

## 巻頭言

本誌は2012年に創刊された「恵寿総合病院医学雑誌」の第11巻にあたります。本巻には総説3編、原著1編、症例報告3編の合計7編と当院で開催された過去1年間のTQM（Total Quality Management）大会での優秀賞6記録が掲載されています。

総説の一つは筆者自身が著者である“当院における新型コロナウイルス感染症対応クロノロジー”です。これまでの当院の対応や頑張りなどを時系列に記載した総説です。他の総説は昨年当院で心療内科が新設され、その科長が執筆した“臨床医学におけるデモラリゼーションの重要性—その概念と治療的関わり（対応・対処法）を中心に—”と当院産婦人科医師が執筆した“子宮収縮抑制と切迫早産治療”である。総説以外として、急性単純性膀胱炎におけるESBL産生菌の分離頻度の年次変化、視床下部性と推測される出産後下垂体前葉機能低下症の1症例、血管免疫芽球形T細胞性リンパ腫の単剤抗腫瘍薬 purine nucleoside phosphorylase 阻害薬によりEBウイルス関連B細胞性リンパ腫（DLBCL）を合併した1例、同種免疫性胎児肝障害が疑われた胎児死亡の1例の論文が掲載されています。当院TQM大会優秀賞には終末期、オンライン診療関係、待ち時間短縮の取り組みなどの発表記録が掲載されています。

通常業務に加え、新型コロナウイルス対応業務を行いながらの執筆や発表作業には多大な労力があつたと思います。当事者には後々、頑張った苦勞が必ず報われるはずです。

本巻頭言執筆は2023年（令和5年）3月9日です。国内新型コロナウイルス感染初発例から3年経過し、昨年12月に猛威を振るった新型コロナウイルス感染症第8波は2月に入って減少し、第8波は収束したと思われまふ。国は2023年5月8日に感染症法上の位置づけを5類に変更する予定とし、これに伴い外来や入院での医療提供体制も段階的に変更するとしています。一方でこの数年、少なかったインフルエンザが流行しており、新型コロナウイルス自体が変化したわけではないので、医療機関としては感染症対策を疎かにするわけにはいきません。とはいうもののこれからはウィズコロナの時代として、なんでも制限ではなく、場面に応じて、うまく付き合っていくことになるでしょう。プライベートでの行動など、我慢を強いられた医療従事者にも名実ともに暖かい春が訪れることを願っています。そして、ゆとりを感じながら、本来の仕事や論文執筆等の学習や研究に多くの力を注ぎ、働きがいやエンゲージメントを存分に感じられる医療機関を目指したいと思います。

最後に第11巻の発刊を祝するとともに、第11巻発刊に際し、大変なご苦勞をされた新井隆成編集長と大成道広、長浦智里及び森下毅編集補佐に御礼申し上げます。

2023年3月吉日

社会医療法人財団董仙会 恵寿総合病院  
病院長 鎌田 徹

# 目次

## 巻頭言

## 総説

- 当院における新型コロナウイルス感染症対応クロノロジー ----- 病院長 鎌田徹 ----- 1
- 臨床医学におけるデモラリゼーションの重要性  
—その概念と治療的関わり（対応・対処法）を中心に— ----- 心療内科 中川東夫 ----- 11
- 子宮収縮抑制と切迫早産治療 ----- 産婦人科 安田豊 他 ----- 17

## 原著

- 急性単純性膀胱炎における ESBL 産生菌の分離頻度の年次変化  
----- 臨床検査課 北野可那子 他 ----- 26

## 症例報告

- 視床下部性と推測される出産後下垂体前葉機能低下症の 1 症例  
----- 2021 年度臨床研修医 林瑞樹 他 ----- 32
- 血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫の単剤抗腫瘍薬 purine nucleoside phosphorylase 阻害薬により  
EB ウイルス関連 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）を合併した 1 例  
----- 2021 年度臨床研修医 勝山結慧 他 ----- 37
- 同種免疫性胎児肝障害が疑われた胎児死亡の 1 例 ----- 2021 年度臨床研修医 滝川達也 他 ----- 43

## 院内発表会の記録

- 董仙会 TQM 活動報告（2021 年度後期～2022 年度前期） ----- TQM 委員長 安井智美 ----- 48
- 介護医療院 恵寿鳩ヶ丘における  
アドバンス・ケア・プランニングの取り組み ----- ----- 49
- 超急性期患者に早期リハビリ介入への取り組み ----- ----- 50
- オンライン診療の実現に向けて ----- ----- 51
- ドック受検者の理解度向上のための仕組みづくり  
～動画による検査説明の導入～ ----- ----- 52
- タスク・シフト(静脈路確保) 推進の仕組みづくり ----- ----- 53
- 予約外患者の受付業務を見直し、待ち時間を短縮する仕組み作り ----- ----- 54

## 投稿規程

## 編集後記

総説

## 当院における新型コロナウイルス感染症対応クロノロジー

鎌田 徹

恵寿総合病院 病院長

### 【要旨】

新型コロナウイルス感染症はいまだに終息していないが、はじまりから 2022 年 11 月までの約 3 年間の経過を第 1 波から第 8 波に分け、当院がどのように対応してきたかをクロノロジーとして記録した。行政などの対応も当院の対応と密接に関係するので併記した。国内では第 1 波から第 7 波にかけて感染者数は増加した。第 1 波・第 2 波では院内の診療体制構築や濃厚接触者対応等を行った。第 3 波の当院 1 例目以降における入院患者数は合計 229 例であった。第 4 波からはワクチン接種が始まり、第 5 波には当院最初のクラスターを経験した。第 6 波では重点医療機関に認定された。第 7 波と第 8 波それぞれにクラスターの発生を 1 度ずつ経験した。当初は未知との戦いという認識であり、脅威であったが、徐々に様々な体制が整うことで、少しずつ落ち着きを取り戻してきた。しかし職員には医療従事者としての行動制限を継続し、我慢を強いているので、パンデミックの早い終息を願うばかりである。

Key Words : 新型コロナウイルス感染症, クロノロジー, 時系列

### 【はじめに】

本稿執筆時は第 8 波の始まりといわれている時期である。本稿は、まだ終息していない新型コロナウイルス感染症のはじまりから 2022 年 11 月までの約 3 年間の経過を時系列にまとめ、当院がどのようにしてこのパンデミックに対応してきたかの記録である。終息していないため、備忘録的な中間報告である。このコロナ禍でよく使われたパンデミック・ロックダウン・ゼロコロナ・クラスター・濃厚接触者・不要不急・黙食・COCOA・ソーシャルディスタンス・マンボウ・ブレイクスルー・オーバーシュート・3 密・リモート・ワーケーション・ステイホーム・Go To・オンライン・新しい生活様式・鼻マスク・ニューノーマル・ウィズコロナという言葉聞くだけで、今は風景やその時の心理状態などの記憶が蘇ってくるが、コロナが治まれば記憶は薄れる。本稿は当院の職員の頑張り・苦勞を記憶に頼らない時系列的な情報(クロノロジー)や記録として執筆した。なお、文中のコロナ感染の流行波の時期は筆者の主

観である。

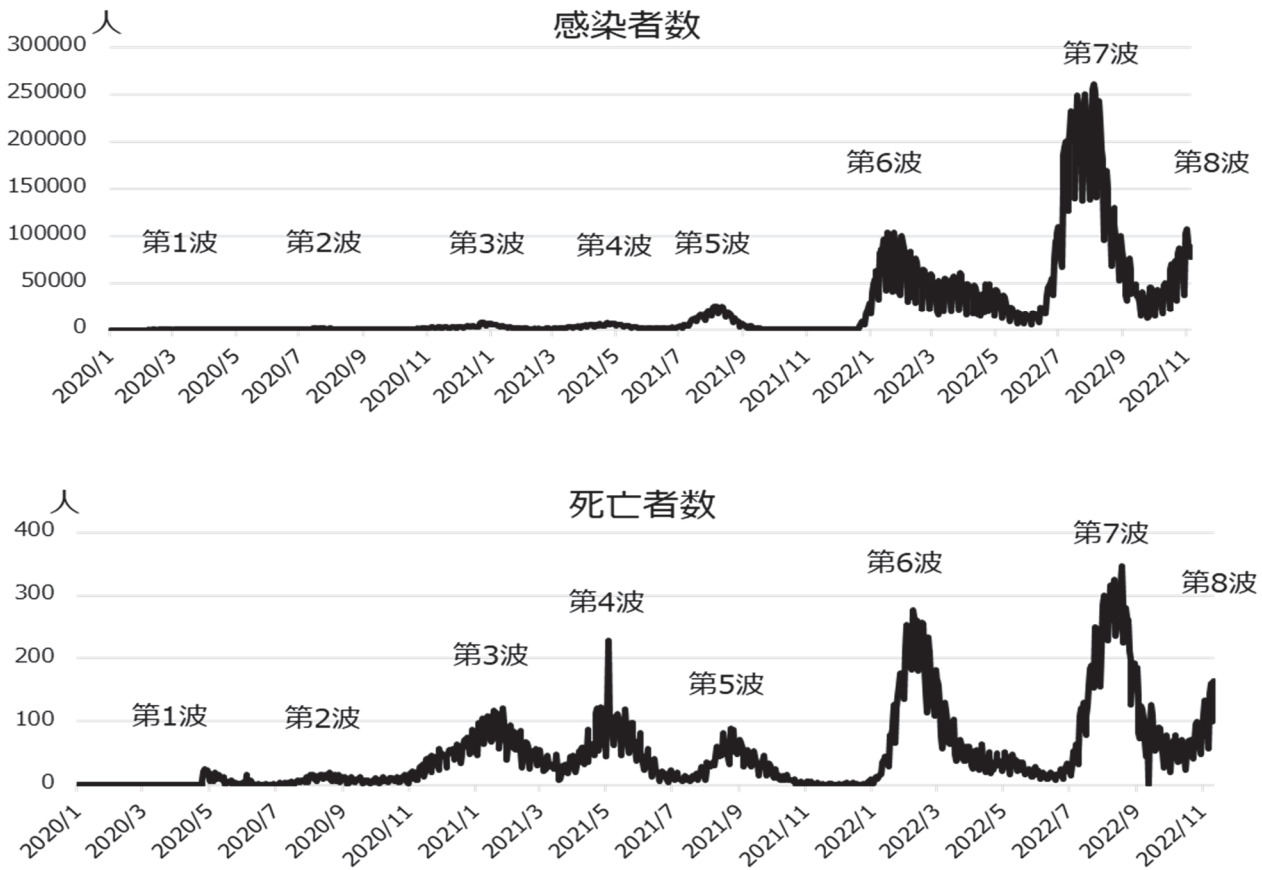
### 【国内新型コロナウイルス感染者数と死亡者数の推移(図 1)】

2022 年 11 月までの国内新型コロナウイルス感染者数の推移を示す(図 1 上段)。第 7 波の感染者数は他の流行波と比較し、はるかに多い感染者数だった。特に第 1 波～第 4 波と比較し、第 7 波の感染者数は多かった。

2022 年 11 月までの国内新型コロナウイルス死亡者数の推移を示す(図 1 下段)。死亡者数は第 6 波から急激に増加しているが、図 1 上段の感染者数に比較して、第 3 波から第 5 波における死亡者の割合が高かった。

### 【当院の新型コロナウイルス新規入院患者数と当院職員感染者数の推移(図 2)】

2022 年 11 月 30 日までの当院の新型コロナウイルス新規入院患者数の月別推移を示す(図 2 上段)。



出典：厚生労働省 データからわかる－新型コロナウイルス感染症情報

図1 国内の新型コロナウイルス感染者数と死亡者数の推移 2020年1月以降

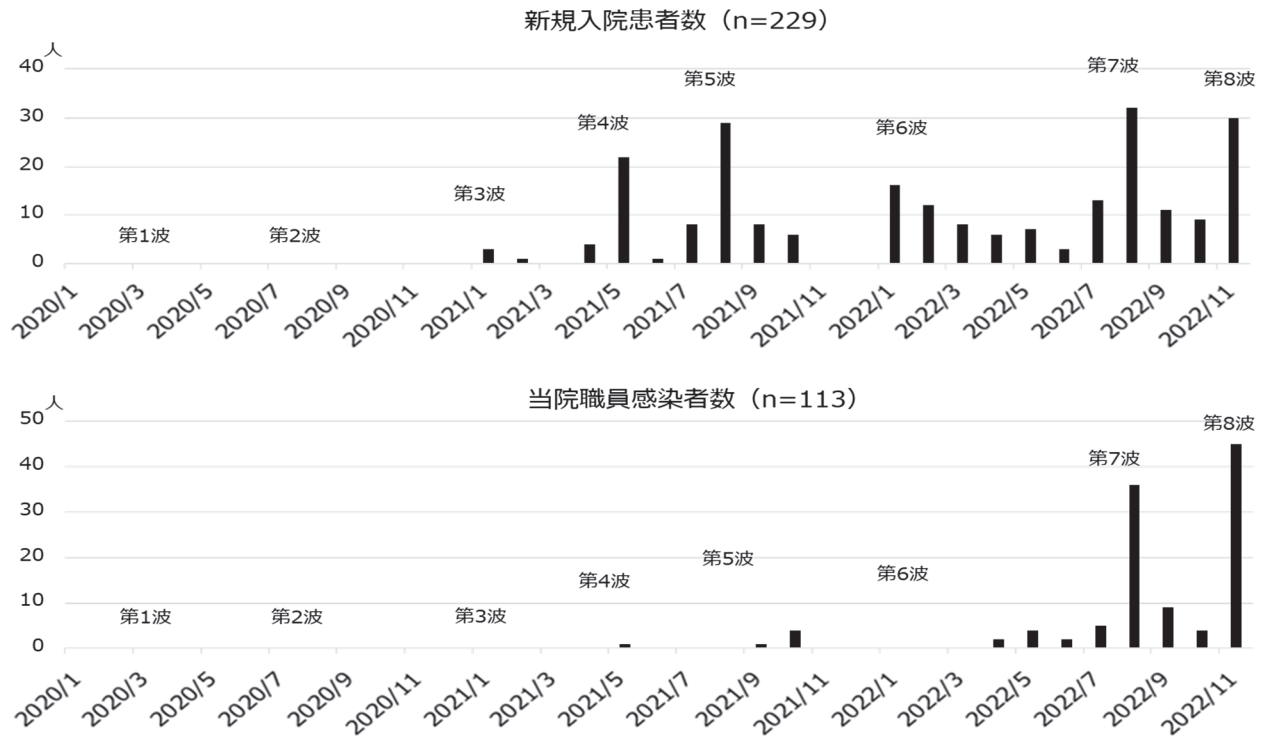


図2 当院の新型コロナウイルス新規入院患者数と当院職員感染者数の推移

表 1-1 当院の年代別性別新型コロナウイルス入院患者数

年齢（歳）	男性	女性	合計
0-9	0	2	2
10-19	5	3	8
20-29	18	7	25
30-39	7	6	13
40-49	12	7	19
50-59	12	14	26
60-69	20	10	30
70-79	22	6	28
80-89	31	20	51
90-99	8	16	24
>100	0	3	3
合計	135	94	229

表 1-2 新型コロナウイルスに感染した後の当院入院死亡例

症例	年齢	性別	コロナにて入院した日	入院から死亡までの日数	死因
1	94	女	2022/5/20	5	新型コロナウイルス感染症
2	81	男	2022/6/28	2	急性心不全
3	83	女	2022/8/9	26	急性呼吸不全
4	64	女	2022/8/22	14	肝硬変
5	89	男	2022/11/19	7	胃癌

第 1 波・第 2 波には入院例がなく、第 3 波で 4 例、第 4 波 28 例、第 5 波 51 例、第 6 波 47 例、第 7 波 57 例であった。全経過（2020 年 1 月～2022 年 11 月 28 日）を通じて 229 例（男性 135 例、女性 94 例）の患者数であった。患者年齢は 0 歳から 102 歳、中央値は 65 歳であった。

これまでの当院職員の感染者数の月別推移を示す（図 2 下段）。総数は 113 名である。全職員の約 14%であった。11 月末現在、石川県での総感染者数は約 20 万人、感染率は約 20%なので、当院は一般住民の感染率と比較し低率である。ほとんどが家庭内感染などの院外感染であったが、一部には院内での感染例も含まれる。第 4 波の 2021 年 5 月 6 日に 1 例目を認め、その後時々、月に数名程度の感染例を認めたことがあったが、2022 年 8 月 36 名、2022 年 11 月 45 名と第 7 波と第 8 波の時期に著増した。

【当院の年代別性別新型コロナウイルス感染入院患者数と死亡例（表 1）】

表 1-1 に当院の年代別性別新型コロナウイルス感染（以下コロナ感染と記す）入院患者数を示す。年代別では 80-89 歳が 51 例と最も多かった。20-29 歳は 25 例と比較的多かったが、そのほとんどは感染

者を全例入院としていた流行波初期の症例である。20-29 歳は男性 18 例、女性 7 例と男性が多かった。コロナ感染後の当院入院死亡 5 例を表 1-2 に示す。コロナ感染を直接死因として亡くなった症例は症例 1 の 94 歳の高齢者のみで、他は基礎疾患が直接死因であった。死亡例は第 6 波と第 7 波の間に集中し、症例 5 は第 8 波だった。

以降、世界・国内・石川県・七尾市・当院での出来事等を流行波毎に記載した。

【第 1 波 2020 年 2 月～6 月（図 3）】

中国武漢で 2019 年 12 月 31 日世界 1 例目の報告があり、3 月 11 日 WHO は COVID-19 と命名し、5 月にはベータ株が報告された。国内では 2020 年 1 月 16 日 1 例目が発表されたが、当院所在地の七尾市で最初に陽性者が出たのは 4 月 5 日であった。国は 3 月 14 日新型インフルエンザ等対策特別措置法を施行し、4 月 7 日第 1 回の緊急事態宣言を行った。4 月 16 日石川県は緊急事態を宣言し、感染者のホテル療養が開始された。この頃にはマスクの入手が極めて困難となり、いわゆるアベノマスクという布製マスクが全世帯に 2 枚ずつ配布された。5 月 7 日治療薬レムデシビル®が承認された。この間、元ドリフターズの志村けんさんや女優の岡江久美子さんなどの有名人がコロナ感染のため死去したことが判明し、パンデミックであるコロナ感染が一大事であることが日本中に広く認識された印象がある。国は 5 月感染者等情報把握・管理システム（HER-SYS）の運用を開始した。

当院では 2020 年 2 月には患者側に対して全館面会禁止とし、職員には不要不急の外出制限・Web 会議推奨・体調不良時の休業を要請した。また職員には業務中のマスク着用を義務付けたが、サージカルマスクは入手困難となり、職員一人当たり 2 枚/週の配給制とした。3 月 2 日には院内新型コロナウイルス対策本部を設置し、以降毎週月曜日開催を継続しており、2022 年 11 月までに 125 回開催し、院内コロナ感染対応の司令本部としての役割を担ってきた。2 月 27 日院内コロナ感染疑い患者受診時対応訓練

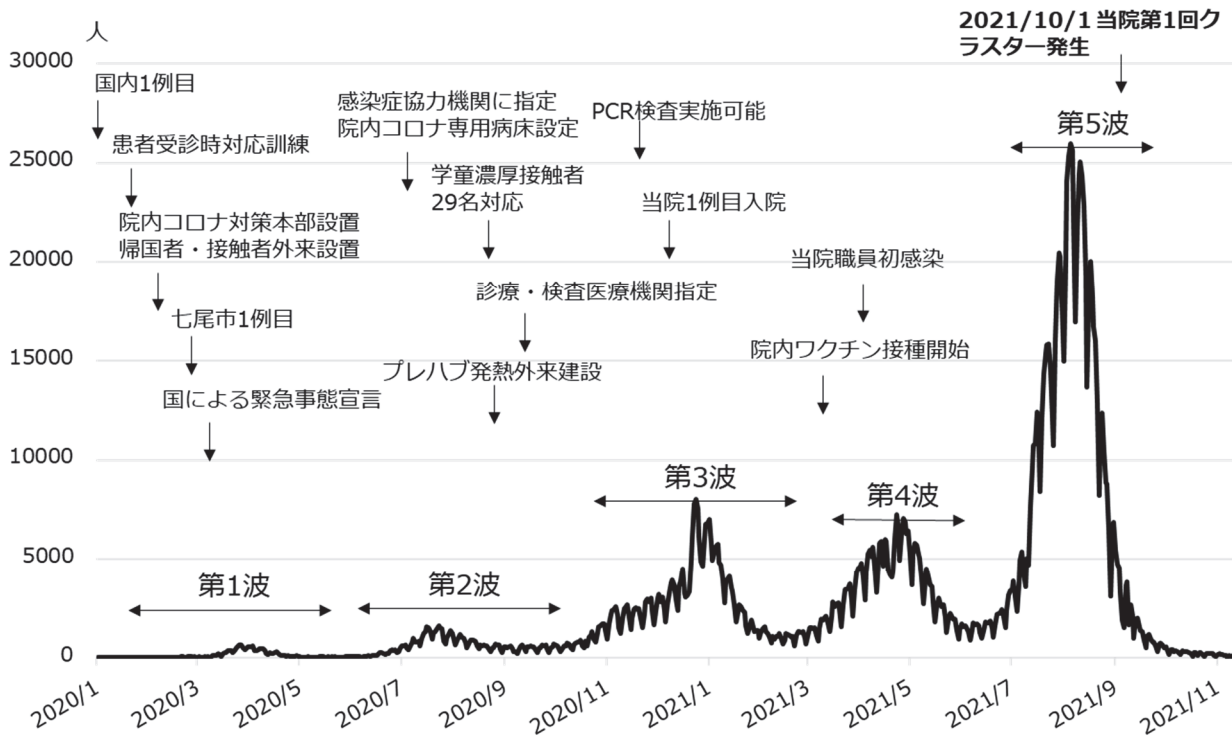


図3 第1波～第5波の国内新型コロナウイルス感染者数と主な出来事

を行い、3月には帰国者・接触者外来を開設し、本格的に発熱者の対応を始めたが、職員からはN95マスクなどのPPE不足の中での対応に不満が噴出した。4月には当院事業継続計画（BCP：Business Continuity Planning）に従って、3密回避・院内入館禁止の徹底・ECMO導入可否の検討（後に導入不可となった）・緊急以外の医療行為（人間ドック・処置・手術・検査）の延期・時間的空間的ゾーニング・医師会などの関係機関との連絡体制の構築などを行った。4月1日当院は地域医療支援病院に承認されたが、このことはコロナ感染対応などについても地域を支える病院として病院全体がコロナ感染についてもしっかりと対応するための動機づけとなった。国内の感染者数減少に伴い5月には不急として延期していた人間ドックなどの診療制限を解除した。出産が近い妊婦の対応についても協議し、感染例は石川県立中央病院に搬送することになったが、緊急出産時は当院産科病棟個室で行う方針とした。6月には緊急事態宣言が解除され、研修・出張などの往来制限も解除したが、飲食を伴う会合は禁止のままとした（会食の制限はこのあと解除されることはなかった）。6月3日外来患者の当院での滞在時間を短

くするために患者自身のスマートフォンなどから来院前に問診が行える来院前Web問診利用を開始した。この時期は各部署でBCPを作成するなど、実際のコロナ感染患者対応に備えるための運用や考え方をまとめる時期であった。なお4月から6月は病床稼働が低率となり経営的には非常に厳しい時期でもあった。

【第2波 2020年7月～11月（図3）】

国内では7月より患者数が再度増加したが、9月下旬にアビガン®が承認され、患者数減少に伴い10月にはGo To イート・Go To トラベルが開始された。一方で10月には変異株であるデルタ株が報告された。

県内1例目（医療関係者だった）の感染者が7月17日に確認された。8月下旬には県内の医療機関のクラスターが発生し、医療従事者の感染者増加が問題となった。

当院では7月に都市部への往来や大学への帰学を禁止し、職員が感染しているかどうかの抗体検査を実施した（結果は全員陰性）。8月には石川県感染症協力医療機関（連携型）として認定され、8月24



写真1 ①学童野球関係の濃厚接触者検査風景 ②コロナ入院患者1例目受入風景 ③ワクチン接種時の予診ブース  
④当院初めてのクラスター発生時の正面玄関看板 ⑤リモートアクセス実施（逆オンライン診療）風景  
⑥発熱外来カーポート設置

日に本館4階南病棟をコロナ専用病床（確保10床・休床7床）とした。この頃、国内では入手困難であった非接触型の検温計やサーモグラフィを購入し、HEPA フィルタ付きの陰圧ブースも3個導入した。9月12日学童野球関係の児童ら濃厚接触者29名のコロナ検査（自院LAMP法）を実施した（写真1-①）。この頃は発熱外来建築前のため屋外の職員駐車場で、ドライブスルー形式での検体採取であった。9月であったが暑い中、PPEを装着しながらのコロナ感染対応は激務であった。10月1日プレハブではあるが、トイレや冷暖房完備の発熱外来専用棟を本館横の職員駐車場に建設（総工費1200万程度）し、11月石川県発熱患者等診療・検査医療機関となった。全館面会禁止は9月1日から再開し、オンライン面会を積極的に推奨した。11月2日からは個室での面会を許可し、県外の出張などの往来も緩和した。この時期は全ての対応が試行錯誤の連続だったが、発熱外来での患者対応や濃厚接触者対応を行いながら、地域を支える病院として施設や機器などのコロナ感染対応に必要な環境を整備した時期であった。

**【第3波 2020年12月～2021年3月（図3）】**

国は患者急増に対して2021年1月8日第2回緊

急事態を宣言した。

県内では2020年12月第2週から患者は増加し、能登地域でも患者が散見されるようになり、県は2021年1月21日感染拡大警報を発令し、3月20日石川県発熱患者等受診・コロナワクチン副反応相談センターを開設した。

当院では2020年12月16日から全館面会禁止とし、プライベートにおいても年末年始は静かに過ごすことや職員同士の飲食は最大4名程度まで、1時間程度とする通達を行った。12月待望のPCR検査機器（IDNOW™）が当院に導入され、30分程度での陽性判定が可能となった。例年行われていた数百人規模の法人職員が参加する大忘年会は中止となった。2021年1月5日コロナ感染陽性者の入院時対応訓練を行い、その3日後の1月8日（金）は大雪であったが、当院1例目のコロナ感染患者の入院を受け入れた。若い旅行者で遠方の病院から救急搬送された患者であった。写真1-②は患者が胸部CT撮影を行っている間、待機しているPPEを装着した看護師とHEPA フィルタ付陰圧アイソレータ付きの車椅子である。その後時間的ブーニングを行いながら、エレベーターが途中階に止まらない設定を行い、本館4階のコロナ病床に移動した。この1例目

の館内移動搬送は職員十数名が携わり、大変緊張感の伴った厳戒態勢の下で行われた。その後、本流行波において3例の入院を受け入れた。コロナ病棟勤務の職員には希望時にホテルや職員寮宿泊が可能となる対応を行った。2月1日当院の新型コロナウイルス感染症等に対するBCPを一部変更し、第2版とした。感染者減少に伴って3月15日コロナ病床をいったん一般病床とした。この時期は世の中のコロナに対する恐怖感が非常に強く、実際にコロナ感染患者入院を受け入れたことによって、コロナ病棟担当職員の業務負担やストレスが増加した時期であった。

#### 【第4波 2021年4月～6月（図3）】

国は2021年4月1日第1回まん延防止等重点措置、4月25日第3回緊急事態宣言を行った。

県は5月上旬に石川県立中央病院内にメディカルチェックセンターを設置した。また県は5月16日第1回まん延防止等重点措置、5月16日第2回緊急事態宣言を行ったが、県内福祉施設・医療機関のクラスターが増加した。石川緊急事態宣言は6月13日に解除された。

当院では4月20日コロナ患者入院受け入れを再開した。5月6日はじめて当院職員1名が感染し、この頃からコロナ感染入院患者が急増したため、5月12日全新規入院患者の入院前コロナ検査と胸部CT検査実施を必須とし、職員にはプライベートの行動制限として、スポーツジムなどの屋外屋内スポーツ・集会・イベント・集客施設への立ち入り自粛を要請した。国内では極端に不足したPPEやマスクなどの个人防护具を調達するために、資財課が奮闘した。6月に抗原定量検査が当院で可能となり、大量の検体が同時に処理可能となった。6月上旬には県外への往来や県外者と接触した場合は上司に報告し、コロナ検査実施などを受けるように通達した。この頃からプライベート自粛やコロナ検査負担に対する職員の不満が聞かれるようになった。

コロナ感染に対するワクチン接種はこの頃から開始された。最初のワクチンはmRNAワクチン（ファイザー製）で、初めて臨床使用される画期的なワクチンであった。

新型コロナウイルス撲滅のために世界中の研究者が血眼になって開発したものだが、何十年も前から研究されており、わずか1年足らずで臨床応用となった。県では6月18日いしかわ県民ワクチン接種センターを開設し、七尾市では5月8日から特設会場でのワクチン初回集団接種を開始した。当院では4月16日医療従事者ワクチンの初回接種が開始され、5月29日からはかかりつけ患者へのワクチン初回接種を開始した。写真1-③はその際の予診ブースの様子である。当院でのワクチン接種はこの後も続くことになる（当時は5回も接種することになるとは思ってもいなかった）が、院内での接種場所や運用方法などはその都度変更・改善した。ワクチン接種開始までには行政関係者と七尾市医師会が夜遅くまで頻繁に協議を重ね、段取りや運用方法などを練り上げた。この時期は職員にはプライベートの行動自粛を特に強く要請した時期であり、それに対する職員のストレスが高まった時期であった。筆者にとってはワクチン接種関係の院内・院外協議にかなり時間を費やした。

#### 【第5波 2021年7月～9月（図3）】

国内では7月12日に第4回緊急事態が宣言されたが、7月23日東京オリンピックが開幕した。7月下旬には抗体カクテル薬（ロナプリーブ®）が承認された。国外では11月オミクロン株による感染者が報告されるようになり、国内でも12月オミクロン株感染者が散見されるようになった。12月下旬には待望の経口薬であるラゲブリオ®が承認された。

県では8月2日第3回緊急事態宣言が出された。この流行時は県内の職場や学校関係のクラスターが増加した。

当院では7月6日職員の抗体価測定を実施し、ワクチン接種を行ったほとんどの職員は多くの抗体を有していることが判明した。7月19日からコロナ入院患者の受入を再開した。8月16日には10床が満床となった。9月1日コロナ病棟の職員1名が感染、9月7日には職員夫婦2名が感染、10月1日には職員感染4名と入院患者1名の感染が判明、当院では初めてのクラスター経験となった。詳細は山崎が報



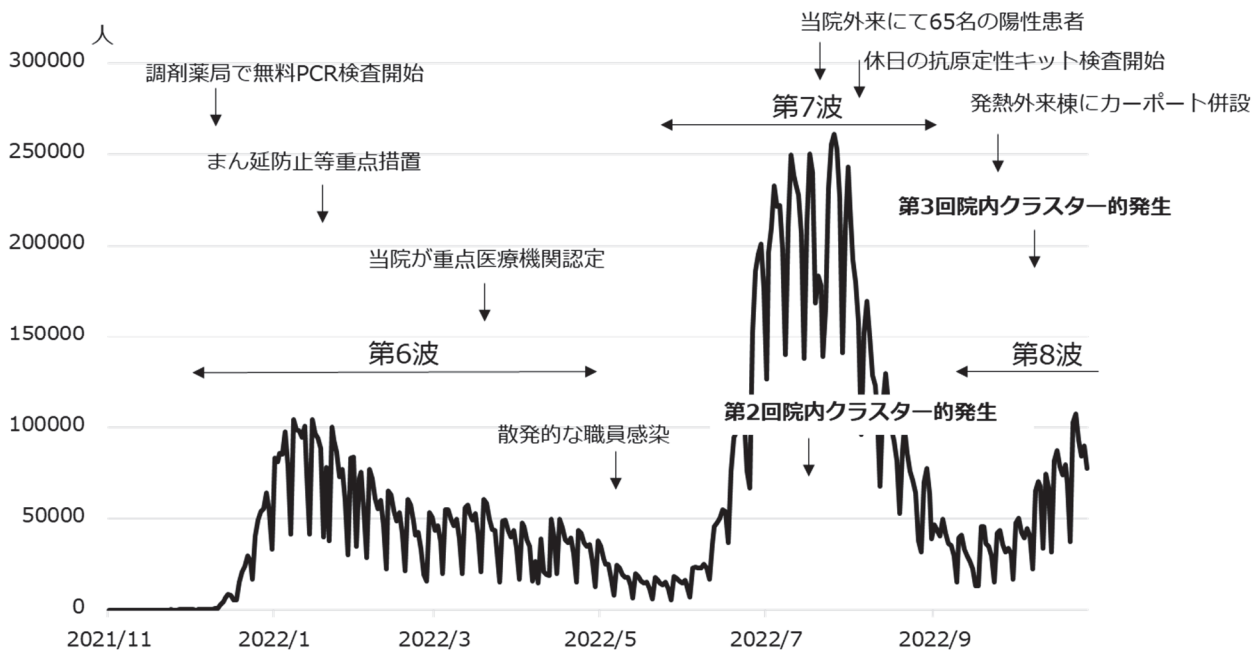


図4 第6波～第8波の国内新型コロナウイルス感染者数と主な出来事

告した<sup>1)</sup>。県内 111 例目，医療機関では県内 12 例目であった（写真 1-④）。10 月 4 日～10 月 11 日の間救急以外の外来診療中止などの診療制限を行ったが，以降も金沢医科大からの非常勤医師派遣が中止されたため，当院のリモートアクセスシステムを使用した遠隔診療を一つの診療科で行った。具体的には，金沢医科大にいる金沢医科大学医師が当院外来診察室にいる患者のオンライン診療を行った（写真 1-⑤）。これは通常とは逆のオンライン診療形態となるが，患者と医師の間に看護師が介在した D to P with N である。当院の積極的な DX（Digital Transformation）導入が効果を発揮した最初のケースとなった<sup>2)</sup>。この経験は，その後も自宅にいるコロナ感染医師と病院にいる患者とのオンライン診療等に生かされた。10 月 15 日コロナ病床を一般病床とし，11 月 15 日には入院個室での面会制限を緩和し，同時に 2 人まで，14-17 時の間，最長 15 分間までの面会を許可した。また必須としていた実習生や立ち入り業者へのコロナ検査を不要とした。この時期はクラスターによる診療制限を経験し，患者および職員に大変な負担をかけた一方で，DX の有難さを感じた時期であった。

#### 【第6波 2022年1月～5月（図4）】

国・県は 1 月 25 日まん延防止等重点措置とした。主に年末年始の無症状帰省者を対象にして，県内一部調剤薬局での無料 PCR 検査が可能となった。

当院では 1 月 17 日コロナ病床確保を再開し，再び全館面会禁止とした。1 月 18 日コロナ感染患者の入院受け入れを再開したが，すぐに満床となった。4 月 20 日日本館 4 階南を病棟単位としたことで，石川県新型コロナウイルス感染症病床確保医療機関支援金交付要綱による指定区分分類の重点医療機関に認定された。この認定によって空床確保料の単価が高くなり，また感染対策向上加算 1 が算定可能となった。5 月 12 日新規入院患者の入院前胸部 CT 検査は不要としたが，入院前のコロナ検査は継続することとした。5 月 24 日病棟看護師 3 名と入院患者 2 名の感染を認め，その後も複数の部署で職員が散発的に陽性となった。ワクチン接種は 1 月 14 日職員の 3 回目を開始し，2 月 1 日からはかかりつけ患者の 3 回目を開始し，3 月 7 日に小児（5-11 歳）の初回接種を開始した。この時期は特に新たな運用はなかったが，コロナ感染患者の入院対応や職員の感染，そしてワクチン接種などの業務負担が続いた時期であった。

### 【当院妊産婦について】

当院への入院患者は原則全例、コロナ感染の有無が検査で判明する前に病棟内に入ることはできない方針であったが、唯一分娩が切迫している可能性のある妊婦だけは例外となった。陣痛や破水のある妊婦が院外や車中において分娩が切迫してしまうような事態を避けるためである。2021年10月以降、産科病棟の入院妊婦初療室（以下 MPCR: maternity primary care room）開設後、対象妊婦は来院後速やかに MPCR に入所し PCR 検査を施行する。同時に検査結果が出るまでに母体、胎児の検査や管理が開始されるプロトコルである。それまでも、濃厚接触者は存在したが、幸運にも感染者が入所することはなく、感染有症状者は全て石川県立中央病院での入院管理となる例が続いた。その間、産科チームはコロナ感染妊婦の分娩対応へ向けたシミュレーションとプロトコルのブラッシュアップを繰り返した。その様子は地元テレビ局（テレビ金沢）の報道でも取り上げられた。また、石川県高度・専門医療人材養成支援事業 能登母子保健・医療連携ネットワーク研究会においては、2020年と2021年の2回にわたってコロナ感染妊婦の分娩対応に関する講演会を開催し、日本国内においてすでに対応を行なっている施設の産科医師を講師として招き、その準備・認識・予防・対応・そして報告や学習システムについて研修を行なった。当研究会には、石川県全体から多くの医師、助産師、そして保健師などの行政関係者が参加した。そして、第6波以降、2名のコロナ感染妊婦の分娩管理を行った。事前の十分な準備期間が与えられたことによって、プロトコルが機能し、母児ともに無事に分娩を終え、コロナ感染症は軽快し、新生児への感染もなく退院に至った。また過呼吸を繰り返す長時間の出産対応においても対応したスタッフに感染者は発生しなかった。当院においては、コロナ感染を理由とした帝王切開分娩は今のところ行われていない。

### 【第7波 2022年7月～9月（図4）】

国は6月から制限付きではあるが、外国人旅行者を受け入れ始めた。またコロナ陽性者の療養期間を

短縮（症状あり患者は10日間を7日間に短縮、症状なし患者は7日間から5日間に短縮）した。県は7月31日休日限定で、医療機関に対し抗原定性キットを無料配布開始した。9月8日県健康フォローアップセンターの運用を開始し、HER-SYSは重点化登録方法に変更となった。また原発性・後天性免疫不全状態の患者、B細胞枯渇療法（リツキシマブ等）を受けてから1年以内の患者、積極的な治療を受けている血液悪性腫瘍の患者などワクチン接種による十分なSpike抗体獲得が期待できない患者に対し、発症・重症化予防目的として中和抗体薬「チキサゲビマブ及びシルガビマブ」（エバシエルド®）が使用可能となった（当院でも12月上旬までに10例の血液内科症例に投与した）。

当院では7月4日職員通達にて、プライベートであろうと出張であろうと県外・県内の区別をしない行動制限の在り方に変更した。出かけた場所（Where）ではなく、どのようなヒト（Who）とどのように過ごす（How）のかを気を付けるようにという通達である。法人内で以前からWeb会議などで使用していたアプリ Teams 内に感染対策クロノロジーチームを8月10日に新設し、法人を含めた時系列での情報共有システムの運用を開始した。発熱外来においては7月31日休日限定の県からの配布された無料抗原定性キットの使用を開始した。お盆の休日である8月14日当院外来で65名のこれまでに最高のコロナ陽性者数を記録した。7月7日以降、職員・入院患者の感染が相次ぎ、8月1日第2回クラスターの集団感染と判断し、救急車の搬送を平日日中に限り、紹介以外はストップした。職員および入院患者陽性者は21名となったが、収束した。ワクチン接種は6月23日に職員4回目のワクチン接種を開始し、7月5日にはかかりつけ患者の4回目ワクチン接種を開始した。この時期は徐々に様々な場面で、コロナ感染対応を緩めようとする考え（ウィズコロナ）にシフトしたが、8月お盆の時期には当院外来でこれまでの最高の患者数を記録した。

### 【第8波 2022年11月～（図4）】

国は11月24日国内メーカーの経口薬ゾコーバ®

を承認した。

当院では10月22日発熱外来にカーポートを併設し、駐車場の区画白線を描画し、この冬のインフルエンザとコロナのツインデミックに備えた対応を行った(写真1-⑥)。11月14日より15名の入院患者の感染や職員の感染が増加したため、当院3回目のクラスターの院内感染(12月6日収束)と考え、11月21日コロナ病棟を本館4階南病棟(即応10床/確保17床)から本館6階西病棟(県の病床確保フェーズ4・5:即応15床/確保44床)とした。ワクチン接種は10月24日から乳児ワクチン初回接種を開始し、11月12日に職員5回目オミクロン対応ワクチン接種を開始した。11月15日からはかかりつけ患者の接種を開始した(2023年1月末時点で、当院でのワクチン接種回数は約16000回となる予定である)。12月2日FIFAワールドカップで日本がドイツ・スペインを撃破し、グループリーグを1位で突破したが、カタールのサッカー場の観客は密集し、マスクせずに大声で応援していた。まだマスク着用が常識の日本では考えられない光景であった。執筆中の12月上旬時点ではまだ第8波が始まったばかりという認識である。なんとか平穏に経過することを願っている。

### 【考察】

国内での感染が報告されてから2023年1月で3年となる。このウイルスとは長く戦っている。自身の病院長業務の半分以上はこのコロナ感染関係が占めていると言っても過言ではない。当初はよくわからないウイルスで、インフルエンザと比較して感染力と致死率が高く、またこのウイルスに対する検査が不十分で、治療薬もないため医療従事者としては、どうすれば良いかわからないことだらけの未知との戦いという認識であり、脅威であった。

国は新型インフルエンザ等対策特別措置法を施行し、緊急事態宣言やまん延防止等重点措置などを講じた。当初は飲食店の時短営業及び酒類提供の停止や人同士の接触機会を削減する観点から、外出・移動の自粛、イベント及び大規模集客施設への時短要請等の行動制限などを行いながら検査・サーベラ

ンスの強化、積極的疫学調査等によるクラスター対策、水際対策を含む変異株対策等の取り組みを実施してきた。同時に各種検査薬・治療薬・各種ワクチンなどを供給してきた。

関連学会や関連検討委員会は検査の指針や診療の手引きなどのガイドラインを頻繁に改訂した。

県はこれまで計22回の石川県医療調整本部会議を通じて流行に応じた対応を行ってきた。最近では医療機関に抗原定性キットの配布を行い、職員の定期的な検査を推奨し、患者自身で自己判定が行える検査体制を整えた。

地域の保健所は帰国者接触者相談センターの相談、帰国者接触者外来の受診調整、検体搬送、患者の入院措置・宿泊療養、積極的疫学調査などの多くの業務を、人員が限られているなかで担ってきた。この業務集中は、医療者からみて申し訳ないほどの多忙であることがひしひしと伝わってきた。

県医師会は発熱外来業務やいしかわ診療情報ネットワーク(ID-LINK)を活用したホテル療養などの取り組みを行ってきた。

七尾市は七尾市医師会(特に総務会メンバー)と主に集団・個別のワクチン接種について夜遅くまで、頻回に協議を重ねた。新しいワクチンの出現や国が接種方法などを頻繁に変更するため振り回されることが多かった。

このように国・県・関係学会・保健所・市・医師会は試行錯誤の中一丸となって(振り回されることも多かったが)様々な角度から、連携しながら予防(ワクチン)・診断・治療についての方針を整えてきた。

当院ではこの3年間、コロナ検査の適応・診療・面会・行動制限の基準設定や発熱外来・コロナ病棟運用・ワクチン接種などの課題を多く抱えてきた。病院長としては様々な情報収集や上記の関係機関との連携・調整、院内での様々な対応決定などかなりの業務負担を強いられた。職員間では職種・管理者か否かなどの立場の違いや価値観の違いによって意見がぶつかり、ストレスを抱える職員も多かった。しかし、クラスター発生時等のいざという場面に於いては院内感染制御チームを核にして、職員は一致

団結し、行動も素早かった。本当に職員には頭が下がる思いである。徐々に重症化の実態が判明していったこと、当院でのPCR法・LAMP法・抗原定量法・抗原定性法の検査体制や適応がほぼ確立したこと、点滴・内服薬の治療薬が各種出現したこと、コロナ感染者に対応した職員に危険手当等を支給したこと、ワクチン接種による予防体制が整ったことなどにより、職員の不安やストレスは解消していった。とはいえ、現在も医療従事者として会食や県外への往来などのプライベートの行動制限に関しては、緩くなったとはいえ継続してもらっており、まだまだ我慢を強いている。

このコロナ禍ではこれまで述べてきた業務負担というデメリットが大きかったが、一方でオンライン診療やオンライン会議・講演会・学会開催など時間や距離に囚われない業務の在り方に貢献した。コロナ禍の当初は会議・講演会に参加できない不便さを痛感していたが、徐々にオンライン化が浸透するにつれ、オンライン化の有難さを享受していった。当院で既に取り入れていたリモートアクセスシステム（当院電子カルテを院外のどこでも利用可能なシステム）は医師個人の利用からオンライン診療に利用シーンが拡大した。オンラインというDXは距離の離れた能登地域の医療機関同士がリアルタイムに症例検討や遠隔医療相談、症例紹介などを行える仕組みを作った。DXにより各医療機関の生産性は向上し、医療機関同士・患者医療機関の物理的な距離や時間のハンディは解消され、ネットやクラウド上にある膨大な知識・情報を利用して、世界中どこにいても同じ医療の恩恵を受けることができる時代が近い将来訪れる。そういう意味では能登の地域は一番恩恵度が高くなるはずで、能登だから、東京だからといった医療を受けるまでのスピードや通院時間・医療の質を含めた格差・ハンディは縮まっていく。今は地域が“DXが大事である”という価値観に変化し、便利さを実感し、ピンチがチャンスとなる絶好の機会である。とは言うもののやはり、対面のメリットもあるので第7波の終わり頃からは徐々に対面の会議や講演会・学会が増加したが、今後は対面とオンラインは臨機応変に共存していくのが理想だろ

う。

本稿は当院の職員の頑張り・苦労を記憶に頼らない時系列的な情報（クロノロジー）や記録として執筆した。将来、何らかの役に立てれば幸いである。今後は職員の心理的安全性に気を配りながら、予想されるツインデミックに備え、予想がつかない状況については最善を尽くしたいと考えている。またコロナが終息したら本総説の続編である“当院における新型コロナウイルス対応クロノロジー最終報”が執筆されることを願っている。

### 【謝辞】

この3年間、プライベートなどの行動自粛をしながら業務負担に耐え、頑張った社会医療法人財団董仙会本部や当院職員全員に感謝する。特に院内感染制御チーム（ICT）の山崎雅英感染制御センター長、伊達岡要感染制御チーム医師、谷田部美千代感染制御課長、院内新型コロナウイルス感染対策本部会議委員には深謝する。

### 【参考文献】

- 1) 山崎雅英：当院における新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染症(COVID-19)クラスターを経験して. 恵寿病医誌 10：6-10, 2022
- 2) 神野正博：with コロナ時代にDXを病院の成長のエンジンにせよ. 恵寿病医誌 10：1-5, 2022

総説

## 臨床医学におけるデモラリゼーションの重要性 —その概念と治療的関わり（対応・対処法）を中心に—

中川東夫

恵寿総合病院 心療内科

### 【要旨】

デモラリゼーションは、心的または外的ストレスの対処への失敗を繰り返すことによって引き起こされる心理的反応である。それは無力感、絶望感、苦痛、孤立感、自尊心の低下などの感情が生じ、人生の目的や意味を喪失する体験をいう。近年、デモラリゼーションの研究は、臨床医学領域において腫瘍学や緩和ケアのがん患者で盛んに行われ、社会的・実存的幸福、QOL、生命予後にも影響を及ぼすことが示唆されている。また、心臓疾患、膠原病、運動ニューロン疾患、神経疾患、機能的胃腸障害、皮膚疾患などの身体疾患における報告も散見される。他方、精神疾患を有する患者にも出現し、抑うつや不安などの近縁症状、神経症性障害やうつ病性障害との鑑別が必要となる。さらに、早世や自殺との関連性が指摘され、より早期の診断が求められる。その対応と対処は、まず医師が、患者の話しを共感的に傾聴し、個々の患者が持つ疾病の意味と心理状態を考慮することから始まる。そのうえでデモラリゼーションと看做された場合、その構成要素を探索し、一つ一つの要素に向けて質問や介入を集中し発生機序と内容・形式を分析・評価していくことが求められる。一方で、それは正常な心理反応であり回復する症状であることを伝え、患者自身の実存的苦痛を理解することが重要である。さらに、医師と患者で新たな目標を見出し、失った人生の目的や意味づけの再構築と強化を図ることで、患者は勇気や希望を持ち、やがてモラル（士気／志気）の回復がもたらされる。本稿ではデモラリゼーションの概念と定義付けを述べ、臨床医学における重要性と治療的関与の在り方（対応・対処法）について論じた。

Key Words : デモラリゼーション, モラル, 概念と治療的関わり

### 【はじめに】

医学的疾患を持つ患者の多くは、医療という特定の状況で苦境（predicament）や逆境（adversity）に直面し、身体症状に加えて心理的な苦しみを抱え、やがて無力感（incompetence）、実存的苦痛（existential distress）、絶望感（hopelessness）、孤立感（isolation）、自尊心の低下（low self-esteem）などを体験する。この心理状態を反映する構成概念として、デモラリゼーション（demoralization）<sup>1)</sup>という用語が使われている。この感情状態は、心的または外的ストレスへの対処に失敗し続けることで引

き起こされる心理的反応で<sup>1)</sup>、人生の目的や意味の喪失（loss of purpose and meaning）が誘起される。デモラリゼーションの概念は、1970年代に欧米の精神医学分野において、Frank<sup>2)</sup>によって心理療法の文脈で導入され、その後、多くの研究者が臨床医学における記述現象学的なアプローチを通して、その構成要素の分析を試みた<sup>1)</sup>。それにより、患者の体験世界の基礎的な構造や本質が、次第に明らかになりつつある。

1980年代になり、心理学者のYalom<sup>3)</sup>が、個人の存在に根ざした実存的苦痛に焦点を当ててデモラリ

ゼーションを論考し、人の内面の実存的葛藤 (existential conflict) に対処する資源の不足によって生じるとの見解を示した。のちに、de Figueiredo<sup>3)</sup>は、ストレスの多い状況や社会的絆 (social bonds) の希薄な状態で、主観的無力感に実存的苦痛が加わることで発生すると考えた。

1990年代に入り、心身医学の研究から得られたデモラリゼーションの概念的枠組みと評価を目的に、DCPR (Diagnostic Criteria for Psychosomatic Research)<sup>4)</sup>が運用ツールとして作成された。その後、医療現場でDCPRを用いた系統的なアプローチが実践されるようになり、がん患者や進行性疾患など生命にかかわる疾病でデモラリゼーションの発生率の高いことが明らかになった<sup>5)6)</sup>。

近年ではデモラリゼーションは腫瘍学や緩和ケアの領域における重要な臨床的テーマの一つとなり<sup>7)8)</sup>、コンサルテーション・リエゾン精神医学の分野での研究も盛んになっている。

本邦においては、今世紀になりようやくその概念が認知され始め、腫瘍学や緩和ケアの領域のみならず、精神医学領域をはじめとする他の臨床医学領域でも関心が集まるようになった。しかし、デモラリゼーションは不安や抑うつなどの近縁症状と混同されたり、適応障害やうつ病性障害との鑑別が困難なことから、その診断には注意を要する。また、この感情状態は社会的・実存的な幸福、生活の質 (Quality of life; QOL)、生命予後にも影響を及ぼし、患者本人だけでなく、家族や医療者にも起こり得る徴候であるため、精神科医ばかりでなく身体科医も持つべき重要な視点と思われる。

そこで、本稿ではデモラリゼーションの概念と治療的関わり (対応・対処法) を中心に述べ、臨床医学における重要性について考察した。

### 【デモラリゼーションの概念】

デモラリゼーションは、モラル (morale) の低下を意味する用語である。Merriam-Websterのオンライン辞書によると、“morale”とは目的意識 (sense of purpose)、将来への確信 (confidence in the future) などの要因に基づく個人の心理的幸福

(psychological well-being) の水準と定義されている。また、Encarta World English Dictionaryでは“demoralization”は人や集団の勇気 (courage)、自信 (confidence)、希望 (hope) が損なわれること、もしくは破壊 (destruction) されることを意味する。本邦においては、士気/志気の低下、意気阻喪 (沮喪) /消沈 (銷沈) などと訳されている。広辞苑第七版によると、志気は物事をしようとする意気、意気込み。また、意気阻喪は物事に取り組む気力を失ってしまうこと、意気消沈は元気をなくして沈みこむこと、と記述されている。大辞林第四版では、志気は物事をしようとする気持ち、こころざし、また、意気阻喪は意気込みがくじけること、とある。“士気をくじく”という言葉は、日常でも使われているが、「人の精神や勇気を奪い、人を混乱させたり、落胆させたり、当惑させたりする」ことを意図する。

デモラリゼーションは、軽度の自信喪失 (disheartenment: 意気消沈) から希望と目的を失い始めた状態 (despondency: 落胆)、そしてすべての希望を失った状態 (despair: 絶望)、さらには意味と目的を失った重度の精神状態 (loss of morale: 志気の喪失) に至るまでのスペクトラム (連続体) として捉えられている<sup>9)</sup>。重度な状態に陥ると、満足感や達成感などの「生の感覚」を知覚することができず、時に死を望むことも厭わなくなる。そのため、この感情状態は、自殺念慮と密接に関連する徴候でもある。

Frankl<sup>10)</sup>は、生きる意味を求めることが人の根本動機 (geno-motives) であり、この意味への意志が満たされない時に陥る意味喪失感 (feeling of meaninglessness) を実存的空虚感 (existential emptiness) と呼んだ。そして、自分の生きている意味を見出し、将来に向けて具体的な新しい価値を模索することの重要性を説いた。他方、Frankl<sup>11)</sup>は、デモラリゼーションの概念に併せて「身体疾患や精神障害など、生命や存在の完全性を脅かす重篤な状態にある患者に生じる実存的苦痛を有する症候群」と定義付けた。のちに彼と de Figueiredo<sup>3)</sup>は、臨床的に主観的無力感と苦痛 (不安; anxiety, 抑うつ; depression, 怒り; anger, 悲しみ; sadness, 恨み;

grudge) が渾然一体となることで発生し、それに対する自己認識力の不足によって、将来への不確実性がもたらされると主張した。さらに Dohrenwend<sup>11)</sup>は、ストレスの多い状況や社会的絆の希薄な状態で自尊心が損なわれた時に生じる非特異的な心理的苦痛 (nonspecific psychological distress) が、Frank<sup>12)</sup>の記載したデモラリゼーションと非常に類似することを見出した。

他方、Sansone<sup>13)</sup>は、デモラリゼーションが医学的疾患に罹患している患者の三分の一にみられる一般的な臨床現象で、精神医学とプライマリ・ケアの境界を繋ぐ臨床的な関心事項であると述べた。また、Slavney<sup>13)</sup>は精神疾患として扱うのではなく、多くの苦難 (例えば社会構造の崩壊、悲惨な貧困、差別など) に対する人の正常な反応 (逆境に対する正常な反応: normal response to adversity) と考えるのが適切であると主張した。そして、彼はデモラリゼーションが精神疾患と誤診された場合、患者と主治医との関係性が希薄となり、治療関係が主治医から精神科医に転化することを危惧した。このように、デモラリゼーションは、心因性抑うつの一部として位置づけられ、正常な心理的反応と考えられている。

今世紀に入り Kissane<sup>14)</sup>、Clarke<sup>15)</sup>が再定義化を試み、実存的苦痛、絶望、人生における意味と目的の喪失をはじめとする心理・社会的な臨床的特徴を有する臨床集合体 (Demoralization syndrome) として捉えることを提案した。また、多くの研究者が、臨床医学の場で患者の否定的感情に関する用語を用いて、デモラリゼーションの輪郭を描出してきた。その中でも無力感と絶望感とその心理的基盤として普遍的に扱われてきた。

医学的疾患に罹患した多くの患者にとって、疾病は複数の実存的テーマに触れており、そのうちの幾つかは他のテーマよりも切実なものである。ある人は無力感に支配され、ある人は絶望に打ちひしがれ、ある人は生きることの無意味さを感じている。やがて複数の否定的感情が混合し、人生の目的と意味を持ってなくなり、デモラリゼーションが生じる。従ってデモラリゼーションは、患者が疾病という困難か

ら退却するためのさまざまな実存的姿勢の集大成として捉えることも可能である。

## 【臨床医学領域におけるデモラリゼーション】

### 1. がんと緩和ケアからみたデモラリゼーション

がん患者が経験する多くの否定的な感情の中で、最も一般的にみられる心理的苦痛は不安と抑うつであるが、デモラリゼーションが存在するにも関わらず軽視され、その対応や対処もなおざりにされることが多い。しかし、がん患者で発生するデモラリゼーションの有病率は 13~18%に及ぶことが指摘されている<sup>8)</sup>。がん患者がデモラリゼーションに陥る要因として、がん治療の多様性、生理的機能 (痛み、疲労、睡眠障害など)、感情 (不安、抑うつ、無力感、絶望感、意味の喪失など)、社会的支援の不足が挙げられている<sup>8)</sup>。繰り返される治療と副作用によるストレス、特に化学療法による身体的不快感や術後の外見の変化は、患者のモラルを著しく低下させ、早世や自殺とも強く関連する<sup>14)</sup>。それ故、デモラリゼーションは、がん患者を治療する際に医師にとって留意すべき徴候と考えられる。この感情状態を知ることによって、がんに関連する様々な外傷性ストレスから生じる患者の苦痛や苦悩の実存的側面を理解し、がん患者の心理・社会的側面の識別の精度を上げることに繋がる。

### 2. がん患者以外の身体疾患のデモラリゼーション

Rafanelli<sup>16)</sup>は、97人の心臓疾患の患者 (初発の急性心筋梗塞: 91名、不安定狭心症: 6名) と97人の健常者を対象に DCPR を実施し、患者の 20% がデモラリゼーションを発生し、健康に悪影響を及ぼすことを確認した。また、全身性エリテマトーデス<sup>16)</sup>の患者が、がん患者よりも発生率が高く、運動ニューロン疾患<sup>17)</sup>の患者が転移性がん患者よりもデモラリゼーション、絶望感、および自殺念慮が有意に高かったことが示された。その他パーキンソン病、機能性胃腸障害、皮膚疾患など生命を脅かさない疾患による報告も散見される。それらの疾患は、いずれもがん医療とは経過や治療法は異なるものの、治療よりも QOL が医療のケアの焦点となるという点で共通している。しかしながら、疾病の種類がデ

モラリゼーションに及ぼす影響については、これまで殆ど研究されてこなかった。

### 3. 精神疾患とデモラリゼーションの関連

精神疾患を有する患者は、尊厳の喪失への恐れ (fear of loss of dignity) , 社会的孤立 (social isolation) , 他者への依存度の高さ (feelings of greater dependency on others) , 重荷であるという認識 (perception of being a burden) がデモラリゼーションを引き起こす素因となる<sup>18)</sup>。

デモラリゼーションとの鑑別診断が必要な疾患として、適応障害とうつ病性障害 (内因性うつ病) が挙げられる。デモラリゼーションは、適応障害やうつ病性障害と共通する多くの精神症状 (悲しみ, 不安, 苦しみ, 睡眠障害, 食欲減退など) を有している。適応障害とデモラリゼーションは、一過性の経過を辿り、発生の了解が可能な反応である。ICD-10における適応障害の診断基準には、①不安障害, 気分障害, うつ病性障害など他の精神障害が原因ではなく、ストレスが死別反応などによるものではないこと、②ストレス因子が排除された場合、半年以内に症状がなくなること、が掲げられている。換言すれば、適応障害はストレスに関連した発症要因があり、その時期や回復までの期間が限定されている非精神病性障害と考えられる。一方、デモラリゼーションは困難な状況に対する“正常な心理的反応 (normal psychological response)”<sup>12)</sup>を含む感情状態である。したがって、適応障害はデモラリゼーションよりも症状の程度が重度と言える。

デモラリゼーションとうつ病性障害との関連性が指摘されているが<sup>19)</sup>、両者は精神症候学的に異なることが示されている<sup>19)</sup>。臨床的にうつ病性障害とデモラリゼーションが併存したり、うつ病性障害にデモラリゼーションが重畳することも少なくないため、その妥当性を確立する上でも両者の鑑別が欠かせない。ICD-10 診断基準において、うつ病性障害の中核症状のひとつにアンヘドニアが掲げられている。アンヘドニアは「快楽を享受する能力の喪失」を意味し、“欲求行動の喜び (appetitive pleasure)”と“完了行動の喜び (consummatory pleasure)”を感じる両方の能力が喪失する<sup>20)</sup>。一方、デモラリゼーション

は“欲求行動の喜び”を知覚できなくなるが、“完了行動の喜び”が損なわれることはない<sup>20)</sup>。また、うつ病性障害では適切な行動の方向性がわかっているにもかかわらず動機付け (motivation) が低下し、前へ進めなくなる<sup>19)</sup>。そのため、逆境 (adversity) が克服しても不快感から自分自身を解放することができない。これに対してデモラリゼーションの患者は、苦痛を終わらせようとする意欲があり、逆境が克服するにつれ希望が芽生え、やがて余暇や休暇を楽しむことができる。そして、大切な友人や知人からの訪問に応じて気分の改善を感じられるようになる。

#### 〔デモラリゼーションの対応・対処法〕

医師の本質的な役割は、患者の疾病という経験に立ち会い、それを承認し、正常化することである。そのためには、緩和できる症状 (疼痛, 吐き気, 便秘, 抑うつ, 不安感, 焦燥感など) を適時に把握し、治療しなければならない。一方で、患者の多くは自分の置かれた状況に困惑し孤立感や絶望感を抱き、その状況に留まり前に進めずにいる。医師はこのように、モラルの低下した患者の心の状態に対する対応や対処を避けて通ることはできない。

Frank<sup>11)</sup>は、医学的な診断名を問わず心理療法を受けようとする人の多くにデモラリゼーションが生じることを重視した。希望や勇気はモラルを維持するための重要な素地であり、自尊心, 自由意志, そして人生における個人的価値観の概念と密接に関連している。奪われた希望や勇気を取り戻すことこそデモラリゼーションの対処における最終目標と言える。これまでの研究によって、個々に生じるデモラリゼーションは、その感情 (無力感, 孤立感, 絶望感, 苦痛, 疎外感, 自尊心の喪失, 自信喪失感など) の組み合わせと、その程度によって具現化されることが明らかになっている。無力感は、デモラリゼーションを生じている患者が共有している感情であり、疾病に対して対処することができない時に、知覚する。孤立感は、疾病によって社会的繋がりを引き裂かれ引きこもりを助長し、絶望感に陥った患者は希望を失い、生きることをあきらめ (giving up) , 自らを死に追いやる。疾病によって自信喪失感や自



尊心を喪失した患者は、勇気を奪われて臆病になり自責的思考にとらわれる。自責感が昂じると疎外感を抱き、自分が必要とされない存在とを感じる。そのため、デモラリゼーションを生じた患者は、人生の目的や意味を喪失し、適切な行動の方向性の確実性が担保できなくなる。それ故、まず医師は時間をかけて患者の話の共感的に傾聴し、信頼関係を構築しつつ、患者の感情からデモラリゼーションを構成している要素を分析し、その発生機序、内容・形式を探索し、評価することが重要である。そして、疾病に関連する実存的なテーマについて話し合い、患者が経験しているデモラリゼーションは、疾病がもたらす正常な心理反応であり精神疾患の現れではないこと、回復する体験であることを伝え、安心感を与える必要がある。一方で、医師は適切な情報を提供し、患者の歪んだ考えを疾病教育によって明らかにすることで、患者が疾病に対する考えを改め、治療へ立ち向かう勇気を与えることにも留意しなければならない。さらに、医師と患者が協働して一定の目標を設定することで、目的意識を取り戻し有意義な人間関係や活動に再び参加できることが期待される。これらの対応や対処によって、モラルの低下していた患者は、人としての価値観や自信を取り戻し、無力感、疎外感、自責感が軽減する。これが結果的に適切な行動の方向性を導くことに繋がれば、希望が芽生えモラルの回復（Remoralization）がもたらされ、喜びを感じる能力が高まるのである。

次に、慢性疾患やがんを持つ患者にうつ病性障害もしくはデモラリゼーションのいずれかが重畳している場合、先述のように、両者の症候学的な鑑別が必須となる。何故ならば、その後の治療方針が大きく異なってくるためである。つまり、内因性うつ病には三環系抗うつ剤や身体療法が奏効するが、デモラリゼーションでは薬物療法の有効性が極めて乏しく、精神療法が効果を発揮するからである<sup>20)</sup>。これは、プライマリ・ケア医も精神科医も患者の苦痛に対して、まず薬物の処方によって対応することが多い時代にあつて、重要な相違点と言える。

デモラリゼーションの具体的な治療法として、一般的に認知的アプローチが有効とされる。人生の希

望と意味に対する態度の探求に焦点を当てた認知行動療法、自ら将来に向けて具体的な新しい価値を模索するロゴセラピー（Logotherapy）、患者が失敗と悲しみの個人的な物語をモラルの回復と希望の再構成に役立たせるナラティブセラピー（Narrative therapy）などが考案されている。何よりもデモラリゼーションを早い段階で正確に診断し、患者が身体的かつ精神的に適切なケアを受けられることが重要と言える<sup>12)</sup>。

この総説に含まれる研究には次の制限を考慮する必要があった。第一に、デモラリゼーションには標準的な定義がないため、適用可能な診断基準を欠いている。第二に「デモラリゼーション」と「デモラリゼーション症候群」の概念を遡及的に適用するのは容易でなく、両者の整合性がとれなかったことである。

今後、疫学的研究や記述現象学によって裏付けられたデモラリゼーションの定義付け、さらには様々な母集団より抽出された対象から得られたデータに基づく臨床研究を重ね、その評価や診断カテゴリーが向上し精神疾患との鑑別がより明らかになることが望まれる。

### 【結語】

医学的疾患を抱えている患者は、医療現場という人生の特定の状況で苦境や逆境に直面し、心理的な苦しみとしてデモラリゼーションを体験する。それを乗り越えていくには、医師と患者が協調し、将来も続いていく患者の生に対する価値観を高め、患者の人生における目標や意味を見出すことが重要な鍵となる。その苦境や逆境から開放されることで患者にモラルの回復がもたらされ、自己効力感（self-efficacy）が高まり生きる勇気や希望を持つことができるものと思われる。

COI：本論文に関して開示すべき利益相反はない。

【参考文献】

- 1) Frank JD: Psychotherapy: The restoration of morale. *Am J Psychiatry* 131: 271-274, 1974
- 2) Yalom ID: *Existential Psychotherapy*. New York, NY: Yalom Family Trust, 1980
- 3) de Figueiredo JM, Frank JD: Subjective incompetence, the clinical hallmark of demoralization. *Compr Psychiatry* 23: 353-363, 1982
- 4) Fava GA, Freyberger HJ, Bech P, et al.: Diagnostic criteria for use in psychosomatic research. *Psychother Psychosom* 63: 1-8, 1995
- 5) Kissane DW, Clarke DM, Street AF: Demoralization syndrome--A relevant psychiatric diagnosis for palliative care. *J Palliat Care* 17: 12-21, 2001
- 6) Clarke DM, Kissane DW: Demoralization: Its phenomenology and importance. *Aust N Z J Psychiatry* 36: 733-742, 2002
- 7) Jacobsen JC, Maytal G, Stern TA: Demoralization in medical practice. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 9: 139-143, 2007
- 8) Robinson S, Kissane DW, Brooker JA, et al.: A systematic review of the demoralization syndrome in individuals with progressive disease and cancer: a decade of research. *J Pain Symptom Manage* 49: 595-610, 2015
- 9) de Figueiredo JM: Distress, demoralization and psychopathology: Diagnostic boundaries. *Eur J Psychiatry* 27: 61-73, 2013
- 10) Frankl VE: Paradoxical intention and dereflection. *Psychotherapy: Theory, Research & Practice* 12: 226-237, 1975
- 11) Dohrenwend BP, Shrout PE, Egri G, et al.: Nonspecific psychological distress and other dimensions of psychopathology: Measures for use in the general population. *Arch Gen Psychiatry* 37: 1229-1236, 1980
- 12) Sansone RA, Sansone LA: Demoralization in patients with medical illness. *Psychiatry* 7: 42-45, 2010
- 13) Slavney PR: Diagnosing demoralization in consultation psychiatry. *Psychosomatics* 40: 325-329, 1999
- 14) Vehling S, Kissane D, Lo C, et al.: The association of demoralization with mental disorders and suicidal ideation in patients with cancer. *Cancer* 23: 3394-3401, 2017
- 15) Rafanelli C, Roncuzzi R, Milaneschi Y, et al.: Stressful life events, depression and demoralization as risk factors for coronary artery disease. *Psychother Psychosom* 74: 179-184, 2005
- 16) Katz RC, Flasher L, Cacciapaglia H, et al.: The psychosocial impact of cancer and lupus: A cross validation study that extends the generality of "benefit-finding" in patients with chronic disease. *J Behav Med* 24: 561-571, 2001
- 17) Clarke DM, McLeod JE, Smith GC, et al.: A comparison of psychosocial and physical functioning in patients with motor neuron disease and metastatic cancer. *J Palliat Care* 21: 173-179, 2005
- 18) Berardelli I, Sarubbi S, Rogante E, et al.: The role of demoralization and hopelessness in suicide risk in schizophrenia: A review of the literature. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 55(5):200. 2019. DOI: 10.3390/medicina 55050200.
- 19) de Figueiredo JM: Depression and demoralization: Phenomenologic differences and research perspectives. *Compr Psychiatry* 34: 308-311, 1993
- 20) Klein DF, Gittelman R, Quitkin F, et al.: *Diagnosis and drug treatment of psychiatric disorders: adults and children*, 2<sup>nd</sup> ed. The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1980

総説

## 子宮収縮抑制と切迫早産治療

安田豊 宮田康一 新井隆成

恵寿総合病院 産婦人科

### 【要旨】

切迫早産に対する子宮収縮抑制は、海外では一般的に 48 時間以内の short term tocolysis が行われ、早産を数日遅らせることにより、胎児の肺などの臓器を成熟させるための副腎皮質ステロイド療法や、高次医療機関への母体搬送を行っている。一方、日本で従来行われてきた long term tocolysis による早産の予防効果や新生児の予後改善に有効であるというエビデンスは確立されていない。産婦人科診療ガイドライン 産科編 2020 において、short term tocolysis を支持すると記載され<sup>1)</sup>、日本でも short term tocolysis に方針が変更されてきている。切迫早産に対する子宮収縮抑制薬として、早産を遅らせることができるとされるエビデンスが明らかにされているのはβ作動薬であり<sup>2)</sup>、当院における自験例でも、β作動薬であるリトドリン塩酸塩持続点滴投与の限定的使用によって、早産リスクが上がるとは言えなかった。したがって、安全性も鑑みて、リトドリン塩酸塩を点滴投与する切迫早産患者の適応を限定し、漫然と長期間にわたって点滴投与を行わない方針に変更していくことは妥当であると考えられる。

Key Words : 切迫早産, 子宮収縮抑制薬, リトドリン塩酸塩

### 【はじめに】

切迫早産患者に子宮収縮抑制薬を投与することにより、早産を遅らせ、胎児の肺などの臓器を成熟させるための副腎皮質ステロイド療法や、高次医療機関への母体搬送を行う時間を確保できる可能性がある。しかし、子宮収縮抑制薬のひとつであるβ-アドレナリン受容体作動薬(β作動薬)は、母体に肺水腫や横紋筋融解症などの重篤かつ多様な副作用を引き起こすとして<sup>3)</sup>、欧米ではβ作動薬を含む子宮収縮抑制薬の投与に 48 時間以内の制限 (short term tocolysis) がかけられている<sup>2)</sup>。一方、早産率が低く周産期死亡率が世界で最も低い日本では<sup>4)</sup>、β作動薬のひとつであるリトドリン塩酸塩を長期間にわたって投与する方法 (long term tocolysis) が一般的に行われてきた。しかし、long term tocolysis による早産の予防効果や新生児の予後改善に有効であるというエビデンスは確立されていないため、産婦人科診療ガイドライン 産科編 2020 には、short

term tocolysis を支持すると記載された<sup>1)2)</sup>。そのため日本でも short term tocolysis に方針が変更されてきている。当院では、従来行われてきたリトドリン塩酸塩による long term tocolysis を見直し、2014 年 4 月から適応を慎重に考慮しながら段階的にリトドリン塩酸塩による short term tocolysis の方針に変更した。その変更による早産への影響を後方視的に検討した結果も併せ、切迫早産と子宮収縮抑制薬について、海外と日本での特徴も含めて述べる。

### 【切迫早産の定義】

産科・婦人科用語集・用語解説集 改訂第 3 版では妊娠 22 週以降 37 週未満に下腹部痛 (10 分に 1 回以上の陣痛)、性器出血、破水などの症状に加えて、外側陣痛計で規則的な子宮収縮があり、内診では子宮口開大・頸管展退(子宮頸管長が 20-25mm 以下に短縮)など Bishop score の進行が認められ、

早産の危険が高いと考えられる状態を切迫早産としている<sup>5)</sup>。また、American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) は、子宮頸管の変化を伴う妊娠 37 週未満の定期的な子宮収縮を切迫早産と定義している<sup>6)</sup>。

### 【切迫早産のリスク因子】

産婦人科診療ガイドライン 産科編 2020 には、早産歴がある、円錐切除歴がある、多胎妊娠である、頸管短縮がみられる、細菌性膣症がみられる場合には、早産ハイリスクと認識することと記載されている<sup>1)</sup>。特に早産の既往歴は、次回妊娠での早産に対する最も重要なリスク因子とされ<sup>7)</sup>、早産のリスクを 2.5 倍に上昇させることが報告されている<sup>8)</sup>。また、円錐切除後の妊娠も早産が多く<sup>9)</sup>、早産率は 8-15%であり、1.5~3 倍早産リスクが高くなる<sup>10)</sup>。双胎妊娠についてはその約半数が早産になることが知られているが、Goldenberg らによる 147 人の双胎妊娠の患者について調査した研究では、妊娠 24 週時における 25mm 以下の子宮頸管長と妊娠 32 週、35 週、37 週未満の分娩との関連、妊娠 28 週時における胎児性フィブロネクチン (fetal fibronectin: fFN) が陽性であることと妊娠 32 週未満の分娩との関連に有意差が認められた<sup>11)</sup>。日本人妊婦における大規模研究により妊娠 20-24 週の頸管長は 42.2±8.5mm であり、頸管長 25mm 未満の場合には 41.7%が、さらに 20mm 未満では 75.0%が早産に至ることが判明している<sup>12)</sup>。妊婦の細菌性膣症については、2015 年の Cochrane Database Syst Rev<sup>13)</sup>は、ランダム化比較試験<sup>14)</sup>で妊娠 20 週未満に細菌性膣症 (Nugent スコアで判定)、トリコモナス症、カンジダ症のスクリーニング検査を行い、検査結果を示して陽性であれば治療介入した群では、検査結果を示さない群に比較して、37 週未満の早産率、2,500g 以下および 1,500g 以下の早産による低出生体重児出生の有意な低下を認めた。Moos らは、その他のリスク因子として、社会的・統計的危険因子としては人種 (米国黒人は 2 倍)、母体年齢 (17 歳未満、35 歳以上)、社会的・経済的に低い立場、未婚、低教育レベルなどを挙げている。医学的既往歴とし

ては、複数回の中絶、子宮奇形、低身長・低体重、分娩歴 (なし、あるいは 5 回以上)、糖尿病、高血圧などが、現病歴としては、感染 (尿路感染を含む)、短い妊娠間隔、妊娠初期の出血、前置胎盤、胎盤早期剥離、貧血、胎児奇形、PROM (premature rupture of the membranes) などを挙げている。環境・生活因子としては、母親の胎児期における diethylstilbestrol (DES) への暴露、喫煙、低栄養状態、アルコールやその他の薬物使用、妊婦健診を受けていないか受診が遅かった妊婦、家庭内暴力、環境汚染など、その他として、ストレス、長時間勤務、休息の取れない状態なども挙げている<sup>15)</sup>。

### 【切迫早産に対する子宮収縮抑制薬】

分娩週数の早い早産ほど周産期・新生児死亡率及び新生児合併症の頻度や程度が高くなるため、適切な診断と治療により分娩週数の早い早産をできるだけ減少させる必要がある。欧米では、子宮収縮抑制薬の投与は、切迫早産の定義に則り診断された場合に適応とされるが、子宮口開大 2cm 未満などの子宮頸管熟化を伴わずに子宮収縮だけを認めている場合や、逆に子宮収縮を伴わずに子宮口開大だけを認めている場合には、子宮収縮抑制薬は投与されない。ACOG は、子宮収縮抑制薬は、早産を防ぐことはできないが、最長 48 時間の投与により一部の患者で早産を遅らせることができる可能性があったとした。しかし、48 時間を超える維持療法は周産期アウトカムを改善しないため推奨されないとした<sup>6)</sup>。このため、子宮収縮抑制薬は 48 時間以内に限り投与され、これを short term tocolysis という。しかし日本では、多くの施設で切迫早産の定義を満たす状態の前に、切迫早産を疑い治療を開始されていることが多い。つまり、子宮頸管長の短縮のみを認める場合であったり、子宮頸管長の短縮は認めないが子宮収縮に伴う下腹部痛のみを認める場合であっても、切迫早産となる可能性を考慮して子宮収縮抑制薬が投与されていることが多い。また、治療により子宮収縮や子宮頸管熟化が落ち着いた後も、これらが増悪する可能性を考慮し、48 時間を超えて投与を続ける維持療法 (long term tocolysis) が行われることが多

い。これらのことは、欧米の治療基準と異なっている。

また、一般的には後期早産児の周産期アウトカムが良好なため、妊娠 34 週以降の切迫早産に副腎皮質ステロイドは使用されないことから、short term tocolysis における子宮収縮抑制薬使用の推奨期間は妊娠 33 週までとするのが妥当な基準である<sup>16)</sup>。

### 【子宮収縮抑制薬の種類】

ACOG は、子宮収縮抑制薬の第一選択として、短期間の投与に限り、β 作動薬、カルシウム拮抗薬（ニフェジピン）、NSAIDs（インドメタシン）を挙げている<sup>6)</sup>。National Institute for Health and Care Excellence（NICE）は、Royal College of Obstetricians & Gynaecologists（RCOG）の推奨を支持しており、妊娠 24-25 週で未破水の切迫早産が疑われる患者にはニフェジピンの投与を考慮、妊娠 26-33 週で未破水の切迫早産の疑いや診断された患者にはニフェジピンを投与し、ニフェジピンが禁忌の場合にはオキシトシン受容体拮抗薬を投与している<sup>17)</sup>。一方、日本では、子宮収縮抑制薬として β 作動薬であるリトドリン塩酸塩と硫酸マグネシウムの保険適用が認められており、広く用いられている。

β 作動薬については後述する。

硫酸マグネシウムは、マグネシウムイオンを十分に高い濃度で用いると子宮筋の収縮性を変えることができることとされる理論により、分娩進行を止めることができる可能性がある。硫酸マグネシウムの静脈内投与は、20 分以上かけて 4g のボラス投与後に、2g/時の持続点滴を行うことで分娩進行を止めることができる<sup>18)</sup>。日本の添付文書では、ボラス投与後に 1g/時の持続点滴からはじめ、症状をみながら 0.5g/時ずつ増量し、最大 2g/時までと記載されている。しかし、研究数が少なくエビデンスの質が低いため、欧米では治療薬としては勧められていない。プラセボとの無作為化比較試験では、ほとんど差が認められなかった<sup>19)20)</sup>。Crowther らは、硫酸マグネシウムは子宮収縮抑制薬として効果がなく、潜在的に有害であると結論づけた<sup>21)</sup>。また、FDA は、5-

7 日以上の硫酸マグネシウムの暴露により、胎児の低カルシウム血症をきたし、胎児の骨菲薄化と骨折が認められたために長期間の使用について警告した<sup>22)</sup>。また、硫酸マグネシウムを投与する場合には、血中マグネシウム濃度を適宜測定しながら過剰投与にならないように注意する必要がある。硫酸マグネシウムの副作用には、母体に頭痛、腱反射低下、脱力感などがあり、児に高カリウム血症、低カルシウム血症などがある。しかし、胎児の脳保護作用における硫酸マグネシウムの有用性に関する報告<sup>23)</sup>があり、WHO などは妊娠 32 週未満の早産が予測される妊婦に対しては、児の脳保護を目的とした硫酸マグネシウムの投与を推奨している<sup>24)</sup>。しかし、そのための適切な投与プロトコールはまだ確立されていないが、WHO が推奨するプロトコールのひとつに切迫早産に対する投与プロトコールと同じものがあり使用されている。

カルシウム拮抗薬は、ニフェジピンが使用されており、さまざまな機序によって細胞膜チャネルでカルシウム流入を阻害し、カルシウム濃度の減少が子宮筋収縮を阻害する。ニフェジピンは β 作動薬よりも安全で有効な子宮収縮抑制薬であるとした<sup>25)26)</sup>。しかし、Lyell らは、硫酸マグネシウムとの無作為化比較試験を行い、有効性も副作用も有意差を認めなかった<sup>27)</sup>。Flenady らは、切迫早産に対するカルシウム拮抗薬の 38 の試験をレビューしたが、選択バイアスなどに伴い、プラセボと比較して有益であるか、もしくは効果がないことが示唆されると結論づけ、有効性は明らかにならなかった<sup>28)</sup>。また、ニフェジピンとマグネシウムの組み合わせは、肺および心臓における神経筋遮断効果を増強するとしており、注意が必要である<sup>29)30)</sup>。

プロスタグランジン阻害薬は、インドメタシンが使用されており、プロスタグランジンの合成抑制や標的器官へのプロスタグランジンの作用をブロックすることにより作用する。インドメタシンの効能により子宮収縮を止めることで早産を遅らせると報告された<sup>31)32)</sup>。しかし、Morales らは、インドメタシンとリトドリンおよび硫酸マグネシウムとを比較したが、早産においてそれらの有効性に差を認めな

った<sup>33)34)</sup>。Berghella らは、超音波断層法において子宮頸管長短縮を認める女性にインドメタシンを投与した四つの試験を検討したが、治療による効果は見いだされなかった。また、インドメタシンは、羊水過少症を引き起こす懸念があるため、24-48 時間の使用に制限され、この羊水過少症は投薬中断により可逆的に改善される<sup>35)</sup>。また、Norton らは、インドメタシン暴露と妊娠 30 週以前に出生した新生児の壊死性腸炎、脳室内出血、動脈管開存について報告したが<sup>36)</sup>、Gardner と Abbasi らは、インドメタシン使用と脳室内出血、動脈管開存、敗血症、壊死性腸炎または新生児死亡との関連はないとした<sup>37)38)</sup>。20 の研究のレビューにおいて、プロスタグランジン阻害薬はプラセボや他の子宮収縮抑制薬と比較して、明らかな利益はないと Reinebrant らは報告している<sup>39)</sup>。

### 【β-アドレナリン受容体作動薬】

β 作動薬は、アドレナリン受容体の反応によって細胞内のカルシウムイオン濃度を低下させ、子宮筋収縮性タンパク質が活性化するのを抑制する。リトドリン塩酸塩は、β 作動薬のひとつであり、日本において最も使用されているが、2013 年に EU (欧州連合) の欧州医薬品庁 (EMA) は、妊婦や胎児に悪影響を与えるとしてリトドリン塩酸塩を含む短時間作用型 β 刺激薬の産科適応の使用制限を行い、注射剤については使用を最大 48 時間に制限し、経口薬については承認を取り消した<sup>40)</sup>。また米国では、2011 年に FDA がリトドリン塩酸塩を販売中止としたため使用されておらず、テルブタリンが使用されている。Cochrane Database Syst Rev では、β 刺激薬はプラセボと比較し、48 時間以内の分娩を減少させ、7 日以内の分娩も減少した。しかし、妊娠 37 週未満の早産の減少は認められず、周産期死亡や新生児死亡、呼吸窮迫症候群の減少も認められなかった、また母体の胸痛、呼吸困難、動悸、振戦、頭痛、低カリウム血症、高血糖、吐き気・嘔吐、鼻づまり、胎児の頻脈などの副作用が有意に増加していた<sup>2)</sup>。産婦人科診療ガイドライン 産科編 2020 では、リトドリン塩酸塩の有用性については、「コルチコス

テロイドの 1 クール投与」あるいは「未熟児管理の可能な施設への母体搬送」を目的とした場合に限り、リトドリン塩酸塩の 48 時間以内の持続点滴投与方法が支持されている<sup>1)</sup>。また、リトドリン塩酸塩経口薬による長期間の維持療法が妊娠 37 週未満の早産率や NICU 入院率を減らすというエビデンスはなく、動悸などの副作用があることから<sup>3)</sup>、急性期を経て 48 時間以上の持続点滴投与、あるいは持続点滴中止後に経口投与を継続する場合には、減量・中止の可否も検討したうえで選択されることが望ましい。48 時間を超えて使用する際には、数多くの副作用が生じることに注意すると記載されている。リトドリン塩酸塩の副作用には、母体に不整脈、頻脈、低血圧、心筋虚血、肺水腫、低カリウム血症、高血糖、高インスリン血症、抗利尿作用、甲状腺機能の変化、振戦、動悸、息切れ、胸部不快感、緊張、悪心嘔吐、発熱<sup>41)42)</sup>、胎児に頻脈、高インスリン血症、高血糖、心筋肥大、心筋虚血、新生児に頻脈、低血糖、低カルシウム血症、高ビリルビン血症、低血圧、脳室内出血<sup>42)</sup>を引き起こすとされており、特に母体の心筋虚血や肺水腫、新生児の低血糖については生命的予後に影響する懸念がある。また海外とは投与方法も異なる。海外ではリトドリン塩酸塩の点滴投与を 100µg/min から開始、子宮収縮が治まるまで 10 分毎に 50µg/min ずつ増量、極量は 350µg/min、この間は母体の脈拍 <130bpm および収縮期血圧 >90mmHg が保たれるよう留意、子宮収縮が抑制されたら 30 分毎に 50µg/min ずつ減量、有効最低投与量で維持、その後 48 時間を超えないように投与中止とされている。また投与中は血清カリウムとグルコースを 4 時間毎に測定する<sup>43)</sup>。

なぜ、日本ではリトドリン塩酸塩を short ではなく long term tocolysis で投与するようになったのか、林は次のように推察している。リトドリン塩酸塩が切迫早産治療薬として開発された頃、米国ではリトドリン塩酸塩を長時間投与すると β 受容体の down regulation が起こるという薬物動態理論のもとに、短期間 (約 1 日) で投与を終了するプロトコールが採用されていた。その後リトドリン塩酸塩が日本でも使用され始めるのだが、その頃日本では切

表 1 背景

母体年齢は L 群で有意に高かったが、その他の項目に有意差は認められなかった。

背景					
因子	L 群	A 群	odds ratio	$\chi^2$	p.value
n	906	1100			
年齢 中央値[最小値, 最大値]	31 [16, 47]	30 [16, 45]			<0.01 0.0010
経産婦	468 (51.7%)	561 (51%)	1.03	0.0613 df=1	n.s. 0.80
プロゲステロン注射	11 (1.2%)	12 (1.1%)	1.11	0.00223 df=1	n.s. 0.9623
母体搬送 (当院から高次医療機関へ)	15 (1.7%)	8 (0.7%)	2.30	3.00 df=1	n.s. 0.083
転院 (当院から他院へ)	13 (1.4%)	20 (1.8%)	0.786	0.245 df=1	n.s. 0.62
転院 (他院から当院へ)	431 (47.6%)	467 (42.5%)	1.23	5.06 df=1	n.s. 0.025
妊娠週数 (当院への転院時) 中央値[25%tile, 75%tile]	33 [25.5, 34]	33 [26, 34]			n.s. 0.24
n	915	1113			
出生時体重 (g) 中央値[25%tile, 75%tile]	3014 [2752, 3277]	3040 [2792, 3304]			n.s. 0.16

迫早産の治療法としてテルブタリンの維持療法が紹介され、国内で広まっていた。まだ EBM という概念が普及していないその頃、リトドリン塩酸塩は、テルブタリンと同様に持続点滴で使用する方法として広まった。その結果、日本と海外での塩酸リトドリンの使用法に乖離が起こった<sup>44)</sup>。

当院では、2014 年 4 月までリトドリン塩酸塩(Rit)を用いた long term tocolysis を行なっていたが、そのエビデンスと副作用に関する EMA の強い勧告を重視し、2014 年 4 月から症例を検討しながら段階的に short term tocolysis に変更した。この方針変更に伴う早産への影響を後方視的に検討したため紹介する。

対象は、当院および当院と連携した施設が管理し、2011 年 4 月から 2017 年 9 月までに分娩、また分娩時妊娠週数と Rit の点滴投与の有無が明らかな妊婦 2006 名である。2014 年 4 月 1 日以降に妊娠 22 週 0 日となり分娩に至った 906 名を Rit 限定的投与群 (L 群) とした。2014 年 3 月 31 日以前に妊娠 22 週 0 日となり分娩に至った 1100 名を Rit 積極的投与群 (A 群) とした。また、限定的投与を次のように定義し行った。頸管長の短縮 (25mm 未満) を伴

う異常な子宮収縮を Rit 点滴投与の適応とし、頸管長短縮を伴う異常な子宮収縮が治れば 48 時間以内に限定して Rit 点滴投与を中止した。また Rit の内服は極力処方しないようにし、早産予防効果がないこと、副作用の説明を IC した上で患者の希望がある場合にのみ処方した。全ての統計解析には EZR を使用した。EZR は R および R コマンドの機能を拡張した統計ソフトウェアであり、自治医科大学附属さいたま医療センターのホームページで無償配布されている。2 群の比率の比較にはカイ 2 乗検定を用いた (期待数が 5 未満の場合には Fisher 正確検定を用いた)。また 2 群の平均値の比較には Mann-Whitney U 検定を用いた。

両群の背景比較において、母体年齢は L 群で有意に高く、また 20 歳未満または 40 歳超患者率が有意に多かった。また L 群の妊婦は A 群に比して子宮筋腫を合併した患者率、帯下培養における Lactobacillus の消失患者率が有意に多かった(表 1) (表 2)。よって L 群は A 群に比して早産のリスクが高い群であったことが示唆された。Short term tocolysis へ方針変更したことに伴い、Rit を点滴投与した患者の割合に有意差は認められなかったが、

表2 リスク因子

早産の既往率に有意差は認められなかった。20歳未満または40歳超の患者率、子宮筋腫を合併した患者率、帯下培養におけるLactobacillusの消失患者率がL群で有意に多く、L群は早産リスクの高い集団だった。  
IVF: in vitro fertilization, ICSI: intracytoplasmic sperm injection

リスク因子					
因子	L群	A群	odds ratio	$\chi^2$	p.value
n	468	561			
早産歴	19 (4.1%)	20 (3.6%)	1.14	0.0625 df=1	n.s. 0.80
n	906	1100			
子宮頸管縫縮術	40 (4.4%)	31 (2.8%)	1.59	3.26 df=1	n.s. 0.071
円錐切除術	10 (1.1%)	5 (0.5%)	2.44	2.0144 df=1	n.s. 0.16
Lactobacillusの消失	235 (25.9%)	85 (7.7%)	4.18	121.5 df=1	<0.001 2.2x10 <sup>-16</sup>
クラミジア・トラコマチス	14 (1.5%)	7 (0.6%)	2.45	3.13 df=1	n.s. 0.077
双胎妊娠	10 (1.1%)	13 (1.2%)	0.933	9.01x10 <sup>-28</sup> df=1	n.s. 1
子宮筋腫	110 (12.1%)	90 (8.2%)	1.55	8.24 df=1	<0.01 0.0041
年齢 <20 or >40	39 (4.3%)	27 (2.5%)	1.79	4.78 df=1	<0.05 0.029
IVF / ICSI	52 (5.7%)	42 (3.8%)	1.53	3.69 df=1	n.s. 0.055

表3 早産数および分娩時妊娠週数

早産率に有意差は認められなかった。妊娠41週での分娩数がL群で有意に減少し、全体での分娩時妊娠週数もL群で有意に短かった。これには、妊娠高血圧症候群や妊娠糖尿病などハイリスク妊婦に対して、積極的に妊娠39週での分娩誘発を行う方針に変更した影響が考えられた。

妊娠期間					
因子	L群	A群	odds ratio	$\chi^2$	p.value
n	906	1100			
早産 (早産+後期早産)	54 (6%)	54 (4.9%)	1.23	0.881 df=1	n.s. 0.35
早産 (妊娠33週以下)	16 (1.8%)	10 (0.9%)	1.96	2.22 df=1	n.s. 0.14
後期早産 (妊娠34-36週)	38 (4.2%)	44 (4%)	1.05	0.0111 df=1	n.s. 0.92
早期正常産 (妊娠37-38週)	246 (27.2%)	294 (26.7%)	1.02	0.0266 df=1	n.s. 0.87
正常産 (妊娠39-40週)	533 (58.8%)	600 (54.5%)	1.19	3.54 df=1	n.s. 0.060
正常産 (妊娠41週)	72 (7.9%)	145 (13.2%)	0.569	13.6 df=1	<0.001 0.00023
過期産 (妊娠42週)	1 (0.1%)	7 (0.6%)	0.173	Fisher's Exact Test AR: 0.5% 95%CI (0 - 1.0)	n.s. 0.08
妊娠期間(日) 中央値 [25%tile, 75%tile]	276 [270, 281]	277 [270, 283]			<0.001 0.0007
AR: attributable risk 妊娠276日: 妊娠39週3日, 妊娠277日: 妊娠39週4日					



表4 リトドリン塩酸塩投与患者数, リトドリン塩酸塩点滴投与患者における投与日数・投与量・分娩時妊娠週数  
 リトドリン塩酸塩の点滴投与患者の割合に有意差は認められなかった。リトドリン塩酸塩を点滴投与した群において, リトドリン塩酸塩の投与日数・投与量は有意に減少したが, 分娩時妊娠週数に有意差は認められなかった。

リトドリン塩酸塩					
因子	L群	A群	odds ratio	$\chi^2$	p.value
n	906	1100			
リトドリン塩酸塩 注射	110 (12.1%)	154 (14%)	0.849	1.34 df=1	n.s. 0.25
リトドリン塩酸塩 経口	303 (33.4%)	336 (30.5%)	1.14	1.79 df=1	n.s. 0.18
n	110	154			
妊娠期間(日) (リトドリン塩酸塩注射投与者) 中央値[25%tile, 75%tile]	270 [258,25, 278]	268 [260, 280]			n.s. 0.45
リトドリン塩酸塩注射 投与日数 中央値[最小値, 最大値]	3 [1, 72]	5 [1, 101]			<0.05 0.048
リトドリン塩酸塩注射 投与アンプル数 中央値[最小値, 最大値]	4 [1, 223]	8 [1, 678]			<0.001 0.0005
リトドリン塩酸塩注射 複数回投与(非連続)	12 (10.9%)	13 (8.4%)	1.33	0.213 df=1	n.s. 0.64
硫酸マグネシウム 注射	5 (4.5%)	9 (5.8%)	0.768	0.0345 df=1	n.s. 0.85
n	796	946			
妊娠期間(日) (リトドリン塩酸塩注射非使用者) 中央値[25%tile, 75%tile]	277 [271, 282]	278 [272, 283]			<0.001 0.0002
妊娠270日:妊娠38週4日, 妊娠268日:妊娠38週2日 妊娠277日:妊娠39週4日, 妊娠278日:妊娠39週5日					

表5 リトドリン塩酸塩点滴投与患者における早産数  
 両群において, 早産率に有意差は認められなかった。

リトドリン塩酸塩 注射 投与者					
因子	L群	A群	Odds ratio	$\chi^2$	p.value
n	110	154			
早産	28 (25.5%)	35 (22.7%)	1.16	0.134 df=1	n.s. 0.71

Rit の点滴投与日数および Rit の点滴投与アンプル数は有意に減少した(表4)。また, Rit を複数回点滴投与した患者数および硫酸マグネシウムを投与した患者数には有意差は認められなかった(表4)。また早産率は, 早産期全体の検定においても, 早産期の早期・後期にカテゴリー化した検定においても, 両群に有意差は認められなかった(表3)。サブ解析として, Rit を点滴投与した患者における早産率についても検定したが, 両群に有意差は認められなかった(表5)。

【結論】

切迫早産に対する子宮収縮抑制薬の中で,  $\beta$  作動薬のみが最長 48 時間の投与により早産を遅らせることができる可能性がある。しかし, 重篤な副作用

のため慎重な管理が世界的に勧告されている。効果と安全使用の観点から, リトドリン塩酸塩を点滴投与する切迫早産患者の適応を限定し, 漫然と長期間にわたって点滴投与を行わない方針に変更していくことは妥当であると考えられる。

【文献】

- 1)CQ302 切迫早産の診断と管理の注意点は?, 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2020(日本産科婦人科学会 日本産婦人科医会), 初版, 2020, 136-141, 日本産科婦人科学会事務局, 東京
- 2)Neilson JP, West HM, Dowswell T: Betamimetics for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2: 2014
- 3)Dodd JM, Crowther CA, Middleton P: Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 12: 2012
- 4)財団法人母子衛生研究会: 母子保健の主なる統計. 2017(公益財団法人母子衛生研究会), 初版, 2018, 42-66, 母子保健事業団, 東京

- 5)産科・婦人科用語集・用語解説集（日本産科婦人科学会），改訂第3版〔修正版〕，2013，電子版 用語解説 せ，日本産科婦人科学会事務局，東京
- 6)Practice Bulletin No. 171 Summary: Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol* 128: 931-933, 2016
- 7)Pschirrer ER, Monga M: Risk factor for preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 43: 727-734, 2000
- 8)Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, et al.: The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 181: 1216-1221, 1999
- 9)Jin G, LanLan Z, Li C, et al.: Pregnancy outcome following loop electrosurgical excision procedure (LEEP) a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 289: 85-99, 2014
- 10)Bevis KS, Biggio JR: Cervical conization and the risk of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 205: 19-27, 2011
- 11)Goldenberg, RL, Iams JD, Miodovnik M, et al.: The preterm prediction study: risk factors in twin gestations. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 175: 1047-1053, 1996
- 12)Shiozaki A, Yoneda S, Nakabayashi M, et al.: Multiple pregnancy, short cervix, part-time worker, steroid use, low educational level and male fetus are risk factors for preterm birth in Japan: a multicenter, prospective study. *J Obstet Gynaecol Res* 40: 53-61, 2014
- 13)Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Prasertcharoensuk W, et al.: Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2: 2015
- 14)Kiss H, Petricevic L, Husslein P: Prospective randomized controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. *BMJ* 329: 371, 2004
- 15)Moos MK: Understanding prematurity. Sorting fact from fiction. *AWHONN Lifelines* 8: 32-37, 2004
- 16)Goldenberg RL: The management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 100: 1020-1037, 2002
- 17)Preterm labour and birth, NICE guideline [NG25] : 14-15, 2015
- 18)Steer CM, Petrie RH: A comparison of magnesium sulfate and alcohol for the prevention of premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 129: 1-4, 1977
- 19)Cotton DB, Strassner HT, Hill LM, et al.: Comparison between magnesium sulfate, terbutaline and a placebo for inhibition of preterm labor: A randomized study. *J Reprod Med* 29: 92-97, 1984
- 20)Cox SM, Sherman ML, Leveno KJ: Randomized investigation of magnesium sulfate for prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 163: 767-772, 1990
- 21)Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ, et al.: Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 15: 2014
- 22)Food and Drug Administration: FDA drug safety communication: FDA recommends against prolonged use of magnesium sulfate to stop preterm labor due to bone changes in exposed babies: 2016
- 23)Jayaram PM, Mohan MK, Farid I, et al.: Antenatal magnesium sulfate for fetal neuroprotection: a critical appraisal and systematic review of clinical practice guidelines. *J Perinat Med* 47: 262-269, 2018
- 24)WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee: WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes.

- World Health Organization: 34-37, 2015
- 25)King JF, Flenady V, Papatsonis D, et al.: Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour: a systematic review of the evidence and a protocol for administration of nifedipine. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 43: 192-198, 2003
- 26)Papatsonis DM, Van Geijn HP, Ader HJ, et al.: Nefedipine and ritodrine in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol* 90: 230-234, 1997
- 27)Lyell DJ, Pullen K, Campbell L, et al.: Magnesium sulfate compared with nifedipine for acute tocolysis of preterm labor: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 110: 61-67, 2007
- 28)Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonin DN, et al.: Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev* 6: 2014
- 29)Ben-Ami M, Giladi Y, Shalev E: The combination of magnesium sulphate and nifedipine: a cause of neuromuscular blockade. *Br J Obstet Gynaecol* 101: 262-263, 1994
- 30)Kurtzman JL, Thorp JM Jr, Spielman FJ, et al.: Do nifedipine and verapamil potentiate the cardiac toxicity of magnesium sulfate? *Am J Perinatol* 10: 450-452, 1993
- 31)Muench MV, Baschat AA, Kopelman J, et al.: Indomethacin therapy initiated before 24 weeks of gestation for the prevention of preterm birth [Abstract]. *Obstet Gynecol* 101: 65S, 2003
- 32)Niebyl JR, Blake DA, White RD, et al.: The inhibition of premature labor with indomethacin. *Am J Obstet Gynecol* 136: 1014-1019, 1980
- 33)Morales WJ, Smith SG, Angel JL, et al.: Efficacy and safety of indomethacin versus ritodrine in the management of preterm labor: a randomized study. *Obstet Gynecol* 74: 567-572, 1989
- 34)Morales WJ, Madhav H: Efficacy and safety of indomethacin compared with magnesium sulfate in the management of preterm labor: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 169: 97-102, 1993
- 35)Berghella V, Rust OA, Althuisius SM: Short cervix on ultrasound: does indomethacin prevent preterm birth? *Am J Obstet Gynecol* 195: 809-813, 2006
- 36)Norton ME, Merrill J, Cooper BA, et al.: Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med* 329: 1602-1607, 1993
- 37)Gardner MO, Owen J, Skelly S, et al.: Preterm delivery after indomethacin. A risk factor for neonatal complications? *J Reprod Med* 41: 903-906, 1996
- 38)Abbasi S, Gerdes JS, Sehdev HM, et al.: Neonatal outcomes after exposure to indomethacin in utero: a retrospective case cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 189: 782-785, 2003
- 39)Reinebrant HE, Pileggi-Castro C, Romero CL, et al.: Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 6: 2015
- 40)PRAC recommends restricted use of short-acting betaagonists in obstetric indications. European Medicines Agency's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee: 2013
- 41)American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Practice Bulletins-Obstetrics.: Practice Bulletin No. 159. Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol* 127: e29-38, 2016. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001265
- 42)Bolden JR: Acute and chronic tocolysis. *Clin Obstet Gynecol* 57: 568-578, 2014
- 43)Hearne AE, Nagey DA: Therapeutic agents in preterm labor: tocolytic agents. *Clin Obstet Gynecol* 43: 787-801, 2000
- 44)林昌子: 早産の予防と管理 *日医大医学会誌* 16: 138-143, 20

原著

## 急性単純性膀胱炎における ESBL 産生菌の分離頻度の年次変化

北野可那子<sup>1)</sup> 川村研二<sup>2)</sup> 古木孝二<sup>1)</sup> 窪亜紀<sup>1)</sup> 谷内正人<sup>1)</sup> 尾田真一<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>恵寿総合病院 臨床検査課 <sup>2)</sup>恵寿総合病院 泌尿器科

### 【要旨】

【はじめに】基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ (extended-spectrum β-lactamase : ESBL) 産生菌がいつから急性単純性膀胱炎 (急性膀胱炎) で分離され増加傾向を示すようになったのかを明らかにするために、当院での約 20 年間の急性膀胱炎の起炎菌について検討した。

【対象と方法】2000 年 1 月～2020 年 6 月まで急性膀胱炎と診断された女性患者 1246 例 (平均年齢 63.2 歳) を対象とした。

【結果】1246 例 (のべ患者数 2711 例) から 2986 株が分離された。ESBL 産生菌による急性膀胱炎と診断した患者は、54 例 (のべ患者数 63 例) , 2986 株のうち ESBL 産生菌は 63 株 (2.1%) であり、菌種は *Escherichia coli* (*E. coli*) ESBL が 61 株, *Proteus vulgaris* ESBL が 1 株, *Providencia rettgeri* ESBL が 1 株分離された。2004 年に初めて ESBL 産生菌が分離され、総分離菌に占める ESBL 産生菌の割合は 2004 年, 2005 年, 2006 年にそれぞれ, 0.9%, 0.8%, 0.5%であったが, 2018, 2019, 2020 年にそれぞれ 3.6%, 4.8%, 3.4%と増加した。

【結語】2004 年に最初に急性膀胱炎で *E. coli* ESBL が分離され、以降急性膀胱炎での ESBL 産生菌の分離頻度が上昇していた。ESBL 産生菌の菌種としては *E. coli* が 63 株中 61 株と大多数を占めた。

Key Words : ESBL 産生菌, 急性単純性膀胱炎, *Escherichia coli*

### 【はじめに】

基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ (extended-spectrum β-lactamase : ESBL) 産生菌の報告は、1983 年にヨーロッパで第 3 世代セフェム系薬剤に耐性を示した *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* が初めてで<sup>1)</sup>、以降世界的に臨床検体で分離されるようになってきている<sup>2)3)</sup>。我々は、ESBL 産生菌が急性膀胱炎の約 3～7%に分離されることを報告した<sup>4)9)</sup>。ESBL は第 3・4 世代セファロsporin 系薬やモノバクタムおよびピペラシリンを分解する酵素であり<sup>1)2)</sup>、ESBL の β-ラクタマーゼは伝達性のプラスミド上に存在し、グラム陰性桿菌に容易に伝播するため、感染は院内だけではなく、市中・家畜・食品・自然環境でも問題になっている<sup>10)11)</sup>。

急性膀胱炎の原因は直腸常在菌による上行性感染

である。本邦では、ESBL 産生菌は健常人の糞便からも 5～10%前後検出される<sup>5,12-14)</sup>。我々は、外来通院患者でも、12～29 ヶ月の長期間にわたり直腸内に ESBL 産生菌を保有していることを報告した<sup>14)</sup>。

今回、本邦において ESBL 産生菌がいつから急性膀胱炎で分離され増加傾向を示すようになったのかを明らかにするために、当院での約 20 年間の急性膀胱炎の起炎菌について検討した。

### 【対象と方法】

2000 年 1 月～2020 年 6 月まで恵寿総合病院泌尿器科で急性膀胱炎と診断され、抗菌薬投与前に尿培養が提出された女性患者 1246 例 (平均年齢 63.2 歳, 標準偏差 18.9 歳) を対象とした。尿培養で 10<sup>4</sup> colony-forming units/mL 以上の菌数を示した尿中

\*筆頭著者は北野可那子, 川村研二であり, 共著である。

分離株を対象として、尿路感染分離菌の種類と頻度を年毎に比較検討した。急性膀胱炎は再燃・再感染することのある疾患であり、急性膀胱炎治癒判定後に再燃・再感染した患者についても集計した。ESBL 産生菌陽性患者について急性膀胱炎罹患前の 1 年間の抗菌薬投与の有無、糖尿病の有無について集計した。

薬剤感受性は微量液体希釈法を用い、S(susceptible), I(intermediate), R(resistant) で判定した。ESBL 産生確認試験は、cefpodoxime(CPX) と ESBL-CPX/clavulanic acid(CVA) ‘栄研’, ceftazidime(CAZ) と ESBL-CAZ/CVA ‘栄研’, cefotaxime(CTX) と ESBL-CTX/CVA ‘栄研’, cefpirome(CPR) と ESBL-CPR/CVA ‘栄研’を用い、完全に菌の発育が阻止されている阻止円直径を計測・比較し、単独薬剤ディスクの阻止円直径とクラブラン酸 (CVA) を添加含有した薬剤ディスクの阻止円直径に 5mm 以上の差が認められた場合、ESBL 産生菌と判定した。

この研究は恵寿総合病院・倫理委員会の承認のもとに行われた (審査番号 2016-23-3 号, 2019-10-7 号)。

## 【結果】

1246 例 (のべ患者数 2711 例) から 2986 株が分離された。単独菌感染が 2449 例, 2 菌種感染は 249 例, 3 菌種感染は 13 例であった。急性膀胱炎罹患回数は 1 回 686 例, 2 回 233 例, 3 回 133 例, 4 回 82 例, 5 回 27 例, 6 回 27 例, 7 回以上 58 例であった。表 1 に急性膀胱炎の年次別分離菌の種類を示した。*E. coli* の分離頻度は 47.5%~69.3%であり、年毎に分離頻度に一定の傾向は認めなかった。*E. coli* 以外の尿路感染分離菌として、*Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus* 属が上位を占めた。

ESBL 産生菌による急性膀胱炎と診断した患者は、54 例 (のべ患者数 63 例), 急性膀胱炎を複数回罹患した患者は 6 例 (2 回 3 例, 3 回 3 例) であった。総分離細菌 2986 株のうち ESBL 産生菌は 63 株 (2.1%) であり、菌種は *E. coli* ESBL が 61 株,

*Proteus vulgaris* ESBL が 1 株, *Providencia rettgeri* ESBL が 1 株分離された。また, *E. coli* AmpC が 4 株分離された。

ESBL 産生菌の全分離菌に占める割合の年次変化を表 1 と図 1 に示した。2004 年に ESBL 産生菌が初めて分離され、以降 2008 年を除く全ての年で分離された。

ESBL 産生菌は徐々に増加傾向にあり、ESBL 産生菌の全分離菌に占める割合は、2004 年, 2005 年, 2006 年にそれぞれ、0.9%, 0.8%, 0.5%であったが、2018, 2019, 2020 年にそれぞれ 3.6%, 4.8%, 3.4% と増加した。図 2 に ESBL 産生菌陽性患者と急性膀胱炎患者の平均年齢の年次変化について示した。急性膀胱炎の平均年齢は、2000 年, 2001 年はそれぞれ 54.5 歳, 59.4 歳であったが、2019 年, 2020 年には、68.6 歳, 70.2 歳と高齢化の傾向を認めた。ESBL 産生菌陽性患者の平均年齢には、一定の傾向は認めなかった。

ESBL 産生菌による急性膀胱炎患者で、罹患前の 1 年間の抗菌薬投与の有無について検討したが、抗菌薬を投与されたのは 63 例中 18 例 (28.6%) であり、投与理由は急性膀胱炎治療 10 例, 手術 4 例, ESBL 産生菌による急性膀胱炎治療 4 例であった。抗菌薬の種類はセフェム系 6 例, ペニシリン系 1 例, フルオロキノロン系 1 例, フルオロキノロンとセフェム系の併用 3 例, カルバペネム系 3 例, カルバペネム系とアミノグルコシド系の併用 2 例, 不明 2 例であった。ESBL 産生菌による急性膀胱炎において糖尿病で治療中の患者は 63 例中 6 例 (9.5%) であった。

## 【考察】

今回の検討で明らかとなったことは、2003 年以前は、ESBL 産生菌による急性膀胱炎を認めず、2004 年に初めて急性膀胱炎の起炎菌として ESBL 産生菌が分離され、2020 年まで徐々に分離頻度が増加したことである。

日本での ESBL 産生菌の報告は、1995 年石井らの報告<sup>2)</sup>が最初であり、βラクタム系抗菌薬で治療された患者の尿から分離された Toho1 型 (CTX-M

表1 急性膀胱炎の年次別分離菌の種類、ESBL産生菌分離菌数と患者平均年齢

菌種	2000年～ 2020年	2000年	2001年	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年
<i>Escherichia coli</i>	(%)	59.4	54.1	60.0	61.5	65.4	65.4	60.3	52.0	57.9	58.2	53.6	53.9	65.2	69.3	66.7	66.0	56.8	54.7	56.9	54.8	47.5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	(%)	8.9	18.8	12.3	6.3	11.8	10.2	13.6	15.4	9.4	11.1	9.3	12.2	8.0	5.8	6.2	2.4	5.0	5.7	8.6	10.3	6.8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	(%)	6.9	9.4	5.4	6.2	9.4	5.5	3.9	2.3	4.4	6.5	7.7	8.3	10.7	5.3	10.5	9.6	8.5	8.5	5.6	7.5	10.2
<i>Enterococcus species</i>	(%)	6.6	9.4	16.2	4.6	8.3	14.5	6.3	8.0	8.2	7.2	8.2	5.6	2.7	3.2	3.1	4.8	5.0	8.0	5.6	4.1	11.9
<i>Streptococcus species</i>	(%)	4.7	3.1	2.7	4.6	4.2	3.6	4.7	10.3	10.7	7.8	8.2	8.9	5.4	3.7	0.0	1.4	0.0	1.4	2.5	2.7	8.5
<i>Citrobacter species</i>	(%)	2.0	0.0	8.1	6.2	4.2	2.7	0.8	2.9	3.1	1.3	2.7	1.1	0.9	1.1	1.9	1.4	0.5	1.9	2.0	1.4	5.1
<b><i>Escherichia coli</i> ESBL</b>	(%)	<b>2.0</b>	0.0	0.0	0.0	<b>0.9</b>	<b>0.8</b>	<b>0.5</b>	<b>1.7</b>	0.0	<b>2.0</b>	<b>0.5</b>	<b>2.2</b>	<b>0.9</b>	<b>2.6</b>	<b>1.2</b>	<b>4.8</b>	<b>4.5</b>	<b>1.9</b>	<b>3.6</b>	<b>4.8</b>	<b>3.4</b>
<i>Proteus mirabilis</i>	(%)	1.9	0.0	0.0	3.1	2.1	0.9	2.4	2.3	1.3	1.3	1.1	2.2	0.9	1.6	3.1	2.4	3.5	1.9	1.0	1.4	0.0
<i>Streptococcus agalactiae</i>	(%)	1.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	4.3	3.8	4.0	3.3	7.1	6.2	5.1
<i>Staphylococcus aureus</i>	(%)	1.7	0.0	2.7	1.5	1.0	0.9	2.4	1.6	1.7	2.5	2.2	1.7	1.8	2.1	0.0	1.0	1.5	4.2	0.5	2.1	0.0
<i>Enterobacter species</i>	(%)	1.4	0.0	0.0	1.5	1.0	1.8	3.1	1.6	2.3	0.6	2.7	1.1	2.7	2.1	1.9	0.0	1.5	0.5	1.0	0.0	0.0
<i>Staphylococcus species</i>	(%)	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.6	1.9	6.0	4.2	3.0	2.1	1.7
GNR	(%)	0.9	0.0	0.0	0.0	1.0	0.9	0.0	1.1	1.3	0.0	2.7	1.7	0.9	1.6	0.0	0.0	0.5	1.4	1.5	1.4	0.0
<i>Morganella morganii</i>	(%)	0.5	0.0	0.0	0.0	1.0	0.9	0.0	0.0	0.6	1.3	0.5	0.6	0.0	0.5	0.0	0.0	1.5	0.5	0.0	1.4	0.0
<i>Escherichia coli</i> AmpC	(%)	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0	0.5	0.9	0.0	0.0	0.0
MRSA	(%)	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	1.0	0.0	0.0
MRS	(%)	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0	0.0
<b><i>Proteus vulgaris</i> ESBL</b>	(%)	<b>0.03</b>	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
<b><i>Providencia rettgeri</i> ESBL</b>	(%)	<b>0.03</b>	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	<b>0.5</b>	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
分離菌数		2986	32	37	65	96	110	127	184	175	159	183	180	112	189	162	209	199	212	197	146	59
ESBL産生菌分離菌数		63	0	0	0	0	1	1	3	0	3	2	4	1	5	2	10	10	4	7	7	2
平均年齢 (歳)		63.2	54.5	59.4	59.0	60.5	57.4	59.9	57.5	57.3	60.6	63.0	60.3	67.3	67.6	65.3	68.8	66.9	68.2	66.6	68.6	70.2
ESBL産生菌陽性患者 の平均年齢 (歳)						64.0	35.0	77.0	58.3		64.7	57.0	70.0	65.0	72.6	81.5	71.7	73.4	67.0	66.7	54.7	80.0

ESBL: extended-spectrum  $\beta$ -lactamase GNR: Gram negative rods AmpC: AmpC beta-lactamase MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* MRS: methicillin-resistant *Staphylococci*  
 グラム陽性球菌は網掛け、ESBL産生菌が検出された割合は外枠と網掛け太字で示した。

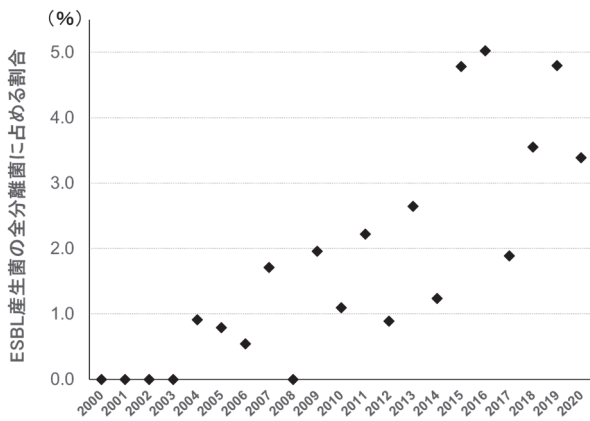


図1 ESBL産生菌の分離頻度の年次変化

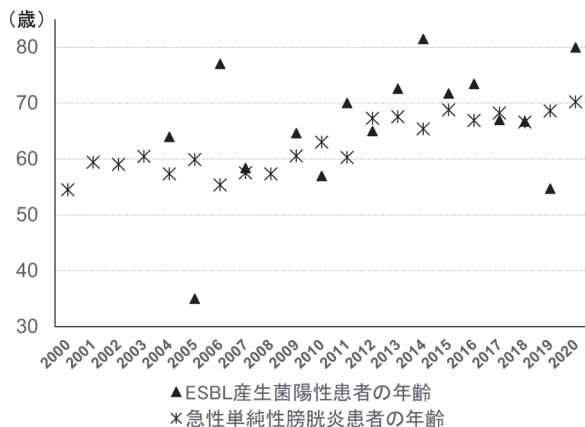


図2 ESBL産生菌陽性患者と急性単純性膀胱炎患者の平均年齢の年次変化

型)  $\beta$ ラクタマーゼ産生 *E. coli*であった。石井ら<sup>15)</sup>は、健常人の糞便中のESBL産生菌の検出頻度は2008年以降に増加し、現在では10%以上の健常人の腸管内にESBL産生菌が常在菌化していると報告している。堀ら<sup>16)</sup>はESBL産生菌の尿路感染症の検討において、2005年～2006年にESBL産生菌による単純性尿路感染症2例を報告している。今回の検討と上記の報告から考えて、日本では2004～2005年に健常者にESBL産生菌による急性膀胱炎が発生するようになり、2008～2010年以降その発生頻度が増加してきた可能性が高いと推測した。

ではなぜ、ESBL産生菌が尿路基礎疾患のない急性膀胱炎の起炎菌として増加しているのであろうか。急性膀胱炎の原因は直腸常在菌による上行性感染であり腸管内のESBL産生菌の保菌が重要である。ESBL産生菌の直腸内分離頻度は、我々の検討<sup>9)10)</sup>では外来通院患者で9.8%、吉川ら<sup>13)</sup>は外来患者で

5.1%、栄養管理室職員で8.3%であり、健常人もESBL産生菌を直腸内に保菌している。タイ・エジプトでは健常人の腸管内ESBL産生菌の保菌率が60%以上と報告されている<sup>17)</sup>。健常人における直腸内のESBL産生菌の常在保有頻度の増加が、急性膀胱炎でESBL産生菌感染が増加している原因と考えられる。

健常人の直腸内に常在する理由として山本ら<sup>10)</sup>は、家畜や鶏肉等の食肉を介した伝播が寄与していると想定している。ESBL産生菌陽性率はニワトリで約6割、ペットで約4割、ウシが約2割、ブタが約1割と報告されている<sup>10)</sup>。

食品を介したヒトでのESBL産生菌感染の成立には、食品由来のトリ型等のESBL産生菌のヒトへの直接伝播のほか、ヒト体内に侵入したトリ型等のESBL産生菌からヒト腸内細菌へ耐性遺伝子の伝播が生じ、新たなESBL産生菌が出現する可能性が考えられる<sup>10)</sup>。浦野ら<sup>18)</sup>は、都市河川の中流域～下流域でCTX-M-1遺伝子を持つESBL産生菌を検出したことを報告している。都市河川の中流域～下流域では、河川水の5割以上を水再生センターからの放出再生水が占めているため、再生水が多剤耐性菌繁殖の一因と成っている可能性が高いと推測している<sup>18)</sup>。現時点で、ペット、家畜、食品、自然環境からESBL産生菌が検出されており、自然界に常在菌化したESBL産生菌が存在している<sup>10)18)19)</sup>。

ESBL産生菌の検出頻度は、医療現場、自然界において上昇傾向にあるが、自然界に広がってしまった耐性菌に対する具体的な対応策は示されていないのが現状である<sup>19)</sup>。泌尿器科診療で重要なことは、ESBL産生菌が自然界に拡散している現状を認識して、健常人においてもESBL産生菌が起炎菌の感染症が生じることを念頭に置いて診療・治療を行うことである。今後、ESBL産生菌が市中に拡散するメカニズムを解明することで、ESBL産生菌感染を制御できる可能性がある<sup>10)19)</sup>。

今回の検討で、当院における急性膀胱炎の罹患年齢は高齢化していたが、ESBL産生菌陽性患者の罹患年齢には一定の傾向は認めなかった。高齢化によりESBL産生菌保有頻度が上昇するかは明らかでは

ないが、急性膀胱炎において、ESBL 産生菌の検出頻度が漸増している一因として、当院での急性膀胱炎罹患年齢の高齢化も否定はできない。

ESBL 産生菌による急性膀胱炎患者で、罹患前1年以内に約3割の患者に抗菌薬が投与されていた。抗菌薬投与によりESBL産生菌直腸内保有率が上昇すると報告されているが<sup>20)</sup>、今回の抗菌薬投与は急性膀胱炎治療・手術感染予防等のために必要な投与であった。薬剤耐性菌の増加を抑制するために、臨床においては必要最小限の適切な抗菌薬投与を心掛けるべきと考えられる。

本研究の限界は、泌尿器科に受診した患者を対象とした検討であり、家庭医・内科等で治療された患者は含まれず、ESBL産生菌検出頻度が高く見積もられている可能性がある。また、2000年～2002年は対象患者数が他の年より少ないこともESBL産生菌検出頻度を算出する上で問題がある。今後さらなるデータの収集と検証が必要である。

#### 【結語】

2004年に最初に急性膀胱炎で *E. coli* ESBL が分離され、以降急性膀胱炎でのESBL産生菌の分離頻度が上昇していた。ESBL産生菌の菌種としては *E. coli* が63株中61株と大多数を占めた。

#### 【文献】

- 1)Knothe H, Shah P, Krcmery V, et al.: Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 11: 315-317, 1983
- 2)Ishii Y, Ohno A, Taguchi H, et al. :Cloning and sequence of the gene encoding a cefotaxime-hydrolyzing class A beta-lactamase isolated from *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 39: 2269-2275, 1995
- 3)山本新吾, 石川清仁, 速見浩士, 他: JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015—尿路感染症・男性性器感染症—. *日化療会誌* 64: 1-30, 2016
- 4)窪亜紀, 川端舞香, 川村研二, 他: 男性外来患者

における基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌の直腸内長期間保菌について. *恵寿病医誌* 7: 21-26, 2019

- 5)川村研二: 外来患者と長期入院患者におけるESBL産生菌の直腸内保有率と危険因子. *泌尿器外科* 29: 1769-1773, 2016
- 6)川村研二, 窪亜紀, 古木孝二, 他: 恵寿総合病院における2011年度の尿路感染分離菌頻度と薬剤感受性. *恵寿病医誌* 1: 50-52, 2012
- 7)川村研二, 窪亜紀, 古木孝二, 他: 恵寿総合病院における2013年度の大腸菌薬剤感受性について. *恵寿病医誌* 3: 58-61, 2015
- 8)樋上拓哉, 川村研二, 窪亜紀, 他: 恵寿総合病院におけるESBL産生菌の臨床的特徴と薬剤感受性について. *恵寿病医誌* 4: 14-16, 2016
- 9)圓山尚, 宮本幸恵, 川端舞香, 他: 急性単純性膀胱炎の分離菌と薬剤感受性に関する検討. *恵寿病医誌* 5: 34-37, 2017
- 10)山本詩織, 朝倉宏, 五十君静信: 基質特異性拡張型βラクタマーゼ (ESBL) 産生菌に関わる最近の動向とその拡散に関する考察～食品汚染実態とその危害性について～. *食衛誌* 58: 1-11, 2017
- 11)浦野直人, 石田真巳, 岡井公彦, 他: 水圏環境における多剤耐性菌の繁殖度調査. *科学・技術研究* 8: 12-22, 2019
- 12)川村研二: 前立腺生検における細菌培養による予防的抗菌薬の検討. *泌尿器外科* 26: 169-172, 2013
- 13)吉川耕平, 長川隼也, 園田美代子, 他: 糞便中におけるESBLとMBL産生腸内細菌科菌の検出状況. *日臨微生物誌* 24: 9-16, 2014
- 14)窪亜紀, 川端舞香, 川村研二, 他: 男性外来患者における基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌の直腸内長期間保菌について. *恵寿病医誌* 7: 21-26, 2019
- 15)石井良和: 常在化するESBL産生腸内細菌科細菌. 第30回日本環境感染学会総会・学術集会 シンポジウム 9: 158, 2015
- 16)堀淳一, 山口聡, 小山内裕昭, 他: Extended-spectrum β lactamase(ESBL)産生大腸菌による尿路感染症の臨床的検討. *泌尿紀要* 53: 777-782, 2007



17)Woerther PL, Burdet C, Chachaty E, et al.: Trends in Human Fecal Carriage of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases in the Community: Toward the Globalization of CTX-M. Clin Microbiol Rev 26: 744–758, 2013

18)浦野直人, 石田真巳, 岡井公彦, 他: 水圏環境における多剤耐性菌の繁殖度調査. 科学・技術研究 8: 12-22, 2019

19)石井良和: 特集2 基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌. Ignazzo 12: 7-10, 2016 (<https://www.bdj.co.jp/safety/articles/ignazzo/vol12/hkdqj200000uctrm.html>)

20)Kantele A, Lääveri T, Mero S, et al.: Antimicrobials increase travelers' risk of colonization by extended-spectrum betalactamase-producing nterobacteriaceae. Clin Infect Dis 60: 837-846, 2015

症例報告

視床下部性と推測される出産後下垂体前葉機能低下症の 1 症例

林瑞樹<sup>1)</sup> 宮本正治<sup>2)</sup> 豊田洋平<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>恵寿総合病院 2021 年度臨床研修医 <sup>2)</sup>恵寿総合病院 内科

【要旨】

症例は 28 歳女性。特記すべき既往症はなく、母、母方伯母に甲状腺疾患がある。初経は 11 歳で月経周期は整であった。20XX 年に第 1 子を経膈分娩した。約 800g 強の弛緩出血があったがショックには至らなかった。出産後は母乳が出ず、腋毛・恥毛が脱落し無月経が続いた。産後 6 ヶ月の検査では、血中コルチゾール、ACTH 低値で、CRH 負荷、ACTH-Z 負荷正常であり、血中 GH が低値で重症成長ホルモン分泌不全に該当する値であった。甲状腺は FT3、FT4 が低値、TSH 軽度高値、TRH 負荷での反応遅延を認めたが、ヒドロコルチゾン補充後、TSH が軽度低値となり、TRH 負荷反応が正常化した。以上の結果より、ACTH、GH、TSH は視床下部性低下と判断した。ヒドロコルチゾン補充療法開始後にレボサイロキシンを投与したところ 3 日目より月経が起り、その後周期的となった。無月経の原因として甲状腺ホルモン欠乏の関連も示唆された。視床下部障害の原因は、頭部 MRI にて視床下部に腫瘍、浸潤性病変、血管障害などの器質的な疾患は認めず、妊娠・出産を契機とした特発性視床下部障害と考えられた。

Key Words : 視床下部性下垂体前葉機能低下症, 出産後, 無月経

【はじめに】

出産前後に発症する下垂体機能障害として Sheehan 症候群が知られているが、近年リンパ球性下垂体炎、IgG4 関連下垂体炎による下垂体機能障害などが報告されている。なかでも、視床下部性の下垂体機能低下は極めて稀である。今回、出産後継続する無月経のために行った内分泌検査の結果、視床下部性下垂体前葉機能低下症と診断した症例を経験したので報告する。

現病歴：20XX-1 年 7 月に妊娠 39 週 0 日で第 1 子を経膈分娩した。分娩時出血量は約 800g 強あったがショックには至らなかった。母乳は搾乳をしても数滴しか出なかった。手指や下腿の軽度浮腫、腋毛・恥毛脱落を認め、産後に無月経の状態が続いた。頭痛や視力・視野・体温の異常はなかった。20XX 年 2 月に無月経を主訴に他院を受診し、下垂体機能精査のため同年 3 月に当科に入院した。

初診時現症：身長 168.3cm, 体重 64.6kg, BMI 22.7, 体温 36.7°C, 血圧 135/80mmHg, 脈拍 91 回/分 整, 頭頸部 甲状腺腫大・圧痛なし, 胸部・腹部 特記すべき所見なし, 腋毛 なし, 陰毛 疎(Tanner 分類 II), 皮膚 皮疹なし

血液検査所見：異常高値には下線, 異常低値には二重下線を引いた。

TP 7.2 g/dl, Alb 4.1 g/dl, Na 140 mEq/l, Cl 105 mEq/l, K 3.7 mEq/l, Osm 264 mOsm, BUN 10.4 mg/dl, Cr 0.48 mg/dl, eGFR 123, UA 3.7 mg/dl,

【症例】

症例：28 歳女性

主訴：無月経

既往歴：特記事項なし

家族歴：父 高血圧, 母 甲状腺疾患-詳細不明

生活歴：喫煙なし, 飲酒なし, 職業；小学校教諭, 月経；初経は 11 歳, 妊娠前は周期整 (30 日), 出産後月経再開なし

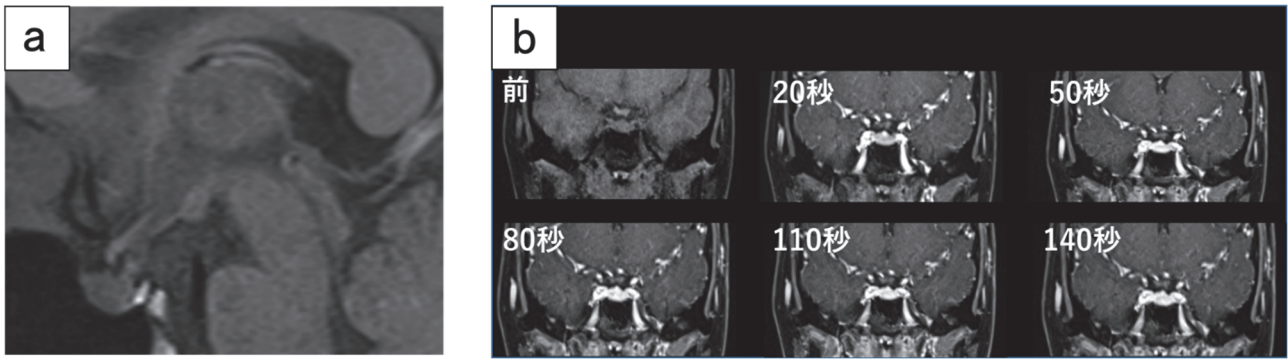


図1 画像所見  
 a : T1 強調像矢状断 下垂体前葉・後葉・漏斗に欠損・萎縮はなし。  
 b : 頭部 Dynamic MRI 冠状断 下垂体に腫瘍性病変は認めない。

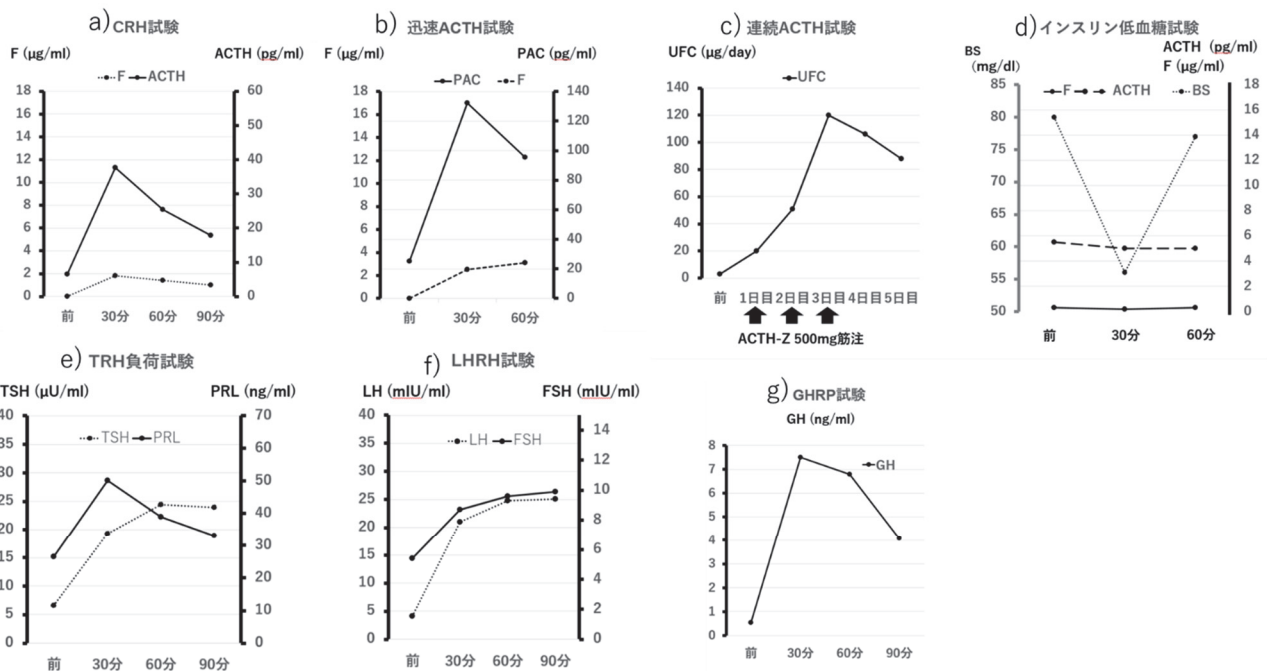


図2 ホルモン負荷試験

F : コルチゾール, PAC : 血漿アルドステロン, UFC : 尿中遊離コルチゾール

AST 36 U/l, ALT 19 U/l, ALP 406 U/l,  $\gamma$ -GTP 24U/l, LD 220 U/l, AMY 83 U/l, TC 248 mg/dl, HDL-C 40 mg/dl, Non-HDL-C 208 mg/dl, LDL-C 176.8 mg/dl, TG 107 mg/dl, FPG 82 mg/dl, IgG 1412 mg/dl, IgG4 9 mg/dl, IgA 265 mg/dl, IgM 162 mg/dl, uOsm 714 mOsm  
GH 0.27 ng/ml, TSH 9.84  $\mu$ IU/ml, PRL 6.14 ng/ml, ACTH 3.4 pg/ml, LH 4.53 mIU/ml, FSH 6.14 mIU/ml, ADH 1.8 pg/ml, IGF1 64 ng/ml, FT3 1.8 pg/ml, FT4 0.33 ng/ml, アルドステロン 18.4 pg/ml, コルチゾール <0.2 g/dl, DHEA-S 141 ng/ml, Progesterone  $\leq$  1ng/ml, E2 31.8 pg/ml, TgAb 10.1

IU/ml, TPOAb <9.0 IU/ml, Renin 0.4 ng/ml/h, 尿中コルチゾール 2.9 g/day

頭部 MRI : 下垂体の前葉・後葉・漏斗などの基本構造が確認でき、欠損や萎縮、腫瘍性病変は認めない。また、両側視床下部に変形や腫脹は認めない (図 1 a, b)。

ホルモン負荷試験 :

- ・CRH 負荷試験 ; ACTH は CRH 負荷に対して十分な反応があった。コルチゾールは低値・低反応であった。(図 2a)

- ・迅速 ACTH 負荷試験 ; ACTH 負荷にアルドステ

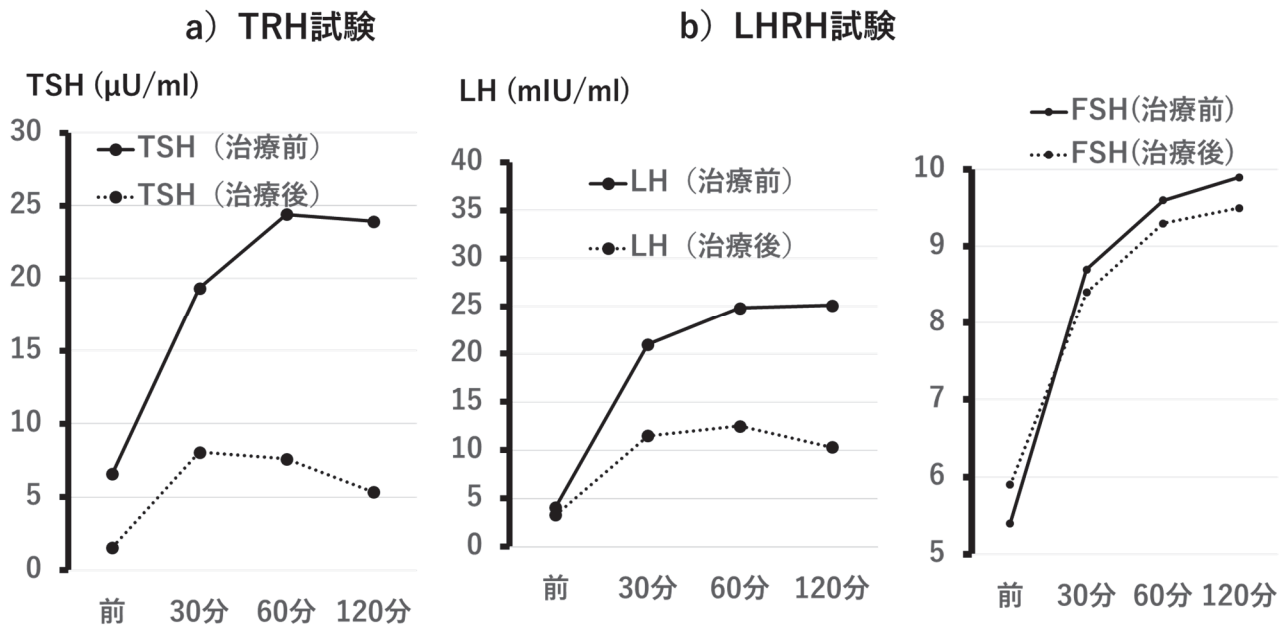


図3 ヒドロコルチゾン，レボサイロキシン補充後負荷試験

ロンは反応しているものの，コルチゾールは低反応であった。(図 2b)

・連続 ACTH 負荷試験；ACTH-Z 負荷により尿中遊離コルチゾールに大きな反応がみられた。(図 2c)

・インスリン低血糖負荷試験；ACTH の反応は認めなかったが，血糖低下が不十分であった。(図 2d)

・TRH 負荷試験；TSH は負荷前が軽度高値で遅延反応を認め，PRL はやや低反応であった。(図 2e)

・LHRH 負荷試験；LH, RH は反応しているがいずれも遅延反応であった。(図 2f)

・GHRP 試験；GH は反応するものの前値，頂値がともに低下していた。(図 2g)

・ヒドロコルチゾン補充 18 日後の検査結果；TSH 4.6 μIU/ml, FT3 1.96pg/ml, FT4 0.77pg/ml

・ヒドロコルチゾン，レボサイロキシン補充 2 ヶ月後の検査結果；TSH 1.54 μIU/ml, FT3 2.26 pg/ml, FT4 0.90 ng/ml

・ヒドロコルチゾン，レボサイロキシン補充 2 ヶ月後の TRH 試験；TSH 前値，反応値ともにホルモン補充前より低下し，遅延反応は認めなかった。(図 3a)

・ヒドロコルチゾン，レボサイロキシン補充 2 ヶ月後の LHRH 試験；LH と FSH の LHRH 負荷前値は，治療前後でほとんど変化はなかった。治療前も治療後も LHRH 負荷後に遅延反応を示した。(図 3b)

診断と経過：入院時の一般血液検査では高コレステロール血症以外に電解質異常などの異常所見は認めなかった。ホルモン検査では血中 ACTH, コルチゾール, アルドステロン, GH, IGF-1, 尿中コルチゾール低値を認め, PRL, LH, FSH, DHEA-S, ADH は正常, E2 は低値であった。以上より，中枢性の副腎皮質機能の低下, GH 分泌低下を疑った。甲状腺ホルモンは FT3, FT4 低値であったが, TSH が軽度高値で中枢性機能低下と矛盾する結果であった。障害された部位を調べるためホルモン負荷試験を行った。CRH 負荷では ACTH の前値は低下しているものの, CRH 負荷により十分な反応を示していることから下垂体 ACTH 分泌能は保たれている。ACTH-Z 負荷では尿中コルチゾールに大きな反応が認められた。CRH 負荷, ACTH-Z 負荷の結果より, 下垂体, 副腎の分泌機能は保持されており, 視床下部の障害によるコルチゾール分泌低下と考えた。しかし, インスリン負荷では ACTH が無反応であったが, 血糖値が判定基準である前値の 1/2 以下, または血糖値 50 mg/dl 以下までには低下しなかった。そのためコルチゾール低下の原因が視床下部性の分泌障害であるという確定診断はできなかった。GHRP 試験では GH は前値, 頂値はともに低下していたが反応を認めた。視床下部障害による GH 分泌障害と考えら

れた。GH 低下の程度は重症成長ホルモン分泌不全に該当するものであった。

障害部位として視床下部が疑われたため、頭部 MRI を撮影したが下垂体や視床下部に欠損、萎縮、腫瘍や炎症性病変などを示唆する所見は確認できなかった。

コルチゾールおよび甲状腺ホルモン低下に対する治療として、まず 20XX+1 年 3 月 30 日よりヒドロコルチゾン 15mg を投与したところ、倦怠感が軽快し、FT3、FT4 とも低値で、TSH は基準値内で相対的低値となった。その 17 日後よりレボサイロキシン 25 μg 内服を開始した。レボサイロキシン開始 3 日目より 5 日間月経様の出血がみられた。その後一時期無排卵性の月経不順をうかがわせる時期があったが、35 日周期で月経が継続するようになり、徐々に体毛、腋毛、陰毛、体重が妊娠前の状態に戻った。ヒドロコルチゾン、レボサイロキシン補充 2 ヶ月後、FT4、TRH が正常値となり、TRH 負荷試験での TSH 反応が低下し、遅延反応は認めなかった。LH-RH 負荷試験は前値、遅延反応ともホルモン補充前と変化はなかった。

### 【考察】

前述のとおり、負荷試験の成績から ACTH、GH が視床下部性に障害されていると考えられた。

コルチゾールには TSH の抑制作用および T4 から T3 への分化を抑制する作用がある<sup>1)</sup>。コルチゾール補充 18 日後の検査では FT3、FT4 が低いにも関わらず TSH が下がり基準値内となった。またヒドロコルチゾンに加えてレボサイロキシン補充後には、TRH 試験で前値・反応値が正常化した。この二つのことから本症例はコルチゾールの不足により TSH が軽度上昇していたと考えられ、TSH も視床下部性に障害されていたと推定される。レボサイロキシン補充 3 日後より月経が再開し無月経は改善した。甲状腺ホルモンの受容体は卵巣にも発現している。甲状腺機能低下症では卵胞成熟が抑制されており、E2 が低下し LH サージが起こらず排卵が行われない<sup>2)</sup>。レボサイロキシン補充 3 日後より月経再開したことを考慮すると、無月経の原因として甲状

腺機能低下症も関与していたと推測する。

重度成長ホルモン欠乏が認められたが、ヒドロコルチゾン、レボサイロキシン補充開始後、症状の改善を認めていること、費用、発癌リスクを考慮し成長ホルモン補充療法は行っていない。今後成長ホルモン欠乏による倦怠感や易疲労感、体脂肪の増加、骨量や筋力の低下などが発症した場合に補充療法開始を検討する。

視床下部性下垂体前葉機能低下症の原因としては、視床下部の腫瘍、浸潤性病変、血管障害、頭部外傷、放射線治療、感染、および自己免疫性視床下部炎<sup>3)</sup><sup>4)</sup>などが報告されている。本症例では、MRI で視床下部の腫瘍や浸潤性病変、血管障害などの器質的異常は認めておらず、頭部外傷歴や放射線治療歴、妊娠前後の感染の既往はない。Chiroilo らは自己免疫性視床下部炎は極めて稀であり、原発性単独性および二次性視床下部炎に分類され、診断には MRI が決定的に重要だと報告している<sup>3)</sup>。原発性単独性自己免疫性視床下部炎では非特異的な lymphoplasmacyte 浸潤病変を認め、93%が 35 歳を中心とした女性であったとの報告がある<sup>4)</sup>。二次性自己免疫性視床下部炎は、自己免疫性下垂体炎、全身性自己免疫疾患、免疫障害例での感染、傍悪性腫瘍脳炎などの自己免疫疾患や免疫チェックポイント阻害薬使用例でみられると報告されている<sup>3)</sup>。本症例では視床下部に造影 MRI で免疫細胞の浸潤性病変を示す所見を認めず、自己免疫性視床下部炎を支持する所見はない。以上より本症例の視床下部障害は特発性と考えられる。

出産後に診断された視床下部性下垂体機能低下症は極めて稀であり、調べ得た限りでは 6 例の報告しか見つけることができなかった<sup>5-10)</sup>。6 例の報告はいずれも無月経が共通する主訴であった。これら 6 例のうち、頭部 MRI 検査が記載されている 3 例いづれでも MRI で形態的異常所見を認めておらず、特定の成因に言及されていない<sup>5-7)</sup>。また出産前後には免疫異常が起こることが知られており、出産後に自己免疫疾患である無痛性甲状腺炎が発症した症例の報告がある<sup>1)</sup>。上記 3 例のうちの Akehi らの症例<sup>6)</sup>は、出産後視床下部性副腎不全を発症し、同時に自

己免疫疾患であるバセドウ病が診断された。出産に関連した自己免疫異常が視床下部に起こった可能性が疑われるものの、MRIで視床下部に異常所見を認めず、特発性視床下部性副腎不全と診断されている。

最近、抗視床下部抗体や抗下垂体抗体の測定を行った症例が報告されるようになった。しかし、それら抗体と視床下部・下垂体障害の関連性は明確ではない。本例では測定しなかった。

視床下部性下垂体前葉機能低下症は極めて稀な疾患である。特に出産後に起こった症例では、出産に関連した自己免疫異常との関係が注目されるが、自己免疫異常によることが明らかにされた症例は見い出せなく、その機序が明らかではない。今後症例を積み重ねて、病因・病態が明らかになることを期待する。

#### 【結語】

出産後の腋毛・恥毛減少、無月経、乳汁分泌不全で発症した極めて稀な特発性視床下部性下垂体前葉機能低下症を経験した。その病因は明らかではなく特発性であった。出産後の腋毛・恥毛、乳汁分泌不全、長引く無月経は見過ごされがちであるが、特に無月経が長引く場合には下垂体機能低下症を考えてみる必要がある。

#### 【文献】

- 1)Renata Ś, Agata B, Katarzyna S, et al.: Endocrine Autoimmunity in Pregnancy. *Front Immunol.* 13: 907561, 2022, DOI:10.3389/fimmu.2022.907561
- 2)Zhang S S, Carrillo A J, Darling D S, et al.: Expression of multiple thyroid hormone receptor mRNAs in human oocytes, cumulus cells, and granulosa cells. *Mol Hum Reprod.* 3: 555-562, 1997, DOI: 10.1093/molehr/3.7.555
- 3)Sabrina C, Tommaso T, Antonella G, et al.: Hypothalamitis and pituitary atrophy. *Handb Clin Neuro,* 181: 149-159, 2021, DOI: 10.1016/B978-0-12-820683-6.00011-7.
- 4)Tetsuro N, Ichiro H, Hiromi K, et al.: A case of

isolated hypothalamitis with a literature review and a comparison with autoimmune hypophysitis, *Endocr J.* 68: 119-127, 2021, DOI: 10.1507/endocrj.EJ20-0300

- 5)大西みずき, 寺島康博: 視床下部性下垂体機能低下の一例. *日内分泌誌* 88: 29-121, 2012
- 6)Yuko A, Yoko H, Junko M, et al.: Postpartum hypothalamic adrenal insufficiency with remission: A rare case. *Endocr J,* 64: 152-162, 2017, DOI: 10.1507/endocrj.EJ16-0066
- 7)埋田綾乃, 前川龍也, 野村篤, 他: 正常分娩後に汎下垂体機能低下をきたした1例. *日内会誌(第237回東海地方会抄録)*, 2019
- 8)廣津貴夫, 井出華子, 浅野裕, 他: 妊娠を契機に発症した視床下部性無月経の1例. *日内分泌誌* 92: 533-659, 2017
- 9)佐藤弘典, 熊野弘毅, 笠原英樹, 他: 繰り返す低Na血症で発症した特発性視床下部性下垂体機能不全の1例. *日内会誌(第245回北海道地方会抄録)*, 2007
- 10)Singer PA, Mestman JH, Manning PR: Hypothalamic-hypothyroidism secondary to Sheehan's syndrome. *West J Med.* 120: 416-418, 1974

症例報告

血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫の単剤抗腫瘍薬

purine nucleoside phosphorylase 阻害薬により

EB ウイルス関連 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL) を合併した 1 例

勝山結慧<sup>1)</sup> 貫井友貴<sup>2)</sup> 近川由衣<sup>2)</sup> 山崎雅英<sup>2)</sup> 神野正隆<sup>3)</sup> 川村研二<sup>4)</sup> 上田善道<sup>5)</sup> 石山謙<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup>恵寿総合病院 2021 年度臨床研修医 <sup>2)</sup>恵寿総合病院 血液内科 <sup>3)</sup>恵寿総合病院 消化器内科

<sup>4)</sup>恵寿総合病院 泌尿器科 <sup>5)</sup>恵寿総合病院 病理診断科 <sup>6)</sup>金沢大学血液内科

【要旨】

70 歳代, 男性。X 年 9 月, 左頸部リンパ節腫脹を自覚, 11 月に当科を受診した。リンパ節生検で, CD30 陽性末梢性 T 細胞リンパ腫 (peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified : PTCL-NOS) と診断された。X+1 年 1 月より A+CHP 療法を開始した。6 コース終了後, 残存病変のため, 同年 6 月 purine nucleoside phosphorylase 阻害薬であるフォロデシンが開始された。一時リンパ節の縮小がみられたが, 同年 12 月 37°C 台の発熱が出現した。CT で大動脈周囲～両側腸骨領域・鼠径部にリンパ節腫大を認め, 骨髓生検で異型リンパ球浸潤が観察され, 病理セカンドオピニオンで血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫 (angioimmunoblastic T-cell lymphoma : AITL) と診断された。AITL 再燃と診断され, histone-deacetylase inhibitor であるロミデプシンに変更された。X+2 年 3 月, 腹痛・便通異常と血尿を来し再入院となった。精査の結果, 下部消化管内多発腫瘍, 尿管内腫瘍と肺野の小結節を認めた。下部消化管内視鏡検査で潰瘍性病変を複数認め, その生検で, EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL) と診断された。X+2 年 5 月より, リツキシマブ単剤療法が施行され, 病変の縮小が得られた。再発難治性 T 細胞性リンパ腫に対する単剤分子標的薬は患者の QOL 維持と PFS に寄与するが, EBV 関連リンパ増殖性疾患の合併に留意する必要がある。

Key Words : EBV 関連リンパ増殖性疾患, AITL, 単剤分子標的薬

【はじめに】

WHO 分類 (2017) におけるびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified : DLBCL, NOS) は, 本邦の全非ホジキンリンパ腫のうち 3 割強を占める, もっとも発生頻度の高い病型である。EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫・非特異型 (EBV positive DLBCL, NOS) は DLBCL の亜型の 1 つである。今回, 再発難治性 T 細胞性リンパ腫に対する purine nucleoside phosphorylase 阻害薬であるフォロデシ

ンの投与後に発症した EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫・非特異型の症例を経験したので報告する。

【症例】

患者 : 70 歳代, 男性

主訴 : 腹痛, 排便困難, 血尿

既往歴 : 高血圧, 発作性心房細動, 右変形性股関節症

飲酒, 焼酎ロックで 1 杯程度/日, 喫煙, 20 本/日 ×

約 40 年。60 歳頃から禁煙している。

常用薬：フルコナゾール，エソメプラゾールマグネシウム水和物，フェブキソタット錠，酸化マグネシウム錠，アシクロビル，スルファメトキサゾール，ニフェジピン，ダビガトランエテキシラートメタン  
スルホン酸塩

アレルギーなし。

現病歴：X 年より CD30 陽性末梢性 T 細胞リンパ腫（peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified：PTCL-NOS）で当院血液内科に通院中。X+1 年に、ブレンツマブベドチン-シクロホスファミド/ドキシソルビシン/プレドニゾロン療法（A+CHP 療法）を計 6 コース施行した後、残存リンパ節腫脹に対しフォロデシンを開始した。一時リンパ節縮小が得られたが、同年 12 月 37°C 台の発熱と CT で大動脈周囲～両側腸骨領域と鼠径部にリンパ節腫大を認め、骨髓生検で異型リンパ球浸潤を認めた。病理セカンドオピニオンで発症時リンパ節、骨髓浸潤細胞とも血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫（angioimmunoblastic T-cell lymphoma, AITL）との診断となった。以上の病理所見より AITL 再燃と診断され、histone-deacetylase inhibitor であるロミデプシンに変更された。X+2 年 3 月腹痛・便秘異常と血尿が出現したため、精査目的で入院となった。

入院時現症：身長 163.2 cm，体重 56.4kg，意識清明，体温 37.2°C，血圧 111/70mmHg，脈拍 111 回/分，SpO<sub>2</sub> 99%。

咽頭：発赤なし，扁桃腫大なし。

頸部：甲状腺腫大なし。

体表リンパ節に有意なリンパ節腫脹は認めない。

胸部：肺音正常，心音正常。

腹部：やや硬で上腹部に軽度圧痛を認める。

腎叩打痛ないが右腰部に腎叩打痛と異なる叩打痛を認める。

入院時血液検査：異常高値には下線，異常低値には二重下線を引いた。

WBC 4630/μl，Neut 80.6%，Eos 0.2%，Bas 0.2%，Lymph 9.3%，Mon 9.7%，RBC 304 x10<sup>4</sup>/μl，Hb

9.2 g/dl，Plt 32.8×10<sup>4</sup>/μl CRP 2.8 mg/dl，Na 135 mEq/l，K 4.6 mEq/l，Cl 102 mEq/l，Ca 8.4 mg/dl，BUN 17.5 mg/dl，Cr 1.33 mg/dl，eGFR 41，UA 3.7 mg/dl，AST 30 IU/l，ALT 19 IU/l，ALP 477U/L，γ-GTP 333 IU/l，LDH 270 IU/l，CK 27 IU/l，TP 6.7 g/dl，Alb 3.6 g/dl，IgG<sub>4</sub><5mg/dl，RF 4 IU/ml，抗核抗体<40 倍，CEA 2.9 ng/ml，AFP 2.3 ng/ml，PSA 4.45 ng/ml，sIL-2R 639 U/ml，EBV-VCA-IgG 1280 倍，EBV-VCA-IgA 40 倍，EBV-VCA-IgM<10 倍，EBV-EA-IgG <10 倍，EBV-EA-IgA <10 倍，EBA-EA-IgM <10 倍 EBV 核酸定量 4X10<sup>2</sup> コピー/ml（全血）

尿検査：尿沈渣 赤血球>100/HPF，赤血球形態 均一赤血球，白血球 10-19/HPF，扁平上皮 1-4/HPF，細菌(±)，硝子円柱 0-1/LPF，封入体細胞(+)

入院時の腹部 CT（図 1a～c）：下行結腸に壁肥厚と周囲脂肪織濃度の上昇を認める。両側の尿管拡張と水腎症を認める。

FDG-PET/CT（図 1d）：下行結腸に小結節状の FDG 集積（eSUVmax4）とリング状の FDG 集積（eSUVmax14）を認める。

下部消化管内視鏡（図 1e～f）：5ヶ所に潰瘍性腫瘍性病変を認める。

下部消化管内腫瘍性病変の病理組織所見（図 2）：HE 染色では、肥大した核小体を有する大型で、潰瘍形成部位にびまん性に増殖している異型リンパ球を認める。免疫染色では、大型異型リンパ球は CD20 陽性，CD30 部分陽性で EBERs 陽性を認める。

治療後経過（図 3）：下部消化管内視鏡検査で得られた生検組織の病理免疫組織診断より，EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（EBV positive DLBCL）と診断され，リツキシマブ 600mg/body を計 3 回，その後リツキシマブ-シクロホスファミド/ドキシソルビシン/ビンクリスチン/プレドニゾロン

（R-CHOP）療法，リツキシマブ単独投与，リツキシマブ-減量 CHOP（R-miniCHOP）療法の計 6 コースの化学療法が施行された。治療開始 7 週間後の下部消化管内視鏡では，治療開始前に最大であった病変のみ潰瘍性病変として残存し，3/4 周性から 1/4



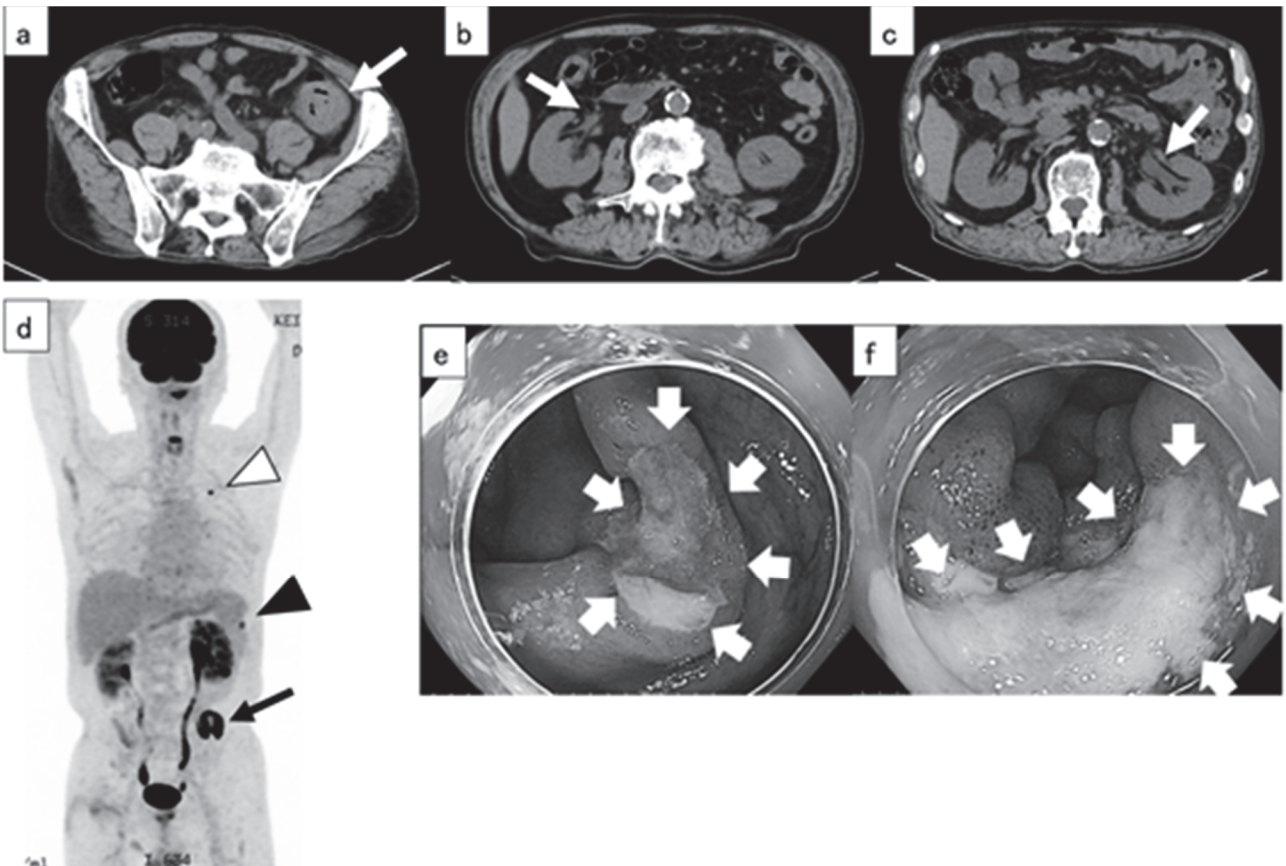


図1 入院時検査所見

- a. 腹部 CT：下行結腸に壁肥厚と周囲脂肪織濃度の上昇認める。(矢印)
- b. 腹部 CT：右尿管拡張(矢印)      c. 腹部 CT：左尿管拡張(矢印)
- d. FDG-PET：左肺上葉に小結節状の FDG 集積(△)，下行結腸に小結節状(▲)とリング状の FDG 集積 (矢印) を認める。
- e～f. 下部消化管内視鏡検査 下部消化管で5ヶ所に腫瘍性病変 (白矢印) を認める。

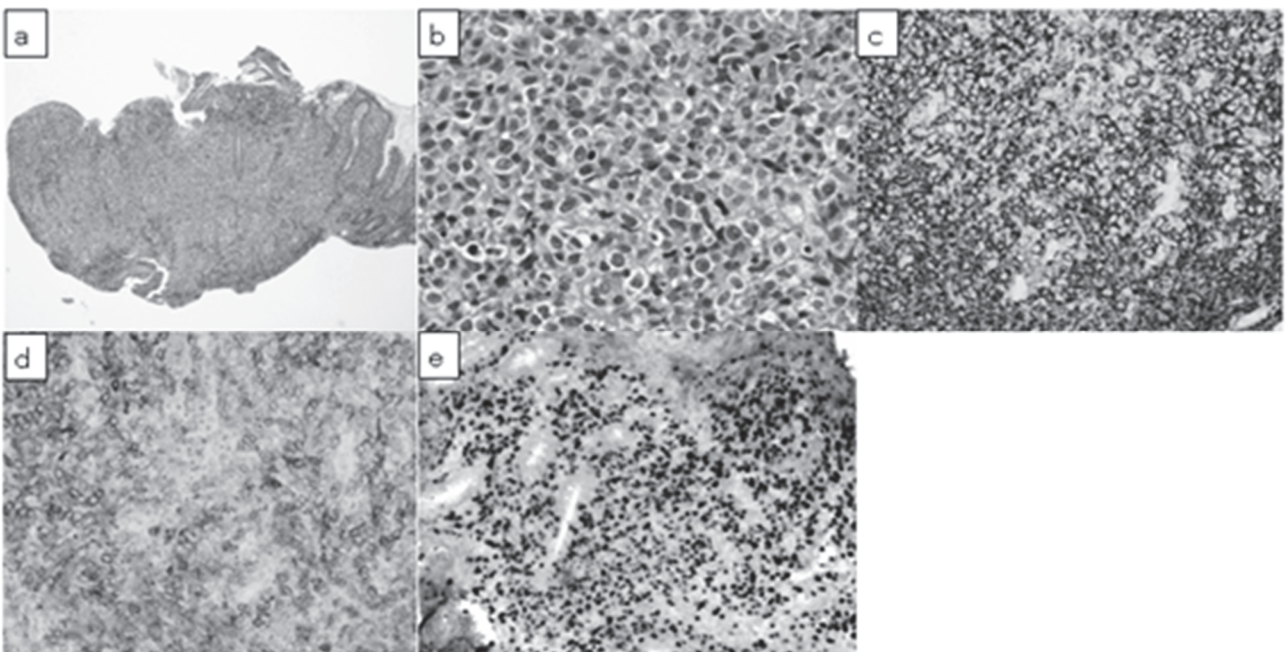


図2 下部消化管の腫瘍性病変の病理組織所見

- a. HE 染色弱拡大像で、潰瘍形成性の異型リンパ球のびまん性増殖を認める。
- b. HE 染色強拡大：肥大した核小体を有する大型異型リンパ球のびまん性浸潤を認める。
- c. CD20 免疫染色：CD20 陽性を認める。      d. CD30 免疫染色：CD30 部分陽性を認める。
- e. EBERs：EBERs 陽性を認める。

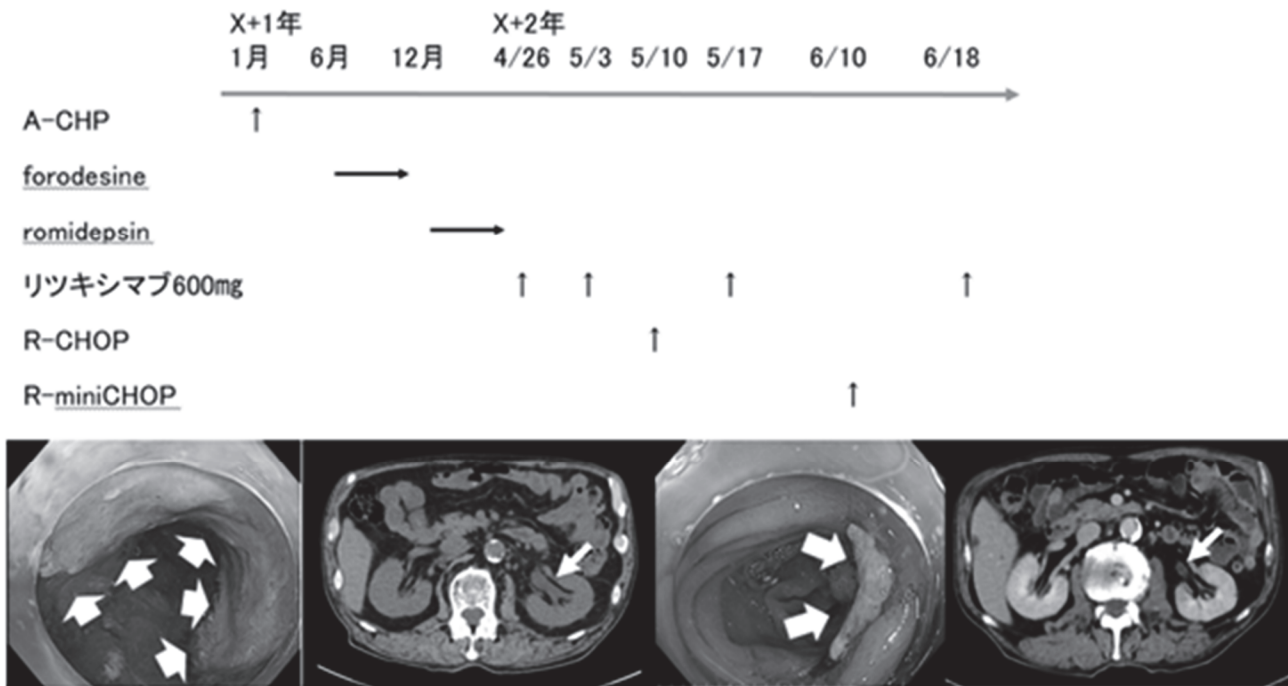


図3 臨床経過

X+1年1月より、AITLに対して、A-CHP, forodesine, romidepsinを開始した。EBV陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫と診断された後、リツキシマブ, R-CHOP, R-miniCHOPで治療開始して約7週間後、治療開始前に最大であった病変のみ潰瘍性病変として残存し、3/4周性から1/4周性まで縮小していた。腹部CTで水腎症の改善を認める。

周性まで縮小していた。腹部CTでは水腎症の改善を認めた。

【考察】

EBV-positive DLBCL, NOSは従来のEBV-positive DLBCL of the elderlyに置き換わって2017年WHO悪性リンパ腫に分類された<sup>1)</sup>。EBVに対する免疫学的異常が発症に関与するB細胞リンパ増殖性疾患である。DLBCLにおいてEBV-positive DLBCL, NOSの出現頻度は約2.5~14.0%で、疫学的には東アジア人、50歳以上の男性に発現しやすい。病理学的評価、EBERsの検出が診断の基準になる<sup>2)3)</sup>。鑑別としては、形質芽細胞性リンパ腫、慢性炎症に伴うDLBCL、原発性滲出性リンパ腫が挙げられる。本症例においては、X+2年3月腹痛・便通異常と血尿が出現したため、血管免疫芽球性細胞性リンパ腫の増悪を考えたが、腸管病変部の生検でEBERs陽性でEBV-positive DLBCLの診断につながった。

EBV + DLBCL, NOSの患者は、EBV陰性DLBCLの患者と比較して、臨床病期の進行、節外

病変の高出現、パフォーマンスステータス不良などを伴うことが多い。治療に関しては、EBV陰性DLBCLの患者と同じガイドラインに従って病期を決め、治療を行なう。しかし、同一化学療法を実施した場合でも、EBV陽性の患者の方がEBV陰性の患者よりも予後が不良である<sup>3)4)</sup>。本症例においては、高齢者で認知機能低下とパフォーマンスステータス不良を考慮し、リツキシマブ4コースにCHOP療法または減量CHOP療法を行うこととした<sup>5)</sup>。リツキシマブ600mgを4回、R-CHOP1回、R-miniCHOP1回を投与した。治療開始して約7週間後、下部消化管内視鏡で最大と指摘された病変のみ、潰瘍性病変として残存していたが、3/4周性から1/4周性まで縮小しており、腹部CTでは水腎症の改善を認めた。その後、リツキシマブ単剤を隔月に施行し、X+3年11月の時点で、頸部~骨盤CTの画像評価では、明らかな再燃はみられずに経過良好である。

X+2年3月腹痛・便通異常と血尿の出現時、当初はAITLの再燃だと考えた。しかし、消化管病変の生検でEBウイルス関連B細胞性リンパ腫(DLBCL)

と診断された。腹部 CT で指摘された水腎症を来した尿管周囲の病変部は生検ができなかったが、原疾患の AITL か EB ウイルス関連 B 細胞性リンパ腫のいずれかが考えられる。しかし、消化管病変と同時期に出現した新規病変であり、化学療法後に水腎症の改善が認められたことから、血尿、腹部 CT で指摘された水腎症を来した病変も EB ウイルス関連 B 細胞性リンパ腫が考えやすい。

AITL の治療については、初発 AITL における標準治療は未確立であり、CHOP または CHOP 類似療法などの多剤併用化学療法がこれまでの治療実績から最も頻繁に使用される。再発難治性 AITL の標準治療も同様に未確立で、救済化学療法、自家移植、新規分子標的薬、新規免疫チェックポイント阻害薬、CD5 や CD30 を標的とする CAR (chimeric antigen receptor) -T 細胞療法等の多様な新規治療法から、有効性と副作用の特性を考慮して使い分けがなされている<sup>6)</sup>。本症例においては、初発時に A+CHP 療法、再燃時にフォロデシン、ロミデプシンを投与した。フォロデシンは、ヒト T 細胞の増殖に関与すると考えられている purine nucleoside phosphorylase を阻害し、細胞内に蓄積された 2'-デオキシグアノシン (dGuo) がリン酸化され、2'-デオキシグアノシン三リン酸 (dGTP) が蓄積されることにより、アポトーシスが誘導され、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。フォロデシンは主に T 細胞のアポトーシスを誘導し、リンパ球数の減少により、免疫抑制を惹起し、感染及び続発性 B 細胞リンパ腫のリスクを高める可能性がある<sup>7)</sup>。ロミデプシンは、ヒストン脱アセチル化酵素である Histone Deacetylase (HDAC) の活性を阻害する。HDAC 活性阻害による細胞周期停止及びアポトーシスへの誘導が生じ、腫瘍増殖を抑制すると推測されている。しかし、詳細な作用機序は解明されていない<sup>8)</sup>。本症例のようにフォロデシン治療後の発症ではないが、フォロデシン単剤治療中に EB ウイルス関連 B 細胞性リンパ腫が発症するという報告もある<sup>7)</sup>。ロミデプシンは投与下では EBV 再活性化による重篤な副作用は報告されている<sup>6)</sup>。しかし、EB ウイルス関連 B 細胞性リンパ腫発症の報告は検索した限り、見ら

れなかった。

EBV は B 細胞に感染し、大部分の場合は無症状で生涯にわたって潜伏感染する。しかし、加齢や免疫機能低下などの要因により、EBV 関連性リンパ増殖性疾患を発症する場合がある<sup>9)</sup>。また、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫は EB ウイルス関連 B 細胞性リンパ腫と合併することがある。血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫の診断時または治療後に EB ウイルス関連 B 細胞性リンパ腫が発症することがある<sup>10)</sup>。本症例は、再発難治性血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫に対して、多剤併用化学療法、分子標的薬治療後に発症した EBV + DLBCL, NOS である。発症原因については、加齢、免疫機能低下、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫と合併していた可能性のほか、フォロデシンによる治療が EBV-DLBCL を惹起した可能性も考えられる。

また EBV + DLBCL, NOS の主な節外病変部位は、発生率高い順に皮膚 (13%)、肺 (9%)、胸水 (9%)、胃 (9%)、扁桃 (8%) である<sup>3)</sup>。本症例は血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫のフォロデシン治療後に発症した消化管、尿管周囲の EBV 陽性 DLBCL の稀な一例だと考える。

血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫のフォロデシン治療後に新たに病変が出現した時には、AITL の再燃以外に EB ウイルス関連 B 細胞性リンパ腫も考慮する必要がある。

### 【結語】

血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫の単剤抗腫瘍薬 purine nucleoside phosphorylase 阻害薬投与後に EB ウイルス関連 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL) を合併した 1 例を経験した。再発難治性 T 細胞性リンパ腫に対する単剤分子標的薬は患者の QOL 維持, PFS に寄与するが、新たに病変が出現した時に EBV 関連 DLBCL/B 細胞性リンパ増殖疾患の合併に留意する必要がある。

### 【文献】

1) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed.

Revised edited by Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al international agency for research on cancer lyon, 2017.

Case Rep Intern Med 8: e002533, 2021. DOI: 10.12890/2021\_002533.

2) Malpica L, Marques-Piubelli ML, et al.: EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified: 2022 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 97:951-965, 2022. DOI: 10.1002/ajh.26579.

3) Gallamini A, Juweid M, editors. Lymphoma. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021. DOI: 10.36255/exon-publications.lymphoma.2021

4) Bourbon E, Maucort-Boulch D, Fontaine J, et al.: Clinicopathological features and survival in EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma not otherwise specified. Blood Adv 5:3227-3239, 2021. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004515.

5) 日本血液学会 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年版補訂版

6) 加藤光次：末梢性 T 細胞リンパ腫における 診断と治療の進歩. 日内会誌 110: 1418~1425, 2021

7) Maruyama D, Tsukasaki K, Uchida T, et al.: Multicenter phase 1/2 study of forodesine in patients with relapsed peripheral T cell lymphoma. Ann Hematol 98: 131-142, 2019. DOI: 10.1007/s00277-018-3418-2

8) 呂時空, 中山直樹, 阿知和宏行, 他: ロミデプシン (イストダックス® 点滴静注用 10 mg) の薬理的 / 薬物動態学的特性および臨床試験成績. 日薬理誌 151: 122-129, 2018

9) Ito M, Kudo K, Higuti H, et al.: Proteomic and phospholipidomic characterization of extracellular vesicles inducing tumor microenvironment in Epstein-Barr virus-associated lymphomas. FASEB 35: e21505, 2021. DOI: 10.1096/fj.202002730R

10) Hashimoto A, Asai S, Tanaka Y, et al.: Epstein-Barr Virus-Positive Adrenal Diffuse Large B-Cell Lymphoma after Treatment for Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma. Eur J

症例報告

同種免疫性胎児肝障害が疑われた胎児死亡の 1 例

滝川達也<sup>1)</sup> 新井隆成<sup>2)</sup> 上田善道<sup>3)</sup> 中条裕一<sup>1)</sup> 宮澤攻<sup>1)</sup> 宮田康一<sup>2)</sup> 安田豊<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>恵寿総合病院 2021 年度臨床研修医 <sup>2)</sup>恵寿総合病院 産婦人科 <sup>3)</sup>恵寿総合病院 病理診断科

【要旨】

症例は 30 歳，2 妊 1 産。自然妊娠後，当院での妊婦健診において妊娠 25 週 3 日まで異常を認めなかった。妊娠 26 週 2 日の夜間に胎動減少を自覚し，妊娠 26 週 3 日に当院受診，胎児超音波検査にて胎児腹水貯留を認めたため，妊娠 26 週 4 日に入院管理となった。入院後の胎児超音波検査にて中大脳動脈収縮期最高血流速度の異常高値と胎児心拍陣痛図にてサイナソイダルパターンを認め，胎児貧血の存在が疑われた。その後，妊娠 26 週 5 日の朝に胎児心拍停止となり，妊娠 27 週 0 日に死産となった。剖検所見において，血性腹水，肝臓の高度壊死を認めた。しかし，肝臓以外に異常を認めず，肝臓の病理所見においてクッパー細胞の活性化を認めたことより，本症例における子宮内胎児死亡の原因は急性肝不全と考えられた。病歴，臨床経過，検査所見，病理所見から，急性肝不全の原因として同種免疫性胎児肝障害（Gestational Alloimmune Liver Disease : GALD）が疑われた。GALD による新生児の急性肝不全において肝外臓器の鉄沈着が証明された場合は新生児ヘモクロマトーシス GALD-NH（NH : Neonatal Hemochromatosis）と診断される。GALD-NH は再発率が約 90% と非常に高いため，妊娠中の免疫グロブリン投与や出生後の早期診断プロトコルによる交換輸血の試みが行われている。GALD が疑われた本症例は，次回妊娠へ向けて再発を考慮した妊娠・周産期管理が必要である。

Key Words : 同種免疫性胎児肝障害，子宮内胎児死亡，胎児腹水

【はじめに】

胎児，新生児の急性肝不全（ALF）は稀な疾患で報告例は少ない。特に胎児死亡の場合は死後変化の影響のため，診断が困難となる症例も多く，見逃されている可能性も高い。今回，胎児腹水貯留から急性の経過をたどり子宮内胎児死亡（IUFD）に至った同種免疫性胎児肝障害（GALD）を疑う症例を経験したので報告する。

【症例】

妊娠 26 週の 1 経産婦。前回出産は胎児機能不全を適応とする緊急帝王切開であった。他に既往歴はなく，家族歴は父方祖父に高血圧，糖尿病，大腸癌であった。内服薬，喫煙，飲酒はなかった。遺伝性疾患はなく，患者の同胞に死産，新生児死亡の既往

はなかった。

【現病歴】

自然妊娠成立後，妊娠 25 週 3 日の妊婦健診まで経過に異常を認めなかった。妊娠 26 週 2 日の夜間から胎動減少を自覚，妊娠 26 週 3 日に当科受診し胎児超音波検査で胎児腹水貯留を認めたため，妊娠 26 週 4 日に精査目的に入院となった。

入院前検査所見：血液型 B 型，Rho(D)(+)，不規則抗体陰性，感染症スクリーニング検査に異常所見なし。

妊娠 26 週 3 日：CMV-IgG 陽性，CMV-IgM 弱陽性以外は TORCH スクリーニング検査全て陰性。パルボ B-19-IgG 陽性，IgM 陰性。胎児超音波検査において胎児腹水貯留所見を認めた（図 1 A）。胸水，

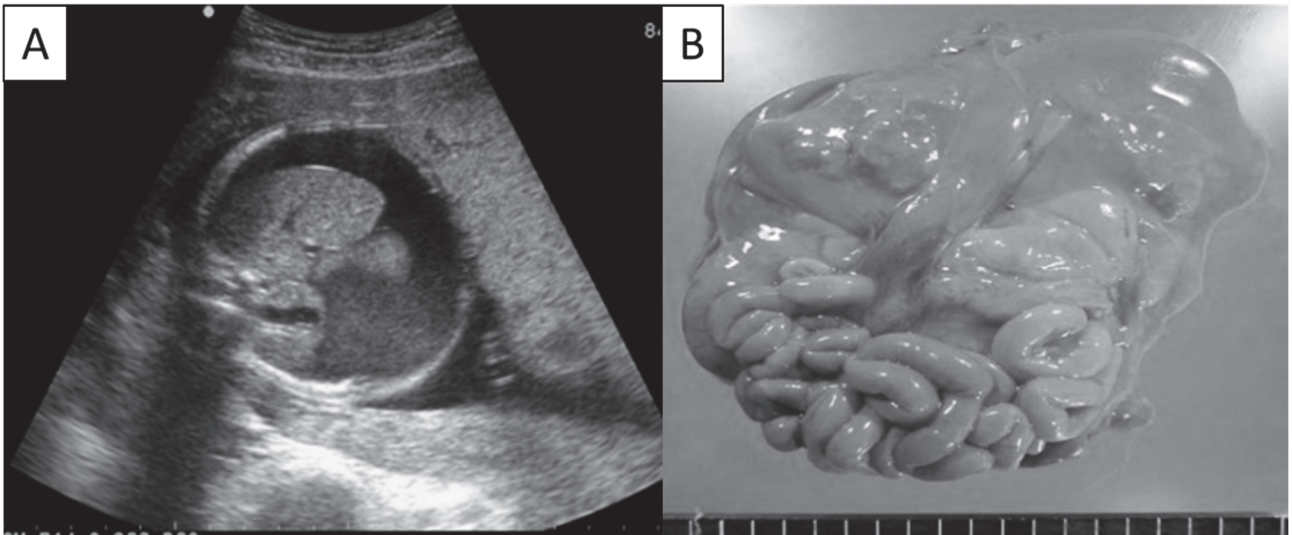


図1 子宮内胎児死亡前の超音波検査所見と剖検時のマクロ所見  
 A：妊娠 26 週 3 日の超音波検査画像。胎児腹水を認める。  
 B：肝臓に高度融解所見を認める。

心嚢液はなく、心拡大を認めなかった。

### 【経過】

妊娠 26 週 4 日、入院後の胎児超音波検査において中大脳動脈収縮期最高血流速度の異常高値 (87.9 cm/s : 妊娠 26 週中央値 33.6cm/s) と胎児心拍陣痛図にてサイナソイダルパターンを認めたため、高次周産母子センターに搬送予定となった。しかし妊娠 26 週 5 日の胎児超音波検査において胎児心拍の停止を確認、IUFD となり、同日より頸管拡張及び分娩誘発を開始し妊娠 27 週 0 日に死産となった。産褥の経過に異常なく、産褥 2 日目に退院した。

患者の病理解剖希望に従い、死産後速やかに病理解剖が施行された。

マクロ所見：死産児は女児で体重 1125 g、身長 35 cm、妊娠 26 週相当であった。首以下の表皮の剥離が高度で鼻根は低く、右上肢前腕より末端の形成不全を認めた。神経管閉鎖障害を示唆する所見を認めなかった。腹部は暗赤色調を帯び膨隆し、開腹すると血性腹水と右モリソン窩の凝血塊を認めた。横行結腸漿膜面に一箇所出血点を認めたが、消化管内腔には異常を認めなかった。肝臓には高度融解所見を認めた (図 1B)。心臓、大血管流出路、大血管には解剖学的異常を認めなかった。その他臓器に肉眼的な異常を認めなかった。胎盤重量は 351 g、臍帯径は 1.3 cm、臍帯血管は静脈 1 本、動脈 2 本で臍帯

には狭窄などの異常を認めなかった。胎盤母体面には血腫形成を認めなかったが、胎盤内の複数箇所に 2cm 径までの血種形成を認めた。胎盤梗塞所見を認めなかった。

ミクロ所見：横行結腸の出血点は漿膜下に限局する出血であった。胎盤には絨毛の成熟度に異常を認めなかった。血腫辺縁部の一部に破綻した絨毛組織を伴っていたが、HE 染色ならびにベルリン青染色でもヘモジデリン沈着を認めず急性出血の所見であった。同部の HbF 染色は陰性であった。肺、胸腺、膵臓、脾臓、腎臓、副腎における死後融解はごく軽度で胎齢相応の正常組織所見であった。また、肺、腎臓、副腎、膵臓においては鉄沈着を認めなかった。骨髄は正常組織所見で、M/E 比は 1 : 1 を下回っていた。図 2 に肝臓の病理所見を示す。肝臓には汎肝細胞高度変死・壊死を認め、肝細胞索も大部分で消失していた。類洞内に抗 CD42b 抗体免疫染色陽性所見から骨髄巨核球を認め、肝臓内における髓外造血の所見を確認した。マッソントリクローム染色、鍍銀染色で線維化を認めず、慢性肝炎や慢性の肝うつ血所見を認めなかった。肝小葉の壊死組織周辺部における抗 CD68 抗体免疫染色で、びまん性にクッパー細胞の活性化所見を認めた。また同部のベルリン青染色において、血管周囲のクッパー細胞に顆粒状の鉄沈着を認めた。また同部は、抗 CMV モノクローナル抗体免疫染色陰性であった。門脈域には

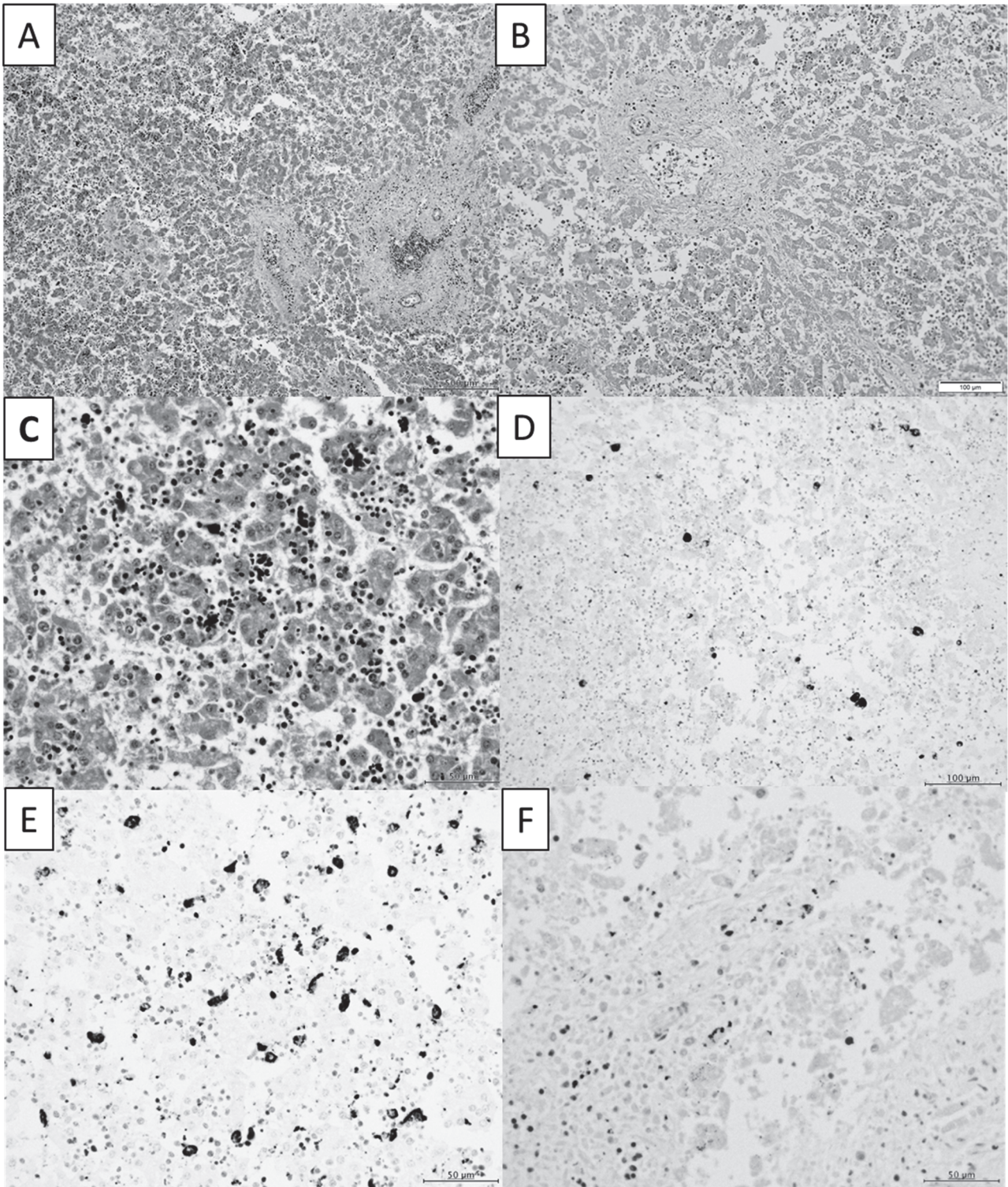


図 2 肝臓の病理所見

- A : HE 所見 : 汎肝細胞高度変死・壊死を認める (40×, スケールバー=500 μ m)。
- B : 門脈域における HE 所見 : 門脈域には有意な炎症反応を認めない (200×, スケールバー=100 μ m)。
- C : HE 所見 : 肝細胞に高度変死・壊死所見および類洞内に髄外造血と考えられる所見を認める (500×, スケールバー=50 μ m)。
- D : 抗 CD42b 抗体を用いた免疫染色 : 骨髓巨核球が認められ, 肝臓内における髄外造血の所見が確認できる (200×, スケールバー=100 μ m)。
- E : 抗 CD68 抗体を用いた免疫染色 : 肝小葉においてびまん性にクッパー細胞の活性化が認められる (500×, スケールバー=50 μ m)。
- F : ベルリン青染色 : 血管周囲のクッパー細胞に顆粒状の鉄沈着を認める (500×, スケールバー=50 μ m)。

表 新生児急性肝不全における病因に基づく臨床所見

	GALD-NH	ウイルス感染	血球貪食症候群	ミトコンドリア性肝障害
診断時期	通常出生時または生後3日未満	典型例生後5~14日	ばらつきあり、出生時の場合あり	ばらつきあり、生後数週間から数ヵ月
早産	70~90%	早産率の上昇なし	あまりない	あまりない
母方の兄弟姉妹の死産・新生児死亡歴	よくある	ほぼない	あまりない	兄弟姉妹に25%の遺伝リスク
羊水過小	70~90%	まれ	まれ	あまりない(羊水過多あり)
子宮内発育制限	70~90%	まれ	まれ	20~30%
多臓器障害	腎尿管異常形成	HSV感染の場合特に脳	骨髄	中枢神経系と心臓
腹水	40~60%	まれ	あまりない	あまりない
臍尿管閉存	70~90%	無	無	無
肝臓腫大	10~20%	よくある	よくある	よくある
脾臓腫大	10~20%	よくある(軽度が多い)	よくある	あまりない
低血糖症	通常あり	よくある	よくある	通常あり
凝固障害	重篤(INR, 4-10)	中等症~重篤	中等症~重篤	中等症~重篤
代謝性アシドーシス	無	無	無	有
胆汁うっ滞	出生時にはない、生後増加	最小限	中等症~重症	中等度
ALT(IU/L)	低値または正常値(異常値の場合<100)	典型例高値(しばしば>1,000)	典型例高値(しばしば>1,000)	典型例高値(しばしば100~500)
フェリチン(ng/mL)	通常 800 ~ 7,000	非常に高値(>20,000)	非常に高値(>20,000)	上昇(ばらつきあり)
α-フェトプロテイン(ng/mL)	通常高値(満期新生児>80,000) 典型例>300,000	通常正常値(満期新生児<80,000)	通常正常値(満期新生児<80,000)	上昇(ばらつきあり)
乳酸・ビルビン酸モル比、ケトン体比	正常	正常	正常	異常

Taylor SA, Whittington PF らの報告を引用、改変<sup>2)</sup>。

CD68 陽性細胞をほとんど観察できず、ごく少数のリンパ球と思われる単核球と好中球の浸潤を認めるのみで、有意な炎症反応を認めなかった。

絨毛染色体検査は 46, XX 正常染色体であった。また、死産 3 ヶ月後の母体の不規則抗体価検査は陰性であった。

### 【考察】

本症例は肝臓における汎肝細胞高度変死・壊死を伴う胎児死亡例である。生前の肝障害を示すクッパー細胞のびまん性の活性化所見と肝細胞索の消失を認め、慢性の肝障害を示す所見がないことから胎児期に発症した ALF と考えられた。このような ALF の所見から、近年 NH の主な原因として報告されている GALD が本症例の鑑別に挙げられる。

GALD とは妊娠によって胎児の肝細胞に対して母体が感作されることにより、母体の IgG 抗体が産生され、胎児期に肝障害を引き起こす原因不明の疾患である<sup>1)2)</sup>。初産、経産いずれでも発症し<sup>3)</sup>、次回妊娠時の再発率が約 90% と高率である<sup>1)</sup>。そのため、胎児死亡例についても GALD の可能性を精査することは次回妊娠へ向けて重要な意義を持つ。

胎児や新生児出生後に認められる ALF については、GALD、ウイルス感染、血球貪食症候群、ミトコンドリア異常症が原因の大半を占める<sup>2)</sup>。胎児死亡や生後 3 日未満に発症する場合は、GALD を強く疑う必要がある。これら ALF の臨床的な特徴を Whittington らは表のようにまとめ、ALF の鑑別診断の簡略化を推奨している<sup>2)</sup>。本症例は早産期に発

症し胎児腹水を認め、ウイルス感染が否定された点から GALD に特徴的である。また胎児貧血は、ALF により肝臓における髄外造血が滞ったために発症した可能性が示唆され、GALD に矛盾しない所見と推察される。胎児死亡であるためその他の臨床所見を比較できないが、本症例は GALD 疑いとすべき症例と考えられる。GALD を発症し出生した場合、この鑑別診断の簡略化は、救命のために早期治療を必要とする新生児の管理において重要な意義を持つ。

Fischer らは 11 年間のコホート研究において、GALD の疑い診断を受けた 12 人の新生児の臨床経過と転帰を調査し、限られた診断上の精密検査とそれに続く早期交換輸血が、新生児の転帰を改善する可能性があることを報告した<sup>4)</sup>。

GALD-NH の典型的な病理所見は Whittington らが報告している<sup>1)5)</sup>。肝組織は肝細胞の著しい壊死を伴う重篤な障害を呈する。生き残った肝細胞は、鉄沈着を示し、クッパー細胞は温存される。また巨細胞化や偽腺房構造化、および管状の胆汁栓形成を示す。正常新生児肝の不明瞭な鉄染色とは異なり、肝細胞の鉄沈着は粗い顆粒状である。汎肝小葉実質の線維化が支配的であり、再生結節がよく観察される。約 50% の患者は肝硬変を有する。門脈域は比較的損傷を受けず炎症も少ない。実質の炎症はマクロファージと好中球からなり、通常急性および慢性の炎症が認められる。鉄沈着は、肝臓以外の臓器にも認められることが多い(extrahepatic siderosis: EHS)。最もよく認められるのは、脾臓の腺房上皮、心筋、甲状腺濾胞の上皮、咽頭および呼吸器系の粘膜腺(小



唾液腺)である。本症例に共通する点は、汎肝細胞高度壊死とクッパー細胞の活性化および肝臓の鉄沈着所見であり、NHの診断と関連するEHSは陰性であった。

これらの特徴的な病理所見が存在する一方で、GALDには病理所見において超急性の肝障害を示す胎児死亡例や出生直後の新生児死亡例が報告されている<sup>6)</sup>。これらには、発症週数、胎児水腫の存在、生前発症の汎肝細胞壊死とEHS陰性所見において、本症例と同様な所見が認められる。GALD症例に異なる肝障害所見が存在する原因は不明であるが、母体・胎児間の同種免疫による胎児の重篤な肝障害が短時間に急速に生じた場合、線維化など慢性肝炎にみられるような変化やEHSが発症する時間がなく、ALFに到るものと考えられている<sup>6)</sup>。また、EHS陰性の場合、C5b-9の免疫染色はGALDの補助診断検査として利用されてきたが、多施設共同研究で非特異的であることが判明した<sup>7)</sup>。本症例においてもGALDの確定診断を目的としてC5b-9の免疫染色を利用することには問題がある。

本症例は臨床所見、病理所見から急性に進行したGALDを強く疑う症例である。しかし、GALDに関する多くの報告がそうであるように、次回妊娠時の再発有無によって確定診断することになるだろう。

GALDは、免疫グロブリンの妊娠中投与が奏功するとの報告がある<sup>1)</sup>。本邦においても4症例に対し妊娠14週、16週、18週、以降分娩まで毎週の免疫グロブリン投与が施行され、100%の症例で児が無治療生存したという報告があり、現在治療が進んでいる<sup>8)</sup>。また、GALDに対しては出生後の早期診断プロトコルと交換輸血治療の有効性が報告されている<sup>4)</sup>。

本症例のような疑い症例を対象に、妊娠中の免疫グロブリン療法を施行することにはまだ議論の余地がある。次回妊娠においては、嚴重な妊娠管理、早産となる可能性、そして出生後の急性肝不全に対する早期治療方針を考慮した周産期管理を必要とする。

## 【結語】

今回胎児の急性肝不全が原因と考えられる胎児死

亡例を経験した。同種免疫性胎児肝障害が疑われたため、次回妊娠へ向けては再発を考慮した周産期管理が必要である。

本報告に際しては、事前に患者本人から同意を得た上で、個人情報保護法を遵守した。また、筆頭著者ならびに共同演者は利益相反を有していない。

本論文の内容は、第6回石川県研修医学会にて発表した。

## 【文献】

- 1)Feldman AG, Whittington PF: Neonatal hemochromatosis. *J Clin Exp Hepatol.* 3: 313-320, 2013
- 2)Taylor SA, Whittington PF: Neonatal acute liver failure. *Liver Transpl.* 22: 677-685, 2016
- 3)Yeh PJ, Huang SF, Chiang MC, et al.: Efficacy of intravenous immunoglobulin/exchange transfusion therapy on gestational alloimmune liver disease. *Front Pediatr.* 9: 680-730, 2021
- 4)Fischer HS, Staufner C, Sallmon H, et al.: Early exchange transfusion to treat neonates with gestational alloimmune liver disease: an 11-year cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 70: 444-449, 2020
- 5)Whittington PF: Neonatal Hemochromatosis: A Congenital Alloimmune Hepatitis. *Semin Liver Dis.* 27: 243-250, 2007
- 6)Whittington PF, Pan X, Kelly S, et al.: Gestational Alloimmune Liver Disease in Cases of Fetal Death. *J Pediatr.* 159: 612-616, 2011
- 7)Dubruc E, Nadaud B, Ruchelli E, et al.: Relevance of C5b9 immunostaining in the diagnosis of neonatal hemochromatosis. *Pediatric Research.* 81: 712-721, 2017
- 8)新生児ヘモクロマトーシスに関する調査研究 2022年12月30日アクセス [https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/report\\_pdf/202111004B-buntan10.pdf](https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/report_pdf/202111004B-buntan10.pdf)

院内発表会の記録

董仙会 TQM 活動報告 (2021 年度後期～2022 年度前期)

TQM 委員長 安井智美

TQM (Total Quality Management) とは、組織全体で医療・介護のサービスの質を継続的に向上させることを目指す取り組みである。董仙会が定める方針に基づいて、各部門が具体的な問題点を洗い出し、その解決について主体的に取り組んでいる。各職員が現場の問題に対する要因の分析や改善の手法を身につけ、さまざまな場面で活用することで働きがいのある職場を作っていくことも目的としている。年に2回(前期、後期)の発表大会を開催している。3つのセッションに分かれて発表があり、それぞれのセッションで最も優れた取り組みを行った部門には優秀賞が与えられる。

第23回董仙会 TQM 発表大会(2021 年度後期発表)は、2022 年3月9日(水)、3月14日(月)の2日間にかけてオンラインで行われた。2021 年度のテーマ「築け 未来を！」のもと、3つのセッションに分かれて18のグループから発表があった。各セッションにおける優秀賞は次の通りである。

○セッション1 顧客満足度 100%, 健康経営, 質の向上・データ分析

介護医療院 恵寿鳩ヶ丘におけるアドバンス・ケア・プランニングの取り組み

介護医療院 恵寿鳩ヶ丘

○セッション2 新サービス創出, ルーチン業務の再評価

超急性期患者に早期リハビリ介入への取り組み

本院: 看護部(本館4階東, 本館4階西), リハビリテーションセンター

○セッション3 ルーチン業務の再評価, 人材・後継者育成

オンライン診療の実現に向けて

本院: 看護部(訪問看護, 外来, 入院支援看護師), 医療秘書課, 医事課

第24回発表大会は、2022 年度前期発表大会として、2022 年9月13日(火)、14日(水)、15日(木)の3日間にかけて開催された。前回に引き続きオンライン開催となった。2022 年度のテーマは「人を責めるな、しくみを責めろ」であり、前期発表は18グループであった。各セッションにおける優秀賞は次の通りである。

○セッション1 生産性増, 顧客満足度 100%, 職員満足度 100%, 健康経営

ドック受検者の理解度向上のための仕組みづくり～動画による検査説明の導入～

恵寿金沢病院: 臨床検査課, 放射線課, 人間ドックセンター, 管理課

○セッション2 新サービス創出, ルーチン業務の再評価

タスク・シフト(静脈路確保)推進の仕組みづくり

本院: 医療安全管理部会, 感染制御課

○セッション3 新サービス創出, ルーチン業務の再評価, 後継者育成

予約外患者の受付業務を見直し, 待ち時間を短縮する仕組み作り

本院: サービス課

## テーマ：介護医療院 恵寿鳩ヶ丘におけるアドバンス・ケア・プランニングの取り組み

部署：介護医療院 恵寿鳩ヶ丘

発表者：吉田 裕記子

### 【はじめに】

平成30年に改定された「人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン」（厚労省）は、病院における延命治療への対応を想定した内容だけでなく在宅医療や介護の現場でも活用できるよう見直しがされ、医療やケアの方針、どのような生き方を望むか等を日頃から繰り返し話し合うこと（アドバンス・ケア・プランニング（以下ACP））の重要性を強調している。恵寿鳩ヶ丘は医療・介護を兼ね備えた施設であり「ここで最期まで」と望んで来られる方が多くいる。そのため、施設で看取りをするにあたり、その方の「生きる」をサポートする為、ACPを活用し定着させるべくこのテーマに取り組んだので報告する。

### 【方法・課題・目標】

目標：施設での看取りを行うに当たり、ACPを理解し多職種でその方の「生きる」を支援する。

- ・ 当施設での「看取りに関する指針」の見直しをする。
- ・ 院内研修・オンライン研修を実施しACPの周知と理解を深める。
- ・ ACPが定着できるためのシステムを構築する。

### 【実施（活動・対策）内容】

- 1) 厚労省からの「人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン」の改定についての説明および、当施設でのACPの必要性について勉強会を開催。
- 2) ACPメンバーとして、各フロアの研究チームで役割分担し、システムづくりのための課題に取り組んだ。
  - ①ACPの理解度アンケート調査 ②「私の人生ノート」の作成 ③「パンフレット」の作成
- 3) 全職員に「私の人生ノート」を実際に体験、感想を聴取、意見交換、内容の見直し。
- 4) 神戸大学主催オンライン研修、人生最終段階における医療体制整備事業「本人の意向を尊重した、意思決定のための研修会」に医師、看護師、介護福祉士、ケアマネジャーが参加。他県の医療機関のメンバーと事例を通して意見交換。
- 5) 今期の施設内研究として、各フロアごとに対象者1名を選定、ACPを実践。事例発表3例。

### 【結果】

- \* 勉強会后、①アンケートを実施。半数以上が理解不足の為、改めて研修及び資料回覧を実施。
- ②「私の人生ノート」・③「パンフレット」を活用して実践。

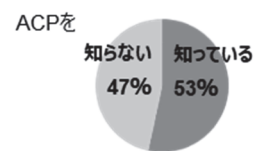
入所者：最初は戸惑った方も、日を改めてお話しすることで、本当の気持ちを話された。

今まで口数少ない方だが、昔楽しかったことや今後の受けたい医療のこと、また家族への心配など沢山話された。

家族：本人の思いとずれがあり戸惑う、寂しい気持ちにもなった。

職員：今まで、こんなに入所者さんのことを深く知ろうと思って接したことがなかった。「私の人生ノート」を活用することで話を進め易かった。担当だったがこの情報は知らなかった。もっとお話しできる方に本人の意向をお聞きしケアに繋げたい。

- \* ACPカンファレンスを新たに立ち上げ、多職種で共通認識とケアの方向性を話し合うことが出来た。



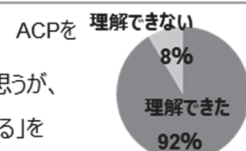
R3.9月実施

### 【考察】

「鳩ヶ丘でのACP」は終末期における医療やケアだけでなく、当施設においての日常生活の中で最期までその人らしく「生きる」に重点を置いたものである。本人が「生き方」を選択し、後悔なく最期を迎え「鳩ヶ丘に入所してよかった」と感じていただけるように、ACPを進めていくことが必要であると考え。そのためには、スタッフのコミュニケーション能力を更に高めるための人材育成が必要と考える。また、本人と家族の思いに違いがある場合は慎重に話を進めていく必要があると考える。

### 【今後】

ACPの取り組みの一步目を踏み出したばかりである。鳩ヶ丘でのACPが浸透するには時間がかかると思うが、一つずつ積み上げて「鳩ヶ丘でのACP」を定着させ、本人・家族に寄り添い「最期までその人らしく生きる」を多職種でサポートしていきたい。



R4.2月実施

## テーマ：超急性期患者に早期リハビリ介入への取り組み

部署：本院 看護部（本館4階東:HCU・本館4階西:ハートセンター）、リハビリテーションセンター

発表者：平田 吉喜

### 【はじめに】

HCU・ハートセンターでは超急性期患者を受け入れ、治療・看護に当たっている。年々、患者の高齢化が進み、病状が改善してもADL低下による入院期間の長期化や社会的背景などから在宅・施設復帰が困難となることがある。そのため、超急性期からADL低下をさせないことが重要である。今回、超急性期から早期リハビリ介入することでADL低下することなく退院支援につながる仕組みづくりに取り組んだ。

### 【方法・課題・目標】

方法：早期リハビリ介入できる新システム作り

スタッフ間で情報共有できる新システム作り

課題：リハビリ受診時の院内紹介状未入力（紹介医師の負担を増やさない）

看護師の知識不足（超急性期における早期リハビリ介入の重要性や意義、有効性）

目標：HCU：リハビリ実施率を50%以上にする

ハートセンター：心不全患者の平均在院日数を20日以内に短縮にする

### 【実施（活動・対策）内容】

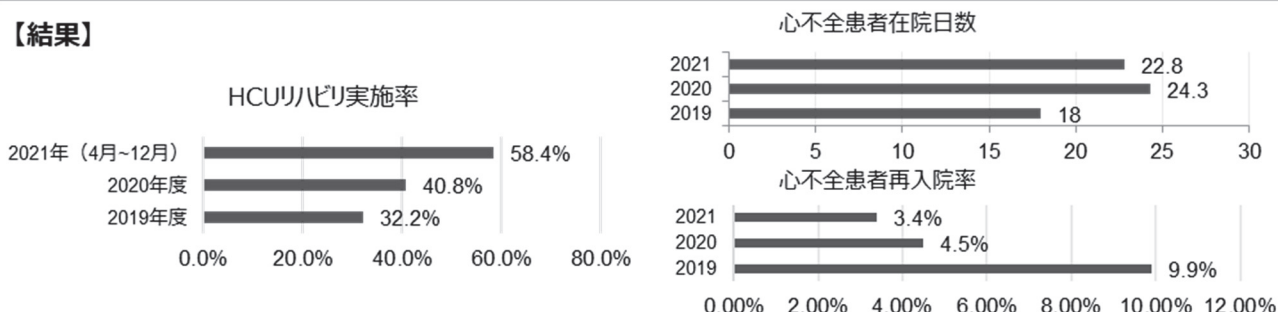
HCU：リハビリ実施・未実施患者が一目でわかるよう、リハビリ介入者リストを作成（エクセルシート）

入室3日目までにリハビリ未受診の患者は、紹介状がなくても受診できるシステムを構築

リハビリスタッフより看護師を対象に研修会を実施

ハートセンター：ピクトグラムを利用した心不全ステージを共有できるシステムを構築

### 【結果】



### 【考察】

HCUでは、研修会で早期リハビリ介入の重要性、意義、有用性について理解できた。その結果、積極的に主治医にリハビリ受診を促すようになり、入院3日目を待たずにリハビリ受診するようになった。新システムによる紹介状なしでのリハビリ受診の場合は、あらかじめ主治医にリハビリ開始における注意点、禁忌事項を確認し、リハビリスタッフと情報共有した。このことから看護師とリハビリスタッフとの情報交換の機会が増え、リハビリの進捗状況に合わせた援助ができるという無形効果を生み出した。また、医師および看護師・リハビリスタッフから紹介状がないことによるデメリットを訴える声はなかった。

ハートセンターでは、従来、毎日の多職種合同カンファレンスで患者の心不全ステージの進行度を確認し、スタッフステーションにあるホワイトボードに表示し情報共有していた。しかし、新型コロナの影響で多職種合同カンファレンスが休止となったことを契機にピクトグラムを活用することになった。心不全ステージの進行度がベッドサイドでリアルタイムに確認でき、看護師・リハビリスタッフがより一体となった支援が可能となった。今回の取り組みで、平均在院日数短縮にまでには至らなかったが、再入院率を減少することができた。

### 【今後】

- ・リハビリ受診をHCU入室3日目までに未受診の患者を対象としたが、今後は入室翌日（休日は除く）から対象とするよう提案する。
- ・ピクトグラムを利用した心不全ステージの活用を定着させ、退院支援につなげる。

## テーマ：オンライン診療の実現に向けて

部署：本院 看護部（訪問看護、外来、入院支援看護師）、医療秘書課、医事課

発表者：久能 恵美

### 【はじめに】

自宅医療の現場などにおいて、すでに訪問看護などの際に、医師と患者と訪問看護師（D to P with N）の組み合わせによるオンライン診療が行われているという実態がある。これは患者同意の下、オンライン診療時に患者は看護師が側にいる状態で診療をうけ、医師は診療の補助行為をその場で看護師などに指示することで、治療行為が看護師を介して可能となるものと定義している。実際当院でもオンライン診療を行い、訪問看護の利用者でオンライン診療を受ける際、訪問看護師が同席している方もいる。しかしこれは予定された診療であり、今回目指したいオンライン診療は、訪問看護師が利用者の異変に気づき、その後の対応を相談したい時、オンラインでの診察をし、指示を受け対応できればと思い、このテーマに取り組んだ。

### 【方法・課題・目標】

目標：訪看からの急な依頼に応じて、当院主治医と臨機応変的にオンラインで相談ができるようなシステムを作る

課題：①オンラインするときのデバイス ②どのDrも可能なのか ③診察中でも大丈夫なのか ④コスト面ではどうなるのか ⑤病院側で訪看からの連絡を受ける窓口はどこにするか

### 【実施（活動・対策）内容】

目標を達成するにあたり、看護部だけでは達成できないため、医療秘書課、医事課に依頼し協力を得た。上記の課題と、作成したアクティビティ図について話し合いを行った。オンラインをする時にはTeamsを利用することにした。

課題に対して・・・

①訪看：iPhone、PC（ポケWi-Fi要） 外来：サービスセンターにあるiPad（空いている時しかできない）

②④オンライン診療研修を修了した医師でないと、オンライン診療料を請求できない。（71点）

③診察・検査中のことが主であり、オンラインが可能か確認して行う。よって不可の時もあり得る。

⑤サービスセンターにあるiPadを使用させて頂く為、誰かがTeamsを立ち上げて「参加する」ところまで設定し、DrにiPadを届ける必要がある。そこでサービスセンター内にいる入院支援看護師に協力を求めたところ、了承を得ることができ、窓口を入院支援看護師に依頼することとなった。Teamsを立ち上げる手順書も作成した。使用後のiPadは外来受付の医事課の方が返却していただける協力も得られた。上記課題の対策をしたうえで、外来で診察中に訪看から連絡がはいるという想定で、アクティビティ図に基づき、シミュレーションを実施した④。また、Drが外来にいない場合を想定した流れで、実際にDrとTeamsで診療を行った⑤。

### 【結果】

④：アクティビティ図に沿って実施することはできたが、iPadを外来で使用する際にポケWi-Fiがないとネット環境が不安定であり、ポケットWiFiを看護部に借りに行き、そこで設定して外来にもっていくまで、15分ほどかかることがわかった。

⑤：実際にDrのところまで、iPadを持っていき、つなぐ事はできたが、実施時間が17時頃であったため、デバイスの後片づけの流れに課題が見つかった。

### 【考察】

訪問に行った際、血糖値の変動に対するインスリンの量や、褥瘡の初期対応、皮疹など、その場でDrに相談して対応できれば、自分達だけでなく、利用者や家族の方も安心できると思い、オンライン診療ができればと考えた。しかし実際システムを作るとなると、何人もの手と段階が必要で、機器やネット環境なども課題であると感じた。

### 【今後】

オンライン診療のシステムは作成したが、Drが外来にいないときの流れについて検討が必要である。また、システムを活用した後は関係した方に連絡をとり、課題をみつめていく。医師にはこの取り組みについて周知し、協力をもとめていきたい。

さらに訪看側としてはスタッフ全員がTeamsを使い、会議を開催できるようアプリの使用方法について習得していく。

## テーマ：ドック受検者の理解度向上のための仕組みづくり～動画による検査説明の導入～

部署：恵寿金沢病院 臨床検査課、放射線課、人間ドックセンター、管理課

発表者：中谷 祥子、山田 奈津

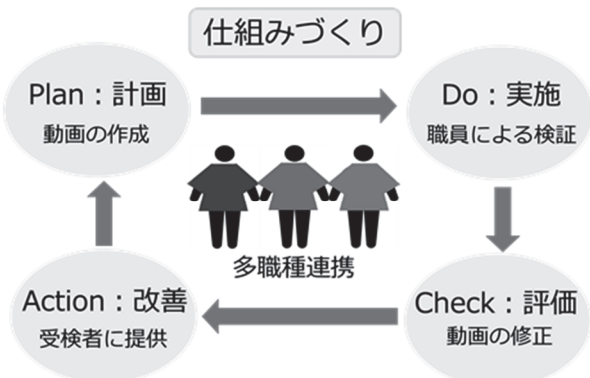
### 【はじめに】

当院ドックセンターでは、年間2500人程度の間人ドックを受け入れており、基本コースに含まれる負荷心電図検査などの生理機能検査は、技師が受検者に直接接して行うため、正確な検査結果を得るには受検者の協力が不可欠である。一方で、従来、受検者が検査室入室後に受ける口頭での検査説明は、受検者にとって丁寧で分かりやすい十分な内容であったのか、また、受検者の検査に対する理解度についても把握しておらず、一方通行の現状であった。

### 【方法・課題・目標】

本取り組みは、検査を受ける側と検査する側の双方向からの対話が成立し、安心して検査を受けていただくための仕組みづくりを目的とする。

受検者にとって丁寧で分かりやすい検査説明動画の作成を目標とし、受検者からの意見や要望を取り入れ、改善を行い、受検者に提供する一連のPDCAサイクルを回しながら、部署の垣根を越え多職種連携を図り取り組んだ。



### 【実施（活動・対策）内容】

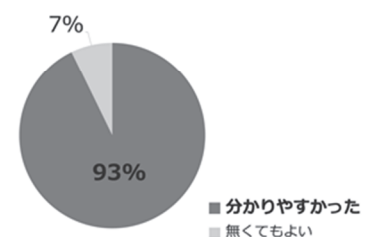
受検者の目線に立ち、負荷心電図検査、腹部検査、血管機能検査における検査説明動画を作成し、職員による検証と受検者による検証を行い、より分かりやすい動画を作成した。

- ① 職員を対象とした検証：アンケート調査による情報収集と動画の修正
- ② 受検者を対象とした検証：アンケート調査による動画の修正
- ③ 受検者を対象とした検証：アンケート調査による動画の評価

### 【結果】

- ① 職員からのアンケート結果より、「専門用語が多い」、「動画のスピードが速い」との回答に対して、分かりやすい言葉への修正と動画スピードの調整を行なった。
- ② 受検者からのアンケート結果より、検査前に検査説明動画を見た受検者が5割程度しかいなかったため、iPadを用いた個別の閲覧スタイルに改善した。
- ③ 受検者からのアンケート結果を踏まえてさらに検査説明動画を修正した結果、「動画による検査説明は分かりやすかった」との回答が93%であった。また、「今後オプション検査を検討したい」との回答が多く得られ、さらに、今回作成した検査説明動画をきっかけにオプション検査の当日申し込み依頼があり、相乗効果が得られた。

Q.動画による検査説明はいかがでしたか。



### 【考察】

部署の垣根を越え多職種連携を図り、PDCAサイクルを回しながらより良い検査説明動画の作成に取り組んだことが、人的にも経済的にも仕組みづくりに有効であった。さらに、受検者の意見を反映させた丁寧で分かりやすい検査説明動画の導入により、検査待ち時間の効率的な活用や安心して検査を受けていただくための仕組みが構築され、患者サービスの観点からも顧客満足度アップへ繋がった。

### 【今後】

QRコード読み取りやYouTubeによる配信など、恵寿金沢病院独自の検査説明動画の閲覧システムを構築し、オプション検査依頼数アップを見据えた仕組みづくりに向け今後も引き続き取り組んでいきたいと考える。

## テーマ：タスク・シフト（静脈路確保）推進の仕組みづくり

部署：本院 医療安全管理部会、感染制御課

発表者：小谷 薫

### 【はじめに】

タスクシフト/シェアを進めていく中で医療安全を確保しつつ、関係職種の不安解消に、知識・技能の担保が不可欠である。

今回、臨床検査技師、診療放射線技師が新たに担当する静脈路確保業務に必要な知識・技能習得のため、教育研修プログラムを企画した。目的は、スタッフが安全に恵寿タスクシフト/シェアメンバーとして活躍できることである。

### 【方法・課題・目標】

臨床検査課の片倉技師、高木技師、診療放射線課の坂下課長、山下係長、谷田部感染管理者、医療安全管理者らとともに打ち合わせを行った。

課題：当院での新たな取り組みである“タスクシフト/シェア”を理解し、安全を最優先に実施することへの認識を持つ。

目標：『全員が安全にタスクシフト/シェアメンバーとして活躍できる』プログラムを作る。

方法：

1. 厚生労働省の定める研修を受講
2. 院内研修（知識）①ナーシングスキル（静脈注射穿刺、静脈内注射 輸液管理）②医療安全「静脈路確保の際の神経損傷」「神経損傷が疑われる事象発生時の対応」③感染管理「感染予防策」「針刺し防止対策」
3. 院内研修（手技）①シミュレーター研修2回以上（看護師が傍につく）実施後、スキルチェック全てA判定 ②スタッフ同士での実施 スキルチェック全てA判定：患者への実施許可 ③患者への実施 現場の看護師が最低1回確認

### 【実施（活動・対策）内容】

対象：臨床検査技師 17名、診療放射線技師 15名（計32名）

研修期間：5月、6月、7月、8月の火、水、木 16：00～17：00

内容：シミュレーター研修・実技研修を、毎回4～5名ずつ行った。

実技研修はスタッフ同士で行うため、研修実施に際して、スタッフの安全を確保するために『静脈路確保実技研修に関する同意書』（以下『同意書』）を作成し、同意を得た。

判定基準：判定看護師（管理者）が行い、シミュレーター研修2回以上実施後、スキルチェックテストを受け、必要22項目全てA判定取得。スキルチェックは安全、感染防止、5Sを重点的に行った。スタッフ同士での実施では、前述の22項目A判定をもって

『恵寿仮免許』取得とした。最終段階として、現場での看護師の元で患者へ実施とする。以上クリアにて『恵寿免許』取得とした。

実施できる体制整備：「患者認証・実施」「注射ラベル発行」のアイコン設定を情報管理課に依頼した。

### 【結果】

研修プログラムを作成し、タスクシフト/シェアメンバーとして活躍できるメンバー育成が構築できた。また、シミュレーター研修は32名全員終了した。スタッフ同士での実技研修は、29名『恵寿仮免許』取得し、『恵寿免許』取得者は5名となった。

### 【考察】

研修プログラムに各課スタッフの全員参加が得られ、意識の高さをうかがうことができた。研修プログラム実施では『安全な実施』に重点を置いた。スタッフ同士の実施では『同意書』を作成することで、スタッフの安全を守ることができた。また、患者に理解していただけるような説明と同意は若手、ベテランスタッフそれぞれ、表現は異なるが十分な説明が行われていた。また、重点項目である3項目「患者安全 感染防止 5S」を繰り返し伝えることで、スタッフへの浸透ができたと考える。

### 【今後】

- ・ 質の担保のため、繰り返し技術確認ができるシステムを作る（希望者への再研修実施）。
- ・ 今年度、受講したスタッフへ教育研修プログラムに関する調査を行い、今後活かしていく（ブラッシュアップ）。
- ・ 次年度より、各課新入職員への研修として行っていく。

## テーマ：予約外患者の受付業務を見直し、待ち時間を短縮する仕組み作り

部署：本院 サービス課

発表者：山下 優子

### 【はじめに】

サービス課では、紹介状を持った初診患者から再診患者、薬の処方だけを希望する患者、紹介状を持たない新規の患者の受付など、多種多様な受付を行っており、待ち時間短縮の対策として受付を種類毎に分け、優先順位をつけて受付を行っている。

受付業務に加え、AI問診を一人でできない患者の対応、昨今のコロナウイルス感染症対策を受け、入院患者関連の取次業務（荷物預かり、入院患者家族の問い合わせ等）も対応しており、業務が繁忙を極めている。

このような状況により、予約外患者（予約がない再診患者および紹介状のない初診患者など）が受付を待つ時間が長くなっていることから、待ち時間の短縮を図る仕組み作りに取り組んだ。

### 【方法・課題・目標】

【目標】 予約外患者の受付時間を短縮する仕組みを確立する。

【方法】 遅くなる原因を洗い出し、個別に対策検討し仕組みを仕上げる。

【課題】 ①受診科が決まっているのに総合案内を通る ②再診予約外患者の受付に時間がかかる ③AI問診一人でできない患者がいる ④本日受診したいが予約がない ⑤受付以外の用件で窓口が混雑する ⑥職員の力量に差がある ⑦予約外患者の待ち時間を把握できていない ⑧受付職員数の少ない日がある

### 【実施（活動・対策）内容】

- ① 受付の仕分けを行う（総合案内を通らない受付）：救急受診後の再診（整形以外）はA・B外来受付で受付
- ② 総合案内人員を二人にふやし、時間のかからない受付はすぐに済ませる。
- ③ 待ち時間にAI問診を一人で入力できない方には、待っている時間に入力補助を行う、来院前AI問診利用をすすめる。
- ④ コールセンターへの電話問合せ時、当日受診希望した患者に対し、予約外再診の受付を事前に行い待たないようにした。
- ⑤ 患者・家族に対し、書類申し込み及び受取りについてはできるだけ午後にご来院頂くようご案内。
- ⑥ 職員のマルチタスクを強化：繁忙状況に応じて臨機応変に対応（コールセンター業務+フロントの受付・入院受付 入院受付+フロントの受付、荷物預かり+フロント業務+総合案内）。
- ⑦ 予約外患者の待ち時間を把握（時間枠を設け、患者の待ち時間見える化した）。
- ⑧ 受付職員人数調整：受付対応するフロントスタッフの人数を決定した（総合案内2名、受付スタッフ5名、応援スタッフ1名）。  
タスクシフト推進：産科説明を動画にし、待ち時間に患者のスマホで視聴できるようにし、説明の過不足なく、タスクの移動先部署に労力かけずに業務を移行できた。

### 【結果】

予約外患者の待ち時間を把握し、受付職員の定数化で、予約外患者はもちろん、全ての種類の受付において待ち時間を短縮することができた。

### 【考察】

新入職員や異動してきた職員が一人前になったことも待ち時間の短縮につながったと思われる。しかし職員の休みが重なる人員不足時や、予約外患者数が増加した場合などは待ち時間が長くなってしまおうと思われる。

スタッフの定数に満たない場合も対応できるよう、マンパワーに頼らないような業務の簡略化を図る余地（AI問診入力の簡素化など）はまだある。

### 【今後】

- ・ マンパワーに頼らないような受付の簡略化
- ・ 患者さんを待たせないように、トリアージナースとの連携を強化したい。





## 恵寿総合病院医学雑誌投稿規定

1. 【投稿資格】 投稿者は恵寿総合病院・恵寿金沢病院の職員ならびに関係者および編集委員会の認める者とする。
  2. 【投稿の種類と内容】 恵寿総合病院医学雑誌は恵寿総合病院とその関係者の研究論文を掲載する他、院内研究会、その他の学会活動を広く記録し、年1回発行する。投稿の種類は、概ね次のとおりとする。(1)総説、(2)原著、(3)症例報告、(4)短報、(5)院内発表会の記録、その他編集委員会の認めたもの。用語は、和文とする。
  3. 【投稿の仕方】 原稿はA4、ワープロ打ち原稿を1部(1行20字×20行、1頁400字)および電子媒体原稿を編集委員会担当者に提出する。原稿はMicrosoft Wordで作成したデータを基本とする。論文形式は、口語体、当用漢字、横書きとする。改行の際は冒頭1字分を空ける。Macintoshを使用している場合は、ファイル名に拡張子.docを付けること。その際に原稿内容が、(1)総説、(2)原著、(3)症例報告、(4)短報、(5)院内発表会の記録、その他のどれに該当するかを赤字で明記する。
  4. 【執筆要項】 原稿の1枚目には、表題、著者名、所属施設、キーワードを記載する。2枚目から、要旨／本文／文献／写真・図表／写真・図表の説明とする。図・表・写真がある場合には挿入先を指定する。和文の句読点は「，。」に統一する。数字および英字は半角、仮名、漢字、カタカナは全角で記入する。原稿の各頁には通し番号をつける。
    - (ア) 本文の記載は下記の規則に従うこと。総説の論旨の展開に制限なし。原著・短報では、「要旨」、「はじめに」、「対象と方法」、「結果」、「考察」の順にしたがって、論旨を展開する。症例報告では「要旨」、「はじめに」、「症例」、「考察」の順にしたがって、論旨を展開する。院内発表会などの記録、その他は自由記載。論文中に、倫理的配慮について明記されていること。
    - (イ) 要旨は、本文の「はじめに」「対象と方法」「結果」「考察」、あるいは「はじめに」「症例」「考察」をそれぞれ簡潔に要約したものとし、読者が本文を読まなくても、論文の概要が理解できるような内容にしなければならない。
    - (ウ) 文字数、図表等は下記の範囲内で執筆する。総説・原著：要旨 600字、本文 8,000字、文献 20件、図表 6、キーワード(3つ以内)、症例報告：要旨 600字、本文 4,000字、文献 10件、図表 3、キーワード(3つ以内)、短報：要旨 300字、本文 3,000字、文献 10件、図表 3、キーワード(2つ以内)、院内発表会などの記録とその他：要旨不要、本文 1,000字、文献不要、図表 2、キーワード(2つ以内)
    - (エ) 図、表はすべて別紙に書き、図 1、表 1 と必ず番号を記載する。図、表の挿入場所を本文に指定する。また、タイトルを明記する。その際、表のタイトルは上に、図のタイトルは下に入れる。図、表、写真は原則としてモノクローム(白黒)とする。カラーの図、表、写真を使用する場合の費用は、編集委員会が認めた場合 2万円以内(税抜)は無料、2万円を超える費用は著者負担とする。
    - (オ) 引用文献は、本文中の著者名の右肩に片カッコ付で引用順に番号を付し、その番号順に文献の部に著者名は3名以内の場合は連記、4名以上の場合には第4著者以降を他(英文の場合は et al.) とする。英文は姓、名(イニシャル)の順とする。英文誌は Medline、邦文誌は医学中央雑誌に準じた略記とする。
- ① 【雑誌の場合】 (著者名：論文名 雑誌名 巻：初めの頁－終わりの頁、発行西暦年号)

1. Kawamura K, Izumi H, Ma Z, et al.: Induction of centrosome amplification and chromosome instability in human bladder cancer cells by p53 mutation and cyclin E overexpression. *Cancer Res* 64: 4800-4809, 2004
  2. 佐々木省三, 鎌田徹, 神野正博, 他: 人工肛門閉鎖創との皮膚瘻形成にて発見された S 状結腸癌の 1 例. *日消外会誌* 42: 56-58, 2009
- ② 【書籍の場合】 (著者名: 題名, 書名 (編者名), 版, 発行西暦年号, 初めの頁-終わりの頁, 出版社名, 発行地)
1. 川村研二, 深澤賢治: p53 と中心体複製制御, 実験医学 (田矢洋一), 第 20 版, 2001, 69-75, 羊土社, 東京
- ③ 【電子出版文献の場合】 (著者名: 論文名 雑誌名 巻: 初めの頁-終わりの頁, 発行西暦年号, DOI)
1. Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet*. 2009. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60879-5.
- (カ) 外国語, 原語は明瞭な欧文活字体を用いる。日本化したものはカタカナを用いてもよい。略名その他の術語などは一般的に使われているものとする。
- (キ) 数字はアラビア数字を用い, 度量衡などの単位は原則として英文略称を用いる。  
例: mm cm<sup>2</sup> mL L dL kg g mg % などを用いる。
5. 【原稿の採否】採否審査査読者の選定は, 編集委員会が行う。掲載にあたっては原稿の一部修正を求めることがある。修正を求められた原稿はできるだけ速やかに再投稿すること。また, 投稿原稿は原則として返却しない。編集委員会が修正を求めた原稿は, 通知日から 3 ヶ月以内に限り再提出を受付ける。ただし, 正当な理由がある場合はこの限りではない。論文の掲載は原則として無料, 無償とし, 校正は著者が行う。

2015 年 2 月改訂

2015 年 9 月改訂

2016 年 7 月改訂

2017 年 1 月改訂

2017 年 4 月改訂

2019 年 12 月改訂

2022 年 1 月改訂

## 第 11 卷 編集後記

今年度は、新たに恵寿総合病院医学雑誌編集委員長の任に就くことになり、改めて一日一日の臨床の積み重ねとその振り返りの大切さをこれまで以上に感じることでできる一年となりました。まずは、辛抱強く論文完成へ向けて努力いただいた全ての著者の皆様、査読者の皆様、そして編集作業に関わってくれた、大成道広さん、長浦智里さん、森下毅事務部長に感謝申し上げます。

今回からの新しい企画として、董仙会 TQM (Total Quality Management) 発表大会の記録を掲載することになりました。様々な職場における取り組みの内容が紹介されましたが、発表テーマ名に用いられている「再評価」という言葉にこそ、臨床研究の土台にあるものだと感じました。

医療に携わる者にとって、「臨床研究はなぜ必要なのか？」という問いについて考えてみることはとても大切なことだと思います。「世界中から優れた臨床研究の論文や報告があるのだから、地域の一病院で新たな臨床研究を行うことに何の意味があるのだろうか？」「世界中から大規模な研究の結果がすぐに手に入るのだから、症例報告や対象例数の少ない報告にどんな意味があるのだろうか？」そのように感じたことはないでしょうか。今更言うまでもなく臨床におけるエビデンスは、日々の臨床における経験の検証（振り返り）から始まります。約 30 年前研修医時代に See one, Do one, Teach one と教えられた医療における研鑽のプロセスが、いつの間にか See one, Simulate one, Do one, Reflect one, Teach one に変わっていました。この Reflect（内省的振り返り）こそが EBM が定着するために不可欠な変化であり、症例報告の意義を示しています。

医療の向上・発展のためには、EBM が定着した今だからこそ「振り返り」を形にすること、時には「当たり前を再評価すること」を私たち医療者は忘れてはならないという思いを今回改めて再認識しました。そして、これらの取り組みが能登地域医療の未来へ向けた新たな認識と目標につながるものと期待します。

2023 年 3 月吉日

恵寿総合病院医学雑誌 編集委員長

新井 隆成

恵寿総合病院医学雑誌 第11巻 (2023)  
2023年3月31日発行

編集・発行 社会医療法人財団董仙会 恵寿総合病院  
〒926-8605 石川県七尾市富岡町94番地  
TEL (0767) 52-3211 (代表)  
FAX (0767) 52-3218  
HP <http://www.keiju.co.jp>  
Mail [info@keiju.co.jp](mailto:info@keiju.co.jp)

発行人 鎌田 徹  
編集顧問 宮本 正治  
編集委員長 新井 隆成  
編集事務局 大成 道広, 長浦 智里  
編集委員会 岡田 由恵, 田中 秀明, 室宮 智彦,  
山本 美保