



A Phase 1/2 study of teclistamab, a humanized BCMA × CD3 bispecific Ab in Japanese patients with relapsed/refractory MM

Tadao Ishida¹ · Yoshiaki Kuroda² · Kosei Matsue³ · Takuya Komeno⁴ · Takuro Ishiguro⁵ · Jun Ishikawa⁶ · Toshiro Ito⁷ · Hiroshi Kosugi⁸ · Kazutaka Sunami⁹ · Kazuko Nishikawa¹⁰ · Kazuhiro Shibayama¹⁰ · Kensuke Aida¹⁰ · Hiroshi Yamazaki¹⁰ · Mitsuo Inagaki¹⁰ · Hisanori Kobayashi¹⁰ · Shinsuke Iida¹¹

Received: 27 August 2024 / Revised: 14 November 2024 / Accepted: 18 November 2024 / Published online: 28 November 2024
© The Author(s) 2024

Abstract

We characterized the safety and efficacy of the bispecific antibody teclistamab in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Patients were pretreated with a proteasome inhibitor (PI), immunomodulatory drug (IMiD), and anti-CD38 monoclonal antibody (mAb). The primary endpoint was frequency and type of treatment-emergent adverse events (TEAEs) in phase 1, and overall response rate (ORR; ≥ partial response [PR]) in phase 2. In phase 1, 14 patients received once-weekly (QW) subcutaneous teclistamab (0.72 mg/kg [n = 5]; 1.5 mg/kg [n = 5]; 3 mg/kg [n = 4]). No dose-limiting toxicities were observed. As of April 2024, 26 phase-2 patients received the recommended phase-2 dose (QW) (RP2D: 1.5 mg/kg) of teclistamab. Biweekly (Q2W) dosing was allowed after maintaining response for ≥ 6 months. At a median follow-up of 14.32 months, ORR was 76.9% (≥ very good PR: 76.9%; ≥ complete response: 65.4%). Median duration of response, progression-free survival, and overall survival were not reached. Common TEAEs included CRS (grade ≤ 2), neutropenia, and infections. No patient had immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) and dose reductions. Teclistamab demonstrated deep and durable responses in Japanese patients with RRMM, consistent with the global pivotal MajesTEC-1 study, supporting the potential for a new standard of care for Japanese RRMM patients.

Keywords B-cell maturation antigen · Bispecific antibody · Japanese · Multiple myeloma · Teclistamab

Introduction

Multiple myeloma (MM) is the third most common hematological malignancy worldwide and accounts for ~1% of all malignant tumors and 10–15% of hematopoietic

neoplasms in Japan [1, 2]. It is often marked by frequent relapses until the patients become refractory [3]. The standard therapy for relapsed/refractory MM (RRMM) includes immunomodulatory drugs (IMiDs), monoclonal antibodies (mAbs), proteasome inhibitors (PIs), cytotoxic

✉ Hisanori Kobayashi
hkobaya1@its.jnj.com

¹ Department of Hematology, Japanese Red Cross Medical Center, Tokyo, Japan

² Department of Hematology, NHO Hiroshimanishi Medical Center, Otake, Japan

³ Department of Internal Medicine, Kameda Medical Center, Kamogawa, Japan

⁴ Department of Hematology, NHO Mito Medical Center, Mito, Japan

⁵ Department of Internal Medicine, Niigata Cancer Center Hospital, Niigata, Japan

⁶ Department of Hematology, Osaka International Cancer Institute, Osaka, Japan

⁷ Department of Hematology, NHO Matsumoto Medical Center, Matsumoto, Japan

⁸ Department of Hematology, Ogaki Municipal Hospital, Ogaki, Japan

⁹ Department of Hematology, NHO Okayama Medical Center, Okayama, Japan

¹⁰ Research and Development Division, Janssen Pharmaceutical K.K., Tokyo, Japan

¹¹ Department of Hematology and Oncology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan

drug combinations, and high-dose therapy with autologous stem cell transplant, all of which have demonstrated significant survival benefits versus standard-of-care (SOC) therapies [4]. Despite these advances, most patients eventually relapse or become refractory due to factors like drug-resistant clones, antigen escape, suboptimal T-cell function, or adverse drug reactions. These factors, not fully elucidated, render patients progressively resistant to standard RRMM treatments [5, 6]. The prospective and non-interventional LocoMMotion study reported poor outcomes and rapid disease progression with SOC therapies for RRMM, including corticosteroids, IMiDs, alkylating drugs, and anti-CD38 mAbs [7]. The overall response rate (ORR; 29.8%) was low, and the median progression-free survival (PFS; 4.6 months) and median overall survival (OS; 12.4 months) were short for these patients. These findings overall highlight a need for therapies with innovative modes of action that can overcome resistance and improve depth and durability of response, with an acceptable tolerability profile in heavily pretreated patients with RRMM. Therapies that target the B-cell maturation antigen (BCMA) have been approved for patients with RRMM who have received ≥ 3 prior therapies including IMiDs, PIs, and anti-CD38 antibodies. These therapies have doubled the ORR compared with previous SOC [8, 9], with patients achieving deep and durable responses with a manageable safety profile. These have also demonstrated notable minimal residual disease (MRD) negativity rates and antimyeloma activity, advancing the treatment landscape for MM [10].

Teclistamab, is a Humanized immunoglobulin (Ig) G-4 proline, alanine, alanine (IgG-4 PAA) bispecific antibody, that targets the cluster of differentiation (CD)3 receptor complex on T lymphocytes and BCMA on B lymphocytes, resulting in T-cell activation and subsequent lysis of BCMA positive cells [11]. It is the first approved off-the-shelf T-cell redirecting bispecific antibody by the US Food and Drug Administration (FDA) and European medicines agency (EMA) in 2022 [11] for adults with triple-class-exposed RRMM, who have received ≥ 3 prior lines of therapy, based on results from MajesTEC-1 results [12, 13]. MajesTEC-1 is a pivotal phase 1/2 study where subcutaneous (SC) administration of teclistamab (1.5 mg/kg) in a heavily pretreated global MajesTEC-1 population resulted in an ORR of 63% at a median follow-up of 14.1 months [12]. This ORR remained consistent at 63% in the 30.4 month long-term follow-up [14]. Teclistamab is being investigated as a monotherapy for RRMM patients with 1–3 prior lines of therapy and in combination with standard or novel therapies for newly diagnosed MM and RRMM [15–17]. Herein, we report the findings from the phase-1/2 study of SC teclistamab in heavily pretreated Japanese patients with triple-class-exposed RRMM,

characterizing the safety and efficacy of the recommended phase-2 dose (RP2D) in this population.

Methods

Study design and treatment

This is an ongoing open-label, single-arm, phase-1/2 study (NCT04696809) conducted at 15 sites in Japan. The study has 2 parts: (1) phase 1: the dose-escalation study, to assess the safety and tolerability of the RP2D of teclistamab identified in the first-in-human global MajesTEC-1 study [12, 18]; (2) phase 2: to evaluate the efficacy and safety of the RP2D in Japanese patients with RRMM. All patients provided written informed consent before study entry. Study was approved by relevant institutional review boards and independent ethics committees and conducted per ICH-GCP guidelines, and the Declaration of Helsinki.

Phase 1 had a screening phase and a treatment phase (SC teclistamab was administered once-weekly [QW] on Days 1, 8, and 15 of a 21-day cycle). The interval between step-up dose(s) (SUD) and the first treatment dose was 2–4 days. Teclistamab was assessed in three dose-escalating cohorts (cohort 1: 0.72 mg/kg QW [SUD: 0.06 and 0.24 mg/kg]; cohort 2: 1.5 mg/kg QW [SUD: 0.06 and 0.3 mg/kg]; cohort 3: 3 mg/kg QW [SUD: 0.06, 0.3, and 1.5 mg/kg]; cohort 4 [not enrolled]: 6 mg/kg QW [SUD: 0.06, 0.3, and 1.5 mg/kg]). Phase 2 had a screening phase, a treatment phase, and a long-term follow-up phase until the end of the study. The RP2D was determined based on MajesTEC-1 study [18] and results of dose-limiting toxicity (DLT) evaluation for cohorts 1 and 2 in phase 1 of this study. During the treatment phase, patients received the SUD schedule of teclistamab at 0.06 or 0.3 mg/kg for 2–4 days followed by the treatment dose of 1.5 mg/kg on Days 1, 8, 15, and 22 of a 28-day cycle. In both phases, the dose interval could be changed from QW to Q2W in patients with a partial response (PR) or better for ≥ 6 -months (Supplementary Fig. 1).

Patients

Eligible Japanese patients (aged ≥ 20 years) had documented diagnosis of MM per International Myeloma Working Group (IMWG) diagnostic criteria; Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 or 1; serum M-protein level ≥ 1.0 g/dL for phase 1 and ≥ 0.5 g/dL for phase 2 or urine M-protein level ≥ 200 mg/24 h or light chain MM; and received a PI, an IMiD, and an anti-CD38 monoclonal antibody as prior lines of therapy. In phase 2, patients who had received ≥ 3 prior lines of therapy; had documented disease progression during or within 12-months of the most recent anti-myeloma therapy; and had undergone ≥ 1 complete

treatment cycle for each prior line of therapy (unless progressive disease was the best response) were enrolled. Key exclusion criteria included prior treatment with any BCMA-targeted therapy, unresolved toxicities from previous anticancer treatments, an allogeneic (within 6-months), or an autologous stem cell transplant (within 12-weeks).

Endpoints and assessments

The primary safety endpoint of phase 1 was frequency and type of treatment-emergent adverse events (TEAEs) including the incidence of DLTs and the secondary endpoints were ORR (defined as a PR or better according to the IMWG response criteria), pharmacokinetic (PK) parameters, pharmacodynamic (PD) markers, and anti-teclistamab antibodies. The primary efficacy endpoint of phase 2 was ORR and the secondary endpoints included duration of response (DOR), rate of \geq very good partial response (VGPR), complete response (CR), stringent complete response (sCR), time to response (TTR), PFS, OS, MRD negativity rate, frequency and severity of TEAEs, PK parameters, and anti-teclistamab antibodies.

TEAEs coded by the MedDRA, Version 26.0, including DLTs, were graded per National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0, except for cytokine release syndrome (CRS) and immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) which were evaluated according to the American Society of Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) guidelines [19]. Response in phase 1, was assessed by the investigators using 2016 IMWG response criteria, and in phase 2, it was based on computer algorithm assessment based on 2016 IMWG response criteria. MRD testing was done by next-generation sequencing (Adaptive Laboratory). Blood samples and bone marrow aspirate were collected for PK, PD, and immunogenicity analyses at prespecified intervals (refer to Supplemental). Serum samples were analyzed for teclistamab concentrations, cytokine profiles, and anti-teclistamab antibodies using validated assays.

Statistical analysis

In phase 1 (sample size: ≥ 3 patients in each cohort), the DLT assessment (Supplementary Table 1) was performed applying the Bayesian Optimal Interval design with dose-escalation/de-escalation. In phase 2, a sample size of 24 was determined to provide $\sim 85\%$ power to declare an ORR $> 20\%$ at one-sided significance level of 0.025, assuming an ORR of $\geq 50\%$. Safety and efficacy analyses were performed in all treated analysis sets (patients who had ≥ 1 dose of study agent) and the data were descriptively summarized. The ORR and its 2-sided 95% exact

confidence interval (CI) were calculated. Kaplan–Meier method was used to estimate DOR, PFS, and OS.

PK data were summarized descriptively for the PK analysis set (patients who had ≥ 1 dose of the study agent and had ≥ 1 evaluable concentration measurement of the study agent). Serum PK parameters were assessed using non-compartmental analysis. PK parameters included maximum plasma concentration (C_{max}), the area under the plasma concentration–time curve (AUC), and time to maximum concentration (t_{max}). Soluble BCMA (sBCMA) was assessed in the PK analysis set, and immunogenicity was assessed in immunogenicity analysis set (patients who received ≥ 1 dose and had ≥ 1 post-dose immunogenicity sample).

Results

Patients

Between February 2021 and September 2023 (clinical cut-off), 14 patients received teclistamab in phase 1 (cohort 1: $n = 5$; cohort 2: $n = 5$; cohort 3: $n = 4$). The median patient age was 73.5 years, and the median weight was 49.7 kg; the majority were female (78.6%); 57.1% had high-risk cytogenetics; 14.3% had International Staging System (ISS) stage III disease; 64.3% of patients had Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0; and 21.4% had ≥ 1 extramedullary plasmacytomas (EMP) (Table 1). Seven (50%) patients discontinued the study as of the clinical cutoff due to progressive disease (4 [28.6%]) or physician's decision (3 [21.4%]).

From August 2022 to April 2024, 26 patients received the RP2D of teclistamab in phase 2, median patient age was 67.5 years, and weight was 58.0 kg; 46.2% were female; 19.2% had high-risk cytogenetics; 11.5% had ISS stage III disease, 61.5% patients had ECOG performance status 0, and 15.4% had ≥ 1 EMP (Table 1). Ten (38.5%) patients discontinued the study, due to progressive disease (3 [11.5%]), death, treatment rejection, physician's decision (2 [7.7%], each), and adverse events (AE; 1 [3.8%]).

Treatment exposure

In phase 1, the median follow-up was 2.53, 16.30, and 12.76 months and the median treatment duration was 1.61, 15.70, and 12.75 months in cohorts 1, 2, and 3, respectively. In phase 2, the median follow-up was 14.32 months, the median treatment duration was 12.9 months, and the median relative dose intensity was 91.7%.

Table 1 Demographics and baseline characteristics

Characteristic	Phase 1				Phase 2
	Cohort 1 0.72 mg/kg QW (n = 5)	Cohort 2 1.5 mg/kg QW (n = 5)	Cohort 3 3 mg/kg QW (n = 4)	Total (n = 14)	RP2D 1.5 mg/kg QW (n = 26)
Age, median, years	52.0	74.0	74.5	73.5	67.5
≥ 75 years	1 (20)	2 (40)	2 (50)	5 (35.7)	5 (19.2)
Female, n (%)	3 (60.0)	4 (80.0)	4 (100.0)	11 (78.6)	12 (46.2)
Weight, median (range), kg	58.9 (47.0–70.0)	48.7 (39.1–55.9)	43.8 (37.3–58.0)	49.7 (37.3–70.0)	58.0 (37.5–86.4)
ECOG PS, n (%)					
0	3 (60.0)	3 (60.0)	3 (75.0)	9 (64.3)	16 (61.5)
1	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (25.0)	5 (35.7)	10 (38.5)
Cytogenetic risk, n ¹ (%)					
High-risk	0	5 (100.0)	3 (75.0)	8 (57.1)	5 (19.2)
t(4;14)	0	4 (80.0)	1 (25.0)	5 (35.7)	0
del(17p)	0	2 (40.0)	2 (50.0)	4 (28.6)	4 (15.4)
t(14;16)	0	0	0	0	1 (3.8)
ISS stage ^a , n (%)					
I	2 (40.0)	3 (60.0)	3 (75.0)	8 (57.1)	16 (61.5)
II	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	4 (28.6)	7 (26.9)
III	1 (20.0)	1 (20.0)	0	2 (14.3)	3 (11.5)
Time since diagnosis, median (range), years	5.85 (1.6–6.4)	4.19 (2.8–7.7)	3.94 (2.9–6.2)	4.65 (1.6–7.7)	6.36 (0.9–12.1)
Extramedullary Plasmacytomas ² , n (%)					
0	4 (80.0)	5 (100.0)	2 (50.0)	11 (78.6)	22 (84.6)
≥ 1	1 (20.0)	0	2 (50.0)	3 (21.4)	4 (15.4)
Number of prior LOT, n (%)					
2	1 (20.0)	1 (20.0)	0	2 (14.3)	0
3	0	0	2 (50.0)	2 (14.3)	8 (30.8)
4	1 (20.0)	0	1 (25.0)	2 (14.3)	5 (19.2)
5	0	1 (20.0)	1 (25.0)	2 (14.3)	3 (11.5)
> 5	3 (60.0)	3 (60.0)	0	6 (42.9)	10 (38.5)
Median (range)	6.0 (2–9)	6.0 (2–15)	3.5 (3–5)	5.0 (2–15)	4.5 (3–12)
Prior exposure status, n (%)					
Triple-class ^b	5 (100.0)	5 (100.0)	4 (100.0)	14 (100.0)	26 (100.0)
Penta-drug ^c	3 (60.0)	4 (80.0)	3 (75.0)	10 (71.4)	15 (57.7)
Refractory status, n (%)					
Triple-class ^b	4 (80.0)	2 (40.0)	3 (75.0)	9 (64.3)	17 (65.4)
Penta-drug ^c	2 (40.0)	1 (20.0)	2 (50.0)	5 (35.7)	6 (23.1)
Refractory to last LOT	5 (100.0)	4 (80.0)	4 (100.0)	13 (92.9)	25 (96.2)

CD cluster of differentiation, ECOG PS Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IMiD immunomodulatory drug, ISS International Staging System, LOT line of therapy, mAb monoclonal antibody, PI proteasome inhibitor, RP2D recommended phase-2 dose, QW once weekly

^aISS staging is derived based on serum β2-microglobulin and albumin

^b≥ 1 PI, ≥ 1 IMiD, and 1 anti-CD38 mAb. ^c≥ 2 PIs, ≥ 2 IMiDs, and 1 anti-CD38 mAb

¹Cutoff value of cytogenetic risk: del 17P (p53)= 14% or greater of abnormal cells detection; T(4;14)= 11% or greater of abnormal cells detection; T(14;16)= 12% or greater of abnormal cells detection

²A plasma cell neoplasm of soft tissue without bone marrow involvement or other systemic characteristics of MM

Table 2 Treatment-emergent adverse events summary^a (all-treated analysis set)

Event, n (%)	Phase 1 ^b						Phase 2 ^c	
	Cohort 1 0.72 mg/kg QW (n = 5)		Cohort 2 1.5 mg/kg QW (n = 5)		Cohort 3 3 mg/kg QW (n = 4)		RP2D 1.5 mg/kg QW (n = 26)	
	Any grade	Grade ≥ 3	Any grade	Grade ≥ 3	Any grade	Grade ≥ 3	Any grade	Grade ≥ 3
Any TEAE	4 (80.0)	4 (80.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	26 (100.0)	23 (88.5)
Hematologic								
Neutropenia	2 (40.0)	2 (40.0)	4 (80.0)	4 (80.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	19 (73.1)	19 (73.1)
Lymphopenia	2 (40.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (25.0)	0	8 (30.8)	8 (30.8)
Anemia	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	7 (26.9)	6 (23.1)
Iron deficiency anemia	0	0	0	0	0	0	3 (11.5)	0
Non-hematologic								
Pyrexia	4 (80.0)	0	3 (60.0)	0	0	0	10 (38.5)	1 (3.8)
Hyperglycemia	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	0	2 (50.0)	0	0	0
Nausea	2 (40.0)	0	0	0	1 (25.0)	0	4 (15.4)	0
Headache	2 (40.0)	0	0	0	0	0	3 (11.5)	0
Hypogammaglobulinemia	1 (20.0)	0	2 (40.0)	0	0	0	15 (57.7)	1 (3.8)
Malaise	1 (20.0)	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0
Constipation	1 (20.0)	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0
Diarrhea	1 (20.0)	0	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	3 (11.5)	0
Vomiting	1 (20.0)	0	0	0	1 (25.0)	0	4 (15.4)	0
Nasopharyngitis	1 (20.0)	0	1 (20.0)	0	0	0	8 (30.8)	0
Stomatitis	0	0	1 (20.0)	0	1 (25.0)	0	0	0
Hypokalemia	1 (20.0)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
Insomnia	1 (20.0)	0	2 (40.0)	0	1 (25.0)	0	2 (7.7)	0
Tinea pedis	0	0	2 (40.0)	0	0	0	0	0
Injection-site erythema	0	0	1 (20.0)	0	1 (25.0)	0	8 (30.8)	0
Injection-site pruritus	0	0	0	0	0	0	3 (11.5)	0
Cytomegalovirus infection	0	0	0	0	0	0	3 (11.5)	0
Peripheral edema	0	0	0	0	0	0	3 (11.5)	0
Dental caries	0	0	0	0	0	0	3 (11.5)	0
Rash	0	0	0	0	0	0	3 (11.5)	0
Hyponatremia	0	0	0	0	0	0	3 (11.5)	3 (11.5)
Cytokine release syndrome ^d	2 (40.0)	0	3 (60.0)	0	3 (75.0)	0	21 (80.8)	0
Neurotoxicities	2 (40.0)	0	1 (20.0)	0	0	0	2 (7.7)	0

AE adverse event, ASTCT American Society for Transplantation and Cellular Therapy, RP2D recommended phase-2 dose, TEAE treatment-emergent AE, QW once weekly

^aAEs were reported in ≥ 10% of the patients

^bClinical data cutoff date for phase 1 is September 2023

^cClinical data cutoff date for phase 2 is April 2024

^dCytokine release syndrome was graded per ASTCT criteria

Safety

In phase 1, no DLTs occurred across all 3 cohorts. Of the 14 patients in phase 1, 13 (92.9%) patients experienced ≥ 1 TEAE; serious TEAEs were reported in 6 (42.9%) patients (Table 2; Supplementary Table 2). No dose reductions or treatment discontinuations due to TEAEs were reported. Infections occurred in 9 (64.3%; any grade) patients; of these

2 (14.3%) patients had a grade 3/4 infections due to COVID-19 pneumonia and sepsis (1[7.1 each]). All CRS events were of grade 1 and neurotoxic events were of grade 1/2 and resolved at clinical cutoff date (Supplementary Tables 3 & 4). There was no reported grade 5 TEAEs or ICANS.

In phase 2, all (26 [100.0%]) patients reported ≥ 1 TEAEs, and 23 (88.5%) patients had grade ≥ 3 TEAEs; serious TEAEs were reported in 13 (50.0%) patients (Supplementary

Table 2). TEAEs leading to dose delay or dose interruption were observed in 23 (88.5%) patients. No patient had dose reduction due to TEAEs and only one patient had treatment discontinuation due to grade 3 TEAE of hyponatremia (not related to teclistamab) (Supplementary Table 2). Hematologic events were the most frequently ($\geq 10\%$; any grade or grade ≥ 3) reported TEAEs which included neutropenia (19 [73.1%; any grade]), lymphopenia (8 [30.8%; any grade]), and anemia (7 [26.9%; any grade]) (Table 2). Hypogammaglobulinemia occurred in 22 (84.6%) patients as identified through adverse event reports, laboratory analyses (IgG level, < 500 mg per deciliter), and 21 (80.8%) patients received ≥ 1 immunoglobulin replacement therapy for prophylaxis use at any time during the study. Infections occurred in 20 (76.9%; any grade) patients (Supplementary Table 5) and the most common were nasopharyngitis (8 [30.8%]) and cytomegalovirus infection (3 [11.5%]). Grade 3/4 infections were observed in 5 (19.2%) patients. CRS occurred in 21 (80.8%) patients (any grade), where all events were grade 1 (69.2%) and grade 2 (11.5%). All CRS events resolved without treatment discontinuation or dose reduction (Supplementary Table 3). Pyrexia was the most frequent CRS symptom observed in 20 (76.9%) patients. Most CRS events occurred after SUD 1, SUD 2 (9 [34.6%], each SUD) and first treatment dose (4[15.4%]). Median (range) time to CRS onset was 2 (1.0–5.0) days, median duration was 3 (1.0–24.0) days, and 21 (80.8%) patients received supportive measures to treat CRS including tocilizumab and acetaminophen (17 [65.4%] each), intravenous fluids and steroids (3 [11.5%] each). Neurotoxic events occurred in 2 (7.7%) patients (grade 1 headache and somnolence, 1 [3.8%] patient each). No patient experienced ICANS. One (3.8%) patient reported a TEAE of COVID-19. Two (7.6%) patients experienced grade 5 TEAEs; one patient with a large intestine perforation due to colon cancer, and the other with multi-organ dysfunction syndrome (neither was considered treatment-related per investigator).

Efficacy

In phase 1, 9 out of 14 (64.3%) patients achieved a response (Supplementary Fig. 2); cohort 1: 2 (20.0%) patients (sCR observed in 2 patients), cohort 2: 4 (80.0%) patients (sCR in 2 patients; CR and VGPR in 1 patient each), cohort 3: 3 (75.0%) patients (sCR in 2 patients; VGPR in 1 patient).

In phase 2, ORR (\geq PR) was 76.9% (20/26 patients; 95% CI 56.4–91.0); 20 (76.9%; [95% CI 56.4–91.0]) patients achieved \geq VGPR and 17 (65.4%; [95% CI 44.3–82.8]) patients achieved \geq CR (Fig. 1, Table 3). Of the 26 patients, 18 patients met criteria for Q2W switch and 13 switched from QW to Q2W dose (Fig. 2). At 12 months 89.7% of responders were event-free, with OS rate of 76%, and PFS rate of 75.2%. Median DOR, median PFS, and median OS

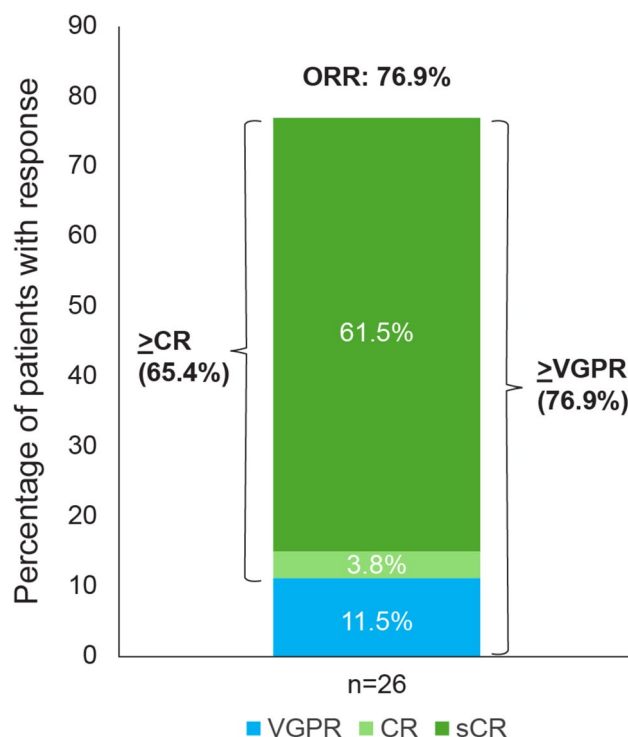


Fig. 1 Overall response rate (phase 2). CR complete response, ORR overall response rate, PR partial response, sCR stringent complete response, VGPR very good partial response

were not reached with a median follow-up for 14.32 months (Supplementary Fig. 3). The overall MRD negativity rate (10^{-5}) was 38.5% (95% CI 20.2–59.4) (Supplementary Table 3). In 12 patients with evaluable MRD sample, the MRD negativity rate (10^{-5}) was 83.3% (95% CI 51.6–97.9).

Pharmacokinetics

Fourteen patients in phase 1 and 26 patients in phase-2 were included in the PK analysis set. In phase 1, the mean C_{max} and AUC at Cycle 1 Day 1 and Cycle 3 Day 1 had increased proportionally per dose level (Supplementary Table 6). In phase 2, the mean serum trough concentration (C_{trough}) values of teclistamab were comparable with the concentrations from cohort 2 (RP2D cohort) of phase 1. The mean (C_{trough}) was maintained at or above the maximum value of 90% maximal effective concentration (EC_{90}) identified in an ex vivo cytotoxicity assay.

Pharmacodynamics

A rapid decrease in sBCMA was observed in most responders within the first month of treatment in phase 1, and a greater reduction in sBCMA occurred in patients with deeper responses treated with RP2D of teclistamab. In phase 2, a rapid decrease in sBCMA was observed in most of the

Table 3 Summary of efficacy results (phase 2; all treated analysis set)

Parameters	Phase 2	
	n (%)	95% CI
sCR	16 (61.5)	40.6–79.8
CR	1 (3.8)	0.1–19.6
VGPR	3 (11.5)	2.4–30.2
PR	0	(NE, NE)
SD	3 (11.5)	2.4–30.2
Progressive disease	1 (3.8)	0.1–19.6
NE	2 (7.7)	0.9–25.1
Overall response (sCR + CR + VGPR + PR) ^a	20 (76.9)	56.4–91.0
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	20 (76.9)	56.4–91.0
CR or better (sCR + CR)	17 (65.4)	44.3–82.8
MRD negativity rate (10 ⁻⁵)	10 (38.5)	20.2–59.4
Time to response, median (range), months		
Time to first response (≥ PR)	1.22 (0.2–4.1)	
Time to best response	5.88 (2.9–13.6)	
Time to ≥ VGPR	2.12 (1.2–6.7)	
Time to ≥ CR	4.86 (1.2–13.6)	

CI confidence interval, CR complete response, MRD minimum residual response, NE not evaluable, ORR overall response rate, PR partial response, sCR stringent CR, SD stable disease, VGPR very good partial response

Responses were assessed by computerized algorithm

^aORR significantly exceeded the null hypothesis rate of <20% based on a one-sided exact binominal test with a significance level of 0.025 ($p < .0001$)

responders (≥ PR) by Cycle 2 Day 1 (14/20 [70%] patients) and continued till Cycle 4 Day 1 (17/20 [85.0%] patients).

Immunogenicity

In phase 1, no patients were identified as positive for antibodies to teclistamab. In phase 2, 1 out of 25 anti-drug antibody-evaluable patients was identified as positive for anti-teclistamab antibodies at Cycle 3 Day 1 with low titer; but was identified as negative at the subsequent visit, Cycle 4 Day 1.

Discussion

This is the first dedicated phase-1/2 study of teclistamab, a BCMA-targeted bispecific antibody in Japanese patients with RRMM and with an extensive history of prior treatment. Teclistamab demonstrated clinically meaningful responses that were durable and deepened over time, with a manageable safety profile in heavily pretreated patients with triple-class-exposed RRMM.

The majority of patients in the current study who switched to a Q2W dose schedule (post a PR or better for ≥ 6-months) maintained their response at the clinical cutoff date. The flexibility of the Q2W schedule could potentially reduce the burden of administration on both patients and health-care providers. The safety of teclistamab was assessed at 3 dose levels, at QW dose, during phase 1 (0.72 mg/kg, 1.5 mg/kg, and 3 mg/kg). The safety profile was consistent across cohorts, with no dose-dependent trend and no DLTs observed during dose-escalation for all three doses, including the RP2D in Japanese patients. The overall safety profile was consistent with observations in the global MajesTEC-1 population and aligned with the mode of action concerning T-cell activation and targeting of B-cells [20, 21]. Most common and expected TEAEs when T-cells are activated against myeloma cells regardless of causality include CRS, neurotoxic events, low blood counts, and infections that were reported in this study [22]. The CRS and neurotoxic TEAEs currently reported were of low grade (grade ≤ 2), resolved by the clinical cutoff date and none led to dose reduction or treatment discontinuation. No ICANS were reported during this study. The most common hematologic TEAEs observed in this study were neutropenia, lymphopenia, and anemia; this was comparable with the global MajesTEC-1 study [12, 20, 21]. To mitigate the risk of severe CRS, a SUD schedule was employed in all cohorts during phases 1 and 2 [23], successfully reducing the incidence and severity of CRS in this study. As a result, CRS events occurred early in the treatment course, with most events limited to the SUDs and first treatment doses. These events reduced with subsequent doses and resolved by the cutoff date. BCMA-targeted T-cell redirecting therapies have also been associated with an increased susceptibility to infectious complications due to their mechanism of action [24]. In this study although the incidence of infections of any grade (76.9%) were high, the rate of grade ≥ 3 infections were low (19.2%). Furthermore, grade ≥ 3 neutropenia events were high (73.1%) but were well managed using supportive care and neither infection or neutropenia led to any discontinuation or dose reductions. Thus, appropriate screening, prophylaxis, and management of infections, hypogammaglobulinemia, and neutropenia are recommended when treating patients with anti-BCMA bispecific antibodies [25]. One patient discontinued the study treatment due to grade 3 hyponatremia TEAE (1[3.8%]). Two grade 5 TEAEs leading to death were reported and neither of these TEAEs were considered related to the study treatment. Taken together teclistamab demonstrated a manageable safety profile in Japanese patients with no new safety concerns reported. The safety findings were consistent with the pivotal global MajesTEC-1 study assessing teclistamab monotherapy, despite variations in the demographics.

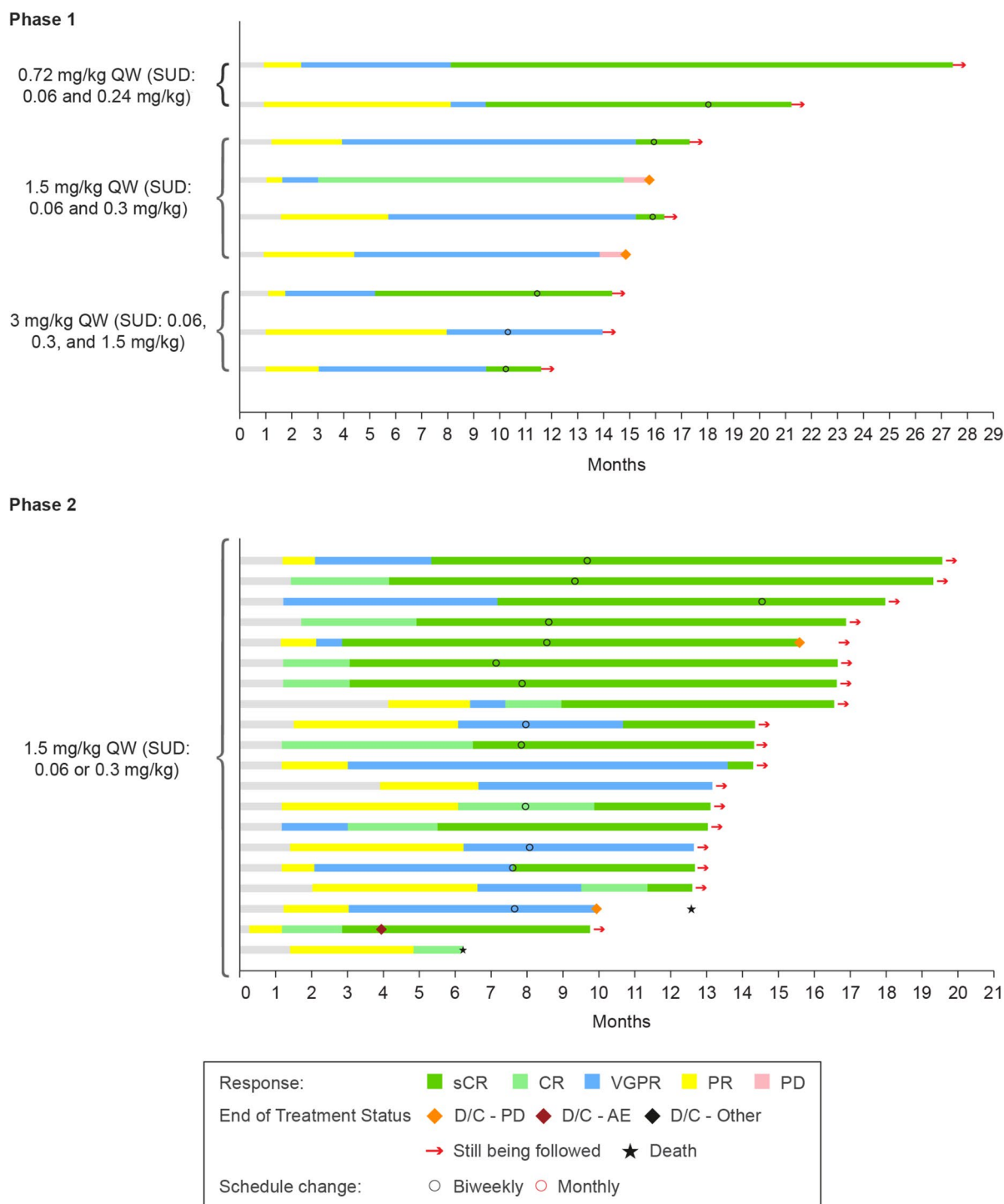


Fig. 2 Treatment response in the patients (phases 1 and 2). AE adverse event, CR complete response, D/C, discontinued, PD progressive disease, PR partial response, sCR stringent response, SUD step-up dose(s), VGPR very good partial response

At RP2D in phase 2, responses occurred in 76.9% patients, comparable with the global MajesTEC-1 study with a majority achieving deep responses and having a VGPR (76.9%) or sCR (61.5%). In the current study, all responses deepened over time, from an initial response of

PR to the best response of VGPR, CR, and sCR. Overall, teclistamab resulted in deep and durable responses in Japanese patients with triple-class-exposed RRMM and the responses were comparable with the global MajesTEC-1 pivotal study [12].

From the PK results it was observed that teclistamab serum C_{trough} values were comparable with the observed concentrations from the RP2D cohort in phase 1. The serum concentration of teclistamab at RP2D was sustained over the predetermined target level based on an experimentally determined maximum value range of EC_{90} . No patients in phase 1, and 1 patient in phase 2 were anti-teclistamab antibody positive. In the current study a rapid decrease in sBCMA was observed in most responders within the first month of treatment in the patients treated with RP2D in phase-1 and a similar trend was observed in phase 2. A rapid decrease in sBCMA levels in responders is an important indicator of treatment efficacy and improved clinical outcomes including longer progression-free survival in patients with RRMM [26]. Taken together the PK, PD, and immunogenicity results were in line with the study assessing teclistamab in the global MajesTEC-1 non-Japanese population [12]. Limitations include the open-label and single-arm study design with a lack of a comparison arm and the survival data are not mature in this ongoing study.

In conclusion, SC teclistamab at the QW RP2D of 1.5 mg/kg (with 50% patients switching to Q2W dose, $\text{post} \geq 6$ -months of PR or better), established in the pivotal MajesTEC-1 global study, demonstrated manageable safety in triple-class-exposed Japanese patients with RRMM. Teclistamab resulted in deep and durable responses in heavily pretreated patients with RRMM. Overall teclistamab demonstrated favorable results as monotherapy in Japanese patients with heavily pretreated RRMM, supporting the potential for a new SOC for patients with RRMM in Japan.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s12185-024-03884-z>.

Acknowledgements Jyotsana Dixit, PhD and Prasanthi Chengalva, PhD (both from SIRO Clinpharm Pvt. Ltd.) provided writing assistance. Natsuki Sato (Janssen Pharmaceutical K.K.) provided additional editorial support for this manuscript. The authors also thank the study participants and the investigators for their participation in this study.

Author contribution All authors contributed to the development and review of this manuscript and confirm that they have read the journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines. All authors met ICMJE criteria and all those who fulfilled those criteria are listed as authors. All authors had access to the analyzed study data, rigorously reviewed the data output and interpretation, provided direction and comments on the manuscript, made the final decision about where to publish these data, and approved submission to the journal.

Funding Funding was provided by Janssen Pharmaceutical K.K. (Japan).

Data availability The data sharing policy of Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson is available at <https://www.janssen.com/clinical-trials/transparency>. As noted on this site, requests for access to the study data can be submitted through Yale Open Data Access [YODA] Project site at <http://yoda.yale.edu>.

Declaration

Conflict of interest Tadao Ishida: Research funding received from Alexion pharma, BMS, GSK, Janssen, Pfizer, Prothena, Sanofi, and Takeda. Honoraria received from BMS, CSL Behring, Janssen, Ono, Pfizer, Sanofi, and Takeda. Yoshiaki Kuroda: Payment or honoraria received from Amgen, Asahi Kasei Pharma, Astrazeneca, BMS, Janssen, Ono, Sanofi, SymBio Pharmaceuticals, and Takeda Pharmaceuticals. Kosei Matsue: Grants or contract received from Astrazeneca. Takuya Komeno: Grants or contracts received from Abbvie, BMS, Janssen Pharmaceutical K.K., and Sanofi. Takuro Ishiguro: Payment or honoraria received from Janssen Pharmaceutical K.K., Sanofi, BMS, Ono Pharmaceutical, Takeda Pharmaceutical Company Limited, and Novartis. Jun Ishikawa: None. Toshiro Ito: None. Hiroshi Kosugi: Payment or honoraria received from Abbvie G.K., Asahi Kasei Pharma, Astrazeneca K.K., Beckton Dickinson K.K., BMS K.K., Chugai, GSK K.K., Janssen Pharmaceutical K.K., Japan Blood Products Organization, Kyowa Kirin, Kissei Pharmaceutical, Nippon Shinyaku, Novartis Pharma K.K., Novo Nordisk Pharma Japan, Ono, Sanofi K.K., and Takeda. Kazutaka Sunami: Research funding received from: Abbvie, Beigene, BMS, Chugai, GSK, Incyte, Janssen, Kyowa Kirin, Mitsubishi Tanabe, Novartis, Ono, Otsuka, Pfizer, and Sanofi. Honoraria received from BMS, Janssen, and Sanofi. Kazuko Nishikawa: Employee of Janssen Pharmaceutical K.K. Kazuhiro Shibayama: Employee of Janssen Pharmaceutical K.K., and own stock or stock options in Johnson & Johnson. Kensuke Aida: Employee of Janssen Pharmaceutical K.K. Hiroshi Yamazaki: Employee of Janssen Pharmaceutical K.K., own stocks or stock options in Kameya Shoji Co., Ltd. Mitsuo Inagaki: Employee of Janssen Pharmaceutical K.K., and own stocks or stock options in Johnson & Johnson. Hisanori Kobayashi: Employee of Janssen Pharmaceutical K.K., and own stocks or stock options in Johnson and Johnson. Shinsuke Iida: All support for the present manuscript received from Janssen. Grants received from Abbvie, Amgen, BMS, Daiichi Sankyo, GSK, Janssen, Novartis, Ono, Otsuka, Pfizer Sanofi, Shionogi, and Takeda. Consulting fees received from Abbvie, Astrazeneca, BMS, GSK, Janssen, Novartis, Otsuka, Pfizer, and Sanofi. Payment or honoraria received from Astrazeneca, BMS, Janssen, Ono, Pfizer, Sanofi, and Takeda. Other financial or non-financial interests received from Chugai.

Ethical approval The study protocol and associated study documents were approved by the Institutional Review Board. Good Clinical Practice (GCP) guidelines, established by the International Council for Harmonization (ICH), and all relevant regulatory requirements were followed during the conduct of this study.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

1. Ishida T, Nakakoji M, Murata T, Matsuyama F, Iida S. Evaluating process utilities for the treatment burden of chemotherapy

- in multiple myeloma in Japan: a time trade-off valuation study. *J Med Econ.* 2023;26(1):565–73. <https://doi.org/10.1080/13696998.2023.2197811>.
2. Huang J, Chan SC, Lok V, Zhang L, Lucero-Prisno DE 3rd, Xu W, et al. The epidemiological landscape of multiple myeloma: a global cancer registry estimate of disease burden, risk factors, and temporal trends. *Lancet Haematol.* 2022;9(9):e670–7. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(22\)00165-x](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(22)00165-x).
3. Yang WC, Lin SF. Mechanisms of drug resistance in relapse and refractory multiple myeloma. *Biomed Res Int.* 2015;2015:341430. <https://doi.org/10.1155/2015/341430>.
4. Nooka AK, Kastiris E, Dimopoulos MA, Lonial S. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood.* 2015;125(20):3085–99. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-11-568923>.
5. Pinto V, Bergantim R, Caires HR, Seca H, Guimarães JE, Vasconcelos MH. Multiple myeloma: available therapies and causes of drug resistance. *Cancers (Basel).* 2020. <https://doi.org/10.3390/cancers12020407>.
6. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2020;95(5):548–67. <https://doi.org/10.1002/ajh.25791>.
7. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2022;36(5):1371–6. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01531-2>.
8. Moreau P, van de Donk N, Delforge M, Einsele H, De Stefano V, Perrot A, et al. Comparative efficacy of teclistamab versus current treatments in real-world clinical practice in the prospective locomotion study in patients with triple-class-exposed relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Adv Ther.* 2023;40(5):2412–25. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02480-7>.
9. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):207–21. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30788-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30788-0).
10. Shah N, Chari A, Scott E, Mezzi K, Usmani SZ. B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches. *Leukemia.* 2020;34(4):985–1005. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0734-z>.
11. Guo Y, Quijano Cardé NA, Kang L, Verona R, Banerjee A, Kobos R, et al. Teclistamab: mechanism of action, clinical, and translational science. *Clin Transl Sci.* 2024;17(1):e13717. <https://doi.org/10.1111/cts.13717>.
12. Moreau P, Garfall AL, van de Donk N, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2022;387(6):495–505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203478>.
13. Agency EM (2022) Tecvayli (teclistamab)
14. van de Donk NW, Moreau P, Garfall AL, Bhutani M, Oriol A, Nooka AK, et al. Long-term follow-up from MajesTEC-1 of teclistamab, a B-cell maturation antigen (BCMA) × CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Am Soc Clin Oncol.* 2023. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.7540.
15. Martino EA, Bruzzese A, Labanca C, Mendicino F, Lucia E, Olivito V, et al. Teclistamab-cqyv in multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2024;112(3):320–7. <https://doi.org/10.1111/ejh.14121>.
16. Rodriguez Otero P, D'Souza A, Reece D, van de Donk N, Chari A, Krishnan A, et al. S188: Teclistamab in combination with daratumumab, a novel, immunotherapy-based approach for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: updated phase 1B results. *HemaSphere.* 2022;6:89–90.
17. Searle E, Quach H, Wong SW, Costa LJ, Hulin C, Janowski W, et al. Teclistamab in combination with subcutaneous daratumumab and lenalidomide in patients with multiple myeloma: results from one cohort of MajesTEC-2, a phase 1b, multicohort study. *Blood.* 2022;140(Supplement 1):394–6.
18. Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk N, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen × CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *Lancet.* 2021;398(10301):665–74. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01338-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01338-6).
19. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(4):625–38. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758>.
20. Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2021;384(8):705–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024850>.
21. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet.* 2021;398(10297):314–24. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00933-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00933-8).
22. Simmons GL, Castaneda Puglianini O. T-cell-based cellular immunotherapy of multiple myeloma: current developments. *Cancers (Basel).* 2022. <https://doi.org/10.3390/cancers14174249>.
23. Ball K, Dovedi SJ, Vajjah P, Phipps A. Strategies for clinical dose optimization of T cell-engaging therapies in oncology. *MAbs.* 2023;15(1):2181016. <https://doi.org/10.1080/19420862.2023.2181016>.
24. Mazahreh F, Mazahreh L, Schinke C, Thanendrarajan S, Zangari M, Shaughnessy JD, et al. Risk of infections associated with the use of bispecific antibodies in multiple myeloma: a pooled analysis. *Blood Adv.* 2023;7(13):3069–74. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022009435>.
25. Nooka AK, Rodriguez C, Mateos MV, Manier S, Chastain K, Banerjee A, et al. Incidence, timing, and management of infections in patients receiving teclistamab for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the MajesTEC-1 study. *Cancer.* 2024;130(6):886–900. <https://doi.org/10.1002/cncr.35107>.
26. Sanchez L, Dardac A, Madduri D, Richard S, Richter J. B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: the new frontier of targeted therapies. *Ther Adv Hematol.* 2021;12:2040620721989585. <https://doi.org/10.1177/2040620721989585>.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



A practice-oriented genome-profiling study for acute myeloid leukemia using the novel HANDLE system: HM-screen-JAPAN02

Hironori Arai^{1,3} · Naoko Hosono² · SungGi Chi³ · Kentaro Fukushima⁴ · Daisuke Ikeda⁵ · Satoshi Iyama⁶ · Akihiko Gotoh⁷ · Takayuki Ikezoe⁸ · Chikashi Yoshida⁹ · Goichi Yoshimoto¹⁰ · Junya Kanda¹¹ · Naoto Takahashi¹² · Emiko Sakaida¹³ · Kensuke Usuki¹⁴ · Takahiro Yamauchi² · Yosuke Minami³

Received: 20 May 2024 / Revised: 28 November 2024 / Accepted: 28 November 2024 / Published online: 16 December 2024
© Japanese Society of Hematology 2024

Abstract

HM-SCREEN-Japan is a multicenter collaborative project in Japan to evaluate the clinical utility of a cancer genome panel in the treatment of acute myeloid leukemia (AML). The HM-SCREEN-JAPAN02 study used the Amoy Myeloid Panel[®] with the HANDLE system, which enables efficient and rapid sequencing, as the genomic testing kit. The Amoy Myeloid Panel[®] targets 53 genes with established clinical significance or high prevalence. The study analyzed bone marrow fluid or peripheral blood. Multiple time points for submission were allowed to evaluate clonal changes over time. A total of 179 tests/145 patients with one or more pathogenic mutations (23 patients submitted specimens at multiple time points) were included in the analysis. A variety of patterns were detected, including acquisition of new resistance-associated genetic mutations and pathogenic mutations remaining after clinical remission. The median time required for sequencing and annotation was 8 days. TP53 and NRAS mutations were associated with increased risk of death (hazard ratio = 3.98 and 5.50, respectively). In a survey of physicians at the participating centers, 63% reported that the genomic panel was clinically useful, particularly for assessing clinical risk and evaluating indications for hematopoietic stem cell transplantation.

Keywords Acute myeloid leukemia · Next-generation sequencing · Genomic testing

Hironori Arai, Naoko Hosono, and SungGi Chi contributed equally to this study.

The use of this panel was expected to shorten the TAT and enable sequential analysis of leukemia clonal changes to assess the risk of relapse, evaluate the need for stem cell transplantation (SCT), and consider treatment options for clinical practice, including molecular-targeted therapies.

✉ Yosuke Minami
yominami@east.ncc.go.jp

¹ Department of Hematology and Oncology, Japanese Red Cross Narita Hospital, Narita, Japan

² Department of Hematology and Oncology, University of Fukui, Fukui, Japan

³ Department of Hematology, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa 277-8577, Japan

⁴ Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan

⁵ Division of Hematology/Oncology, Kameda Medical Center, Kamogawa-Shi, Japan

⁶ Department of Hematology, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Japan

Introduction

Acute myeloid leukemia is primarily caused by clonal proliferation of hematopoietic cells due to somatic mutations and fusion genes. Although morphologic evaluation is important for accurate diagnosis, risk assessment, and making

⁷ Department of Hematology, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan

⁸ Kochi University, Nankoku, Japan

⁹ NHO Mito Medical Center, Ibaraki, Japan

¹⁰ Saga-Ken Medical Center Koseikan, Saga, Japan

¹¹ Department of Hematology and Oncology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

¹² Department of Hematology, Nephrology and Rheumatology, Akita University, Akita, Japan

¹³ Department of Hematology, Chiba University Hospital, Chiba City, Japan

¹⁴ Department of Hematology, NTT Medical Center Tokyo, Shinagawa-Ku, Japan

treatment decisions, genomic analysis has become increasingly important [1]. Many genetic mutations involved in the pathogenesis of AML have been identified. Data from The Cancer Genome Atlas indicate that AML is caused by a very small number of genetic mutations compared to other cancers [2]. In the Beat AML Basket Trial, personalized therapy for these genetic mutations based on cancer genome profiling (CGP) led to improved prognosis of newly diagnosed AML patients, thereby further highlighting the importance of treatment strategies using genetic approaches [3].

The HM-Screen-Japan (HMS) is a multicenter CGP observational study conducted in Japan to evaluate the clinical benefit of treatment for AML. The previous study, HMS01 [4], analyzed 406 DNA coding regions, 31 introns, and 265 RNA abnormalities using paraffin-embedded bone marrow specimens from 177 patients with newly diagnosed unfit or relapsed/refractory AML. In that study, 38% ($n=68$) of all patients harbored mutations in genes useful for treatment selection, such as *FLT3*, *IDH1/2*, and *DNMT3A*. A variety of mutations were detected, suggesting that some could contribute to patient diagnosis and prognosis. However, the number of clinically significant mutations in AML was limited, and the turnaround time (TAT) for analysis was as long as 13 days. The use of bone marrow-embedded specimens also made it difficult to promptly incorporate genetic results into treatment planning. Other studies have found that during the course of treatment, the initially recognised clones could become resistant or new clones could emerge [5, 6].

Based on these observations, the present study, HMS02, employed a "compact" panel of carefully selected genes with high clinical utility. The use of this panel was expected to shorten the TAT and enable sequential analysis of leukemia clonal changes to assess the risk of relapse, evaluate the need for stem cell transplantation (SCT), and consider treatment options for clinical practice, including molecular-targeted therapies.

Materials and methods

Patient cohort

HMS02 was a multicenter CGP study utilizing next-generation sequencing (NGS) with the Amoy Myeloid Panel[®]. A total of 23 institutions in Japan participated in this study, of which the National Cancer Center Hospital East served as the authorized representative. Patient inclusion criteria were as follows: adults ≥ 18 years of age with a pathologic or cytogenetic diagnosis of AML (whether primary or relapsed). The available specimens included fresh bone marrow fluid or peripheral blood containing at least 10% blasts. Submission of specimens from multiple time points,

including initial onset, relapse, or treatment failure, was allowed. After submission, annotated genomic reports were returned to the participants. The reports were returned and used by the participants to make a genetic diagnosis of AML, to determine a course of treatment, and to predict prognosis. Patient samples submitted at multiple time points were tracked for clonal changes to modify treatment strategies and predict prognosis. Clinical information such as age, sex, treatment choice, response, SCT status, and survival were collected. The protocol was approved by the institutional review board at each center and carried out in accordance with the Declaration of Helsinki. All patients provided written informed consent.

Cancer genome profiling assay

The Amoy Myeloid Panel[®] is a practical CGP developed by AmoyDx based on the findings of HMS01 and the genetic testing guidelines of the Japanese Society of Hematology (Fig. 1).

Genetic abnormalities frequently identified in the interim analysis of HMS01 (4 or more out of 89 cases) were considered for testing in this study. However, those with no mutation hotspots and extremely wide sequencing sites (*MLL2*, *SETD2*, *RAD51*) were excluded for usability reasons. Those with strong clinical significance (e.g., *PML-RARA*, *BCR-ABL1*, *MLL* chimeras) were included regardless of their frequency. Finally, 53 genes (47 single-nucleotide mutations/insertions/deletions and 11 fusions) were selected and classified from A through D for the level of evidence of clinical benefit.

Peripheral blood and bone marrow fluid samples were genetically tested, and clonal changes were followed during the treatment period. The Halo-Shape Annealing and Defer-Ligation Enrichment (HANDLE) System was employed to perform DNA imputation, complete hybridization, extension-ligation, digestion, PCR, and cleanup in less than 5 h (Supplement 1). The TAT from specimen collection to reporting was designed to be ≤ 5 days.

The minimum average depth required for reporting was 500X. Limit of detection sensitivity were 3% for Single Nucleotide Variants/Insertions/Deletions (SNV/Indel) and 600 copies for fusion gene. Specimens were collected from each participating facility by SRL, Inc. and analyzed. The reports were curated at the National Cancer Center Hospital East and then reported to the responsible physicians.

Statistical analysis

Clinical information was compiled as descriptive statistics. Overall survival (OS), defined as the time from the date of enrollment in this study, was determined by the Kaplan–Meier method. Prognostic effects of basic

Gene	Alteration Type	Target Region	Diagnosis	Treatment	Prognosis	Fast track
<i>ABL1</i>	SNV, Fusion	Exon 4-10		A		
<i>ASXL1</i>	SNV, InDel	Exon 2-4,6-8,10-12	A			
<i>BCOR</i>	SNV, InDel	Exon 2-15	A		C	
<i>BRAF</i>	SNV	Exon 1-4,6,8,11,12,15,17,18		C	D	
<i>CALR</i>	SNV, InDel	Exon 1-9				
<i>CBFB</i>	Fusion	/	A		A	
<i>CBL</i>	SNV	Exon 3-5,7-9,11,14,16	D		C	
<i>CEBPA</i>	SNV, InDel	Exon 1	A		A	
<i>CREBBP</i>	Fusion	/	A			
<i>CSF3R</i>	SNV	Exon 10,14-18				
<i>CTCF</i>	SNV	Exon 7				
<i>DIS3</i>	SNV	Exon 10				
<i>DNMT3A</i>	SNV, InDel	Exon 3-11,13-23	A	B	C	
<i>ETV6</i>	SNV, InDel, Fusion	Exon 1-8	A		A	
<i>EZH2</i>	SNV, InDel	Exon 2-20	A		C	
<i>FBXW7</i>	SNV	Exon 9,10				
<i>FLT3</i>	SNV, InDel	Exon 5,8-24	A	A	A	
<i>GATA1</i>	SNV	Exon 2				
<i>GATA2</i>	SNV	Exon 2-6	A		A	
<i>IDH1</i>	SNV	Exon 3,4,7		D		
<i>IDH2</i>	SNV	Exon 3,4,6,7		D		
<i>IKZF1</i>	SNV, InDel	Exon 1-8				
<i>JAK2</i>	SNV, Fusion	Exon 12-16	A			
<i>JAK3</i>	SNV	Exon 11,13,15,16,19				
<i>KIT</i>	SNV	Exon 1,2,8,15,17,18	A	C	A	
<i>KMT2A</i>	SNV, InDel, Fusion	Exon 2,4-36	A	D	A	
<i>KRAS</i>	SNV	Exon 2-5	A	D		
<i>MAX</i>	SNV	Exon 3				
<i>MLLT10</i>	Fusion	/	A		A	
<i>MPL</i>	SNV	Exon 3,4,10,12				
<i>MYC</i>	SNV	Exon 2				
<i>MYD88</i>	SNV	Exon 2-5				
<i>NF1</i>	SNV, InDel	Exon 2-58	A			
<i>NPM1</i>	SNV	Exon 7,10,11	A	A	A	
<i>NRAS</i>	SNV	Exon 1-4	A	D	C	
<i>NUP98</i>	Fusion	/	A		C	
<i>PDGFRA</i>	SNV	Exon 12,14,18				
<i>PHF6</i>	SNV, InDel	Exon 1-10	A		C	
<i>PML</i>	Fusion	/		D		
<i>PTPN11</i>	SNV	Exon 2-4,7,8,12,13		D		
<i>RB1</i>	SNV, InDel	Exon 1-27				
<i>RIT1</i>	SNV	Exon 5				
<i>RUNX1</i>	SNV, InDel, Fusion	Exon 1-6,8	A		A	
<i>SET</i>	Fusion	/				
<i>SETBP1</i>	SNV	Exon 4				
<i>SF3B1</i>	SNV	Exon 13-21	A	D		
<i>SRSF2</i>	SNV	Exon 1,2	A		C	
<i>STAG2</i>	SNV, InDel	Exon 1-12,14-35	A			
<i>TET2</i>	SNV, InDel	Exon 1-11	A			
<i>TP53</i>	SNV, InDel	Exon 1,2,5,7,8,10,11		C	A	
<i>U2AF1</i>	SNV	Exon 2,5,6	A			
<i>WT1</i>	SNV	Exon 2-9	C			
<i>ZRSR2</i>	SNV, InDel	Exon 1-11	A			

Fig. 1 List of genes tested in the Amoy Myeloid Panel[®]. 53 genes were examined based on the findings of HMS01 and the genetic testing guidelines of the Japanese Society of Hematology. Their level of evidence was classified A through D

characteristics (e.g., age, sex, SCT status) and genomic alteration status were statistically calculated using Cox regression models, and the results are summarized as hazard ratio (HR) for death.

Results

Baseline patient characteristics and amoy myeloid panel results

Between April and October 2022, a total of 168 AML patients were enrolled in the HMS02 study at 23 clinical sites and followed up until October 2023. A total of 201 tests were performed, and 190 tests were performed in 154 patients who met the eligibility criteria. Ultimately, 179 tests performed on 145 patients who had pathogenic mutations were analyzed; 23 patients were tested multiple times for a total of 57 tests. Specimen types included bone marrow fluid (83.8%) and peripheral blood (16.2%) (Fig. 2a).

When 17 specimens were collected from participating sites, they were sequenced together (Supplement 2). The median TAT was 25 days (25th–75th percentile, 18–30 days). The median times required for sample accumulation, wet analysis, and annotation were 11 days (4–11 days), 5 days (3–7 days), and 4 days (2–5 days), respectively. Although the number of days required for sequencing as a whole showed

a decreasing trend, sample accumulation in particular took longer than expected, and the TAT could not be significantly reduced. However, the average time for wet analysis and annotation alone was 8 days, indicating that this method was useful in clinical practice.

Patient characteristics are summarized in Table 1. The median age was 65.0 (range, 53.0–74.0) years, and 89 of 145 (61.4%) participants were male. Fifty-one patients (35.2%) underwent SCT, and 94 patients (64.8%) did not. The most common phenotypes were AML with myelodysplasia-related changes in 43 patients (29.7%), AML with maturation in 17 patients (11.7%), AML without maturation in 13 patients (9.0%), and therapy-related myeloid neoplasms in 11 patients (7.6%). Ninety-four patients (52.5%) were examined at diagnosis, 30 (16.8%) at relapse, and 55 (30.7%) during treatment, including before and after SCT.

Mutation and rearrangement analysis

Of the 145 cases Clinvar determined had non-benign gene alterations, 21%, 3%, and 7% harbored mutations in *FLT3*, *IDH2*, and *IDH1*, respectively, genes for which targeted therapy is available (Fig. 2b). Notably, mutations in *NRAS* (9%) and *PTPN11* (8%) may exhibit pre-treatment or acquired changes that lead to primary or secondary resistance [7, 8]. Mutations were also detected in the myelodysplasia-related genes *RUNX1* (18%), *BCOR* (8%), *SRSF2* (8%), *ASXL1*

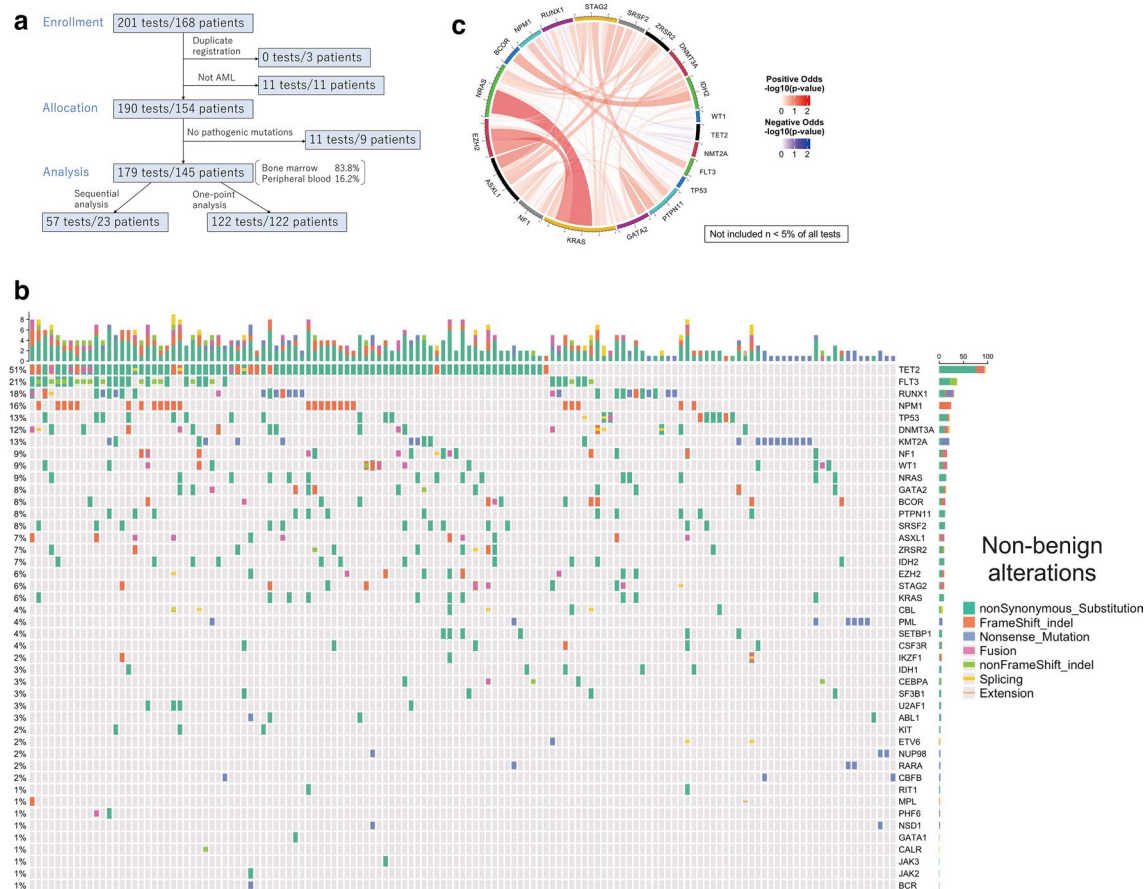


Fig. 2 **a** Consort diagram of the case registration flowchart. **b** Onco-print of all Non-benign alterations. **c** Circos plot of 20 genetic alterations detected in more than 5% of all tests

(7%), *ZRSR2* (7%), *EZH2* (6%), *STAG2* (6%), *SF3B1* (3%), and *U2AF1* (3%), which are classified as adverse risk groups in ELN2022 [9–13]. Mutations in *KMT2A* (13%) [14] and *TP53* (13%) [9], which rarely overlap with other AML mutations and are thought to be strong drivers of AML, were also common. Mutations in *TET2* (51%), *DNMT3A* (12%), and *ASXL1* (7%) were also detected, but as these mutations are common in clonal hematopoiesis (CH), their presence should be interpreted with caution.

A circos plot of 20 genetic alterations that accounted for more than 5% of all cases is shown in Fig. 2c. Coexistent mutations in *NRAS* and *KRAS*, *EZH2* and *KRAS*, and *EZH2* and *ASXL1* were common and exhibited relatively strong relationships.

Patient survival and impact of genetic alteration

A multivariate analysis was conducted, adjusting for age, gender, and SCT status. Figure 3a–c shows OS for all patients, OS with and without SCT, and OS by age. The log-rank test was used for survival

time analysis. The median follow-up was 8.4 months (range, 6.4–12.6 months), and the estimated median OS was 25.6 months (95% confidence interval [CI], 15.9–54.7 months) for all 145 eligible patients. The estimated median OS of the SCT group was 53.3 months (95% CI, 17.6–NR months), whereas that of the no SCT group was 17.3 months (95% CI, 11.6–35.0 months). The SCT group exhibited significantly better prognosis than the no SCT group. The respective estimated median OS for patients < 40 years of age, 40–59 years of age, 60–79 years of age, and ≥ 80 years of age were, not reached, 53.3 months (95% CI, 13.7–NR months), 18.9 months (95% CI, 11.6–54.7 months), and 17.3 months (95% CI, 2.5–NR months).

Multivariate analysis of the effect of the respective gene mutations on survival showed that patients with *TP53* and *NRAS* mutations had significantly lower OS, with HRs for death of 3.98 (95% CI, 1.66–9.57) and 5.50 (95% CI, 1.94–15.5), respectively (Fig. 3d). As previously reported, *TP53* mutations are considered adverse risk factors [15], but the prognostic impact of *NRAS* mutations is unclear.

Table 1 Patient characteristics

Age	65.0 [53.0–74.0]
Sex (Male/Female/Unknown)	89 (61.4%)/55 (37.9%)/1 (0.7%)
<i>Diagnosis</i>	
AML with myelodysplasia-related changes	43 (29.7%)
AML with maturation	17 (11.7%)
AML without maturation	13 (9.0%)
Therapy-related myeloid neoplasms	11 (7.6%)
Acute monoblastic/monocytic leukemia	10 (6.9%)
AML with mutated NPM1	10 (6.9%)
AML with t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1	9 (6.2%)
Acute promyelocytic leukemia with PML-RARA	7 (4.8%)
AML with minimal differentiation	4 (2.8%)
Acute myelomonocytic leukemia	3 (2.1%)
AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A	3 (2.1%)
AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11	3 (2.1%)
AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM(EV11)	3 (2.1%)
Provisional entity: AML with mutated RUNX1	2 (1.4%)
Acute megakaryoblastic leukemia	2 (1.4%)
Unknown	2 (1.4%)
Pure erythroid leukemia	2 (1.4%)
Acute promyelocytic leukemia with variant RARA translocation	1 (0.7%)
SCT performed	Done 51 (35.2%)/Not Done 94 (64.8%)

Survey of participating sites regarding clinical utility

Participating sites that were surveyed regarding clinical utility indicated that the analysis was useful in 62% of cases (96 of 154 allocated patients). The physician in charge responded on the web using the Economic Development Committee. The analysis was used to assess the risk of recurrence, determine indications for SCT, select therapeutic agents, including molecular-targeted agents, confirm or change the diagnosis, and recruit patients for clinical trials or investigator-initiated trials. The results were particularly useful for assessing the risk of recurrence (43%) and determining the indications for SCT (25%) (Fig. 4). For example, early SCT was actively considered in AML with pathogenic mutations such as TP53, which was considered poor prognosis in 2022 ELN risk classification by genetics at initial diagnosis. In addition, in unfit patients with IDH1/2 mutations, azacitidine or low dose cytarabine plus venetoclax therapies were expected to prolong prognosis (IDH1/2 inhibitors are not approved in Japan at present).

Evaluation of serial sequencing

Of the 23 patients who underwent serial sequencing, 6 exhibited loss of pathogenic mutations, residual pathogenic mutations were continuously detected in 10 cases, and 1 patient

exhibited the emergence of a different clone during treatment (Fig. 5a).

In some cases, the predominant clone at initial onset was replaced by other clones (Fig. 5b). For example, in a patient diagnosed with AML with FLT3-ITD, serial sequencing revealed that the FLT3-ITD mutant clone was replaced by another clone. Therefore, we considered changing treatment from the FLT3 inhibitor to other therapies. If a patient continues to acquire new clones as treatment progresses, SCT may be a good option to consider aggressively. In other cases, the pathogenic mutations remained after remission was achieved, suggesting that normal leukocytes originally carried the mutations. This indicated that it should be noted that not all pathogenic clones detected were involved in the development of leukemia.

These results suggest that serial sequencing can provide clinically useful information. However, due to the limited number of patients in the sequential sample and the short follow-up period, no definitive conclusions have been reached. Longer follow-up in larger cohorts is needed to fully assess the value of serial sequencing and its impact on clinical outcomes.

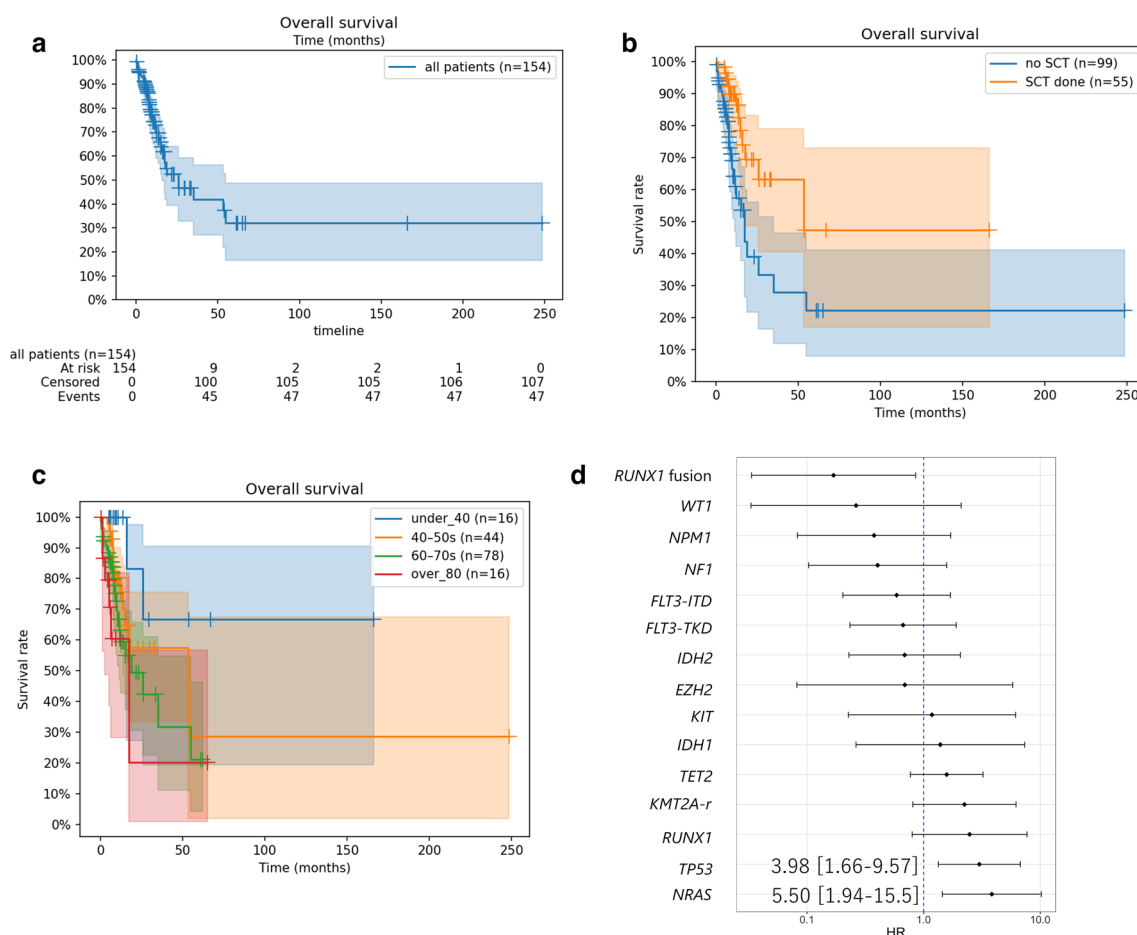
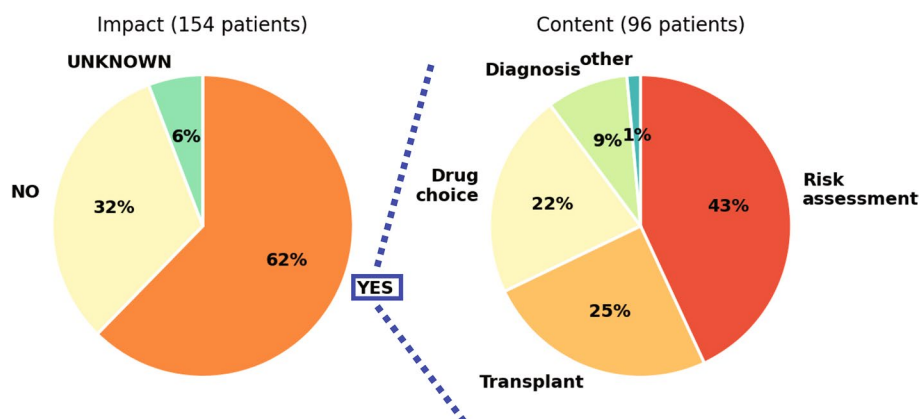


Fig. 3 OS and impact on risk of death in the analysis cohort of AML patients. **a** Survival curve for all patients. **b** Survival analysis with and without SCT. **c** Survival analysis by age. **d** OS and HR of death

according to each mutation. Mutations with a frequency of $\geq 5\%$ were analyzed. Multivariable Cox proportional hazards regression model was used to estimate the effect of various predictor variables

Fig. 4 Survey of participating sites regarding clinical utility. The analysis was useful in 62% of cases for assessing the risk of recurrence, determining indications for SCT, selecting therapeutic agents, confirming or changing the diagnosis, and recruiting patients for trials



Discussion

AML is not a single disease but rather a number of diseases, each exhibiting diverse genetic characteristics [9, 16, 17]. Nevertheless, the initial treatment of AML has

remained essentially unchanged over the past 40 years. That is, patients typically receive either multidisciplinary induction therapy or hypomethylating agents, subcutaneous cytarabine, supportive care, or palliative care. However, advances have been made recently in genomic diagnosis technology and techniques to assess measurable

Fig. 5 Serial sequencing analysis of 23 cases. **a** Loss of mutations was detected in 6 cases, residual mutations were detected in 10 cases, and 1 case exhibited the emergence of a different clone. 6 cases were considered not useful by the survey conducted at each participating site. **b** Upper case shows the clone replaced by a different clone. Lower case shows the pathogenic mutations remaining after remission was achieved



residual disease (MRD), and various novel therapeutic agents have been introduced, such as inhibitors of FLT3, IDH1, IDH2, and BCL2. Current studies are also evaluating menin inhibitors for patients with *KMT2A* rearrangements and *NPM1* mutations [18]. Other agents (e.g., epigenetically targeted therapies) and immuno-therapy approaches, including bi-specific T-cell-engaging antibodies, checkpoint inhibitors, and chimeric antigen receptor T cells or natural killer cells, have shown promise in the setting of MRD, in the frontline, or early salvage combination approaches [18–20]. These advances have prompted this update, which includes a revised ELN genetic risk classification, revised response criteria, and treatment recommendations.

Genomic data can be obtained using approaches such as single-gene testing, targeted sequencing panels, or comprehensive whole-genome or whole-exome sequencing analyses. Targeted sequencing panels have been the predominant approach used in recent years and are the most cost-effective testing method.

Genomic analysis is essential to the management of AML and can provide information important for accurate diagnosis, risk assessment, treatment decisions, clone monitoring, and assessment of progression and treatment resistance. Traditionally, initial treatment is initiated within a few days of diagnosis to reduce the risk of death due to disease progression, but this approach does not consider the mutation profile. However, one retrospective analysis showed that a delay in treatment of up to 8 days does not affect overall survival, a finding that supports the development of therapies that accommodate genomic stratification in the first-line treatment of AML [21]. Furthermore, the Beat AML study showed a lower early mortality rate and superior overall survival in patients who underwent CGP within 7 days and chose the assigned treatment based on the molecular profiling treatment algorithm [3]. Another study reported that complete

response rates and OS were significantly lower in younger patients when treatment initiation was delayed for more than 5 days; thus, data regarding genomic abnormalities related to diagnostic classification should be reported within 5 days if possible [22, 23].

Driver mutations associated with AML tend to occur in a core group of 20–50 genes, which facilitates detection using small gene panels [1]. More than 40 AML-related genes are listed in the “Tests and procedures at diagnosis for a patient with AML” section of the ELN2022 recommendation [15]. More than 20 genes that are listed in the risk classification by genetics at initial diagnosis should also be tested for mutations in consideration of allogeneic SCT in patients who have received standard intensive chemotherapy [15]. Based on these findings, the present study targeted 53 genes and tried to shorten the TAT to less than 5 days. Due to the limited number of participating centers, sample accumulation took longer than anticipated and did not achieve the target TAT. Although the TAT was within 7 days in the Beat AML study, wet analysis and annotation required 8 days in the present study, suggesting that clinical implementation would be feasible with future improvements.

The Amoy Myeloid Panel[®] was useful especially for risk assessment, indications for transplantation, drug choice, and diagnosis monitoring clonal changes. The impact on prognosis can be predicted depending on the type of gene mutation. Early SCT was actively considered in AML with pathogenic mutations which was considered poor prognosis in 2022 ELN risk classification by genetics at initial diagnosis. In this study, *TP53* and *NRAS* were predominantly associated with poor prognosis. However, it should be noted that this result only focused on genes and does not consider the patient background.

Regarding treatment choice, this panel was mainly helpful in selecting FLT3 inhibitors. For unfit patients with IDH1/2 mutations, although IDH1/2 inhibitors are not currently approved in Japan, it was expected that the prognosis could

be extended by treatment with azacitidine or low dose cytarabine plus venetoclax.

With regard to monitoring of the leukemia clone, various clone changes were observed, which was very interesting. The characteristics of these cases and how to use the monitoring results are discussed below. In cases where the clone disappeared as remission was achieved, AML was considered to be sensitive to drug treatment. In cases where resistance progressed as new clones were acquired one after another, conventional chemotherapy was ineffective and hematopoietic stem cell transplantation should have been considered. In cases where FLT3-ITD clones disappeared due to FLT3 inhibitors, but other clones increased instead, sensitivity to FLT3 inhibitors was no longer present and alternative treatments should have been considered. In some cases, the patient's white blood cells still contained pathogenic mutations that were present before remission. As these pathogenic mutations were not directly involved in the development of leukemia, they were not useful for determining the efficacy of treatment. However, as it was not possible to rule out the possibility that they were CH or germline mutations, long-term monitoring should have been considered. In this way, monitoring of the leukemia clone was used not only for diagnosis, but also to understand the dynamics of the leukemia and to consider treatment options.

MRD is evaluated in AML to (1) provide more detailed quantitative confirmation of remission status, (2) assess the risk of relapse after remission, (3) detect early relapse, and (4) serve as an alternative endpoint to accelerate drug testing and approval [24]. In addition to baseline genetic characteristics, response to initial therapy and assessment of early MRD are important for individual risk classification [25]. Induction therapy and post-transplant MRD monitoring reportedly have a favorable prognostic impact [26, 27].

NGS data can be used to quantify the variant allele frequency of tumors and have been used to predict both recurrence risk [27] and survival outcome [28]. NGS can also provide useful information regarding new mutations that were not present at the time of AML diagnosis. For example, driver mutations such as *NPM1* and *CBF* fusions are usually present in the initial clone and retained at relapse. In contrast, mutations in signal transduction genes (e.g., *FLT3-ITD*, *NRAS/KRAS*) are often subclonal, and their presence may change over time and during treatment [5]. Sequential mutation analyses and monitoring for changes in these subclones are important for obtaining an accurate assessment of disease activity. It should be noted that residual epigenetic mutations, including those in DTA (i.e., *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*), are indicative of preleukemic clones and should not be considered MRD.

In most cases, AML is sporadic, but some cases may involve germline mutations that can be inherited by a patient's offspring. NGS detects not only somatic-acquired

mutations but also germline mutations associated with inherited hematologic tumor predisposition. Germline predisposition testing should be considered for mutations detected in sequencing panels that may indicate pathogenic germline mutations (e.g., *CEBPA*, *DDX41*, *GATA2*, *RUNX1*, *TP53* mutations), especially in patients with a variant allele frequency > 50% and with persistent mutations in remission [29, 30].

We asked attending physicians at the participating sites how the Amoy Myeloid Panel[®] had helped them. Physicians reported that they often use sequencing data obtained at various points during treatment to assess risk, determine treatment strategy and indications for SCT, and review the diagnosis. As the true impact of these data on clinical decision-making is unknown, prospective clinical trials based on genomic information could lead to better assessment of patient outcomes.

In the HMS02 study, target genes were carefully selected, and NGS was rapidly and easily performed using bone marrow fluid or peripheral blood samples. The goal was to facilitate the selection of molecular-targeted drugs in clinical practice, identify leukemic clonal changes, and recruit patients for appropriate clinical trials. This large, multicenter study in Japan demonstrated the feasibility of rapid molecular therapeutic intervention in patients with AML. As new therapeutic approaches become available, the importance of choosing the optimal treatment from multiple treatment options will increase from both the clinician and patient perspectives.

Limitations of the present study include the following. First, the mutations could not be definitively designated as somatic because a tumor-only panel was used, and no germline or normal reference sequences were available. Second, we could not distinguish between somatic mutations and CH. The predictive value of residual DTA mutations after treatment is incompletely understood [26, 27, 31], and elucidating the differences between residual leukemic clones and elevated CH [32] will require further study. Furthermore, the limited number of patients with sequential sample and the short follow-up duration preclude definitive conclusions. A larger cohort with longer follow-up is needed to fully assess the value of repeated testing and its impact on clinical outcomes.

Due to the continuous decrease in the cost of sequencing analysis, it is expected that the widespread use of not only targeted gene panel testing, but also a wide range of genomic testing methods such as whole exome sequencing and whole genome sequencing will progress sooner or later. It is hoped that CGP will become a routine part of AML clinical practice, and that it will lead to improved outcomes not only in the short-term treatment, but also in the curative treatment. However, one issue is whether CGP will be provided at an affordable price for the healthcare system.

In Japan, CGP for solid tumours is covered by insurance only once for advanced cancer for which there is no standard treatment or for which the standard treatment is expected to be completed. However, CGP for AML is useful for diagnosis, prognosis prediction and treatment selection. Therefore, AML patients should undergo CGP before treatment begins, and should also be able to undergo testing during treatment if necessary. At present, CGP for AML is not covered by health insurance in Japan, but when CGP is introduced in the future, it should be possible to perform it multiple times. As this study shows, if the Amoy Myeloid Panel® is implemented in clinical practice, it will be possible to provide test results in a short period of time and track clonal changes during treatment, so treatment strategies can be considered early and flexibly.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s12185-024-03895-w>.

Acknowledgements The authors thank all collaborators who participated in this project. This study was supported by a National Cancer Research and Development expenses Grant (2021-A-11), funded by the National Cancer Center, Japan.

Author contributions H.A. and N.H. performed the research, analyzed, and interpreted the data, and wrote the manuscript; S.C. designed the research, analyzed the data, performed statistical analyses, and wrote the manuscript; Y.M. supervised the analyses and edited the manuscript; K.F., D.I., S.I., A.G., T.I., C.Y., G.Y., J.K., N.T., E.S., K.U., and T.Y. enrolled patients in the study, collected the clinical and biological data, and approved the manuscript.

Data availability The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Declarations

Conflict of interest N.H.: Abbvie; Honoraria. T.Y.: Chugai; Honoraria, Research Funding; Abbvie; Honoraria, Research Funding; Astellas; Honoraria, Research Funding; Nihon Shinyaku; Honoraria, Research Funding; Sumitomo Pharma; Honoraria, Research Funding; Janssen Pharma; Honoraria, Research Funding; Nihon Kayaku; Honoraria, Research Funding. K.F.: Janssen; Honoraria. S.I.: Alexion Pharmaceuticals; Honoraria, Research Funding; MSD; Research Funding; Otsuka Pharmaceutical; Honoraria, Research Funding; Sanofi; Honoraria, Research Funding; SymBio Pharmaceuticals; Honoraria, Research Funding; Astellas; Honoraria; CSL Behring; Honoraria; Daiichi Sankyo; Honoraria; Meiji Pharma; Honoraria; Nippon; Shinyaku; Honoraria; Novartis; Honoraria. A.G.: Nihon Pharmaceutical; Honoraria; Bristol Myers Squibb; Honoraria; Taiho Pharmaceutical; Honoraria, Research Funding; Sumitomo Pharma; Honoraria, Research Funding; Janssen Pharmaceutical; Honoraria; Chugai Pharmaceuticals; Consultancy, Honoraria, Research Funding; Asahi Kasei Pharma; Research Funding; Kyowa Kirin; Honoraria; Takeda Pharmaceutical; Honoraria; Daiichi Sankyo; Honoraria, Research Funding; Ono Pharmaceutical; Honoraria, Research Funding; AstraZeneca; Honoraria; Abbvie; Honoraria; Alexion Pharmaceuticals; Consultancy, Honoraria; Novartis; Honoraria; Pfizer Japan; Honoraria; Otsuka Pharmaceutical; Honoraria, Research Funding; Nippon Shinyaku; Honoraria; Sanofi; Honoraria; PharmaEssentia Japan; Consultancy, Honoraria. T.I.: Asahi Kasei Pharma, Nippon Shinyaku Co. Ltd; Research Funding; Bristol-Myers Squibb Company, Novartis Pharma KK, Pfizer Japan Inc., Takeda; Honoraria.

C.Y.: Novartis Pharmaceuticals; Honoraria; Bristol Myers Squibb; Research Funding. G.Y.: AbbVie; Honoraria; astellas; Honoraria; Daiichi Sankyo Company, Limited; Honoraria; Amgen inc.; Honoraria. J.K.: Amgen; Ended employment in the past 24 months, Honoraria; Janssen Pharmaceutical K.K.; Honoraria; Novartis Pharma K.K.; Honoraria; Sanofi K.K.; Honoraria; AbbVie Pharma; Honoraria; Megakaryon Co.; Honoraria; Eisai Co.; Research Funding. N.T.: Astellas pharma; Other: Commissioned research and joint research, Research Funding; Asahi Kasei; Research Funding; Pfizer; Honoraria, Membership on an entity's Board of Directors or advisory committees, Research Funding, Speakers Bureau; Otsuka Pharmaceutical; Honoraria, Membership on an entity's Board of Directors or advisory committees, Research Funding, Speakers Bureau; Mochida Pharma; Research Funding; Novartis; Honoraria, Membership on an entity's Board of Directors or advisory committees, Research Funding, Speakers Bureau. E.S.: Takeda; Speakers Bureau; Kyowa-Kirin; Research Funding; Chugai; Research Funding; Human Life Cord Japan; Consultancy; Ohara; Consultancy; Otsuka; Consultancy; Pfizer; Consultancy, Speakers Bureau; Novartis; Consultancy, Speakers Bureau; Bristol Myers Squibb; Consultancy, Research Funding, Speakers Bureau; Janssen; Speakers Bureau. K.U.: Takeda; Research Funding; Nippon Shinyaku; Research Funding; SymBio; Research Funding; Alexion; Research Funding; Amgen; Research Funding; Sanofi; Research Funding; Alnylam Japan; Research Funding; Sando; Research Funding; Astellas; Research Funding; Otsuka; Research Funding; Eisai; Research Funding; Ohara; Research Funding; Chugai; Research Funding; Kyowa-Kirin; Research Funding. Y.M.: Daiichi Sankyo; Honoraria, Research Funding; Taiho Pharmaceutical; Research Funding; Tejin Pharma; Research Funding; Takeda; Research Funding; Sumitomo Pharma Oncology; Research Funding; Shionogi; Research Funding; Sanofi; Research Funding; Otsuka; Research Funding; Nippon Shinyaku; Research Funding; Nihonkayaku; Research Funding; Kyowa Hakkō Kirin; Research Funding; Dainippon Sumitomo Pharma; Research Funding; Asahi Kasei; Research Funding; Taiho Pharmaceutical; Honoraria; Shinogi; Honoraria; Sanofi; Honoraria; Otsuka; Honoraria; Ono Pharmaceutical; Honoraria; Merck; Honoraria; Meiji Seika Kaisha; Honoraria; Lilly; Honoraria, Research Funding; Kyowa Hakkō Kirin; Honoraria; Eisai; Honoraria, Research Funding; Chugai Pharma; Honoraria, Research Funding; Bayer; Honoraria, Research Funding; Abbvie; Honoraria; Pfizer Japan Inc.; Honoraria; Bristol-Myers Squibb Company; Honoraria; Takeda; Honoraria; Novartis Pharma KK; Honoraria. Takayuki Ikezoe and Emiko Sakaida are editors of International Journal of Hematology.

Ethical approval The protocol was approved by the institutional review board at each center and carried out in accordance with the Declaration of Helsinki.

References

1. Duncavage EJ, et al. Genomic profiling for clinical decision making in myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2022;140(21):2228–47.
2. Cancer Genome Atlas Research N et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2013;368(22):2059–74.
3. Burd A, et al. Precision medicine treatment in acute myeloid leukemia using prospective genomic profiling: feasibility and preliminary efficacy of the Beat AML Master Trial. *Nat Med*. 2020;26(12):1852–8.
4. Hosono N, et al. Clinical utility of genomic profiling of AML using paraffin-embedded bone marrow clots: HM-SCREEN-Japan 01. *Cancer Sci*. 2023;114(5):2098–108.

5. Schmalbrock LK, et al. Clonal evolution of acute myeloid leukemia with FLT3-ITD mutation under treatment with midostaurin. *Blood*. 2021;137(22):3093–104.
6. Kim N, et al. Comprehensive insights into AML relapse: genetic mutations, clonal evolution, and clinical outcomes. *Cancer Cell Int*. 2024;24(1):174.
7. Amatangelo MD, et al. Enasidenib induces acute myeloid leukemia cell differentiation to promote clinical response. *Blood*. 2017;130(6):732–41.
8. McMahon CM, et al. Clonal Selection with RAS pathway activation mediates secondary clinical resistance to selective FLT3 inhibition in acute myeloid leukemia. *Cancer Discov*. 2019;9(8):1050–63.
9. Papaemmanuil E, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2209–21.
10. Lindsley RC, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood*. 2015;125(9):1367–76.
11. Gardin C, et al. Added prognostic value of secondary AML-like gene mutations in ELN intermediate-risk older AML: ALFA-1200 study results. *Blood Adv*. 2020;4(9):1942–9.
12. van der Werf I, et al. Splicing factor gene mutations in acute myeloid leukemia offer additive value if incorporated in current risk classification. *Blood Adv*. 2021;5(17):3254–65.
13. Awada H, et al. Machine learning integrates genomic signatures for subclassification beyond primary and secondary acute myeloid leukemia. *Blood*. 2021;138(19):1885–95.
14. Lavalley VP, et al. The transcriptomic landscape and directed chemical interrogation of MLL-rearranged acute myeloid leukemias. *Nat Genet*. 2015;47(9):1030–7.
15. Dohner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140(12):1345–77.
16. Arber DA, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–405.
17. Dohner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424–47.
18. Dohner H, Wei AH, Lowenberg B. Towards precision medicine for AML. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(9):577–90.
19. Uy GL, et al. Flotetuzumab as salvage immunotherapy for refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2021;137(6):751–62.
20. Wermke M, et al. Proof of concept for a rapidly switchable universal CAR-T platform with UniCAR-T-CD123 in relapsed/refractory AML. *Blood*. 2021;137(22):3145–8.
21. Bertoli S, et al. Time from diagnosis to intensive chemotherapy initiation does not adversely impact the outcome of patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;121(14):2618–26.
22. Rollig C, et al. Does time from diagnosis to treatment affect the prognosis of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia? *Blood*. 2020;136(7):823–30.
23. Sekeres MA, et al. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood*. 2009;113(1):28–36.
24. Walter RB, et al. Measurable residual disease as a biomarker in acute myeloid leukemia: theoretical and practical considerations. *Leukemia*. 2021;35(6):1529–38.
25. Heuser M, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD working party. *Blood*. 2021;138(26):2753–67.
26. Jongen-Lavrencic M, et al. Molecular minimal residual disease in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1189–99.
27. Kloco JM, et al. Association between mutation clearance after induction therapy and outcomes in acute myeloid leukemia. *JAMA*. 2015;314(8):811–22.
28. Othus M, Estey E, Gale RP. Assessment of minimal residual disease in standard-risk AML. *N Engl J Med*. 2016;375(6): e9.
29. Ogawa S. Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia. *Blood*. 2016;128(3):337–47.
30. Gibson CJ, et al. Donor clonal hematopoiesis and recipient outcomes after transplantation. *J Clin Oncol*. 2022;40(2):189–201.
31. Spencer DH, et al. CpG island hypermethylation mediated by DNMT3A is a consequence of AML progression. *Cell*. 2017;168(5):801–16.
32. Xia J, et al. Somatic mutations and clonal hematopoiesis in congenital neutropenia. *Blood*. 2018;131(4):408–16.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Radiolunate Fusion After Pyogenic Arthritis Caused by Pinning for Scapholunate Dissociation

Takeshi Ogawa¹, Sho Iwabuchi², Yuichi Yoshii³

Review began 09/21/2024

Review ended 10/10/2024

Published 10/14/2024

© Copyright 2024

Ogawa et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0., which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

DOI: 10.7759/cureus.71417

1. Department of Orthopedic Surgery, National Hospital Organization, Mito Medical Center, Ibaraki, JPN 2. Department of Orthopaedic Surgery and Sports Medicine, Mito Kyodo General Hospital, Ibaraki, JPN 3. Department of Orthopaedic Surgery, Tokyo Medical University Ibaraki Medical Center, Ibaraki, JPN

Corresponding author: Takeshi Ogawa, ogawat@tsukuba-seikei.jp

Abstract

Infections associated with percutaneous pinning of the fingers occur in a certain percentage of cases; however, osteomyelitis rarely leads to more severe suppurative arthritis of the hand. A 26-year-old woman presented with scapholunate dissociation and underwent percutaneous pinning. Although some signs of infection were found around the pin site at five weeks, the pins were removed seven weeks postoperatively. At 10 weeks, she experienced severe wrist pain, with radiography, computed tomography, and magnetic resonance imaging confirming distractive changes in the lunate, radius, and pyogenic arthritis. Consequently, the infection was controlled; however, it led to radiolunate fusion. A case of percutaneous pinning followed by lunate osteomyelitis or pyogenic wrist arthritis leading to radial lunate fusion has not been reported previously. The pin should be removed immediately if it becomes infected.

Categories: Infectious Disease, Trauma, Orthopedics

Keywords: osteomyelitis, percutaneous pinning, pyogenic arthritis, radiolunate fusion, scapholunate dissociation

Introduction

Scapholunate (SL) dissociations are found in 5% of wrist sprains [1], and SL ligament injuries are observed in 54.5% of fractures in the distal end of the radius [2]. Geissler described the arthroscopic classification (grades I-IV) and the management of carpal instability [3]. Patients with acute Geissler grade II or grade III injuries are most ideally suited for arthroscopically assisted reduction and pinning [3]. Garcia-Elias classified six stages of SL dissociation and recommended pinning as a treatment for stage I or II injuries [4]. However, infections associated with percutaneous pinning of the wrists are uncommon [5-7]; moreover, severe complications such as osteomyelitis progressing to septic arthritis of the wrist are exceedingly rare [8]. Botte et al. documented an 11% incidence of infection following percutaneous pinning, with 4% involving the carpal bones and osteomyelitis occurring in two out of 177 cases [9]. Septic arthritis of the wrist, although infrequent, constitutes a critical clinical condition, primarily involving the radiocarpal joint but potentially extending to the midcarpal and distal radioulnar joints. In advanced or neglected cases, the infection may spread into the carpal tunnel or adjacent deep soft tissues [10]. Moreover, Skeete et al. reported that septic arthritis in patients presenting with an acute, non-traumatic, swollen wrist in emergency settings had a prevalence of 5% in their cohort [11]. Their findings also highlighted that laboratory indices, including leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate (ESR), and C-reactive protein (CRP), lacked sufficient specificity and sensitivity to definitively confirm or exclude septic arthritis of the wrist. We present a case of suppurative osteomyelitis and carpal arthritis following percutaneous pinning for scapholunate dissociation and further explore potential prophylactic strategies.

Case Presentation

A 26-year-old female dietitian sustained a compressive injury to her right hand, caught between a catering truck and a wall. Clinical examination revealed marked tenderness in the SL region, and radiographic imaging in the ulnar flexion position showed an increased SL interval (Figures 1a-1c).

How to cite this article

Ogawa T, Iwabuchi S, Yoshii Y (October 14, 2024) Radiolunate Fusion After Pyogenic Arthritis Caused by Pinning for Scapholunate Dissociation. Cureus 16(10): e71417. DOI 10.7759/cureus.71417

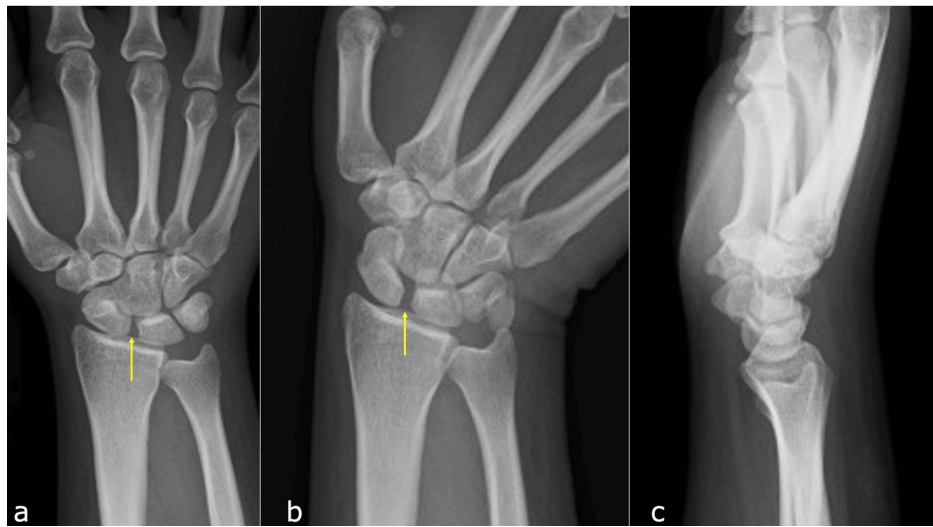


FIGURE 1: Initial X-ray at hospital admission.

a: Anteroposterior (AP) view. b: AP view with ulnar deviation showing widening of the scaphoid-lunate interval (arrow). c: Lateral view, showing a radio-scapoid angle of 40°.

The patient was diagnosed with SL dissociation, classified as Garcia-Elias stage 2, and subsequently underwent surgery [4]. Under general anesthesia, arthroscopic evaluation of SL instability was performed using the Geissler classification [3], revealing grade 3 instability at the SL joint and grade 1 instability at the lunotriquetral joint (Figures 2a, 2b).

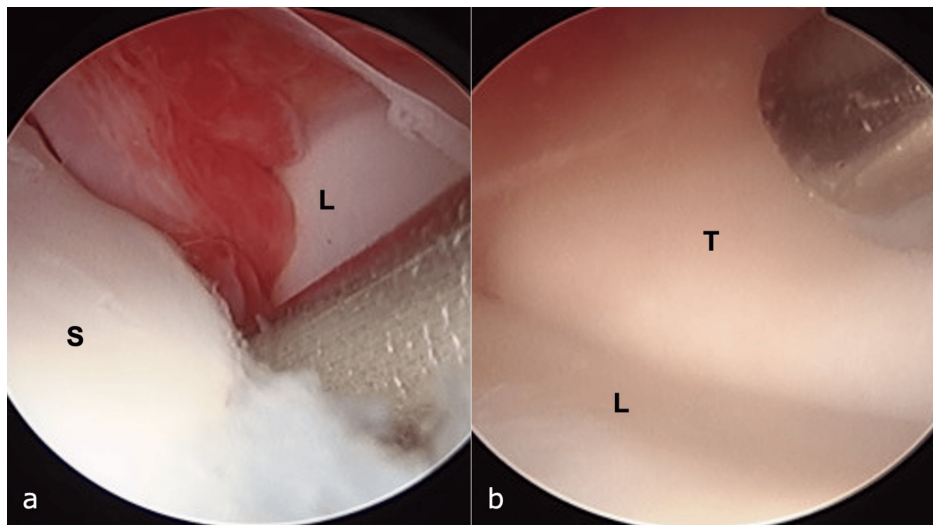


FIGURE 2: Arthroscopic findings.

a: Scapholunate interval, classified as Geissler grade 3. b: Luno-triquetral interval classified as Geissler grade 1.

Stabilization of the SL joint was achieved using two 1.5-mm Kirschner wires (K-wires) (Figures 3a, 3b), which were placed percutaneously and scheduled for removal after eight weeks.

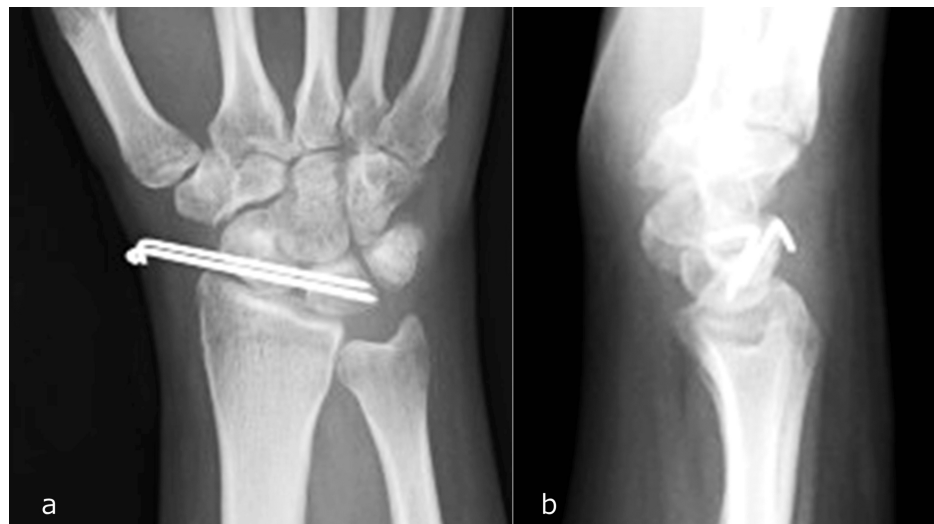


FIGURE 3: Postoperative X-ray following the initial surgery.

a: Anteroposterior view. b: Lateral view.

Despite the patient reporting persistent postoperative pain, immobilization with a splint was continued. At five weeks postoperatively, the wrists were a little swollen overall; however, there was no redness or heat. Additionally, clear yellow exudate was observed at the K-wire entry site. The patient did not exhibit signs of systemic infection, and no worsening of symptoms occurred after showering, administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), or oral antibiotic therapy. The K-wire was removed at seven weeks postoperatively (Figure 4a).



FIGURE 4: X-ray following Kirschner wire (K-wire) removal.

a: Anteroposterior (AP) view immediately after K-wire removal. b: AP view three weeks post-K-wire removal. The irregularities of the proximal lunate articular surface can be seen (arrow).

Three weeks post-removal, the patient experienced an exacerbation of swelling and increased warmth around the wrist (Figures 5a-5c).

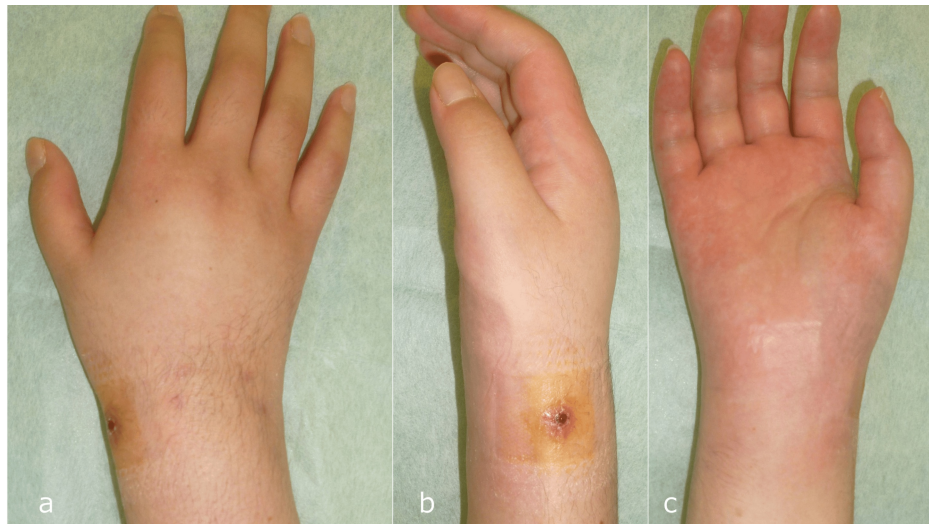


FIGURE 5: Clinical appearance three weeks after Kirschner wire removal.

a: Dorsal view. b: Radial view. c: Volar view.

Radiographic evaluation revealed irregularities of the proximal lunate articular surface (Figure 4b).

Laboratory investigations showed a white blood cell (WBC) count of $8.5 \times 10^9/L$ and a CRP level of 2.43 mg/dL. Computed tomography (CT) imaging showed osseous destruction of the lunate and irregularity of the radial lunate fossa (Figures 6a, 6b), whereas magnetic resonance imaging (MRI) revealed bone marrow edema in the lunate and inflammatory changes extending to the palmar aspect of the wrist joint and surrounding flexor tendons (Figures 7a-7c).

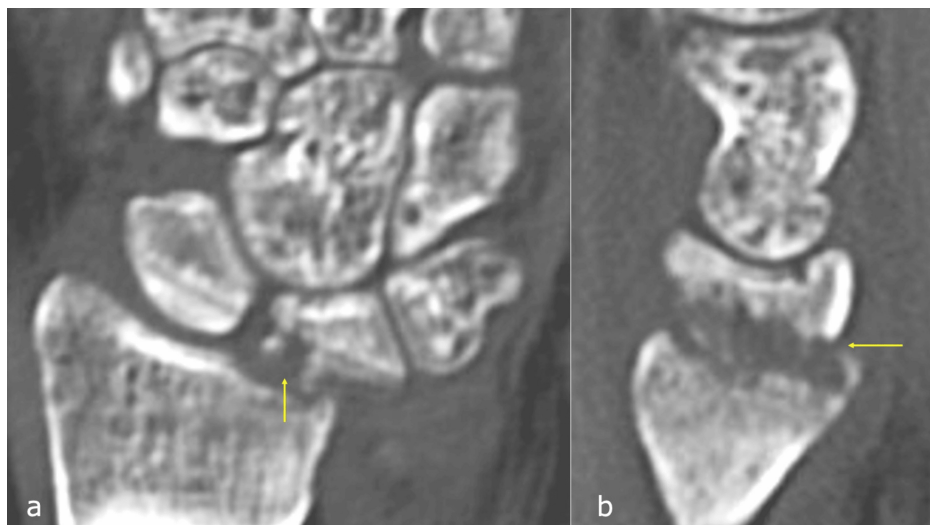


FIGURE 6: Computed tomography three weeks after Kirschner wire removal.

a: Coronal view. b: Sagittal view.

The lunate destruction and irregularity of the radial lunate fossa can be seen (arrow).

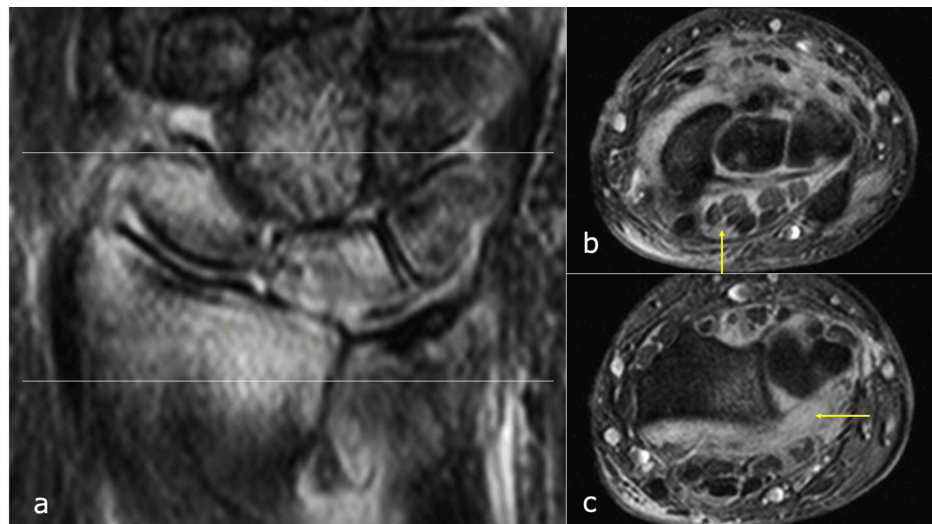


FIGURE 7: Magnetic resonance imaging three weeks after Kirschner wire removal.

a: Coronal view. b: Axial view at the carpal tunnel level. c: Axial view at the distal radioulnar joint level.

The inflammatory changes extending to the palmar aspect of the wrist joint and surrounding flexor tendons can be seen (arrow).

Consequently, a diagnosis of lunate osteomyelitis with progression to pyogenic wrist arthritis was made, necessitating urgent surgical intervention. The patient underwent synovectomy of the inflamed synovial tissue around the flexor tendons via a palmar approach to the wrist joint. Extensive debridement and lavage of the wrist joint were performed (Figure 8a). Additionally, a portion of the infected and compromised palmar joint capsule of the distal radioulnar joint (DRUJ) was excised (Figure 8b), and external fixation was applied for wrist stabilization (Figure 9a). The palmar capsule of the DRUJ was left partially defective, resulting in dorsal dislocation of the ulnar head (Figures 9b, 9c).

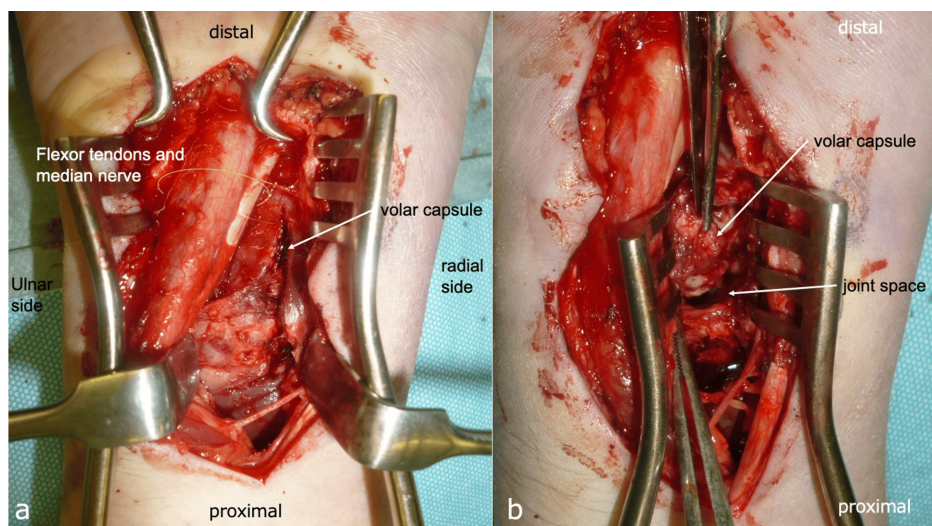


FIGURE 8: Findings from the second surgical procedure.

a: Volar approach. b: Partial resection of the volar capsule.

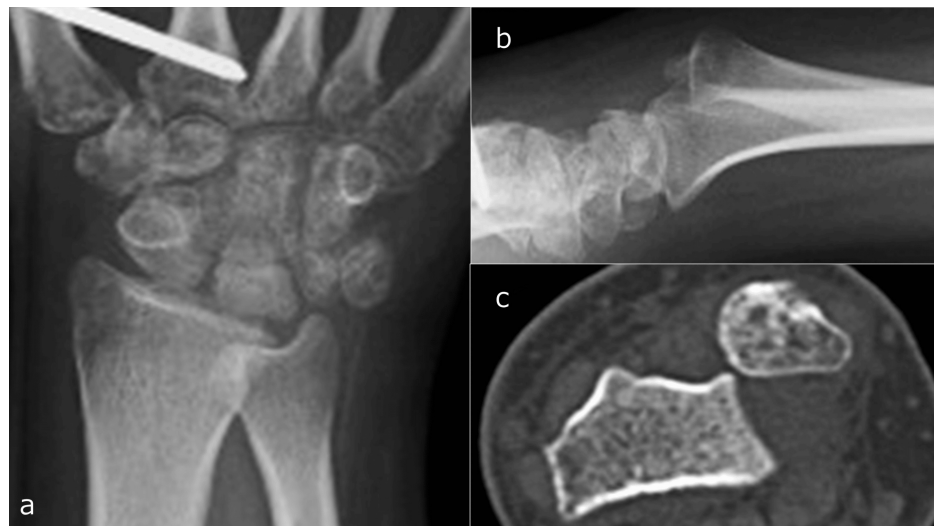


FIGURE 9: Post-second surgery imaging.

a: X-ray anteroposterior view. b: X-ray lateral view. c: Computed tomography axial view.

Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) was detected in the debridement tissues. Therefore, the patient received intravenous cefazolin (CEZ) 4 g/day, targeting MSSA. After three weeks, a second debridement and DRUJ stabilization were performed. The infection resolved, and DRUJ stability was reestablished by suturing the distal radioulnar ligament and joint capsule to the ulnar border of the radius (Figures 10a, 10b).

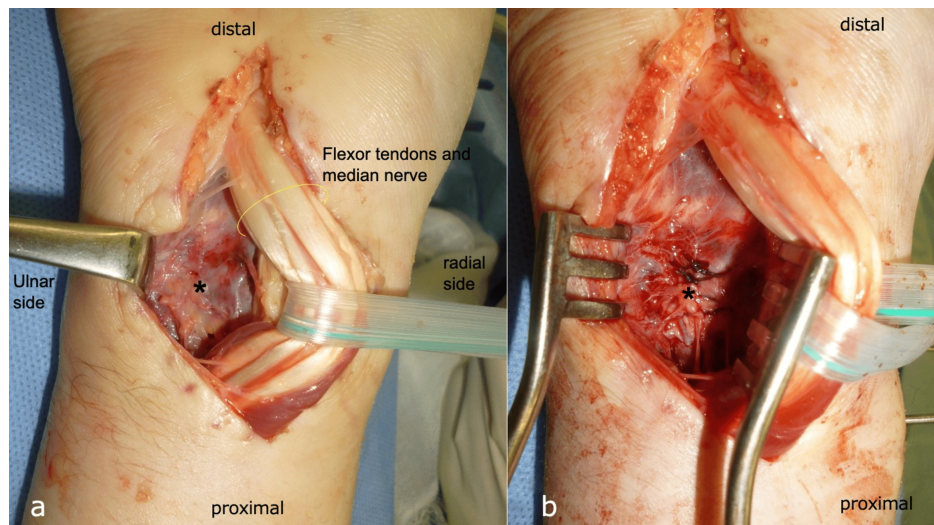


FIGURE 10: Findings from the third surgical procedure.

a: Volar approach with minimal infectious tissue observed. b: Suturing of the volar capsule and distal radioulnar ligament.

Asterisk (*) is the distal radioulnar joint.

Post-treatment laboratory results showed a WBC count of $4.6 \times 10^9/L$ and a CRP level of 0.11 mg/dL. Two K-wires were temporarily placed between the radius and ulna and removed after five weeks, followed by external fixation for two months. The patient received intravenous CEZ for six weeks, followed by oral cefaclor for one year. Six months postoperatively, there was no recurrence of infection, and DRUJ stability was maintained (Figures 11a-11c).

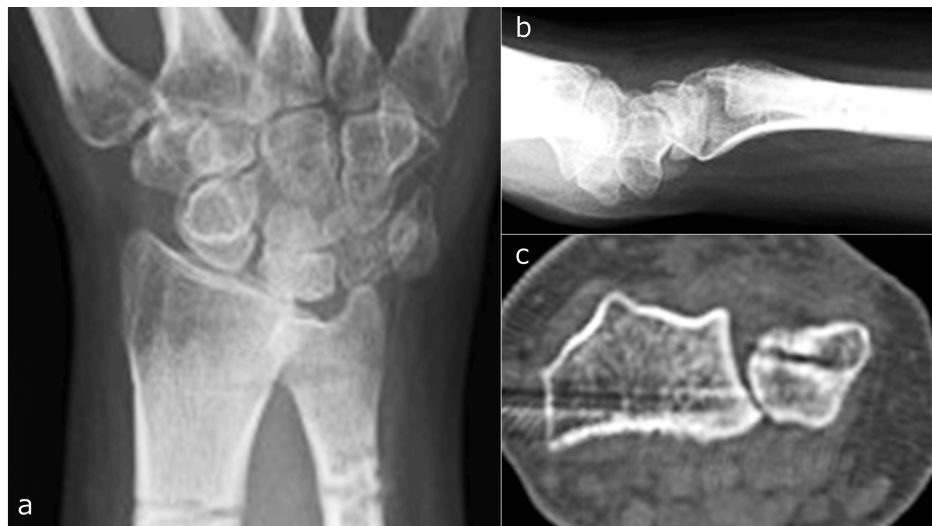


FIGURE 11: Imaging six months post-injury.

a: X-ray anteroposterior view. b: X-ray lateral view. c: Computed tomography axial view.

However, the patient continued to experience pain and exhibited a significantly restricted range of motion (ROM): 20° dorsiflexion, 10° palmar flexion, 10° external rotation, and 45° internal rotation. Two years post-injury, MRI showed normalization of the marrow signal in the lunate and radius (Figure 12a); however, progressive cartilage degradation of the lunate and radial lunate fossa was noted, with CT imaging indicating a tendency toward lunate-radius fusion (Figures 12b, 12c).

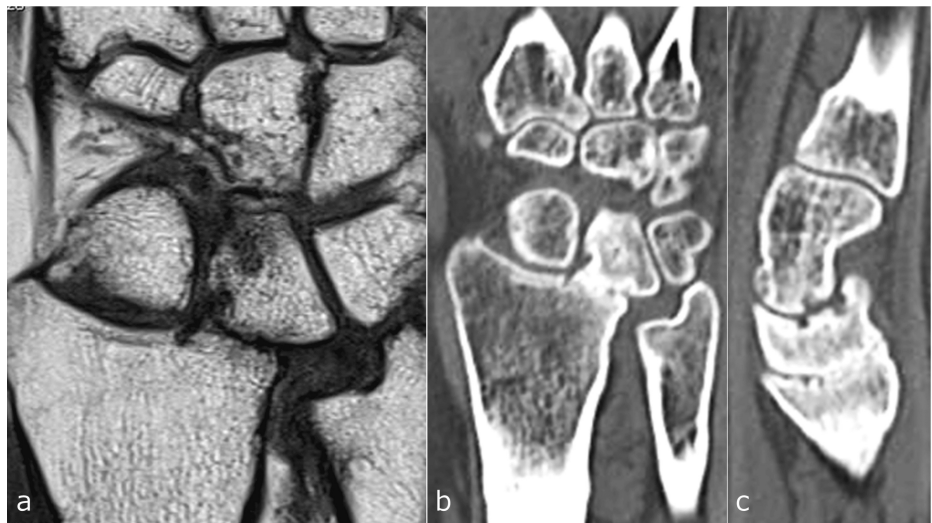


FIGURE 12: Imaging two years post-injury.

a: Magnetic resonance imaging coronal view. b: Computed tomography (CT) coronal view. c: CT sagittal view.

Three years post-injury, complete fusion of the radius and lunate was observed (Figures 13a, 13b).



FIGURE 13: X-ray three years post-injury.

a: Anteroposterior view. b: Lateral view.

At five years, there was no recurrence of infection, and the patient resumed her professional duties as a dietitian, with a grip strength of 20 kg (77% of normal). Nevertheless, her ROM remained limited to 40° dorsiflexion, 20° palmar flexion, 90° external rotation, and 60° internal rotation of the right wrist (Figures 14a-14d).

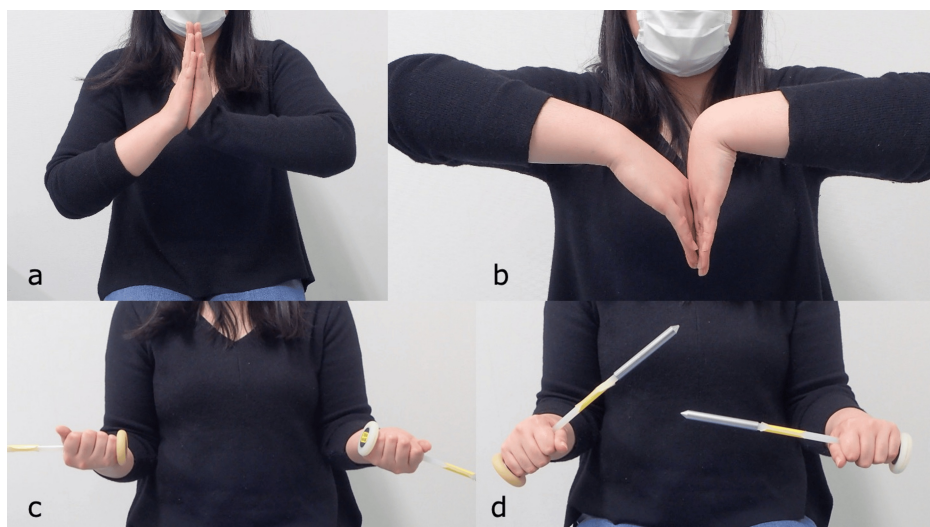


FIGURE 14: Wrist range of motion five years post-injury.

a: Dorsiflexion. b: Volar flexion. c: Supination. d: Pronation.

Her Mayo wrist score was 70 points, and her Disability of the Arm, Shoulder, and Hand (DASH) score was 6.25, with noted improvement in her subjective symptoms.

Discussion

Botte et al. reported an 11% (45/422 pins) infection rate following percutaneous pinning for wrist fractures, with infection rates of 3% in middle phalanx cases, 2% in proximal phalanx cases, 1% in metacarpal cases, and 4% in carpal cases [9]. The mean duration for pin removal was 10 weeks (range = 1-21 weeks), with complications occurring in 22% of cases where pins were retained for more than 6.5 weeks. Osteomyelitis developed in two cases: one following a basal bone fracture with crush injury and another after periosteal dislocation of the lunate. In the latter case, an MSSA infection was identified 12 weeks postoperatively. Despite surgical debridement and six weeks of intravenous oxacillin, spontaneous fusion of the central carpal bones was observed two years later. These findings underscore the heightened susceptibility of the

carpus to infection following percutaneous pinning in hand trauma, particularly with prolonged pin retention. In this study, although the K-wire was removed at seven weeks, the presence of exudate at five weeks suggests that the delay in removal likely contributed to the subsequent severe infection. Whether or not to bury the pin remains controversial; in this case, the pin could not be buried because of the location of the branches of the radial artery and nerve. Birman et al. recommend that in cases of postoperative infection or late presentation with purulent discharge, needle aspiration combined with empiric parenteral antibiotics should be initiated, and surgical intervention should be considered if there is no substantial improvement within 12 hours of aspiration [10]. Although serum biomarkers are routinely utilized in diagnosing septic arthritis, they lack definitive diagnostic value. For instance, a systematic review demonstrated that abnormalities in serum WBC, ESR, and CRP levels do not significantly alter the pretest probability of septic arthritis [12]. According to the study, a synovial fluid WBC count of $\geq 50,000$ cells/ μL indicates a high likelihood of septic arthritis, with counts $\geq 100,000$ cells/ μL further increasing this probability [12]. In another study of 202 patients with suspected septic arthritis, only 47% of cases with synovial WBC counts $> 50,000$ cells/ μL were confirmed as septic arthritis, whereas 77% of cases with counts $> 100,000$ cells/ μL had positive bacterial cultures. However, even the most reliable tests, such as synovial fluid Gram stain and culture, may not immediately confirm acute septic arthritis, as cultures often become positive only after several days [13]. Hunter et al. concluded that most cases of septic arthritis (62%) were successfully managed with a single surgical debridement [14]. Factors associated with a higher risk of requiring additional debridement include a history of inflammatory arthropathy, involvement of a large joint, a synovial fluid nucleated cell count $> 85.0 \times 10^9$ cells/L, *S. aureus* infection, or diabetes.

In an 11-year study of 40 cases of pyogenic arthritis of the hand, Yap et al. reported that three cases necessitated forearm amputation [15]. They emphasized the critical importance of prompt identification of the causative organism and the initiation of appropriate antimicrobial therapy, coupled with surgical intervention. They also recommended escalation to vancomycin in cases of methicillin-resistant *S. aureus* infection or failure to respond within 48 hours. Dadras et al. reported 22 cases of pyogenic wrist arthritis [16], 11 of which were associated with SL ligament repair or arthroscopic surgery. Seven of these cases improved with intra-articular lavage alone, whereas 15 required external fixation. Four patients underwent articular cartilage debridement, and 10 required carpectomy. Postoperative outcomes included an average DASH score of 34 points, an average ROM ratio of 49% compared to healthy controls, and an average grip strength ratio of 70%, highlighting the challenges in treating this condition. Our case shares several similarities with the Dadras report, including the presence of an MSSA infection following arthroscopic surgery for SL ligament injury and a treatment regimen involving intra-articular lavage and external fixation. At the final evaluation, the patient exhibited a ROM ratio of 40% and a grip strength ratio of 77%. Fortunately, despite these limitations, the patient reported minimal subjective complaints, with a DASH score of 6.25, and required only partial immobilization. Quadlbauer et al. reported a case of spontaneous radioscapulohumeral (RSL) fusion post-wrist infection caused by a dog bite [17]. In their case, RSL joint destruction also began two months after injury, and RSL was spontaneously fused after seven years. Our case is similar to theirs, and while it may appear to be an extreme idea, spontaneous radiocarpal fusion could be a natural progression after severe pyogenic arthritis of the wrist. As they stated, the clinical outcome of partial radial carpal fusion was relatively positive, suggesting that our treatment strategy was appropriate.

Conclusions

This case highlights the importance of early intervention in suspected infections following percutaneous pinning. Prompt removal of the pin is crucial in preventing the progression of infection. If the infection advances to osteomyelitis or septic arthritis, comprehensive surgical debridement and the administration of targeted antimicrobial therapy are imperative for effective management.

Additional Information

Author Contributions

All authors have reviewed the final version to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Concept and design: Takeshi Ogawa

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Takeshi Ogawa, Sho Iwabuchi, Yuichi Yoshii

Drafting of the manuscript: Takeshi Ogawa, Sho Iwabuchi

Critical review of the manuscript for important intellectual content: Takeshi Ogawa, Yuichi Yoshii

Supervision: Yuichi Yoshii

Disclosures

Human subjects: Consent was obtained or waived by all participants in this study. **Conflicts of interest:** In compliance with the ICMJE uniform disclosure form, all authors declare the following: **Payment/services info:** All authors have declared that no financial support was received from any organization for the submitted work. **Financial relationships:** All authors have declared that they have no financial relationships at present or within the previous three years with any organizations that might have an interest in the submitted work. **Other relationships:** All authors have declared that there are no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

Acknowledgements

We would like to thank Editage (www.editage.jp) for English language editing.

References

- Chennagiri RJ, Lindau TR: Assessment of scapholunate instability and review of evidence for management in the absence of arthritis. *J Hand Surg Eur Vol.* 2013, 38:727-38. [10.1177/1753193412473861](https://doi.org/10.1177/1753193412473861)
- Ogawa T, Tanaka T, Yanai T, Kumagai H, Ochiai N: Analysis of soft tissue injuries associated with distal radius fractures. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2013, 5:19. [10.1186/2052-1847-5-19](https://doi.org/10.1186/2052-1847-5-19)
- Geissler WB: Arthroscopic management of scapholunate instability. *J Wrist Surg.* 2013, 2:129-35. [10.1055/s-0033-1343354](https://doi.org/10.1055/s-0033-1343354)
- Krauss S, Denzinger M, Rachunek K, Kolbenschlag J, Daigeler A, Illg C: Septic arthritis of the wrist: a retrospective review of 39 cases. *J Hand Surg Eur Vol.* 2022, 47:812-7. [10.1177/17531934221101805](https://doi.org/10.1177/17531934221101805)
- Jennings JD, Ilyas AM: Septic arthritis of the wrist. *J Am Acad Orthop Surg.* 2018, 26:109-15. [10.5435/JAAOS-D-16-00414](https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-16-00414)
- Jennings JD, Zielinski E, Tosti R, Ilyas AM: Septic arthritis of the wrist: incidence, risk factors, and predictors of infection. *Orthopedics.* 2017, 40:e526-31. [10.3928/01477447-20170404-01](https://doi.org/10.3928/01477447-20170404-01)
- Claiborne JR, Branch LG, Reynolds M, Defranzo AJ: An algorithmic approach to the suspected septic wrist. *Ann Plast Surg.* 2017, 78:659-62. [10.1097/SAP.0000000000000974](https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000000974)
- Botte MJ, Davis JL, Rose BA, von Schroeder HP, Gellman H, Zinberg EM, Abrams RA: Complications of smooth pin fixation of fractures and dislocations in the hand and wrist. *Clin Orthop Relat Res.* 1992, 194-201. [10.1097/00003086-199203000-00025](https://doi.org/10.1097/00003086-199203000-00025)
- Birman MV, Strauch RJ: Management of the septic wrist. *J Hand Surg Am.* 2011, 36:324-6. [10.1016/j.jhsa.2010.11.034](https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2010.11.034)
- Skeete K, Hess EP, Clark T, Moran S, Kakar S, Rizzo M: Epidemiology of suspected wrist joint infection versus inflammation. *J Hand Surg Am.* 2011, 36:469-74. [10.1016/j.jhsa.2010.10.033](https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2010.10.033)
- Garcia-Elias M, Lluch AL, Stanley JK: Three-ligament tenodesis for the treatment of scapholunate dissociation: indications and surgical technique. *J Hand Surg Am.* 2006, 31:125-34. [10.1016/j.jhsa.2005.10.011](https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2005.10.011)
- Margaretten ME, Kohlwe J, Moore D, Bent S: Does this adult patient have septic arthritis?. *JAMA.* 2007, 297:1478-88. [10.1001/jama.297.13.1478](https://doi.org/10.1001/jama.297.13.1478)
- Coutlakis PJ, Roberts WN, Wise CM: Another look at synovial fluid leukocytosis and infection. *J Clin Rheumatol.* 2002, 8:67-71. [10.1097/00124743-200204000-00001](https://doi.org/10.1097/00124743-200204000-00001)
- Hunter JG, Gross JM, Dahl JD, Amsdell SL, Gorczyca JT: Risk factors for failure of a single surgical debridement in adults with acute septic arthritis. *J Bone Joint Surg Am.* 2015, 97:558-64. [10.2106/JBJS.N.00593](https://doi.org/10.2106/JBJS.N.00593)
- Yap RT, Tay SC: Wrist septic arthritis: an 11 year review. *Hand Surg.* 2015, 20:391-5. [10.1142/S021881041550029X](https://doi.org/10.1142/S021881041550029X)
- Dadras M, Böhm C, Wallner C, Wagner JM, Behr B, Lehnhardt M, Daigeler A: Long-term results of bacterial septic arthritis of the wrist. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2018, 71:1138-45. [10.1016/j.bjps.2018.04.017](https://doi.org/10.1016/j.bjps.2018.04.017)
- Quadlbauer S, Pezzeri C, Jurkowsch J, Keuchel T, Hausner T, Leixnering M: Spontaneous radioscapholunate fusion after septic arthritis of the wrist: a case report. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2017, 137:579-84. [10.1007/s00402-017-2659-1](https://doi.org/10.1007/s00402-017-2659-1)

Outcomes of Combined Atezolizumab Plus Chemotherapy in Non-small Cell Lung Cancer Patients in Clinical Practice

TAKESHI NUMATA¹, RYOTA NAKAMURA¹, TOSHIHIRO SHIOZAWA², HIROKO WATANABE³, SHINICHIRO OKAUCHI⁴, GEN OGARA⁴, TOMOHIRO TAMURA⁵, NORIHIRO KIKUCHI⁶, KUNIIHIKO MIYAZAKI⁷, SHIGEN HAYASHI⁸, TAKA AKI YAMASHITA⁹, KOICHI KURISHIMA¹⁰, MASAHARU INAGAKI¹¹, HIROAKI SATOH⁴, TAKAYUKI KABURAGI⁵, TAKEO ENDO¹ and NOBUYUKI HIZAWA²

¹Departments of Respiratory Medicine and Surgery,

National Hospital Organization Mito Medical Center, Ibarakimachi, Japan;

²Division of Respiratory Medicine, Faculty of Clinical Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan;

³Division of Respiratory Medicine, Tsukuba Memorial Hospital, Tsukuba, Japan;

⁴Division of Respiratory Medicine, Mito Medical Center, University of Tsukuba-Mito Kyodo General Hospital, Mito, Japan;

⁵Respiratory Center, Ibaraki Prefectural Central Hospital, Kasama, Japan;

⁶Division of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Kasumigaura Medical Center, Tsuchiura, Japan;

⁷Division of Respiratory Medicine, Ryugasaki Saiseikai Hospital, Ryugasaki, Japan;

⁸Division of Respiratory Medicine, Ibaraki Seinan Medical Center Hospital, Sakai, Japan;

⁹Division of Respiratory Medicine, JA Toride Medical Center Hospital, Toride, Japan;

¹⁰Division of Respiratory Medicine, Tsukuba Medical Center Hospital, Tsukuba, Japan;

¹¹Division of Thoracic Surgery, Tsuchiura Kyodo General Hospital, Tsuchiura, Japan

Abstract. *Background/Aim:* Atezolizumab, one of the anti-PD-L1 antibodies, targets PD-L1 expressed on cancer cells and antigen-presenting cells. This immune checkpoint inhibitor is now commonly used in combination with chemotherapy. The objectives of this study were to confirm the treatment outcomes of combined atezolizumab plus chemotherapy, and to identify prognostic factors, with a particular focus on the impact of the site of metastasis in real-world clinical practice. *Patients and Methods:* A retrospective review of clinical information on non-small cell lung cancer patients who received combined atezolizumab plus chemotherapy from May 2018 to August

2024 at our 11 hospitals was conducted. *Results:* The 141 patients evaluated had a median progression-free survival of 8.0 months and a median overall survival of 19.0 months. Multivariate analyses showed that 'absence of liver metastases', 'absence of adrenal metastases', 'first-line combined atezolizumab plus chemotherapy', and 'good performance status' were associated with progression-free survival and overall survival. Immune-related adverse events were observed in 27.7% of patients, with grade 3 or higher in 9.9% of patients, and grade 5 in 2.1% of patients. *Conclusion:* Efficacy and immune-related adverse events associated with the combination of atezolizumab and chemotherapy in non-small cell lung cancer patients were comparable to previous clinical trials. To ensure that appropriate patients receive the most effective treatment, it is important to identify detailed prognostic factors, including clinical information, such as the affected metastatic organs. Continued research and further accumulation of knowledge in this area are eagerly anticipated.

Correspondence to: Professor Hiroaki Satoh, MD, Ph.D., Division of Respiratory Medicine, Mito Medical Center, University of Tsukuba, 3-2-7 Miya-machi, Mito, Ibaraki, 3100015, Japan. Tel: +81 292312371, Fax: +81 292215137, e-mail: hiroato@md.tsukuba.ac.jp

Key Words: Atezolizumab, chemotherapy, non-small cell lung cancer, clinical practice.

©2025 The Author(s). Published by the International Institute of Anticancer Research.



This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND) 4.0 international license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>).

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have revolutionized the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Among ICIs, anti-programmed death-1 (PD-1) and anti-programmed death ligand-1 (PD-L1) antibody drugs have been introduced into clinical practice. These drugs exert their anti-tumor effects by blocking the binding between PD-1 and PD-L1, which acts as a brake on the activity of T cells. By

inhibiting this pathway, the drugs reactivate T cells that have been suppressed by PD-L1, enhancing their ability to attack cancer cells. One of the anti-PD-L1 monoclonal antibodies, atezolizumab, binds to PD-L1 expressed on cancer cells and antigen-presenting cells, thereby inhibiting its interaction with PD-1 (1, 2). Like other ICIs, with favorable clinical trial results, atezolizumab has been used in clinical practice as a single agent. Thereafter, clinical trials in advanced NSCLC have demonstrated the efficacy of atezolizumab in combination with several cytotoxic antineoplastic agents (3-6). As a result, several treatment regimens – the IMpower150 regimen with paclitaxel combination (3), IMpower130 regimen with nab-paclitaxel combination (4), IMpower132 regimen with pemetrexed combination (5), and IMpower133 regimen with etoposide (6) – are now available in clinical practice. However, there have been no studies to date evaluating the treatment outcomes of combined atezolizumab plus chemotherapy in real-world clinical practice involving more than 100 patients, and the treatment outcomes obtained in clinical trials have not been sufficiently verified. In the treatment of advanced NSCLC, control of brain metastases is important for maintaining quality of life and has become a key area of focus (7). Besides brain metastasis, metastasis to the liver and adrenal glands are of note in relation to prognosis (8, 9). From this perspective, it is necessary to consider the organs of metastasis when analyzing factors related to prognosis in the treatment of NSCLC with ICIs. However, studies addressing this aspect have not been conducted.

In light of this, we conducted this retrospective study with the aim of clarifying the following two points: to evaluate the treatment outcomes of atezolizumab combined with chemotherapy in real-world clinical practice, and to identify prognostic factors with a particular focus on the site of metastasis. We believe that our results will provide useful information for optimizing future treatments involving this combination therapy.

Patients and Methods

Patients. This survey included all patients who received atezolizumab combined with chemotherapy at 11 medical institutions participating in the ATTENTION IBARAKI study group between May 2018 and August 2024. Medical records of eligible patients were reviewed in detail. However, patients who tested positive for driver genes and received a tyrosine kinase inhibitor targeting those genes as first-line treatment were excluded from the study. Pathological diagnosis was according to the World Health Organization classification (10). Imaging was performed at the time of diagnosis, and the clinical stage was determined according to the TNM classification (11). In addition to patient background information, such as age, sex, Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS), histology, and stage, we investigated the presence or absence of brain, liver, and adrenal metastases, and examined their relationship to prognosis. Tumor response was evaluated as complete response (CR), partial response (PR), stable disease, progressive disease, or not evaluable

Table I. Patient characteristics.

Number of patients	141
Sex, Female: Male	31:110
Performance status, 0-1:<2	116:25
Age, >70 years:70 years or older	70:71
Age, median (range), years	70 (38-87)
Pathology, adenocarcinoma:others	91:50
PD-L1, positive:negative	62:79
Stage, IIIA-C:IVA-B	17:124
Brain metastasis, absent:present	111:30
Liver metastasis, absent:present	121:20
Adrenal gland metastasis, absent:present	125:16

PD-L1: Programmed death ligand 1.

according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (12). For each patient, progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) from the start of atezolizumab plus chemotherapy were examined. Immune-related adverse events (irAEs) were evaluated according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 5.0), and adverse events were evaluated and graded accordingly (13).

Statistical analysis. The chi-squared test was applied to test for differences in proportions. The Kruskal–Wallis test was used to compare values among four unpaired groups, such as when comparing patient age. Univariate analysis of survival probability was performed using the log-rank test and Kaplan–Meier method. Multivariate analysis was performed with the Cox proportional hazards model using significant factors identified in the univariate analysis. Logistic regression analysis was also performed to analyze long-term survival, although this study focused on three-year OS. In this study, a *p*-value less than 0.05 was considered to indicate a significant difference.

Informed consent and approval of Institutional Review Board. Comprehensive consent regarding lung cancer treatment was obtained from each patient. The ethical committees of the University of Tsukuba Mito Medical Center Mito Kyodo Hospital (NO-22-42-CHEMO) and participating institutions approved this study.

Results

Characteristics of patients. During the study period, 141 patients received the combination of atezolizumab and chemotherapy, and information on these patients was collected. Patient characteristics are shown in Table I. The median age of the cohort was 70 years (range=38-87 years). One hundred and ten (78.0%) were male patients. Ninety-one patients (64.5%) had adenocarcinoma. One hundred and sixteen patients (82.3%) had PS 0-1. Three patients (2.1%) tested positive for a driver gene mutation, all of whom had an epidermal growth factor receptor exon 20 insertion.

The treatment regimens administered and the number of patients treated were as follows: atezolizumab + bevacizumab + paclitaxel + carboplatin (IMpower150 regimen, paclitaxel

Table II. Patient characteristics by atezolizumab treatment regimen.

	Treatment regimen of Atezolizumab				<i>p</i> -Value
	PTX-containing	Nab-PTX-containing	PEM-containing	VP-containing	
	IMpower150	IMpower130	IMpower132	IMpower133	
Number of patients	80	22	14	25	
Sex, Female: Male	17:63	3:19	5: 9	6:19	0.472
Performance status, 0-1:<2	70: 10	17:5	12:2	17:8	0.140
Age, >70 years:70 years or older	43:37	8:14	8:6	11:14	0.436
Age, median (range), years	69 (48-81)	72 (38-98)	71 (45-79)	70 (47-84)	0.617
Pathology, adenocarcinoma:others	67:13	13:9	11:3	0:25	0.001
PD-L1, positive:negative	46:34	9:13	6:8	1:24	0.001
Stage, IIIA-C:IVA-B	6:74	4:18	3:11	4:21	0.276
Brain metastasis, absent:present	60:20	18:4	12:2	21:4	0.657
Liver metastasis, absent:present	74:6	20:2	13:1	14:11	0.001
Adrenal gland metastasis, absent:present	72:8	18:4	14:0	21:4	0.321

PD-L1: Programmed death ligand 1; PTX: paclitaxel; PEM: pemetrexed; VP: etoposide.

regimen) for 80 patients (56.7%); carboplatin + nab-paclitaxel + atezolizumab (IMpower130 regimen, nab-paclitaxel regimen) for 22 patients (15.6%); and platinum + pemetrexed + atezolizumab (IMpower132 regimen, pemetrexed regimen) for 14 patients (9.9%). In addition, 25 patients (17.7%) were treated with carboplatin + etoposide + atezolizumab (IMpower133 regimen, etoposide regimen) for large-cell neuroendocrine carcinoma. The characteristics of the patients receiving each particular regimen are shown in Table II.

In the 141 patients treated with atezolizumab plus chemotherapy, the response rate (CR + PR) was 56.0% (CR, $n=3$; PR, $n=76$). Forty-four patients (31.2%) were observed to have stable disease, with a disease control rate of 87.2%.

Survival analysis. During the study period, 79 of the 141 patients died. At data cutoff (August 31, 2024), the median patient follow-up time from initiation of combined atezolizumab plus chemotherapy to the date of death or data cutoff was 12.0 months (range=1.0-64.0 months). In the 141 patients, median PFS was 8.0 months [95% confidence interval (CI)=5.8-10.2 months; Figure 1A] and median OS was 19.0 months (95%CI=11.1-26.9 months; Figure 1B). The median PFS (Figure 2A-D) and OS (Figure 2E-H) for each regimen were as follows: for the paclitaxel regimen (IMpower150), median PFS was 7.0 months (95%CI=5.3-8.7 months) and median OS was 17.0 months (95%CI=4.1-30.0 months). For the nab-paclitaxel regimen (IMpower130), median PFS and OS were regarded as “not reached”. For the pemetrexed regimen (IMpower132), the median PFS was 8.0 months (95%CI=4.4-11.6 months) and median OS was 19.0 months (95%CI=7.6-20.4 months). For the etoposide regimen (IMpower133), the median PFS was 7.0 months (95%CI=0.5-13.5 months) and median OS was 13.0 months (95%CI=6.0-20.0 months).

The treatment sequences of each regimen, including combined atezolizumab plus chemotherapy, therapies other than combined atezolizumab plus chemotherapy, and palliative care only, are shown in Figure 3. Seventeen of 141 patients (12.1%) had a period of palliative care alone without anticancer treatment lasting more than six months, with a median duration of nine months (range=6-51 months).

Factors that contribute to survival. With the aim to identify favorable factors influencing PFS and OS, univariate analysis was carried out with the following variables: sex, PS, age, PD-L1 expression, stage, pathology, brain metastasis, liver metastasis, adrenal gland metastasis, irAEs, atezolizumab-containing treatment line, and regimen of atezolizumab. For PFS, ‘absence of liver metastasis’, ‘absence of adrenal gland metastasis’, and ‘first-line combined atezolizumab plus chemotherapy’ were significantly associated with improved outcomes (Table III). ‘No liver metastasis’ and ‘no adrenal gland metastasis’ were significantly associated with OS (Table IV). Logistic regression analysis of three-year OS revealed that PS 0 was a favorable prognostic factor (Table V). In both analytic methods, neither the ‘development of grade 2-4 irAE’ nor the ‘absence or presence of brain metastases’ was associated with OS.

Toxicity. irAEs are shown in Table VI. Thirty-nine of the 141 patients (27.7%) had irAEs of any grade, and 14 (9.9%) had irAEs of grade 3 or higher. Thirty-two patients developed one irAE, six patients developed two irAEs, and one patient developed three irAEs. The majority of irAEs were manageable and reversible, but grade 5 irAEs occurred in three patients (2.1%), including two (1.4%) with grade 5 pulmonary irAEs. All three patients were male and aged

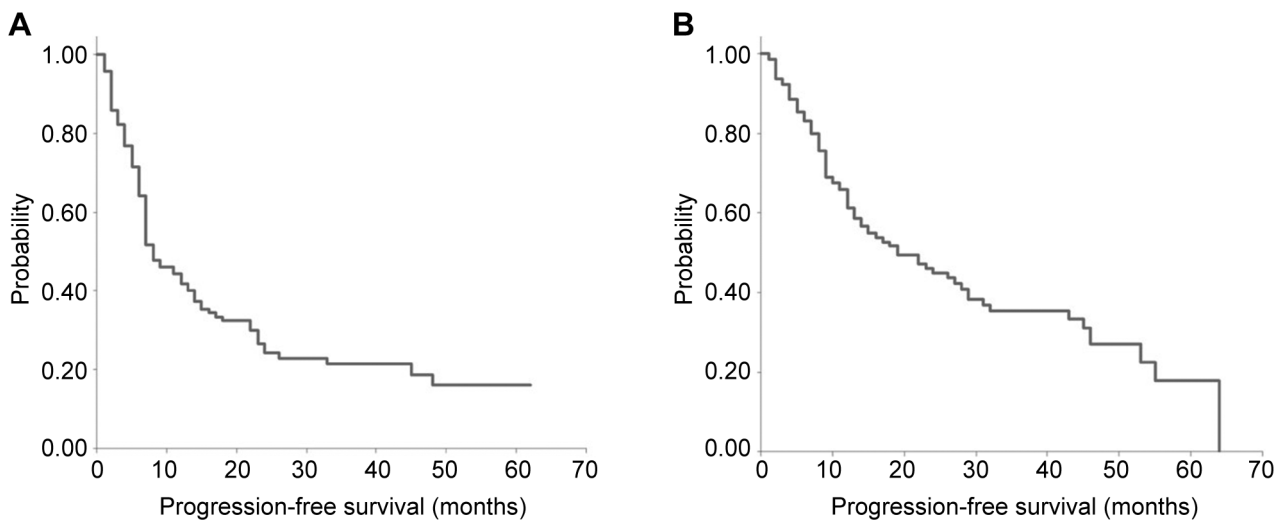


Figure 1. In the 141 patients who were treated with atezolizumab plus chemotherapy, the median progression-free survival was 8.0 months [95% confidence interval (CI)=5.8-10.2 months] (A) and median overall survival was 19.0 months (95%CI=11.1-26.9 months) (B).

between 69 and 79 years. The irAEs occurred 1-3 months after initiating combined atezolizumab plus chemotherapy. Both grade 5 pulmonary irAEs occurred in patients treated with the paclitaxel regimen, and grade 5 sepsis developed in a patient treated with the nab-paclitaxel regimen.

Discussion

Anti-PD-L1 antibodies, including atezolizumab, and anti-PD-1 antibodies have different binding sites, and this difference affects efficacy and safety (14). Clinical evaluations have shown that anti-PD-L1 antibodies have a lower incidence of irAEs and pneumonitis (15-17). At present, combined ICI plus chemotherapy or the combination of two ICIs has become the mainstream treatment for patients with driver gene-negative NSCLC. Among these treatments, there is insufficient information on the usefulness and irAEs of combined atezolizumab plus chemotherapy in clinical practice. Therefore, we conducted the present study to address this gap. In the 141 patients treated with the combination of atezolizumab and chemotherapy, the median PFS and OS was 8.0 months and 19.0 months, respectively. The respective median PFS and OS of the four regimens used were 7.0-8.0 months and 13.0-19.0 months.

In clinical trials of combined ICI plus chemotherapy, the median age was 63-64 years, and PS was almost limited to 0-1 (3-6). In patients with a favorable background suitable for clinical trials, the median PFS and OS were 7.0-8.3 months and 17.5-19.0 months, respectively (3-6, 18-21). In recent clinical trials examining combinations of two ICIs plus chemotherapy, median PFS and OS were 5.5-7.2 months and 13.3-17.1 months, respectively (20, 21). In various

clinical trials, respective PFS and OS with atezolizumab in combination with chemotherapy were as follows: 8.3 and 19.0 months (3), 7.0 and 18.6 months (4), 7.6 and 17.5 months (5), and 5.2 and 12.3 months (6) for the paclitaxel, nab-paclitaxel, pemetrexed, and etoposide regimens, respectively. In contrast, in real-world clinical practice, PFS and OS for anti-PD-1 antibodies plus chemotherapy were 6.4-9.4 months and 15.9-21.8 months, respectively (8, 22, 23). To the best of our knowledge, there has been only one report by Ikeuchi *et al.* on the results of combined atezolizumab plus chemotherapy in clinical practice (24). In their report, the median age of 30 patients studied was 69 years, including 3.3% with PS 2, and 23.3% carried a mutation in the epidermal growth factor receptor gene (24). Their patients were treated with the paclitaxel regimen, and the median PFS was 8.3 months; however, OS was regarded as “not reached” (24). ICI-induced pneumonitis occurred in one patient (3.3%). In our 141 patients, the median age was 70 years, and included 17.4% with a PS of 2, and 2.8% were driver gene-positive. Despite the differences in patient background, the PFS and OS were similar to those of previous clinical trials, and we considered that the results of these trials were confirmed.

Although clinical trials have reported the proportion of patients with metastases, only a limited number of trials have specified the number of patients with brain, liver, or adrenal metastases (5, 25), which can influence patient outcomes. Meanwhile, in clinical practice, the frequency of these brain, liver, and adrenal metastases is reported to be around 10.4%-22.7%, 8.6%-15.0%, and 5.0%-13.0%, respectively (7-9). The proportion of these organ metastases in patients in this study was similar to those reported in previous studies (7-9),

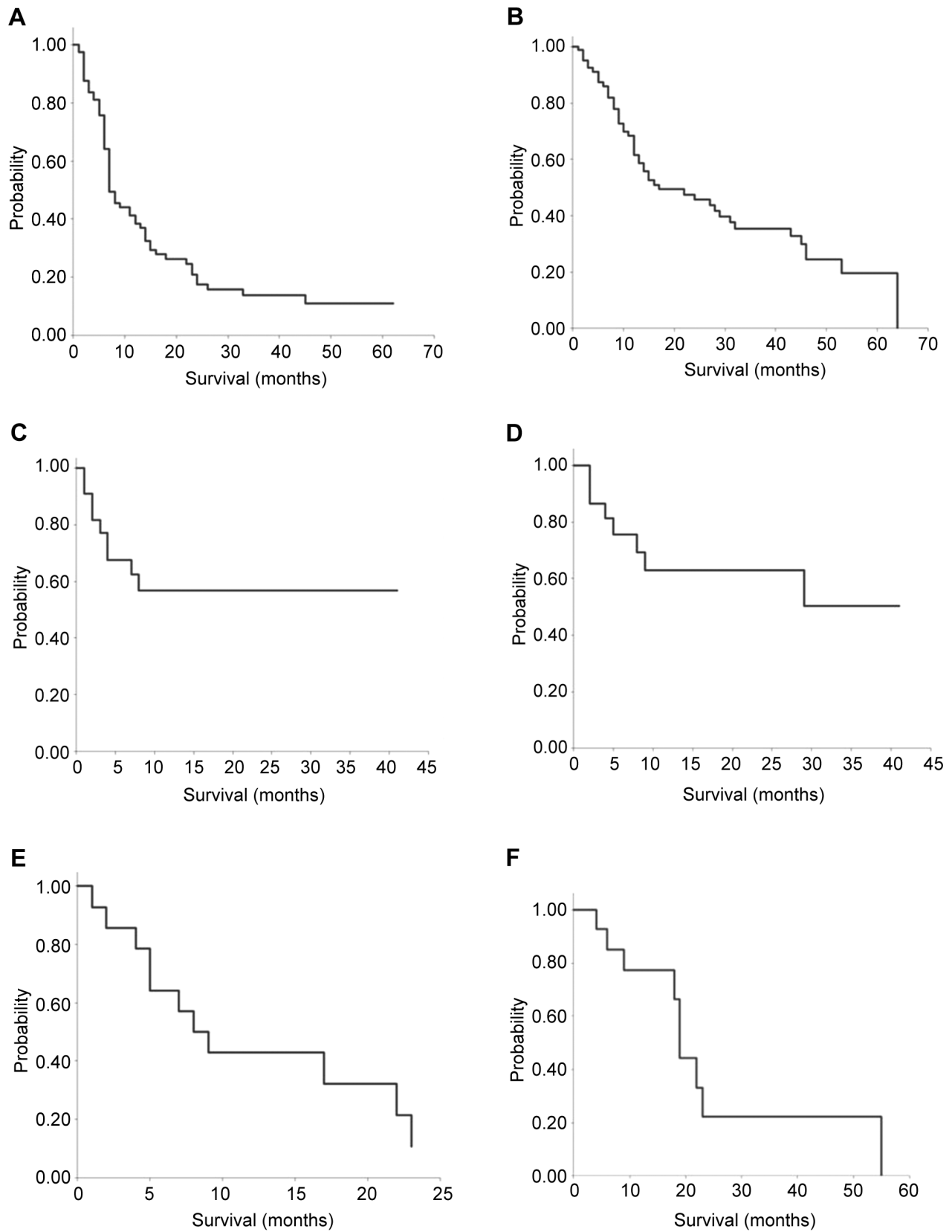


Figure 2. Continued

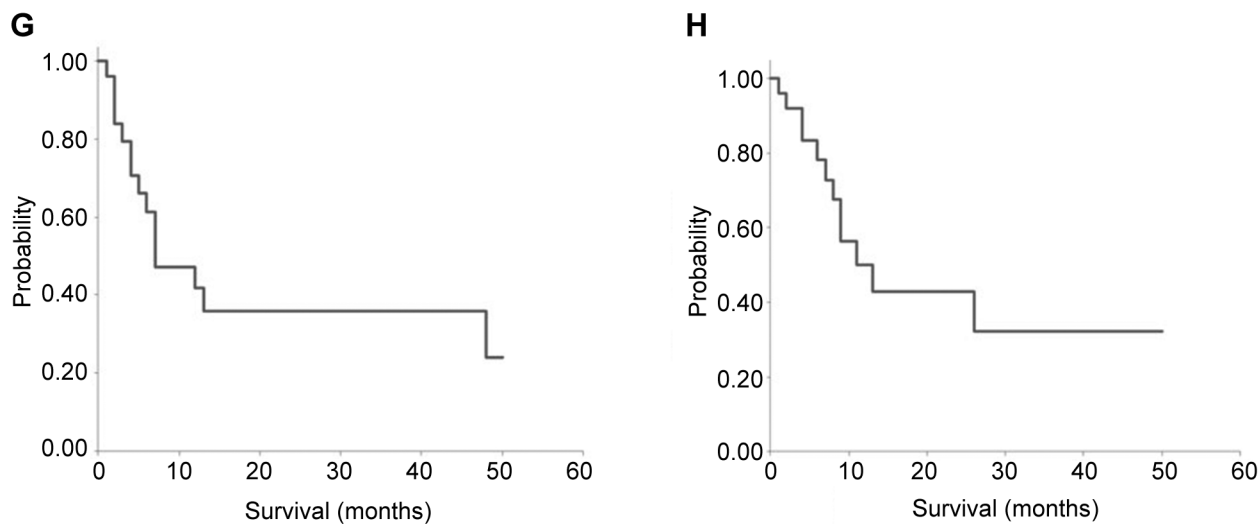


Figure 2. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) for each treatment regimen. The median PFS of the paclitaxel regimen (IMpower150) was 7.0 months (A), ‘not reached’ for the nab-paclitaxel regimen (IMpower130) (B), 8.0 months for the pemetrexed regimen (C), and 7.0 months for the etoposide regimen, (D). The median OS of the paclitaxel regimen (IMpower150) was 17.0 months (E), ‘not reached’ for the nab-paclitaxel regimen (IMpower130) (F), 19.0 months for the pemetrexed regimen (G), and 13.0 months for the etoposide regimen (H).

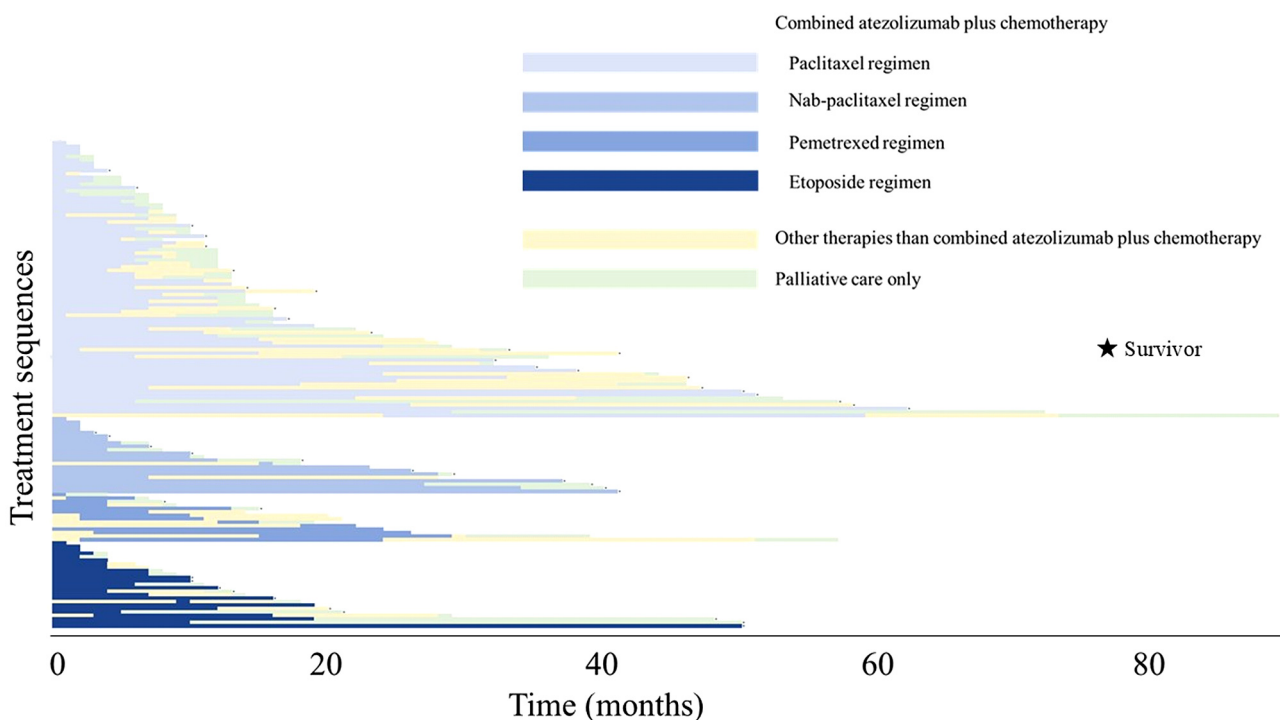


Figure 3. The specific treatment sequences for the 141 patients with non-small cell lung cancer who were treated with combined atezolizumab plus chemotherapy.

and this study represents treatment outcomes in patients that reflect clinical practice. This study, considering distant metastatic organs, showed that ‘absence of liver metastasis’,

‘absence of adrenal metastasis’, ‘combined atezolizumab plus chemotherapy as first-line therapy’, and ‘good PS’ might be related to prognosis. However, it is noteworthy that

Table III. Uni- and multivariate analyses of favorable factors in progression-free survival.

Factor	Analysis			
	Univariate	Multivariate		
	<i>p</i> -Value	<i>p</i> -Value	Hazard ratio	95%CI
Sex: Female	0.561			
PS: 0	0.033	0.116	1.641	0.885-3.043
Age: less than 70 years	0.291			
PD-L1: positive	0.319			
Pathology: Adenocarcinoma	0.234			
Stage: IIIA-C	0.390			
Brain metastasis: none	0.527			
Liver metastasis: none	0.001	0.001	3.287	1.794-6.022
Adrenal gland metastasis: none	0.001	0.001	3.187	1.678-6.051
irAEs: grade 2-4	0.955			
Atezolizumab-containing therapy: first line	0.018	0.003	2.814	1.420-5.574
Regimen: PTX-regimen	0.2720			

CI: Confidence interval; PS: performance status; PD-L1: programmed death-ligand 1; irAE: immune-related adverse events; PTX: paclitaxel.

Table IV. Uni- and multivariate analyses of favorable factors in overall survival.

Factor	Analysis			
	Univariate	Multivariate		
	<i>p</i> -Value	<i>p</i> -Value	Hazard ratio	95%CI
Sex: Female	0.385			
PS: 0	0.027	0.132	1.684	0.855-3.319
Age: less than 70 years	0.168			
PD-L1: positive	0.354			
Stage: IIIA-C	0.218			
Pathology: Adenocarcinoma	0.846			
Brain metastasis: none	0.891			
Liver metastasis: none	0.001	0.001	2.917	1.578-5.392
Adrenal gland metastasis: none	0.001	0.001	3.204	1.641-6.255
irAEs: grade 2-4	0.989			
Atezolizumab-containing therapy: first line	0.747			
Regimen: PTX-regimen	0.917			

CI: Confidence interval; PS: performance status; PD-L1: programmed death-ligand 1; irAE: immune-related adverse events; PTX: paclitaxel.

the presence or absence of brain metastasis did not have a significant effect on prognosis. Further accumulation of prognostic analyses that take into account information on metastasis is anticipated.

Regarding irAEs, additional caution is required when ICIs are used in combination with chemotherapy. In clinical trials and real-world studies of combination therapies with anti-PD-1 antibodies, grade 3 or higher irAEs and grade 5 irAEs were observed in 18.3% to 74.8% of patients and grade 5 irAEs were observed in 1.2% to 6.7% of patients. Pulmonary irAEs were found in 0.7%-10.1% of patients (8, 18-23). In three

clinical trials on atezolizumab plus chemotherapy, 24.0% to 54.6% of patients had irAEs of grade ≥ 3 , and grade 5 irAEs developed in 2.0% to 6.1% of patients. Pulmonary irAEs were seen in 0.5%-6.2% of patients (3-6). Ikeuchi *et al.* reported pulmonary irAEs in 3.3% of patients treated with atezolizumab plus chemotherapy in clinical practice (24). There have been no reports of irAEs of any grade or grade ≥ 3 in real-world clinical practice (24). In the present study, irAEs of grade 3 or higher were observed in 9.9% of the patients and grade 5 in 2.1% of the patients. Grade 5 pulmonary irAEs were identified in 1.4% of the patients. These results were

Table V. Logistic regression analysis in patients with overall survival ≥ 3 years or < 3 years.

Factor	p-Value	Hazard ratio	95%CI
Sex: Female	0.918	0.94	0.26-3.37
PS: 0	0.041	3.05	1.05-8.88
Age: less than 70 years	0.957	1.03	0.38-2.78
PD-L1: positive	0.392	1.57	0.56-4.44
Stage: IIIA-C	0.581	1.52	0.35-6.62
Brain metastasis: none	0.798	1.19	0.32-4.42
Liver metastasis: none	0.272	3.38	0.39-29.71
Adrenal gland metastasis: none	0.998	1.00	0.18-5.62
Pathology: Adenocarcinoma	0.557	0.70	0.22-2.28
irAEs: grade 2-4	0.698	1.62	0.51-5.16
Treatment line: first	0.809	0.81	0.14-4.53
Regimen: PTX-regimen	0.664	1.69	0.48-5.97

CI: Confidence interval; PS: performance status; PD-L1: programmed death-ligand 1; irAE: immune-related adverse events; PTX: paclitaxel.

similar to those of previous clinical trials and real-world investigations (8, 18-23). In our study, irAEs of all grades were observed in 25.4% of patients. Although the incidence of irAEs appeared to be low, the possibility of under-evaluation in retrospective studies could not be ruled out.

This study on the use of combined atezolizumab plus chemotherapy in clinical practice is a significant investigation, involving over 100 patients. However, this study has limitations that should be mentioned. It was a retrospective study and included patients with a wide range of background characteristics. It is important to compare the OS and PFS between patients who received combined atezolizumab plus

chemotherapy and those who received chemotherapy alone as controls. However, selection bias due to background factors (presence or absence of pulmonary fibrosis, difference in PS, etc.) when selecting treatment might be a major obstacle in comparing OS and PFS. Although this selection bias makes it difficult to perform such comparisons in clinical practice, it is important to know the results of such comparisons. With regard to driver genes, new driver gene evaluations, such as *ROS1*, *BRAF*, and *KRAS*, became available in clinical practice during the study period, but these genes could not be evaluated equally in all patients. It has also been suggested that TTF-1, LKB1, and KEAP1 may provide important information regarding the therapeutic effects of ICIs in the future (26). Analysis including information on these new driver genes is a future task.

In our routine practice, PFS and OS with combined atezolizumab plus chemotherapy were found to be comparable to the results reported in published trials. With regard to the frequency and severity of irAEs, our results were consistent with those previously reported in trials and clinical practices involving ICI plus chemotherapy, suggesting that long-term administration may be feasible for certain patients. It is necessary to pay close attention to irAEs and assemble and utilize actual clinical results to maximize the efficacy of combination therapy, including those containing atezolizumab. Elucidation of factors contributing to long-term responses, with a focus on information regarding metastatic organs, would have a beneficial impact on clinical practice.

Conflicts of Interest

The Authors declare that they have no competing interests in relation to this study.

Table VI. Immune-related adverse events (irAEs).

Number of irAE	Number of patients who had irAE	irAE	Number of patients	Grade				
				1	2	3	4	5
Not developed	102	Pulmonary	14	3	6	2	1	2
Developed	39 (27.7%)	Skin	5	1	0	4	0	0
		Thyroid	6	2	4	0	0	0
		Adrenal gland	3	0	3	0	0	0
		Pituitary gland	1	0	1	0	0	0
Number of irAE								
One	32	Diabetes	4	0	4	0	0	0
Two	6	Neurotoxicity	2	1	0	0	1	0
Three	1	SIADH	1	0	0	1	0	0
Total	47	Hepatobiliary	4	3	0	1	0	0
		Gastrointestinal	4	1	2	1	0	0
		Musculoskeletal	2	1	1	0	0	0
		Sepsis	1	0	0	0	0	1
		Total	47	12	21	9	2	3

SIADH: Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone.

Authors' Contributions

TN, RN, GO, and HS designed this study. TN, TS, HW, GO, TT, NK, KM, SH, TY, KK, MI, HS, TK, and TE collected data. TN, RN, SO, GO, and HS analyzed the data. TN, RN, GO, HS, and NH prepared the manuscript. HS and NH supervised this study. All Authors have approved the final version of the manuscript for submission.

Funding

No funding was received.

References

- Khadela A, Postwala H, Rana D, Dave H, Ranch K, Boddu SHS: A review of recent advances in the novel therapeutic targets and immunotherapy for lung cancer. *Med Oncol* 40(5): 152, 2023. DOI: 10.1007/s12032-023-02005-w
- Lahiri A, Maji A, Potdar PD, Singh N, Parikh P, Bisht B, Mukherjee A, Paul MK: Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises. *Mol Cancer* 22(1): 40, 2023. DOI: 10.1186/s12943-023-01740-y
- Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, Rodríguez-Abreu D, Moro-Sibilot D, Thomas CA, Barlesi F, Finley G, Kelsch C, Lee A, Coleman S, Deng Y, Shen Y, Kowanetz M, Lopez-Chavez A, Sandler A, Reck M, IMPower150 Study Group: Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *J Clin Oncol* 37(24): 2288-2301, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1716948
- West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, Kopp HG, Daniel D, McCune S, Mekhail T, Zer A, Reinmuth N, Sadiq A, Sandler A, Lin W, Ochi Lohmann T, Archer V, Wang L, Kowanetz M, Cappuzzo F: Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20(7): 924-937, 2019. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30167-6
- Nishio M, Barlesi F, West H, Ball S, Bordoni R, Cobo M, Longeras PD, Goldschmidt J Jr, Novello S, Orlandi F, Sanborn RE, Szalai Z, Ursol G, Mendus D, Wang L, Wen X, McClelland M, Hoang T, Phan S, Socinski MA: Atezolizumab plus chemotherapy for first-line treatment of nonsquamous NSCLC: results from the randomized phase 3 IMpower132 trial. *J Thorac Oncol* 16(4): 653-664, 2021. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.11.025
- Horn L, Mansfield AS, Szczenińska A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, Huemer F, Losonczy G, Johnson ML, Nishio M, Reck M, Mok T, Lam S, Shames DS, Liu J, Ding B, Lopez-Chavez A, Kabbani F, Lin W, Sandler A, Liu SV, IMPower133 Study Group: First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 379(23): 2220-2229, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1809064
- Gong HY, Wang Y, Han G, Song QB: Radiotherapy for oligometastatic tumor improved the prognosis of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *Thorac Cancer* 10(5): 1136-1140, 2019. DOI: 10.1111/1759-7714.13054
- Attili I, Valenza C, Santoro C, Antonarelli G, Trillo Aliaga P, Del Signore E, Catania C, Spitaleri G, Passaro A, de Marinis F: Comparison of real-world data (RWD) analysis on efficacy and post-progression outcomes with pembrolizumab plus chemo vs chemo alone in metastatic non-squamous non-small cell lung cancer with PD-L1 < 50. *Front Oncol* 12: 980765, 2022. DOI: 10.3389/fonc.2022.980765
- Ashour Badawy A, Khedr G, Omar A, Bae S, Arafat W, Grant S: Site of metastases as prognostic factors in unselected population of stage IV non-small cell lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 19(7): 1907-1910, 2018. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.7.1907
- Travis WD, Al Dayel FH, Bubendorf L, Chung JH, Rekhtman N, Scagliotti G: Tumours of the lung. WHO Classification of Tumours, Thoracic Tumours, 5th Edition. Lyon, France, IARC, 2021.
- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, Nicholson AG, Groome P, Mitchell A, Bolejack V, International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions, International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions: International association for the study of lung cancer staging and prognostic factors committee, advisory boards, and participating institutions; international association for the study of lung cancer staging and prognostic factors committee advisory boards and participating institutions. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 11(1): 39-51, 2016. DOI: 10.1016/j.jtho.2015.09.009
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J: New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). 1) *Eur J Cancer* 45(2): 228-247, 2009. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026
- National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 5.0). Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf [Last accessed on October 1, 2024]
- Partida-Zavala N, Ponce-Gallegos MA, Buendía-Roldán I, Falfán-Valencia R: Type 2 macrophages and Th2 CD4+ cells in interstitial lung diseases (ILDs): an overview. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 35(2): 98-108, 2018. DOI: 10.36141/svdl.v35i2.6691
- Sun L, Meng C, Zhang X, Gao J, Wei P, Zhang J, Zhang Z: Management and prediction of immune-related adverse events for PD1/PDL-1 immunotherapy in colorectal cancer. *Front Pharmacol* 14: 1167670, 2023. DOI: 10.3389/fphar.2023.1167670
- Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, Hernandez AV, Mazzone P, Stevenson J, Pennell NA, Velcheti V: Incidence of pneumonitis with use of programmed death 1 and programmed death-ligand 1 inhibitors in non-small cell lung cancer. *Chest* 152(2): 271-281, 2017. DOI: 10.1016/j.chest.2017.04.177
- Sonpavde GP, Grivas P, Lin Y, Hennessy D, Hunt JD: Immune-related adverse events with PD-1 versus PD-L1 inhibitors: a meta-analysis of 8730 patients from clinical trials. *Future Oncol* 17(19): 2545-2558, 2021. DOI: 10.2217/fon-2020-1222
- Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, Rubio-Viqueira B, Novello S, Kurata T, Gray JE, Vida J, Wei Z, Yang J, Raftopoulos H, Pietanza MC, Garassino MC, KEYNOTE-189 Investigators:

- Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 378(22): 2078-2092, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1801005
- 19 Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Güntürkün M, Mazières J, Hermes B, Çay Şenler F, Csősz T, Fülöp A, Rodríguez-Cid J, Wilson J, Sugawara S, Kato T, Lee KH, Cheng Y, Novello S, Halmos B, Li X, Lubiniecki GM, Piperdi B, Kowalski DM, KEYNOTE-407 Investigators: Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 379(21): 2040-2051, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1810865
- 20 Reck M, Schenker M, Lee KH, Provencio M, Nishio M, Lesniewski-Kmak K, Sangha R, Ahmed S, Raimbourg J, Feeney K, Corre R, Franke FA, Richardet E, Penrod JR, Yuan Y, Nathan FE, Bhagavatheeswaran P, DeRosa M, Taylor F, Lawrance R, Brahmer J: Nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with high tumour mutational burden: patient-reported outcomes results from the randomised, open-label, phase III CheckMate 227 trial. *Eur J Cancer* 116: 137-147, 2019. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.05.008
- 21 Johnson ML, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K, Kim SW, Ursol G, Hussein M, Lim FL, Yang CT, Araujo LH, Saito H, Reinmuth N, Shi X, Poole L, Peters S, Garon EB, Mok T, POSEIDON investigators: Durvalumab with or without tremelimumab in combination with chemotherapy as first-line therapy for metastatic non-small-cell lung cancer: the phase III POSEIDON study. *J Clin Oncol* 41(6): 1213-1227, 2023. DOI: 10.1200/JCO.22.00975
- 22 Liu SV, Hu X, Li Y, Zhao B, Burke T, Velcheti V: Pembrolizumab-combination therapy for previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: Real-world outcomes at US oncology practices. *Front Oncol* 12: 999343, 2022. DOI: 10.3389/fonc.2022.999343
- 23 Velcheti V, Hu X, Piperdi B, Burke T: Real-world outcomes of first-line pembrolizumab plus pemetrexed-carboplatin for metastatic nonsquamous NSCLC at US oncology practices. *Sci Rep* 11(1): 9222, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-88453-8
- 24 Ikeuchi N, Igata F, Kinoshita E, Kawabata T, Tan I, Osaki Y, Otsuka R, On R, Ikeda T, Nakao A, Sasaki T, Aoyama T, Hirano R, Harada T, Ebi N, Fujita M, Inoue H: Real-world efficacy and safety of atezolizumab plus bevacizumab, paclitaxel and carboplatin for first-line treatment of Japanese patients with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 43(2): 713-724, 2023. DOI: 10.21873/anticancer.16210
- 25 Ma SC, Tang XR, Long LL, Bai X, Zhou JG, Duan ZJ, Wang J, Fu QJ, Zhu HB, Guo XJ, Zhang YP, Guo ZQ, Wu DH, Dong ZY: Integrative evaluation of primary and metastatic lesion spectrum to guide anti-PD-L1 therapy of non-small cell lung cancer: results from two randomized studies. *Oncoimmunology* 10(1): 1909296, 2021. DOI: 10.1080/2162402X.2021.1909296
- 26 Di Federico A, De Giglio A, Parisi C, Gelsomino F: STK11/LKB1 and KEAP1 mutations in non-small cell lung cancer: Prognostic rather than predictive? *Eur J Cancer* 157: 108-113, 2021. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.08.011

Received November 11, 2024

Revised November 20, 2024

Accepted November 21, 2024

REVIEW

Endoscopic assessment of the J pouch in ulcerative colitis: A narrative review

Shintaro Akiyama¹  | Edward L Barnes² | Tsubasa Onoda^{3,4} | Naoki Ishikawa^{1,4} | Mamiko Shiroyama^{1,4} | Yuka Ito³ | David T Rubin⁵ | Kiichiro Tsuchiya¹

¹Department of Gastroenterology, Institute of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, Japan

²Division of Gastroenterology and Hepatology, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, USA

³Department of Gastroenterology, NHO Mito Medical Center, Ibaraki, Japan

⁴Doctoral Program in Medical Sciences, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, Japan

⁵University of Chicago Medicine Inflammatory Bowel Disease Center, Chicago, USA

Correspondence

Shintaro Akiyama, Department of Gastroenterology, Institute of Medicine, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8575, Japan.
Email: akiyama@md.tsukuba.ac.jp

Funding information

None.

Abstract

Patients with ulcerative colitis sometimes need a total colectomy with ileal pouch-anal anastomosis due to medically refractory disease or colitis-associated neoplasia. Up to 50% of patients with ulcerative colitis postoperatively develop pouchitis and the rate of chronic inflammatory pouch conditions requiring pouch excision or diverting ileostomy is reported to be 10%. In order to diagnose and monitor pouchitis, pouchoscopy is essential to assess endoscopic inflammatory findings of the J pouch and to survey neoplasia development, particularly in the remnant distal rectum. However, endoscopic protocols for the evaluation of the pouch may not be standardized worldwide and the reliability of existing disease activity indices for pouchitis has been questioned due to the lack of validation. Recently, reliable endoscopic scoring systems based on an observation of the anatomical location of the J pouch were reported and a significant association between the distribution pattern of endoscopic inflammation (i.e., endoscopic phenotype) and pouch outcomes was also uncovered. In this review, we discuss how to survey the J pouch using pouchoscopy, endoscopic indices for pouchitis disease activity, endoscopic phenotypes and classification, and the pathological mechanisms of pouchitis phenotype in patients with ulcerative colitis.

KEYWORDS

endoscopy, goblet cells, phenotype, pouchitis, ulcerative colitis

INTRODUCTION

Patients diagnosed with ulcerative colitis (UC) require total colectomy with ileal pouch-anal anastomosis in approximately 10% of cases due to medically refractory disease or colorectal neoplasia, with the ileal pouch-anal anastomosis assuming the role of the rectum after surgery.¹ However, up to 50% of patients develop acute pouchitis, and microbial alteration along with histologic colonic metaplasia of the ileal mucosa may be involved in the pathological mechanisms.^{1–3} In addition, 10%–15% of those who have acute pouchitis develop chronic pouchitis,⁴ requiring long-term antibiotic ther-

apies and biologics.⁵ Therefore, a certain number of patients suffer from pouch failure which requires diverting ileostomy or pouch excision due to stenosis or fistula formation.⁶ Since the incidence of pouchitis in UC has been increasing in recent years,⁷ there is a pressing need to understand appropriate strategies for pouch monitoring in the hopes of improving postoperative quality of life (QOL).

Pouchoscopy is useful to confirm endoscopic inflammation of the J pouch. The Pouchitis Disease Activity Index (PDAI) is the traditional assessment utilized in the management of pouchitis.⁸ However, existing instruments^{8–11} to diagnose and monitor pouchitis have

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2024 The Authors. *DEN Open* published by John Wiley & Sons Australia, Ltd on behalf of Japan Gastroenterological Endoscopy Society.

not been fully validated.¹² A recent prospective study reported a novel reliable endoscopic scoring system for pouchitis, the Endoscopic Pouch Score (EPS), which was based on the segment approach utilized in the Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease.^{13,14} In addition, a distribution pattern of endoscopic inflammation (i.e., endoscopic phenotype) is considered an important factor contributing to pouch outcomes.^{13,15} For instance, about 10% of patients with UC can develop Crohn's-like disease of the pouch (e.g., a pouch phenotype with fistulas, stricture, or pre-pouch ileitis) and this is the high-risk phenotype for pouch failure.^{4,16,17} A distinct pouch phenotype, defined by chronic pouchitis with pre-pouch ileitis, is more common in patients with UC and primary sclerosing cholangitis. This pouch phenotype is less responsive to standard antimicrobial therapy.¹⁸ A retrospective study conducted at the University of Chicago identified that endoscopic findings of pouchitis can be categorized into seven main phenotypes (i.e., the Chicago Classification of Pouchitis) and the "diffuse inflammation of the pouch body" phenotype significantly associated with the risk of pouch excision.¹⁵ These studies suggest that standardized endoscopic examinations according to an observation of each anatomical location of the J pouch may allow for the stratifying of patients based on the risk of pouch loss and can guide appropriate monitoring to improve pouch outcomes in patients with UC.^{19,20}

This review discusses endoscopic monitoring of the J pouch, indices for pouchitis disease activity, endoscopic phenotypes and their classification, and the pathological mechanisms of pouchitis in UC.

Definition of pouchitis

Pouchitis is diagnosed based on an assessment of clinical symptoms, and endoscopic and histologic findings together. Sandborn et al. described the PDAI, as a composite score including clinical symptoms as well as endoscopic and histological scores.⁸ A subsequent study proposed that the modified PDAI (mPDAI), which excludes histological scores from PDAI, can provide a diagnostic accuracy that was comparable to PDAI for patients with acute pouchitis.¹¹ Abdominal cramps, increased frequency of bowel movements, urgency, and pelvic discomfort are the most commonly reported symptoms of pouchitis.¹¹ However, since these symptoms are not specific to pouchitis, the following differential diagnosis should be considered²¹: anal sphincter or pelvic floor dysfunction, decreased pouch compliance or emptying, pouch-outlet obstruction, infections including cytomegalovirus and *Clostridioides difficile*, pouch or anastomotic stricture,²² cuffitis,²³ irritable pouch syndrome,²⁴ and small intestinal bacterial overgrowth.^{23,25}

Pouchitis is classically categorized into acute or chronic pouchitis.²⁶ Acute pouchitis is defined as hav-

ing symptoms lasting less than 4 weeks and responding to 2-week courses of antibiotics. Chronic pouchitis is defined as having symptoms persisting more than 4 weeks despite standard antibiotics and requiring persistent use of antibiotics or anti-inflammatory therapies.²⁷ Based on the response to antibiotics, chronic pouchitis can be classified into antibiotic-dependent and antibiotic-refractory pouchitis.^{26,28}

The AGA Guideline on the Management of Pouchitis and Inflammatory Pouch Disorders has recently been published and offers practical definitions of pouchitis and other inflammatory pouch conditions.²⁹ This guideline includes (1) intermittent pouchitis, (2) chronic antibiotic-dependent pouchitis, (3) chronic antibiotic-refractory pouchitis, and (4) Crohn's-like disease of the pouch.²⁹ Intermittent pouchitis is defined as isolated and infrequent episodes of classic symptoms of pouchitis which disappear with or without treatment, followed by prolonged periods of normal pouch function. Chronic antibiotic-dependent pouchitis is defined as recurring episodes of pouchitis which respond to antibiotics, but relapse soon after ceasing them. To control symptoms, this type of pouchitis frequently requires continuous or recurrent antibiotics or other advanced therapies. Chronic antibiotic-refractory pouchitis is defined as relapsing-remitting or continuous pouchitis symptoms that inadequately respond to typical antibiotics, often requiring other advanced therapies. While the diagnostic criteria of Crohn's-like disease of the pouch vary among literature, the definition of Crohn's-like disease of the pouch in this guideline includes the presence of a perianal or another fistula that developed at least 12 months after the final stage of ileal pouch-anal anastomosis surgery, the presence of prepouch ileitis, and stricture of the pouch body or prepouch ileum.²⁹

How to perform pouchoscopy for the J pouch in UC

To evaluate the EPS and endoscopic pouch phenotype based on the Chicago Classification, endoscopists need to identify each anatomical location of the J pouch.¹ Using pouchoscopy, the endoscopists record and report inflammatory findings at different anatomic areas of the J pouch: the afferent limb (i.e., the proximal pre-pouch ileum), inlet (i.e., the distal pre-pouch ileum), proximal and distal pouch, tip of the J, anastomosis, rectal cuff, anal canal, and perianal area (Videos S1 and S2 and Figures 1 and 2). Based on the PDAI, endoscopic inflammatory findings include ulceration, erosions/friability, erythema/edema, mucous exudates, loss of vascular pattern, stenosis, and granularity.^{8,11} Since patients with stapled anastomosis have the rectal cuff (a remnant part of the distal rectum), an observation of the rectal cuff is essential to assess the disease activity of remnant UC (i.e., cuffitis) and to rule out neoplastic lesions. The length of the rectal cuff is usually

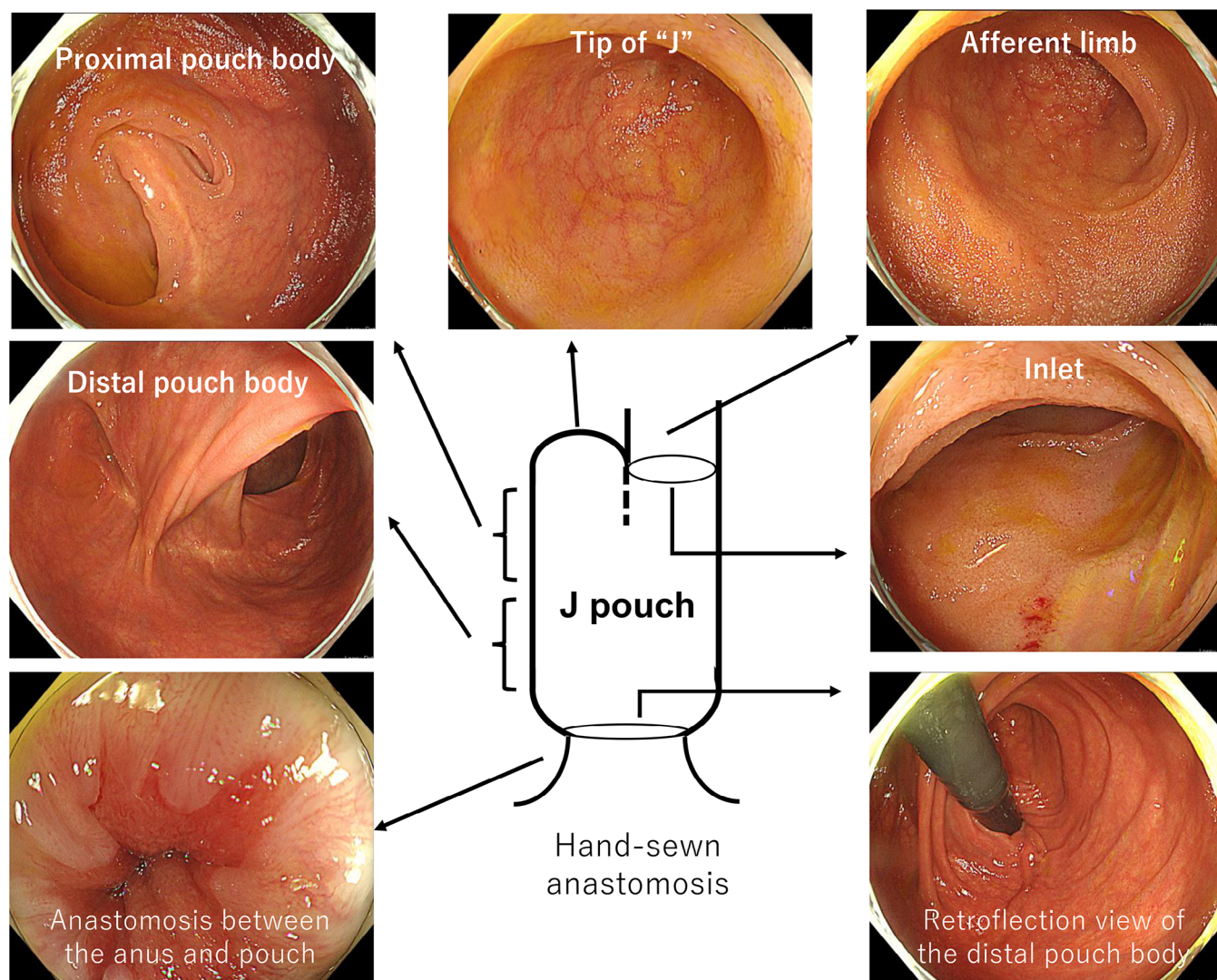


FIGURE 1 This patient had undergone total proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis. Since hand-sewn anastomosis was performed, the rectal cuff was removed. Video S1 shows his examination. As only glycerin enema is used as a preparation, the mucosal surface should be cleaned using a water jet devised to obtain good visualization. It is better to choose an upper gastrointestinal endoscope or a thin lower gastrointestinal endoscope which facilitates retroflexion in the distal pouch body. His pouchoscopy showed no inflammation at any anatomical location of the pouch. The endoscopic phenotype was normal according to the Chicago classification. The Endoscopic Pouch Score was 0. Endoscopic images of the anatomical location of the J pouch are extracted from Video S1.

about 1–2 cm, therefore it can be observed while pulling the endoscopy.³⁰

According to the consensus guideline from the International Ileal Pouch Consortium, annual surveillance pouchoscopy is recommended for patients preoperatively diagnosed with colitis-associated dysplasia or cancer.³¹ The underlying risk profile of patients determines the frequency of surveillance pouchoscopy. Regardless of preoperative diagnosis of colorectal neoplasia, surveillance pouchoscopy (every 1–3 years) is recommended for patients with other possible risk factors (i.e., primary sclerosing cholangitis, chronic pouchitis, Crohn's-like disease of the pouch, long-duration of UC, and family history of colorectal cancer in a first-degree relative).³¹ For patients without these risk

factors, surveillance pouchoscopy (every 3 years) is suggested.³¹ During the surveillance pouchoscopy, at least three biopsies are taken from the anal transition zone or cuff, along with biopsies from the afferent limb and pouch body (Video S2 and Figure 2). In addition, endoscopically evident lesions should be collected as well.³¹

EPS and phenotype classification of pouchitis in UC

The most standard tool to diagnose and monitor pouchitis is PDAI or mPDAI as described above. Indeed, a recent double-blind randomized trial assessing the

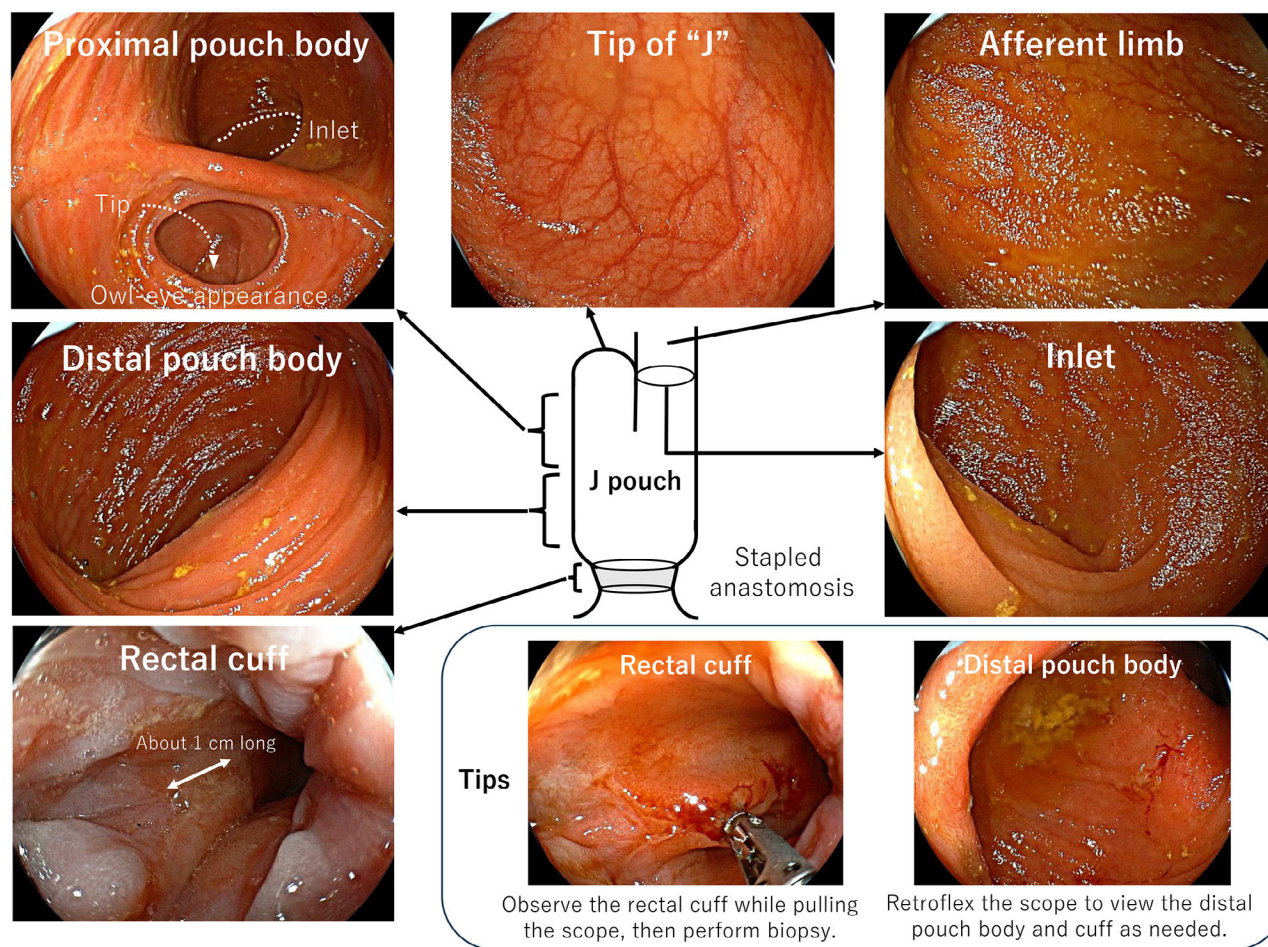


FIGURE 2 How to observe the J pouch in a patient with ulcerative colitis using pouchoscopy. This patient had undergone total proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis due to colorectal cancer. Since the stapled anastomosis was performed, the rectal cuff was still in place. Her pouchoscopy showed no inflammation at any anatomical location of the pouch. Biopsies were performed at the afferent limb, distal pouch body, and rectal cuff. The endoscopic phenotype was normal according to the Chicago classification. The Endoscopic Pouch Score was 0. Endoscopic images of the anatomical location of the J pouch are extracted from Video S2.

efficacy and safety of vedolizumab for chronic pouchitis applied mPDAI-defined remission, a reduction of ≥ 2 points from the baseline in the mPDAI total score, and an mPDAI score of ≤ 4 .³² However, a systematic review indicated that PDAI may lack an acceptable level of interobserver reliability for some component items.¹² A survey using modified RAND Appropriateness Methodology to assess the appropriateness of items in five endoscopic scoring systems^{8,33–36} showed that only endoscopic items of ulceration and ulcerated surface of the pouch body were found to have substantial reliability.³⁷

A Prospective Registry for the Study of Outcomes and Predictors of Pouchitis and Pouch-Related Disorders (the PROP-RD Study) created the EPS which assessed inflammation not only inside but also outside the pouch body.¹³ Similar to the Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, the EPS employed segmental scoring.¹⁴ In this study, four experts reviewed

70 pouchoscopy videos in duplicate, in random order, and without clinical information, and the inter-rater reliability of the EPS was calculated. The investigators found that the EPS demonstrated higher reproducibility among raters in both the overall scoring and many component items compared with the PDAI.¹³ Given that many patients with inflammatory conditions of the pouch can experience complications beyond the pouch body including strictures, cuffitis, and fistulae, the EPS attempted to account for these complications using modifier scoring as well. The EPS is a promising candidate for an objective and reliable measurement of pouchitis disease activity, including changes in disease activity over time.

On the other hand, PDAI and mPDAI only evaluate inflammatory findings of the pouch body alone and do not have items regarding endoscopic phenotype.^{8,11} Endoscopic inflammatory status of the pouch has been categorized based on the location and distribution

pattern: normal, afferent limb, inlet, focal inflammation of the pouch body, diffuse inflammation, cuffitis, and pouch with fistulas noted after 6 months from ileostomy closure.^{15,31} This classification, so-called the Chicago Classification of Pouchitis, was proposed by a recent retrospective study conducted at the University of Chicago that evaluated endoscopic findings at each anatomical location of the J pouch in patients with inflammatory bowel disease.¹⁵ This study revealed that each phenotype had different pouch outcomes, with the “diffuse inflammation of the pouch body” phenotype significantly associated with the risk of pouch excision.³⁸ Their recent study also showed that endoscopic pouch phenotype and the risk of pouch loss can change over time. Subsequent development of diffuse inflammation, pouch-related fistulas, and afferent limb or inlet stenoses significantly worsen the pouch outcomes, whereas pouch normalization was associated with favorable outcomes.³⁹

Several subsequent studies conducted in Asian countries demonstrated that diffuse pouchitis based on the Chicago Classification exerted more serious impairment on the improvement of long-term QOL.³⁸ A retrospective study assessing our Japanese patients with UC unraveled that the order of endoscopic phenotypic frequencies was the same as for patients preoperatively diagnosed with UC in the original study of the Chicago Classification.^{40,41} We also discovered that diffuse inflammation of the pouch body and pouch fistula were significantly correlated with the risks of diverting ileostomy as well as chronic pouchitis. Additionally, a recent study conducted in China revealed that patients with a combined phenotype of diffuse inflammation of the pouch body, inlet involvement, and cuffitis (i.e., the Diffuse-Inlet-Cuffitis phenotype) had poorer pouch function and QOL than those with other pouch phenotypes.⁴² All these findings imply that the Chicago Classification can be a universal one in defining endoscopic phenotypes and predicting pouch outcomes in UC.

All these studies highlight that the standardized and reliable endoscopic evaluation using pouchoscopy is important to stratify patients at higher risk of developing chronic pouchitis and pouch loss, and may provide an appropriate therapeutic approach to improve pouch-related QOL in patients with UC.^{19,20}

Contributing factors and pathological mechanisms of endoscopic phenotypes

While it is still largely unclear what risk factors or pathological mechanisms are involved in the development of pouchitis with poor outcomes, the original investigation of the Chicago Classification revealed that extensive colitis defined as the Montreal classification⁴³ was significantly related to the development of diffuse

inflammation of the pouch body, whereas extensive colitis was a negative predictor of the focal inflammation of the pouch body.¹⁵ This finding implicates that the preoperative disease extent of UC may determine endoscopic phenotypes. Further pathological analysis of colectomy specimens showed that patients with deep inflammation of the resected colon (e.g., deep fissuring ulceration, deep ulceration, knife-like ulceration, and extensive ulceration with submucosal fibrosis) were at significantly increased risk of pouch fistula formation ≥ 6 months after ileostomy takedown. In addition, terminal ileal involvement, defined as any microscopic inflammation observed in the terminal ileum, was significantly associated with afferent limb involvement.⁴¹ This suggests that pathological findings of the resected colon can predict the subsequent endoscopic phenotypes of the J pouch and implicate similar pathogenetic mechanisms between the preoperative colonic inflammatory state and postoperative inflammatory pouch conditions.

Pouchitis in UC has also been reported to be linked to colonic metaplasia of intestinal goblet cells (GCs). Intestinal GCs secrete mucin and maintain a mucus gel layer that protects the surface epithelium.⁴⁴ Intestinal GCs have functionally different subpopulations. For example, acidic mucin-producing GCs are visible when intestinal tissues are stained with alcian blue. A distinct subpopulation of GCs produces sulfomucin, also known as colon-type mucin, which is a form of acidic mucin that can be detected by high-iron diamine (HID) staining.⁴⁵ While small intestinal GCs are negative for HID, colonic GCs in the human intestine are positive for HID.^{46,47} There have been reports of ileal mucosal adaptations toward the colonic epithelium, particularly in UC patients suffering from pouchitis.^{3,48–50} A comparative study evaluating differences between familial adenomatous polyposis and UC pouches revealed that sulfomucin expression was higher in mucous gel from the UC pouches. Additionally, this study demonstrated a correlation between higher expression of sulfomucin and increased colonization of sulfate-reducing bacteria,³ implying that colonic metaplasia of GCs may alter the microbial profiles in the pouch and can induce inflammation.

In our study described above, we further examined colonic phenotypic changes in the ileal mucosa on pouch biopsy using HID staining according to the endoscopic phenotype of the Chicago Classification. As a result, the overall median percentage of sulfomucin-producing colonic GCs on histological examination of 82 pouch biopsy specimens from 23 patients was 9.9%. The median rates of colonic GCs were 25.9% in diffuse inflammation without fistula, 10.3% in pouch fistula (\pm diffuse inflammation), and 6.0% in the other endoscopic phenotypes. Comparing biopsies from the other endoscopic phenotypes, the rate of colonic GCs was higher in biopsies from patients with diffuse inflammation or pouch fistula, suggesting that the proportion of colonic

GCs is greater in pouch biopsies obtained from UC patients with poor endoscopic phenotypes. Our result suggests that colonic GC metaplasia may lead colonization of sulfate-reducing bacteria (e.g., *Desulfovibrio* spp.)⁴⁶ with hydrogen sulfide production, which induces epithelial apoptosis as well as mucosal depletion.^{3,51} This mechanism may contribute to the diffuse inflammatory changes in the pouch body which lead to chronic pouch inflammation and deterioration of pouch-related QOLs. We believe that HID staining of biopsy specimens may enable early detection and antibiotic therapy for endoscopic pouch phenotypes with poor outcomes in patients with UC.

SUMMARY AND FUTURE DIRECTIONS

In this review, we introduced how to observe the J pouch and its timing for patients with UC and discussed current topics regarding endoscopic pouch assessment.

Regarding future clinical research relevance, while many instruments to evaluate endoscopic pouch findings have been previously reported, few scoring systems are well validated. To establish reliable and objective endoscopic measures for the J pouch, multicenter prospective validation studies are needed. As for endoscopic phenotypes, diffuse pouchitis is defined as two or more endoscopic inflammatory findings in all anatomical locations of the pouch body (e.g., the tip of J, proximal, and distal pouch body) according to the Chicago Classification.¹⁵ Although other studies validated that diffuse pouchitis was significantly associated with poor pouch outcomes,^{38,40} a simpler definition of this phenotype should be considered in actual clinical settings.

In terms of basic research relevance, given bacterial alteration corresponding to colonic intestinal metaplasia is implicated in the pathogenesis of endoscopic diffuse pouchitis,⁴⁰ further investigations are warranted to analyze multi-omics as well as multi-biome and their trans-kingdom interactions⁵² based on the endoscopic phenotypes. Organoid research is also helpful in knowing how gene expression patterns change in colonic GCs which emerge in the ileal mucosa of the pouch.

Further investigations focusing on the reliable measure for endoscopic assessment of pouchitis and its pathological mechanism are helpful to improve patients' QOL and pouch outcomes in patients with UC.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

Tsubasa Onoda, Naoki Ishikawa, Mamiko Shiroyama, and Yuka Ito have no relevant disclosures. Shintaro Akiyama has received honoraria (lecture fees) from AbbVie and EA Pharma. Edward L Barnes has served as a consultant for TARGET RWE. David T Rubin has received grant support from Takeda; and has

served as a consultant for Abbvie, Abgenomics, Arena Pharmaceuticals, Bellatrix Pharmaceuticals, Boehringer Ingelheim Ltd., Bristol-Myers Squibb, Celgene, Syneos, Dizal Pharmaceuticals, Genentech/Roche, Gilead Sciences, Ichnos Sciences S.A., InDex Pharmaceuticals, Iterative Scopes, Janssen Pharmaceuticals, Lilly, Pfizer, Prometheus Laboratories, Reistone, Takeda, and Techlab Inc. Kiichiro Tsuchiya has received honoraria (lecture fees) from Takeda, AbbVie, and Janssen, and research grants from AIMO Pharmaceutical.

ORCID

Shintaro Akiyama 

<https://orcid.org/0000-0003-0727-7638>

REFERENCES

1. Akiyama S, Rai V, Rubin DT. Pouchitis in inflammatory bowel disease: A review of diagnosis, prognosis, and treatment. *Intest Res* 2021; **19**: 1–11.
2. Segal JP, Oke S, Hold GL *et al*. Systematic review: Ileoanal pouch microbiota in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; **47**: 466–77.
3. Bambury N, Coffey JC, Burke J *et al*. Sulphomucin expression in ileal pouches: Emerging differences between ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis pouches. *Dis Colon Rectum* 2008; **51**: 561–7.
4. Lightner AL, Pemberton JH, Loftus EJ Jr. Crohn's disease of the ileoanal pouch. *Inflamm Bowel Dis* 2016; **22**: 1502–8.
5. Segal JP, Ding NS, Worley G *et al*. Systematic review with meta-analysis: The management of chronic refractory pouchitis with an evidence-based treatment algorithm. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; **45**: 581–92.
6. Heuthorst L, Wasmann K, Reijntjes MA *et al*. Ileal pouch-anal anastomosis complications and pouch failure: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Open* 2021; **2**: e074.
7. Barnes EL, Allin KH, Iversen AT *et al*. Increasing Incidence of pouchitis between 1996 and 2018: A population-based Danish Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; **21**: 192–9. e7.
8. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP *et al*. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: A pouchitis disease activity index. *Mayo Clin Proc* 1994; **69**: 409–15.
9. Madden MV, McIntyre AS, Nicholls RJ. Double-blind crossover trial of metronidazole versus placebo in chronic unremitting pouchitis. *Dig Dis Sci* 1994; **39**: 1193–6.
10. Joelsson M, Andersson M, Bark T *et al*. Allopurinol as prophylaxis against pouchitis following ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. A randomized placebo-controlled double-blind study. *Scand J Gastroenterol* 2001; **36**: 1179–84.
11. Shen B, Achkar JP, Connor JT *et al*. Modified pouchitis disease activity index: A simplified approach to the diagnosis of pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2003; **46**: 748–53.
12. Sedano R, Nguyen TM, Almradi A *et al*. Disease activity indices for pouchitis: A systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2022; **28**: 622–38.
13. Barnes EL, Long MD, Raffals L *et al*. Development of the endoscopic pouch score for assessment of inflammatory conditions of the pouch. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; **21**: 1663–6. e3.
14. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G *et al*. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: The SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004; **60**: 505–12.
15. Akiyama S, Ollech JE, Rai V *et al*. Endoscopic phenotype of the j pouch in patients with inflammatory bowel disease: A new

- classification for pouch outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; **20**: 293–302.e9.
16. Barnes EL, Kochar B, Jessup HR *et al*. The incidence and definition of Crohn's disease of the pouch: A systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2019; **25**: 1474–80.
 17. Akiyama S, Dyer EC, Rubin DT. Diagnostic and management considerations for the IPAA with Crohn's disease-like features. *Dis Colon Rectum* 2022; **65**: S77–S84.
 18. Quinn KP, Urquhart SA, Janssens LP *et al*. Primary sclerosing cholangitis-associated pouchitis: A distinct clinical phenotype. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; **20**: e964–73.
 19. Akiyama S, Rodriguez TG, Rubin DT. Stratifying risks of ileal pouch outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; **20**: 1620–1.
 20. Kayal M, Ungaro RC, Colombel JF. The Chicago Classification of Pouchitis: An important step toward a needed consensus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; **20**: 281–2.
 21. Mignon M, Stettler C, Phillips SF. Pouchitis—A poorly understood entity. *Dis Colon Rectum* 1995; **38**: 100–3.
 22. Pardi DS, Sandborn WJ. Systematic review: The management of pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; **23**: 1087–96.
 23. Shen B, Achkar JP, Lashner BA *et al*. Endoscopic and histologic evaluation together with symptom assessment are required to diagnose pouchitis. *Gastroenterology* 2001; **121**: 261–7.
 24. Shen B, Achkar JP, Lashner BA *et al*. Irritable pouch syndrome: A new category of diagnosis for symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 2002; **97**: 972–7.
 25. O'Connell PR, Rankin DR, Weiland LH *et al*. Enteric bacteriology, absorption, morphology and emptying after ileal pouch-anal anastomosis. *Br J Surg* 1986; **73**: 909–14.
 26. Hata K, Ishihara S, Nozawa H *et al*. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis in ulcerative colitis: Diagnosis, management, risk factors, and incidence. *Dig Endosc* 2017; **29**: 26–34.
 27. Fazio VW, Kiran RP, Remzi FH *et al*. Ileal pouch anal anastomosis: Analysis of outcome and quality of life in 3707 patients. *Ann Surg* 2013; **257**: 679–85.
 28. Sandborn WJ. Pouchitis following ileal pouch-anal anastomosis: Definition, pathogenesis, and treatment. *Gastroenterology* 1994; **107**: 1856–60.
 29. Barnes EL, Agrawal M, Syal G *et al*. AGA Clinical practice guideline on the management of pouchitis and inflammatory pouch disorders. *Gastroenterology* 2024; **166**: 59–85.
 30. Hembree AE, Scherl E. Diagnosis and management of cuffitis: A systematic review. *Dis Colon Rectum* 2022; **65**: S85–S91.
 31. Shen B, Kochhar GS, Kariv R *et al*. Diagnosis and classification of ileal pouch disorders: Consensus guidelines from the International Ileal Pouch Consortium. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; **6**: 826–49.
 32. Travis S, Silverberg MS, Danese S *et al*. Vedolizumab for the treatment of chronic pouchitis. *N Engl J Med* 2023; **388**: 1191–200.
 33. Fukushima K, Fujii H, Yamamura T *et al*. Pouchitis atlas for objective endoscopic diagnosis. *J Gastroenterol* 2007; **42**: 799–806.
 34. Heuschen UA, Autschbach F, Allemeyer EH *et al*. Long-term follow-up after ileoanal pouch procedure: Algorithm for diagnosis, classification, and management of pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2001; **44**: 487–99.
 35. Shinozaki M, Koganei K, Fukushima T. Relationship between endoscopic findings of the pouch and bowel frequency after restorative proctocolectomy in ulcerative colitis. *Dig Endosc* 2005; **17**: 224–9.
 36. Moskowitz RL, Shepherd NA, Nicholls RJ. An assessment of inflammation in the reservoir after restorative proctocolectomy with ileoanal ileal reservoir. *Int J Colorectal Dis* 1986; **1**: 167–74.
 37. Samaan MA, Shen B, Mosli MH *et al*. Reliability among central readers in the evaluation of endoscopic disease activity in pouchitis. *Gastrointest Endosc* 2018; **88**: 360–9. e2.
 38. Xu W, Wang Y, Hua Z *et al*. Risk factors and quality of life in patients with diffuse pouchitis after ileal pouch anal anastomosis according to the Chicago Classification for J Pouch: A retrospective multicenter cohort study in China. *J Gastrointest Surg* 2023; **27**: 766–76.
 39. Akiyama S, Cohen N, Traboulsi C *et al*. DOP29 The normalization and transition of J-Pouch phenotype in the Chicago Classification of Pouchitis. *J Crohns Colitis* 2021; **15**: S067–8.
 40. Akiyama S, Onoda T, Moue S *et al*. Association of colonic metaplasia of goblet cells and endoscopic phenotypes of the J pouch in patients with ulcerative colitis: A retrospective pilot study. *Intest Res* 2024; **22**: 92–103.
 41. Akiyama S, Ollech JE, Traboulsi C *et al*. Histopathology of colectomy specimens predicts endoscopic pouch phenotype in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2022; **67**: 4020–31.
 42. Wang Z, Wang J, Yang Z *et al*. A specific phenotype of pouchitis was associated with worst prognosis in patients with ulcerative colitis according to Chicago Classification. *Dig Liver Dis* 2023; S1590-8658(23)01075-7. doi: [10.1016/j.dld.2023.11.035](https://doi.org/10.1016/j.dld.2023.11.035)
 43. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S *et al*. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; **55**: 749–53.
 44. Deplancke B, Gaskins HR. Microbial modulation of innate defense: Goblet cells and the intestinal mucus layer. *Am J Clin Nutr* 2001; **73**: 1131S–1141S.
 45. Akiyama S, Mochizuki W, Nibe Y *et al*. CCN3 expression marks a sulfomucin-nonproducing unique subset of colonic goblet cells in mice. *Acta Histochem Cytochem* 2017; **50**: 159–68.
 46. Croix JA, Carbonero F, Nava GM *et al*. On the relationship between sialomucin and sulfomucin expression and hydrogenotrophic microbes in the human colonic mucosa. *PLoS One* 2011; **6**: e24447.
 47. Filipe MI, Fenger C. Histochemical characteristics of mucins in the small intestine. A comparative study of normal mucosa, benign epithelial tumours and carcinoma. *Histochem J* 1979; **11**: 277–87.
 48. Apel R, Cohen Z, Andrews CW Jr. *et al*. Prospective evaluation of early morphological changes in pelvic ileal pouches. *Gastroenterology* 1994; **107**: 435–43.
 49. Garcia-Armengol J, Hinojosa J, Lledo S *et al*. Prospective study of morphologic and functional changes with time in the mucosa of the ileoanal pouch: Functional appraisal using transmucosal potential differences. *Dis Colon Rectum* 1998; **41**: 846–53.
 50. Chadha K, Mukherjee B, Subramanya H *et al*. Restorative proctocolectomy with ileo-anal reservoir, a histopathological, histochemical, and electron microscopic study. *Med J Armed Forces India* 2003; **59**: 306–9.
 51. Ohge H, Furne JK, Springfield J *et al*. Association between fecal hydrogen sulfide production and pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2005; **48**: 469–75.
 52. Filyk HA, Osborne LC. The microbiome: The intestinal ecosystem's influence on immune homeostasis, health, and disease. *EBioMedicine* 2016; **13**: 46–54.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

VIDEO S1 How to observe the J pouch in a patient with ulcerative colitis using pouchoscopy. This J pouch had a hand-sewn anastomosis.

VIDEO S2 How to observe the J pouch in a patient with ulcerative colitis using pouchoscopy. This J pouch had a stapled anastomosis.

HEART FAILURE AND CARDIOMYOPATHIES

CLINICAL CASE SERIES

Cardiac Multiple Micro-Scars

An Autopsy Study



Tomomi Koizumi, MD, PhD,^a Masao Ono, MD, PhD^b

ABSTRACT

BACKGROUND Unexplained cardiac arrest is often attributed to a patient's underlying disease. However, it is well known that an autopsy can reveal pathologies that were not noticed before death.

CASE SUMMARY Multiple micro-scars (MMS) found in the myocardium of 3 patients who died of unexplained cardiac arrest were presented at our clinicopathology conference. Upon review of the clinical record, patients with MMS before death had arrhythmia (ie, atrial fibrillation and nonsustained ventricular tachycardia, including new onset). Interestingly, MMS were found in the left ventricle, the junction of the pulmonary vein and left atrium, and the right ventricle and right atrium. All 3 patients had histories of COVID-19 booster vaccination, and 1 of the 3 patients had a history of COVID-19.

DISCUSSION For patients with unexplained cardiac arrest complicated with arrhythmia, cardiac MMS is given as the differential background disease. (JACC Case Rep. 2025;30:103083) © 2025 The Authors. Published by Elsevier on behalf of the American College of Cardiology Foundation. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

During clinicopathology conferences at our hospital from August 2023 to April 2024, multiple micro-scars (MMS) were observed in the myocardium by hematoxylin and eosin stain followed by elastica-Goldner stain (**Figure 1**) in 3 path-

ologic specimens from patients with cardiac arrest. At our clinicopathology conferences spanning about 30 years, MMS in the myocardium, other than in cases of myocardial infarction, had never been observed. Moreover, there had been no reports of MMS in the myocardium by pathology as far as we were able to find. Reports of myocardial scars other than those resulting from myocardial infarction are cardiac scars detected by magnetic resonance imaging (MRI) in patients associated with COVID-19.¹⁻³ However, the areas diagnosed as scarring seen on MRI are of a certain size, and MRI could not clearly detect even microscopic scarring (ie, diagnosis using imaging technology is inferior to pathologic diagnosis for micro-scars). Therefore, we describe a detailed

TAKE-HOME MESSAGES

- An autopsy study showed that cardiac MMS were detected in patients who died of unexplained cardiac arrest and who had arrhythmias before death.
- For patients with unexplained cardiac arrest complicated with arrhythmia, cardiac MMS is given as the differential background disease.

From the ^aDepartment of Cardiovascular Medicine, National Hospital Organization, Mito Medical Center, Higashi-Ibarakigun, Japan; and the ^bDepartment of Pathology and Clinical Laboratory Medicine, National Hospital Organization, Mito Medical Center, Higashi-Ibarakigun, Japan.

The authors attest they are in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions and Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. For more information, visit the [Author Center](#).

Manuscript received November 5, 2024; accepted November 13, 2024.

ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

MMS = multiple microscar(s)

MRI = magnetic resonance
imaging

investigation of cardiac MMS by pathologic diagnosis in patients with cardiac arrest.

PATIENT 1

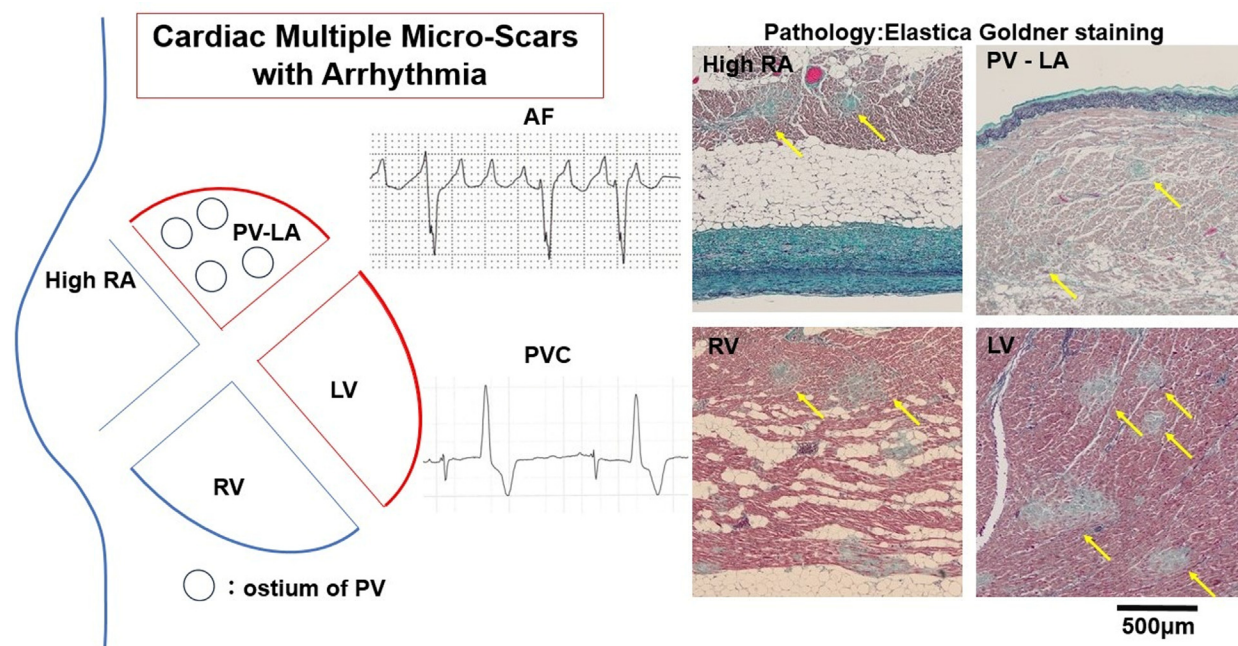
The patient was a 75-year-old woman who had been attending our hospital for bronchiectasis. She had been transported by ambulance to the emergency department because of cardiopulmonary arrest. Cardiopulmonary resuscitation was immediately initiated, and return of spontaneous circulation was restored after 3 cycles of pulse checks. Twelve-lead electrocardiography showed no signs of ischemic heart disease but revealed premature ventricular contraction and nonsustained ventricular tachycardia. Her cardiac enzymes were within the normal limits on blood testing. Her left ventricular ejection fraction was maintained. After admission, the patient underwent bronchoscopy with blood pressure support with catecholamines. On bronchoscopy, a blood clot was aspirated from the left lower lobe, but no active bleeding was noted. Despite

treatment with oxygen and intravenous catecholamines, the patient subsequently developed multi-organ failure, and she went into cardiac arrest and died. The patient was in cardiopulmonary arrest when she arrived at the hospital, the cause of which was not clear, and although she subsequently developed multiple organ failure, the appearance of new ventricular arrhythmias, the cause of the cardiac arrest, and other aspects of her condition were unclear. Therefore, we explained the situation to the family and obtained their consent to perform an autopsy.

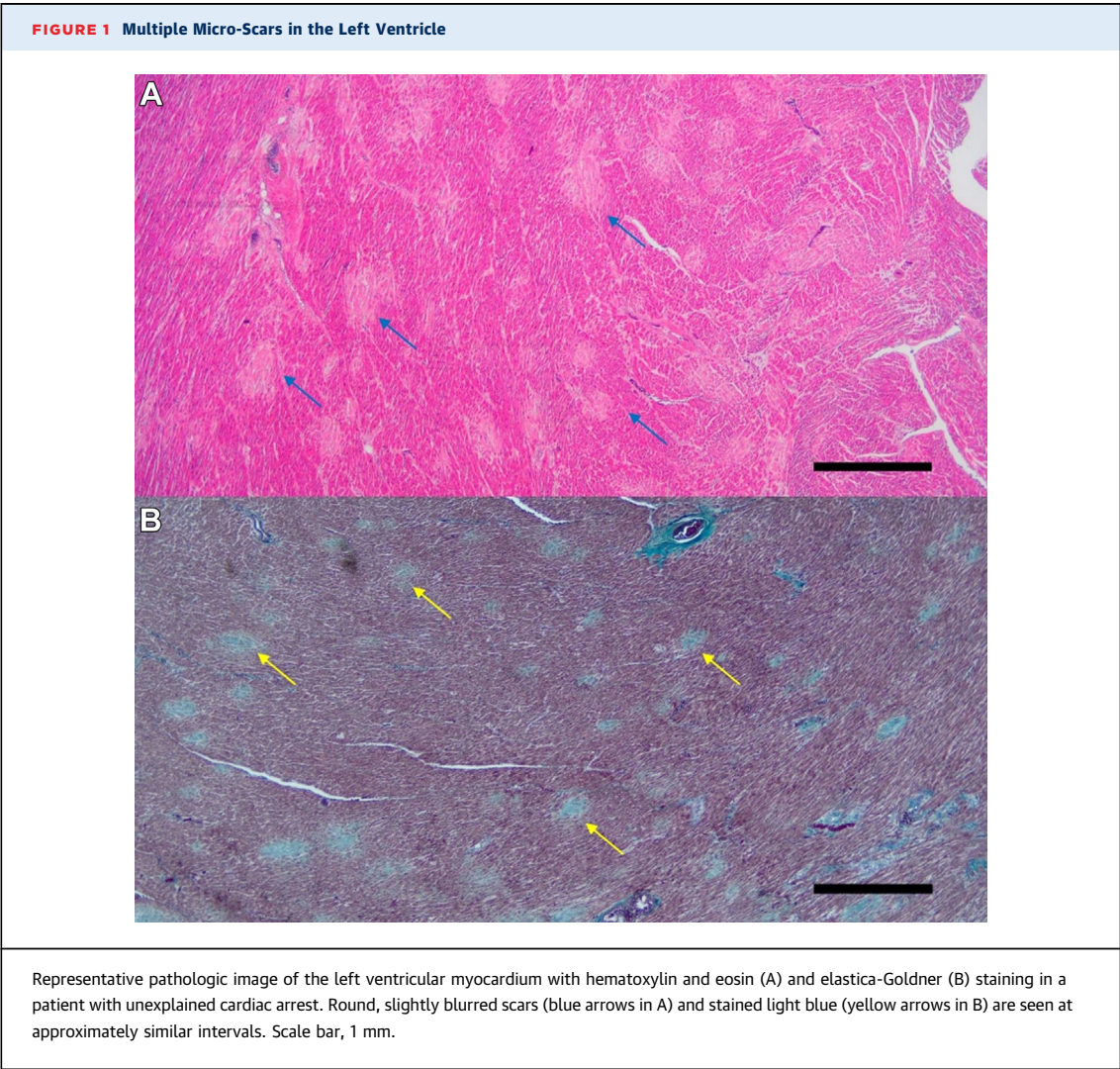
PATIENT 2

The patient was a 91-year-old woman who had been hospitalized for heart failure 2 years earlier and was rehospitalized because of worsening heart failure. She had been prescribed cardioprotective drugs since her last discharge. No apparent cause for the heart failure could be identified during the first admission. Upon second admission, the patient presented with new-onset atrial fibrillation. The left ventricular

VISUAL SUMMARY Multiple Micro Scarring Throughout Myocardium



AF = atrial fibrillation; LA = left atrium; LV = left ventricle; PV = pulmonary vein; PVC = premature ventricular contraction; RA = right atrium; RV = right ventricle.



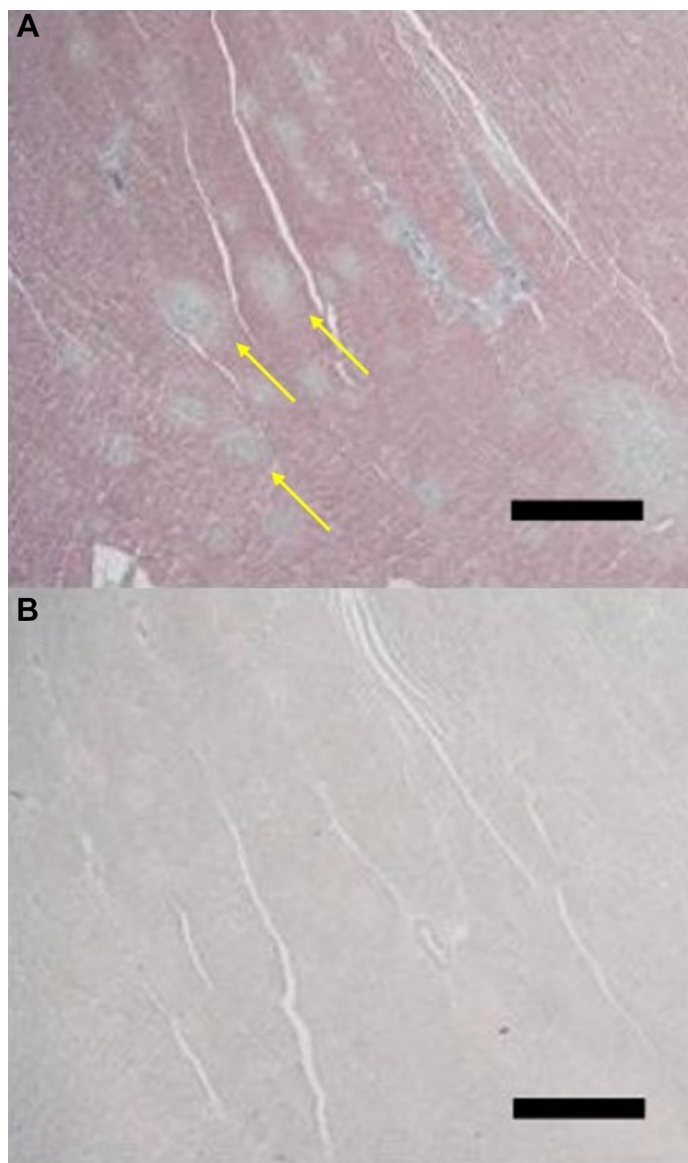
ejection fraction was maintained, and heart rate was controlled at about 60 beats/min. Despite treatment with oxygen, intravenous diuretic agents, and catecholamines, the patient did not respond well, and her urine output decreased. After consulting with her family, a policy of palliative care was chosen. Thereafter, on the 12th day after admission, her blood pressure dropped, and she went into cardiac arrest and died. We explained that the patient was elderly, but the background disease of heart failure was unknown, and that by donating the body, we could contribute to the advancement of medical science if we could find even a partial cause of these diseases, and the family gave their consent for an autopsy.

PATIENT 3

The patient was a 73-year-old man who had been receiving 3 courses of chemotherapy using cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and

TABLE 1 Patient Characteristics			
	Patien 1	Patient 2	Patient 3
Sex	Female	Female	Male
Age, y	75	91	73
Heart weight, g	255	500	330
COVID-19 vaccinations	5	5	6
History of COVID-19	—	—	+
CTR, %	59	59	51
LVEF, %	65	58	65
PAF/PAC	+	+	+
PVC/VT	—	+	+
BNP, pg/dL	116	127	NA
Cre, mg/dL	0.77	2.47	0.63
Platelet, ×10 ³ /μL	237	157	200
Cause of death	Not determined	Not determined	Lymphoma
Malignancy	None	HCC	Lymphoma

BNP = brain natriuretic peptide; Cre = creatinine; CTR = cardiothoracic ratio; HCC = hepatocellular carcinoma; LVEF = left ventricular ejection fraction; NA = not available; PAC = premature atrial contraction; PAF = paroxysmal atrial fibrillation; PVC = premature ventricular contraction, VT = ventricular tachycardia.

FIGURE 2 Elastica-Goldner Staining and Direct Fast Scarlet Staining in Micro-Scars

(A) Micro-scars of the left ventricular myocardium by elastica-Goldner staining (arrows).
 (B) No amyloid deposition was observed in the microscar area by direct fast scarlet staining. Scale bar, 500 μ m.

prednisone for T-cell lymphoma with subcutaneous nodules at our hospital. His nodules disappeared, and the patient was discharged from the hospital. After 1 year and 3 months, subcutaneous nodules

reappeared, and he was admitted to the hospital for a fourth course of chemotherapy. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin therapy was started, but 1 week later, the patient developed a fever in the 38 °C range and was diagnosed with COVID-19. His general condition worsened because of COVID-19 with a lymphoma flare-up, and arrhythmias were recorded on electrocardiographic monitoring, so the family agreed to palliative care. His general condition deteriorated further, and he went into cardiac arrest. The patient's family requested that an autopsy be performed if it would be more useful for the development of medicine and medical education than investigating the cause of death, as the patient had died of cancer.

We obtained written informed consent from all 3 patients or their families to perform the autopsies. This work was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Characteristics of the 3 patients are shown in [Table 1](#). All patients had booster COVID-19 vaccination histories, having received up to 6 COVID-19 vaccinations. The diagnosis of COVID-19 infection was made by testing the patient's saliva or nasopharyngeal swab upon admission using both the Takara SARS-CoV-2 direct polymerase chain reaction detection kit (Takara Bio) and SARS-CoV-Ag (Roch Diagnostics Japan).

In pathologic analyses for the 3 patients, the organs searched for pathology were the heart, lung, liver, kidney, and muscle, using standard methods. Regarding the heart, both the right and left ventricles, the high right atrium, and the junction of the pulmonary vein and left atrium and epicardial coronary artery were examined. On autopsy, macroscopic findings revealed no major abnormalities in the myocardium. There were no significant stenoses or occlusive lesions in the epicardial coronary arteries in the respective hearts. However, microscopic findings unexpectedly revealed MMS in the myocardium by hematoxylin and eosin stain and by elastica-Goldner stain ([Figure 1](#)). Imaging by elastica-Goldner staining showed mottled, evenly distributed, slightly edematous, pale blue scarring of the same aspect throughout the myocardium of both ventricles, and these scars were observed to be similarly spaced. Direct fast scarlet staining was performed to differentiate cardiac amyloidosis due to the presence of microscarring in the myocardium and no amyloid deposition was observed in the micro-scars in all 3

FIGURE 3 Diagram of the Scars

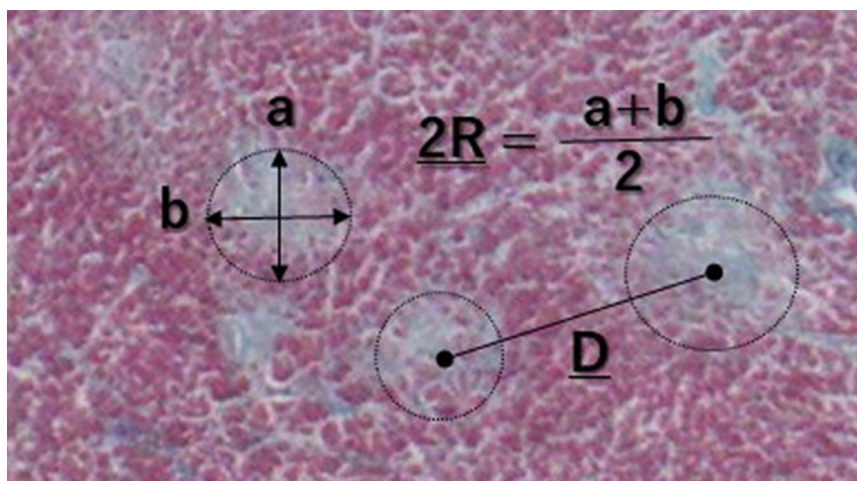
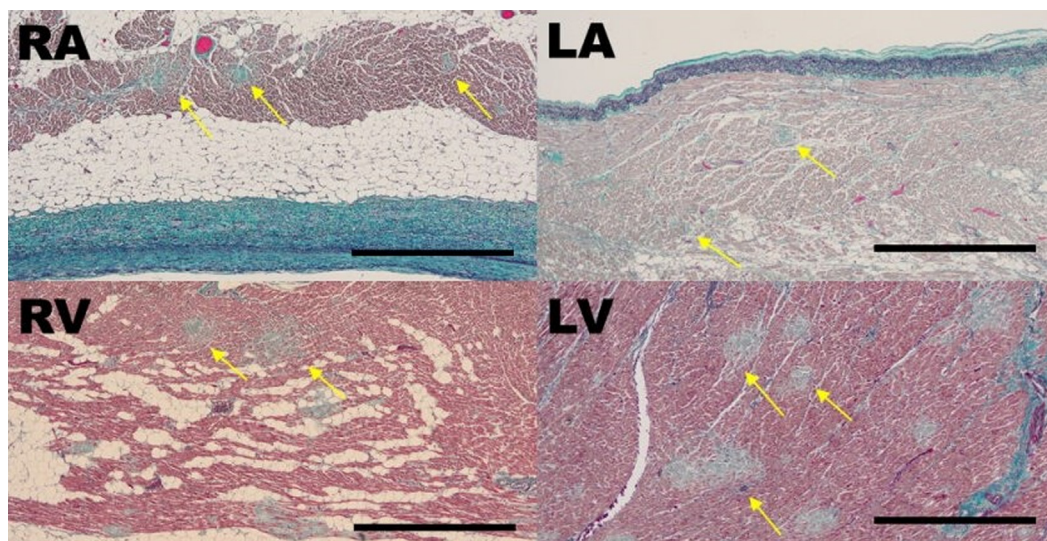


Diagram of the scar shown in [Figure 1B](#). Circular scars were traced, their minimum (A) and maximum (B) diameters were measured, and average diameter of the scar was calculated as $2R$. A representation of the center-to-center distance (D) between adjacent scars is also shown.

cases ([Figure 2](#)). For the MMS, to identify and understand the characteristics of the disease state, the circular scars in the left ventricular myocardium delineated by elastica-Goldner staining were

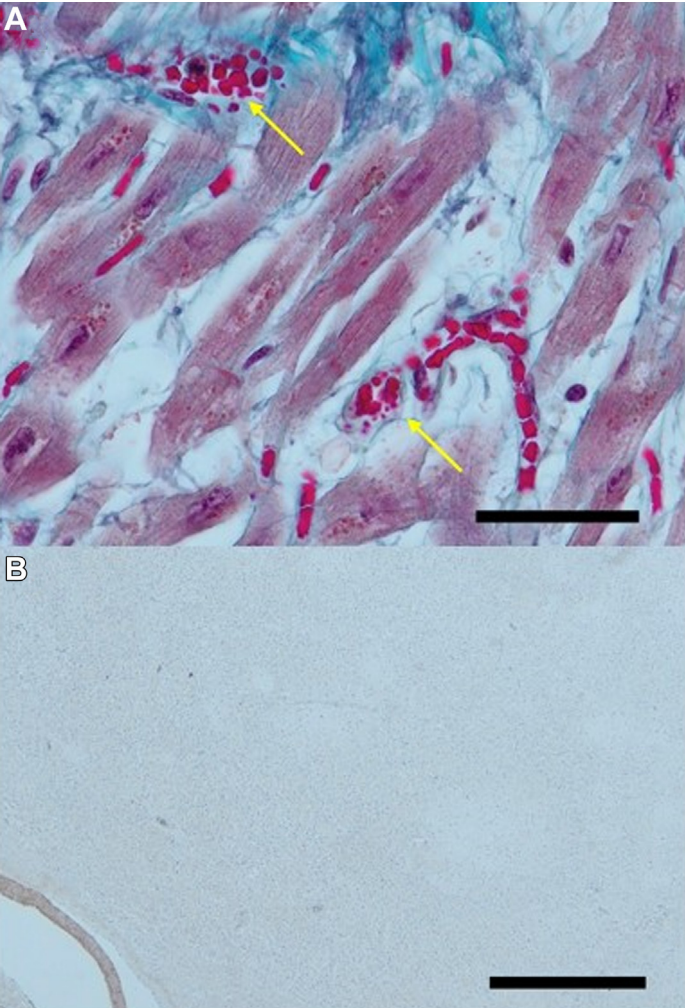
manually traced one by one, and their maximum and minimum diameters were determined ([Figure 3](#)). From these values, the area of each scar was calculated. The distance from the center of the scar to the

FIGURE 4 Micro-Scars in the Entire Myocardium



Representative images of myocardium with elastica-Goldner staining in patient 2. Micro-scars (yellow arrows) are seen in the high right atrium (RA), the right ventricle (RV), the junction of pulmonary vein and left atrium (LA), and the left ventricle (LV). Scale bar, 1 mm.

FIGURE 5 Magnified Image of Capillary in Microscar in Myocardium



(A) Magnified image of Figure 1B. Thrombi, including stagnant crushed erythrocytes (yellow arrows), are seen in the capillaries. Scale bar, 100 μm . (B) αCD42b staining of myocardium; αCD42b was not stained. Scale bar, 100 μm .

adjacent scars was measured, and the average was calculated. To represent the distribution of scars, we measured and compared the number of scars on the anterior, lateral, and posterior walls in left ventricle and septal and right ventricle wall of the heart, as well as on the endocardial and epicardial sides of the myocardium. To observe hemolysis in the microvessel, the capillary system was examined in each organ.

MMS were observed in both the right and left ventricles, the high right atrium, and the junction of the pulmonary vein and left atrium. Representative pathologic images in patient 2 are shown in Figure 4.

TABLE 2 Regional Densities of Scar in Myocardial Tissue

Observed Region		Scar Density, n/mm^2 ^a	Scar Count Range ^b
Anterior	Outer ^c	1.12	7-15
	Inner ^c	1.24	3-25
Lateral	Outer	0.84	3-10
	Inner	1.24	0-21
Posterior	Outer	0.76	2-13
	Inner	1.90	11-30
Septal		1.96	10-24
Right ventricle		0.50	1-5

^aCalculated as count of the scar of interest (n) in myocardial area observed (mm^2).
^bMinimum and maximum counts of the scar in a microscopic field ($7 \text{ mm}^2/\text{field}$) among no fewer than 4 fields. ^cOuter: epicardial half of myocardium; inner: endocardial half of myocardium.

A high-power field image of the heart shows fragmented erythrocytes in capillary vessels (Figure 5). αCD42b was not stained with all myocardia. For other organs, including the lung and kidney, no MMS were observed in all patients. Regarding micro-scars in the left ventricle, 64 scars were traced, and their average diameter was 211 μm , the average of their area was 143,810 μm^2 , and the average of their distance was 383 μm . Nevertheless, when the distribution of the scar within the myocardium was measured in the anterior, lateral, and posterior walls of the left ventricle, septum, and right ventricle, there was a tendency for MMS to be more common on the endocardial side of the circulatory terminals (Table 2).

DISCUSSION

This is likely the first report of patients with cardiac MMS who died of cardiac arrest. Of note, the left ventricular ejection fraction in all 3 patients was not reduced despite their having MMS in the entire myocardium. Two patients did not have histories of COVID-19, and 1 had COVID-19. Regarding COVID-19 vaccination history, all 3 patients had histories of booster vaccinations up to the last admission. An association between arrhythmia and COVID-19 vaccination has been reported recently.^{4,5} A global survey showed that any type of COVID-19 vaccine appears to instigate cardiac arrhythmias, and COVID-19 vaccines may lead to cardiac conduction abnormalities. These mechanisms are speculated to arise from molecular mimicry or spike protein production, an escalated inflammatory response, and the eventual scar and fibrosis. Interestingly, in the present pathologic case study, microscarring was also observed at the junction of the left atrium with the pulmonary artery and high right atrium, which is also a common site of

catheter ablation for atrial fibrillation. In the future, we hope to see research that will make it possible to diagnose the pathophysiology of cardiac MMS through cardiac imaging and/or blood tests prior to death.

Why were MMS seen only in the myocardium? The distance and size of the adjacent scars within the myocardium suggest that the scars formed following inflammation at the level of the microvascular bed of the capillaries. The distance from the terminal arteriole to the beginning of the venule has been reported to be about 300 to 500 μm in past studies,^{6,7} like the distance between the scars in the present cases. The facts that these scars are caused by inflammation due to thromboembolism only at the level of capillary bed and that each scar has the same aspect suggest that the inflammation occurred all at once and at the same time. αCD42b was not stained in the hearts, indicating no platelet activation state (ie, that is not an acute phase). Although the course of cardiac MMS has not been reported, it represents a poor prognosis unless appropriate treatment is given. As shown in the magnified image of the heart, erythrocyte fragmentation was seen in the microvasculature, indicating thrombotic microangiopathy. This unexpected finding of microthrombosis only in the myocardium, not in the kidneys, suggests that these cases are not compatible with a diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura or atypical hemolytic uremia syndrome,⁸ yet it is a thrombotic microangiopathy, pathologically. The cause of the cardiac MMS has not been clarified. The fact that these rare cardiac MMS continue to be found at autopsy within a short period of time, approximately 6 months, compels us to consider the involvement of current trends in the background. Thrombotic microangiopathy in myocardium was likely to be shown in these cardiac

MMS cases as a preceding condition, but we have not been able to demonstrate a relationship to COVID-19. Thrombosis after COVID-19 vaccination has been reported,⁹ and our patients received booster vaccinations against COVID-19. Although it is possible that MMS are induced by the vaccine, the direct relationship between the vaccination and these MMS with capillary-level thrombi could not be proved in the present study. Further study should investigate its involvement.

CONCLUSIONS

Cardiac MMS should be considered one of the differential findings of cardiac arrest. Further study is needed to identify and understand the characteristics of this disease state.

ACKNOWLEDGMENTS The authors appreciate the review of this report by Heidi N. Bonneau, RN, MS, CCA. The authors thank the attending physicians for obtaining consent for these autopsies from the patients and their families.

FUNDING SUPPORT AND AUTHOR DISCLOSURES

The authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Dr Tomomi Koizumi, Department of Cardiovascular Medicine, National Hospital Organization, Mito Medical Center, 280 Sakuranosato, Ibarakimachi, Higashi-Ibarakigun, Ibaraki 311-3193, Japan. E-mail: tomomikzm2014@gmail.com.

REFERENCES

- Artico J, Shiwani H, Moon JC, et al. Myocardial involvement after hospitalization for COVID-19 complicated by troponin elevation: a prospective, multicenter, observational study. *Circulation*. 2023;147:364–374.
- Myhre PL, Heck SL, Skranes JB, et al. Cardiac pathology 6 months after hospitalization for COVID-19 and association with the acute disease severity. *Am Heart J*. 2021;242:61–70.
- Stuber M, Baggish AL. Acute myocardial injury in the COVID-HEART study: emphasizing scars while reassuring scares. *Circulation*. 2023;147:375–377.
- Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2022;28:410–422.
- Pari B, Babbili A, Kattubadi A, et al. COVID-19 vaccination and cardiac arrhythmias: a review. *Curr Cardiol Rep*. 2023;25:925–940.
- Fung YC. Mean capillary length. Coronary capillaries. In: *Biomechanics: Circulation*. 2nd ed. New York: Springer; 1997:470–471.
- Kassab GS. Topology and dimensions of pig coronary capillary network. *Am J Physiol*. 1994;267:H319–H325.
- Mannucci PM, Cugno M. The complex differential diagnosis between thrombotic thrombocytopenic purpura and the atypical hemolytic uremic syndrome: laboratory weapons and their impact on treatment choice and monitoring. *Thromb Res*. 2015;136:851–854.
- Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384:2092–2101.

KEY WORDS acute heart failure, cardiomyopathy, thrombosis



Anaphylaxis-Associated Cerebral Infarction: A Case Report

Tatsuya Watanabe ^{1, 2}, Hidetoshi Yamana ¹, Koji Ishigami ¹, Yusuke Tsutsumi ^{1, 2}, Noriyuki Kato ^{1, 3}

Review began 03/03/2025

Review ended 03/19/2025

Published 03/20/2025

© Copyright 2025

Watanabe et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0., which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

DOI: 10.7759/cureus.80887

1. Department of Emergency Medicine, National Hospital Organization (NHO) Mito Medical Center, Ibaraki, JPN 2. Department of Emergency and Critical Care Medicine, University of Tsukuba Hospital, Tsukuba, JPN 3. Department of Neurological Surgery, National Hospital Organization (NHO) Mito Medical Center, Ibaraki, JPN

Corresponding author: Tatsuya Watanabe, watatsu6616@gmail.com

Abstract

Anaphylaxis is a severe, potentially life-threatening allergic reaction that primarily affects the respiratory and cardiovascular systems. While neurological complications are rare, cerebral infarction may occur due to anaphylaxis-induced hypoperfusion, endothelial dysfunction, and a hypercoagulable state. The mechanisms underlying this association remain poorly understood, and reports of anaphylaxis-related stroke are scarce.

A 75-year-old man with a history of diabetes mellitus and hypertension developed respiratory distress and loss of consciousness shortly after a bee sting. He was diagnosed with anaphylactic shock and treated with adrenaline, glucagon, and aggressive fluid therapy. Despite hemodynamic stabilization, he developed persistent left-dominant quadriplegia. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed acute ischemic stroke confined to the cortical branches of the middle cerebral artery (MCA) bilaterally, with restricted diffusion on diffusion-weighted imaging (DWI) and decreased apparent diffusion coefficient (ADC) values. Magnetic resonance angiography demonstrated a signal void in the right MCA and stenosis of the left MCA. Perfusion-weighted imaging using time-to-maximum maps indicated prolonged transit time in the infarcted regions, which closely corresponded to the DWI lesions, suggesting that most of the hypoperfused tissue had already progressed to irreversible infarction. Given the extensive infarction and high risk of hemorrhagic transformation, single antiplatelet therapy was selected for secondary stroke prevention. While his neurological symptoms partially improved, he remained functionally dependent at discharge.

Cerebral infarction is a rare but serious complication of anaphylaxis, especially in patients with underlying cerebrovascular risk factors. Early recognition of neurological deficits, prompt neuroimaging, and comprehensive hemodynamic stabilization are crucial in preventing irreversible brain ischemia. The underlying pathophysiology is thought to involve multiple mechanisms, including systemic hypotension, mast cell degranulation-induced endothelial dysfunction, transient or persistent cerebral vasoconstriction, and a hypercoagulable state triggered by inflammatory mediators. Considering the etiology of anaphylaxis-associated ischemic stroke is critical for guiding appropriate management strategies. This case highlights the importance of a multidisciplinary approach in managing anaphylaxis-related stroke. Further studies are warranted to clarify the pathophysiological mechanisms and develop tailored therapeutic strategies for this rare but severe condition.

Categories: Neurology, Emergency Medicine, Allergy/Immunology

Keywords: acute cerebral infarction, anaphylaxis, anti-platelet agents, bee-sting, kounis syndrome, perfusion weighted imaging(pwi), thrombolytic therapy

Introduction

Anaphylaxis is a severe and potentially life-threatening systemic allergic reaction that can rapidly affect multiple organ systems, notably the respiratory, cardiovascular, and gastrointestinal systems [1,2]. Common triggers include food, drugs, insect stings, and other allergens, which initiate a cascade of inflammatory mediator release [3]. These mediators provoke dramatic physiological changes, such as vasodilation, increased vascular permeability, and airway obstruction [2,3]. Prompt administration of adrenaline is the cornerstone of anaphylaxis management, effectively reversing hypotension and mitigating life-threatening symptoms [1]. Despite appropriate treatment, severe anaphylaxis may follow a complicated clinical course characterized by prolonged circulatory instability and multi-organ involvement [4]. Although cardiovascular and respiratory complications are well-documented, neurological complications following anaphylaxis are exceedingly rare and remain poorly understood [5]. Several mechanisms have been proposed to explain anaphylaxis-associated cerebral infarction, including hypoperfusion due to anaphylactic shock, vasospasm triggered by mast cell degranulation, dehydration, and a hypercoagulable state induced by systemic inflammation [3,6,7]. However, the exact pathophysiological pathways remain unclear. Here, we report a rare case of cerebral infarction following an anaphylactic reaction, underscoring the importance of early recognition, timely neuroimaging, and prompt neurological evaluation in patients with persistent or atypical symptoms after anaphylaxis.

How to cite this article

Watanabe T, Yamana H, Ishigami K, et al. (March 20, 2025) Anaphylaxis-Associated Cerebral Infarction: A Case Report. Cureus 17(3): e80887. DOI 10.7759/cureus.80887

Case Presentation

A 75-year-old man with a past medical history of diabetes and hypertension was stung by a bee while at work. Within minutes of the sting, he developed respiratory distress and lost consciousness, prompting an emergency transport to the hospital. Upon arrival, his vital signs were as follows: Glasgow Coma Scale score, E1V1M4; unmeasurable blood pressure, non-palpable radial pulse, and a palpable femoral pulse. Physical examination revealed diffuse erythema and urticarial lesions, primarily on the trunk. His pupils were bilaterally 4 mm and reactive to light, with no obvious conjugate deviation. Intramuscular adrenaline (0.5 mg per dose) was administered every five minutes (a total of six doses, 3 mg in total), along with intravenous glucagon 1 mg every five minutes (a total of 4 mg). Intravenous fluids were rapidly administered, and a continuous intravenous infusion of adrenaline (1 µg/kg/min) was initiated. Following the start of the adrenaline infusion, blood pressure stabilized, and erythema improved. However, his level of consciousness remained depressed (E2V1M4), and he developed left-dominant quadriplegia affecting both the upper and lower extremities. Manual Muscle Testing (MMT) scores were as follows: right upper limb, 2/5; left upper limb, 1/5; right lower limb, 2/5; left lower limb, 1/5. His National Institutes of Health Stroke Scale score was 29. His electrocardiogram showed normal sinus rhythm. Laboratory tests indicated hemoconcentration, with a hematocrit of 58.6%, hemoglobin of 19.0 g/dL, and a red blood cell count of $5.96 \times 10^6/\mu\text{L}$. Coagulation studies demonstrated a markedly elevated D-dimer level of 55.5 µg/mL. Arterial blood gas analysis, performed under a reservoir oxygen mask at 10 L/min, revealed lactic acidosis (pH 7.293, base excess -11.1 mmol/L, and lactate 5.4 mmol/L) (Table 1).

Laboratory parameter	Patient's value	Reference range
Complete Blood Count		
Hemoglobin (g/dL)	19.0	13.7–16.8
Red blood cell count (×10 ⁶ /μL)	5.96	4.35–5.55
Hematocrit (%)	58.6	40.7–50.1
Platelet count (×10 ³ /μL)	198	158–348
Coagulation Studies		
Prothrombin time–international normalized ratio (INR)	1.04	0.8–1.1
Activated partial thromboplastin time (sec)	33.5	24–39
D-dimer (μg/mL)	55.5	<0.5
Serum Chemistries		
Creatinine (mg/dL)	1.30	0.65–1.07
Aspartate aminotransferase (U/L)	97	13–30
Alanine aminotransferase (U/L)	82	10–42
Lactate dehydrogenase (U/L)	378	124–222
Arterial Blood Gas Analysis (under reservoir oxygen mask at 10 L/min)		
pH	7.293	7.35–7.45
Partial pressure of carbon dioxide (mmHg)	38.7	35–45
Partial pressure of oxygen (mmHg)	403.1	80–100
Bicarbonate (mmol/L)	21.3	20–26
Base excess (mmol/L)	-11.1	-3.0–3.0
Lactate (mmol/L)	5.4	0.5–2.0

TABLE 1: Laboratory findings on admission
The table summarizes the patient's initial laboratory results, including complete blood count, coagulation studies, serum chemistries, and arterial blood gas analysis. Laboratory abnormalities included elevated hematocrit (58.6%), hemoglobin (19.0 g/dL), and red blood cell count (5.96 ×10⁶/μL), suggesting hemoconcentration. A markedly elevated D–dimer level (55.5 μg/mL) was observed. Arterial blood gas analysis under a reservoir oxygen mask at 10 L/min revealed lactic acidosis (pH 7.293, base excess -11.1 mmol/L, and lactate 5.4 mmol/L).

Initial magnetic resonance imaging (MRI), performed approximately five hours after anaphylaxis onset due to the need for initial stabilization and logistical constraints, revealed extensive acute-phase ischemic changes confined to the gray matter in the upper and middle trunk regions of the right middle cerebral artery (MCA) cortical branch territory and in the left MCA cortical branch territory, specifically the lower trunk region, on diffusion-weighted imaging (DWI) (Figure 1A). The affected areas exhibited decreased apparent diffusion coefficient (ADC) values (Figure 1B) and high signals on fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) imaging (Figure 1C). Additionally, there was evidence of cytotoxic and vasogenic edema confined to the gray matter, with subcortical low-intensity signals (Figure 1C). No intra-arterial signals were detected on FLAIR imaging, suggesting the absence of embolic occlusion (Figure 1D). Time-of-flight (TOF) imaging revealed a signal void at the proximal M1 segment of the right MCA and stenosis of the left MCA at the M2 segment (inferior trunk) (Figure 1E). Additionally, perfusion-weighted imaging (PWI) using time-to-maximum (Tmax) maps revealed prolonged transit time in the infarcted regions, which closely corresponded to the DWI lesions, suggesting that most of the hypoperfused tissue had already progressed to irreversible infarction (Figure 1F). These neuroimaging findings confirmed acute ischemic stroke and supported a pathophysiology related to anaphylaxis-induced vascular dysfunction rather than embolic sources.

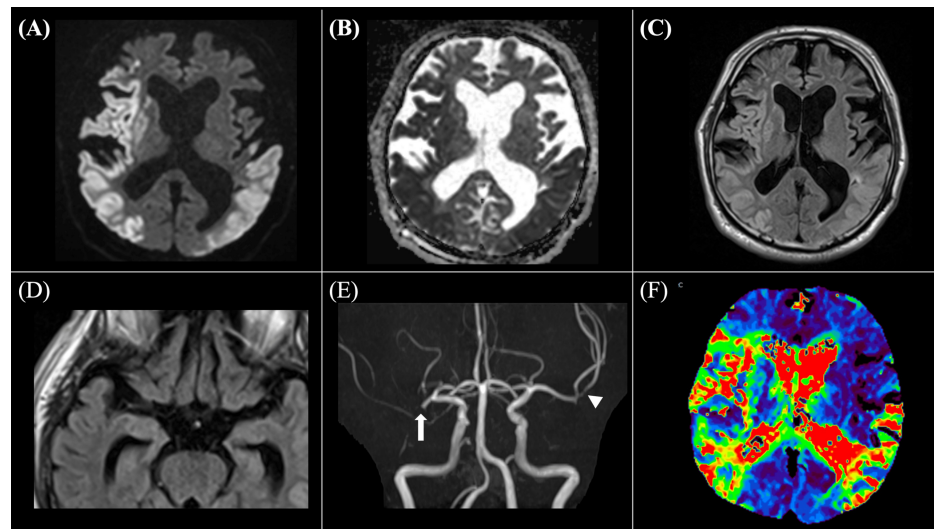


FIGURE 1: Initial magnetic resonance imaging findings on hospital admission

A: diffusion-weighted imaging (DWI) shows acute-phase ischemic changes confined to the gray matter in the upper and middle trunk regions of the right middle cerebral artery (MCA) cortical branch territory and in the lower trunk region of the left MCA cortical branch; B: corresponding apparent diffusion coefficient (ADC) map demonstrates reduced ADC values consistent with infarcted area on DWI; C: fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) imaging reveals increased signal intensity in the infarcted regions seen on DWI, indicating vasogenic edema and evolving infarct; D: FLAIR imaging shows no intra-arterial signals in the bilateral MCAs; E: time-of-flight (TOF) magnetic resonance angiography (MRA) demonstrates a signal void at the proximal M1 segment of the right MCA (arrow) and luminal narrowing of the left MCA (arrowhead); F: perfusion-weighted imaging (PWI) using time-to-max (Tmax) maps shows perfusion deficits corresponding to the infarcted cortical regions seen on DWI, indicating impaired cerebral perfusion. Red, yellow, and green areas represent regions with prolonged transit time (>6s).

On hospital day 2, a computed tomography (CT) scan confirmed the absence of cerebral hemorrhage, and enteral administration of aspirin 100 mg was initiated as part of secondary stroke prevention. Given the extensive infarction and coagulation abnormalities, the risk of hemorrhagic transformation was considered high, leading to the decision to use single antiplatelet therapy rather than dual antiplatelet therapy (DAPT). A follow-up MRI revealed no significant enlargement in the extent of the acute-phase cortical infarction, indicating no progression of the infarction into the subcortical or deep white matter on DWI (Figure 2A). However, there was evidence of worsening cytotoxic and vasogenic edema in the cortical infarction regions on FLAIR imaging (Figure 2B). TOF revealed unchanged right MCA occlusion and persistent left MCA stenosis (Figure 2C). PWI using Tmax maps showed no significant changes in perfusion deficits (Figure 2D).

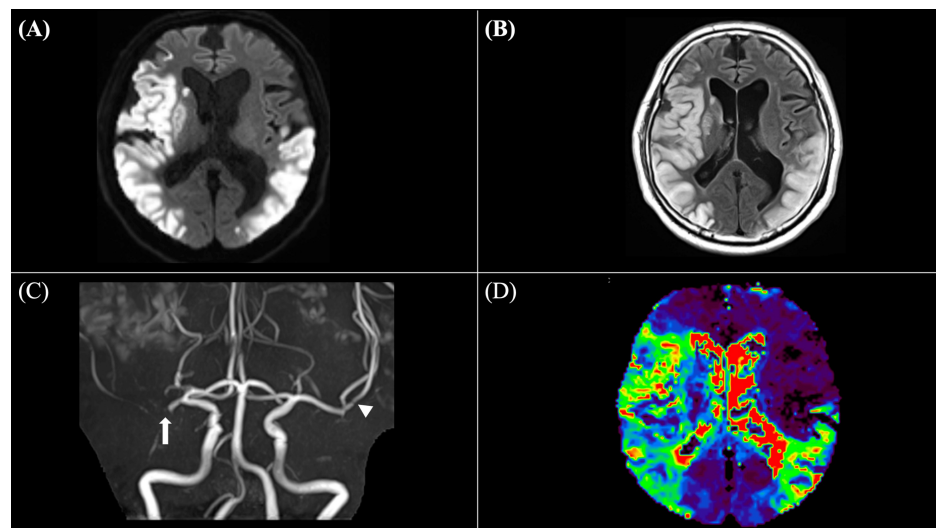


FIGURE 2: Follow-up MRI findings on hospital day 2

A: diffusion-weighted imaging (DWI) shows no significant enlargement of the infarcted area, suggesting no progression into the subcortical or deep white matter; B: fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) imaging reveals worsening cytotoxic and vasogenic edema in the cortical infarction regions; C: time-of-flight (TOF) magnetic resonance angiography (MRA) demonstrates persistent right middle cerebral artery (MCA) occlusion (arrow) and continued stenosis of the left MCA (arrowhead), without evidence of recanalization; D: perfusion-weighted imaging (PWI) using time-to-max (Tmax) maps shows no significant change in perfusion deficits compared to the initial MRI, indicating persistent cerebral hypoperfusion.

Transthoracic echocardiography and carotid ultrasonography revealed no significant abnormalities, including the absence of valvular disease, intracardiac thrombus, or carotid artery stenosis. Lower limb venous ultrasonography showed no evidence of deep vein thrombosis. Continuous cardiac monitoring showed no arrhythmias, including atrial fibrillation. His level of consciousness gradually improved, but cognitive impairment and left-dominant quadriplegia persisted. On hospital day 21, a follow-up MRI revealed no new infarcted area (Figure 3A-3C) and unchanged right MCA occlusion and left MCA stenosis (Figure 3D).

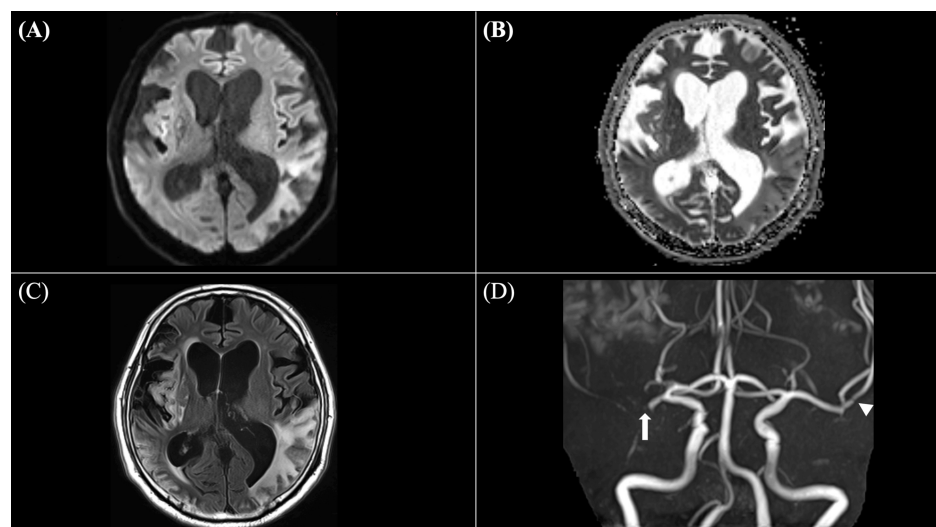


FIGURE 3: Follow-up MRI findings on hospital day 21

A: diffusion-weighted imaging (DWI) reveals no new hyperintense lesions, confirming the absence of new ischemic events and indicating stable infarct evolution; B: apparent diffusion coefficient (ADC) map shows no newly decreased ADC values, while previously restricted areas demonstrate ADC elevation, indicating subacute infarct evolution; C: fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) imaging demonstrates persistent vasogenic edema in the cortical infarction areas, without new signal abnormalities; D: time-of-flight (TOF) magnetic resonance angiography (MRA) shows persistent right middle cerebral artery (MCA) occlusion (arrow) and persistent left MCA stenosis (arrowhead), with no improvement of vascular patency.

On hospital day 90, he was transferred to a long-term care hospital with a modified Rankin Scale score of 4. At the time of transfer, MMT scores showed improvement: right upper limb, 5/5; left upper limb, 3/5; right lower limb, 5/5; left lower limb, 2/5, indicating partial recovery of motor function.

Discussion

Cerebral infarction following anaphylaxis is a rare but clinically significant complication that presents diagnostic and therapeutic challenges due to its complex pathophysiology and the lack of established treatment guidelines [6]. The underlying mechanisms of anaphylaxis-associated cerebral infarction are multifactorial and may involve systemic hypotension and cerebral hypoperfusion, direct vascular dysfunction resembling Kounis syndrome, and a hypercoagulable state triggered by inflammatory and hemodynamic alterations. Understanding these mechanisms is essential for timely recognition and appropriate management.

Kounis syndrome is a hypersensitivity-induced vascular disorder that is traditionally recognized as an acute coronary syndrome caused by an allergic reaction [8]. However, the same pathophysiological mechanisms that underlie Kounis syndrome in the coronary arteries, such as mast cell degranulation, endothelial dysfunction, arterial vasospasm, and plaque destabilization, may also affect the cerebral vasculature, leading to ischemic stroke [4]. Kounis syndrome is classified into three types based on arterial status: Type I occurs in patients with normal arteries and is characterized by arterial spasm due to the acute release of inflammatory mediators; Type II affects patients with pre-existing atheromatous disease, in which the allergic reaction may precipitate plaque rupture; and Type III is observed in patients with arterial stent thrombosis [5]. In our case, MRI findings were consistent with ischemic changes localized to the cortical branches of the MCA, with infarcts restricted to the gray matter without extension into the subcortical or deep white matter. This distribution differs from the scattered, multifocal infarcts typically seen in cardiogenic embolic strokes, which frequently involve both cortical and subcortical regions [9]. Follow-up MRA performed three weeks later revealed persistent MCA occlusion and stenosis, suggesting the presence of pre-existing chronic vascular pathology rather than transient vasospasm. These findings indicate that our case most closely aligns with Type II Kounis syndrome, which is characterized by allergic inflammation leading to endothelial dysfunction, platelet activation, and plaque instability. In this scenario, the allergic reaction likely exacerbated pre-existing atheromatous disease, resulting in a critical reduction in cerebral perfusion and subsequent infarction. Thus, these findings highlight the importance of early hemodynamic stabilization in anaphylactic shock, as prolonged hypotension and systemic inflammatory responses can exacerbate ischemic injury, particularly in patients with pre-existing cerebrovascular disease.

Anaphylaxis also disrupts coagulation pathways, creating a hypercoagulable state that predisposes patients to thrombotic events. In our patient, laboratory findings demonstrated an elevated hematocrit of 58.6%, a red blood cell count of $5.96 \times 10^6/\mu\text{L}$, a hemoglobin level of 19.0 g/dL, and a D-dimer of 55.5 $\mu\text{g/mL}$. These hematologic abnormalities suggest hemoconcentration, which is likely a consequence of fluid extravasation due to increased vascular permeability caused by mast cell degranulation. During anaphylaxis, mast cell-derived mediators, such as histamine and platelet-activating factor, induce endothelial dysfunction and capillary leakage, leading to a shift of intravascular fluid into the interstitial space [2,3]. This results in a relative increase in hematocrit and blood viscosity, further compromising cerebral perfusion and exacerbating the risk of thrombosis [1,3,6]. In addition, pre-existing vascular risk factors, such as diabetes and hypertension, likely amplified this patient's susceptibility to ischemic complications. These underlying conditions may have acted synergistically with anaphylaxis-induced hypoperfusion, hemoconcentration, and coagulation abnormalities, ultimately leading to cerebral infarction.

The management of cerebral infarction following anaphylaxis requires a comprehensive approach that addresses both the allergic reaction and the ischemic event. In our case, after neuroimaging confirmed the absence of hemorrhagic transformation, antiplatelet therapy with aspirin was initiated as part of secondary stroke prevention. The decision to use single antiplatelet therapy rather than DAPT was based on the extensive infarction and the high risk of hemorrhagic transformation associated with coagulopathy in anaphylaxis [10]. In cases of severe ischemia, the potential role of reperfusion therapy, such as tissue plasminogen activator or endovascular therapy, must be carefully considered [11]. While reperfusion therapy is the standard of care for acute ischemic stroke, its application in anaphylaxis-associated cerebral infarction is complicated by systemic hypotension, coagulopathy, and potential vascular fragility resulting from the allergic reaction [12]. In our case, reperfusion therapy was not selected because neuroimaging findings suggested the absence of salvageable ischemic tissue. DWI-FLAIR mismatch was not observed, indicating that the infarcted regions had already progressed beyond the hyperacute phase [13]. Additionally, Tmax maps showed prolonged transit time in the infarcted regions, but these areas closely corresponded to the DWI lesions, suggesting that there was no significant perfusion-diffusion mismatch indicative of salvageable penumbra [14]. Together, these findings confirmed that the affected brain tissue was already irreversibly damaged, making reperfusion therapy unlikely to provide clinical benefit [13,14]. Despite aggressive supportive care and rehabilitation, the patient remained functionally dependent at discharge, with a modified Rankin Scale score of 4. Given the rarity of this condition, long-term outcomes remain unclear, and further studies are needed to investigate optimal rehabilitation strategies and secondary prevention measures.

Overall, this case highlights the critical importance of a multidisciplinary approach, including emergency physicians, neurologists, and radiologists, in managing anaphylaxis-related complications. Timely neuroimaging and comprehensive evaluation are essential to distinguish between vasospasm, embolic events, and other causes of cerebral infarction, ultimately guiding tailored and effective treatment strategies.

Conclusions

Cerebral infarction following anaphylaxis, though rare, represents a potentially devastating complication, particularly in patients with pre-existing vascular risk factors. Our case illustrates that anaphylaxis-induced hypoperfusion, endothelial dysfunction, and hypercoagulability can act synergistically to precipitate ischemic stroke. Distinguishing anaphylaxis-associated stroke from other ischemic stroke etiologies is critical for guiding appropriate management strategies. Early recognition of neurological deficits, prompt neuroimaging, and rapid hemodynamic stabilization are therefore essential to prevent irreversible ischemic damage. These findings highlight the necessity of a coordinated, multidisciplinary approach for optimal management of anaphylaxis-related cerebral infarction. Further research is needed to better understand the pathophysiology and long-term outcomes, as well as to develop tailored therapeutic approaches for this rare but serious condition.

Additional Information

Author Contributions

All authors have reviewed the final version to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Concept and design: Tatsuya Watanabe, Noriyuki Kato

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Tatsuya Watanabe, Hidetoshi Yamana, Koji Ishigami, Yusuke Tsutsumi, Noriyuki Kato

Drafting of the manuscript: Tatsuya Watanabe

Critical review of the manuscript for important intellectual content: Tatsuya Watanabe, Hidetoshi Yamana, Koji Ishigami, Yusuke Tsutsumi, Noriyuki Kato

Supervision: Yusuke Tsutsumi, Noriyuki Kato

Disclosures

Human subjects: Consent for treatment and open access publication was obtained or waived by all participants in this study. **Conflicts of interest:** In compliance with the ICMJE uniform disclosure form, all authors declare the following: **Payment/services info:** All authors have declared that no financial support was received from any organization for the submitted work. **Financial relationships:** All authors have declared that they have no financial relationships at present or within the previous three years with any organizations that might have an interest in the submitted work. **Other relationships:** All authors have declared that there are no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

References

1. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, et al.: 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J.* 2015, 8:32. [10.1186/s40413-015-0080-1](https://doi.org/10.1186/s40413-015-0080-1)
2. Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ: The pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017, 140:335-48. [10.1016/j.jaci.2017.06.003](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.003)
3. Peavy RD, Metcalfe DD: Understanding the mechanisms of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008, 8:310-5. [10.1097/ACI.0b013e3283036a90](https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e3283036a90)
4. Soufras GD, Kounis GN, Kounis NG: Brain injury due to anaphylactic shock: broadening manifestations of Kounis syndrome. *Int Endod J.* 2014, 47:309-13. [10.1111/iej.12152](https://doi.org/10.1111/iej.12152)
5. Abdelghany M, Subedi R, Shah S, Kozman H: Kounis syndrome: a review article on epidemiology, diagnostic findings, management and complications of allergic acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2017, 232:1-4. [10.1016/j.ijcard.2017.01.124](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.01.124)
6. Shankar T, Vempalli N, Asokan R, Pillai A, Infimate DJ: Stroke in a patient of anaphylaxis-a case report and brief review. *Int J Emerg Med.* 2023, 16:74. [10.1186/s12245-023-00548-3](https://doi.org/10.1186/s12245-023-00548-3)
7. Hidayat R, Mesiano T, Kurniawan M, et al.: Anaphylactic reaction as an etiology of ischemic stroke: a case report. *Radiol Case Rep.* 2023, 18:4313-7. [10.1016/j.radcr.2023.08.110](https://doi.org/10.1016/j.radcr.2023.08.110)
8. Kounis NG, Zavras GM: Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina. *Br J Clin Pract.* 1991, 45:121-128. [10.1111/j.1742-1241.1991.tb10251.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.1991.tb10251.x)
9. Sharobeam A, Churilov L, Parsons M, Donnan GA, Davis SM, Yan B: Patterns of infarction on MRI in patients with acute ischemic stroke and cardio-embolism: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2020, 11:606521. [10.3389/fneur.2020.606521](https://doi.org/10.3389/fneur.2020.606521)

10. Bhatia K, Jain V, Aggarwal D, et al.: Dual antiplatelet therapy versus aspirin in patients with stroke or transient ischemic attack: meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2021, 52:e217-23. [10.1161/STROKEAHA.120.033033](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.033033)
11. Takeuchi S, Miyauchi M, Kadota T, Fukuda M, Nishiyama K: Cerebral infarction after anaphylactic shock due to cold-induced urticaria. *QJM*. 2023, 116:461-2. [10.1093/qjmed/hcad022](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcad022)
12. Kounis NG, Koniari I, Velissaris D, Tzanis G, Hahalis G: Kounis syndrome—not a single-organ arterial disorder but a multisystem and multidisciplinary disease. *Balkan Med J*. 2019, 36:212-21. [10.4274/balkanmedj.galenos.2019.2019.5.62](https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2019.2019.5.62)
13. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, et al.: DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4-5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol*. 2011, 10:978-86. [10.1016/S1474-4422\(11\)70192-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70192-2)
14. Kakuda W, Lansberg MG, Thijs VN, et al.: Optimal definition for PWI/DWI mismatch in acute ischemic stroke patients. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008, 28:887-91. [10.1038/sj.jcbfm.9600604](https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600604)

LEARN MORE

疫学研究から得られるもの

—疫学とリアルワールドデータ

疫学とは何か

疫学とは、人間の集団における、健康に関連した事象の頻度や分布を明らかにし、それらに影響を与える要因を究明して、予防や治療、健康政策など、健康問題への有効な対策を立てるための学問です。

疫学研究と臨床研究との違いは、研究の対象が、臨床研究の場合は医療機関で治療を受ける“患者”に限定されるのに対し、疫学研究の場合は、まだ医療機関を受診していない人を含めた集団が対象となります。疫学には人間の健康に影響を及ぼす要因の違いにより、社会疫学や、環境疫学、薬剤疫学など様々な分野があります。

臨床研究だけではなく疫学研究においても、リアルワールドデータを用いた研究が数多くあります。リアルワールドデータとは、研究目的に採取したデータではなく、電子カルテや健診データ、レセプト、診療群分類包括評価(DPC)データ、疾患登録データなど、実社会で日常的に採取されたデータを指します。このようなデータは様々な背景をもつ人々の情報を非常に多く含んでいるため、疫学分野で活用されています。

疫学研究の手法、研究デザイン

疫学研究では様々な研究手法、デザインが用いられ、一般的に記述疫学、分析疫学、介入研究に分かれます(図)。個々の研究デザインについての詳細は第2章-A. 研究デザインにはどんなものがあるの?(p. 16)に説明があるため割愛しますが、それぞれのデザインの特徴と役割を簡単にまとめます。



記述疫学

健康問題に関連する要因は？
分布や発症頻度などを観察
3つの柱:①人, ②場所, ③時

仮説を立てる

分析疫学

危険因子/予防因子が
健康問題に関連する
という仮説は本当か？

仮説を検証する

介入研究

治療法/予防法が
本当に健康問題を
改善するか？

介入の効果を確認

図 記述疫学、分析疫学、介入研究の役割

1. 記述疫学

記述疫学とは、ある集団(地域や国など)における健康問題について、分布や発症頻度などの情報を観察、記述し明らかにすることで、その健康問題の発生要因について仮説を立てる方法です。この時、①人(年齢、性別、家族歴、人種など)、②場所(国、都道府県、市町村、都市/農村、南北など)、③時(年次、月次、季節など)の3つの視点で観察していくことが重要になります。

例えば、食中毒流行の調査について考えてみます。ある地域で、特定の時期に下痢の症例が急増したとします。はたしてこれが食中毒の集団発生なのか、食中毒であれば原因は何なのかを究明していくためには、記述疫学的アプローチが必要になります。急性胃腸炎などの他の要因を除外するため、まず1人1人の症例についての情報を確認し、特に食中毒と関連がありそうな症例が、①人: 腸管出血性大腸菌 O157 陽性の下痢症例、②場所: A市、③時: 9~10月、という条件に集中していることを突き止めます。①については、さらにどういう年齢や性別の人が多いのか、②については、A市のなかでもどの地域に多いのか、③については、どの日付の前後で特に多いのかをさらに調べます。この結果、①でほとんどの症例が小学生であり、②でA市立の小学校3校の学区内での発生が多いこと、③で9月20日に急に発症者が多くなっていることがわかれば、小学校での9月20日前後の給食による食中毒だったのではないかと、という仮説が立てられます。この仮説に基づき、個々の症例でのさらなる情報収集や、小学校、配食センターへの実地調査、O157の遺伝子検査などから感染源、感染経路の特定が行われることになります。

感染症や疾病が本当に流行しているか、それが人、場所、時でどのように

変化しているのを見逃さないためには、普段からのサーベイランスが必要不可欠です。感染症の発生動向調査¹⁾、子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）²⁾、川崎病全国調査³⁾、各種難病の全国疫学調査など、発生や分布の状況を明らかにすることで、危険因子の解明や治療、予防法の開発につなげようとする試みが数多く行われています。

2. 分析疫学

記述疫学研究などによって、ある要因（危険因子もしくは予防因子）と健康問題（疾病など）の間に関連があるかもしれないという仮説が得られたら、次に、両者には本当に因果関係があるといえるのかどうか、統計学的に仮説検証するのが分析疫学です。分析疫学には様々な研究デザインが使用されていますが、特に多いのは以下のようなデザインです。

- ① **コホート研究**：ある集団について長期間観察を行い、「関連があるのではないか」と仮説を立てた曝露要因（疾病の危険因子、もしくは予防因子）の有無により、問題となる疾病を発症する割合が異なるかどうかをみる研究です。コホート研究では、曝露群と非曝露群で疾病の罹患率や死亡率、リスク比（相対リスク）が計算できます。
- ② **症例対照（ケースコントロール）研究**：すでに疾病に罹患した集団が対象です。この集団にマッチした特性（年齢、性別、社会背景など）をもつ、疾病に罹患していない集団を対照群として、過去にさかのぼり、検証したい曝露要因をもつ割合に違いがないかを検証します。疾病群を対象としているため、疾病の罹患率や死亡率、リスク比（相対リスク）は計算できません。曝露要因と疾病の関連の強さの指標としてオッズ比を計算します。
- ③ **横断研究**：ある集団を、調査したい曝露要因のある群とない群に分け、それぞれの群で疾病の有無に差があるかをみる研究です。このデータは一時点のデータになりますので、曝露要因と疾病は同じ時点で存在することになります。このため、罹患率ではなく、有病率を求めることになります。
- ④ **生態学的研究**：個人でなく、地域や国、市町村などの集団単位を研究の解析対象とし、異なる集団で、曝露要因と疾病との関連に違いがあるかを検討する方法です。

これらは観察研究です。観察研究である以上、解析対象とした集団には、

様々な生活習慣や社会的背景、併存症などもった人々が含まれます。ある要因と疾病の因果関係を調べるうえで、これらの要因が交絡として誤った結果を招くことがあります。また、対象とする集団の選び方を間違えたり、データの収集が不確実な方法であったりすると、得られた情報にバイアスがかかり、これもまた結果をゆがませる原因となります。このため、これらのバイアスや交絡をできるだけ調整し、真の結果に近い結論を導き出す工夫が必要となります。交絡やバイアスの調整についての詳細は第3章-C. バイアスとその対処法（p.74）をご覧ください。

3. 介入研究、システマティックレビュー

分析疫学で、ある疾病と要因（危険因子もしくは予防因子）との間に因果関係があるのではないかと推測されたら、その要因に対する治療法や予防プログラムを検討しなければなりません。これらの治療、予防法が実際に疾病の予防や予後の改善につながるのかを確かめるのが介入研究の役割です。最もエビデンスレベルの高い介入研究はランダム化比較試験（RCT）となります。検討したい治療法や予防プログラムなどを施した介入群と非介入群について、両群をランダムに分けることで交絡因子をできるだけ小さくし、両群間の疾病リスクに本当に違いがあるかをみる研究です。介入は先に述べた記述疫学や分析疫学により、有効である可能性が高く、なおかつ安全性が高いと示されたものでなければなりません。そして、介入方法やみたいアウトカムの特性によっては、非常にたくさんの症例や長期にわたる研究期間が必要になり、その分マンパワーや費用も必要になります。

調べたい要因（介入）と結果（疾病リスクや治療・予防効果など）が同じである論文が複数出版されても、それぞれの論文で症例の選択方法や研究方法、効果を測るためのアウトカムなどが異なるため、ある論文では大きく効果ありとなっているのに、他の論文では効果は小さい、もしくは効果なしとなっているなど、論文によって結果はすべて変わってきます。そのため、複数の研究結果をまとめて、調べたい要因と結果の間に本当に因果関係があるのかを調べる作業が必要になります。個々の論文の内容を吟味していく方法に、文献レビューや総説があります。これらは著者の視点で各文献の特徴をまとめ、最終的に要因と結



果の間に因果関係があるのかどうかを判断する研究です。これらの研究に含まれる論文の選び方や最終的な結果の導き方は、著者の経験則や主観によって行われるものになります。これに対し、システマティックレビューは、再現性のある方法を使用して客観的に検討する論文を選択、批判、吟味します。解析したい論文の要因（介入）やアウトカムなどを厳密に定義し、どのデータベースからどのような検索方法で選択したのか、また最終的な結果をどのような方法で導き出したのかをすべて明示します。メタアナリシスでは、選択した論文のデータを統合して解析し、要因と結果の間の因果関係を統合した効果量（統合オッズ比など）で表します。メタアナリシスでは、交絡を問題とするために RCT 論文が使用されることがほとんどですが、同じ RCT でも対象者の選び方が異なった論文が集まれば、選択バイアスが問題となります。また、複数のデータベースからくまなく論文を検索し、客観的に吟味したつもりでも、そもそもネガティブな結果の RCT が報告されない傾向（出版バイアス）があれば、集めてきた論文をいくら解析しても真の結果は得られないため、こうしたバイアスにも注意しながら解析する必要があります。

リアルワールドデータを用いた疫学研究の例

分析疫学としての観察研究に大きく貢献するのがリアルワールドデータです。近年では国や自治体、学会単位、医療機関グループ単位など、日々の検査、診療内容の情報を収集する様々なデータベースがつくられており、そのデータを利用した疫学研究が盛んに行われています。どのような形で疫学研究が行われているのか、実際の論文を例にみてみましょう。

1. イスラエルの COVID-19 ワクチン集団接種研究

まずは新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の新規ワクチンの有効性に関する『New England Journal of Medicine』（NEJM）の論文をみてみましょう⁴⁾。

Dagan らは、イスラエルにおけるファイザー社の COVID-19 に対する mRNA ワクチンの集団接種の実社会での効果を検証するため、イスラエル最大の健康保険組合 Clalit Health Services（CHS）のデータを解析しました。

HS のデータベースはイスラエルの人口の 53% にあたる 470 万人をカバーしています。

この研究は後ろ向きコホート研究という研究デザインで行われています。ワクチン接種群に対し、比較する非ワクチン接種群（コントロール）を選ぶ方法として、両群の交絡をできるだけ小さくする目的で「マッチング」という手法を使用しています。2020 年 12 月 20 日から 2021 年 2 月 1 日までの期間にワクチン接種を受けた人の



なかから 1 人を選び、ワクチンを接種したことのない人のなかから、その人と年齢、性別、セクター（一般ユダヤ人、アラブ人、超正統派ユダヤ教徒）、居住地域、過去 5 年間のインフルエンザワクチン接種歴、妊娠の有無、および併存疾患の総数、がマッチした人を選びます。こうしてワクチン接種群、非接種群それぞれ 1:1 となるように選んでいきます。条件にマッチした相手がいなかった場合は解析から除外されます。アウトカムは、PCR 法陽性の新型コロナウイルス感染（症候の有無にかかわらず）、症候性の COVID-19、COVID-19 に関連した入院・重症化・死亡です。これら 5 つのアウトカムそれぞれにおいて、ワクチンの有効性を Kaplan-Meier 推定を用いて、 $100\% \times (1 - \text{リスク比})$ で表しました。

マッチングされた人数は、ワクチン接種群、非接種群ともに 596,618 人でした。初回接種後 14~20 日目、および 2 回目接種後 7 日以上経過した時点それぞれにおいて、新型コロナウイルス感染に対する推定有効性は 46% [95% 信頼区間 (CI) 40~51%] および 92% (95% CI 88~95%)、症候性 COVID-19 に対する有効性は 57% (95% CI 50~63%) および 94% (95% CI 87~98%)、入院に対しては 74% (95% CI 56~86%) および 87% (95% CI 55~100%)、重症化に対してはそれぞれ 62% (95% CI 39~80%) および 92% (95% CI 75~100%) でした。COVID-19 による死亡予防の推定有効性は、初回投与後 14~20 日目で 72% (95% CI 19~100%) でした。著者らは、この論文により、イスラエルの全国的な BNT162b2 mRNA ワクチンの集団接種が、COVID-19 関連の幅広い転帰に有効であったと結論づけています。

2. 日本の総務省消防庁データを利用した AED 普及と心停止後救命者数の研究

日本の National Database (NDB) を用いた研究の例として、同じく NEJM に掲載された、一般市民の自動体外式除細動器 (AED) 利用増加と心停止後救命者数改善の関連を調べた前向きコホート研究の論文をみてみましょう⁵⁾。

研究の目的は、AED の全国的な普及が、心室細動による心停止後の生存率の上昇と関連しているかどうかを調べることです。この場合の生存は、神経学的転帰が良好な状態での生存を指します。

この研究では、総務省消防庁の院外心停止に関する全国登録データベース (All Japan Utstein Registry) を使用しています。このレジストリは、国際的に標準化された Utstein 様式に従って、日本国内のすべての心肺停止救急搬送患者のデータが記録されており、年間 10 万件以上のデータが登録されています。対象は、2005 年 1 月 1 日から 2013 年 12 月 31 日までの間に、心室細動による心停止となり、現場に居合わせた一般市民 (一般市民バイスタンダー) または救急医療サービス (EMS) 隊員によって蘇生され、その後医療機関に搬送された患者です。AED によるショックが行われれば、「心室細動あり」と判断しました。主要評価項目は院外心停止後 1 か月時点での良好な神経学的転帰を伴う生存で、良好な神経学的転帰は、Cerebral Performance Category のスコアが 1 または 2 であることと定義しました。副次評価項目は、病院到着前の循環の回復と 1 か月後の生存としました。また、良好な神経学的転帰で生存した患者のうち、一般市民バイスタンダーの AED 使用により生還したと考えられる患者数を推定するため、1 年ごとに以下を求めました。

一般市民バイスタンダーから除細動を受けた心室細動心停止患者数 × (一般市民バイスタンダーから除細動を受け神経学的に良好な転帰で生存した患者の割合 - 一般市民バイスタンダーから除細動を受けずに神経学的に良好な転帰で生存した患者の割合)

データに含まれる交絡の調整のため、多変量解析で、①性別、②年齢 (0~17 歳、18~74 歳、75 歳以上)、③一般市民バイスタンダーの種類 (家族、その他)、④心肺蘇生中の消防からの指示の有無 (なし、あり)、⑤一般市民バイスタンダーが開始した心肺蘇生法の種類 (なし、胸骨圧迫のみ、従

来型)、⑥倒れてから患者に接触するまでの時間、⑦心肺停止が起こった年、の 7 項目について調整を行いました。またさらに、一般市民バイスタンダーから除細動を受けた人と受けなかった人について、この 7 項目を用いた「傾向スコア (propensity score)」によるマッチング法でマッチさせ、アウトカムの傾向に変化がないかを確認しています。

一般市民バイスタンダーがいた心室細動による心停止患者 43,762 人のうち、4,499 人 (10.3%) が一般市民バイスタンダーによる除細動を受けました。一般市民バイスタンダーによる除細動を受けた患者の割合は、2005 年の 1.1% から 2013 年には 16.5% ($P < 0.001$) に増加していました。良好な神経学的転帰で 1 か月後に生存していた患者の割合は、一般市民バイスタンダーによる除細動を受けたほうが受けなかった場合よりも有意に高いことがわかりました (38.5% vs 18.2%, 多変量解析による調整後のオッズ比は 1.98, 95% CI 1.84~2.13)。また、一般市民バイスタンダーによる除細動を受けた人と受けなかった人のマッチングをした後に求めた調整オッズ比は 1.99 (95% CI 1.80~2.19) であり、やはり一般市民バイスタンダーによる除細動を受けたほうが受けなかった場合よりも有意に高いことが確かめられました。良好な神経学的転帰で生存した患者のうち、一般市民バイスタンダーによる AED 使用により生還したと推定される患者数は、2005 年の 6 人から 2013 年には 201 人に増加しました ($P < 0.001$)。著者らは、日本において一般市民バイスタンダーによる AED の使用が増加し、これが院外心室細動心停止後の神経学的転帰が良好な生存者数の増加と関連していると結論づけています。



リアルワールドデータ研究の限界と可能性

リアルワールドデータを使った観察研究では、いわゆる臨床試験とは比べ物にならないほどの大人数のデータの解析を短期間にできることが利点です。また、非常に限定された条件の患者のみを解析対象とする臨床研究とは異なり、実社会に近い集団を解析対象にすることができます。その一方で、アウトカムに影響を与える交絡因子をどのように調整するかが問題となってきます。もちろん、解析対象者が多いほど、統計学的に調整できる交絡因子の数は多くなります。また、先に取り上げたマッチングという方法は、解析対象者数がある程度大きい場合にしか用いることができません。その意味で、ビッグデータには様々な統計的交絡調整法を試すことができるという利点があります。しかし、使用するデータベースに調整したい交絡因子のデータが含まれていなければ、いくら難しい統計手法を使用しても、真の結果を得ることはできません。「そもそも、本当に効果をみたい集団を解析対象にできるのか」という選択バイアスの問題や、アウトカム選択の問題もあります。

例えば、先ほどの論文と同じ「新型コロナウイルスワクチン接種の集団接種効果を調べる」という研究テーマを考えます。もしもこのテーマで、レセプトデータやDPCデータを解析しようとした場合はどうでしょうか？ まず、解析対象について考えてみます。どうやってワクチンを接種した人を選ぶのでしょうか？ ワクチンを処方された人は100%接種したのでしょうか？ また、接種したのが病院ではなく、集団接種会場であった場合は、データに含まれるでしょうか？ 次に、アウトカムをどのように設定するか考えてみましょう。先の論文ではワクチンの有効性を示すアウトカムを5つ設定していましたが、「PCR法陽性の患者」「COVID-19による症状のある患者」をどのように選んだらよいのでしょうか？「入院や重症化、死亡がCOVID-19に関連しているかどうか」までわかるのでしょうか？ また、調整したい交絡因子の情報は含まれているのでしょうか？

臨床試験などの介入研究や、研究がはじまってからデータ収集を開始する計画の前向きコホート研究などでは、最初に研究計画書があり、対象者の選択や収集したいアウトカム、関連する交絡因子など、研究に必要なデータをあらかじめすべて設定したうえでデータ収集を行います。しかし、データベース研究では、収集する項目があらかじめ決まってしまうため、そ

の制約のなかで研究を行わなければなりません。データベースを利用した研究の場合は、そのデータベースから得られる情報に適した研究計画を練り上げる必要があるのです。ここに、研究者の腕の見せどころがあります。

現在は多くのデータベースが研究に利用されています。厚生労働省の各種統計調査のように一般利用にオープンとなっているものもあれば、学会などの団体に利用申請が必要なもの、研究班のメンバーとして研究することで利用できるものなど様々です。

疫学研究というとハードルが高いように思われがちですが、意外と身近に研究テーマが隠れていることを実感していただけたら幸いです。

文献

- 1) 国立感染症研究所 感染症疫学センター <https://www.niid.go.jp/niid/ja/from-idsc.html> (2024年7月25日閲覧)
- 2) 環境省：子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査） <https://www.env.go.jp/chemi/ceh/about/index.html> (2024年7月25日閲覧)
- 3) 自治医科大学地域医療学センター 公衆衛生学部門：川崎病全国調査 <https://www.jichi.ac.jp/dph/inprogress/kawasaki/> (2024年7月25日閲覧)
- 4) Dagan N, et al : BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. N Engl J Med 2021 ; 384 : 1412-1423
- 5) Kitamura T, et al : Public-access defibrillation and out-of-hospital cardiac arrest in Japan. N Engl J Med 2016 ; 375 : 1649-1659

参考文献

- ・日本疫学会（監）、磯 博康，他（編）：はじめて学ぶやさしい疫学—日本疫学会標準テキスト 改訂第3版。南江堂，2018
- ・Rothman KJ（著）、矢野栄二，他（監訳）：ロスマンの疫学—科学的思考への誘い 第2版。篠原出版社，2013

（堤 育代）



報告

腎移植臨床登録集計報告（2024） 2023 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 2023 and Follow-up Survey

Japanese Society for Clinical Renal Transplantation,
The Japan Society for Transplantation

【Summary】

A total of 2,001 kidney transplants including 1,753 from living donors, 29 from non-heart-beating donors and 219 from heart-beating donors were performed in 2023 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 follow-up survey for recipients and living donors.

Keywords: Renal transplantation, Japan, 2024 annual report, The Japanese Renal Transplant Registry

I. はじめに

2023 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 2023 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 2014 年より 2023 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、2024 年 7 月 18 日時点で集計センターに報告された症例数を再集計した。2023 年の症例数は 2,001 例で内訳は生体腎が 1,753 例、献腎が 248 例

（心停止 29 例、脳死 219 例）である。2022 年と比べ、生体腎移植は 159 例の増加（2022 年の生体腎の修正症例数は 1,594 例であった）、心停止下献腎は 1 例の増加、脳死下献腎は 49 例の増加がみられ、全体では 209 例増加した。

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
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	1,569	17	124	1,710
2021	1,649	19	106	1,774
2022	1,594	28	170	1,792
2023	1,753	29	219	2,001

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 27.6%，28.8%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 2022 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，生体腎が 95 例（+4 例），心停止下献腎が 0 例，脳死下献腎は 4 例に行われた。東北地方では，生体腎が 1 例増加，心停止下献腎が 0 例，脳死下献腎は 10 例増加した。宮城県は最も多く全体で 42 例であり，青森県で脳死下献腎が 8 例（+7 例）であった。関東・甲信越ブロックでは生体腎が 692 例（+83 例），心停止下献腎が 8 例（-6 例），脳

死下献腎が 63 例（+6 例）であった。生体腎は，東京都で 338 例（+34 例），神奈川県で 123 例（+29 例）であった。東海・北陸ブロックでは，生体腎が 258 例（+8 例），心停止下献腎が 6 例（+3 例），脳死下献腎で 38 例（+4 例）実施された。愛知県では生体腎が 199 例（+18 例），脳死下献腎が 32 例（+7 例）であった。近畿ブロックでは生体腎が 259 例（+30 例），心停止下献腎が 7 例（+2 例），脳死下献腎が 32 例（+1 例）実施された。生体腎は大阪府で 132 例（+3 例），兵庫県で 61 例（+11 例），京都府で 41 例（+15 例）であった。中国・四国ブロックでは，生体腎が 154 例（+6 例），心停止下献腎が 2 例（+2 例），

表 2 2023 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	95 (5.4%)	0 (0.0%)	4 (1.8%)	99 (4.9%)
東北	100 (5.7%)	0 (0.0%)	14 (6.4%)	114 (5.7%)
関東・甲信越	692 (39.5%)	8 (27.6%)	63 (28.8%)	763 (38.1%)
東海・北陸	258 (14.7%)	6 (20.7%)	38 (17.4%)	302 (15.1%)
近畿	259 (14.8%)	7 (24.1%)	32 (14.6%)	298 (14.9%)
中国・四国	154 (8.8%)	2 (6.9%)	34 (15.5%)	190 (9.5%)
九州・沖縄	195 (11.1%)	6 (20.7%)	34 (15.5%)	235 (11.7%)
計	1,753 (100.0%)	29 (100.0%)	219 (100.0%)	2,001 (100.0%)

表 3-1 2023 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	95 (+4)	0 (+0)	4 (+0)	99 (+4)
東北	100 (+1)	0 (-2)	14 (+10)	114 (+9)
青森	8 (-4)	0 (+0)	8 (+7)	16 (+3)
岩手	14 (-2)	0 (+0)	2 (+2)	16 (+0)
宮城	39 (+6)	0 (-1)	3 (+1)	42 (+6)
秋田	20 (+2)	0 (-1)	0 (-1)	20 (+0)
山形	10 (-3)	0 (+0)	0 (+0)	10 (-3)
福島	9 (+2)	0 (+0)	1 (+1)	10 (+3)

表 3-2 2023 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	692 (+83)	8 (-6)	63 (+6)	763 (+83)
茨城	13 (+1)	0 (-3)	1 (-3)	14 (-5)
栃木	35 (+1)	0 (-2)	2 (+1)	37 (+0)
群馬	31 (+3)	0 (+0)	0 (-2)	31 (+1)
埼玉	43 (-9)	2 (-1)	5 (-3)	50 (-13)
千葉	67 (+10)	1 (+1)	4 (+2)	72 (+13)
東京	338 (+34)	3 (-3)	31 (+5)	372 (+36)
神奈川	123 (+29)	2 (+2)	10 (+2)	135 (+33)
新潟	26 (+8)	0 (+0)	9 (+3)	35 (+11)
山梨	4 (+2)	0 (+0)	0 (+0)	4 (+2)
長野	12 (+4)	0 (+0)	1 (+1)	13 (+5)

表 3-3 2023 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	258（+8）	6（+3）	38（+4）	302（+15）
富山	4（+1）	2（+0）	2（+2）	8（+3）
石川	8（+1）	0（+0）	0（-1）	8（+0）
福井	5（-3）	0（+0）	1（+0）	6（-3）
岐阜	8（-6）	0（+0）	0（+0）	8（-6）
静岡	21（-1）	1（+0）	1（-6）	23（-7）
愛知	199（+18）	1（+1）	32（+7）	232（+26）
三重	13（-2）	2（+2）	2（+2）	17（+2）

表 3-4 2023 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	259（+30）	7（+2）	32（+1）	298（+33）
滋賀	0（+0）	0（+0）	0（+0）	0（+0）
京都	41（+15）	2（+2）	3（-3）	46（+14）
大阪	132（+3）	3（-1）	12（+4）	147（+6）
兵庫	61（+11）	2（+1）	15（+2）	78（+14）
奈良	13（-4）	0（+0）	1（-1）	14（-5）
和歌山	12（+5）	0（+0）	1（-1）	13（+4）

表 3-5 2023 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	154（+6）	2（+2）	34（+20）	190（+28）
鳥取	6（+2）	0（+0）	0（+0）	6（+2）
島根	3（+1）	1（+1）	0（-2）	4（+0）
岡山	21（+2）	0（+0）	13（+9）	34（+11）
広島	35（-1）	1（+1）	9（+6）	45（+6）
山口	19（-6）	0（+0）	1（+0）	20（-6）
徳島	10（+1）	0（+0）	2（+2）	12（+3）
香川	12（+1）	0（+0）	2（-1）	14（+0）
愛媛	33（+4）	0（+0）	6（+5）	39（+9）
高知	15（+2）	0（+0）	1（+1）	16（+3）

表 3-6 2023 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	195（+27）	6（+2）	34（+8）	235（+37）
福岡	86（+9）	2（-2）	26（+9）	114（+16）
佐賀	0（+0）	0（+0）	0（+0）	0（+0）
長崎	14（+4）	0（+0）	2（+0）	16（+4）
熊本	23（+10）	0（+0）	6（+4）	29（+14）
大分	13（+5）	0（+0）	0（+0）	13（+5）
宮崎	18（+0）	1（+1）	0（+0）	19（+1）
鹿児島	13（-3）	0（+0）	0（+0）	13（-3）
沖縄	28（+2）	3（+3）	0（-5）	31（+0）

脳死下献腎で34例(+20例)実施された。広島県では全体で45例が実施され、岡山県では脳死下献腎13例(+9例)を含む34例が実施された。愛媛県では39例(+9例)施行されていた。九州・沖縄ブロックでは生体腎が195例(+27例)、心停止下献腎は6例(+2例)、脳死下献腎は34例(+8例)、全体で235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2022年同様に138であった。2023年では症例数が1~4例とごく小規模の移植を行う施設は36施設で全体の26.1%を占め、その症例数は72例と全体の3.6%であった。年間20例以上の移植を行った施設は2022年から7施設増加して32施設で全体の23.2%を占め、その症例数は1,166例(全体の58.3%)であった。一方で、年間10~19例の移植を行った施設は35施設で合計510例、5~9例の移植を行った施設も35施設で合計253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131例であった。次いで日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二が127例であった。30例以上の実施施設はほかに九州大(83例)、板橋中央総合(56例)、大阪大(40例)、神戸大(40例)、湘南鎌倉総合(37例)、JCHO仙台(36例)、新潟大(35例)、市立札幌(33例)、自治医大(33例)、日高(30例)、大阪公立大(30例)であった。

IV. 2023年実施症例登録情報の集計結果

2023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、2024年7月18日時点で1,762例であり、腎移植実施報告のあった2,001例の88.1%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、入力のあった1,762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1,762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248例での集計結果となり、それ以外の項目はweb入力済の211例での集計結果となっている。生体腎の平均年齢は 49.3 ± 14.7 歳であり、50~59歳が435例(28.0%)と最も多く、次いで40~49歳が345例(22.2%)、60~69歳が280例(18.1%)、30~39歳が212例(13.7%)と続き、70歳以上が117例(7.5%)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22例であった。献腎の平均年齢は 46.1 ± 19.1 歳であった。例年同様50~59歳が最も多く83例(33.5%)であった。60~69歳が55例(22.2%)、40~49歳が42例(16.9%)、次に10~19歳が36例(14.5%)と続いた。性別は生体腎では男性が965例(62.2%)、女性が586例(37.8%)であり、献腎でもほぼ同様の割合で、男性が145例(58.5%)、女性が103例(41.5%)であった。人種は生体腎、献腎とも日本人がそれぞれ1,407例、192例と9割以上を占めている。移植回数については1回が生体腎で1,481例(95.5%)、献腎で193例(91.5%)とほとんどを占めていたが、2次移植も生体腎66例(4.3%)、献腎で18例(8.5%)認めた。同時に臓移植を受けた症例は献腎で35例、同時に肝移植を受けた症例が献腎で12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637例(41.1%)、献腎で181例(85.8%)であり、また適合不一致例が生体腎で310例(20.0%)あった。不適合移植は生体腎の466例(30.0%)に施行されていた。生体腎のABO不適合移植症例466例

表4 2023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	36 (26.1%)	72 (3.6%)
5~9例	35 (25.4%)	253 (12.6%)
10~19例	35 (25.4%)	510 (25.5%)
20例以上	32 (23.2%)	1,166 (58.3%)
計	138 (100.0%)	2,001 (100.0%)

表 5 2023 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
北海道	(5) 北海道大 (腎泌外)	24	0	3	27
	札幌医大 (泌)	17	0	0	17
	旭川医大 (外)	6	0	0	6
	市立札幌	32	0	1	33
	札幌北樺	16	0	0	16
青森	(2) 弘前大移植医療研究セ	8	0	6	14
	八戸市立市民	0	0	2	2
岩手	(3) 岩手医大 (泌)	6	0	2	8
	県立胆沢	3	0	0	3
	県立中央	5	0	0	5
宮城	(2) 東北大 (外)	4	0	2	6
	JCHO 仙台	35	0	1	36
秋田	(1) 秋田大 (泌)	20	0	0	20
山形	(1) 山形大 (泌)	10	0	0	10
福島	(2) 福島県立医大 (泌)	7	0	1	8
	常盤	2	0	0	2
栃木	(3) 自治医大 (腎外)	31	0	2	33
	獨協医大 (外)	1	0	0	1
	宇都宮記念	3	0	0	3
群馬	(2) 富岡総合	1	0	0	1
	日高	30	0	0	30
埼玉	(3) 埼玉医大総合医療セ	10	2	5	17
	獨協医大埼玉医療セ	26	0	0	26
	戸田中央総合	7	0	0	7
茨城	(1) 筑波大 (外)	13	0	1	14
千葉	(7) 千葉大 (外)	16	1	2	19
	東京女子医大八千代医療セ	25	0	2	27
	東京歯科大市川総合	8	0	0	8
	順天堂大浦安	10	0	0	10
	玄々堂君津	1	0	0	1
	亀田総合	5	0	0	5
	柏厚生総合	2	0	0	2
東京	(19) 東京大 (泌)	6	0	3	9
	慶応義塾大 (泌)	7	0	1	8
	東京女子医大 (泌)	112	1	10	123
	東京女子医大 (小)	8	0	0	8
	慈恵医大 (腎・高血圧内)	9	0	0	9
	昭和大 (消化器一般外)	13	0	0	13
	東京医大八王子医療セ	23	1	2	26
	東邦大森	20	0	6	26
	順天堂大順天堂	20	0	0	20
	国際医療福祉大学三田	9	0	0	9
	東京女子医大足立医療セ	1	0	0	1
	虎の門本院	25	1	3	29
	都立小児総合医療セ	2	0	5	7
	成育医療セ	8	0	1	9
	板橋中央総合	56	0	0	56
	大久保	9	0	0	9
	江戸川	1	0	0	1
	聖路加国際	7	0	0	7
	日赤医療セ	2	0	0	2
神奈川	(7) 東海大 (外)	20	0	1	21
	北里大 (泌)	6	1	2	9
	横浜市立大総合医療セ	22	1	6	29
	聖マリアンナ医大 (腎泌外)	18	0	0	18
	虎の門分院	16	0	1	17
	湘南鎌倉総合	37	0	0	37
	藤沢市民	4	0	0	4
山梨	(1) 山梨大 (泌)	4	0	0	4
長野	(3) 信州大 (血液浄化)	8	0	1	9
	長野赤十字	2	0	0	2
	佐久総合	2	0	0	2
新潟	(1) 新潟大 (泌)	26	0	9	35
富山	(2) 富山大 (泌)	0	0	1	1
	県立中央	4	2	1	7
石川	(2) 金沢医大 (泌)	2	0	0	2
	金沢大 (泌)	6	0	0	6
福井	(2) 福井大 (泌)	3	0	1	4
	福井赤十字	2	0	0	2
岐阜	(1) 岐阜大 (泌)	8	0	0	8
静岡	(4) 浜松医大 (泌)	9	0	0	9
都道府県*		生体腎	献腎 (心停止)	献腎 (脳死)	計
	焼津市立総合	2	0	0	2
	県立総合	10	0	1	11
	国際医療福祉大熱海	0	1	0	1
愛知	(9) 藤田医科大 (臓器移植・泌)	16	0	10	26
	名古屋大 (泌)	16	0	3	19
	愛知医大 (臓器移植外)	24	0	1	25
	JCHO 中京	6	0	5	11
	日赤名古屋第二	118	1	8	127
	増子記念	13	0	0	13
	小牧市民	2	0	2	4
	豊橋市民	3	0	3	6
	あいichi小児保健医療総合セ	1	0	0	1
三重	(2) 三重大 (泌)	13	1	1	15
	市立四日市	0	1	1	2
京都	(3) 京都府立医大 (外)	15	2	0	17
	京大 (泌)	18	0	3	21
	京都桂	8	0	0	8
大阪	(10) 大阪大 (泌)	34	1	5	40
	大阪公立大 (泌)	28	1	1	30
	大阪医科薬科大 (泌)	11	1	1	13
	近畿大 (泌)	5	0	0	5
	関西医大 (泌)	11	0	0	11
	府立急性期・総合医療セ	17	0	3	20
	関西電力	3	0	0	3
	大阪市立総合医療セ	20	0	2	22
	住友	2	0	0	2
	和泉市立総合医療セ	1	0	0	1
兵庫	(4) 兵庫医大 (泌)	12	1	3	16
	神戸大 (泌)	31	0	9	40
	県立西宮	12	1	3	16
	神戸市中央市民	6	0	0	6
奈良	(1) 奈良県立医大 (泌)	13	0	1	14
和歌山	(2) 和歌山県立医大 (泌)	6	0	0	6
	日赤和歌山	6	0	1	7
鳥取	(1) 鳥取大 (泌)	6	0	0	6
島根	(1) 島根大 (泌)	3	1	0	4
岡山	(2) 岡山大 (泌)	11	0	2	13
	岡山医療セ	10	0	11	21
広島	(3) 広島大 (外)	20	1	5	26
	県立広島	14	0	4	18
	呉医療セ・中国がんセ	1	0	0	1
山口	(4) 山口大 (泌)	14	0	1	15
	済生会下関総合	1	0	0	1
	徳山中央	3	0	0	3
	済生会豊浦	1	0	0	1
徳島	(2) 徳島大 (泌)	4	0	1	5
	川島	6	0	1	7
香川	(2) 香川大 (泌)	11	0	1	12
	高松赤十字	1	0	1	2
愛媛	(3) 愛媛大 (泌)	12	0	4	16
	市立宇和島	1	0	0	1
	県立中央	20	0	2	22
高知	(1) 高知医療セ	15	0	1	16
福岡	(5) 福岡大 (泌)	5	0	1	6
	九州大 (外)	61	0	22	83
	福岡赤十字	11	2	2	15
	小倉記念	0	0	1	1
	聖マリア	9	0	0	9
長崎	(2) 長崎大 (泌)	9	0	1	10
	長崎医療セ	5	0	1	6
熊本	(1) 熊本赤十字	23	0	6	29
大分	(1) 大分大 (泌)	13	0	0	13
宮崎	(1) 県立宮崎	18	1	0	19
鹿児島	(1) 鹿児島大 (泌)	13	0	0	13
沖縄	(3) 琉球大 (泌)	9	1	0	10
	県立中部	1	1	0	2
	友愛医療セ	18	1	0	19
合計 (138)		1,753	29	219	2,001

* () 内は 2023 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=1,551)	献腎 (n=211)
年齢		(n=248)*
平均±SD (歳)	49.3±14.7	46.1±19.1
最小 (歳)	2歳	3歳
最大 (歳)	79歳	72歳
0～9歳	22 (1.4%)	15 (6.0%)
10～19歳	28 (1.8%)	36 (14.5%)
20～29歳	112 (7.2%)	2 (0.8%)
30～39歳	212 (13.7%)	9 (3.6%)
40～49歳	345 (22.2%)	42 (16.9%)
50～59歳	435 (28.0%)	83 (33.5%)
60～69歳	280 (18.1%)	55 (22.2%)
70歳～	117 (7.5%)	6 (2.4%)
性別		(n=248)*
男性	965 (62.2%)	145 (58.5%)
女性	586 (37.8%)	103 (41.5%)
人種		
日本人	1,407 (90.7%)	192 (91.0%)
白人	1 (0.1%)	0 (0.0%)
黒人	1 (0.1%)	0 (0.0%)
日本人以外の東洋人	26 (1.7%)	0 (0.0%)
その他	2 (0.1%)	0 (0.0%)
未入力	114 (7.4%)	19 (9.0%)
移植回数		
1回	1,481 (95.5%)	193 (91.5%)
2回	66 (4.3%)	18 (8.5%)
3回	4 (0.3%)	9 (4.3%)
4回	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腎と同時移植した臓器		(n=248)*
有	0 (0.0%)	47 (19.0%)
脾臓	0	35 (14.1%)
肝臓	0	12 (4.8%)
無	1,437 (92.6%)	201 (81.0%)
未入力	114 (7.4%)	0 (0.0%)

*日本臓器移植ネットワークのデータより掲載

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389例 (83.5%)、免疫吸着が17例 (3.6%)、免疫グロブリン使用が58例 (12.4%)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 (22.5%)、続いて2MM (15.7%)、5MM (15.7%)、4MM (11.1%)、献腎では3MM (31.8%)、2MM (15.6%)、4MM (15.6%)の順となっていた。

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1,068例、116例であった。CMV抗体陰性例は生体腎の16.1% (243

例)、献腎の21.3% (45例)にみられた。HCV抗体については生体腎で21例 (1.4%)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8例 (0.5%)が登録された。EB-VCA-IgGは生体腎の1,177例 (77.9%)および献腎の122例 (57.8%)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16例 (1.1%)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177例 (11.4%)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380例 (24.5%)、献腎では66例 (31.3%)が該当した。次いで糖尿病性腎症が生体腎で313例 (20.2%)、献腎で37例 (17.5%)と続いた。その他の疾患では多発性嚢胞腎、腎硬化症、低形成腎などの腎・尿路疾患、アルポート症候群、悪性高血圧が多くみられた。

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963例 (62.1%)に施行されているが (未入力10.1%)、そのうち「慢性透析」が811例 (84.2%)、「移植直前のみ」の透析が152例 (15.8%)となっている。「移植直前のみ」の場合の透析回数は、3回が34例 (22.4%)と最多であり、5回以上が33例 (21.7%)、2回が27例 (17.8%)、1回が25例 (16.4%)、4回が20例 (13.2%)であった。一方で、「まったく行わない」未透析例が427例 (27.5%)であった。献腎では165例 (78.2%)に透析療法が施行されていて (未入力12.8%)、164例が「慢性透析」、1例が「移植直前のみ」であった。未透析例の報告は19例あった。透析期間について平均は生体腎で2.5±3.8年、献腎で15.4±10.0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812例で「透析あり」の中の84.3%、また10年未満のそれが924例 (96.0%)を占めるのに対し、献腎では111例 (67.3%)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60例と36.4%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967例 (62.3%)、貧血が318例 (20.5%)、高脂血症が313例 (20.2%)、循環器合併症が148例 (9.5%)、二次性副甲状腺機能亢進

表 7 血液型・組織適合性

	生体腎 (<i>n</i> = 1,551)	献腎 (<i>n</i> = 211)	ABO 不適合移植について（生体腎 <i>n</i> = 466 例）		
			IgG 抗体価（倍）	(A 不適合 <i>n</i> = 252)	
			抗 A 抗体	処置前	移植直前
ABO 血液型の適合度					
適合一致症例	637 (41.1%)	181 (85.8%)	0 倍	0 (0.0%)	2 (0.8%)
適合不一致症例	310 (20.0%)	3 (1.4%)	1 倍	0 (0.0%)	12 (4.8%)
不適合症例	466 (30.0%)	0 (0.0%)	2 倍	33 (13.1%)	41 (16.3%)
未入力	138 (8.9%)	27 (12.8%)	4 倍	14 (5.6%)	28 (11.1%)
Rh の適合度			8 倍	28 (11.1%)	22 (8.7%)
一致	1,397 (90.1%)	181 (85.8%)	16 倍	41 (16.3%)	15 (6.0%)
不一致	16 (1.0%)	3 (1.4%)	32 倍	25 (9.9%)	18 (7.1%)
未入力	138 (8.9%)	27 (12.8%)	64 倍	33 (13.1%)	13 (5.2%)
HLA ミスマッチ数			128 倍	27 (10.7%)	2 (0.8%)
0	59 (3.8%)	6 (2.8%)	256 倍	20 (7.9%)	2 (0.8%)
1	71 (4.6%)	15 (7.1%)	512 倍	12 (4.8%)	0 (0.0%)
2	243 (15.7%)	33 (15.6%)	1,024 倍以上	11 (4.4%)	0 (0.0%)
3	349 (22.5%)	67 (31.8%)	不明	8 (3.2%)	4 (1.6%)
4	183 (11.8%)	33 (15.6%)	未入力	0 (0.0%)	93 (36.9%)
5	243 (15.7%)	15 (7.1%)	抗 B 抗体	(B 不適合 <i>n</i> = 240)	
6	130 (8.4%)	4 (1.9%)		処置前	移植直前
不明	116 (7.5%)	9 (4.3%)	0 倍	7 (2.9%)	7 (2.9%)
未入力	157 (10.1%)	29 (13.7%)	1 倍	0 (0.0%)	13 (5.4%)
			2 倍	55 (22.9%)	54 (22.5%)
			4 倍	26 (10.8%)	15 (6.3%)
			8 倍	36 (15.0%)	11 (4.6%)
			16 倍	37 (15.4%)	15 (6.3%)
			32 倍	21 (8.8%)	7 (2.9%)
			64 倍	14 (5.8%)	2 (0.8%)
			128 倍	12 (5.0%)	2 (0.8%)
			256 倍	11 (4.6%)	1 (0.4%)
			512 倍	5 (2.1%)	0 (0.0%)
			1,024 倍以上	3 (1.3%)	1 (0.4%)
			不明	13 (5.4%)	6 (2.5%)
			未入力	0 (0.0%)	106 (44.2%)
抗体処理法			(n = 466)		
脾摘			実施	2 (0.4%)	
			未実施	419 (89.9%)	
			不明	37 (7.9%)	
			未入力	8 (1.7%)	
血漿交換			実施	389 (83.5%)	
			未実施	34 (7.3%)	
			不明	35 (7.5%)	
			未入力	8 (1.7%)	
免疫吸着			実施	17 (3.6%)	
			未実施	403 (86.5%)	
			不明	38 (8.2%)	
			未入力	8 (1.7%)	
免疫グロブリン			実施	58 (12.4%)	
			未実施	362 (77.7%)	
			不明	38 (8.2%)	
			未入力	8 (1.7%)	

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=1,511)	HBs 抗原	8 (0.5%)	0 (0.0%)	1,386 (91.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	157 (10.4%)
	HBs 抗体	176 (11.6%)	1 (0.1%)	1,162 (76.9%)	24 (1.6%)	31 (2.1%)	157 (10.4%)
	HBc 抗体	83 (5.5%)	1 (0.1%)	1,235 (81.7%)	54 (3.6%)	21 (1.4%)	157 (10.4%)
	HBe 抗原	2 (0.1%)	0 (0.0%)	279 (18.5%)	795 (52.6%)	316 (20.9%)	159 (10.5%)
	HCV 抗体	21 (1.4%)	0 (0.0%)	1,370 (90.7%)	3 (0.2%)	0 (0.0%)	157 (10.4%)
	HIV 抗体	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1,369 (90.6%)	4 (0.3%)	19 (1.3%)	157 (10.4%)
	ATLA 抗体	5 (0.3%)	0 (0.0%)	1,294 (85.6%)	50 (3.3%)	43 (2.8%)	159 (10.5%)
	CMV 抗体	1,068 (70.7%)	1 (0.1%)	243 (16.1%)	75 (5.0%)	7 (0.5%)	157 (10.4%)
	HHV6 抗体	42 (2.8%)	0 (0.0%)	53 (3.5%)	648 (42.9%)	214 (14.2%)	594 (39.3%)
	TPHA 抗体	10 (0.7%)	1 (0.1%)	1,228 (81.3%)	123 (8.1%)	30 (2.0%)	159 (10.5%)
	EB-VCA-IgG	1,177 (77.9%)	6 (0.4%)	66 (4.4%)	128 (8.5%)	15 (1.0%)	159 (10.5%)
献 腎 (n=211)	HBs 抗原	0 (0.0%)	0 (0.0%)	182 (86.3%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	28 (13.3%)
	HBs 抗体	18 (8.5%)	1 (0.5%)	142 (67.3%)	16 (7.6%)	6 (2.8%)	28 (13.3%)
	HBc 抗体	7 (3.3%)	0 (0.0%)	151 (71.6%)	17 (8.1%)	8 (3.8%)	28 (13.3%)
	HBe 抗原	0 (0.0%)	0 (0.0%)	31 (14.7%)	130 (61.6%)	22 (10.4%)	28 (13.3%)
	HCV 抗体	2 (0.9%)	0 (0.0%)	180 (85.3%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	28 (13.3%)
	HIV 抗体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	180 (85.3%)	0 (0.0%)	3 (1.4%)	28 (13.3%)
	ATLA 抗体	1 (0.5%)	0 (0.0%)	171 (81.0%)	6 (2.8%)	5 (2.4%)	28 (13.3%)
	CMV 抗体	116 (55.0%)	0 (0.0%)	45 (21.3%)	15 (7.1%)	7 (3.3%)	28 (13.3%)
	HHV6 抗体	3 (1.4%)	0 (0.0%)	9 (4.3%)	106 (50.2%)	26 (12.3%)	67 (31.8%)
	TPHA 抗体	2 (0.9%)	0 (0.0%)	160 (75.8%)	18 (8.5%)	3 (1.4%)	28 (13.3%)
	EB-VCA-IgG	122 (57.8%)	0 (0.0%)	28 (13.3%)	23 (10.9%)	10 (4.7%)	28 (13.3%)

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=1,511)	HBs 抗原	2 (0.1%)	0 (0.0%)	1,391 (92.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	156 (10.3%)
	HBs 抗体	143 (9.5%)	1 (0.1%)	1,144 (75.7%)	56 (3.7%)	51 (3.4%)	156 (10.3%)
	HBc 抗体	104 (6.9%)	1 (0.1%)	1,171 (77.5%)	56 (3.7%)	63 (4.2%)	156 (10.3%)
	HBe 抗原	1 (0.1%)	0 (0.0%)	241 (15.9%)	814 (53.9%)	338 (22.4%)	157 (10.4%)
	HCV 抗体	16 (1.1%)	1 (0.1%)	1,373 (90.9%)	4 (0.3%)	1 (0.1%)	156 (10.3%)
	HIV 抗体	0 (0.0%)	1 (0.1%)	1,369 (90.6%)	6 (0.4%)	19 (1.3%)	156 (10.3%)
	ATLA 抗体	6 (0.4%)	1 (0.1%)	1,290 (85.4%)	46 (3.0%)	50 (3.3%)	158 (10.5%)
	CMV 抗体	1,072 (70.9%)	3 (0.2%)	177 (11.7%)	89 (5.9%)	54 (3.6%)	156 (10.3%)
	HHV6 抗体	10 (0.7%)	0 (0.0%)	52 (3.4%)	652 (43.2%)	249 (16.5%)	588 (38.9%)
	TPHA 抗体	6 (0.4%)	0 (0.0%)	1,226 (81.1%)	128 (8.5%)	33 (2.2%)	158 (10.5%)
	EB-VCA-IgG	788 (52.2%)	3 (0.2%)	48 (3.2%)	374 (24.8%)	180 (11.9%)	158 (10.5%)
献 腎 (n=211)	HBs 抗原	1 (0.5%)	0 (0.0%)	163 (77.3%)	0 (0.0%)	18 (8.5%)	29 (13.7%)
	HBs 抗体	6 (2.8%)	0 (0.0%)	61 (28.9%)	67 (31.8%)	46 (21.8%)	31 (14.7%)
	HBc 抗体	10 (4.7%)	0 (0.0%)	117 (55.5%)	25 (11.8%)	30 (14.2%)	29 (13.7%)
	HBe 抗原	1 (0.5%)	1 (0.5%)	11 (5.2%)	104 (49.3%)	64 (30.3%)	30 (14.2%)
	HCV 抗体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	167 (79.1%)	0 (0.0%)	15 (7.1%)	29 (13.7%)
	HIV 抗体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	167 (79.1%)	0 (0.0%)	15 (7.1%)	29 (13.7%)
	ATLA 抗体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	153 (72.5%)	6 (2.8%)	23 (10.9%)	29 (13.7%)
	CMV 抗体	33 (15.6%)	0 (0.0%)	11 (5.2%)	86 (40.8%)	50 (23.7%)	31 (14.7%)
	HHV6 抗体	1 (0.5%)	0 (0.0%)	5 (2.4%)	90 (42.7%)	49 (23.2%)	66 (31.3%)
	TPHA 抗体	1 (0.5%)	0 (0.0%)	99 (46.9%)	37 (17.5%)	44 (20.9%)	30 (14.2%)
	EB-VCA-IgG	13 (6.2%)	0 (0.0%)	6 (2.8%)	87 (41.2%)	74 (35.1%)	31 (14.7%)

表 8-3 CMV 抗体のマッチング

		ドナー CMV 抗体						
		+	±	-	実施せず	不明	未入力	計
生体腎 (n=1,551)								
レシピエント CMV 抗体	+	880	2	116	24	46	0	1,068
	±	1	0	0	0	0	0	1
	-	177	1	55	7	3	0	243
	実施せず	10	0	6	58	1	0	75
	不明	3	0	0	0	4	0	7
	未入力	1	0	0	0	0	156	157
計		1,072	3	177	89	54	156	1,551
献 腎 (n=211)								
レシピエント CMV 抗体	+	17	0	7	54	35	3	116
	±	0	0	0	0	0	0	0
	-	15	0	4	18	8	0	45
	実施せず	1	0	0	12	2	0	15
	不明	0	0	0	2	5	0	7
	未入力	0	0	0	0	0	28	28
計		33	0	11	86	50	31	211

表 9 レシピエントの原疾患

		生体腎 (n=1,551)	献腎 (n=211)			生体腎 (n=1,551)	献腎 (n=211)
腎生検				溶血性尿毒症性症候群			
実施				その他			
未実施				遺伝性疾患・先天性代謝異常			
不明				多発性のう胞腎			
未入力				ネフロンろう			
				アルポート症候群			
				Fabry 病			
				Nail-patella 症候群			
				先天性ネフローゼ症候群			
				その他			
原疾患				高血圧			
糸球体腎炎				腎硬化症			
IgA 腎症				悪性高血圧			
メサンギウム増殖性腎炎				腎血管性高血圧			
膜性腎炎				その他			
膜性増殖性腎炎				腎・尿路疾患			
巣状糸球体硬化症				低形成腎			
半月体形成性腎炎				逆流性腎症			
硬化性腎炎				閉塞性尿路障害			
管内増殖性腎炎（急性糸球体腎炎）				尿路結石症			
分類不能の腎炎				腎・尿路悪性腫瘍			
腎生検未施行				その他			
間質性腎炎				急性腎不全			
感染性				その他			
薬剤性				不明（慢性腎不全）			
自己免疫性				未入力			
その他							
全身性疾患				糸球体腎炎の症候分類*			
糖尿病性腎症-1DDM				腎炎型			
糖尿病性腎症-NIDDM				ネフローゼ型			
痛風腎				急速進行性腎炎型			
アミロイド腎				その他			
妊娠腎				不明			
その他				未入力			
血管性、血管炎腎症（自己免疫疾患を含む）							
SLE							
抗糸球体基底膜腎炎							
Wegener's 肉芽腫症							
紫斑病性腎炎（アレルギー性腎炎）							

*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 = 1,551)	献腎 (n = 211)
移植前の透析療法		
透析あり	963 (62.1%)	165 (78.2%)
慢性透析	811 (84.2%)	164 (99.4%)
移植直前のみ	152 (15.8%)	1 (0.6%)
1 回	25 (16.4%)	1 (100.0%)
2 回	27 (17.8%)	0 (0.0%)
3 回	34 (22.4%)	0 (0.0%)
4 回	20 (13.2%)	0 (0.0%)
5 回以上	33 (21.7%)	0 (0.0%)
未入力	13 (8.6%)	0 (0.0%)
透析なし	427 (27.5%)	19 (9.0%)
不明	4 (0.3%)	0 (0.0%)
未入力	157 (10.1%)	27 (12.8%)
透析の種類*1	(n = 963)	(n = 165)
血液透析	807 (83.8%)	134 (81.2%)
腹膜透析	120 (12.5%)	24 (14.5%)
血液透析と腹膜透析	30 (3.1%)	6 (3.6%)
その他	6 (0.6%)	1 (0.6%)
透析期間*1	(n = 963)	(n = 165)
平均±標準偏差 (年)	2.5±3.8	15.4±10.0
最小	1 日	1 日
最大	43.4 年	38.8 年
1 か月未満	150 (15.6%)	3 (1.8%)
1 か月以上 6 か月未満	150 (15.6%)	3 (1.8%)
6 か月以上 1 年未満	144 (15.0%)	3 (1.8%)
1 年以上 3 年未満	268 (27.8%)	18 (10.9%)
3 年以上 5 年未満	100 (10.4%)	11 (6.7%)
5 年以上 10 年未満	112 (11.6%)	15 (9.1%)
10 年以上 15 年未満	20 (2.1%)	25 (15.2%)
15 年以上 20 年未満	11 (1.1%)	26 (15.8%)
20 年以上	7 (0.7%)	60 (36.4%)
未入力	1 (0.1%)	1 (0.6%)

*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=1,551)	献腎 (n=211)
糖尿病		
有	389 (25.1%)	42 (19.9%)
無	938 (60.5%)	138 (65.4%)
不明	67 (4.3%)	4 (1.9%)
未入力	157 (10.1%)	27 (12.8%)
血糖降下剤の使用（糖尿病有のみ）	(n=389)	(n=42)
有	316 (81.2%)	40 (95.2%)
無	67 (17.2%)	2 (4.8%)
不明	6 (1.5%)	0 (0.0%)
その他合併症	(n=1,551)	(n=211)
有	1,101 (71.0%)	134 (63.5%)
循環器合併症	148 (9.5%)	20 (9.5%)
高血圧症	967 (62.3%)	100 (47.4%)
貧血	318 (20.5%)	46 (21.8%)
手根管症候群・透析アミロイドーシス	5 (0.3%)	7 (3.3%)
二次性副甲状腺機能亢進症	147 (9.5%)	42 (19.9%)
末梢神経障害	11 (0.7%)	7 (3.3%)
皮膚の異常	16 (1.0%)	2 (0.9%)
高脂血症	313 (20.2%)	20 (9.5%)
性機能障害	4 (0.3%)	1 (0.5%)
その他	224 (14.4%)	20 (9.5%)
無	213 (13.7%)	45 (21.3%)
不明	80 (5.2%)	4 (1.9%)
未入力	157 (10.1%)	28 (13.3%)

表 12 レシピエントの術前妊娠回数と輸血歴

	生体腎 (n=1,551)	献腎 (n=211)
移植前の妊娠回数（女性のみ）	(n=586)	(n=86)
妊娠有無：有	318 (54.3%)	30 (34.9%)
妊娠有無：無	189 (32.3%)	39 (45.3%)
妊娠有無：不明	16 (2.7%)	7 (8.1%)
妊娠有無：未入力	63 (10.8%)	10 (11.6%)
妊娠歴内訳（妊娠歴ありのみ）	(n=318)	(n=30)
1 回	91 (28.6%)	9 (30.0%)
2 回	126 (39.6%)	12 (40.0%)
3 回以上	94 (29.6%)	5 (16.7%)
未入力	7 (2.2%)	4 (13.3%)
輸血歴	(n=1,551)	(n=211)
あり	274 (17.7%)	57 (27.0%)
なし	925 (59.6%)	94 (44.5%)
不明	195 (12.6%)	32 (15.2%)
未入力	157 (10.1%)	28 (13.3%)
輸血歴内訳（輸血歴ありのみ）	(n=274)	(n=57)
第3者血	208 (75.9%)	44 (77.2%)
ドナー血	1 (0.4%)	1 (1.8%)
自己血	1 (0.4%)	0 (0.0%)
不明	64 (23.4%)	12 (21.1%)
未入力	0 (0.0%)	1 (1.8%)

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=1,551)	CDC 法	T cell-warm	3 (0.2%)	6 (0.4%)	1,235 (79.6%)	102 (6.6%)	47 (3.0%)	158 (10.2%)
		B cell-warm	23 (1.5%)	8 (0.5%)	1,213 (78.2%)	102 (6.6%)	47 (3.0%)	158 (10.2%)
		B cell-cold	51 (3.3%)	7 (0.5%)	758 (48.9%)	428 (27.6%)	147 (9.5%)	160 (10.3%)
	PBL22	PBL at 22°C	0 (0.0%)	1 (0.1%)	37 (2.4%)	570 (36.8%)	183 (11.8%)	760 (49.0%)
	フロサイトメトリー法	T-cell	71 (4.6%)	3 (0.2%)	1,277 (82.3%)	38 (2.5%)	4 (0.3%)	158 (10.2%)
		B-cell	151 (9.7%)	7 (0.5%)	1,189 (76.7%)	40 (2.6%)	6 (0.4%)	158 (10.2%)
献 腎 (n=211)	CDC 法	T cell-warm	1 (0.5%)	0 (0.0%)	167 (79.1%)	9 (4.3%)	6 (2.8%)	28 (13.3%)
		B cell-warm	2 (0.9%)	0 (0.0%)	136 (64.5%)	33 (15.6%)	12 (5.7%)	28 (13.3%)
		B cell-cold	0 (0.0%)	0 (0.0%)	43 (20.4%)	102 (48.3%)	38 (18.0%)	28 (13.3%)
	PBL22	PBL at 22°C	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)	102 (48.3%)	29 (13.7%)	78 (37.0%)
	フロサイトメトリー法	T-cell	1 (0.5%)	0 (0.0%)	163 (77.3%)	13 (6.2%)	6 (2.8%)	28 (13.3%)
		B-cell	2 (0.9%)	0 (0.0%)	141 (66.8%)	29 (13.7%)	11 (5.2%)	28 (13.3%)

flow PRA		生体腎 (n=1,551)	献腎 (n=211)
flow PRA の施行	有	907 (58.5%)	57 (27.0%)
	無	336 (21.7%)	107 (50.7%)
	不明	150 (9.7%)	18 (8.5%)
	未入力	158 (10.2%)	29 (13.7%)
Class I		(n=907)	(n=57)
	0~20% 未満	561 (61.9%)	22 (38.6%)
	20~40% 未満	25 (2.8%)	0 (0.0%)
	40~60% 未満	10 (1.1%)	1 (1.8%)
	60~80% 未満	9 (1.0%)	2 (3.5%)
	80~100%	23 (2.5%)	0 (0.0%)
Class II	未入力	279 (30.8%)	32 (56.1%)
	0~20% 未満	583 (64.3%)	24 (42.1%)
	20~40% 未満	13 (1.4%)	0 (0.0%)
	40~60% 未満	6 (0.7%)	0 (0.0%)
	60~80% 未満	8 (0.9%)	0 (0.0%)
	80~100%	11 (1.2%)	0 (0.0%)
ドナー特異的抗体 (DSA)	有	144 (15.9%)	3 (5.3%)
	無	750 (82.7%)	50 (87.7%)
	不明	12 (1.3%)	4 (7.0%)
	未入力	1 (0.1%)	0 (0.0%)

症が147例(9.5%)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42例(19.9%)にみられた。糖尿病の合併は生体腎で389例(25.1%)、献腎で42例(19.9%)であり、それぞれの316例(81.2%)、40例(95.2%)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

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907例(58.5%)、献腎57例(27.0%)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96.9%(うちタクロリムス-ERが37.9%)、シクロスポリンが3.1%の患者に用いられ、献腎ではタクロリムスが96.2%(うちタクロリムス-ERが29.0%)、

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=1,551)	ステロイド	1,379 (88.9%)	10 (0.6%)	0 (0.0%)	162 (10.4%)
	カルシニューリン・インヒビター	1,382 (89.1%)	6 (0.4%)	1 (0.1%)	162 (10.4%)
	シクロスポリン (CyA)	43 (3.1%)			
	タクロリムス (FK506)	815 (59.0%)			
	タクロリムス (FK506)-ER	524 (37.9%)			
	mTOR 阻害剤	241 (15.5%)	1,022 (65.9%)	125 (8.1%)	163 (10.5%)
	ラパマイシン	1 (0.4%)			
	エベロリムス	240 (99.6%)			
	核酸合成阻害剤【複数選択可能】	1,343 (86.6%)	45 (2.9%)	1 (0.1%)	162 (10.4%)
	ミコフェノール酸モフェチル (MMF)	1,343 (86.6%)			
	ミゾリビン (MZR)	3 (0.2%)			
	アザチオプリン (AZP)	0 (0.0%)			
	シクロフォスファミド (CP)	0 (0.0%)			
	抗体製剤【複数選択可能】	1,336 (86.1%)	52 (3.4%)	1 (0.1%)	162 (10.4%)
	抗 CD25 抗体 (バシリキシマブ, シムレクト)	1,283 (82.7%)			
	抗 CD20 抗体 (リツキシマブ, リツキサン)	516 (33.3%)			
	ATG	9 (0.6%)			
	その他	67 (4.3%)	1,206 (77.8%)	116 (7.5%)	162 (10.4%)
献 腎 (n=211)	ステロイド	180 (85.3%)	3 (1.4%)	0 (0.0%)	28 (13.3%)
	カルシニューリン・インヒビター	183 (86.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	28 (13.3%)
	シクロスポリン (CyA)	7 (3.8%)			
	タクロリムス (FK506)	123 (67.2%)			
	タクロリムス (FK506)-ER	53 (29.0%)			
	mTOR 阻害剤	13 (6.2%)	166 (78.7%)	4 (1.9%)	28 (13.3%)
	ラパマイシン	0 (0.0%)			
	エベロリムス	13 (100.0%)			
	核酸合成阻害剤【複数選択可能】	180 (85.3%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	29 (13.7%)
	ミコフェノール酸モフェチル (MMF)	180 (85.3%)			
	ミゾリビン (MZR)	1 (0.5%)			
	アザチオプリン (AZP)	0 (0.0%)			
	シクロフォスファミド (CP)	0 (0.0%)			
	抗体製剤【複数選択可能】	177 (83.9%)	4 (1.9%)	0 (0.0%)	30 (14.2%)
	抗 CD25 抗体 (バシリキシマブ, シムレクト)	175 (82.9%)			
	抗 CD20 抗体 (リツキシマブ, リツキサン)	6 (2.8%)			
	ATG	1 (0.5%)			
	その他	0 (0.0%)	175 (82.9%)	6 (2.8%)	30 (14.2%)

シクロスポリンが3.8%に使用されている。また代謝拮抗薬としては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（生体腎で1,343例（86.6%）、献腎で180例（85.3%））。さらにバシリキシマブ（シムレクト）は生体腎1,283例（82.7%）、献腎175例（82.9%）の患者に用いられ、またリツキシマブは生体腎516例（33.3%）、献腎6例（2.8%）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58.8歳、献腎41.6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齢も高齢化している。生体腎では50～59歳（30.0%）がピークとなった。次いで60～69歳（27.7%）、70～79歳（17.0%）の順となっている。献腎は未入力症例が

45.0%であるため正確な分布とはいいがたいものの、50～59歳（12.3%）が最多で、40～49歳が10.4%、60～69歳が6.6%の順となっていた。性別は生体腎では女性の978例（63.1%）に対して男性は573例（36.9%）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1,410例、献腎で188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、2022年同様に非血縁（配偶者）が685例（44.2%）と、親484例（31.2%）を上回っていた。次いで兄弟姉妹が143例（9.2%）、実子が24例（1.5%）であった。喫煙歴は、有が487例（31.4%）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371例（23.9%）

表 15 ドナーの背景

	生体腎 (n=1,551)	献腎 (n=211)
年齢		
平均±標準偏差 (歳)	58.8±10.9	41.6±20.0
最小 (歳)	23 歳	1 歳
最大 (歳)	86 歳	72 歳
0～9 歳	0 (0.0%)	18 (8.5%)
10～19 歳	0 (0.0%)	15 (7.1%)
20～29 歳	9 (0.6%)	6 (2.8%)
30～39 歳	63 (4.1%)	10 (4.7%)
40～49 歳	216 (13.9%)	22 (10.4%)
50～59 歳	465 (30.0%)	26 (12.3%)
60～69 歳	429 (27.7%)	14 (6.6%)
70～79 歳	263 (17.0%)	5 (2.4%)
80 歳～	10 (0.6%)	0 (0.0%)
未入力	96 (6.2%)	95 (45.0%)
性別		(n=248)*
男性	573 (36.9%)	136 (54.8%)
女性	978 (63.1%)	106 (42.7%)
(非公表)	0 (0.0%)	6 (2.4%)
人種		
日本人	1,410 (90.9%)	188 (89.1%)
白人	1 (0.1%)	0 (0.0%)
黒人	1 (0.1%)	0 (0.0%)
日本人以外の東洋人	24 (1.5%)	2 (0.9%)
その他	1 (0.1%)	2 (0.9%)
未入力	114 (7.4%)	19 (9.0%)

*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=1,551)
レシピエントとの関係	
親	484 (31.2%)
兄弟・姉妹	143 (9.2%)
一卵性双生児	1 (0.1%)
実子	24 (1.5%)
祖父母	11 (0.7%)
叔父・叔母	18 (1.2%)
血縁その他	7 (0.5%)
非血縁 (配偶者)	685 (44.2%)
非血縁 (その他)	18 (1.2%)
未入力	160 (10.3%)
収縮期血圧	平均±SD (mmHg) 124.5±15.0
拡張期血圧	平均±SD (mmHg) 76.5±10.9
血清クレアチニン	平均±SD (mg/dL) 0.70±0.10
喫煙歴	
有	487 (31.4%)
無	822 (53.0%)
不明	82 (5.3%)
未入力	160 (10.3%)

表 17 生体腎ドナーの術前既往歴

	生体腎 (n=1,551)				
	有	無	不明	未入力	
高血圧	371 (23.9%)	954 (61.5%)	64 (4.1%)	162 (10.4%)	▶ 降圧剤種類数 (高血圧 n=371)
糖尿病	81 (5.2%)	1,231 (79.4%)	77 (5.0%)	162 (10.4%)	0 剤 19 (5.1%)
高脂血症	260 (16.8%)	1,067 (68.8%)	62 (4.0%)	162 (10.4%)	1 剤 245 (66.0%)
脳血管障害	26 (1.7%)	1,311 (84.5%)	52 (3.4%)	162 (10.4%)	2 剤 91 (24.5%)
心疾患	26 (1.7%)	1,322 (85.2%)	41 (2.6%)	162 (10.4%)	3 剤 14 (3.8%)
肝疾患	19 (1.2%)	1,332 (85.9%)	38 (2.5%)	162 (10.4%)	4 剤以上 2 (0.5%)
悪性腫瘍	60 (3.9%)	1,298 (83.7%)	31 (2.0%)	162 (10.4%)	▶ 血糖降下剤の使用 (糖尿病 n=81)
その他	270 (17.4%)	1,077 (69.4%)	41 (2.6%)	163 (10.5%)	有 57 (70.4%)
					無 22 (27.2%)
					不明 2 (2.5%)
					未入力 0 (0.0%)

にみられ、このうち 352 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、260 例 (16.8%) にみられた。糖尿病は 81 例 (5.2%) に認められ、57 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 1,207 例 (77.8%) であった。術式については、開放手術の報告は 12 例 (0.8%) のみであり、完全後腹膜腔鏡が 684 例 (44.1%) と最多であ

り、用手補助腹腔鏡 277 例 (17.9%) がこれに次いだ。ドナーの手術合併症は 20 例 (1.3%) の報告があった。ドナー術後在院日数の平均は 6.9 ± 4.2 日であり、7 日未満も 650 例 (41.9%) であったが、28 日以上に長引く症例も 5 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 2022 年同様に脳血管障害 (外傷は除く) が

表 18 生体腎移植の手術情報

	生体腎 (n=1,551)		生体腎 (n=1,551)
ドナー摘出側		ドナー手術合併症	
右	182 (11.7%)	有	20 (1.3%)
左	1,207 (77.8%)	無	1,258 (81.1%)
未入力	162 (10.4%)	不明	111 (7.2%)
		未入力	162 (10.4%)
ドナー手術方法		ドナー術後在院日数	
開創	12 (0.8%)	平均±SD (日)	6.9±4.2
完全腹腔鏡	256 (16.5%)	7 日未満	650 (41.9%)
用手補助腹腔鏡 (HALS)	277 (17.9%)	7~14 日未満	691 (44.6%)
完全後腹膜腔鏡	684 (44.1%)	14~21 日未満	26 (1.7%)
用手補助後腹膜腔鏡 (HARS)	158 (10.2%)	21~28 日未満	0 (0.0%)
未入力	164 (10.6%)	28 日以上	5 (0.3%)
		未入力	179 (11.5%)

12 例 (41.4%) と最多であり、窒息が 3 例 (10.3%) であった。脳死ドナーでも脳血管障害 (外傷は除く) が 67 例 (36.8%) と最多であり、窒息が 26 例 (14.3%), 交通事故外傷が 15 例 (8.2%), 他の外傷が 14 例 (7.7%) であった。

心停止下腎移植の温阻血時間は、0~4 分が 14 例 (48.3%), 5~29 分が 8 例 (27.6%) 報告された。平均は 6.5 ± 8.1 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 22 例、脳死下腎移植で 149 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 19 例 (65.5%), Euro-Collins' 液が 3 例 (10.3%), 脳死下腎移植では UW 液が 138 例 (75.8%), Euro-Collins' 液は 13 例 (7.1%) 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 14 例 (48.3%), 12~24 時間が 7 例 (24.1%) で平均 11.5 ± 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 136 例 (74.7%), 12~24 時間が 18 例 (9.9%) であり、平均は 8.8 ± 3.1 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される。

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。2024 年 7 月 18 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, 2010 年以降の症例で慢性拒絶反応が 26% を占めたが, 未入力や不明が 25% を示しているため, 不明瞭である。

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。2024 年 7 月 18 日時点での集計結果を表 22-1, 表 22-2 に示す。2009 年から 2022 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, 10 年, 11 年時点でそれぞれ web 登録に入力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。

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=29)		献腎（心停止） (n=29)	
死因		保存方法	
交通事故外傷	2 (6.9%)	単純冷却	22 (75.9%)
他の外傷	2 (6.9%)	機械灌流保存	0 (0.0%)
脳血管障害（外傷は除く）	12 (41.4%)	不明	0 (0.0%)
窒息	3 (10.3%)	未入力	7 (24.1%)
心臓血管障害	2 (6.9%)	保存液	
脳腫瘍	0 (0.0%)	UW	19 (65.5%)
その他	1 (3.4%)	Euro-Collins'	3 (10.3%)
不明	0 (0.0%)	その他	0 (0.0%)
未入力	7 (24.1%)	未入力	7 (24.1%)
心停止前カニキュレーション		温阻血時間	
有	13 (44.8%)	平均±SD（分）	6.5±8.1
無	9 (31.0%)	0～4 分	14 (48.3%)
不明	0 (0.0%)	5～29 分	8 (27.6%)
未入力	7 (24.1%)	30 分以上	0 (0.0%)
死体内灌流		未入力	7 (24.1%)
有	21 (72.4%)	総阻血時間	
無	0 (0.0%)	平均±SD（時間）	11.5±5.7
不明	1 (3.4%)	0～12 時間未満	14 (48.3%)
未入力	7 (24.1%)	12 時間～24 時間未満	7 (24.1%)
灌流液（死体内灌流有りのみ）		24 時間以上	1 (3.4%)
UW	16 (55.2%)	未入力	7 (24.1%)
Euro-Collins'	5 (17.2%)		
その他	0 (0.0%)		
未入力	8 (27.6%)		
心臓マッサージ		移植腎	
有	2 (6.9%)	右	10 (34.5%)
無	19 (65.5%)	左	13 (44.8%)
不明	1 (3.4%)	未入力	6 (20.7%)
未入力	7 (24.1%)		

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=182)		献腎（脳死） (n=182)	
死因		保存方法	
交通事故外傷	15 (8.2%)	単純冷却	149 (81.9%)
他の外傷	14 (7.7%)	機械灌流保存	1 (0.5%)
脳血管障害（外傷は除く）	67 (36.8%)	不明	2 (1.1%)
窒息	26 (14.3%)	未入力	30 (16.5%)
心臓血管障害	7 (3.8%)	保存液	
脳腫瘍	2 (1.1%)	UW	138 (75.8%)
その他	20 (11.0%)	Euro-Collins'	13 (7.1%)
不明	5 (2.7%)	その他	1 (0.5%)
未入力	26 (14.3%)	未入力	30 (16.5%)
総阻血時間		移植腎	
平均±SD（時間）	8.8±3.1	右	75 (41.2%)
0～12 時間未満	136 (74.7%)	左	81 (44.5%)
12 時間～24 時間未満	18 (9.9%)	未入力	26 (14.3%)
24 時間以上	0 (0.0%)		
未入力	28 (15.4%)		

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	7,544	97.1 [0.2]	93.6 [0.3]	88.9 [0.4]	84.4 [0.4]
	2001～2009 年	6,951	98.2 [0.2]	96.0 [0.2]	91.8 [0.4]	86.1 [0.5]
	2010～2022 年	14,628	99.3 [0.1]	96.5 [0.2]	90.2 [0.5]	—
献腎	1983～2000 年	2,819	92.5 [0.5]	85.9 [0.7]	78.9 [0.8]	70.8 [0.9]
	2001～2009 年	1,340	96.0 [0.5]	89.3 [0.9]	80.9 [1.2]	69.2 [1.5]
	2010～2022 年	1,762	97.8 [0.4]	92.6 [0.7]	83.2 [1.4]	—
【生着率 (%)】						
生体腎	1983～2000 年	5,604	93.0 [0.3]	81.9 [0.5]	69.0 [0.6]	59.2 [0.7]
	2001～2009 年	6,387	97.5 [0.2]	93.2 [0.3]	83.6 [0.5]	70.6 [0.7]
	2010～2022 年	13,947	98.7 [0.1]	93.0 [0.3]	81.2 [0.6]	—
献腎	1983～2000 年	2,291	81.6 [0.8]	64.8 [1.0]	51.9 [1.1]	42.4 [1.1]
	2001～2009 年	1,207	92.6 [0.8]	83.2 [1.1]	70.0 [1.4]	54.3 [1.7]
	2010～2022 年	1,676	95.8 [0.5]	87.9 [0.9]	74.2 [1.7]	—

※ [] 内は標準誤差を表す

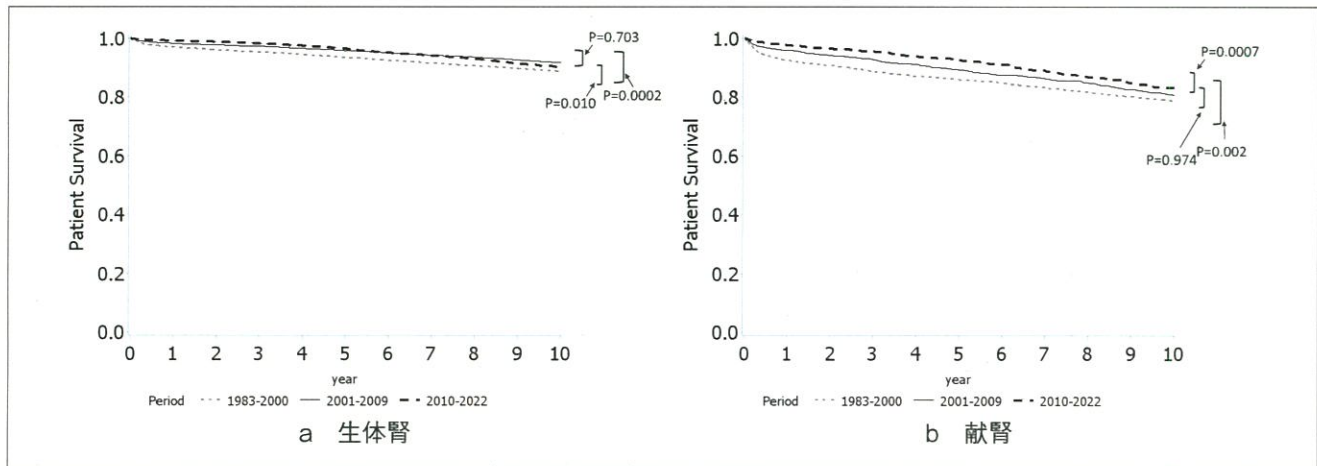


図 1 移植年代別生存率

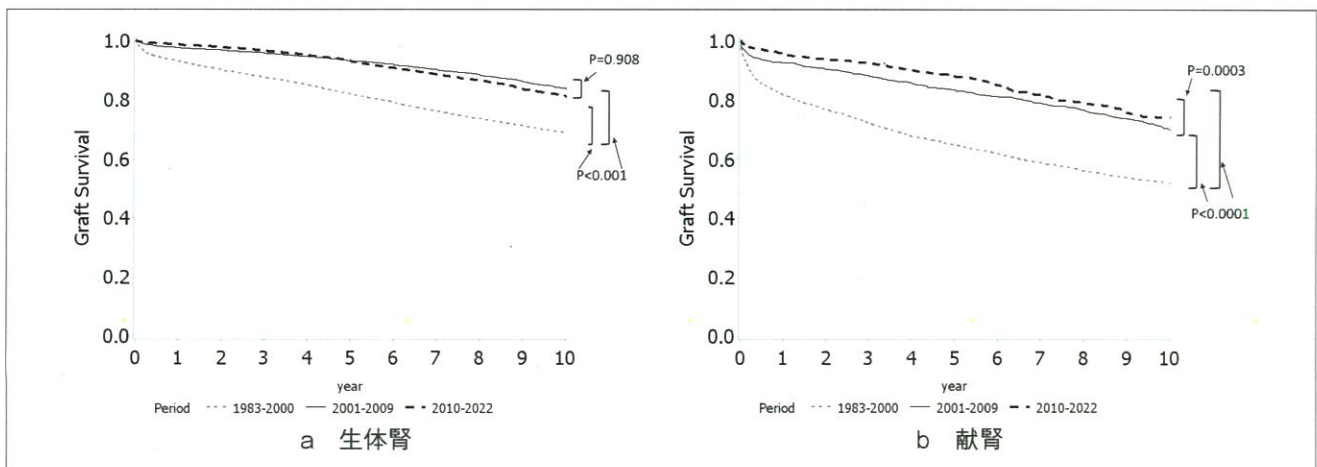


図 2 移植年代別生着率

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		2010～2022 年	
【レシピエント死因】	(死亡 3,063 例)		(死亡 1,135 例)		(死亡 845 例)	
心疾患	428	14.0%	157	13.8%	92	10.9%
感染症	392	12.8%	197	17.4%	136	16.1%
悪性新生物	334	10.9%	181	15.9%	134	15.9%
脳血管障害	351	11.5%	78	6.9%	37	4.4%
消化器疾患	254	8.3%	55	4.8%	40	4.7%
呼吸器疾患	155	5.1%	75	6.6%	61	7.2%
その他の循環器疾患	62	2.0%	20	1.8%	23	2.7%
自殺	32	1.0%	11	1.0%	9	1.1%
事故	27	0.9%	15	1.3%	7	0.8%
血液・造血器疾患	42	1.4%	17	1.5%	7	0.8%
腎・泌尿器疾患	29	0.9%	27	2.4%	14	1.7%
その他の中枢神経系疾患	20	0.7%	3	0.3%	2	0.2%
その他	298	9.7%	128	11.3%	114	13.5%
不明	605	19.8%	156	13.7%	147	17.4%
未入力	34	1.1%	15	1.3%	22	2.6%
【移植腎廃絶原因】	(廃絶 5,981 例)		(廃絶 1,750 例)		(廃絶 936 例)	
慢性拒絶反応	3,649	61.0%	572	32.7%	243	26.0%
急性拒絶反応	358	6.0%	72	4.1%	61	6.5%
原疾患の再発によるもの	154	2.6%	89	5.1%	46	4.9%
Primary Nonfunction	135	2.3%	79	4.5%	37	4.0%
拒絶反応に感染症、多臓器不全などが合併	111	1.9%	59	3.4%	32	3.4%
患者自身による免疫抑制剤の中止	64	1.1%	46	2.6%	29	3.1%
医学的理由による免疫抑制剤の中止	62	1.0%	20	1.1%	6	0.6%
薬剤性腎障害	32	0.5%	10	0.6%	7	0.7%
技術的問題	15	0.3%	14	0.8%	4	0.4%
その他（死亡、確認中含む）	567	9.5%	409	23.4%	237	25.3%
不明	388	6.5%	140	8.0%	121	12.9%
未入力	446	7.5%	240	13.7%	113	12.1%

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：2009～2022 年実施生体腎移植症例 20,421 例に調査

	移植後 3 か月	移植後 1 年	移植後 2 年	移植後 3 年	移植後 4 年	移植後 5 年	移植後 6 年	移植後 7 年	移植後 8 年	移植後 9 年	移植後 10 年	移植後 11 年
	(入力済 n=13,697)	(入力済 n=11,709)	(入力済 n=8,836)	(入力済 n=7,453)	(入力済 n=6,131)	(入力済 n=5,050)	(入力済 n=4,242)	(入力済 n=3,337)	(入力済 n=2,578)	(入力済 n=2,026)	(入力済 n=1,346)	(入力済 n=903)
生存	13,219	96.5%	10,949	93.5%	7,822	88.5%	6,411	86.0%	5,189	84.6%	4,140	82.0%
死亡	5	0.0%	14	0.1%	9	0.1%	9	0.1%	17	0.3%	13	0.3%
死亡理由												
悪性新生物	1	2	1	5	4	4	5	4	3	4	4	2
脳血管障害	0	2	0	0	1	1	3	1	1	0	0	0
心疾患	0	0	0	1	1	0	3	1	1	1	1	2
感染症	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1
消化器疾患	0	1	1	0	1	1	0	2	1	0	0	0
呼吸器疾患	1	1	1	1	2	2	1	0	2	2	0	2
血液・造血器疾患	0	0	0	1	2	1	0	1	0	1	0	0
その他の循環器疾患	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
その他の中枢神経系疾患	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
自殺	0	3	0	1	1	0	2	2	1	0	0	0
事故	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1
その他	2	3	5	0	2	4	3	4	2	2	1	1
不明	473	3.5%	746	6.4%	1,005	11.4%	1,033	13.9%	925	15.1%	897	17.8%
不明理由												
患者自身による来院中止	117	368	556	575	595	612	612	482	371	246	187	137
その他	223	173	119	99	81	97	98	68	74	89	42	34
未入力	133	205	330	359	249	188	239	201	178	161	118	109

表 22-2 生体腎移植ドナーの追跡調査結果（合併症等）

対象：2009～2022 年実施生体腎移植症例 20,421 例に調査

	移植後 3 か月 (入力済 n=13,697)	移植後 1 年 (入力済 n=11,709)	移植後 2 年 (入力済 n=8,836)	移植後 3 年 (入力済 n=7,453)	移植後 4 年 (入力済 n=6,131)	移植後 5 年 (入力済 n=5,050)	移植後 6 年 (入力済 n=4,242)	移植後 7 年 (入力済 n=3,337)	移植後 8 年 (入力済 n=2,578)	移植後 9 年 (入力済 n=2,026)	移植後 10 年 (入力済 n=1,346)	移植後 11 年 (入力済 n=903)
社会復帰状況												
身体的												
良好	6438 47.0%	5062 43.2%	3297 37.3%	2640 35.4%	2045 33.4%	1502 29.7%	1148 27.1%	850 25.5%	646 25.1%	509 25.1%	317 23.6%	193 21.4%
変化なし	4707 34.4%	4559 38.9%	3581 40.5%	3023 40.6%	2517 41.1%	2069 41.0%	1608 37.9%	1251 37.5%	993 38.5%	748 36.9%	520 38.6%	340 37.7%
不良	97 0.7%	60 0.5%	48 0.5%	55 0.7%	43 0.7%	47 0.9%	44 1.0%	34 1.0%	24 0.9%	20 1.0%	16 1.2%	15 1.7%
不明	1920 14.0%	1425 12.2%	1162 13.2%	1088 14.6%	964 15.7%	922 18.3%	869 20.5%	763 22.9%	553 21.5%	422 20.8%	269 20.0%	189 20.9%
未入力	535 3.9%	603 5.1%	748 8.5%	647 8.7%	562 9.2%	510 10.1%	573 13.5%	439 13.2%	362 14.0%	327 16.1%	224 16.6%	166 18.4%
精神的												
良好	6494 47.4%	5146 43.9%	3381 38.3%	2681 36.0%	2100 34.3%	1540 30.5%	1190 28.1%	891 26.7%	683 26.5%	538 26.6%	341 25.3%	214 23.7%
変化なし	4660 34.0%	4476 38.2%	3499 39.6%	2993 40.2%	2469 40.3%	2037 40.3%	1576 37.2%	1214 36.4%	965 37.4%	724 35.7%	504 37.4%	327 36.2%
不良	81 0.6%	57 0.5%	44 0.5%	44 0.6%	39 0.6%	46 0.9%	32 0.8%	30 0.9%	13 0.5%	17 0.8%	9 0.7%	6 0.7%
不明	1927 14.1%	1428 12.2%	1165 13.2%	1091 14.6%	961 15.7%	918 18.2%	872 20.6%	763 22.9%	555 21.5%	420 20.7%	268 19.9%	190 21.0%
未入力	535 3.9%	602 5.1%	747 8.5%	644 8.6%	562 9.2%	509 10.1%	572 13.5%	439 13.2%	362 14.0%	327 16.1%	224 16.6%	166 18.4%
合併症の有無												
尿蛋白												
-	6099 44.5%	5453 46.6%	3631 41.1%	3043 40.8%	2525 41.2%	2134 42.3%	1786 42.1%	1438 43.1%	1172 45.5%	900 44.4%	616 45.8%	399 44.2%
±	524 3.8%	502 4.3%	329 3.7%	283 3.8%	228 3.7%	236 4.7%	197 4.6%	134 4.0%	120 4.7%	121 6.0%	89 6.6%	32 3.5%
+	126 0.9%	107 0.9%	88 1.0%	69 0.9%	72 1.2%	67 1.3%	50 1.2%	59 1.8%	59 2.3%	43 2.1%	27 2.0%	18 2.0%
++	6 0.0%	20 0.2%	22 0.2%	10 0.1%	13 0.2%	12 0.2%	16 0.4%	18 0.5%	12 0.5%	18 0.9%	10 0.7%	6 0.7%
+++	3 0.0%	1 0.0%	2 0.0%	1 0.0%	2 0.0%	0 0.0%	2 0.0%	4 0.1%	1 0.0%	2 0.1%	2 0.1%	2 0.2%
不明	961 7.0%	892 7.6%	640 7.2%	495 6.6%	445 7.3%	416 8.2%	426 10.0%	452 13.5%	408 15.8%	419 20.7%	370 27.5%	281 31.1%
未入力	5978 43.6%	4734 40.4%	4124 46.7%	3552 47.7%	2846 46.4%	2185 43.3%	1765 41.6%	1232 36.9%	806 31.3%	523 25.8%	232 17.2%	165 18.3%
透析の有無												
有	0 0.0%	0 0.0%	1 0.0%	1 0.0%	1 0.0%	1 0.0%	1 0.0%	1 0.0%	0 0.0%	1 0.0%	0 0.0%	0 0.0%
無	11371 83.0%	9770 83.4%	6979 79.0%	5795 77.8%	4632 75.6%	3645 72.2%	2841 67.0%	2178 65.3%	1690 65.6%	1308 64.6%	861 64.0%	555 61.5%
不明	1790 13.1%	1333 11.4%	1104 12.5%	1008 13.5%	931 15.2%	892 17.7%	826 19.5%	722 21.6%	529 20.5%	388 19.2%	259 19.2%	180 19.9%
未入力	536 3.9%	606 5.2%	752 8.5%	649 8.7%	567 9.2%	512 10.1%	574 13.5%	436 13.1%	359 13.9%	329 16.2%	226 16.8%	168 18.6%
高血圧の有無（登録時 n=20,421）												
有	3,665 (18.0%)	1862 13.6%	1736 14.8%	1322 15.0%	1163 15.6%	1006 16.4%	839 16.6%	666 15.7%	577 17.3%	475 18.4%	388 19.2%	274 20.4%
無	13,708 (67.1%)	8979 65.6%	7501 64.1%	5339 60.4%	4369 58.6%	3427 55.9%	2616 51.8%	2014 47.5%	1459 43.7%	1126 43.7%	846 41.8%	515 38.3%
不明	1,007 (4.9%)	2311 16.9%	1855 15.8%	1419 16.1%	1270 17.0%	1139 18.6%	1085 21.5%	987 23.3%	865 25.9%	618 24.0%	464 22.9%	332 24.7%
未入力	2,041 (10.0%)	545 4.0%	617 5.3%	756 8.6%	651 8.7%	559 9.1%	510 10.1%	575 13.6%	436 13.1%	359 13.9%	328 16.2%	225 16.7%
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	1.04±0.25	1.02±0.25	1.01±0.23	1.00±0.24	1.00±0.30	0.99±0.28	0.98±0.23	0.99±0.37	0.99±0.26
血圧（登録時）												
収縮期 (平均±SD)	124.3±15.0	121.7±14.4	122.4±14.4	123.3±14.5	123.7±14.4	124.2±15.0	125.0±15.0	125.6±15.0	126.7±14.9	127.0±14.7	127.2±14.8	127.7±15.1
拡張期 (平均±SD)	74.7±11.1	74.9±11.0	74.8±11.1	74.8±11.0	74.8±11.0	74.9±11.3	74.7±10.9	75.2±11.2	75.1±11.1	75.3±11.1	75.6±10.8	75.1±10.9

VII. 腎移植の臨床登録集計の今後

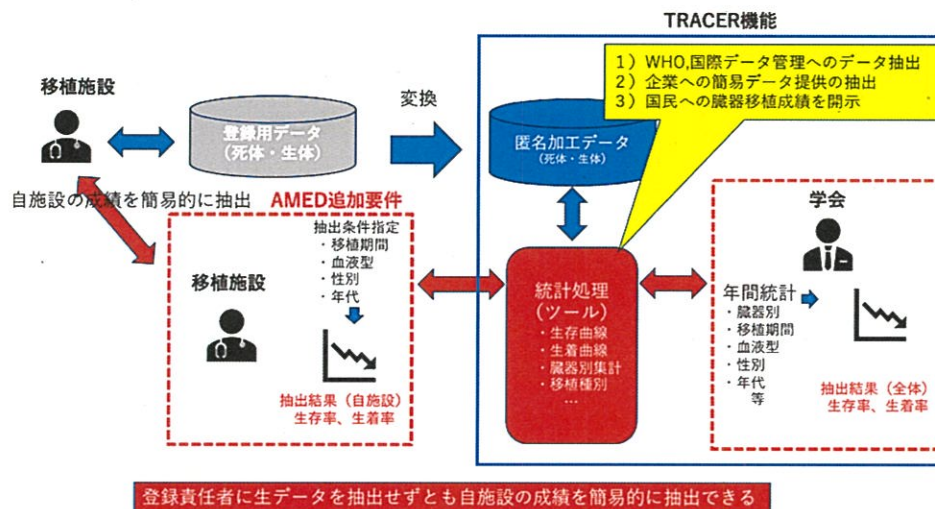
現在、日本移植学会と日本臓器ネットワーク（JOT）の共同で臓器移植医学情報活用合同委員会発足のもと日本の臓器移植レジストリーの一元化登録システムとして TRACER（TRANSplant CEntral Registry）システムを開発中である。（2025 年 10 月から始動予定）

TRACER システムには各臓器移植の既存のデータベースを元にデータ移行し、今後はこの登録システムに移植施設が入力をしていくが、死体臓器移植に関しては JOT の管理となり生体臓器移植のレシピエントとドナーに関しては各学会の管理と複雑な管理体制となる。このシステムにより、JOT と JARTRE の 2 重入力の必要性がなくなる。入力が JARTRE に比べ入れやすくなり、簡易になり、移植施設の負担の軽減になる。現在の JARTRE からデータ移行される。現在

データ登録に使用している JARTRE は 2025 年 6 月末をもって閉鎖されるので、データ移行がスムーズになるように移植施設は既存データの欠損値が無いように、新規、フォロー含め 2024 年 12 月までに入力をお願いしたい。本校に記載されたデータはすべて移植施設の登録のもと成り立っているため協力をお願いしたい。

また、現在 AMED で移植医療技術開発研究事業において「臓器移植データベースの悉皆性の担保と臨床応用のためのシステム開発研究」として、各施設のデータをきちんと入力していれば、データー抽出申請しなくても簡易的に施設の移植の成績（生存率、生着率）を抽出することができる自動解析システムを開発中である。

本システムは、各臓器別学会レベルでも全国的な成績が簡易に抽出でき、WHO や国際データ管理に必須



となる日本の成績を提供することが簡易に可能となる。またその他にも薬剤開発などの製薬会社にも解析データを提供しやすくなり、何よりも国民に広く臓器移植の成績を開示することができ、臓器提供の啓蒙啓発にもつながる。

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、2023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2022年より209例増加し、全体で2,001例であった。

今回の集計に際しては、実施報告数2,001例のうち期限内にweb登録がなされた1,762例を集計対象とした。web登録に着手された症例の中でも必須項目の約1割が未入力となっていた。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)

(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

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

住友病院 泌尿器科 市丸直嗣

山形大学 泌尿器外科学 西田隼人

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・再生学 伊藤泰平

京都府立医科大学 泌尿器外科学 奥見雅由

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 腫瘍学講座泌尿器学分野

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

RO6-1 小児腎移植後の抗体関連型拒絶反応に対する IVIG の使用実態調査

聖マリアンナ医科大学¹⁾、東京歯科大学市川総合病院²⁾、浜松ろうさい病院³⁾

○篠田 和伸¹⁾、中川 健²⁾、江川 裕人³⁾

【背景・目的】抗体関連型拒絶反応（AMR）は移植腎生着を阻む重大な病態であるが、有効な治療法は確立されていない。日本移植学会は AMR の克服に向け、IVIG を含む AMR 治療薬の保険収載を目指し、PMDA と協議を重ねてきた。AMR に対する IVIG の適応を取得するため、小児腎移植後の AMR 治療として IVIG を使用した患者を対象とした、多施設共同の後方視的観察研究を実施した。【方法】2001 年 4 月～2022 年 3 月の期間に、小児腎移植後の AMR に対し、IVIG の使用経験ありと報告された 9 医療機関 17 例を対象に、データの収集及び解析を行った。【結果】患者の性別は男児 10 例（58.8%）、年齢中央値は 9 歳（3～13）で、全例で DSA が検出された。また、chronic active AMR は 12 例（70.6%）で認めた。AMR 治療に用いられた IVIG の 1 回投与量と総投与量の中央値は、それぞれ 0.74 g/kg 体重（0.10～2.06）、1.00 g/kg 体重（0.30～3.71）で、15 例が IVIG と他治療を併用して AMR 治療を行っていた。IVIG 投与 6 ヶ月後と 12 ヶ月後の移植腎生着率はそれぞれ 100%（17/17）、93.3%（14/15）だった。IVIG 投与後に経過を追えた 16 DSA のうち、12 DSA（75.0%）が加療後に低下した。副作用は 4 例 6 件認められたが、血栓症などの重篤な副作用は見られなかった。【結語】症例数が少ないことに留意する必要があるが、小児腎移植後に AMR を発症した患者に対し、IVIG を含む治療が有効である可能性が示唆された。

RO6-2 抗体関連型拒絶反応を発現した腎移植患者に対する IVIG の有効性及び安全性

東京歯科大学市川総合病院 泌尿器科¹⁾、小美玉市医療センター²⁾、浜松ろうさい病院³⁾

○中川 健¹⁾、湯沢 賢治²⁾、江川 裕人³⁾

【目的】日本移植学会では、抗体関連型拒絶反応（AMR）の克服を目指して、AMR 治療薬の保険適用の拡大について取り組んできた。IVIG についても開発を進めており、企業治験として腎移植後の AMR に対する臨床第 III 相試験を実施した。【方法】抗体検査、病理診断等により AMR と診断された 16 歳以上の患者を対象に、IVIG を初期治療として 2g/kg 体重（1g/kg 体重×2 回）を投与した。また、必要に応じて最大 4g/kg 体重まで投与し、IVIG 投与 6 カ月後の生着率を評価した。医療機関の診断とは別に、病理中央判定委員会（以下、中央判定）により AMR の診断の妥当性を評価した。【結果】25 例に IVIG が投与されたが、2 例は中央判定において非 AMR と診断されたため、有効性解析対象は 23 例となった。IVIG の平均総投与量は 2.39g/kg 体重であった。主要評価項目である投与 6 カ月後の生着率は 95.7%（22/23 例）であり、目標とした 85% の生着率を上回った。副次評価項目の一つである投与 6 カ月後の抗 HLA 抗体の低下率は 69.6%（16/23 例）であった。また、安全性評価では、16 例 36 件の副作用を認め、うち 1 例に脳梗塞の発現を認めた。【考察】血液粘度の上昇に伴う事象を認めたものの、IVIG 療法は AMR 治療における選択肢になることが期待でき、かつ、IVIG は免疫抑制をかけない特性を踏まえると臨床的意義は高いと考える。なお、日本移植学会が実施した他臓器に関する観察研究の結果も併せて、現在、承認申請中である。

020-5 生体腎移植後の拒絶反応予測における Pan-Immune-Inflammation value (PIV) の有用性

長崎大学病院 泌尿器科・腎移植外科¹⁾、長崎大学病院 血液浄化療法部²⁾

○本多 弘幸¹⁾、松尾 朋博¹⁾、柿田 聖太¹⁾、森 慎太郎¹⁾、倉田 博基¹⁾、荒木 杏平¹⁾、
光成 健輔¹⁾、大庭 康司郎¹⁾、望月 保志²⁾、今村 亮一¹⁾

【目的】本研究の目的は、複合的な炎症性バイオマーカーである Pan-Immune-Inflammation value (PIV) と腎移植後の治療を要する拒絶との関連を検討することである。【方法】2010年から2023年に当院で生体腎移植を受けた92名を対象とし、移植後7日目の臨床データと移植後90日以内に治療を要した拒絶の有無との関連を後方視的に検討した。PIVは(好中球数×血小板数×単球数)/リンパ球数で算出し、ROC曲線でカットオフ値(PIV=573)を決定したうえで、低PIV群と高PIV群の2群に分けて差を比較した。なお、PIVに関する拒絶の予測能を評価するため、移植後7日以内に拒絶を認めた6名は除外して検討した。【結果】解析対象患者は86名で、低PIV群44名(51.2%)、高PIV群42名(48.8%)であった。2群間で移植時年齢(44.8歳 vs 50.0歳、 $p=0.104$)、女性比率(22.7% vs 28.6%、 $p=0.624$)、血液型不適合率(38.6% vs 47.6%、 $p=0.514$)に差はなかった。術後90日以内に治療を要する拒絶は11例(12.8%)に認め、低PIV群と比較して高PIV群で有意に多かった(2.3% vs 23.8%、 $p=0.003$)。ロジスティック回帰分析において、高PIVは移植後90日以内の治療を要する拒絶の発生に関連を示し(オッズ比13.4、 $p=0.016$)、移植時年齢と性別、血液型不適合率で補正した多変量解析においても同様の結果であった(オッズ比13.8、 $p=0.017$)。【結論】腎移植後7日目のPIVは、移植後90日以内の治療を要する拒絶の予測に有用である。

020-6 レシピエント温阻血時間を用いた移植後早期腎機能予測モデル

筑波大学附属病院 消化器外科・臓器移植外科¹⁾、小美玉医療センター²⁾

○中橋 宏充¹⁾、高橋 一広¹⁾、土井 愛美¹⁾、宮崎 貴寛¹⁾、古屋 欽司¹⁾、下村 治¹⁾、
橋本 真治¹⁾、明石 義正¹⁾、湯沢 賢治²⁾、小田 竜也¹⁾

【目的】生体腎移植後の腎機能はドナーの年齢、性別、eGFR、先行的腎移植(PEKT)や移植腎のネフロン質量に影響を受けるが、術中のレシピエント温阻血時間(WIT)が移植後早期腎機能への影響は明らかでない。本研究では、「ネフロン質量」を皮質とレシピエントの重量比(CRWR)に加え、温阻血時間が早期腎機能に与える影響を調査した。【方法】2014年1月から2024年5月までの生体腎移植レシピエント107名において、3D volumetryを用いて算出されたCRWR、ドナー年齢、ドナーeGFR、PEKT、冷阻血時間(CIT)、WITと移植後1か月eGFRとの相関を解析した。【結果】単回帰分析の結果、ドナー年齢、ドナー術前eGFR、CRWR、PEKT、CRWR($p<0.01$)およびWIT($p=0.011$)は移植後1か月のレシピエントのeGFRと有意な相関があったが、CITは相関が見られなかった。重回帰分析では、ドナー年齢、CRWR、PEKTおよびWITは、eGFRと有意に関連しており、重回帰分析による1か月後のeGFRを予測式は次のように示された。【eGFR=(-0.326) \times ドナー年齢+ $5.001\times$ (PEKT yes=1, no=0) $-0.123\times$ WIT+ $14.108\times$ CRWR+ 49.763] 【結論】レシピエント温阻血時間の延長は早期グラフト喪失に関連することが知られているが、移植後早期の腎機能にも影響を及ぼすことが本研究で示された。

020-7 生体腎移植における術前のドナーとレシピエントの臨床変数から予後予測モデルの開発と最適化

東京女子医科大学 泌尿器科¹⁾、国際医療福祉大学三田病院 移植外科²⁾、東京女子医科大学 移植管理科³⁾、東京女子医科大学 腎臓小児科⁴⁾

○木島 佑¹⁾、平井 敏仁¹⁾、岩藤 和広²⁾、海上 耕平^{1,3)}、三浦 健一郎⁴⁾、服部 元史⁴⁾、
清水 朋一^{1,3)}、石田 英樹^{1,3)}、高木 敏男¹⁾

背景：ドナー腎のCT Volumetry(CTv)を用いたドナー術後腎機能予測は報告されているが、レシピエントの術後腎機能を評価するモデルは報告されていない。

目的：本研究では、生体腎移植術前のドナーCTvの腎、内臓脂肪、骨格筋容積を含むデータとレシピエントの臨床データから、術後1ヶ月目の腎機能を予測するモデルを作成した。

方法：2012年から2016年の間に当院で施行された306例の生体腎移植のデータを7:3のTraining dataとValidation dataにランダムに分け、53項目の臨床データを説明変数、術後1ヶ月の移植腎機能(Cr)を目的変数としてSymbolic Regressionを用いて予測式を生成した。結果：979個のモデルが生成され、ドナーCTvを含む32項目の臨床変数を用いた、過学習でも未学習でもない86個の予測Modelが作成された。Test dataで検証するとRoot Mean Square Error 0.4375と良好な精度を示した。更にモデルの最適化を行い、説明変数を10項目に絞ったModelを作成した。このうち腎機能に最も強く影響を与えると判断された臨床変数はドナー摘出腎CTv容積、B細胞CDCクロスマッチ結果、ドナー年齢だった。

結論：機械学習から重要な予測因子の抽出とモデルの簡略化が可能であることが示された。この研究で開発されたモデルにより、症例ごとに個別化された腎機能の予測が可能となる。

総説

欧州における現況からわが国の心停止後ドナーからの移植を考える

岩本 整¹⁾, 伊藤泰平²⁾, 木村 信¹⁾, 沖原正章¹⁾, 赤司 勲¹⁾,
今野 理¹⁾, 湯沢賢治³⁾

Transplantation from donors after cardiac death in Japan based on the current situation in Europe

IWAMOTO Hitoshi¹⁾, ITO Taihei²⁾, KIMURA Makoto¹⁾, OKIHARA Masaaki¹⁾, AKASHI Isao²⁾,
KONNO Osamu¹⁾, YUZAWA Kenji³⁾

[Abstract] The number of donation after cardiac death (DCD) has fallen dramatically in Japan. Meanwhile, some Western countries compensate for organ shortages by increasing the DCD. The main factors for this are the legislation allowing the withdrawal of life-sustaining therapy for end-stage patients and the induction of normothermic regional perfusion before retrieval. Unlike brain death, there are no strict rules for DCD in Japan, such as the timing of heparin administration, cannulation, and handling of life support equipment for DCD. This European experience could provide a strategy for increasing the number of DCDs in Japan.

key words : donor after circulatory death (DCD), donor after brain death, controlled DCD, uncontrolled DCD, Spain

キーワード : 心停止後ドナー (DCD), 脳死ドナー, controlled DCD, uncontrolled DCD, スペイン

はじめに

わが国では2010年に改正臓器移植法が改正され、脳死下臓器提供(Donation after brain death, DBD)数は増加したが、心停止後臓器提供(Donation after cardiac death, DCD)数は減少した。2009年に98件であったDCDは年々減少し新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の影響もあり2023年には18件と激減し、死後の臓器提供数は僅かに増えたに過ぎない^{1,2)}。

DCDが減少した要因として、心停止時間を調整できないため待機期間が長くなり多くの人的資源が必要となる、DBDに比べ死戦期が長くなり温阻血による臓器障害が大きくなる、脳死ドナー

に比べマニュアル・ルール作りが整備されていないなどが考えられる。心停止後の臓器提供件数を増やすための課題を抽出し、解決法を提示するために、厚生労働行政推進事業費で研究代表者を湯沢賢治として「心停止後臓器提供数減少への効果的な対策に資する研究」を令和3年から2か年行なった。主な事業として心停止後臓器提供経験施設、心停止後臓器提供関心施設、腎移植実施施設、都道府県コーディネーターへのアンケートやDCDからの移植を積極的に行っているスペインへの視察などを行った。本稿では欧州とくにスペインにおける心停止後臓器提供の現況から本邦における心停止後臓器提供の課題を考える。

Received 2024/06/21, Accepted 2024/07/22

1. 東京医科大学八王子医療センター 腎臓病センター 腎臓外科: Department of Kidney Transplantation Surgery, Kidney Disease Center, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center, 2. 藤田医科大学 移植・再生医学: Department of Transplantation and Regenerative Medicine, School of Medicine, Fujita Health University, 3. 小見玉市医療センター: Omitama City Medical Center
Corresponding author: 岩本 整(IWAMOTO Hitoshi): hitoiwa@tokyo-med.ac.jp

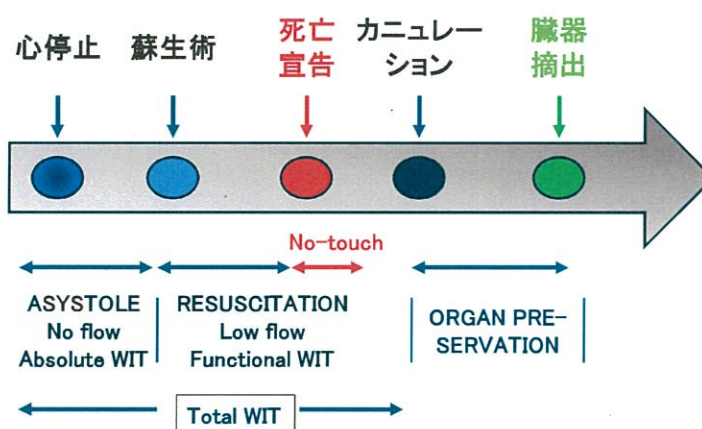


図1 Uncontrolled DCD process (文献9を参考に筆者改編)。

1. 欧州における心停止後臓器提供

腎移植成績の向上により欧州においても臓器需要が増加し臓器不足は深刻な問題となった。その結果一部の国ではマージナルドナーであるDCDの需要が高まった。ベルギー、スイス、ロシア、イギリス、オランダ、スペインなどの国がDCDの割合が多い。Uncontrolled DCD (uDCD), controlled DCD (cDCD) 両方行っている国やどちらか一方しか行っていない国もあり様々である。イタリアはほとんどがuDCDでオランダはcDCDが多い³⁾。スペインでは2012年に終末期医療に対するwithdrawal of life sustaining therapy (WLST), すなわち延命治療の中止を可能にするコンセンサスと法律ができた^{4,5)}。その結果マーストリヒトカテゴリー3^{6,7)}であるcDCDが増加し脳死下・心停止下ドナー数の合計であるDeceased donor数が増加した。2022年にはDCDの割合が41.6%となりそのほとんどがcDCDであった⁸⁾。

Donation after cardiac deathは死亡診断の基準に基づいた用語であるが近年欧米の多くの施設では心肺停止後の臓器提供者を定義するため新しい概念であるDonation after circulatory death (DCD)に変更しつつある。この循環への概念の移行により、たとえ心臓の電氣的活動がある場合でも自発的な循環がない患者の死亡宣告をすることが可能になった⁹⁾。

uDCDは、心停止は予期しない状況で起こり死が発生する時間や状況はコントロールできず、蘇

生不成功の状況で臓器提供のプロセスが発生する。適応は、心停止から蘇生開始まで腎臓の場合30分以内、肝臓の場合15分以内でなければならない、蘇生は30分以上行わなくてはならない、心停止から灌流開始までのTotal WIT (warm ischemic time, 温阻血時間)は120から150分以内でなくてはならないという基準がある。心停止から150分以内にnormothermic regional perfusion (nRP)を行うためのカニュレーションを行うか判断しなければならない(図1)。

cDCDとは、終末期で死が避けられない病態または治療の適応がない場合にWLST, すなわち積極的な治療の中止が決定された場合である。心停止は医療チーム下で起こり臓器提供の可能性がある。延命治療の中止が決定され家族の承諾が取れた後nRPを行うためのカニュレーションが行われる。収縮期血圧が50もしくは60mmHg以下になったらfunctional WITが始まり心停止を経て死亡宣告される。その後nRPを行い臓器摘出となる。nRPは、常温の酸素化された体外循環法で、臓器保存のため心停止後1時間から6時間、ポンプ流速1.8～2.5L/min/m²にて灌流する。グラフト評価のための血液サンプルが得られる。cDCDやuDCDにおいて腹部臓器のin situ cooling法と比べnRPの有用性は多数報告されており、スペインにおいてもnRPにより腎や肝のグラフト予後が改善したためDCDが増加した^{11,12)}。uDCD, cDCDともに脳死と同様の状態を確認するために循環停止後一定の「no-touch」期間が設けられる。

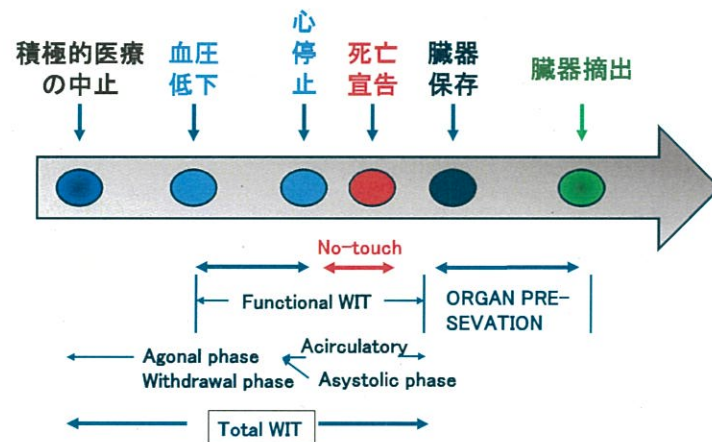


図2 Controlled DCD process (文献9を参考に筆者改編)。

No touch period もしくは Hands off period は循環死を確認するため一切の治療介入を行わない観察期間である。No touch period は国によって違っており、アメリカは2分、フランス、オランダ、ベルギー、スペインは5分、イタリアは20分である¹⁰⁾。

2. 「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」アンケート結果

DCD からの腎移植施設に対する実態・意識調査アンケートを紹介する。回答施設は58施設、DCD 提供施設は93施設であった。経験した心停止後臓器提供のうち、「脳死とされうる状態と診断後」が63%、「脳死とされうる状態の診断がなし」が32%であった。「脳死とされうる状態と診断後」のうち69%が家族の希望で心拍停止後提供となり、20%が「脳死とされうる状態」であったが法的脳死判定ができなかったため心停止後提供となった。「脳死とされうる状態の診断がなし」のうち45%が「脳死とされうる状態」ではなく他の終末期疾患であったため、44%が家族の意思により心拍停止後に臓器提供となった(図3)。この結果から、心停止後の臓器提供希望が一定数おり、また5類系以外の施設でドナーが発生した場合DCDとなる実態が明らかになった。

課題の上位3つは①カニューレシオンのタイミ

ング②生命維持装置の扱い③移植手術体制であった。脳死とされうる状態の判定後でないとダブルバルーンカテーテル留置ができない場合があることや留置のタイミング、人工呼吸器、生命維持装置のwithdraw が困難なことなどDCDのルールが整備されていないことやマンパワーが確保できないなどの体制が整備できないことへの課題が多く指摘された。(図4)。

おわりに

わが国のDCDは欧米と異なり、分類上はマーストリヒト基準に当てはまらないケースも含まれている。またわが国でのDCDはDBDのように厳格なルールがない。前述したようにDCDからの移植を行うにあたり、ヘパリン投与のタイミングや投与量、カニューレシオンのタイミング、生命維持装置・レスピレーターの取扱いなど体制整備やルール作りの不備がある。DCDを増加させるためにはガイドライン作成など体制を整備することが必要である。

謝 辞

本稿は、令和3年度4年度の厚生労働行政推進調査事業費補助金(移植医療基盤整備研究事業)21FF2001の交付を受け、実施した研究の成果である。分担研究者の移植外科、脳神経外科、救命救急科の諸先生方にこの場を借りて厚く御礼申し

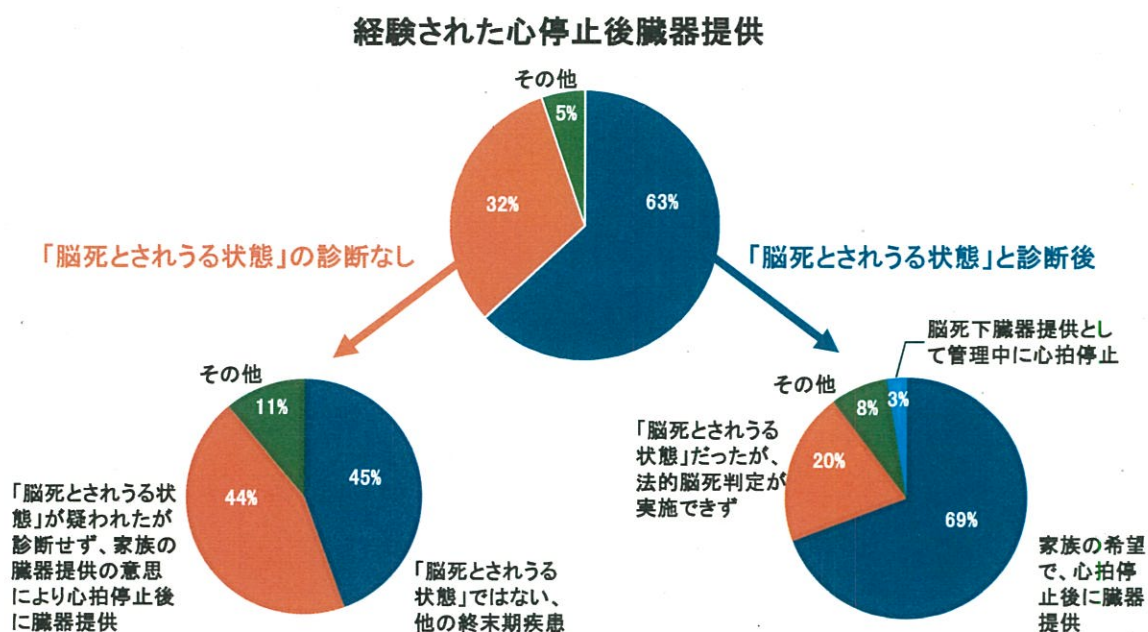


図3 DCDからの腎移植施設に対する実態・意識調査アンケート結果。厚生労働行政推進調査事業費補助金(移植医療基盤整備研究事業)による。

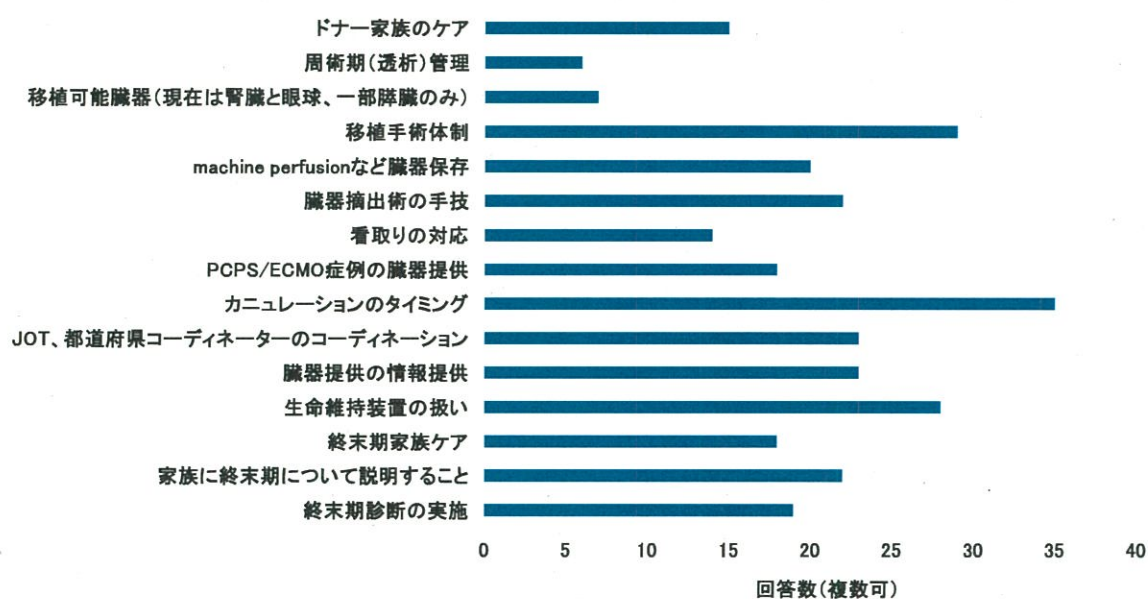


図4 DCDからの腎移植の課題(複数回答可)。

上げます。

利益相反

厚生労働行政推進事業費「心停止後臓器提供数

減少への効果的な対策に資する研究」の事業として、スペインで開催された「7th International Workshop on DCD donors: Uncontrolled & Controlled」へ研修した際の参加費用と旅費の提供を受けた。

参考文献

- 1) 日本移植学会. ファクトブック 2023. <https://www.asas.or.jp/jst/pdf/factbook/factbook2023.pdf>. Accessed on 2024/06/14
- 2) 日本臓器移植ネットワークホームページ <https://www.jotnw.or.jp/> Accessed on 2024/06/14
- 3) Lomero M, Gardiner D, Coll E, Haase-Kromwijk B, Proccaccio F, Immer F, Gabbasova L, Antoine C, Jushinskis J, Lynch N, Foss S, Bolotinha C, Ashkenazi T, Colenbie L, Zuckermann A, Adamec M, Czerwiński J, Karčiauskaitė S, Ström H, López-Fraga M, Domínguez-Gil B. Donation after circulatory death today: an updated overview of the European landscape. *Transpl Int* 2020;33 (1):76-88
- 4) Real Decreto 1723/2012, de 28 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad. <http://www.ont.es/infesp/Legislacin/BOERD1723-2012.pdf>.
- 5) Donación en Asistolia en España: Situación actual y Recomendaciones. Documento de Consenso 2012. <http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/DONACION%20EN%20ASISTOLIA%20EN%20ESPAÑA.%20SITUACIÓN%20ACTUAL%20Y%20RECOMENDACIONES.pdf>.
- 6) Kootsra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart beating donors. *Transplant Proc* 1995;27:2893-2894
- 7) Sanchez-Fructuoso AI, et al. Renal transplantation from non-heart beating donors: A promising alternative to enlarge the donor pool. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:350-358
- 8) The global database on donation and transplantation. <https://www.transplant-observatory.org/>
- 9) Thuong M, Ruiz A, Evrard P, Kuiper M, Boffa C, Akhtar MZ, Neuberger J, Ploeg R. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. *Transpl Int* 2016;29 (7):749-59
- 10) Domínguez-Gil B, Haase-Kromwijk B, Van Leiden H, Neuberger J, Coene L, Morel P, Corinne A, Muehlbacher F, Brezovsky P, Costa AN, Rozental R, Matesanz R. Current situation of donation after circulatory death in European countries. *Transpl Int* 2011;24 (7):676-86.
- 11) Del Río F, Andrés A, Padilla M, Sánchez-Fructuoso AI, Molina M, Ruiz A, Pérez-Villares JM, Peiró LZ, Aldabó T, Sebastián R, Miñambres E, Pita L, Casares M, Galán J, Vidal C, Terrón C, Castro P, Sanroma M, Coll E, Domínguez-Gil B. *Kidney Int* 2019;95 (2):420-428
- 12) Hessheimer AJ, de la Rosa G, Gastaca M, Ruiz P, Otero A, Gómez M, Alconchel F, Ramírez P, Bosca A, López-Andújar R, Atutxa L, Royo-Villanova M, Sánchez B, Santoyo J, Marín LM, Gómez-Bravo MÁ, Mosteiro F, Villegas Herrera MT, Villar Del Moral J, González-Abos C, Vidal B, López-Domínguez J, Lladó L, Roldán J, Justo I, Jiménez C, López-Monclús J, Sánchez-Turrión V, Rodríguez-Laíz G, Velasco Sánchez E, López-Baena JA, Caralt M, Charco R, Tomé S, Varo E, Martí-Cruchaga P, Rotellar F, Varona MA, Barrera M, Rodríguez-Sanjuan JC, Briceño J, López D, Blanco G, Nuño J, Pacheco D, Coll E, Domínguez-Gil B, Fondevila C. Abdominal normothermic regional perfusion in controlled donation after circulatory determination of death liver transplantation: Outcomes and risk factors for graft loss. *Am J Transplant* 2022;22 (4):1169-1181

急性下腿コンパートメント症候群に対する多数小切開を用いた 筋膜切開の有用性についての検討

水戸医療センター整形外科

森田純一郎

平林 匠

小林 賢司

大山 和生

江藤 文彦

小川 健

要 旨 【背景】急性下腿コンパートメント症候群(以下, ACS)に対する筋膜切開では, 前外側と後内側の2皮切または外側の1皮切から4区画を開放する方法(Conventional : C法)が一般的だが, 二期的閉創までに長期を要したり, 二期的閉創が困難なことが多い。【目的】下肢外傷を伴うACSに対する多数小切開を用いた方法(Multiple Interrupted Incision : MINI法)の有用性について検討すること。【研究デザイン】ケースシリーズ。【設定】1施設での後ろ向き研究。【対象】2020年10月~2023年12月までに, 下肢骨折を伴うACSに対して当院で筋膜切開を行った14例(男性11例, 女性3例, 平均42.6歳)。【曝露】一時的創外固定術あるいは一期的内固定とともに筋膜切開を行った。C法(10例)では, 前外側と後内側の2皮切または外側の1皮切から4区画すべてを開放した。Shoelace technique, 陰圧閉鎖療法(以下, NPWT)を行い, 腫脹改善後に二期的閉創を試みた。二期的閉創困難例は, 湿潤療法で上皮化させた。MINI法(4例)では, 前外側と後内側に間隔を開けて小皮切を多数おき, 隣り合う小皮切から筋膜を直視して切開した。一期的閉創をするか, NPWTを施して二期的閉創をした。【主要アウトカム】筋膜切開から閉創あるいは上皮化までの期間(日), 感染の有無, ACSによる後遺障害の有無。【結果】筋膜切開から閉創あるいは上皮化までの期間は, C法43.1(5~125)日, MINI法3.5(0~7)日であった。感染はC法2例, MINI法0例であった。ACSによる後遺障害を呈した症例はなかった。【結論】MINI法での筋膜切開術は, 従来法と比べて合併症を増やすことなく, 早期に二期的閉創ができ, 感染リスクを低下させられる可能性がある。[骨折-日本整形外傷学会雑誌- 47(2) 354-358, 2025]

I. はじめに

急性下腿コンパートメント症候群(ACS)に対する筋膜切開は, 前外側と後内側の2皮切あるいは外側の1皮切から4区画を開放する方法が一般的とされているが, 二期的閉創に長期を要し, 早期閉創には植皮を要する症例が多いと報告されている¹⁾。

本研究では, 下肢外傷を伴うACSに対する多数小切開を用いた筋膜切開法(Multiple Interrupted Incision : MINI法)の有用性について検討することを目的とした。

II. 対象と方法

2020年10月~2023年12月までに下肢外傷を伴うACSに対して当院で筋膜切開を行った14例, 男性が11例, 女性が3例で, 受傷時年齢は11~85歳で, 平均42.6歳であった(表1)。

1. 手術手技 : 一時的創外固定術あるいは一期的内固定とともに筋膜切開を行った。Conventionalな方法(以下, C法)は10例で, 前外側と後内側の2皮切または外側の1皮切から4区画すべてを開放した。MINI法は4例で, 前外側と後内側に間隔を開けて小皮切を多数おき, 隣り合う小

Case series : Fasciotomy using multiple interrupted incision for acute compartment syndrome of the leg
Morita, J., Hirabayashi, T., Kobayashi, K., Oyama, K., Eto, F., Ogawa, T. : Department of Orthopaedic Surgery, National Hospital Organization Mito Medical Center

Key words : Compartment syndrome(コンパートメント症候群), Multiple interrupted incision(多数小切開), Fasciotomy(筋膜切開)

投稿日 2024年8月6日 受理日 2025年1月7日 利益相反 : なし

表 1. 症例一覧

症例	年齢	性別	外傷	筋膜切開	閉創方法	閉創までの日数	感染
1	32	M	42	C	上皮化	80	縫合糸膿瘍
2	45	M	41	C	縫合	20	なし
3	43	M	※1	C	縫合	32	なし
4	60	M	44	C	上皮化	85	なし
5	11	F	42	MINI	縫合	4	なし
6	49	M	32	C	上皮化	125	なし
7	43	M	32	C	縫合	12	なし
8	85	F	44	C	縫合	8	なし
9	40	M	42	C	縫合	5	表層 SSI
10	23	M	44	C	上皮化	52	なし
11	51	F	42	MINI	縫合	0	なし
12	56	M	42	C	縫合	12	なし
13	17	M	42	MINI	縫合	3	なし
14	42	M	33, 41	MINI	縫合	7	なし

外傷は AO 分類に準じた骨折部位を記載

※1 膝関節開放脱臼、複合靱帯損傷

皮切から筋膜を直視して切開した。

2. 筋膜切開術後創部管理：筋膜切開後、陰圧閉鎖療法(以下、NPWT)や shoelace technique を併用し、腫脹改善後に段階的に閉創を試みた。二期的閉創困難例では植皮を提示し、植皮拒否例では保険適用上限の 4 週まで NPWT を継続し、以後湿潤療法を行い上皮化させた。

検討項目は筋膜切開から閉創あるいは上皮化までの期間(日)、感染の有無、ACS による後遺障害の有無とした。

すべての統計解析には EZR²⁾を使用した。EZR は R および R コマンダーの機能を拡張した統計ソフトウェアである。なお統計処理は Mann-Whitney U 検定を使用した。

Ⅲ. 結 果

筋膜切開から閉創あるいは上皮化までの期間は、C 法で平均 43.1(5~125)日、MINI 法で平均 3.5(0~7)日であり、2 群間に有意差を認めた($p=0.014$)。C 法のうち、二次縫合できた 6 例では平均 14.8(5~32)日であった一方、植皮を提案するも同意が得られず NPWT のあとに上皮化を待機した 4 例では平均 85.5(52~125)日であった。

感染は、C 法で 2 例に認め、縫合糸膿瘍 1 例、

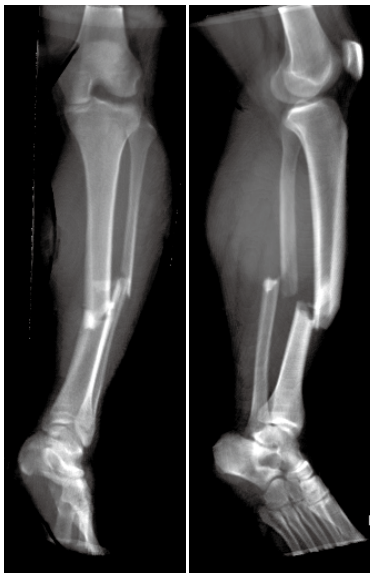
表層 surgical site infection(以下、SSI)1 例であった。MINI 法では感染を認めず、2 群間に有意差を認めなかった($p=0.50$)。

ACS による後遺障害は C 法、MINI 法いずれも認めなかった。

Ⅳ. 症例供覧

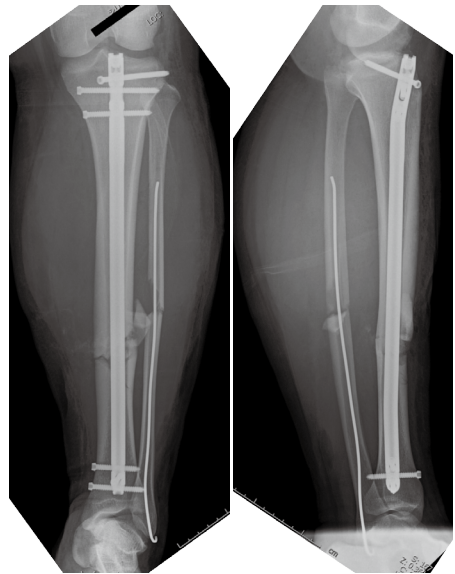
症例 X：17 歳、男性。身長 174 cm、体重 116 kg。バイク乗車中、乗用車と衝突する交通事故で受傷し、当院へ救急搬送された。左脛骨腓骨骨幹部骨折(AO42B3b, AO4F2Ab, 図 1; CT)、脾損傷、右膝開放骨折と診断した。受傷当日、左脛骨腓骨骨幹部骨折に対して、一次的髄内釘固定を行った(図 2)。髄内釘での内固定後に下腿コンパートメント内圧を測定し(表 2)、ACS と診断した。前外側、外側、後内側に多数小皮切をおき、MINI 法で筋膜切開を行った(図 3)。筋膜切開後、下腿コンパートメント内圧を再測定し(表 2)、除圧は十分と判断した。一次閉創はせずに、NPWT で待機的な閉創を計画した。同日、脾損傷に対して経カテーテル動脈塞栓術(TAE)、右膝開放骨折に対して洗浄・デブリドマンも行った。

術後 3 日に二次閉創した。創部は問題なく癒合し、術後 17 日に抜糸した。術後 7.5 か月時点で骨



a. 下腿正面像 b. 下腿側面像

図 1. 18 歳, 男性, 術前の CT 画像 (Raysum 画像処理)



a. 下腿正面像 b. 下腿側面像

図 2. 術後の X 線写真
髓内釘による内固定を行った。

表 2. コンパートメント内圧 (mmHg)

区画	前方	外側	深後方	浅後方
髓内釘直後	83	56	51	43
筋膜切開後	13	28	19	測定せず

癒合は得られており (図 4), 創部は問題なく治癒している (図 5)。

V. 考 察

筋膜切開創の閉創が 1 日遅れるごとに感染リスクが 7% 高まると報告されており³⁾, 二次的閉創までの期間を短縮させることが重要である⁴⁾. Zenke らは, 二次的閉創までの期間が平均 16.2 日で, 植皮を 12.5% で要したと報告している⁵⁾. 一方, 神田らは, 二次的閉創までの期間が平均 11.1 日で, 植皮を 75% で要したと報告している⁶⁾. このことから, 二次的閉創までの期間を短縮させるためには, 植皮を要する割合が増加するといえる。

多数小皮切から筋膜切開を行った小児 ACS のケースシリーズでは, 合併症を増やさず, 平均 12.7 分の手技で, 効果的に除圧が得られたと報告されている⁷⁾. 多数小皮切から筋膜切開を行った

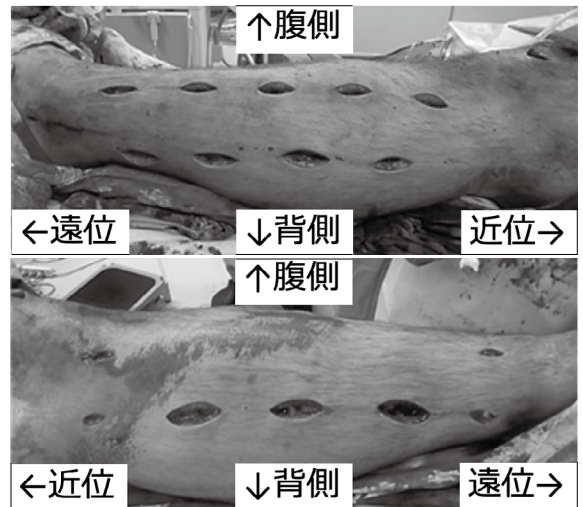
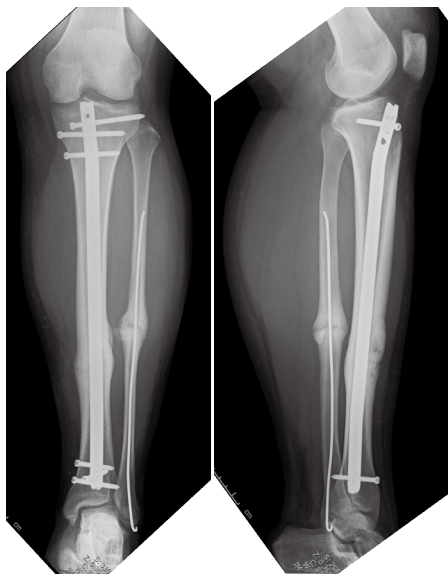


図 3. 筋膜切開時の創部外観写真
MINI 法による筋膜切開を行った。

a : 外側
b : 内側

体外式膜型人工肺 (ECMO) 後 ACS のケースシリーズでは, 出血量減少に有用, 残した皮膚のエンベロープが筋の露出や感染を防ぐのに有用, 二次的閉創が容易で植皮や皮弁を要しないと報告されている⁸⁾.

本ケースシリーズにおいて, C 法では上皮化による二次的閉創に長期間を要し, 感染を生じた症



a. 下腿正面像 b. 下腿側面像

図 4. 術後 7.5 か月時の X 線写真
骨癒合が得られている。

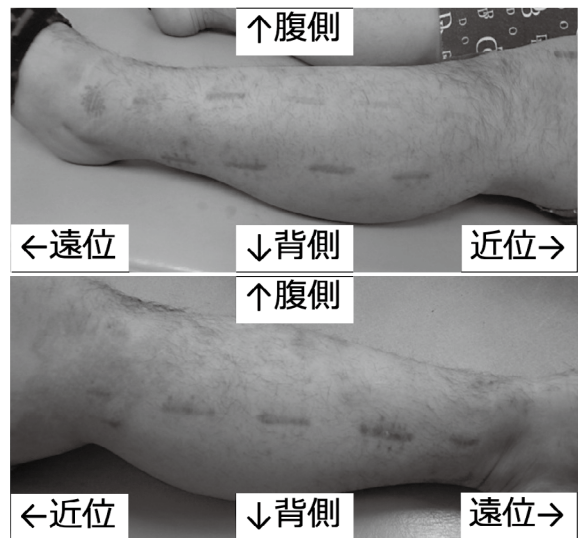


図 5. 術後 7.5 か月時の創部外観写真
創部は問題なく治癒している。
a : 外側
b : 内側

例が散見された。一方、MINI 法では平均 3.5 日と短期間での縫合による二次的閉創が可能であり、植皮を要さず、感染も生じなかった。

二次的閉創と植皮のどちらが優れているかに関してコンセンサスは得られていないが⁴⁾、二次的閉創は植皮と比べて外観がよく採皮部の犠牲がない点がメリットであり⁹⁾、植皮せずに二次的閉創が得られるに越したことはないだろう。

本ケースシリーズにおいて、C 法・MINI 法いずれにおいても ACS に伴う合併症はみられなかったが、limitation として先行研究も含めて、受傷時から全区画において 100 mmHg を超えるような高圧症例が含まれていないため、合併症の発生が過小評価となっている可能性がある。また、提示症例では受傷時や髓内釘挿入前に内圧測定を行っておらず、区画内圧を過大評価している可能性がある。

VI. 結 論

MINI 法での筋膜切開術は、従来法と比べて合併症を増やすことなく、簡便かつ早期に二次的閉創ができ、感染リスクを低下させられる可能性がある。

参考文献

- 1) Tillinghast CM, Gary JL. Compartment Syndrome of the Lower Extremity. In : Mauffrey C, Hak DJ, Martin III MP, editors. Compartment Syndrome : A Guide to Diagnosis and Management. Springer ; 2019. p.67-81. doi : 10.1007/978-3-030-22331-1_8
- 2) Kanda Y. Investigation of the freely-available easy-to-use software“EZR”(Easy R)for medical statistics. Bone Marrow Transplant 2013 ; 48 : 452-458. doi : 10.1038/bmt.2012.244
- 3) Dubina AG, Paryavi E, Manson TT, et al. Surgical site infection in tibial plateau fractures with ipsilateral compartment syndrome. Injury 2017 ; 48(2) : 495-500.
- 4) Igoumenou VG, Kokkalis ZT, Mavrogenis AF. Fasciotomy Wound Management. In : Mauffrey C, Hak DJ, Martin III MP, editors. Compartment Syndrome : A Guide to Diagnosis and Management. Springer ; 2019. p.83-95. doi : 10.1007/978-3-030-22331-1_9
- 5) Zenke Y, Inokuchi K, Okada H, et al. Useful technique using negative pressure wound therapy on postoperative lower leg open wounds with compartment syndrome. Injury Extra 2014 ; 45 : 83-87.
- 6) 神田倫秀, 三宅喬人, 水野洋佑ほか. 下腿筋膜切開創の閉創方法とタイミング—下腿コンパ

トメント症候群を合併した脛骨骨折— 骨折
2021 ; 43(4) : 1102-1107.

- 7) Yuan X, Wu J, Qu X, et al. Fasciotomy through multiple small skin incisions for the treatment of early acute osteofascial compartment syndrome in children. J Orthop Surg Res 2020 ; 15 : 269-274. doi : 10.1186/s13018-020-01742-2
- 8) Park D, Kim YC, Cho SH, et al. Interrupted

Incision Fasciotomy for Acute Compartment Syndrome After Extracorporeal Membrane Oxygenation : Surgical Technique with a Report of Two Cases. Orthop Surg 2022 ; 14 : 169-173.

- 9) 高田大輔, 森 基, 戸口田究也ほか. 脛骨骨折に合併した下腿コンパートメント症候群の治療成績. 骨折 2024 ; 46(2) : 498-502.



手指化膿性腱鞘炎の治療成績 —持続局所抗菌薬還流療法 (iSAP) 有効性の検討—

栗原美里*, 小川 健**

Treatment Results for Purulent Tenosynovitis of the Fingers: Effectiveness of the Intra-Soft Tissue Antibiotics Perfusion (iSAP)

Misato Kurihara*, Takeshi Ogawa**

本研究は、手指化膿性腱鞘炎の治療成績を集積調査し、持続局所抗菌薬還流療法 (iSAP) の有効性と問題点を検討することを目的とする。手指化膿性腱鞘炎 13 例のうち、9 例に従来の滑膜切除術、4 例に iSAP を併用し治療結果を検討した。全体の平均年齢は 63.7 歳、男性 8 例、女性 5 例で、Loudon 分類の 1 期 1 例、2 期 7 例、3 期 3 例、4 期 2 例であった。Flynn 機能評価は優 3 例、良 9 例、不可 1 例で、再発は従来群で 1 例に認め、両群で術後可動域、入院期間に有意差はなかった。iSAP 群 1 例に薬剤性腎障害を認めた。治療成績は従来群、iSAP 群ともに良好であった。特に iSAP 群では、予後不良とされる Loudon 分類 3, 4 期でも良好な機能予後が得られ、再発はなかった。局所陰圧閉鎖療法 (NPWT) 装置装着による機能予後の低下や入院期間延長の傾向はなかった。iSAP の併用により、機能を損なわずに感染制御の確実性を高められる可能性があると考えられた。

【緒 言】

手指化膿性疾患は、適切な治療を行わなければ重篤な機能障害をきたす疾患であり、早期の十分な腱滑膜切除、適切な可動域訓練が必要である¹⁾²⁾³⁾。特に Loudon 分類 3, 4 期の重症例は感染の鎮静化に時間を要するため、腱の癒着が生じやすく、治療成績不良とされている²⁾³⁾。近年、化膿性関節炎や骨髄炎の治療として持続局所抗菌薬灌流療法 (intra-soft tissue antibiotics perfusion, 以下 iSAP) が開発され、日本国内でも広まってきている。手指化膿性疾患に対しても iSAP を併用した報告が散見され⁴⁾⁵⁾⁶⁾、その効果が期待される。著者らは徹底的な洗浄と腱滑膜切除に加え、可能な限り iSAP を併用することで、治療成績の向上を図っている。今回、手指化膿性腱鞘炎に対する手術症例の治療成績を集積調査し、局所療法併用の有効性と問題点を検討する。

【対象と方法】

対象は 2021 年 4 月～2023 年 6 月に国立病院機構水戸医療センターで手指化膿性腱鞘炎に対する手術加療を行った 13 例である。9 例に腱滑膜切除術を行い (以下、従来群)、4 例に腱滑膜切除術に加えて術後抗菌薬投与として iSAP を併用した (以下、iSAP 群)。検討項目は、臨床所見 (年齢、性別、罹患指、臨床病期)、細菌培養検査、治療 (iSAP 使用有無、入院期間、合併症)、治療予後 (機能予後、再発の有無) とした。臨床病期は Loudon 分類に基づき、機能予後は Flynn 機能評価と percent total active motion (以下、%TAM) を用いて評価した。入院期間と %TAM については従来群と iSAP 群に分け、Wilcoxon rank sum test で比較した。統計解析は EZR を使用し、有意水準は 5%未満を有意差ありとした。なお、iSAP 併用有無の症例選択については、まだ当院で一定の基準を設けておらず、主に術前の臨床所見や還流装置装着の継続可否を総合的に判

受理日 2024/11/17

*筑波大学医学医療系整形外科 〒305-8575 茨城県つくば市天久保 2-1-1

**独立行政法人国立病院機構 水戸医療センター 整形外科

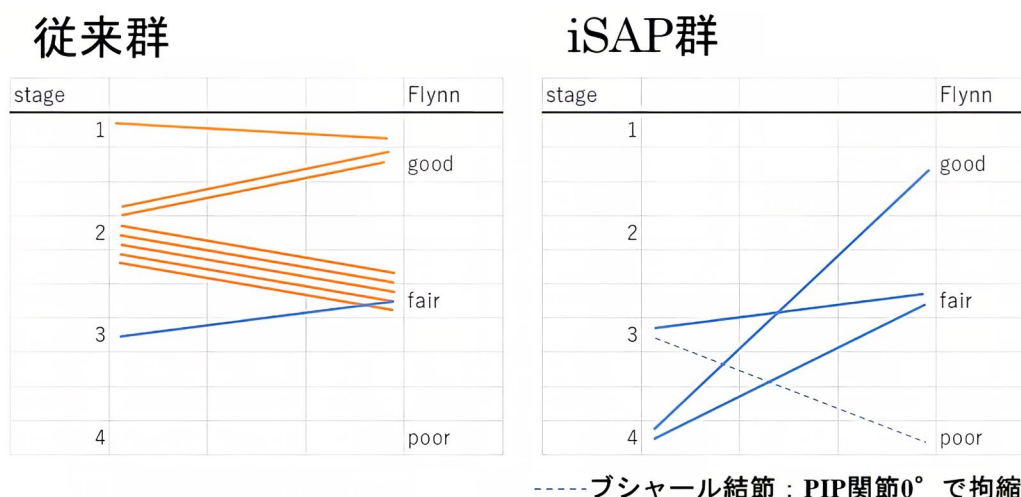


図1 Loudon 分類－Flynn 機能評価

断して症例を選択した。

【結 果】

平均年齢は 63.7 (22～86) 歳，男性 8 例，女性 5 例であった。罹患指は母指 1 例，示指 2 例，中指 5 例，環指 1 例，小指 2 例，複数指 2 例（示指と中指，環指と小指）であった。Loudon 分類は 1 期 1 例，2 期 7 例，3 期 3 例，4 期 2 例であった。全例術中検体を細菌検査に提出し，起因菌が同定されたのは 4 例で，*Methicillin-Susceptible Staphylococcus Aureus* が 2 例，*Methicillin-Susceptible Staphylococcus Aureus* と *Methicillin-Susceptible Staphylococcus Epidermidis* の混合感染が 1 例，*Kocuria rhizophila* が 1 例であった。6 例で前医からの紹介時点で抗菌薬投与が開始されており，そのうち起因菌が同定されたのは 1 例のみであった。治療として，従来群 9 例に腱滑膜切除術を行い，iSAP 群 4 例には腱滑膜切除術後に iSAP を併用した。入院期間は従来群で平均 13.4 (5～31) 日，iSAP 群で平均 19.3 (16～22) 日，p 値は 0.11 で両群間に有意差を認めなかった。合併症としては，従来群で肝機能障害が 1 例，IP 関節炎を発症し腱剥離術を要した症例が 1 例あった。iSAP 群では，薬剤漏出と薬剤性腎障害を 1 例ずつに認めた。Flynn 機能評価は good 4 例，fair 8 例，poor 1 例であった。従来群と iSAP 群における症例毎の Loudon 分類と Flynn 機能評価の対応を示す (図 1)。iSAP 群で機能評価が poor となった 1 例は，化膿性腱鞘炎罹患以前からの所見であるブシャール結節のため，PIP 関節が 0° で拘縮した症例で

あった。術後可動域について %TAM を算出した結果，従来群は平均 73.0 (61.5～88.4) %，iSAP 群は平均 81.7 (78.8～84.6) %であり，p 値 0.33 で有意差を認めなかった。%TAM は診療録に記載された可動域を元に算出しており，「屈曲可能」など角度が明記されていない症例については除外した。術後再発は従来群で 1 例に認めた。症例一覧を提示する (表 1)。

【症例提示】

症例 12：68 歳，女性。

主訴：右中指腫脹，疼痛。

既往歴：関節リウマチ。

現病歴：2 週間前から右中指に腫脹疼痛が出現し，近医内科を受診した。関節リウマチ急性増悪の診断で加療されたが，局所所見の改善に乏しく，当院を紹介され受診した。中指化膿性腱鞘炎の診断で手術加療の方針とした。

身体所見・検査所見：Kanavel4 徴候はすべて陽性であり，血液検査は WBC が 7,700/μl (Neut:72.5%)，CRP が 2.60mg/dl であった。MRI で屈筋腱全周性の腱鞘肥厚と浮腫性変化を認めた。

手術所見：腱滑膜切除術を施行した。皮膚切開は DIP 関節から手根部まで ZigZag 切開とした (図 2)。A1，A3 腱鞘を切除して開放し，可及的に感染組織を除去した後に徹底的に洗浄した。浅指屈筋腱の変性断裂所見があり，Loudon 分類は 4 期と診断した (図 3)。遠位手首皮線高位の小皮切から 6Fr アトムチューブを手掌・指尖部に向かって挿入し，残した

h1>iSAP を利用した手指化膿性腱鞘炎の治療経験

h2>表 1 症例一覧

症例	年齢	性別	罹患指	Loudon	iSAP	入院期間（日）	Flynn	術後観察期間（月）	%TAM（%）	再発
1	53	男	小指	2	なし	10	fair	12	69.2	
2	22	男	示・中	2	なし	12	good	1	-	
3	53	男	中指	2	なし	14	fair	6	71.1	
4	84	女	母指	1	なし	31	good	4	-	有
5	54	男	中指	3	なし	7	fair	4	73.0	
6	73	男	中指	2	なし	7	fair	12	67.3	
7	74	男	環指	2	なし	19	fair	4	80.7	
8	44	女	示指	2	なし	5	fair	12	61.5	
9	74	女	中指	2	なし	16	good	9	88.4	
10	86	男	環・小	4	あり	45	fair	1.5	-	
11	65	男	小指	3	あり	22	fair	2	84.6	
12	68	女	中指	4	あり	20	good	2	78.8	
13	78	女	示指	3	あり	16	poor	12	-	



図 2 DIP 関節から手根部にかけて ZigZag 切開

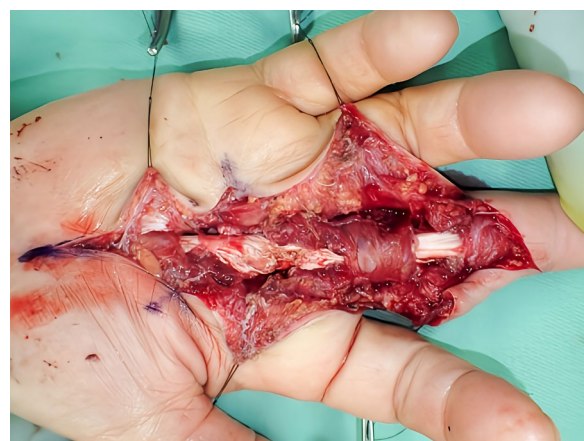


図 3 A1, A3 腱鞘を切開. FDS の変性断裂所見. Loudon 分類 4 期の診断.



図 4 術後に RENASYS®を装着し, 80mmHg の陰圧管理とする.

腱鞘下を可及的に通して留置した. 排液促進のため, ペンローズドレーンも創部両端に留置固定し閉創した. 創部に RENASYS®を装着し, 80mmHg の陰圧下にゲンタマイシン 60mg/day を 7 日間局所投与した (図 4). 本症例では細菌培養で菌が同定されなかったため, 経験的にセファゾリンの経静脈的投与を併用した. 術後 1 週間で局所の腫脹発赤は軽減し, 血液検査上も順調に感染が鎮静化した. 後療法として, iSAP 装着中はフィルム保護により可動域が軽度制限される状態となるため, それ以上の外固定を設けず, 術翌日から自動・他動運動を可能な範



図5 術後1年時点の患部写真

囲で行った。iSAP 終了後は他動運動を中心に可動域訓練を強化した。Flynn 機能評価は術後2か月時点で fair (可動域：MP 関節 10-75°，PIP 関節 10-75°，DIP 関節 15-45°，TPD 2cm)，術後6か月時点で good (可動域：MP 関節 0-85°，PIP 関節 10-90°，DIP 関節 15-55°，TPD 0cm) であった。術後1年時点まで再発はなく経過しており，Flynn 機能評価も good である (図5)。

【考 察】

巧緻性が求められる上肢・手部領域の感染症は，解剖が複雑で切除できる組織に限りがある点や，感染が深部まで到達しやすい点において治療に難渋しやすい。抗菌薬の新たな drug delivery である局所抗菌薬持続還流は，抗菌薬移行性の乏しい腱や骨まで有効濃度を分布させやすく，近年，アミノグリコシド系抗菌薬を局所投与する iSAP の有効性が注目されている⁶⁾。局所還流は，腎機能障害を有する高齢者や腎不全患者で十分量の抗菌薬経静脈的投与ができない場合に，局所で有効濃度の抗菌薬を分布させることができるという利点がある。また，臨床上，受診が遅れて感染が遷延し，バイオフィームが形成された症例や，細菌培養検査に先行して近医で抗菌薬が投与され，起因菌が同定できない症例では，抗菌薬の選択や投与期間に苦慮する場合がある。iSAP で用いるゲンタマイシンは，濃度依存性かつ MBEC (minimum biofilm eradication concentrations) の濃度が低いという特徴があるため，培養検査上の

菌種や薬剤耐性にかかわらず，バイオフィーム破壊に至るまでの抗菌薬局所投与が可能であり⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾，上記のようなケースに非常に有用であると考えられる。化膿性腱鞘炎の合併症の可動域制限は 10～25% に生じるとされており，治療が長期間に及ぶと，組織浮腫や瘢痕化により容易に機能障害をきたす。治療成績の向上のためには早期から積極的な可動域訓練を行い，機能障害を最小限にする必要がある²⁾³⁾⁵⁾。つまり，なるべく短期間で確実に感染を制御し，かつ局所療法がリハビリテーションの妨げにならないということが重要である。

本研究での全体成績は，ブシャー結節症例を除き，Flynn 機能評価が全例 good～fair で，術後再発は1例のみであり，従来群，iSAP 群ともに良好な成績であった。特に iSAP 群では，症例数自体は少ないが，一般的に予後不良とされる Loudon 分類 3, 4 期の症例でも良好な機能評価が得られた。入院期間と術後可動域で両群に有意差はなく，iSAP の併用は入院期間の延長や機能予後低下の原因とはなかった。実際に RENASYS® を装着していても，術翌日から緩徐に手指自動運動を開始することが可能となっており，現状は局所療法が早期リハビリテーションの妨げにはならない印象がある。本研究において，iSAP 群1例で薬剤性腎障害の合併症を認めた。理論上は局所還流のため，腎機能障害を生じないが，排泄や陰圧が不十分である場合，血管内に薬液が流入して腎機能障害や聴力障害といった重篤な合併症を起こしうるため注意を要する。対策

として、陰圧管理の工夫と定期的な血中濃度測定が重要である。陰圧管理では、指間のリーク予防にサージカルグローブを用いる報告例があり⁵⁾、また当院ではアトムチューブに加えてペンローズドレイン 1~2 本を留置することで薬液と浸出液の排液を促している。抗菌薬投与量については、ゲンタマイシンの局所投与での平均血中濃度が 120mg/日で 0.81 μ g/ml, 240mg/日では著明に血中濃度が上がる症例があり、組織障害も懸念されると報告されている⁸⁾。120mg/日程度の推奨範囲内で薬剤を投与（当院では生理食塩水 50ml+ゲンタマイシン 60mg, 2ml/h を基本とする）し、かつ定期的な血中濃度を測定し 2.0 μ g/ml 以下を維持する必要がある。また、抗菌薬投与期間については、局所療法併用の場合、経静脈投与と並行して 1 週間程度の投与期間で終了する報告が散見される。本研究での抗菌薬投与期間は従来群で 62.6 (7~180) 日、iSAP 群で 25.7 (2~49) 日であった。症例によってばらつきが大きく、抗菌薬をいつ終了するかという明確な基準がないのが現状である。当院での治療期間は局所所見や血液検査によって決定しているが、特に細菌が同定できない場合は、内服も含め抗菌薬による治療期間が長くなる傾向にある。こういった症例に対しても、抗菌薬の局所灌流を併用することで感染制御の確実性を高めることができるのではないかと考えている。

【まとめ】

1. 手指化膿性腱鞘炎に対して近年注目される局所療法併用療法について当院の治療成績を検討した結果、従来群、iSAP 群ともに治療成績は良好であった。

2. iSAP を併用した場合でも、術翌日から可動域訓練を実施し、従来群と比較して術後可動域の低下をきたすことはなかった。

3. iSAP の併用は、感染制御の確実性を高め、特に患者の腎機能によらず、局所で有効濃度に至る抗菌薬投与を可能とする利点があり、化膿性腱鞘炎の治療成績向上に有用であると考えられた。

【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) 納村直希ほか. 手指化膿性腱鞘炎に対する治療成績の検討. 日手会誌 30: 145-148, 2013.
- 2) 大村泰人ほか. Loudon 病期分類で 3 期以上の手指化膿性腱鞘炎の治療成績. 日手会誌 35: 430-433, 2018.
- 3) 廣川達郎ほか. 手部化膿性屈筋腱腱鞘炎の治療成績—再発例の検討—. 日手会誌 37: 623-626, 2021.
- 4) 小栗雄介ほか. 手指化膿性腱鞘炎に対してセイラムサンプルチューブを用いた閉鎖性持続洗浄療法を行った治療経験. 日手会誌 29: 840-844, 2013.
- 5) 佐藤直人ほか. 上肢・手部領域の難治性骨軟部組織感染症に対する持続局所抗菌薬灌流療法. 臨整外 57: 397-403, 2022.
- 6) 古作英実ほか. 手指化膿性疾患に対する硬膜外カテーテルを用いた局所高濃度抗菌薬投与 (iSAP). 日手会誌 36: 866-870, 2020.
- 7) Flynn JE. Hand surgery. 2nd ed. Baltimore. Williams & Wilkins. pp490-506, 1975.
- 8) 圓尾明弘ほか. 骨接合後感染に対する iMAP, iSAP 法による治療. MB Orthop 31(10): 121-126, 2018.
- 9) 圓尾明弘ほか. CLAP の歴史 overview. MB Orthop 35(8): 1-8, 2022.
- 10) 圓尾明弘ほか. 骨接合後の感染, 骨髓炎の治療. 関節外科 39: 118-125, 2020.

上腕骨外側上顆炎の再々手術で除神経が奏功した一例

小川 健¹ 池田 和大² 岩渕 翔³ 井汲 彰² 吉井 雄一⁴

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 茨城県厚生連総合病院水戸協同病院

⁴ 東京医科大学茨城医療センター

A case of successful denervation after revision surgery for lateral epicondylitis of the humerus

Takeshi Ogawa¹ Kazuhiro Ikeda² Sho Iwabuchi³ Akira Ikumi² Yuichi Yoshii⁴

¹ Dept. of Orthop. Surg., National Hospital Organization Mito Medical Center

² Dept. of Orthop. Surg., University of Tsukuba

³ Dept. of Orthop. Surg., Mito Kyodo General Hospital

⁴ Dept. of Orthop. Surg., Tokyo Medical University Ibaraki Medical Center

上腕骨外側上顆炎に対し、Nirschl 法、関節鏡視下滑膜切除と 2 回の手術で寛解に至らず、3 回目に除神経術を行い寛解が得られた症例を経験したため報告する。重労働に従事している 44 歳男性で、身体所見と MRI から術式を選択した。最初から除神経を行うべきか否かその判断は難しく、本例のように順を追って治療した上での最終手段として、念頭に置いてよい術式であることが示唆された。

【緒 言】

上腕骨外側上顆炎に対する手術は多岐にわたるが、いずれの術式も良好な術後成績が報告されている。しかし、わずかではあるが再手術を要する成績不良例も報告されている。今回、Nirschl 法¹⁾、関節鏡視下滑膜切除と 2 回の手術で寛解に至らず、3 回目に除神経術を行い寛解が得られた症例を経験したので報告する。

【症 例】

重労働に従事している 44 歳男性で、主訴は右肘外側部痛である。現病歴は、6 か月前に発症し、前医でケナコルト注射を 3 回行われ、痛みの再発を繰り返すため当院紹介受診となった。現症は、右肘可動域は伸展 5 度から屈曲 140 度、外側上顆の圧痛が強く、関節

裂隙の圧痛はなかった。Thomsen test、中指伸展テスト共に陽性であった。単純 X 線は特記すべき所見はなかった (図 1a)。MRI は、前腕伸筋群に信号変化を認め、Ikeda's score²⁾ は、common extensor tendon は 3b、lateral collateral ligament は 3a であった (図 1b, c)。以上より、この上腕骨外側上顆炎の病態を関節内病変というよりは、over use とケナコルトの多数回注射に起因する腱の変性そして腱付着部炎が首座と考えた。手術は Nirschl 法を行った (図 2a) が、その際、肘関節内も観察し、少量の関節滑膜が存在したため可及的に切除し十分に関節内洗浄も行った (図 2b)。術後は 3 週間のシーネ固定とした。術後 2 か月で本人の意思に反して仕事復帰せざるを得ず、できる範囲で復職したこともあり、術後 6 か月経過しても右肘痛の訴えは続いた。術前とは質の違う痛みだという訴えであり、

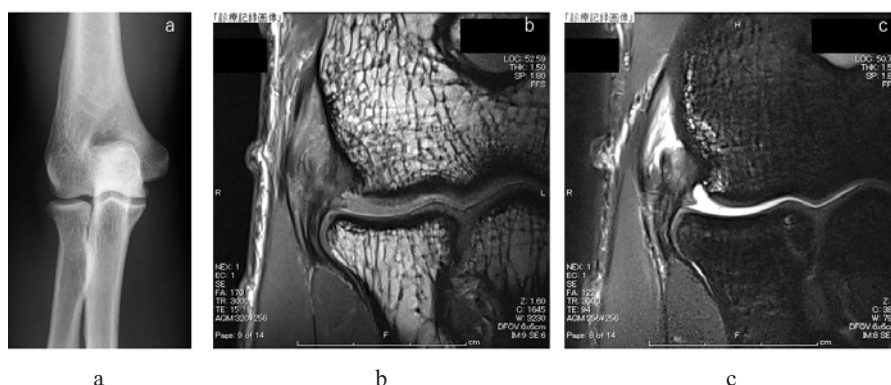


図 1.

- 単純 X 線正面像。
- MRI プロトン強調像。総伸筋群と外側側副靱帯の肥厚と信号変化を認める。
- T2 強調像。総伸筋群と外側側副靱帯の肥厚と高信号変化を認める。

Key words : lateral epicondylitis of the humerus (上腕骨外側上顆炎), revision surgery (再手術), denervation (除神経)

Corresponding author : Takeshi Ogawa, Dept. of Orthop. Surg., NHO Mito Medical Center, 280 Sakuranosato, Ibarakimachi, Ibaraki, Japan 311-3193

* 2024 年 5 月 3 日受付, 2024 年 7 月 11 日受理

診察上も圧痛は外側上顆ではなく関節裂隙に強かった。MRI は、Ikeda's score で、common extensor tendon は 3b から 1 へ、lateral collateral ligament は 3a から 1 へ改善したが、術前にはなかった関節内滑膜がヒダ状に増生していた (図 3a, b)。関節内ステロイド注射を行うと、一時的に除痛が得られ有効であったが再燃した。「右肘痛のため、仕事ができず辞めてしまった」と右肘外側痛に対する訴えが多く心氣的で、再手術を強く望まれた。橈骨神経管症候群を否定するため、神経伝導試験を行ったが、橈骨神経の伝導障害はなく、左右差も認めなかった。初回手術で滑膜の取り残しがあったのか、術後の仕事の影響で滑膜ヒダが発生したのかは不明だが、以上の診察所見や MRI 所見から初回手術前とは明らかに病態が変わったと考えられ、2 回目の手術は関節鏡視下に行う方針とした。Mullet 分類³⁾ Type II の滑膜ヒダが存在し、関節内滑膜も増生していたため、シェーバーとアブレーションを利用し、後方から後外側まで徹底的に切除した (図 4)。切除滑膜の病理検査では、腫瘍性病変など特徴的な所見は認めなかった。術後は、安静目的にシーネ固定 2 週間とした。痛みは落ち着いていたが、3 か月程で再び右肘外側部痛を訴

えた。MRI では、外側靱帯と伸筋群の信号変化は改善し、関節内滑膜は消失しているものの、上腕骨小頭後外側の骨萎縮を認めた (図 5a-c)。身体所見として、肘関節後外側不安定性はなく、内外反ストレステストも陰性であった。Thomsen test, 中指伸展テスト共に陽性であったが、圧痛点は外側上顆の決まった一点に強く訴えた。この訴えが術後 1 年経過しても変わらなかった。上腕外側皮神経のキシロカインテストは陽性であり、プラセボテストは陰性であったことから、除神経術の適応と考えた。3 回目となる手術で、上腕外側皮神経後枝を末梢に剥離すると、上腕骨外側上顆周囲の瘢痕性組織の中に埋もれた外側上顆枝の終末が存在した。そして、その部位は術前のピンポイントの圧痛点と一致していた (図 6a)。後枝の神経幹内に 5% フェノール 0.1ml を緩徐注入し⁴⁾ (図 6b)、さらに終末枝を clean cut し筋層内へ埋没し、手術を終了した。その後、痛みは減少し、疼痛 VAS は最終手術前 6.9/10 点が術後 2 か月で 3.0/10 点、術後 3 年で 1.0/10 点と低下した。患者立脚型機能評価 (DASH) の機能症状スコアでも最終手術前 70.2 が術後 3 か月で 35.42、術後 2 年で 2.27 と改善した。



図 2.
a. 1 回目手術. 変性した ECRB 腱と周囲組織.
b. 病巣切除後

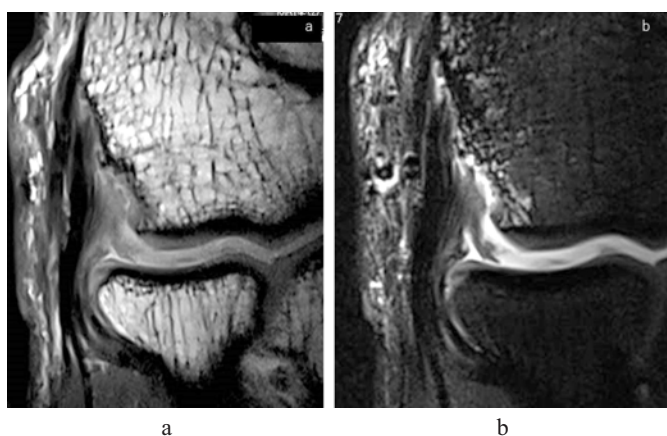


図 3.
a, b: ECRB 起始部は炎症が低下し、ほぼ正常に回復。
関節内に滑膜ヒダが存在。

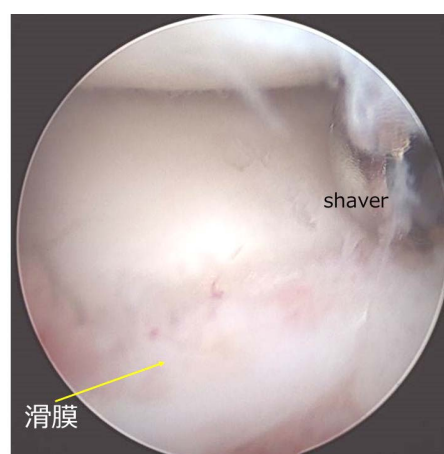


図 4. 2 回目の手術
後方鏡視にて、Mullet 分類 Type II の滑膜ヒダ切除。後方から後外側まで、滑膜を可及的に切除。

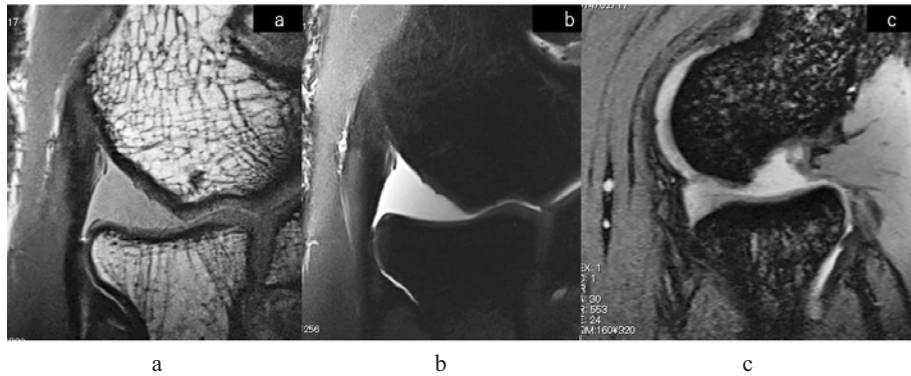


図 5.

- a. MRI 冠状断像プロトン強調.
- b. MRI 冠状断像 STIR.
- c. 矢状断像 T2 強調.

外側靭帯と伸筋群の信号変化は改善し、関節内滑膜は消失しているものの、上腕骨小頭後外側の骨萎縮を認めている。

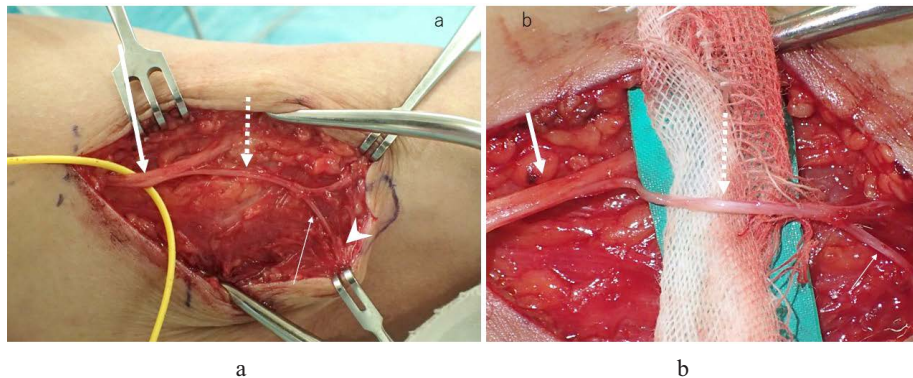


図 6.

- a. 上腕外側皮神経（太矢印）から後枝（点線矢印）が分岐し、さらに外側上顆枝（細矢印）が分岐していることが確認できた。術前のピンポイントの圧痛点は外側上顆枝の遠位部と一致していた（矢頭）。
- b. 上腕外側皮神経後枝（点線矢印）の神経内に 5% フェノールを注入し、化学的に除神経を行った。矢印の部分が白く変色しているのが確認できる（点線矢印）。

【考 察】

上腕骨外側上顆炎に対する再手術を検討し、その原因を考察した報告が散見される。後方滑膜ヒダの取り残し、橈骨頭軟骨損傷、切除部の癒着や肥厚によるインピンジ、滑膜の増生⁵⁾、外側側副靭帯損傷⁶⁾、うつ病、心身症^{7,8)}、3 回以上のステロイド注射、若年、男性、病的な肥満、喫煙、炎症性関節炎⁹⁾、というように様々な要因が挙げられている。本症例の原因を考えると、患者特性として、若年、男性、喫煙が挙げられ、技術的な問題として術前の 3 回以上のステロイド注射、1 回目の手術における後方滑膜ヒダの取り残し、2 回目の手術における上腕骨小頭の骨軟骨損傷の惹起が挙げられる。また、うつ病とは診断されていないものの仕事への意欲が低い印象を受け、疾病利得が絡む社会的背景も要因の一つとして考慮される。上腕骨外側上顆炎とは病態が多岐に渡るため¹⁰⁾、病変の主座を適確に診断し、その診断に基づいた治療法を選択することが、

再手術の防止に直結する。その診断ツールとして、本例においては MRI が非常に有用であった¹¹⁾。神経伝導試験、キシロカインテストと併せて、治療法選択の指標になると考えられる。

一方で、除神経術については、手術適応をしっかりと判断できれば良好な術後成績が得られるとされている。Satake らは、除神経術にて 10 例中 9 例（90%）で疼痛が改善したと報告し、その適応は、上腕外側皮神経のキシロカインテストが陽性で、プラセボテストが陰性であることと述べている¹²⁾。Rose らは、除神経術を行った 30 例中 24 例（80%）で疼痛改善が得られたが、橈骨神経管症候群は鑑別が必要で追加治療が必要となると述べた¹³⁾。本症例については、橈骨神経管症候群を術前に鑑別し、キシロカインテストも陽性であり、手術の適応基準に合致したため、症状の寛解が得られたと考えられる。しかし、最初から除神経を行うべきであったのか否かについては、その判断は難しい。

術前の総合的な評価により、本例のように順を追って治療した上での最終手段として、念頭に置いてよい術式であることが示唆された。

本症例の病態の主座がどこに存在したのか、つまり腱付着部炎、関節内病変、上腕外側皮神経病変のいずれが原因であったのかを図7に後方視的にまとめた。初回手術前は、圧痛点が外側上顆にあり関節裂隙にはないこと、MRIにて伸筋群の信号変化が主であったことより腱付着部炎が病態の主座と考えられた。2回目手術前は、圧痛点が外側上顆にはなく関節裂隙に存在していたこと、MRIにて伸筋群の信号変化はほぼなく

関節内滑膜ヒダを認めていたことから関節内病変が主座であったと考えた。3回目手術前は、上腕骨小頭後外側の骨萎縮、癒痕組織による上腕外側皮神経終末枝の障害が痛みの原因として挙げられる。上腕骨小頭後外側の骨萎縮は最終的に残存したままであるが、除神経により痛みとして認識されなくなっている可能性もある。以上より、治療側の心得としては、直視下の手術の際は上腕外側皮神経終末枝の存在も意識した手術を、また関節鏡手術の際は骨軟骨に対して愛護的な操作を心掛けるべきである。

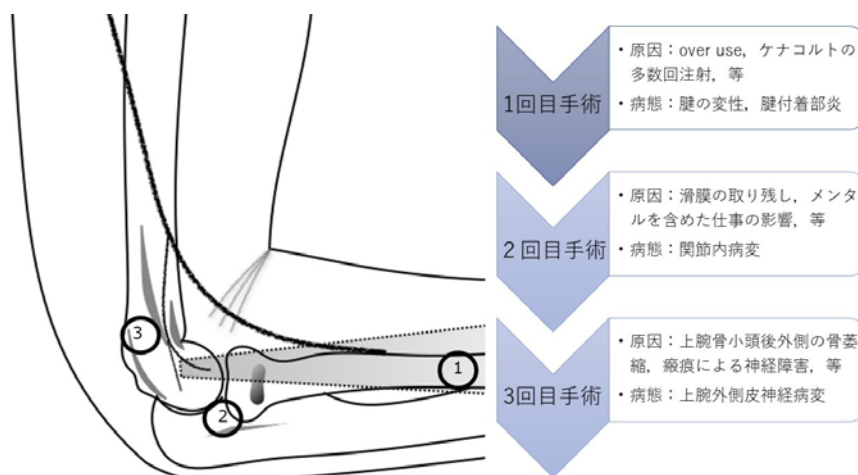


図7. 考えられる原因と病態の主座

【結 語】

上腕骨外側上顆炎に対する再手術例を経験した。

手術法選択においては、臨床所見、MRIを含めた画像所見、ブロックテストなどを駆使し、総合的に判断する必要がある。

除神経術は、その適応を順守すれば、治療手段として念頭における方法である。

この論文は第36回日本肘関節学会で発表した。

【文 献】

- 1) Nirschl RP, Pettrone FA. Tennis elbow. J Bone Joint Surg Am 1979; 61: 832-9.
- 2) Ikeda K, Ogawa T, Ikumi A, et al. Individual Evaluation of the Common Extensor Tendon and Lateral Collateral Ligament Improves the Severity Diagnostic Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Lateral Epicondylitis. Diagnostics (Basel). 2022; 12: 1871.
- 3) Mullett H, Sprague M, Brown G, et al. Arthroscopic treatment of lateral epicondylitis: clinical and cadaveric studies. Clin Orthop Relat Res. 2005; 439: 123-8.
- 4) 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. 末梢神経. 2011; 22: 331.
- 5) 齋藤 憲, 織田 崇, 和田卓郎ほか. 難治性上腕骨外側上顆炎に対する関節鏡下再手術症例の検討. 日整会誌. 2018; 92; S241.

- 6) 石河利之, 田中祥継, 小川 光ほか. 再手術時に外側副靭帯損傷を認めた難治性上腕骨外側上顆炎の2例. 日肘会誌. 2017; 24: 305-8.
- 7) Gürçay E, Tamkan AU, Karaahmet ÖZ, et al. Depression and Somatization in Refractory Lateral Epicondylitis. Arch Rheumatol. 2019; 34: 367-70.
- 8) 伊勢昇平, 落合信靖, 橋本瑛子ほか. 難治性上腕骨外側上顆炎の心因性要素と臨床スコアおよび疼痛との関連性. 日肘会誌. 2023; 30: 323-6.
- 9) Degen RM, Cancienne JM, Camp CL, et al. Three or more preoperative injections is the most significant risk factor for revision surgery after operative treatment of lateral epicondylitis: an analysis of 3863 patients. J Shoulder Elbow Surg. 2017; 26: 704-9.
- 10) 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会, 上腕骨外側上顆炎診療ガイドライン策定委員会. 上腕骨外側上顆炎診療ガイドライン2019. 改訂第2版. 東京: 南江堂;
- 11) 池田和大, 小川 健, 岩渕 翔ほか. 上腕骨外側上顆炎におけるMRI検査の有用性. 日手会誌. 2018; 35: 543-6.
- 12) Satake H, Honma R, Naganuma Y, et al. Strategy for the treatment of lateral epicondylitis of the elbow using denervation surgery. JSES Int. 2019; 4: 21-4.
- 13) Rose NE, Forman SK, Dellon AL. Denervation of the lateral humeral epicondyle for treatment of chronic lateral epicondylitis. J Hand Surg Am. 2013; 38: 344-9.



Gadolinium 造影 dynamic MRI によるキーンベック病術後の月状骨髄内血流動態の評価

小川 健*, 岩渕 翔**, 井汲 彰***, 原 友紀****, 吉井雄一*****

Evaluation of Intramedullary Perfusion of Lunate in Patients with Postoperative Kienböck Disease Using Dynamic Gadolinium Enhanced MRI

Takeshi Ogawa*, Sho Iwabuchi**, Akira Ikumi***, Yuki Hara****, Yuichi Yoshii*****

キーンベック病術後の 8 症例に対し, Gadolinium 造影 dynamic MRI を行い, 月状骨髄内の血流動態を調査した. 造影効果を表す time-SIR curve を 3 つのタイプ (type A: 血管床増加型, type B: 鬱血型, type C: 虚血型) に分類し, 臨床成績との関連, T1 (proton) 強調像における骨再生 (Ogawa's grade) との関連を評価した. 3 例が type A, 2 例が type A と B または C の混在, 3 例が type C であった. Mayo wrist score で good 以上の 4 例は type A であり, fair 以下の 4 例は Type C であった. Time-SIR curve は虚血型よりも血管床増加型の方が, 臨床成績が良好であることが示唆された. 一方で, time-SIR curve における血流量と骨再生, つまり脂肪髄の回復は必ずしも一致しない結果であった.

【緒 言】

キーンベック病術後の壊死骨再生の評価には MRI が用いられることが多いが, その変化は多彩であり, しかも実際の月状骨髄内の血流動態については評価できていない. Schmitt は, Gadolinium 造影 MRI による病期分類を報告し, T2 脂肪抑制にてよく造影される骨髄浮腫の状態から全く造影されない完全な骨壊死までの 3 つの分類を提唱した¹⁾. しかし, 単に造影するだけでは血流動態は評価できず, その後, Gadolinium 造影 dynamic MRI により手根骨血流動態を評価する方法が報告された²⁾. Muller らは, キーンベック病術前の Gadolinium 造影 dynamic MRI と手術での月状骨摘出標本から, 組織と血流の関係を評価した^{3,4)}. これらを参考に, 今回筆者らはキーンベック病に対する月状骨温存手術を行った症例の術後に Gadolinium 造影 dynamic MRI を評価した. キーンベック病術後の

月状骨髄内血流動態を調査した報告はなく, 壊死した月状骨の再生過程や臨床成績との関連も含めて調査したので, ここに報告する.

【対象と方法】

対象は, 最終経過観察時に Gadolinium 造影 dynamic MRI を撮像できたキーンベック病患者 8 例 (男性 5 例, 女性 3 例, 右 5 例, 左 3 例) である. 手術時年齢は平均 37.8 (17~63) 歳, 術前 Lichtman 分類⁵⁾ stage IIIa が 6 例, stage IIIb が 2 例であった. 手術は落合法 (骨髄血移植, 創外固定, 低出力超音波 (以下, LIPUS) の併用治療)⁶⁾ を全例に行った. 術後経過観察期間は 1~7 (平均 3.1) 年で, 1 例のみ術前にも Gadolinium 造影 dynamic MRI を実施できた. MRI 機種は Siemens 社製 3T で, GD-DTPA 0.1mmol/kg を静注し, 手関節冠状断の fast spoiled gradient recalled echo による脂肪抑制

受理日 2024/11/13

*独立行政法人国立病院機構 水戸医療センター 整形外科 〒311-3193 茨城県茨城町桜の郷 280

**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

***筑波大学医学医療系 整形外科

****国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 整形外科

*****東京医科大学茨城医療センター 整形外科

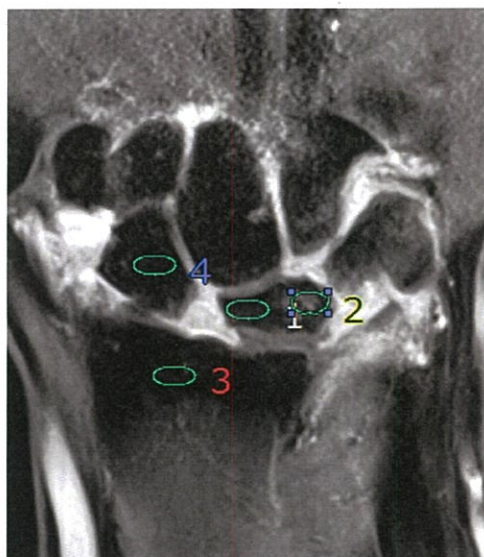


図1 関心領域 (region of interest : ROI) の設定. 掌背側の中央 1 枚のスライスを選択し, 月状骨 (橈側と尺側), 橈骨遠位端, 舟状骨の 4 か所に設定する.

T1 強調像を 15 分間撮像した. 最初の 5 分間は 15 秒おき, 次の 5 分間は 30 秒おき, 最後の 5 分間は 1 分おきに撮像した. パラメータは, flip angle 10, TR 7.0msec, TE 2.77msec, matrix 127/224, FOV 140mm に設定した²⁾. 得られた手関節冠状断脂肪抑制 T1 強調像を, MRI データの解析用ソフト VINCENT を用いて解析した. 関心領域 (region of interest : ROI) として, 掌背側の中央 1 枚のスライスを選択し, 月状骨 (橈側と尺側), 橈骨遠位端, 舟状骨の 4 か所に設定し (図 1), signal intensity ratio (SIR) を算出し, time-SIR curve を作成した. この

time-SIR curve から, 造影効果を高橋らの報告を参考に type A~C の 3 つのタイプに分類した²⁾. type A は造影効果が早く高い一方で流出はほぼ正常 (= 血管床増加型), type B は造影効果の早さは正常だが流出が遅い (= 鬱血型), type C は造影効果が遅く少ない (= 虚血型) である. この time-SIR curve タイプと Mayo wrist score (以下 MWS) との関係, MRI の T1 (proton) 強調像における骨再生状態 (Ogawa's grade⁷⁾) との関連を調査した. Ogawa's grade は, T1 (proton) 強調像における月状骨の信号強度を grade 1~5 の 5 段階に分類したもので, grade 1 はほぼ正常, grade 3 はほぼ半々にまだら状, grade 5 は月状骨全体が低信号, grade 2 と 4 は低信号領域の占める割合で判定するとした順序尺度である⁷⁾.

【結 果】

症例一覧を表 1 に示す. 術前に評価できた症例 1 の time-SIR curve は, 術前は type C (虚血型) を呈し, 術後は type A (血管床増加型) を示した. 他の 7 例は術後のみの評価であるが, 2 例が type A, 2 例が type A と B (鬱血型) または C の混在, 3 例が type C であった. MWS が good (80 点) 以上の 4 例はいずれも type A (部分的に B) であったが, Ogawa's grade は grade 1 が 1 例, grade 2 が 2 例, grade 5 が 1 例で一定の傾向を示さなかった. 一方で MWS が fair (75 点) 以下の 4 例は, time-SIR curve がいずれも type C (部分的に A) で, Ogawa's grade は 4 か 5 と脂肪髄の回復を認めていなかった. 以下に症例を供覧する.

表 1 症例一覧

症例	年齢	性別	Lichtman 分類		Time-SIR curve		Mayo Wrist Score	術後 MRI	
			術前	術後	術前	術後		撮像時期 (年)	(Ogawa's grade ⁷⁾)
1	28	M	IIIa	IIIb	A&C	A	85	2	2
2	23	M	IIIa	IIIb		A	95	1	2
3	17	F	IIIb	IIIb		A	85	2	1
4	63	F	IIIa	IIIb		A&B	80	7	5
5	27	M	IIIa	IIIb		A&C	75	4	4
6	60	M	IIIa	IIIb		C	75	4	5
7	34	M	IIIa	IIIb		C	75	2	5
8	50	F	IIIb	IIIb		C	50	3	5

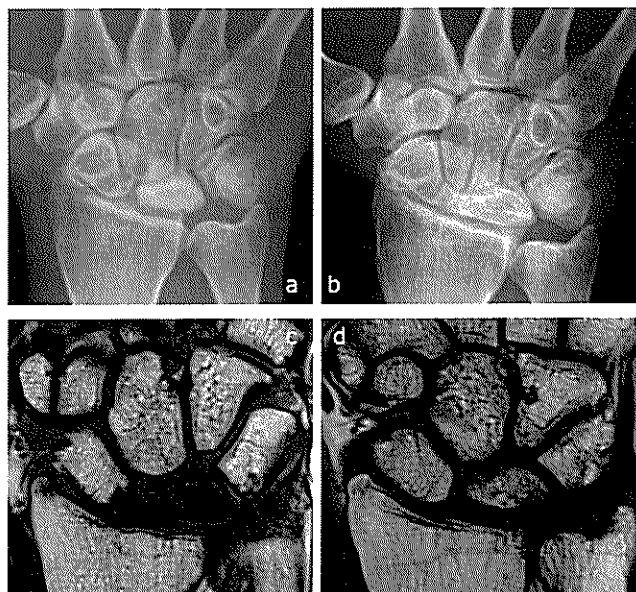


図2 症例1. a:術前単純X線像, Lichtman 分類 stage IIIa. b:術後1年単純X線像, Lichtman 分類 stage IIIb. c:術前MRI プロトン強調像, 月状骨 Ogawa's grade 5. d:術後1年MRI プロトン強調像, 月状骨 Ogawa's grade 2.

【症例提示】

症例1: 28歳, 男性.

主訴: 右手関節痛.

現病歴: 金属加工業に従事しており, 半年前に右手関節痛が出現した. 痛みが持続するため当院を紹介され受診した.

身体所見・検査所見: 右手関節可動域は背屈 35°, 掌屈 15°, 握力は 6kg (健側比 24%) であった. 単純 X 線より Lichtman 分類 stage IIIa のキーンベ

ック病と診断し, MRI では Ogawa's grade 5 と月状骨全体が低信号を呈していた (図2). Gadolinium 造影 dynamic MRI における time-SIR curve は, 月状骨橈側が虚血型, 月状骨尺側は血管床増加型であった (図3).

手術所見: 月状骨に 3 か所 drilling を行い, 腸骨より採取した骨髓血約 5ml を注入移植した⁹⁾. 創外固定は手関節中間位で軽度牽引をかけた状態で固定し, 2 か月で抜去した. LIPUS は 3 か月間行った.

術後経過: 術後臨床経過は良好で, 術後 2 年で Lichtman 分類は stage IIIb となったが, MWS は 85 点 (good), Ogawa's grade は術前 5 から術後 2 へと信号回復を認めた (図2). Time-SIR curve は, 月状骨橈側は術前に虚血型であったが, 術後は血管床増加型を呈し, 月状骨尺側は術前後ともに血管床増加型であった (図3).

症例4: 63歳, 女性.

主訴: 右手関節痛.

現病歴: 主婦であり特に誘因なく約半年前から右手関節痛が出現した. 右手関節中央から尺側痛を認め, TFCC 損傷を疑われて当院を紹介され受診した.

身体所見・検査所見: 右手関節可動域は背屈 45°, 掌屈 30°, 握力は 6kg (健側比 50%) であった. 単純 X 線では橈側が軽度圧潰を呈し, MRI では Ogawa's grade 4 と月状骨はまだらに低信号領域が多い状態であり, Lichtman 分類 stage IIIa のキーンベック病と診断した (図4).

手術所見: 月状骨に 3 か所 drilling を行い, 腸骨

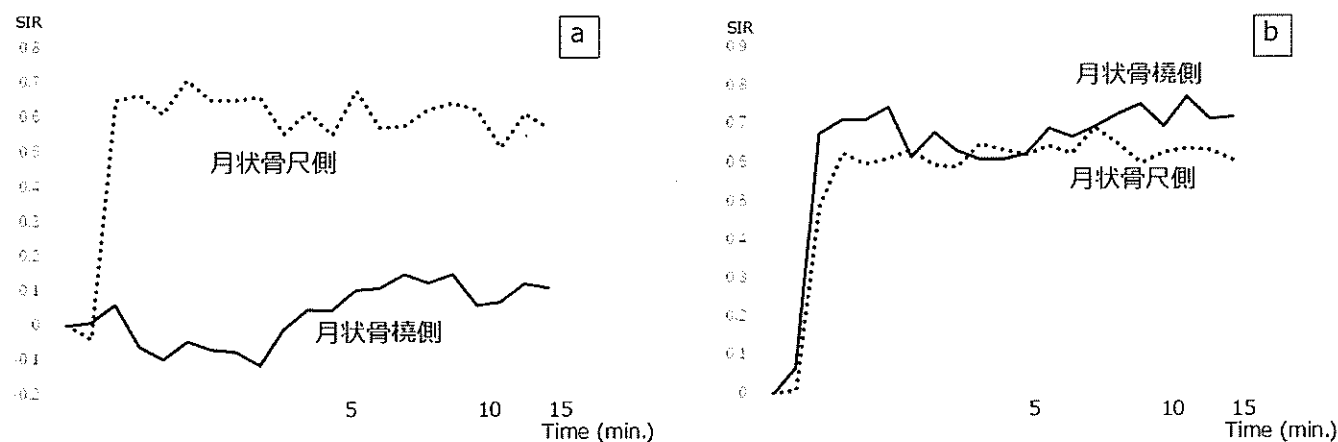


図3 症例1. a:術前 time-SIR curve. b:術後1年 time-SIR curve.

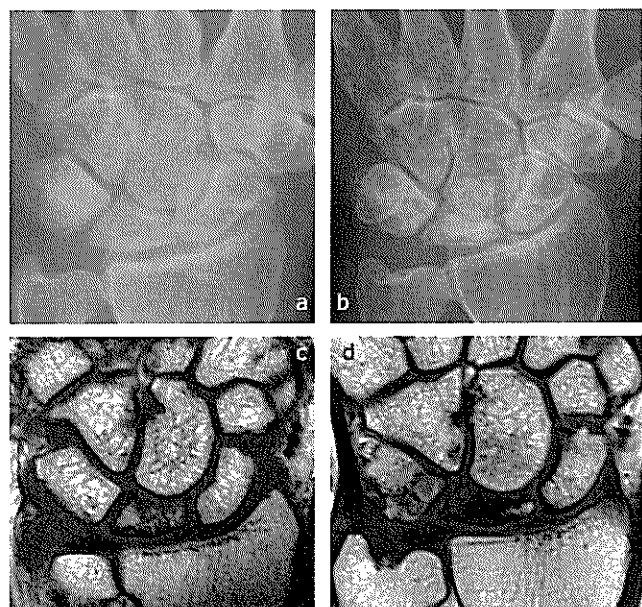


図4 症例4. a:術前単純X線像, Lichtman 分類 stage IIIa. b:術後7年単純X線像, Lichtman 分類 stage IIIb. c:術前MRI プロトン強調像, 月状骨 Ogawa's grade 4. d:術後7年MRI プロトン強調像, 月状骨 Ogawa's grade 5.

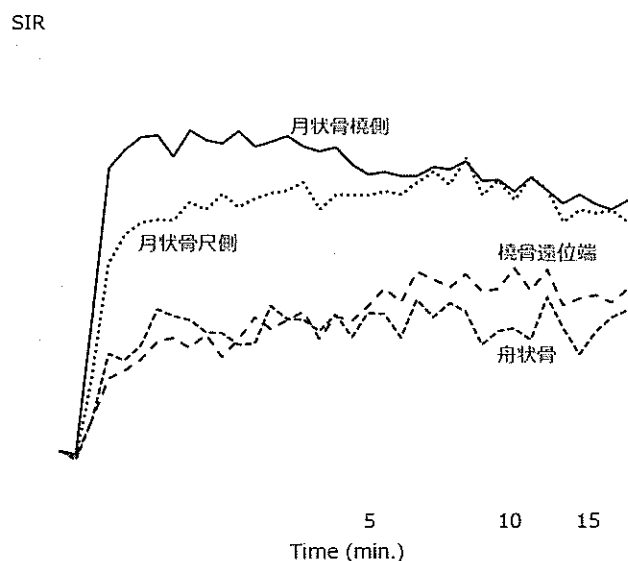


図5 症例4. 術後7年 time-SIR curve. 橈骨遠位端と舟状骨は正常, 月状骨尺側は鬱血型, 月状骨桡側は血管床増加型.

より採取した骨髓血約5mlを注入移植した⁶⁾. 創外固定は手関節中間位で軽度牽引をかけた状態で固定し, 2か月で抜去した. LIPUSは3か月間行った.

術後経過: 術後7年で, 単純X線で月状骨の圧

潰は若干進行し, Lichtman 分類 stage IIIb となったが, MWSは80点(good)と痛みは消失していた. Ogawa's gradeは術前4から術後5となり, 脂肪髄の回復を認めていない(図4). 術後7年で行った Gadolinium 造影 dynamic MRI における time-SIR curveは, 橈骨遠位端と舟状骨は正常であり, 月状骨尺側は Type B の鬱血型を, 月状骨桡側は Type A の血管床増加型を呈している(図5).

【考 察】

T1 (proton) 強調像での低信号変化は脂肪髄の低下を意味し, 組織学的な骨壊死像を反映している⁸⁾. 一方で, T2 強調像の信号変化は様々な状態が存在しており, 組織学的所見を明確に反映することは難しい⁸⁾. Schmitt らは, 造影 MRI を用いることで, 骨髓浮腫, 部分的な骨壊死, 完全な骨壊死の3つに分類した¹⁾. 高橋らは, Gadolinium 造影 dynamic MRI による手根骨の血流動態を評価し, time-SIR curve には3つのタイプ(血管床増加型, 鬱血型, 虚血型)が存在すると報告した²⁾. さらに, Muller らは, 健常者19名とキーンベック病患者14名の Gadolinium 造影 dynamic MRI を評価し, うち6例は摘出した月状骨の病理像との比較を行った^{3,4)}. キーンベック病において血流量の評価に有用であった一方で, その血流量と組織像で見る骨再生とは一致しないと結論付けている. Schmiendl らによれば, 正常組織における dynamic MRI の示す time-SIR curve は, 急峻な立ち上がり血液の供給を, それに続く緩やかな減少が血液の組織外への流出を反映するとされている⁹⁾. 本研究においては, T1 (proton) 強調像で良好な信号回復を認める, すなわち Ogawa's grade が低い症例で time-SIR curve は血管床増加型を示していた. そして, Ogawa's grade が高い症例では time-SIR curve が虚血型を呈している例が多かった(5例中4例). しかし, 提示した症例2は Ogawa's grade が5にもかかわらず, time-SIR curve は血管床増加型を呈していた. このことから, Muller らの報告⁴⁾のように, 血流量と骨再生, つまり脂肪髄の回復は必ずしも一致しないと考えられる.

Gadolinium 造影 dynamic MRI と臨床成績を比較した報告はなく, 自験例を検討すると, MWSで good 以上の4例は type A であり, fair 以下の4例は Type C であった. Time-SIR curve は虚血型よ

りも血管床増加型の方が、臨床成績が良好であることが示唆される。ただし、fair 以下の 4 例中 3 例でも疼痛改善が得られており、キーンベック病における疼痛との関連性には言及できない。

本研究の限界として、症例数が少なく、経時的な評価ができていないこと、MRI 撮影時期にばらつきがあることが挙げられる。本研究は Preliminary に始めたところであるため、厳密なプロトコールに沿ったものではない。MRI 撮影時期により多彩な変化が起こる可能性もある。また、撮影後に time-SIR curve を作成する作業を行わない限り、どの type か判定ができず、手間がかかることも限界の一つといえる。術後の経時的な評価はさることながら、術前にも経時的に評価することで手術適応や術式の判断にも繋がればよいと考えており、症例を積み重ねていく所存である。

【まとめ】

1. Gadolinium 造影 dynamic MRI は、キーンベック病の骨髄内血流評価に有用である。
2. キーンベック病術後の月状骨髄内の血流動態は、骨壊死の再生とは必ずしも一致しないが、臨床成績と関連している可能性がある。

【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) Schmitt R, et al. Imaging and staging of avascular osteonecroses at the wrist and hand. *Eur J Radiol* 25: 92-103, 1997.
- 2) 高橋勇次ほか. Dynamic MRI による手根骨血流動態の評価. *日手会誌* 20: 545-549, 2003.
- 3) Müller GM, et al. Assessment of perfusion in normal carpal bones with dynamic gadolinium-enhanced MRI at 3 Tesla. *J Magn Reson Imaging* 38: 168-172, 2013.
- 4) Müller G, et al. Increased perfusion in dynamic gadolinium-enhanced MRI correlates with areas of bone repair and of bone necrosis in patients with Kienbock's disease. *J Magn Reson Imaging* 50: 481-489, 2019.
- 5) Lichtman DM, et al. The classification and treatment of Kienbock's disease: the state of the art and a look at the future. *J Hand Surg Eur* 35: 549-554, 2010.
- 6) Ogawa T, et al. A new treatment strategy for Kienböck's disease: combination of bone marrow transfusion, low-intensity pulsed ultrasound therapy, and external fixation. *J Orthop Sci* 18: 230-237, 2013.
- 7) Ogawa T, et al. Analyzing chronological change in postoperative magnetic resonance imaging results in patients with Kienböck's disease by using an original grading system. *Cureus* 14: e24178, 2022.
- 8) Ogawa T, et al. Correlation of histopathology with magnetic resonance imaging in Kienböck disease. *J Hand Surg Am* 37: 83-89, 2012.
- 9) Schmiedl U, et al. Comparison of initial biodistribution patterns of Gd-DTPA and albumin-(Gd-DTPA) using rapid spin echo MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* 11: 306-313, 1987.



一般社団法人日本手外科学会

総説

変形性肘関節症の診断と関節形成術

小川 健*, 井汲 彰**

The Diagnosis and Arthroplasty for Primary Osteoarthritis of the Elbow

Takeshi Ogawa*, Akira Ikumi**

＜総説＞ 変形性肘関節症の治療にあたっては、まずその病態を把握し、患者の主訴にあった治療法選択をすることが求められる。手術治療として、関節形成術が広く行われ、関節鏡視下あるいは直視下での良好な成績が報告されている。本稿では、変形性肘関節症の診断について、特に治療につなげるための方法について述べ、各種関節形成術について解説する。

【緒言】

変形性肘関節症 (肘 OA) は、加齢、オーバークース (労働やスポーツ)、外傷 (肘周辺骨折や脱臼後の変形癒合や偽関節)、靱帯損傷による不安定症、炎症による関節軟骨の変性や消失など、原因は様々であるが、多くの因子が多様に組み合わせり関節が破壊される。その罹患率は 25~55%、有症状の罹患率は 0.9~22.6%と報告により幅がある¹⁾²⁾。これは肘の痛みが様々な要因を含みうるため、判断の厳密さや診断基準の差によるものと考えられる。肘関節には、日常生活で体重の 0.3~0.5 倍³⁾、重労働で約 3 倍の負荷がかかるといわれ⁴⁾、人間が社会活動を行う中で、体を支え、衝撃を吸収し、動きを制御するといった重要な役割を果たす。治療は、保存治療がまず行われ、年齢や職業、活動性により、手術適応を判断し、さらにその方法を選択していく。手術は、(1) 関節内デブリードマン、(2) 関節形成術、(3) 関節固定術、(4) 人工関節置換術と大きく 4 つのカテゴリーから成る。本稿では、デブリードマンとは、関節滑膜切除術、遊離体摘出やインピンジメントの原因となる比較的小さな骨棘切除を含むものとし、関節形成術とは、可動域や尺骨神経症状の改善を目的とした広範な関節包や骨棘を切除する手術の総称として解説する。関節固定術と人工関節置換術については他稿に譲る。

【診断】

1. 主訴と詳細な病歴聴取

特に関節リウマチを含む炎症性関節症や結晶性関節症の既往歴に注意しながら、併存疾患を確認する。さらに、肘の外傷や感染症の既往歴、治療歴についても確認することが重要である⁵⁾。そして、主訴の性質に注意を向ける。一般的には、疼痛、こわばり、不安定性などが挙げられるが、主訴が痛みの場合には、正確な部位、圧痛点、重症度 (Visual Analog Score 等)、持続時間、時間帯や可動域との関係性などを評価する。安静時や夜間の痛みは、感染や全身性疾患 (関節リウマチなど) の病因を疑う必要があり、最終可動域での痛みは、骨棘や滑膜によるインピンジメントを示唆する。一方、可動域の全体にわたる痛みは、重度の関節炎を示唆し、引っかかりやロッキングについても確認すべきである。こわばりを主訴とする場合は、日内変動を聴取し、朝に強い場合は関節リウマチなど炎症性の病因を考慮する。不安定性が主訴の際は、悪化させる体位や肢位、装具やスプリントの使用歴とその効果について質問する。さらに、患者の現在の職業と機能的活動レベル、患者の肘が仕事や日常生活動作にどの程度制限を与えているかを把握する。この際、患者立脚型質問表である DASH (Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand) 等は有用なツールとなり得る。労働によ

受理日 2024/02/18

*独立行政法人国立病院機構水戸医療センター 整形外科 〒311-3193 茨城県東茨城郡茨城町桜の郷 280

**筑波大学 整形外科



図1 スポーツ (a) と労働 (b) による肘関節単純 X 線正面像の比較。a: 18 歳男性, 小学 3 年から野球, 13 歳で上腕骨小頭離断性骨軟骨炎を発症し, 保存的に治療した。橈骨頭の軽度肥大 (矢印), 上腕骨滑車内側の骨棘 (点線矢印), 尺骨鉤状結節の肥大 (矢頭) を認める。b: 80 歳男性, 農業, スポーツ歴なし, 橈骨頭の周囲から垂れ下がるようなカーテン状の骨棘 (矢印), 腕尺および腕橈関節裂隙の狭小化が著明。

るものと発育期のスポーツ過多に続発する肘関節症の相違については, 伊藤が詳細に報告している⁶⁾。いずれも過大な負荷に対する肘関節の加齢性変化が加速された状態であるが, 両者の最も大きな違いは発生年齢と橈骨頭肥大である。労働者の肘 OA は骨棘が橈骨頭周囲から垂れ下がるように形成され, 橈骨頭が大きくなったように見えるが, スポーツに続発した肘 OA は橈骨頭の横径のみならず厚みも増大する。よって, 関節軟骨の摩耗が目立つ前に, 可動域の減少が起ってくる (図 1)。

2. 身体所見

視診, 触診, ストレステストの 3 つを漏れなく行うことが肝要である。視診では, まず肘の安静時の全体的なアライメントを視る。約 $5 \sim 15^\circ$ の正常な肘関節外反角度を確認し, 腫脹, 斑状出血, 拘縮, 癰痕, 以前の外科的切開創, 感染の徴候がないか, 皮膚に注意を向ける。そして, 触診に移るが, 肘の骨と軟部組織の解剖構造を意識しながら圧痛のある部位を探す。軟部組織は視覚的に確認し, 腫脹や関節水腫や滑液包水腫による波動などを触診で評価する。次に, 肘関節可動域 (伸展, 屈曲) と前腕可動域 (回内, 回外) を自動, 他動にて評価するが,

この際は視覚的におよその計測ではなく, 必ず角度計を用いることが大事である。肘関節可動域の計測は, 上腕骨を基本軸とし, 移動軸は橈骨であり, 前腕回外位で計測することになっている。可動域が減少している場合は, 最終域で硬いか柔らかいかを判断する。ハードエンドポイントは骨棘性インピンジメントを, ソフトエンドポイントは軟部組織の拘縮や浸出液による二次的なものである可能性がある。関節可動域では, しびれや引っかかり, ロッキングのような機械的症状がアーク全体のどの位置で出現するかに注意する。さらに, 筋力を評価し, 尺骨神経の状態について, 脱臼の有無や Tinel 徴候も併せて診ておく。最後に, ストレステストにて内外反動揺性ととともに, その際の痛みの誘発についても評価する。また, 上肢全体を視て, 肩, 肘, 手がどのように一体となって機能しているかを理解することも重要である。

3. 画像評価

a. 単純 X 線

前後像と側面像は必須で, 病態によっては斜位像, 尺骨神経溝撮影が有効である (図 1)。肘の全体的なアライメント, 関節適合性を評価し, 外傷の既往を示唆する所見にも注意を払う。関節腔の狭小化, 関節周囲びらんなどの退行性変化も観察する。変化が末梢にあるのか中枢にあるのか, またひとつの関節に限局しているのか, それとも腕尺関節と橈骨手根関節で対称的なのに注意する。Broberg and Morrey 分類⁷⁾は, 外傷後関節症を分類するために, Hasting & Rettig 分類⁸⁾は一次性肘 OA を分類するために用いられることが多い (図 2)。

b. CT

骨棘や骨型体が視覚化しやすく, 3D 再構成することで, 患者説明や手術の際は術前計画に非常に有用である。岡らは, セグメンテーションソフトウェアや骨関節手術シミュレーションソフトウェアを用い, 肘関節の肢位をシミュレーションし, 衝突するエリアを同定するなど, 手術ナビゲーションとしても応用している⁹⁾。

c. MRI

関節炎の状態把握, 軟骨成分のみの遊離体の検出, 軟骨下骨の病変の把握などに有用である。軟骨および軟骨下骨の形態学的評価にはプロトン強調像, 骨髓浮腫や関節液の軟骨表面亀裂への浸入などの診断には T2 強調脂肪抑制画像が適している。剥離骨



図2 肘関節単純X線. a: 正面像, b: 側面像, c: 尺骨神経溝撮影. 関節症性変化は腕尺関節から腕橈関節にもおよび, Hastings and Rettig 分類 class II.

片や滑膜ヒダが疑われる場合は, T2*強調像も追加する. 撮像断面としては, 冠状断像と矢状断像が主体であるが, 骨折や腫瘍, 周囲筋肉や血管, 神経との位置関係を把握したい場合は, 必要に応じて横断像を追加する¹⁰⁾.

d. 超音波検査

肘 OA 自体に特徴的な所見は少ないが, 不安定性を主訴とする症例では, 動的な診断が可能であり有用性が高い. また, 炎症性疾患との鑑別や腫瘍性病変の確認等において有用である.

【治療】

治療の目的は, 痛みの緩和と可動域の獲得である. 保存的治療として, 消炎鎮痛剤の内服, 装具療法, 理学療法, 関節内ステロイド注射等が挙げられる. 痛みの原因になっている動作, つまり仕事やスポーツを中断するか, もしくは変更することができない限り, 根本的な解決にはならないことを患者に理解させることも重要である. 痛みの程度が中等度以上である場合は, 手術治療を選択せざるを得ない. 可動域の全域に渡っての痛みなのか最終域でのインピンジのような痛みなのか, また患者が可動域の改善を望むのか, 尺骨神経症状の有無, 患者の年齢や活動性等により, 手術方法を選択する¹¹⁾. 関節鏡手術の発展により, 近年ではデブリードマン, 関節形成術ともに関節鏡で行う術者や施設が増えている. 一次性肘 OA に対して関節鏡視下デブリードマンを施行された 213 例を検討したシステマティックレビューでは, 肘関節可動域が 23%改善し, Mayo

Elbow Performance Score が術後有意に改善したことが報告されている. そして, 合併症発生率は 2.8%と低く, その中でも一過性の尺骨神経障害が 3 例と最も多かった¹²⁾. 2020 年の 887 例を対象とした関節鏡視下と直視下デブリードマンを比較した報告では, いずれも肘関節可動域の改善を示し, 患者立脚型機能スコアに差がなかったと述べている. さらに合併症率も同等であり, 両者とも安全に行えることが示された¹³⁾.

1. 関節鏡視下手術

術者の技術に大きく左右され, 肘頭や滑車内側の骨棘切除は尺骨神経損傷を来す危険性があるため, 特に手技が安定するまでは症例を限定して行うべきである. または, 直視に切り替えることを躊躇わないことが肝要と考えている. 富田らは, 鏡視下関節形成術の適応として, (1) 遊離体と骨棘の骨性要素が主原因であり, 保存的治療が無効または再発を繰り返す. (2) 鏡視と処置が可能な関節腔があり, 中程度以上の変形性腕尺関節症を有しない. (3) 症状が必要な活動を著しく妨げ, この術式の有効性と限界を理解し希望する. 以上の 3 つを挙げ, 良好な術後成績を報告している¹⁴⁾. 島村, 星加は, スポーツに起因する肘 OA に対する鏡視下手術手技の詳細についても記述している¹⁵⁾¹⁶⁾.

2. 肘部管形成術

尺骨神経障害の有無も術式決定の重要なポイントとなる. Sato らは, 日本人の尺骨神経障害患者 413 関節を調査し, 225 関節 (54.5%) が一次性肘 OA に起因するものであったことを報告した¹⁷⁾. 四

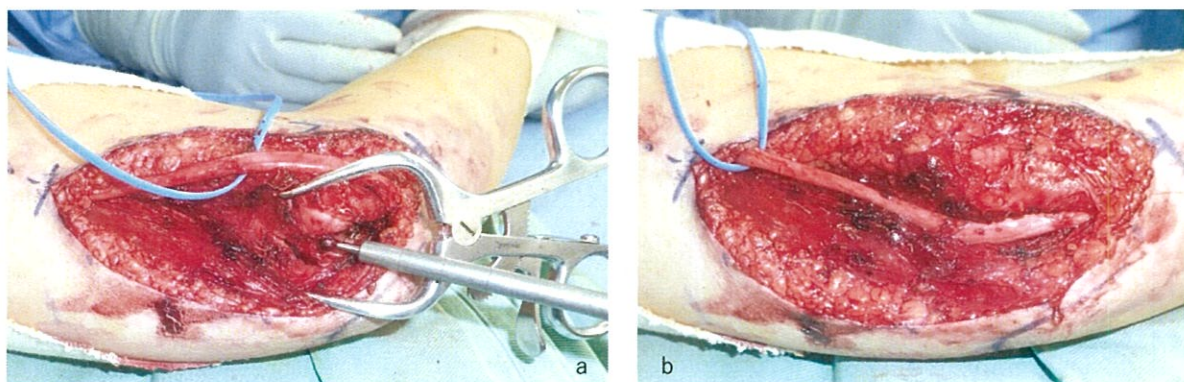


図3 肘部管形成術変法. a: 直径 4mm ダイヤモンドバーで肘部管を掘削するとともに内側側副靱帯後斜走線維, 上腕骨滑車内側の骨棘も切除する. b: 尺骨神経を元の位置に戻し, 絞扼が残れば, 掘削や骨棘切除を追加する.

宮らは, 骨棘形成が重度である終末期の一次性肘 OA では, 70.8%に肘部管症候群の合併を認めたと報告している¹⁸⁾. 1997 年に Tsujino らは, 一次性肘 OA に起因する肘部管症候群の新しい術式として肘部管を深く, 広く形成する肘部管形成術を報告した¹⁹⁾. その後, Tsujino, Ochiai が, friction neuropathy に対して肘部管の近位へ向けて尺骨神経溝を形成する尺骨神経溝形成術を 2001 年に報告した²⁰⁾. 以降, 筑波大学および関連施設では一次性肘 OA に起因する肘部管症候群に対し, 肘部管形成術に尺骨神経溝形成を加えた肘部管形成術変法を行ってきた(図3)²¹⁾²²⁾. 本法は肘部管の底部を形成する肘内側の骨棘を切除するにあたり, 内側側副靱帯後斜走線維(POL)を切離または切除する. この操作により, 尺骨神経症状のみならず, 屈曲可動域の改善が見られる症例も多い. 肘関節拘縮治療における POL 切除の重要性については, 伊藤らが考案し以降数多く報告されている²³⁾²⁴⁾.

3. 関節形成術

関節形成術は骨棘を切除し, 可動域の回復とインピンジメント症状の改善を目指したもので, 後方から肘頭窩を開窓して前方の処置まで行う Outerbridge-柏木法²⁵⁾, 後外側からアプローチする津下法²⁶⁾, 内側からアプローチし後方と前方の処置を行う方法, 等が報告されている²⁷⁾. いずれを行うにしても術前に骨棘の位置を十分に把握する必要がある. 骨棘の頻出する位置はほぼ決まっているため(図4)²⁸⁾, 必要に応じたアプローチを選択すべきである. Outerbridge-柏木法は, OA の病態が腕尺関節に起因している場合に有効であり, 比較的低侵

襲に除痛と可動域改善が得られる利点があるが, 鉤状突起内側縁にある骨棘の処置が不十分になる場合がある(図5). その切除量については, Morrissey らが, 切除の直径が 25mm までであれば骨折リスクは低く, 28mm 以上で骨折リスクが高まったという Cadaver 実験の報告をしている²⁹⁾. 津下法は, 単一の皮切から安全に関節内すべての処置が可能であり, 肘部管症候群を合併している症例でも後外側から最初に尺骨神経を剥離することによって対応可能であるという利点をもつが, 外側靱帯も切離するなどやや侵襲が大きいという欠点もある. 内側アプローチでは, 肘部管症候群合併例に対して同時に処置が行えるという利点があるが, 関節内すべての処置を行うのは困難であり, 場合によっては外側法の追加が必要となる. Hattori らは, 屈筋群の前方を分け入って肘関節前方の処置を確実に行う Medial Trans-Flexor approach の有用性を報告している³⁰⁾.

【症例提示】

65 歳男性で, 他院で鏡視下手術を受けて 3 か月しても疼痛, 可動域ともに変わらず, さらに小指の痺れと筋力低下が起こったとして来院された. 左肘可動域は伸展 -15° , 屈曲 125° であり, いずれも最終域での痛みの増強を訴えた. CT にて, 肘頭窩の骨棘が残っており(図6), 前医では再手術を勧められていた. 術前にはなかったという左環小指のしびれを訴え, 左手尺骨神経領域の触覚の低下, 小指外転筋と第一背側骨間筋, 環小指深指屈筋と浅指屈筋が MMT4 と低下, 神経伝導検査では肘部管で軽度

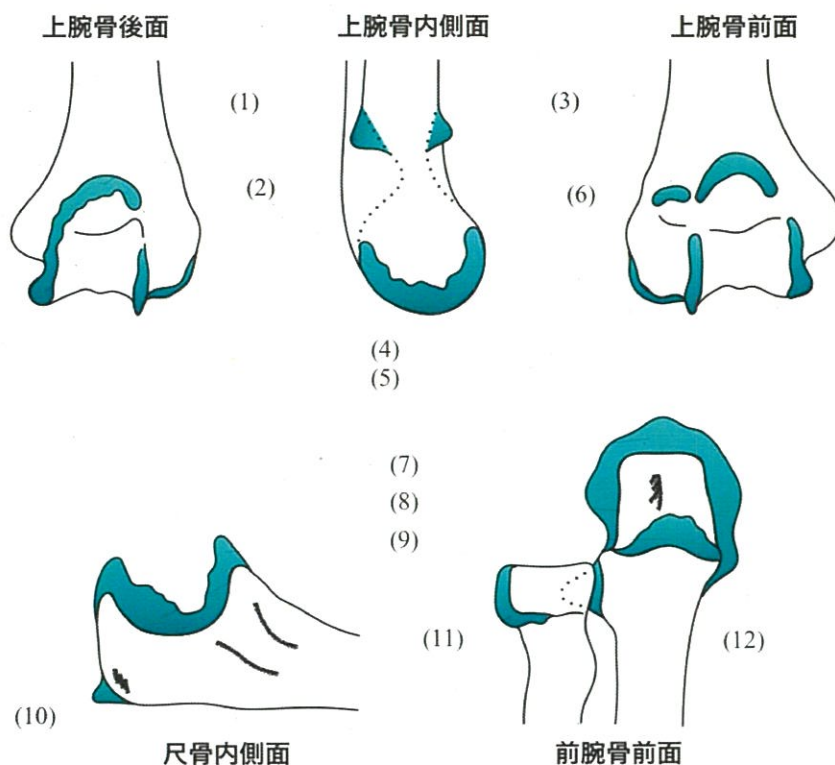


図4 肘 OA の主な骨棘. (1) 肘頭窩, (2) 滑車内側縁, (3) 鉤状窩, (4) 小頭下端, (5) 滑車外側, (6) 橈骨窩, (7) 肘頭先端, (8) 肘頭内側, (9) 鉤状突起先端, (10) 肘頭後方, (11) 橈骨頭辺縁, (12) 橈骨切痕. (転載許諾を得て文献 28 より改変)

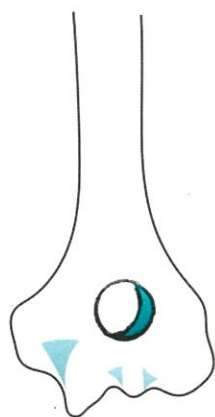


図5 Outerbridge-柏木法. 後方から肘頭窩を開窓して前方の処置まで可能.

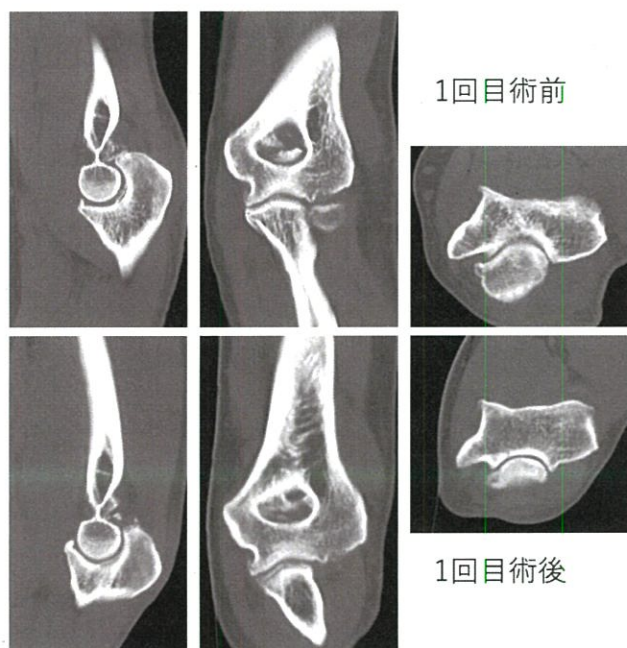


図6 上段が1回目術前, 下段が1回目術後, 当院初診時のCT. 関節鏡視下デブリードマンが行われたが, 肘頭窩や滑車内側縁の骨棘切除は不十分といえる.

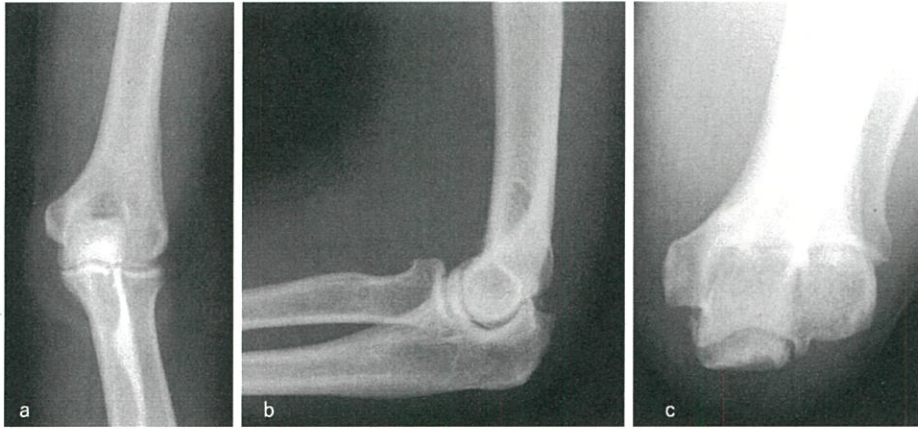


図 7 1 回目術後，当院初診時の単純 X 線．関節症性変化が腕尺関節に局限した Hastings and Rettig 分類 class I.

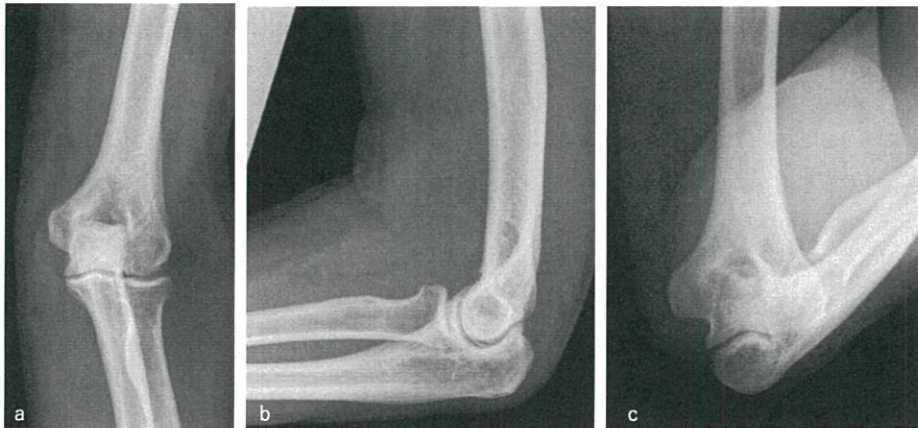


図 8 2 回目術後の単純 X 線．肘頭窩や滑車内側縁の骨棘は縮小している．

の伝導遅延を認めた．肘部管症候群を併発した中等度の肘 OA，関節症性変化が腕尺関節に局限した Hastings and Rettig 分類 class I と診断し（図 7），直視下手術を行う方針とした．手術は，肘内側アプローチで肘部管形成術変法¹⁹⁾²⁰⁾，同時に肘関節後方で肘頭先端と肘頭窩の骨棘切除も行い，残存していた骨棘を可及的に切除した．2 回目の手術後は，尺骨神経領域のしびれは速やかに改善し，肘伸展 -10° ，屈曲 130° で最終域での痛みの増強も消失した（図 8）．術後 2 年の評価では，伸展時にごくわずかな痛みを自覚するが，尺骨神経症状は全くなく，日常生活での支障もなく満足されている．

【まとめ】

変形性肘関節症は，原発性のものと，外傷，スポーツや肉体労働に続発するものがある．その病態を

把握し，患者の主訴にあった治療法を選択することが求められる．また，その診断においては関節リウマチなどの炎症性関節症や結晶性関節症との鑑別も忘れてはならない．

関節鏡視下デブリードマンは，低侵襲に関節内滑膜切除や遊離体，比較的小さな骨棘の切除が行える方法であるが，その技術習得は容易ではない．直視下での関節形成術も病態の把握と解剖学的なアプローチができれば，安全に良好な術後成績が得られるため，関節鏡下手術の際も直視への変更を躊躇わないことが肝要である．

【設 問】

問題 1. 変形性肘関節症の可動域制限の原因とその処置方法の組み合わせで誤っているのはどれか．

a. 遊離体———摘出

- b. 関節内滑膜・滑膜ヒダ——切除
- c. 尺側側副靱帯前斜走線維——切除
- d. 尺側側副靱帯後斜走線維——切除
- e. 肘頭窩・肘頭先端の骨棘——切除

問題 2. 変形性肘関節症に対する手術について正しいのはどれか。

a. 関節鏡視下デブリードマンは、誰でも簡便で安全に行える手術である。

b. 尺骨神経症状を呈している症例に対して、直視下関節形成術を選択した。

c. 進行した大きな骨棘を有する症例に対して、関節鏡視下手術で完遂を目指す。

d. 肘頭窩や鉤状窩の骨棘切除は、必要最小限とすべきであり、前後に交通するようなことがあってはならない。

e. 画像所見で進行した骨棘や遊離体が存在すれば、患者が痛みなく生活に支障を感じていなくとも、早急に何らかの手術を行うべきである。

解答はオンラインマガジン Hand Now の Q&A を御覧ください。

【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) Oya N, et al. The prevalence of elbow osteoarthritis in Japanese middle-aged and elderly populations: the relationship between risk factors and function. J Shoulder Elbow Surg. 27: 1086-1091, 2018.
- 2) Nakayama K, et al. Prevalence and associated factors of primary elbow osteoarthritis in the Japanese general elderly population: a Japanese cohort survey randomly sampled from a basic resident registry. J Shoulder Elbow Surg. 31: 123-132, 2022.
- 3) An KN, et al. Determination of muscle and joint forces: a new technique to solve the indeterminate problem. J Biomech Eng. 106: 364-367, 1984.
- 4) Chadwick EK, et al. Elbow and wrist joint contact forces during occupational pick and place activities. J Biomech. 33: 591-600, 2000.
- 5) Del Core MA, et al. Elbow Arthritis. J Hand Surg Am. 48: 603-611, 2023.
- 6) 伊藤恵康. 肘関節外科の実践—私のアプローチ—. 東京. 南江堂. pp329-334, 2011.
- 7) Broberg MA, et al. Results of delayed excision of the radial head after fracture. J Bone Joint Surg Am. 68: 669-674, 1986.
- 8) Rettig LA, et al. Primary osteoarthritis of the elbow: lack of radiographic evidence for morphologic predisposition, results of operative debridement at intermediate follow-up, and basis for a new radiographic classification system. J Shoulder Elbow Surg. 17: 97-105, 2008.
- 9) 岡 久仁洋ほか. 変形性肘関節症 変形性肘関節症における支援ナビゲーションシステム. 整形外科. 74: 573-578, 2023.
- 10) 森原 徹ほか. よくわかる野球肘離断性骨軟骨炎—MRI の意義と実際—. 第 1 版. 東京. 全日本病院出版社. pp75-92, 2013.
- 11) Martinez-Catalan N, et al. Primary elbow osteoarthritis: evaluation and management. J Clin Orthop Trauma. 19: 67-74, 2021.
- 12) Sochacki KR, et al. Arthroscopic debridement for primary degenerative osteoarthritis of the elbow leads to significant improvement in range of motion and clinical outcomes: a systematic review. Arthroscopy. 33: 2255-2262, 2017.
- 13) Guerrero EM, et al. The clinical impact of arthroscopic vs. open osteocapsular debridement for primary osteoarthritis of the elbow: a systematic review. J Shoulder Elbow Surg. 29: 689-698, 2020.
- 14) 富田一誠ほか. 変形性肘関節症 変形性肘関節症に対する鏡視下関節形成術. 整形外科. 74: 569-572, 2023.
- 15) 島村安則. オーバーヘッドアスリートの変形性肘関節症. Orthopaedics. 36: 67-75, 2023.
- 16) 星加昭太. コリジョン・コンタクトアスリートの変形性肘関節症. Orthopaedics. 36: 77-83, 2023.
- 17) Sato N, et al. Ulnar neuropathy at the elbow in 413 Japanese patients: An assessment of pathological elbow lesions and neurological severity. J Orthop Sci. 25: 235-240, 2020.
- 18) 四宮文男ほか. 変形性肘関節症における X 線像, 臨床像の検討および外科的治療法について. 整形外科. 35: 139-149, 1984.
- 19) Tsujino A, et al. Cubital tunnel reconstruction for ulnar neuropathy in osteoarthritic elbows. J Bone Joint Surg Br. 79: 390-393, 1997.
- 20) Tsujino A, et al. Ulnar groove plasty for friction neuropathy at the elbow. Hand Surg. 6: 205-209, 2001.
- 21) 原 友紀. 肘部管症候群に対する肘部管形成術変法. 整形外科最小侵襲手術ジャーナル. 94: 38-42, 2020.
- 22) 神山 翔ほか. 肘部管症候群に対する肘部管形成術変法の治療成績. 日手会誌. 34: 1028-1032, 2018.
- 23) 伊藤恵康ほか. 肘関節拘縮の病態と関節形成術. Orthopaedics. 15: 29-35, 2002.
- 24) 堀内行雄ほか. 外傷性肘関節拘縮に対する治療戦略. 日整会誌. 78: 180-187, 2004.

- 25) 柏木大治ほか. 変形性肘関節症に対する一治療法. 中部整災誌. 17: 670-673, 1974.
- 26) 津下健哉ほか. 肘の重度変形症に対する形成術. 臨整外. 23: 129-138, 1988.
- 27) 竹下歩ほか. 変形性肘関節症. Orthopaedics. 30: 19-27, 2017.
- 28) 伊藤恵康. 肘関節拘縮, 変形性肘関節症. In 玉井和哉ほか編. 整形外科手術 3: 肩・肘関節の手術. 東京. 中山書店. p149, 1994.
- 29) Morrissey PB, et al. Fracture risk in ulnohumeral arthroplasty-a biomechanical study. J Hand Surg Am. 43: 675.e1-5, 2018.
- 30) Hattori Y, et al. Capsulectomy and debridement for primary osteoarthritis of the elbow through a medial trans-flexor approach. J Hand Surg Am. 36: 1652-8, 2011.

診断学と臨床検査

解剖

合格へのチェック!

正しいものに○, 誤ったものに×をつけよ。

- | | |
|---------------------------------------|-----|
| 1. Y軟骨は12~15歳頃までに消失する。 | () |
| 2. 大腿骨頸体角は成長に伴って大きくなる。 | () |
| 3. Sharp角の正常範囲は40°以下である。 | () |
| 4. CE角は25°以上である。 | () |
| 5. 上腕筋は二関節筋である。 | () |
| 6. 半膜様筋は二関節筋である。 | () |
| 7. ヒラメ筋は二関節筋である。 | () |
| 8. 腓腹筋は二関節筋である。 | () |
| 9. 正常な関節において, 肩関節鏡でみえる腱は上腕筋腱である。 | () |
| 10. 上腕骨頭前内側に圧挫痕がある場合は肩関節前方脱臼の既往が疑われる。 | () |
| 11. 肩関節の牽引によって腕神経叢損傷の危険が生じる。 | () |
| 12. 外側円板上半月板は完全型, 不完全型の2型に分類される。 | () |
| 13. 半月板は前後角部において血流が不良である。 | () |

解答は次ページ下に。

専門医試験では
こんなことが
問われる!

- ①小児および成人の正常股関節
- ②筋の解剖学的分類
- ③関節鏡所見(肩・膝)

(第29回 問8, 第30回 問8, 第32回 問9など)

知識の整理

小児および成人の正常股関節

(設問1~4)

- ▶ 寛骨は腸骨、恥骨、坐骨から構成され寛骨臼の中央で3つの骨が接しているが、この部分が幼少期には軟骨で接しているためY軟骨とよばれる。Y軟骨が消失するのは女子では11~13歳、男子では14~16歳である。
- ▶ 大腿骨頭部の頸体角は新生児で130°前後であるが、乳児期にはやや大きくなり、その後は減少して成人の平均は125~130°程度になる。また、前捻角も小児期には大きく、その後は減少して成人の平均は20°程度である。
- ▶ 成人の股関節単純X線像において、sharp角の平均は女性が34~42°、男性が35~39°である。また、CE (center-edge) 角の平均は女性が27~34°、男性が30~32°である。

筋の解剖学的分類

(設問5~8)

- ▶ 上腕二頭筋長頭や上腕三頭筋長頭は肩甲帯が起始で前腕骨に停止する二関節筋である。一方、上腕筋は起始が上腕骨中央部、停止が尺骨鉤状突起と尺骨粗面であるため単関節筋である。
- ▶ 大腿直筋と大腿二頭筋長頭、半腱様筋、半膜様筋は股関節だけでなく、膝関節の運動にも関与する二関節筋である。例えば大腿直筋が収縮すると、股関節には屈曲力、膝関節には伸展力として作用する。
- ▶ 下腿三頭筋を構成する腓腹筋は膝関節と足関節を跨ぐ二関節筋であるが、ヒラメ筋は脛腓骨が起始で踵骨に停止するため単関節筋である。

関節鏡所見(肩・膝)

(設問9~13)

- ▶ 反復性肩関節脱臼において、前下方の関節唇、下関節上腕靱帯の関節窩からの剥離損傷であるBankart損傷と、上腕骨頭外側後方に陥没や圧挫痕を生じるHill-Sachs損傷が肩関節の前方不安定性を示唆する所見である。
- ▶ 肩関節鏡により関節上腕靱帯や上腕二頭筋長頭腱の観察が可能である。一方、烏口上腕靱帯は関節外構成体であり、通常は関節鏡で観察することはできない。
- ▶ 半月板は線維軟骨からなり荷重分散機能を有する組織である。
- ▶ 半月板の前後角部は滑膜に覆われていて血行が豊富である。また、外縁1/3は血行があるため断裂に対しては縫合術の適応となる。
- ▶ 外側円板上半月は完全型、不完全型、Wrisberg型(後方の冠状靱帯による付着がなく、Wrisberg靱帯のみで固定されているもの)に分類される。そして、円板上半月の断裂の際には伸展時の疼痛や伸展制限を生じる。

正解	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
	×	×	○	○	×	○	×	○	×	×	○	×	×

視診・触診

合格へのチェック!

正しいものに○，誤ったものに×をつけよ。

1. 上肢長とは肩峰から中指指尖までの距離を意味する。 ()
2. 下肢長とは下前腸骨棘から内果までの距離を意味する。 ()
3. 大腿周径は膝蓋骨上縁から10cm近位の部位で測定する。 ()
4. 徒手筋力テストの3では重力を除けば完全に運動できる。 ()
5. 上腕二頭筋の徒手筋力は座位で測定する。 ()
6. 徒手筋力テストの結果を個人間で比較するのは有用である。 ()
7. 母指の外転を評価するときは、橈側外転および掌側外転の2項目を測定する。 ()
8. Trendelenburg徴候－単純性股関節炎の組み合わせは正しい。 ()
9. 学校における脊柱側弯症検診のチェックポイントはLaséque徴候と肩甲骨の位置である。 ()
10. 後骨間神経麻痺では運動障害を生じ感覚障害を伴わない。 ()
11. Phalenテスト－足根管症候群の組み合わせは正しい。 ()
12. 動脈拍動の減弱を陽性とする検査法はEdenテストとMorleyテストである。 ()

解答は次ページ下に。

専門医試験では
こんなことが
問われる!

- ①四肢の計測・筋力・可動域
- ②代表的な各種検査と徴候

(第30回 問7など)

知識の整理

四肢の計測・筋力・可動域

(設問1～7)

- ▶ 上肢長は肩峰から橈骨茎状突起までの距離である。前腕回外位で上肢が体幹に接した状態で計測する。また、上腕長は肩峰から上腕骨外側上顆までの距離を示す。
- ▶ 下肢長には、上前腸骨棘から足関節内果までの距離(spina malleolar distance : SMD)と大腿骨大転子から足関節外果までの距離(trochanter malleolar distance : TMD)の2種類がある。
- ▶ 上腕周囲径は上腕二頭筋筋腹、前腕周囲径は肘関節のやや遠位でそれぞれ最も太い部分で計測する。大腿周囲径は膝蓋骨近位端より10cm近位で計測するが、小児では5cm近位とする。下腿周囲径は硬いが最も太い近位1/3で計測する。
- ▶ 徒手筋力テスト(manual muscle testing : MMT)は個々の筋力を判定するだけでなく、筋の神経支配から神経障害の責任高位を把握することにも有用な検査である。MMT 3は重力に抗して、MMT2は重力を除けば正常な関節可動域いっぱいに関節を動かす筋力があることを示す(表1)。
- ▶ MMT3、4と判断される筋力は筋張力測定器により測定された最大筋力のそれぞれ5%、5～

83%に相当する。

- ▶ 重力方向を考慮すると、上腕二頭筋は座位、上腕三頭筋は仰臥位で肩関節屈曲90°で測定することが望ましい。手関節伸展の筋力評価は総指伸筋の影響を除外するため手指屈曲位で実施する。
- ▶ MMTで足関節の底屈は片脚立位で踵を20回以上床から持ち上げることができれば5と判定される。
- ▶ 前腕回内・回外の測定の基本軸は上腕骨であり、手指内転・外転の基本軸は第3中手骨延長線である。
- ▶ 股関節内旋・外旋は仰臥位で股関節と膝関節を90°屈曲させた肢位で測定する。

代表的な各種検査と徴候

(設問8～12)

- ▶ 胸郭出口症候群において、Adsonテスト(座位で頸椎を患側に回旋させる)、Edenテスト(座位で胸を張った状態で両上肢を後下方に引く)、Wrightテスト(肩関節を外転、外旋させる)は橈骨動脈拍動の減弱を陽性とする検査である。
- ▶ 手根管症候群において、正中神経支配の内在筋である母指対立筋、短母指外転筋、虫様筋(示指、中指)が障害される。手根管近位のTinel徴候やPhalenテスト(手関節最大屈曲位で手根管内圧を上昇させる)が特徴である。
- ▶ 橈骨神経は長橈側手根伸筋枝より近位の損傷では下垂手、それより遠位の後骨間神経麻痺では下垂指を呈する。後骨間神経は回外筋入口部(Frohseアーケード)での絞扼性障害がみられるが、運動神経からなっているため麻痺を生じていても感覚障害を伴わない。
- ▶ 化膿性屈筋腱鞘炎でみられるKanavelの4徴は、手指屈筋腱に沿った圧痛、患指の腫脹、軽度屈曲位、強制伸展による疼痛である。
- ▶ 変形性股関節症においては、Trendelenburg徴候(股関節外転筋の機能不全により、患肢で片脚立位になると健側に骨盤が傾く)や、Patrickテスト(仰臥位であぐらの体制をとり、膝を鉛直方向に押しつける)を検査する。
- ▶ アキレス腱断裂ではThompsonテストが陽性(下腿三頭筋を把握しても足関節が底屈しない)となる。
- ▶ 脊柱側弯症検診では肩の高さ、肩甲骨の位置、ウエストラインの左右差、肋骨隆起を診察する。

表1 徒手筋力テスト(manual muscle testing: MMT)

専門医試験では特にMMT 2とMMT 3の違いについて問われやすい。

5 (normal)	強い抵抗を加えても、重力に抗して関節を正常可動域いっぱいに動かせる筋力がある
4 (good)	抵抗を加えても、重力に抗して正常関節可動域いっぱいに動かす筋力がある
3 (fair)	抵抗を加えなければ、重力に抗して正常関節可動域いっぱいに動かすことができるが、抵抗が加わると関節がまったく動かない
2 (poor)	重力の影響がなければ正常な関節可動域いっぱいに関節を動かす筋力がある
1 (trace)	筋肉の収縮が認められるだけで、関節運動はまったく生じない
0 (zero)	筋肉の収縮がまったく認められない

正解	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	×	×	○	×	○	○	○	×	×	○	×	×

検体検査

合格へのチェック!

正しいものに○, 誤ったものに×をつけよ。

1. 骨芽細胞はALPを産生する。 ()
2. 骨軟化症において血清ALPは上昇しないことが多い。 ()
3. リウマトイド因子が陽性になる疾患にはリウマチ熱が挙げられる。 ()
4. 血清CKが上昇する疾患として多発性筋炎がある。 ()
5. 利尿薬の投与により血清尿酸値は上昇することがある。 ()
6. 血清尿酸値はピラジナミドの副作用により低下する。 ()
7. 関節リウマチの関節液所見として白血球の減少がみられる。 ()
8. 化膿性関節炎の関節液は初見では多形核白血球が増加する。 ()
9. 尿中I型コラーゲンN末端架橋テロペプチドと血清酒石酸抵抗性酸ホスファターゼは骨吸収マーカーに分類される。 ()

解答は次ページ下に。

専門医試験では
こんなことが
問われる!

- ①疾患に特徴的な血液および関節液所見
- ②骨代謝マーカー

(第31回 問1など)

知識の整理

疾患に特徴的な血液

(設問1~6)

生化学検査

- ▶ アルカリホスファターゼ(ALP)はアルカリ性の条件下でリン酸エステルを加水分解してリンを放出させる酵素である。骨組織では骨芽細胞によって産生され、アイソザイムのうちALP3が骨由来のALPである。
- ▶ ALPが高値となる代表的な疾患は骨肉腫, 転移性骨腫瘍, 骨Paget病, 骨軟化症, 甲状腺機能亢進症が挙げられる。
- ▶ クレアチンキナーゼ(CK)は横紋筋由来の逸脱酵素であり, 骨格筋や心筋疾患で血清中に増加する。CK上昇がみられる代表的な疾患は筋ジストロフィー, 多発性筋炎, 皮膚筋炎, 甲状腺機能低下症, 痙攣発作後などが挙げられる。

免疫学的検査

- ▶ 関節リウマチにおいて, リウマトイド因子(rheumatoid factor; RF)は変性したIgGのFc部分に対するIgM型の自己抗体であり, 高齢者で陽性率が高くなる。また, 抗環状シトルリン化ペプチド抗体(抗CCP抗体)は早期の関節リウマチで50%程度の感度を示し, 特異度が90%と高い検査である。

- ▶ 脊椎関節炎 (spondyloarthritis : SpA) には強直性脊椎炎、乾癬性脊椎炎などが含まれるが、通常はRFや抗CCP抗体は陰性である。わが国における保有率は低いが、HLA-B27陽性が診断に有用である。
- ▶ 痛風は尿酸の生成・排泄異常による高尿酸血症が原因で、尿酸ナトリウム塩結晶が組織に沈着して生じる急性関節炎などを呈する疾患である。血清中の尿酸はプリン体の異化により生成され2/3が腎臓から排泄される。
- ▶ 高尿酸血症をきたす原因は環境因子としてアルコールや果糖、薬剤では利尿薬、ピラジナミド (抗結核薬) が挙げられる。薬物治療は尿酸生成抑制薬としてアロプリノール、尿酸排泄促進薬としてベンズプロマロンやプロベネシドが使用される。

関節液検査

(設問7～8)

- ▶ 関節液検査は外観、粘稠度、白血球、糖、細胞数、細菌培養などの所見により非炎症性疾患、炎症性疾患、細菌性疾患を鑑別するのに有用である (表2)。また、結晶分析を実施することにより痛風性関節炎 (尿酸結晶) や偽痛風性関節炎 (ピロリン酸カルシウム結晶) の診断につながる。

骨代謝マーカー

(設問9)

- ▶ 骨代謝マーカーは骨形成マーカーと骨吸収マーカーに分類され、骨粗鬆症の病態解明や治療方針の決定、治療効果の評価に有用な臨床指標である (表3)。

表2 関節液所見のまとめ

	正常	非炎症性	炎症性	感染性
透明度	透明	透明	半～不透明	不透明
色調	無～麦黄色	黄色ときに軟骨細片あり	黄色	混濁
粘稠性	高い	高い	低い	さまざま
白血球数/μL	200以下	200以下	5,000以上	50,000以上
培養	陰性	陰性	陰性	しばしば陽性
疑われる疾患 (青字は代表的な疾患)		変形性関節症 半月板損傷 靱帯損傷 関節内骨折 特発性関節血症 びまん型腱滑膜巨細胞腫 神経病性関節症	結晶性関節炎 (痛風または偽痛風) 関節リウマチ 結合組織病	細菌感染 化膿性関節炎 真菌感染 免疫不全による

(文献1より引用)

表3 骨代謝マーカー

骨形成マーカーではBAPとP1NP、骨吸収マーカーではTRACP-5bが腎機能の影響を受けにくいいため日常臨床で測定されることが多い。

	マーカー (略語)	検体
骨形成マーカー	オステオカルシン (OC)	血清
	骨型アルカリホスファターゼ (BAP)	血清
	I型プロコラーゲン-N-プロペプチド (P1NP)	血清
骨吸収マーカー	ピリジノリン (PYD)	尿
	デオキシピリジノリン (DPD)	尿
	I型コラーゲン架橋N-テロペプチド (NTX)	血清、尿
	I型コラーゲン架橋C-テロペプチド (CTX)	血清、血漿、尿
	骨型酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ-5b (TRACP-5b)	血清、血漿、尿

(文献3を参考に作成)

参考文献

- 1) 井樋栄二、吉川秀樹、津村 弘、ほか編。標準整形外科学。第14版。東京：医学書院；2020。
- 2) 大島精司、高相品上、出家正隆、ほか編。TEXT 整形外科。改訂第5版。東京：南山堂；2019。
- 3) 日本骨粗鬆症学会 骨代謝マーカー編集委員会編。骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイド2018年版。日本骨粗鬆症学会。2018年。

正解	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	○	×	×	○	○	×	×	○	○

痙性尖足に対する鏡視下腓腹筋膜切離術の経験

大 山 和 生 ・ 野 澤 大 輔 ・ 石 井 朝 夫

日本足の外科学会雑誌 第45巻 第1号 別刷

(2024年8月)

論文

痙性尖足に対する鏡視下腓腹筋膜切離術の経験

Endoscopic Gastrocnemius Recession for Spastic Equinus Foot: Two Case Reports

大山和生¹・野澤大輔²・石井朝夫³

要 旨 痙性尖足に対する治療法の一つとして腓腹筋切離術が存在する。専用デバイスを用いた鏡視下腓腹筋膜切離術を経験した。症例は脳性麻痺による痙性尖足2例4足であり、男性1例、女性1例、平均年齢24歳だった。膝関節屈曲位で足関節背屈可能だが、膝関節伸展位で尖足となる症例を適応とした。Arthrex社 EndoBlade™ system を使用して手術を行った。合併手術は全足で長母趾屈筋・長趾屈筋・後脛骨筋・筋間縫延長術、1足で外反母趾の第一中足骨遠位骨切り術を行い、術後は足関節中間位膝下ギプス固定下に全荷重を許可し、固定は6週間行った。神経障害の合併症は認めなかった。全足で膝伸展時の背屈および足底接地歩行が可能となった。小さな皮切で筋膜切離を実施できるため低侵襲である。また、創痕も小さく、癒着による引き離れも少なく整容面で長所がある。一方、鏡視下に腓腹筋膜を同定することには習熟が必要となる。

はじめに

痙性尖足に対する治療法の一つとして腓腹筋切離術が存在する。今回、専用デバイス (Arthrex社 EndoBlade™ system) を用いて鏡視下に腓腹筋切離術を2例4足に対して実施したので、その経験を報告する。

対象および手術方法

本術式の適応は脳性麻痺による痙性尖足のうち、膝関節屈曲位で足関節背屈 (dorsiflexion knee flexion: DKF) 0° 以上であるが、膝関節伸展位で足関節背屈 (dorsiflexion knee extension: DKE) が0° 未満となる尖足症例を適応とした。

手術は下腿を触診して腓腹筋筋腱移行部を確認し、そのやや遠位内外側にポータルを作成する。ポータルから溝の付いた専用スリーブを挿入し、筋膜直上の層に通す。スリーブ内に径4mm・30°斜視鏡を挿入してスリーブが腓腹筋筋膜直上に位置しており、さらに腓腹神経がスリーブの浅層にレトラクトされていることを確認する (図1, 2)。その後スリーブの溝から専用のブレードで筋膜を切離する (図3, 4)。後療法は

術後キャスト下に全荷重を許可した。術後1週でシューホーンブレースに外固定を変更し、術後6週まで終日装着、12週までは夜間のみ装着とし、12週以降は外固定なしとした。

症例提示

・症例1: 15歳男性。

11歳時に両足関節痛を自覚され当院を紹介受診。痙性尖足と診断し、骨端線閉鎖を待って手術を実施した。DKFは両側共に10°であったが、DKEは右-10°、左-5°であった (図5)。また膝伸展で足関節を背屈させる際に checkrein 変形様の足趾伸展障害を有したため、長母趾屈筋 (FHL)・長趾屈筋 (FHL)・後脛骨筋 (PT) 筋間縫延長も同時に実施した。手術は両側同時に実施し、術直後DKEは両側5°となった。手術時間は1時間49分であった。術後1年でDKEは両側5°とは保たれ、日常生活に制限は認めなかった。腓腹神経損傷の合併症所見も見られなかった。

・症例2: 32歳女性。

低出生体重による脳性麻痺があり、2歳で独歩可能となった。両側痙性尖足に対して、11歳時に両側アキレス腱延長術が実施された既往がある。当科へは両母趾MTP関節痛を主訴に受診した。当科受診時、痙性歩行があり、外反母趾角右38°左35°、中足骨間角右14°左13°の外反母趾が確認された。さらにDKF両側10°、DKE両側-10°と解離が生じていた。尖足位での無理な荷重が外反母趾に寄与していると判断し、外反母趾治療とともに痙性尖足治療として本術式を実施した。左から手術を実施。鏡視下腓腹筋膜切離術、FHL・FDL・PT筋間延長術、外反母趾に対して

Key words: gastrocnemius recession (腓腹筋膜切離術), endoscopy (鏡視下), spastic equinus foot (痙性尖足)
連絡先: 大山和生

〒311-3193 茨城県東茨城郡茨城町桜の郷280番地 独立行政法人国立病院機構水戸医療センター整形外科
TEL: 029-240-7711 FAX: 029-240-7788
E-mail: kz-oym@outlook.jp

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 東京医科大学茨城医療センター整形外科

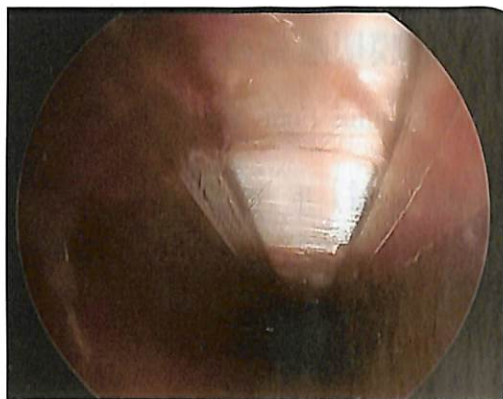


図1 術中鏡視像 スリーブの溝から筋膜が確認できる (症例1)。



図3 術中鏡視画像 カッターを筋膜に挿入している (症例1)。

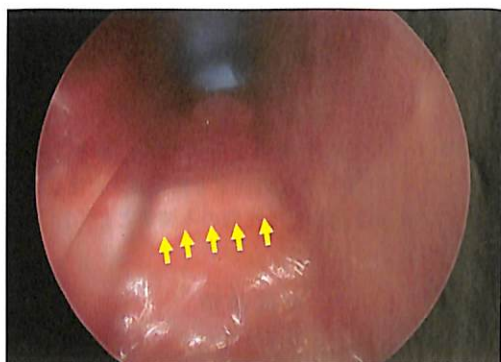


図2 術中鏡視 カメラを反転することでスリーブ直下を走行する腓腹神経を確認できる。神経を矢印で示している (症例1)。



図4 術中鏡視 カッターを引いて筋膜を切離している (症例1)。

第一中足骨遠位骨切り術を同時に実施した。手術時間は1時間40分であり、術直後のDKEは5°であった。右手術を左初回手術から1年後に実施した。鏡視下腓腹筋膜切離術、FHL・FDL・PT筋間延長術を同時に実施し、手術時間は1時間13分であり、術直後のDKEは10°だった。2カ月後に左外反母趾に対して第一中足骨遠位骨切り術を実施した。左術後3年3カ月・右術後2年3カ月の最終経過観察時点でDKE右5°左0°であった。腓腹神経損傷所見はなく、外反母趾の再発も見られず、日常生活における制限もなかった。

考 察

Vulpus法に代表される直視下を実施する腓腹筋筋膜切離術は、下腿後方正中ないし内側に3~4cmの皮筋を置いて行われる^{1,2)}。腓腹神経損傷に注意が必要であり、皮膚と筋膜の癒着による皮膚の引き攣れなどが術後問題となることがある。鏡視下に行う術式については、2002年にcadaverで鏡視下手根管開放術のデバイスを用いた報告³⁾が存在し、以降は海外で矯

正量 観血的処置と差がなく実施できること⁴⁾やAOF SやSF-36等各種スコアで改善が得られたこと⁵⁾などの報告が散見される。しかしながら、本邦での報告は渉猟し得た限りでは確認できなかった。

本報告の症例では全例足底接地可能となり、代表的な合併症である術後腓腹神経障害も全例生じなかった。いずれの手術創も1cm以下と小さい創部で手術が可能であり、最終経過観察時点で創部の皮膚と筋肉の癒着による引き攣れも見られず、整容的にも満足度が高いものであったと言える。

問題点としては、皮切を置いた後に、筋膜直上にスリーブを通す操作に習熟が必要であると今回の経験からは考察される。慣れるまでは皮切を延長して筋膜直上を直視で確認してから沿わせるように挿入する方法が考えられ、実際にそれでも直視下を実施する手術よりも十分に小さな皮切での手術となる。今後、症例数を増やして検討することや、中・長期的な成績の報告も必要である。

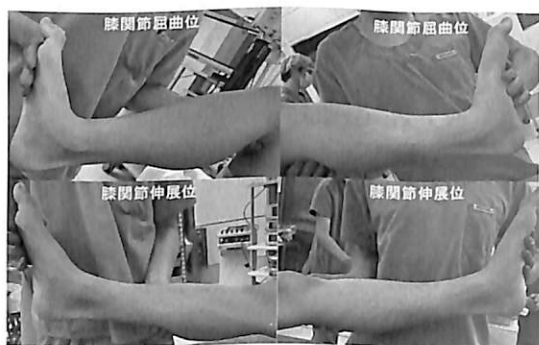


図5 術前可動域 (症例1).

ま と め

本術式は癒性尖足に対して低侵襲に実施可能であり、短期的には良好な成績だった。今後、症例の蓄積

と中・長期的な成績の確認が必要である。

文 献

- 1) 松尾 隆：脳性麻痺の整形外科的治療。創風社、東京、1998、141-155, 1998.
- 2) 藤井 敏男：整形外科 Knack & Pitfalls 小児整形外科の要点と盲点。文光堂、東京、366-367, 2009.
- 3) Trevino, S.G., Panchbhavi, V.K.: Technique of endoscopic gastrocnemius recession a cadaver study. Foot & Ankle Surg., 8: 45-47, 2002.
- 4) DiDonatello, L.A., Adams, H.B., Garchar, D.: Endoscopic gastrocnemius recession for the treatment of gastrocnemius equinus. J. Am. Podiatr. Med. Assoc., 95: 410-413, 2005.
- 5) Theveit, G., Howe, L.B., Kaliyaperumal, K., et al.: Endoscopic gastrocnemius recession procedure using a single portal technique: a prospective study of fifty consecutive patients. Int. Orthop., 39: 1099-1107, 2015.

表題

当院における透析腎癌 6 例の検討

著者名、共同著者名

高橋佳子、高橋祥太、市村靖、飯沼昌宏

著者所属機関名、共同著者所属機関名

独立行政法人国立病院機構水戸医療センター

英文表題

Six Cases of Dialysis-Associated Renal Cell Carcinoma at a Single Center

英語著者名、英語共同著者名

Yoshiko Takahashi, Shota Takahashi, Yasushi Ichimura, Masahiro Inuma

英語著者所属機関名、英語共同著者所属機関名

National Hospital Organization Mito Medical Center

<緒言>

透析患者では腎細胞癌が高率に発生することが報告されている¹⁾。また、長期透析に伴う後天性腎嚢胞 (Acquired cystic disease of the kidney: ACDK) が腎細胞癌の発症に関与していることが報告されている²⁾。限局性透析腎癌には腎摘除術が選択されるが、透析患者は併存症も多く周術期の注意も必要である。当院において手術治療を行った透析腎癌症例を後方視的に検討した。

<対象と方法 (または症例) >

2015 年 5 月から 2024 年 9 月まで腎癌に対して当院で手術治療を行った維持血液透析患者 6 例を対象とした。診療録より患者背景や診断契機、臨床病期、病理組織の情報を収集し、転帰については診療録及び紹介施設への追跡調査によって、後方視的に検討を行った。病期および病理組織学的診断は腎癌取り扱い規約第 5 版に基づいて行った³⁾。

<結果>

患者背景を表 1 に示す。当院で経験した透析腎癌は 6 例とも男性症例であり、年齢の中央値は 69 歳、透析歴の中央値は 3 年であり、いずれも発見契機は偶発例であった。また、臨床病期分類は Stage I が 5 例 (83.3%)、Stage II が 1 例 (16.7%) であった。原疾患は糖尿病性腎症が 3 例 (50.0%) と半数を占め、その他、慢性糸球体腎炎、腎硬化症、IgA 腎症が 1 例ずつであった。ACDK を伴う症例が 4 例 (66.7%)、ACDK を伴わない症例が 2 例 (33.3%) であった。両側腎癌症例を 1 例 (16.7%) 経験した。

手術はいずれも腹腔鏡手術で腎摘除術を行い、片側症例については経後腹膜アプローチで行った。両側腎癌症例 1 例については経腹膜アプローチによって一期的に両側腎摘除術を施行した (表 2)。周術期経過を表 3 に示す。症例 1 で術後シャント閉塞を来しシャント再建術を要したが、いずれの症例も Clavien-Dindo 分類 v2.0 で Grade IV 以上の重篤な合併症は無かった。入院期間の中央値は 17.5 日であった (表 3)。病理組織結果を表 4 に示す。ほとんどが淡明細胞型腎細胞癌で、ACD 随伴腎癌が 1 例、両側腎癌症例では右が淡明細胞型腎細胞癌、左が乳頭状腎癌組織型であり左右で組織型が異なっていた。転帰を表 5 に示す。再発症例を症例 1 の 1 例で経験したが、本症例は大腸癌の併存症もあり腎癌術後 3 年時点で大腸癌は腹膜播種を来し緩和治療の方針となっていたため、同時期に腎癌局所再発も認めたが治療介入は行わない方針となった。同症例は他院で救急搬送後に死亡となったが詳細は不明であった。いずれの症例も腎癌死ではなく、他因子による死亡が 3 例みられた (表 5)。

<考察>

透析患者の腎癌発症率は一般人の約 15 倍とされ、男性で発症頻度が高いとされる²⁾。特に本邦では長期透析に伴う ACDK の発生が腎細胞癌合併に関与していることが知られているが、透析歴 10 年未満では淡明細胞型腎細胞癌の発症頻度が高く、透析歴

10 年以上では ACD 随伴腎癌発症率が高く、次いで淡明細胞型腎細胞癌が多いことが報告されている⁴⁾。当院では全症例が男性症例であり、いずれも透析歴 10 年未満で淡明細胞型腎細胞癌が多い結果であり、既報と一致していた。

透析患者の腎癌発症率は高いが、透析導入時や定期的な画像検査により早期発見が可能であり予後は改善している。透析腎癌 5 年生存率は 84.3-88.9%と報告されている。特に偶発例では有症状例と比較し予後が良いとされる(図 1)¹⁾⁵⁾。当院症例でも全症例が偶発例であり、観察期間中の癌死を認めなかった。

また、わが国の慢性透析療法の現況 2023 によると、悪性腫瘍は死因の第 3 位である⁶⁾。死因第 1 位の感染症、第 2 位の心不全の死亡率も高く癌死以外の予後マネジメントを行うことも引き続き重要である。

<結語>

当院で経験した透析腎癌の 6 例を報告した。男性症例のみで透析期間は 10 年未満、病理組織は淡明細胞型腎細胞癌が多かった。いずれも偶発腎癌であり観察期間の癌死はみとめなかった。定期画像検査による早期発見が有用であることが示唆された。

<利益相反>

本論文の掲載内容に関して開示すべき利益相反はない。

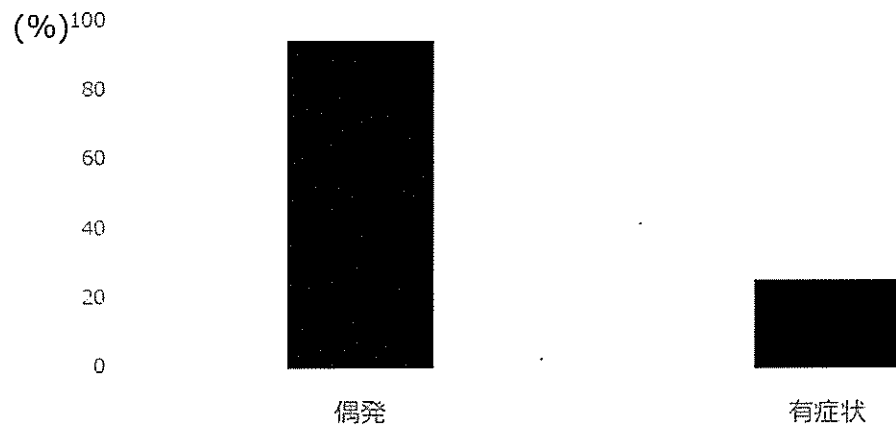
<文献>

- 1) Satoh S, Tsuchiya N, Habuchi T, et al. Renal cell and transitional cell carcinoma in a Japanese population undergoing maintenance dialysis: J Urol 174 (5) :1749-53, 2005
- 2) 石川勲:透析患者と腎癌ー第 59 回日本透析医学会教育講演よりー. 透析会誌 47: 589-598、2014
- 3) 日本泌尿器科学会/日本病理学会/日本医学放射線学会:泌尿器科・病理・放射線科腎癌取扱い規約第 5 版、メディカルレビュー社、大阪市、2020 年
- 4) Kondo T, Sasa N, Yamada H, et al. Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma is the most common subtype in long-term dialyzed patients: Central pathology results according to the 2016 WHO classification in a multi-institutional study, Pathol Int. 68 (10) :543-549, 2018
- 5) 松田剛、望月保志、迎祐太、他:慢性維持透析患者に発生した腎細胞癌の臨床的検討、泌尿紀要、68:369-376、2022 年
- 6) 正木崇生、花房規男、阿部雅紀、他:わが国の慢性透析療法の現況 (2023 年 12 月 31 日現在)、透析会誌 57 (12) : 543-620、2024

<図表の説明>

<図>

図 1. 透析腎癌 5 年特異生存率



<表>

表 1. 患者背景

症例	性別	年齢(歳)	原疾患	透析歴(年)	ACDK	患側	臨床病期	発見契機
1	男	79	糖尿病性腎症	1	なし	右	cT1a	結腸癌術後 経過観察CT
2	男	78	糖尿病性腎症	5	あり	左	cT1a	定期CT
3	男	42	慢性糸球体腎炎	8	あり	左	cT1b	定期CT
4	男	67	腎硬化症	0.5	あり	左	cT2a	透析導入時CT
5	男	71	糖尿病性腎症	6	あり	右	cT1a	定期CT
6	男	51	IgA腎症	1	なし	両側	cT1a/cT1a	透析導入時CT

表 2. 手術経過

症例	アプローチ	手術時間	出血量(g)
1	経後腹膜	3時間29分	39
2	経後腹膜	2時間33分	少量
3	経後腹膜	3時間27分	少量
4	経後腹膜	3時間2分	22
5	経後腹膜	2時間8分	120
6右腎	経腹膜	1時間24分	148
6左腎	経腹膜	1時間7分	

表 3. 周術期経過

症例	術前(日)	術後(日)	ヘパリン化	周術期合併症
1	17	12	+	シャント閉塞
2	12	11	+	なし
3	9	11	+	なし
4	5	10	-	なし
5	2	9	-	なし
6	3	10	-	なし

表 4. 病理組織結果

症例	組織型	病理病期	Grade
1	淡明細胞型	pT1a	G2>>G3
2	ACD随伴腎癌	pT1a	G2>=3
3	淡明細胞型	pT1b	G1>G2
4	淡明細胞型	pT3a	G2>G3>>G4
5	淡明細胞型	pT1b	G2
6右	淡明細胞型	pT1a	G2>G1>G3
6左	乳頭状	pT1a	G1>G2

※ACD : acquired cystic disease

表 5. 転帰

症例	再発	転帰	経過観察期(年)	死因
1	あり(術後3年)	死亡	3.5	詳細不明 (大腸癌BSC)
2	不明	死亡	2	脳腫瘍
3	なし	生存	4	
4	なし	死亡	3	誤嚥性肺炎
5	なし	生存	0.5	
6	なし	死亡	3	脳出血

表 6. 透析患者の死因

1. 感染症	22.6%
2. 心不全	21.0%
3. 悪性腫瘍	7.6%
4. 脳血管障害	5.4%
5. 心筋梗塞	3.3%

編集後記

2024 年度（令和 6 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、17 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。具体的には論文発表、学会発表、治験、NHO 共同研究、製造販売後臨床試験、製造販売後調査、競争的研究費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。水戸医療センターの 2024 年度の研究ポイントは 492.2 ポイント（2023 年度 635.9 ポイント、2022 年度 692.4 ポイント）であり、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、39 位（2023 年度 29 位、2022 年度 26 位）でした。

ポイントの内訳は 1 位、英文論文 209.8 ポイント（2023 年度 198.4 ポイント）、2 位、治験新規 130.0 ポイント（2023 年度 185.0 ポイント）、3 位、学会発表 84.0 ポイント（2023 年度 109.0 ポイント）でした。治験のポイントは NHO 全病院中 17 位であり、当院の稼ぎ頭です。また、受託研究実績金額は令和 5 年度に続き、1 億円を突破しました。

発表関連の業績は英文論文 39 編、和文論文 13 編、国際学会発表 3 件、国内学会発表 78 件でした。当院職員が筆頭著者の英文原著論文は 3 編（羽鳥貴士医師、沼田岳士医師、樋口遥水医師）、英文症例報告 3 編（小川健医師、小泉智三医師、渡邊達也医師）、英文論説 1 編（吉田近思医師）でした。当院職員が筆頭著者の和文原著論文は 2 編（小川健医師、森田純一郎医師）、和文症例報告 3 編（大山和生医師、高橋佳子医師、小川健医師）、和文総説 1 編（小川健医師）、著書 1 編（堤育代医師）でした。呼吸器内科、整形外科、救急科、血液内科、循環器内科、泌尿器科の医師たちです。

令和 6 年度は看護研究推進のため、看護研究用の研究計画書ガイダンスを作成しました。これからも職員の研究活動が円滑に進むよう、臨床研究部の活動を継続します。

臨床研究部長 福永 潔