は仰臥位で行った．手関節用創外固定器 (Stryker 社製：Hoffman compact II®) を用い，上腕骨・尺骨に後方から創外固定器のピンを挿入した．上腕骨側のハーフピンは橈骨神経損傷予防のために遠位 1/3 にハーフピンを挿入した．尺骨側は鉤状突起遠位背側からハーフピンを挿入した (図 1)．骨折を徒手的に整復し，肘関節を架橋し至適な屈曲位でロッドを固定した．透視で整復位を確認し，整復位が不良の場合はロッドを緩めて微調整を行い，不安定性が強い場合は適宜，pinning を追加した．術後，単純 X 線で骨癒合確認後に外来で創外固定器を抜去した．

III. 結果

平均手術時間 68.3 分 ± 32.3 分，平均骨癒合期間 33.4 日 (28～50 日)，術後可動域は平均 8.3° ± 2.4° ～ 136.5° ± 5.1° であった．

BA は，術直後が平均 17.3° ± 8.4°，骨癒合時が 20.6° ± 5.5° であり，有意差を認めなかった (P = 0.12)．同様に CA は術直後が平均 27.6° ± 6.9°，骨癒合時が 25.0° ± 9.3° (P = 0.23)，TA は術直後が平均 42.3° ± 10.3°，骨癒合時が 38.1° ± 8.0° (P = 0.11) と有意差を認めなかった (図 2)．これらの症例のうち，整復固定後に pinning を 1 本追加した症例が 2 例，2 本追加した症例が 2 例であった．

術後の有害事象については，コンパートメント症候群が発症した症例，著明な可動域制限が出現した症例はなかった．ハーフピン刺入部の表層感染が出現した症例が 1 例あったが，術後 21 日で手術室にてハーフピン抜去・洗浄処置を行い，その後は症状なく経過した．創外固定器抜去は，感染の 1 例を除き全例外来にて行えた．

IV. 症例供覧

7 歳，女児．雲梯から落下し受傷し，同日当院を紹介受診した．単純 X 線にて Gartland 分類Ⅳ型の上腕骨顆上骨折 (図 3) を認めた．神経血管損傷を疑う所見は認めなかったが，転位が大きいため入院後から介達牽引を実施し，受傷翌日に手術を施行した．腹臥位で行い，透視下に徒手整復を試みたが困難であった．上腕骨・尺骨にハーフピン挿入後，骨折部背側に小切開からエレバを挿入

図 2.
術直後と骨癒合後の単純 X 線での
BA, CA, TA の比較

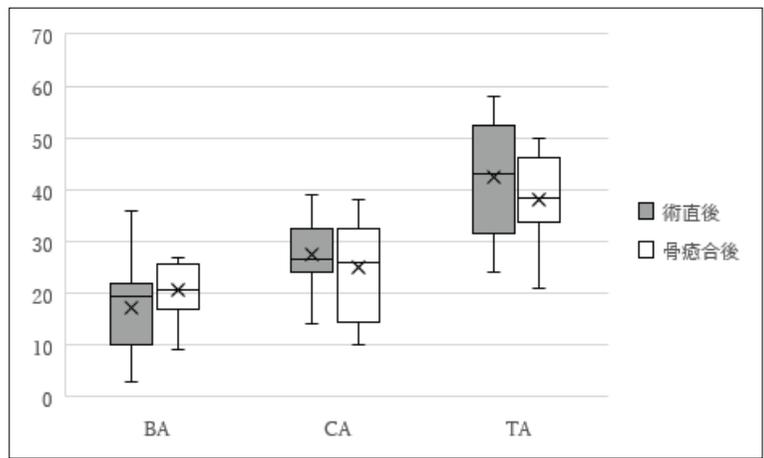


図 3. 症例：受傷時単純 X 線正面・側面像

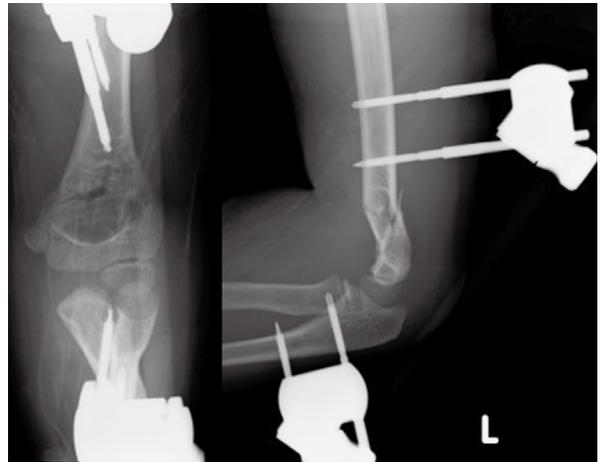


図 4. 症例：術直後単純 X 線正面・側面像

し整復すると、良好な整復位となり、創外固定のロッドを固定した(図4)。術後27日で骨癒合を認め、外来で創外固定を抜去した。術後4か月、肘関節可動域10~140°、内反変形なく経過している(図5)。

V. 考 察

小児上腕骨顆上骨折に対し創外固定による治療を行った14例を調査し、良好な成績が得られていた。本法がpinningと比較し優れている点として、まず手技が簡便であることが挙げられる。Pinningの場合は整復位を保持しながら、尺骨神経を損傷しない部位からピンを挿入し、かつ十分な固定性を得るためには、①2本のピンがそれぞれの骨片をとらえ、②2本のピンがbi-corticalに挿入され、③2本のピンが骨折部を通過するときにそれぞれ2mm以上離れる⁵⁾という条件を満たさな



図 5. 症例：骨癒合時単純 X 線正面・側面像

ければならず、難渋することが多い。それに対し、本方法の場合は、尺骨神経損傷のリスクはほとんどなく、上腕骨の近位2/3にハーフピンを挿入しないように注意すれば、橈骨神経損傷を起こす危

険も少ない。整復位を確認しながら骨折部の微調整が可能であるため、経験の浅い医師にとっても比較的難しくないと考えられる。

さらに、術後コンパートメント症候群についても、ギプス固定が不要なこと、固定期間中も手指・手関節運動が自由であること、創外固定のハーフピンの刺入創がドレナージ孔となること等の理由から回避できる可能性が高く、またギプスと比べ術後も皮膚の状態が観察しやすく、コンパートメント症候群の早期発見が容易というメリットもある。

整復位の保持についても本研究の通り、術直後と骨癒合時に有意差はなかった。衣笠らの報告でも術後と最終調査時の整復位の変化はBA 16.1°→15.6°、TA 42.5°→42.0°であり⁶⁾、固定性は良好と考えられる。

また、不安定性の強い骨折に対しては前述の通り、創外固定でコントロールし整復・固定し、pinning の追加も可能である(図6)。

Pinning と比較したデメリットとしては、ピン刺入部の創部に癒痕ができる、創外固定が小児にはやや重いこと、冬期の場合は衣服の着脱が不便である程度であり⁷⁾、本法はメリットが多く、デメリットが少ないため、今後も積極的に行っても良い方法と考えられる。

VI. 結論

小児上腕骨顆上骨折に対して創外固定で加療した14例の成績を報告した。術後の矯正損失は少なく、大きな有害事象も認めなかった。小児上腕骨顆上骨折に対する創外固定治療は、積極的に行っても良い方法であることが示唆された。



図 6. Pinning を併用した症例の術後単純 X 線写真

参考文献

- 1) Chen JCY, Shen WY. Limb fracture pattern in different pediatric age group: A study of 3,350 children. J Orthop Trauma 1993; 7: 15-22.
- 2) 田中達朗, 駒松義啓, 越智龍弥ほか. 小児上腕骨顆上骨折に対する経皮ピンニング法の治療成績. 整形外科と災害外科 1996; 45: 1053-1056.
- 3) 関口 隆. 小児上腕骨顆上骨折の治療. 整形外科 1986; 37: 1727-1730.
- 4) 後藤久貴, 野口雅夫, 三原栄一ほか. 小児上腕骨顆上骨折に対する経皮的ピンニングの治療成績合併症を生じた症例の検討. 整形外科と災害外科 2002; 51: 803-808.
- 5) Sankar WN, Hebel NM, Skaggs DL, et al. Loss of pin fixation in displaced supracondylar humeral fractures in children: Causes and prevention. J Bone Joint Surg Am 2007; 89: 713-717.
- 6) 衣笠清人, 西井幸信, 小田和孝ほか. 小児上腕骨顆上骨折に対する創外固定を用いた治療戦略. 日本創外固定・骨延長学会誌 2018; 29: 87-91.
- 7) 川添健生, 枝重恭一, 西山 徹ほか. 小児上腕骨顆上骨折に対する創外固定法の治療経験. 整形外科と災害外科 1995; 44: 321-324.

複合性局所疼痛症候群 (CRPS) に伴う上肢麻痺と痛み

Pain and paralysis of upper extremity with complex regional pain syndrome (CRPS)

小川 健¹

Summary

複合性局所疼痛症候群 (complex regional pain syndrome ; CRPS) の診断基準について、その変遷と診断のポイント、注意点と問題点についても説明する。鑑別を要する疾患についても、その特徴を述べる。CRPS の治療は多岐にわたり、個々の患者によっても微調整が必要であり、画一的なもの確立されていない。その中でも有効性が高いと考え、筆者が行っている方法について解説する。

Key words

複合性局所疼痛症候群 (complex regional pain syndrome ; CRPS), 温冷交代浴 (warm and cool contrast bath), ステロイド (steroid)

はじめに

複合性局所疼痛症候群 (complex regional pain syndrome ; CRPS) は、以前はカウザルギー、反射性交感神経性萎縮症 (reflex sympathetic dystrophy ; RSD), 肩手症候群, Sudeck 骨萎縮などとよばれていた疾患である^{1)~4)}。軽微な外力でも生じ、通常の過程では想像がつかないほど不釣り合いな痛みや症状を呈する何とも不可解な疾患である。そのために日常臨床ではこの疾患の存在を常に念頭に置き、早期診断、早期治療に努めることが重要であるとされている。

本稿では、現在わが国で使用されている診断基準について、その変遷と診断のポイント、注意点と問題点についても説明し、鑑別を要する疾患についてその特徴を述べる。治療については、代表的なものを紹介し、筆者が実際に行っている方法

について詳しく説明する。

診断

1994年に国際疼痛学会がCRPSという新たな疾患名を定義すると同時に診断基準も提唱した。従来のRSDをtype I、カウザルギーをtype IIとして分類した⁵⁾。2005年、米国において新たな診断基準が提示され、臨床用と研究用に診断基準が設定された。臨床用は、早期診断・早期治療のために感度の高さを求め、研究用は、病態や治療効果の判定のために特異度の高さを求めた内容である。しかし、治療は同じであるという理由からtype Iとtype IIの区別はなくなった⁶⁾。その後、より日本人に適した診断基準の確立を目的とされ、2008年に国内における臨床用と研究用の判定指標が作成された(表1)^{7),8)}。判定指標における各項目は国際

1. OGAWA Takeshi : 独立行政法人国立病院機構水戸医療センター整形外科

疼痛学会のものとは若干異なるが、日本人に対して、より妥当なものとなっている。

一方で、三木ら⁹⁾は、日本での CRPS は過剰診断されていると指摘し、その誤診率は 94% と報告している。表 1 からわかるとおり、例えば、橈骨遠位端骨折術後 1 カ月の患者が強い痛みを訴えて手指がむくんでいれば CRPS 臨床用の診断となってしまう。痛みのために手指が動かなければ可動域が制限され、研究用としても CRPS の診断に至ってしまう。この診断基準はあくまでも早期診断・早期治療のためのものと認識し、但し書きに書かれている内容をしっかりと理解する必要がある。「補償や訴訟などで使用するべきではなく、重症度・後遺障害の有無の判定指標ではない。」ということである。

CRPS の終末期において、① 関節拘縮、② 骨萎縮、③ 軟部組織 (筋肉) の萎縮、④ 皮膚の変化 (皮膚温の変化、皮膚の萎縮) は必ず認められる。この

すべてが揃っていない場合は CRPS として診断することは不適切である⁹⁾。現在の日本の CRPS 判定基準において、臨床用は早期診断・早期治療のために感度の高さを求めたことから、強い痛みを訴えるということだけで容易にその criteria に入ってしまう。繰り返しになるが、治療の有効性の評価など均一な患者群を対象とすることが望まれる場合には、特異度の高さを求めた研究用判定指標を採用し、さらに補償や訴訟などでは、この判定基準を使用すべきではない。また、重症度・後遺障害の有無の判定指標としても用いるべきではないことも念頭に置く必要がある。

鑑別診断

早期治療を目的とした診断と後遺障害認定を目的とした診断を別物として考える必要があるという点では、それもまた鑑別診断といえる。前述し

表 1 厚生労働省 CRPS 研究班による CRPS 判定指標

		臨床用	研究用
自覚症状	1. 皮膚・爪・毛のうち、いずれかに萎縮性変化 2. 可動域制限 3. 持続性ないしは不釣り合いな痛み。しびれたような針で刺したような痛み (患者が自発的に述べる)。知覚過敏 4. 発汗の亢進ないしは低下 5. 浮腫	2 項目以上 該当	3 項目以上 該当
他覚症状	1. 皮膚・爪・毛のうち、いずれかに萎縮性変化 2. 可動域制限 3. アロディニア (触刺激ないしは熱刺激による) ないしは痛覚過敏 (ピンプリック) 4. 発汗の亢進ないしは低下 5. 浮腫	2 項目以上 該当	3 項目以上 該当

(文献 6, 7 より引用)

※但し書き 1

1994 年の国際疼痛学会 (International Association for the Study of Pain ; IASP) の CRPS 診断基準を満たし、複数の専門医が CRPS と分類することを妥当と判断した患者群と四肢の痛みを有する CRPS 以外の患者とを弁別する指標である。臨床用判定指標を用いることにより感度 82.6%、特異度 78.8% で判定でき、研究用判定指標により感度 59%、特異度 91.8% で判定できる。

※但し書き 2

臨床用判定指標は、治療方針の決定、専門施設への紹介判断などに使用されることを目的として作成した。治療の有効性の評価など均一な患者群を対象とすることが望まれる場合には研究用判定指標を採用されたい。外傷歴がある患者の遷延する症状が CRPS によるものであるかを判断する状況 (補償や訴訟など) で使用するべきでない。また、重症度・後遺障害の有無の判定指標ではない。

たように客観的な所見を探ることが大事で、① 関節拘縮、② 骨萎縮、③ 軟部組織の萎縮、④ 皮膚の変化を必ず診るようにする。

鑑別しなければならない疾患としては、ミュンヒハウゼン(Münchhausen)症候群¹⁰⁾、ヒステリー¹¹⁾、詐病¹¹⁾などが挙げられ、金銭的な補償が絡む症例などでは、後遺症診断と合わせて正確な客観的診断が要求される。

Münchhausen 症候群ではその腫脹の仕方が特徴的である。患肢に腫脹があるものの絞扼痕があり、絞扼痕と腫脹との境界がある⁹⁾。一方、CRPSでは腫脹が著明で境界はなく、絞扼痕も認めない。精神疾患の1つでICD-10では、パーソナリティの障害として、虚偽性障害のなかに分類されている¹⁰⁾。詐病とも異なり、疾病利得を目的としないことが多い。手術や治療を受けることに寛容である一方で、医療スタッフと揉めることも多く病院を転々とする人が多い。

ヒステリーは、心因性の動機によって無意識の葛藤や不安が生じ、身体症状が現れる。しかし、症状が形成されると葛藤や不安が解消されるため、痛みの訴えの割に深刻さがなく、治療に対して無関心な態度を示す傾向にある¹¹⁾。

詐病は、症状を偽装するために痛みの訴えが強く、患肢を動かさない。よって、CRPS診断基準の臨床用を用いるとCRPSと診断できてしまう。しかし、意図的に動かさないだけなので、皮膚の萎縮や発汗異常といった他覚所見は認めないのが特徴である¹¹⁾。

治療

治療を考える際、CRPSの病期を理解することは重要となる^{2),3)}。

第1期(急性期)：最初の3カ月程度の期間で、症状は受傷後1~2週間後から明らかになってくる人が多い。主症状は灼熱痛で、痛みは初期には間欠的、次第に持続性になる。腫脹はこの時期では軟らかく、運動制限は徐々に悪化していく。皮膚は赤色で、皮膚温は上昇し、発汗も亢進する。骨萎縮は3週間目から出現し、徐々に増強していく。**第2期(亜急性期)**：3~9カ月程度続く。痛みはこ

の時期の後半に増強する。腫脹は硬性浮腫となり、自動運動の減少で関節拘縮はさらに増強していく。皮膚は蒼白となり、乾燥し萎縮する。骨萎縮は著明となり均一化する。

第3期(慢性期)：9カ月~2年以上続く。痛みは徐々に減少していくが持続する。腫脹は消えるが、関節周囲の肥厚が残る。皮膚は萎縮し、光沢ある外観と鉛筆の先端状の指尖になる。皮膚は蒼白で乾燥する。関節拘縮は完成し、骨萎縮は患肢全体に及ぶ。

それぞれの病期に応じて、治療法を選択していくことになるが、現在、CRPSに対する確立された治療法はなく、リハビリテーションを中心とした集学的治療となる。また、「患者の理解なくして治療の成功なし」、病名と病態、病期を患者本人に的確に伝えることが重要と考える。しかし、CRPS患者は強い痛みと不安を抱えているので、やみくもに病名を宣告し、難治性であることを強調するのは、患者の不安を煽ることにもなりかねないため十分な配慮が必要である。有効性が示されている主な治療法^{1),3),4)}は、① ハンドセラピー、② 薬物療法、③ その他(交感神経節ブロック、星状神経節ブロック、硬膜外ブロック、電気刺激療法、心理療法(患者素因による)、神経修復術(type IIの場合)など)である。治療の主体はリハビリテーションとなるが、治療者が多くの引き出しをもつことで治療の幅を広げられると考えている。

1 リハビリテーション

目標は日常で使える手にすることであり、患肢を自分で十分に動かせるようになってもらうことである。疼痛と浮腫の軽減、可動域の改善、機能回復へと段階的に治療を進めるうえで重要なことは、本人に罹患肢を自分の手だと認識させることである。そのために温冷交代浴やミラーセラピーは有効であると考えられている。別所ら¹²⁾は、温冷交代浴はCRPS全例に対してまず行ってよい治療法であると報告した。それを参考に筆者も図1のような流れを視覚的に示し、セラピストも患者も共通の認識をもって進めるようにしている。当然ではあるが、浴槽内では自動運動または健側手

を用いた mild な他動運動も併用し、疼痛の減感作にも努める。ハンドセラピーは、あらゆる病期において必須であり、医師自身が直接行うことも大事であるが、共通認識をもった作業療法士またはハンドセラピストの協力を得る、そして育成することも重要である。

2 薬物療法

NASIDs (mon-steroidal anti-inflammatory drugs), ステロイド, 三環系抗うつ薬, ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤 (ノイトロピン[®]), プレガバリン (リリカ[®]), セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (サインバルタ[®]), ピスホスホネート, 漢方薬などが用いられるが、薬物療法のみで CRPS が治癒するわ

けではないことを認識し、漫然と処方続けることは避けるべきである^{1),3),13)~16)}。しかし、患者の病状や病期にあった処方を行うことで、症状が緩和する例が多いのも事実であり、薬剤選択にも精通してほしい。

浮腫と痛みが強く炎症が目立つ CRPS 初期の症例には短期間のプレドニン[®]内服が有効である、という NSAIDs と比較した無作為化比較試験が報告されている¹³⁾。筆者は図 2 のようなプロトコルを決めて、3 週間限定で実施している (図 2)³⁾。注意点としては、副作用のチェックであり、リハビリテーションも兼ねて週 1 回は外来診察を行い、状態を確認するようにしている。

ピスホスホネートが CRPS type I の痛みの改善に有効であったというプラセボ比較試験が 2017 年

図 1 温冷交代浴プロトコル

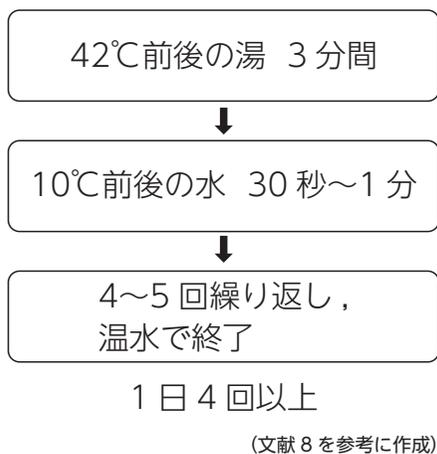
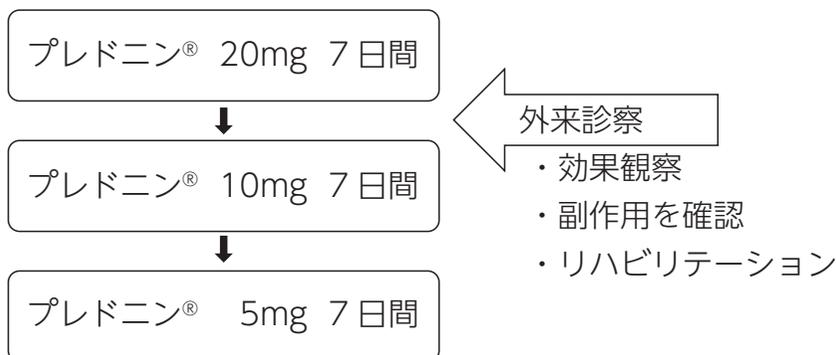


図 2 ステロイド内服の流れ



(文献 3 を参考に作成)

に報告されたが、その疼痛改善機序ははまだ明確ではない¹⁴⁾。

漢方薬についてはエビデンスレベルの高い論文があるわけではないが、個々の症例による効果は多く報告され実証されている。なかでも抑肝散は、セロトニンの部分アゴニスト作用やグルタミン酸による興奮を抑制する効果、神経鞘の保護作用を有し、亜急性から慢性期 CRPS に対して効果が期待できる¹⁵⁾。それ以外にも、浮腫の強い急性期に治打撲一方や越婢加朮湯、五苓散など、亜急性期から慢性期には柴苓湯と六君子湯の併用なども報告されている¹⁶⁾。

予防薬としての vitamin C も 1990 年に『Lancet』に公表され注目された¹⁷⁾が、その後、有意差がないという無作為化比較試験¹⁸⁾がいくつか報告され、さらなる研究が求められている。しかし、炎症性サイトカインを抑制し、抗酸化作用をもたらすと考えられ、副作用はほぼないことから、いくつかのガイドラインでは、moderate strength として勧められている。

筆者が考えている薬剤選択基準であるが、しびれを強く訴える症例にはプレガバリンやミロガバリン、比較的軽症例にはノイロトロピン[®]、長期化している症例にはサインバルタ[®]であり、最近では病期・患者の性格や体型に合わせて適宜漢方薬を選択することもある。ステロイド内服は、治療介入して2週間ほど経ってもまったく症状の変化がみられない症例に対して使用することがある

が、前述したとおり、急性期で痛みや浮腫が強い症例には最初から使用することもある。

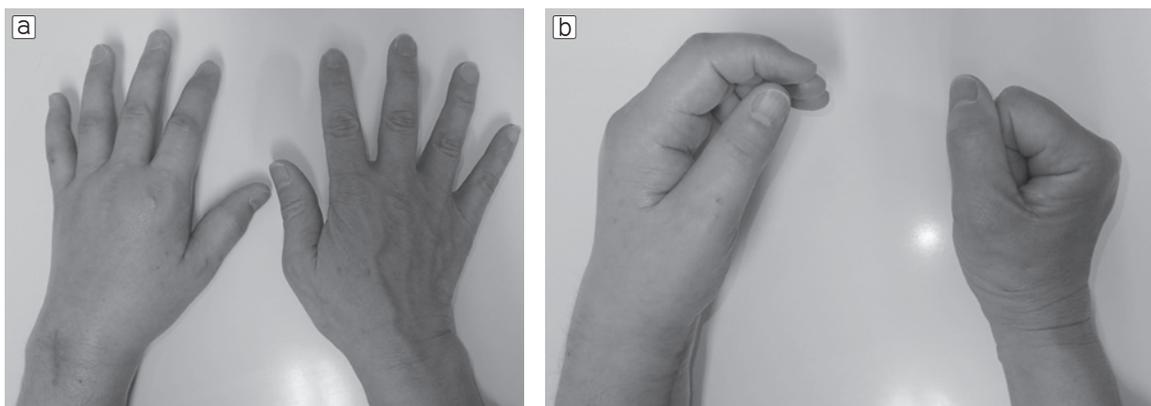
3 その他

ブロック療法はペインクリニックなどで行われることが多いが、筆者はほぼ行っていない。心理療法として筆者自身で行うことはないが、素因のある方は積極的に精神科コンサルトを行ったほうがよいと考えている。Type II に関しては、神経修復(人工神経含む)¹⁹⁾やフェノールブロック²⁰⁾での良好な結果も示されているが、すべての症例で有効とは限らないため、十分に説明され慎重に行うべきである。

症例供覧

61 歳、女性。左橈骨遠位端骨折術後 1 カ月で強い痛みと手指全体の浮腫、可動域制限を認め、CRPS と診断した(図 3)。プレドニン[®]内服(図 2)と交代浴(図 1)を中心としたリハビリテーションを実施した。3 週間後、浮腫と痛みが軽減傾向であり、自分でも積極的に動かす努力ができるようになった。ノイロトロピン内服と週 1 回のリハビリテーションを継続し、治療開始から 6 カ月後、手関節可動域制限と握力の低下は残存するものの、手指の不動化や浮腫、痛みは解消され、CRPS は治癒した(図 4)。

図 3 症例の CRPS 診断時



a : 手指伸展, b : 手指屈曲

図4 症例の治療経過



a : 治療前, b : 3週間後, c : 6カ月後, d : 6カ月後

まとめ

CRPSの診断基準について、その変遷と診断のポイント、注意点と問題点について説明した。但し書きの部分に留意し、早期治療のための診断と

最終診断を分けて考えるようにすべきである。

CRPSの治療は多岐にわたり、個々の患者によっても微調整が必要であるが、病態や病期に応じて選択できるようにしておく必要がある。

文献

- 1) 西浦康正. CRPSの診断基準と早期診断・早期治療. *Peripheral Nerve* 2014 ; 25 : 19-26.
- 2) Lankford LL. chap 44 Reflex sympathetic dystrophy. *Surgery of the musculoskeletal system*. 2nd ed. Everts CM, editor. New York : Churchill Livingstone ; 1990. pp.1265-96.
- 3) 堀内行雄. CRPSの診断と治療 特に後遺障害の判定について. *Peripheral Nerve* 2009 ; 20 : 115-24.
- 4) Shim H, Rose J, Halle S, et al. Complex regional pain syndrome : a narrative review for the practising clinician. *Br J Anaesth* 2019 ; 123 : e424-33.
- 5) Stanton-Hicks M, Jänig W, Hassenbusch S, et al. Reflex sympathetic dystrophy : changing concepts and taxonomy. *Pain*

- 1995 ; 63 : 127-33.
- 6) Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, et al. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. Pain Med 2007 ; 8 : 326-31.
 - 7) Sumitani M, Shibata M, Sakaue G, et al. Development of comprehensive diagnostic criteria for complex regional pain syndrome in the Japanese population. Pain 2010 ; 150 : 243-9.
 - 8) 住谷昌彦, 柴田政彦, 眞下 節, ほか. わが国における CRPS の判定指標. 日臨麻会誌 2010 ; 30 : 420-9.
 - 9) 三木健司, 池本竜則. 【運動器疼痛 update】 補償と痛み. 関節外科 2018 ; 37 : 618-26.
 - 10) 浅井昌弘. Munchhausen 症候群. 日本臨床 1987 ; 45 : 1185.
 - 11) 佐藤甫夫. 【器質性疾患と心因性疾患との鑑別診断】 ヒステリー概念の変遷. 脊椎脊髄 2006 ; 19 : 1028-35.
 - 12) 別所祐貴, 堀内行雄, 堀内孝一, ほか. 温冷交代浴を併用した上肢 CRPS の治療経験. 日手会誌 2015 ; 31 : 1006-8.
 - 13) Kalita J, Vajpayee A, Misra UK. Comparison of prednisolone with piroxicam in complex regional pain syndrome following stroke : a randomized controlled trial. QJM 2006 ; 99 : 89-95.
 - 14) Chevreau M, Romand X, Gaudin P, et al. Bisphosphonates for treatment of Complex Regional Pain Syndrome type 1 : a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials versus placebo. Jt Bone Spine 2017 ; 84 : 393-9.
 - 15) 光畑裕正. 【トータルペインを支える漢方】 神経障害性疼痛に対する漢方治療 抑肝散を中心に. ベイックリニク 2011 ; 32 : 1825-34.
 - 16) 井上隆弥. CRPS の漢方治療. 痛みと漢方 2014 ; 24 : 18-21.
 - 17) Zollinger PE, Tuinbreijer WE, Kreis RW, et al. Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures : a randomised trial. Lancet 1999 ; 354 : 2025-8.
 - 18) Evaniew N, McCarthy C, Kleinlugtenbelt YV, et al. Vitamin C to prevent complex regional pain syndrome in patients with distal radius fractures : a meta-analysis of randomized controlled trials. J Orthop Trauma 2015 ; 29 : e235-241.
 - 19) Inada Y, Morimoto S, Moroi K, et al. Surgical relief of causalgia with an artificial nerve guide tube : Successful surgical treatment of causalgia (Complex Regional Pain Syndrome Type II) by in situ tissue engineering with a polyglycolic acid-collagen tube. Pain 2005 ; 117 : 251-8.
 - 20) 落合直之, 原 友紀, 金森章浩, ほか. CRPS Type II に対するフェノールブロックの有効性. 末梢神経 2011 ; 22 : 331.

2022年4月
診療報酬改訂
 に対応!!

導入にあたって実際に起こった問題やその解決法をステップごとにリアルで紹介!

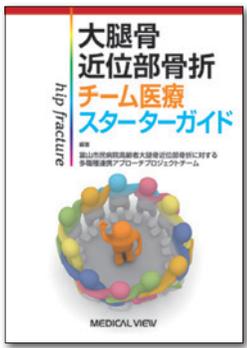
大腿骨近位部骨折 チーム医療 スターターガイド

編者 富山市民病院 高齢者大腿骨近位部骨折に対する多職種連携アプローチプロジェクトチーム

診療報酬改定(2022年4月)の**高齢者大腿骨近位部骨折早期手術加算と二次骨折予防加算**に必要な多職種連携診療, 院内ガイドラインおよびマニュアルについて解説!

高齢者・骨粗鬆症患者に多発する大腿骨近位部骨折は, 単に骨折を治療するだけでなく, 多様な基礎疾患を有する高齢患者として多職種(チーム)で連携して治療することが合併症や二次骨折の予防につながる。

本書では, 国際的にも評価が高い富山市民病院での経験を基に, 多職種連携治療の具体的な導入の仕方をステップに分けてQ&A方式で解説。導入時に実際に起こった問題やその解決法を紹介し, 各部門内で実際に使用している大腿骨近位部骨折の簡易マニュアルも掲載。



定価 **3,850円**
 (本体 3,500円+税10%)
 A4判・102頁・オールカラー
 イラスト30点, 写真30点
 ISBN978-4-7583-1873-0

目次	I章 大腿骨近位部骨折を取り巻く現状 わが国の医療の現状 安全・円滑な早期手術 既存疾患を含めた周術期の全身管理 二次骨折予防(骨粗鬆症治療, 転倒予防)	II章 チーム医療導入のステップ ステップ1 まずは, 自施設の分析からやってみよう ステップ2 他科の協力を取り付けよう キーワードは「仕事量は増えません」 ステップ3 チームが効率的に動けるようにしよう ステップ4 実際に, チーム全体と各科用のマニュアルを作ってみよう ステップ5 ステップ1のデータと比較して, 改善率を確認しよう	III章 各部門別の大腿骨近位部骨折簡易マニュアル 地域連携部門 / 整形外科外来 / 救急科 / 内科 / 麻酔科 / 周術期ケア部門 / リハビリテーション部門 / 薬剤部門 / 栄養科 / メディカルソーシャルワーカー (MSW) 世界的な行動の呼びかけ : Global Call to Action on Fragility Fractures 2018
----	--	--	--

メジカルビュー社
 MEDICAL VIEW
<https://www.medicalview.co.jp>

*ご注文、お問い合わせは最寄りの医書取扱店または直接弊社営業部まで。
 〒162-0845 東京都新宿区市谷本村町2番30号
 TEL. 03 (5228) 2050 FAX. 03 (5228) 2059
 E-mail (営業部) eigo@medicalview.co.jp

▶ スマートフォンで書籍の内容紹介や目次がご覧いただけます。

特別企画
第25回
CTサミット
報告 CT画像の
価値を高める
Value of CT images

シンポジウム② 臨床でのCT画像の価値を高める

救急CT画像活用法 — 診断・治療・予後

田中 善啓 国立病院機構水戸医療センター放射線科

救急医療における価値の高いCT画像とはどのようなものであるか？ それは、患者の命を救うために最適な情報が得られる画像が最も価値が高い。一言で示せば簡単であるが、それはどのように得られるものなのだろう。高いコントラスト分解能、動き（モーションアーチファクト）がない画像、最適な造影タイミングと注入条件、見落としのない撮影範囲、種々の画像再構成〔multiplanar reconstruction (以下、MPR), MIP, volume rendering (以下、VR), preprocedural planning〕, などが主な要素として挙げられるが、救急医療においては、診療放射線技師に限られた時間の中で、患者のことを見る・聞く・知るという3つの情報と臨床を結びつけ、各症例ごとに良い診断と迅速な治療につながる画像を取得するために、上記の要素を的確に引き出す力と他モダリティを考慮するマネジメント力が求められる。最適な予後には上質な治療が、上質な治療には良質な画像診断が、良質な画像診断には精良な検査と画像が必要となる。本稿では、CT救急撮影の主な手順より、救急医療における“診断”“治療”“予後”という3つのキーワードから、救急CT画

像の価値を高める要点と今後の展望について概説する(図1)。

診断

1. 事前の患者情報収集

平日夜間帯、診療放射線技師1名体制の施設において、急性腹症の造影CT検査依頼の連絡が入った。施設によって救急体制が異なるが、専門外の医師が救急対応する状況も少なくなく、また、検査依頼も上級医から指示を受けた研修医が対応することもあり、上記の急性腹症においても、検査項目に「急性腹症精査」のみ記載される場合もある。本稿を読んでいる諸氏はどのような対応を考えるであろうか。最適なCT救急撮影を実施するためには、事前の患者情報把握が重要である。しかし、救急搬送される患者の情報は限られており、特に初診であればさらに少なくなる。このことから、患者が病院へ搬入されCT室に移動するまでの時間、診療放射線技師は待っているのではなく、救急外来へ積極的に出向き、自ら情報収集することが

望ましい(図2)。本稿では急性腹症を例に挙げているが、救急外来で得られるCT撮影に必要な情報は多く存在する(表1)。ホワイトボード、医師や看護師、搬送してきた救急隊との会話、かかりつけであれば電子カルテの情報、そして、患者の状態から可能なかぎりの情報を収集する。このことから、普段から他職種とのコミュニケーションを積極的に取れることを心がける。それは、結果的にCT画像の価値を高め、良質な画像診断につながり、救急チームにとって良い効果をもたらす。

2. Killer disease を意識した撮影と画像評価

救急医療におけるCT画像は、確定診断を追究することではなく、緊急性の高い死につながる疾患(killer disease)を確実にとらえることが最も価値が高い¹⁾(表2)。前述した事前の情報収集と患者の身体所見を自分の目で見て状況を把握し、積極的に依頼医と話し合い、疑われた病態や否定したいkiller diseaseの状態を共有し、撮影プロトコルを決定する必要がある。また、放射線科医

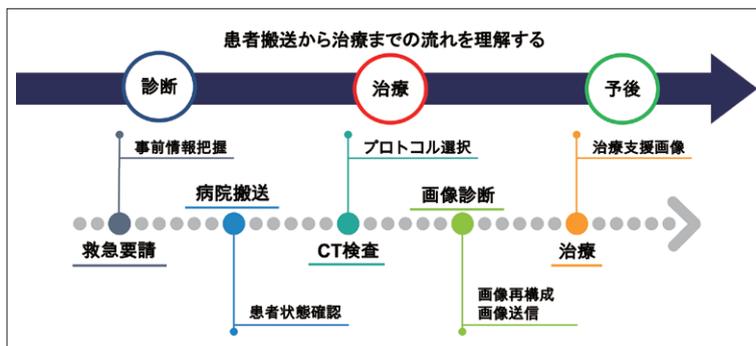


図1 CT救急撮影法

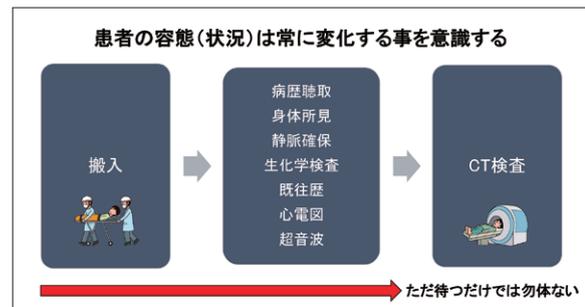


図2 救急CT撮影アルゴリズム(搬入から撮影まで)

表1 救急外来で得られるCT画像に必要な情報

<ul style="list-style-type: none"> ・意識レベルと呼吸状態 CT撮影時の息止め指示が可能か？ 高速撮影可能なCT装置を選定 ・脈拍、血圧 循環動態が不安定であれば時間固定法ではなくボラストラッキング法での対応を考慮 ・酸素投与 事前に酸素レベルを把握し、CT室での酸素切り替え作業を迅速に対応できる環境を整える ・体重 ヨード造影剤の使用量を事前に把握し、検査スループットの迅速化 ・静脈確保 左右どちらの手か？ 針のゲージ数を事前確認して注入圧設定 静脈確保側に血圧測定用マンシットが巻かれていないかを確認 	<ul style="list-style-type: none"> ・生化学検査 腎機能 評価白血球、D-dimer、CRPなど呼吸器、循環器系の事前評価 ・既往歴(手術歴) 心筋梗塞や脳梗塞などの既往で抗凝固薬服用による出血性疾患と心房細動などの急性腸間膜虚血症のリスク評価 ・心電図 急性心筋梗塞・心筋炎の鑑別およびスクリーニング ・超音波 腹痛を伴うショックの原因鑑別、腹腔内液体貯留(腹腔内出血疑い) 胸腔内液体貯留(血胸、胸水、食道破裂)、心嚢液貯留(心タンポナーデ) 下大静脈の虚脱の有無、右室拡大(肺塞栓) <p style="text-align: right;">など</p>
--	--

表2 Killer abdominal disease

killer abdominal disease	
1	急性心筋梗塞
2	大血管(大動脈解離、腹部大動脈破裂)
3	非外傷性腹腔内出血
4	異所性妊娠
5	肝細胞癌破裂
6	急性腸間膜虚血症(血栓症、閉塞症、非閉塞性)
7	消化管出血・穿孔
8	急性閉塞性化膿性胆管炎
9	重症急性膵炎
10	絞扼性腸閉塞

腹腔内液体貯留のCT値
腹水：0～15HU 血性腹水：20～40HU 血腫・凝血塊：40～70HU
活動性出血：85～350HU

こちらは「肺塞栓症」でなくてOK？
念のための確認
です

鮮明に見えやすい画像であるが、救急で搬送される患者は呼吸状態および意識レベルが悪く、日常業務での説明指示(息止めや体位保持など)が入らない状況に多く遭遇する。そのような状況下において、まず適切な撮影範囲を設定することは、killer diseaseを見落とさない価値の高い画像を提供するために重要となる。急性腹症では、撮影範囲の上端は肺動脈および心臓を含め、肺動脈塞栓症や急性心筋梗塞を評価することが重要である。この2症例に関しては初期症状に腹痛が含まれるため、重症度が高い所見の見落としは避けるべきである(図3)。造影CT検査で肺塞栓症の画像所見を認めた際には、速やかに原発の可能性のある深部静脈血栓症と血栓による脳梗塞を評価するため、下肢と頭部も追加撮影することを考慮する。また、呼吸器系疾患である気胸や胸膜炎が急性腹症の原因であることもあり、肺の撮影範囲は肺野条件での再構成および画像確認が必須である。さらに、新型コロナウイルス感染症(SARS-CoV-2)発症時の症状に消化器症状(6%、下痢・嘔気・嘔吐)ありとの報告もあり⁴⁾、院内感染予防の観点からも、撮影範囲に胸部を含めることが望ましい。胸痛・背部痛の撮影範囲は、大動脈解離、急性心筋梗塞、肺塞栓症および急性膵炎や尿管結石を想定したプロトコル選択と単純CT画像を評価することが重要である。単純CT画像で大動脈解離を疑う所見が認められた場合、造影検査の撮影範囲は必ず頸部を含める。また、動脈解離の伸展・波及範囲によりさまざまな臓器障害や臨床症状を来し、頭頸部動脈

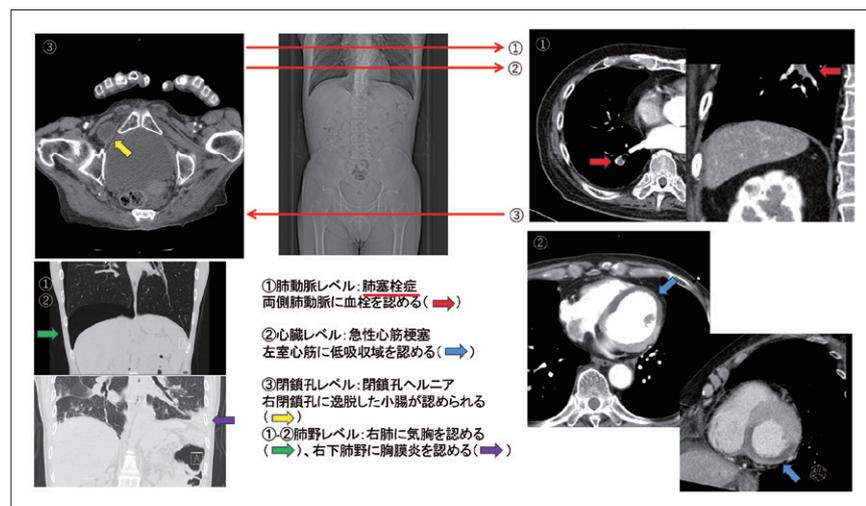


図3 撮影範囲(急性腹症)

がいる施設では、事前に症例別による最適なプロトコルを作成し、当直担当技師にとって煩雑とならないようスリム化した内容にし、マニュアルを整備することも、診療放射線技師による技術格差を補い再現性を保つ方法である。特に、急性腹症では単純+後期動脈相+実質

相は、各領域(消化器系、血管系、尿路系、婦人科系、呼吸器系)のkiller diseaseを見落とさない必要最低限の範囲に対応できるため^{2), 3)}、経験が浅く当直業務中で不安を感じる場合でも、上記プロトコルでの撮影で問題ない。CT救急撮影法のめざすところはできるだけ

への波及や解離部位からの塞栓により約6%で脳梗塞や一過性脳虚血発作を合併するため^{5), 6)}, 必ず頭部も追加で撮影する。もちろん, 診療放射線技師の独断で追加撮影することは認められないが, 主治医や専門外の医師へのアドバイスにより, 正しい診断に至るための精良なCT画像を提供することができる。そのためにも, 診療放射線技師は画像を見る力が必要である。

3. 迅速な画像送信

救急医療における外傷診療やkiller diseaseを伴う急性腹症および脳卒中などの重症度の高い患者に対するCT検査について, 撮影時間や画像再構成時間の短縮を意識した質の高いワークフローが求められる。CT画像診断情報は治療手段をいち早く決めるためであり, 画像情報はリアルタイムで伝えることが大切で, 救急医療では特に重要となる。診断情報(CT画像も読影報告書も)は生鮮食品と同じで, 依頼元への送達が遅れば遅れるほどその価値は下落する。診断情報をなるべく早く依頼元へ送るために, 事前に放射線科医や救急医と優先すべき画像を決めておき, 一刻も早くPACSサーバへ送信するための環境整備(自動送信, ボリュームデータ専用サーバの設置など)を計画し, 体制を構築・管理していくことも必要である。

治療

1. 仮想透視画像

車や徒歩で移動する際, カーナビゲーションシステムやスマートフォンのマップ機能を利用する人は多いだろう。特に, 新しい土地へ行った際や時間を節約したい場合は効果的で, 最近では音声による案内に加え, 景色そっくりな立体案内図も展開され, 視覚的に判断しやすくなり, 安全性においても有効なツールである。interventional radiology(以下, IVR)の術者(運転手)も同様に, 誰もが短時間かつ安全な手技操作(安全運転)で治療を進めるためのツールは欲しいと思うだろう。

IVRに挑む前に, 医師は必ず術前に

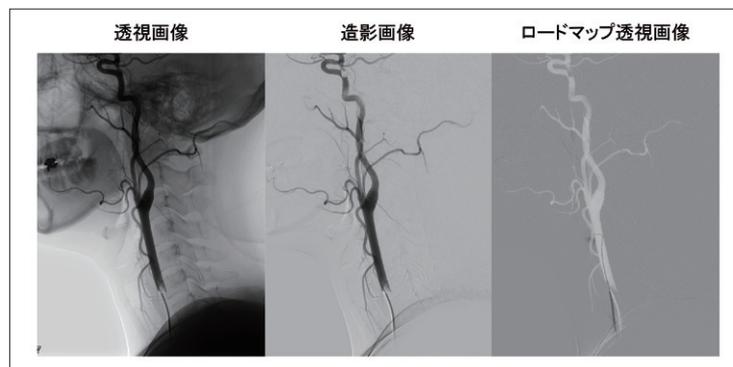


図4 ロードマップ透視画像

施行されたCT画像を読影し, 血管解剖(分岐, 太さ, 正常変位)について評価し, 治療計画を立てる。近年, CT装置の飛躍的な発展により, 短時間で多くのデータを収集することができるため, CT画像は一般的に3D画像と言われるVRや, 多断面再構成法と呼ばれ任意断面を抽出し表示するMPR画像などに再構成することが可能となった。もちろん, CT画像を1mm以下の薄いスライス厚で評価することもできるため, 細かな血管解剖の情報を得ることができる。しかし, IVRおよび読影経験が少ない術者にとっては, 上記のような画像を自身の頭で整理整頓し, 症例ごとに的確な解剖を熟知しながらIVRの手技を進めていくことは非常に難しい。特に, 骨盤骨折や多発外傷などの外傷診療に対する経カテーテル的動脈塞栓術(transcatheter arterial embolization: TAE)の救急IVR時には, 時間を意識した診療が強く求められるため, 経験不足による技術的不安や使い慣れない器具, そして, IVRに不慣れなメディカルスタッフの統率などにより, イライラ, 焦りの感情ストレスを抱きやすい。その結果, 責任血管確保に時間を浪費し患者をより危険な状態に招くことや, カテーテル操作による血管損傷や出血点の見落としなどのリスクテイキング行動を誘発する可能性が高くなる。最近の血管撮影装置は, 造影画像と透視画像を重ね合わせて血管の地図のように表示するロードマップ機能(オーバーレイ機能・図4)を搭載しているので, その機能を利用することも有用であるかもしれないが, 責任血管の入り口がわからない(カニューレレーションできない)場合は, その機能

を利用することができない。そんな時, 冒頭でも述べたようなカーナビゲーションシステムの情報を欲しくなるが, それを実現させたのが“仮想透視画像”である。仮想透視画像とは, X線透視時の画像に類似したray summation image上に血管の走行や治療対象部位などを重ねて表示させたものである⁷⁾。

図5は, ショックバイタルで搬送後, 上行結腸憩室出血を認め, 内視鏡的クリッピングで止血。5日後, 再度大量血便, 血圧低下があり, 内視鏡的な止血は困難と判断され, 緊急IVR適応となった症例である。図5bがCTボリュームデータ(動脈相)からワークステーション[SYNAPSE VINCENT Ver.6.4(以下, VINCENT):富士フイルム社製]で作成した仮想透視画像である。血管走行はラインで示しており, extravasationの位置を丸く示している。実際のX線透視画像(図5a)と見比べると, そっくりな画像が展開されていて, IVR手技中に必要な, 視覚的に直感的な評価がCT画像よりしやすいことがわかる。さらに, 仮想透視画像はボリュームデータで作成されているため, 自由に角度を変えることも可能である。外傷による骨盤骨折症例である図6の画像から, 責任血管である右内腸骨動脈の起始部は, LAO20°方向(b)からが最も見えやすいということが事前に把握でき, カテーテルも右仙骨レベルの場所まで迷わず進めることができる。ワーキングアングル(塞栓対象となる血管を明瞭に観察できる最適なX線管球角度)を術前に取得できることは, IVR手技中における不必要なマッピング造影を省略ことができ, 造影剤減量および被ばく低減も可能となる。

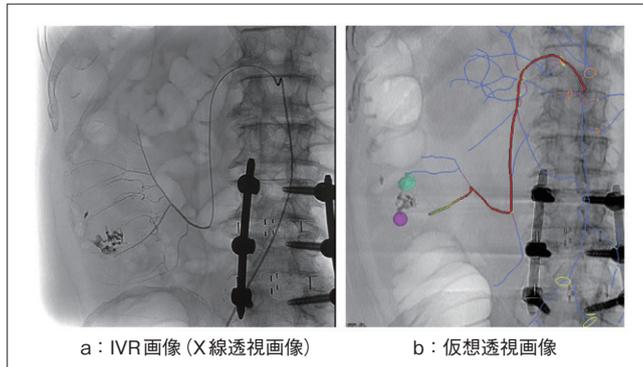


図5 仮想透視画像(消化管出血)

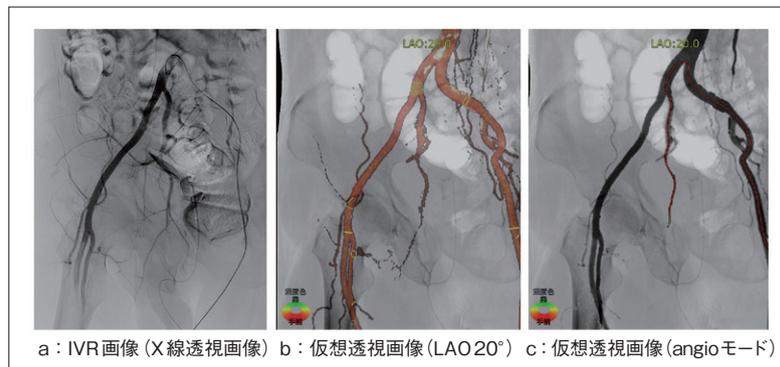


図6 仮想透視画像(骨盤骨折)

仮想透視画像は、ワークステーションがあれば比較的簡単に作成できる。しかし、普段使い慣れていない医師にとってはハードルが高く感じられ、せっかくのCT画像を生かす機会を失っていることもある。各施設の診療放射線技師の諸氏は、医師に声をかけていただき、CT画像を治療に生かすことができる仮想透視画像についてディスカッションしてほしい。診療放射線技師の多くはワークステーションの扱いに長けており、速やかに作成することができる。また、専用のアプリケーション(IVRシミュレータ:富士フィルム社)を使用すれば、主な腹部動脈は自動で抽出することができ、出血部位を指定すれば、責任血管候補を自動で提案してくれるので、マンパワーが少ない施設においても、短時間で精度の高い情報を術前に得ることができる。加えて、責任血管の奥行情報を色分け表示することができるため、術中においてもより多くの情報を提供することができる。さらに、人工知能(AI)の急速な発展により、自動処理の高速化と高い認識機能を実現させ、仮想透視画像においても近い将来大きな恩恵を受けることを期待したい。

2. 遠隔画像処理支援システム

昨今、医療の高度化に伴い、CTやMRIによる検査および3D画像を含めた画像再構成処理は複雑さを増している。特に、救急医療では昼夜を問わず迅速な検査と画像処理が求められているが、すべての医療施設において、質の高い救急対応ができる経験豊富な診療放射線技師が24時間365日常駐しているとは限らない。特に、診療放射線技師の人手が十分とは言えない地方都市においては、その傾向が顕著である。また、今日において、コスト削減とスタッフの働き方改革の推進の両立を求められる医療施設では、適正かつ柔軟な人員配置が生産性を高める上で必要不可欠となっている。

放射線科を取り巻くこうしたさまざまな課題を解消するためのソリューションとしてわれわれが提案する「遠隔画像処理支援システム(Remote image processing support system: RIPS)・仮称」は、院内ワークステーション(VINCENT)操作コンソール画面を専用ノートPC上で共有し、ネットワーク接続することで、遠隔においてもリアルタイムに3D画像や仮想透視画像を作成できる環境が容

易に構築できる(図7, 8)。これにより、在宅中の診療放射線技師は、夜間・休日に依頼される3Dを含めた画像処理を、持ち帰った専用ノートPC上で対応が可能になるため、検査の質とスピードが高いレベルで均一化されると同時に、効率化が実現され、高度な画像診断をより多くの患者に提供できるようになる。また、このシステムでは一人の診療放射線技師が、別の場所にあるワークステーションで救急医療における検査業務サポートができるため、当直技師が担当する検査が混みあった状況において、時間的制約の軽減を実現することで、それぞれにCT, MRI, IVRなどの対応が可能となり、放射線科における救急体制の柔軟性をもたらす。さらに、地方都市や離島・へき地に品質の高い医療サービスを提供するために重要な役割を果たすことも期待できる。

予 後

栄養管理の重要性が増してきている現在の集中治療領域で、サルコペニア(高齢化に伴う筋肉量の減少)が注目を浴びている。世界中のガイドラインが推奨しているように、タンパク質の摂取と筋肉量が重要であり、予定手術周術期の合併症や術後の活動状況との関連性も述べられている。

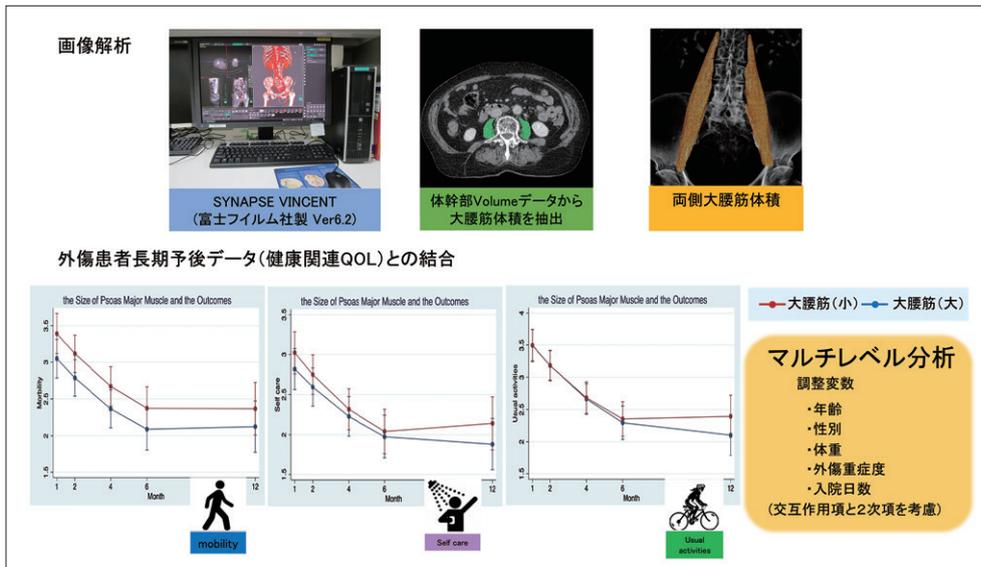
近年、疾患精査のため撮影されたCT画像を用いて、大腰筋など骨格筋の任意横断面積や体積を抽出し、治療成績との関連性について検討した報告が見受けられる^{8)~13)}。これは、CT画像を用いた大腰筋量の計測はサルコペニアなどによる虚弱(フレイル)に対する客観的指標になりうる可能性があり(図9)、外傷疾患患者に対してCT画像を用いて大腰筋量を評価することは、筋肉量に合わせた治療法の導入やリハビリテーションの介入方法、長期予後予測に対する有効な指標となることが期待できるためである。今後、さらなる研究が進みエビデンスが確立された際には、CT画像の活用術がさらに広がり、患者が被ばくと医療費と引き換えに得た過去のCTデータを「予後」という目標に向けた材料として生かすことができる。診療放射線技師は、今まで



図7 遠隔画像処理支援システム
CT, MRI装置などの操作画面の共有と音声/ビデオチャットにより、熟練の診療放射線技師によるほかの技師への遠隔が可能となる。診療放射線技師の経験に左右されずに、あらゆる検査機関での検査の質を高いレベルで均一化でき、良質な検査をより多くの患者に提供できる。1人の診療放射線技師が担当する検査の拡大が可能となり、病院内での適正かつ柔軟な人員配置にも貢献する。



図8 遠隔画像処理支援システム (実際の運用)
遠隔画像読影システムを利用し、院内ワークステーション操作コンソール画面を専用ノートPC上で共有し、ネットワーク接続することで、遠隔においてもリアルタイムに3D画像や仮想透視画像を作成可能な環境が容易に構築できる。写真は当院オンコール担当技師が自宅で仮想透視画像(嚥血に対する気管支動脈塞栓術)を作成している様子。



どちらも「サルコペニアなどによる虚弱(フレイル)」とした方がよろしいでしょうか?

図9 大腰筋量と虚弱の関連性
大腰筋の大きい群の方が小さい群と比べQOLが改善しており、大腰筋量の違いにより患者QOLが異なり、本研究においても大腰筋量を評価することは退院後の予後との関連性が示唆された。
(資料ご提供: 国立病院機構災害医療センター・大曾根敏彰先生)

“診断”“治療”という枠組みの中で扱っていたCTデータを、患者の未来へつなぐために運用する役割を担う可能性があることを十分に認識しなければならない。

救急領域におけるCT画像活用法について“診断”“治療”“予後”をキーワードとして解説した。限られた情報と時間の中で、最適な撮影法と再構成画像を導くことで良質な画像診断につながり、迅速かつリアルタイムな治療支援画像提供は上質な治療につながる。また、過去のCT画像を活用し患者長期予後データと解析することで最良な予後へつなげる可能性を含んだ救急CTは、救急CTが“死のトンネル”と言われた時代から“生のトンネル”へ完全に移行したものと確信している。

●参考文献

- 1) 太田 凡: 腹痛を訴える Killer disease. *ER magazine*, 5: 610-614, 2008.
- 2) X線CT撮影における標準化～GALACTIC～(改訂2版). 日本放射線技術学会, 京都, 2015.
- 3) American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria® Major blunt trauma. *J. Am. Coll. Radiol.*, 17 (5S): S160-S174, 2020.
- 4) 厚生労働省: 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き 第8.0版. 2022. <https://www.mhlw.go.jp/content/000936655.pdf>
- 5) Hagan, P.G., Nienaber, C.A., Isselbacher, E.M., et al.: The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): New insights into an old disease. *JAMA*, 283 (7): 897-903, 2000.
- 6) Bossone, E., Corteville, D.C., Harris, K.M., et al.: Stroke and outcomes in patients with acute type A aortic dissection. *Circulation*, 128 (11 Suppl 1): S175-179, 2013.
- 7) 一ノ瀬嘉明, 松本純一: 外傷IVRにおける仮想透視画像(Virtual fluoroscopy)の活用. *INNERVISION*, 27 (9): 2012.
- 8) Lee, J S-J, He, K., Harbaugh, C.M., et al.: Frailty, core muscle size, and mortality in

patients undergoing open abdominal aortic aneurysm repair. *J. Vasc. Surg.*, 53 (4): 912-917, 2011.

- 9) van Vledder, M.G., Levolger, S., Ayez, N., et al.: Body composition and outcome in patients undergoing resection of colorectal liver metastases. *Br. J. Surg.*, 99 (4): 550-557, 2012.
- 10) 平山一久: 3D-CTを用いた大腰筋体積の計測と栄養状態の検討. 日本静脈経腸栄養学会雑誌, 32 (1): 871-877, 2017.
- 11) Sheetz, K.H., Zhao, L., Holcombe, S.A., et al.: Decreased core muscle size is associated with worse patient survival following esophagectomy for cancer. *Dis. Esophagus*, 26 (7): 716-722, 2013.
- 12) Englesbe, M.J., Patel, S.P., He, K., et al.: Sarcopenia and mortality after liver transplantation. *J. Am. Coll. Surg.*, 211 (2): 271-278, 2010.
- 13) Jung, H-W, Kim, J.W., Kim, J-Y, et al.: Effect of muscle mass on toxicity and survival in patients with colon cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Support. Care Cancer*, 23 (3): 687-694, 2015.

編集後記

2022年度（令和4年度）の水戸医療センター研究業績集をお届けします。当院の臨床研究部は2008年に設置されたので、15年目の業績集となります。国立病院機構（NHO；National Hospital Organization）の病院では、臨床研究部の設置を本部に認めてもらうためには、一定レベルの臨床研究活動実績が必要です。具体的には治験、製造販売後臨床試験、NHO共同研究、製造販売後調査、競争的研究費、論文発表、学会発表などが研究業績となります。それぞれの研究業績には決められたポイントが付与され、それらを合計した研究ポイントで評価されます。水戸医療センターは2022度の研究ポイントが692.4ポイント（前年度790.5ポイント）でした。臨床研究センターや臨床研究部（院内標榜含む）のあるNHO130病院中、26位（前年度27位）でした。臨床研究センターを持つトップ10病院は2000ポイント以上で別格なので、まずは、臨床研究部の中の順位をできるだけ上げることが目標に頑張っております。

当院のポイント獲得領域のトップ3は1位、骨・運動器疾患96.3ポイント、2位、泌尿器疾患88.75ポイント、3位、血液疾患・血液がん80.7ポイント（昨年度は1位、血液疾患・血液がん、2位、消化器疾患、3位、骨・運動器疾患）でした。また、発表関連の業績は英文論文28編、和文論文30編、学会発表124件でした。当院職員が筆頭著者の英文原著論文は6編（吉田近思医師2編、小川健医師2編、中村亮太医師、堤悠介医師）、英文症例報告は1編（岡田脩平医師）でした。岡田医師は昨年度も英文症例報告を2編発表しています！当院職員が筆頭著者の和文論文は20編でした。医師以外の職員の業績として、診療放射線科の山野一義技師長と田中善啓技師が筆頭著者として和文論文を発表しています。他、多くの職員が論文発表、学会発表を行いました。本業績集には代表的な論文を掲載しています。ポストコロナで海外も含めて学会発表が活発になっています。来年はもっと多くの業績をお知らせできることを願っています。尚、昨年度から冊子体の発行を終了したことを報告いたします。

臨床研究部長 福永 潔