

地方独立行政法人 佐賀県医療センター好生館

医学雑誌

# 好生

論 文 .....	01
原 著 .....	02
総 説 .....	25
症例報告 .....	29
報 告 .....	45
好生館医学会発表演題 .....	47
エッセイ .....	65
実 績 .....	97

vol.58

2024

[2023年発行分は  
vol.57です]



佐賀県医療センター

好生館



# 巻 頭 言

地方独立行政法人  
佐賀県医療センター好生館  
理事長 樗 木 等

「好生館医学会」は一般病院が医学会を持つことも少なかった時代の1992年に第1回が始まりました。好生館の設立の理念にある「学問無くして名医となること覚束なき儀なり」を重く捉え創設されました。大所高所からの特別講演、医療政策の話題、診療報酬情報、日常の臨床経験、研究発表などと多岐にわたります。また、若手の医師、職員に積極的に発表・報告を奨励しています。令和5年度は医学会のテーマを「医療DX」といたしました。

好生館医学会雑誌「好生」は、好生館医学会の受け皿として1986年7月に第1号が発行されました。当初は年に数回発行したこともありましたが、好生館の地方独立行政法人化と共に、発行回数や内容の変遷などあり今日に至っています。

基幹型臨床研修指定病院をはじめ医師部門、看護部門や多くの職種部門で施設認定を受けている好生館として、「好生」をアカデミア活動の表現と位置付け、毎年見直し刷新いたします。ジャーナルとしてISSNを登録していますから今後も定期的に継続発行し、形式を整え一層充実する必要があります。好生館研究助成報告、医学会発表報告、原著、総説、症例報告のみならずエッセイなど広く投稿を受け、職員そして館外の皆様に裨益するものを目指しています。特に、若手好生館職員の論文投稿の登竜門的な位置づけに期待しています。巻末に全職員のアカデミアの実績を経時的にまとめました。

後年、「好生」を手にして、好生館が何に関心を持ち、どの部門に努力して医療提供をしていたのかなども推し測れたらと思います。館外の方の特別寄稿を含め、多くの皆様に見ていただき楽しんでいただければ幸いです。改めて、好生館の設立の理念に添える医学会雑誌を目指します。

# Contents

好生 vol.58

## 巻頭言

## 論文

1

原著	ベトナムでの出生コホート研究による呼吸器感染症の発症に関与する遺伝要因、環境要因とその相互作用の発見	2
	検査部 安波 道郎	
原著	急性下血患者の予後予測スコアリングシステム：大規模多施設コホート研究	7
	消化器内科 富永 直之 他	
原著	免疫染色での原発巣，組織型検索のための新たな抗体の模索	16
	病理部 増田 正憲 他	
原著	佐賀県医療センター好生館の検体検査におけるパニック値報告体制の再構築と検証	19
	検査部 萩尾 修平 他	
総説	医学研究における不正	25
	総合臨床研究所 貞嶋 栄司	
症例報告	心膜原発滑膜肉腫の一例	29
	心臓血管外科 里 学 他	
症例報告	悪性リンパ腫と骨髄異形成症候群の治療中にヘルペス肝炎の劇症化で死亡した1剖検例	32
	病理部 森 大輔 他	
症例報告	鎮痛薬依存症患者における重症カフェイン中毒の一例	35
	救命救急センター、集中治療部 吉富 有哉 他	
症例報告	後腹膜腫瘤にてburned-out tumorが疑われたセミノーマの一例	38
	検査部 田中 祐也 他	
症例報告	ドライアイスの昇華が原因と考えられた二酸化炭素中毒の一例	41
	総合教育研修センター 宇野 純加 他	
報告	救急外来での迅速な対応に向けたタスクシフト～特定行為研修修了者が行う検査の実施～	45
	看護部 内田 陽一郎 他 (本論文の要旨は第45回佐賀救急医学会において報告した)	

## 好生館医学会発表演題

年間テーマ：医療DX（2）～慣習・思考・常識の学び直し～

47

発表	『学びとは何か』『リスクリングは経営課題』を読む	48
	Medical Link Office 松石 英城	
発表	バイタルサイン入力遅延時間短縮を目指したICT利活用推進～新型コロナウイルス感染症5類移行後の看護師の行動変容～	51
	看護部 8階東病棟 横田 友美 他	
発表	放射線画像診断におけるAI技術の活用	53
	放射線部 中野 竣 他	
発表	医事課のDX	56
	医事課 馬場 俊彰	
発表	情報共有の医療DX化に向けて	58
	がん相談支援センター 主事 細川 萌	

発表	カルナコネクトの推進の取組と成果 広報課 真子 歩都	60
発表	好生館の資産管理について 財務課 契約係 藤松 祐輔	62
<b>エッセイ</b>		<b>65</b>
エッセイ	鍋島家の歴史書より 「好生館のルーツを訪ねて」 元佐賀県立病院・好生館館長 太田 善郎 様	66
エッセイ	私の流儀 ～心技体を目指して～ 副館長 前 隆男	68
エッセイ	緩和ケア・緩和医療・Best Supportive Care (BSC) という表現についての緩和ケア医のモヤモヤ 緩和ケア科 小杉 寿文	70
イラスト	緩和ケア病棟患者さんのイラスト 南里 五郎 様	72
エッセイ	私の研究のモットーについて 総合臨床研究所 部長 泉 秀樹	76
エッセイ	やめられませんね看護師は 看護部 5階西病棟 ふうさん	77
エッセイ	Let's donate blood～献血へ行こう！～ 放射線部 診療放射線技師 栗原 創	78
エッセイ	グループウェアシステム「LINE WORKS」の利用状況調査 医療情報部 峰 和樹	80
ご案内	全国がん登録のご案内 佐賀県がん登録室 吉武 真由子 他	82
旅行記	若かりし日の冒険を思い起こして 副館長 前 隆男	85
写真	ファインダー越しの世界 リハビリテーションセンター 副主任理学療法士 押切 洋子	90
俳句	俳句 元 看護学科 教務主任 松尾 光恵 様	94
エッセイ 俳句	退職後の趣味 元看護部長 佐伯 悦子 様	95

実績 (2023年4月1日～2024年3月31日) 97

---

学会・研究会発表・講演一覧	98
論文・執筆	122
受賞	129
院内勉強会	130
看護部研修会 (院内)	132
病院マネジメント推進会	134
好生館医学会	135

---

委員会設置要綱・投稿規定・査読要領 137

---

地方独立行政法人佐賀県医療センター好生館医学雑誌「好生」編集委員会設置要綱	138
地方独立行政法人佐賀県医療センター好生館医学雑誌「好生」投稿規定	139
地方独立行政法人佐賀県医療センター好生館医学雑誌「好生」査読要領	140

---

編集後記	144
------	-----

The background is a complex, low-poly geometric pattern. It features a color gradient that starts with teal and light green at the top, transitions through pale yellow and light blue in the middle, and ends with various shades of blue and purple at the bottom. The shapes are irregular polygons of varying sizes, creating a textured, crystalline effect.

# 論 文

原著

## ベトナムでの出生コホート研究による呼吸器感染症の発症に関与する遺伝要因、環境要因とその相互作用の発見

Influence of the *ALDH2\*2* variant allele on the lower respiratory tract infection risk conferred by in-house environmental tobacco smoke exposure in a birth cohort in Vietnam.

検査部 安波 道郎

我々はベトナム中部の地方都市ニャチャン市において、2009年5月から2010年5月にかけて出生した1,999名の小児を観察集団とするコホート研究を計画し、生後2年の間に入院治療を要する疾患の発生状況を調査した。その結果、1,494名(74.7%)の追跡に成功し、192名に231回の気管支炎や肺炎といった下気道感染症による入院(発症率:71.6回/1,000人×年)を捉えることができた。下気道感染症の発症は家庭内受動喫煙の影響を受けており(RR=1.49、95%信頼区間:1.08-2.07、 $p=0.017$ )、いくつかの遺伝子多型とも関連が見られた。東アジア民族集団に特徴的なアルコール不耐性に関与するアルデヒド脱水素酵素*ALDH2*の型、*ALDH2\*2*を有する小児は*ALDH2\*2*を持たない小児と比較して家庭内受動喫煙による下気道感染症の頻度上昇が増強しており(RR=1.8、 $p=0.004$  vs. RR=1.2、 $p>0.05$ )、その機序として*ALDH2\*2*を保有する個体では、副流煙中のアルデヒド類の有害性が強くあらわれることによると考えられた。

キーワード: 小児期感染症、コホート研究、受動喫煙、アルデヒド脱水素酵素、遺伝子-環境相互作用

Key words: Childhood infectious disease, Cohort study, Exposure to environmental tobacco smoke, Aldehyde dehydrogenase, Gene-environment interactions

## はじめに

感染症の発症および重症化は病原体と感染宿主の間の相互作用の結果であり、それを取り巻く環境に左右されると考えられる。つまり、宿主側、病原体側、環境側の諸要因がどのように症状の重症化に寄与しているかを知る必要がある。疫学研究はこれら諸要因が結果にどのくらいの強さで働いているかを集団レベルで明らかにするものであり、医療施策上の標的設定において有用な知見をもたらしている。疫学研究においては「結果(もしくはアウトカム、エンドポイント)」の捕捉をどのように行うかが計画立案時の最重要事項であり、「結果」の有無に基づいて観察集団を定めるレトロスペクティブ(もしくは後向き)研究よりも、あらかじめ観察集団をさだめ、その集団内で「結果」を捕捉するプロスペクティブ(もしくは前向き)研究の方が、結果捕捉にともなうバイアスを排除できるという点で、より正確な結果をもたらすと考えられている。出生コホート研究は、一定の居住地域に観察集団を定め、その地域内で一定期間に生まれた人を対象とするプロスペクティブ研究である。

一方、タバコの健康被害についてはよく知られているが、喫煙者自身に対してではなく、受動喫煙と呼ばれる環境中での副流煙(environmental tobacco smoke、以下ETS)にも健康を害する作用があり(文献1, 2)、その一部はタバコ葉の燃焼に際して発生するアセトアルデヒドを含むアルデヒド類によるものと理解されている(文献3)。アセトアルデヒドは飲酒に際して体内に吸収されるエタノールが主にアルコール脱水素酵素によって酸化されて体内で生成する有害物質であるが、生体はアセトアルデヒドをアセトアルデヒド脱水素酵素の作用でさらに酸化して解毒するアルコール代謝機能を有している。日本人を含む東アジア

民族諸集団において、アルコール代謝機能に大きく影響するアルコール脱水素酵素遺伝子*ADH1B*、アセトアルデヒド脱水素酵素遺伝子*ALDH2*の遺伝子多型バリエーションが比較的高頻度に見られ(図1)、中でも*ALDH2*遺伝子バリエーションは顕性遺伝形質として、アルコール不耐性の原因となっている(図2)。本研究では我々が先行研究として行った横断研究(文献4)で明らかにした家庭内ETS曝露による小児の呼吸器感染リスクを、さらに正確に評価する目的で計画したベトナムでの出生コホート研究において、このアルコール不耐性に寄与する遺伝要因の有無によってETSの健康被害のあらわれ方が異なることを明らかにした。

## 方法

## 観察集団の設定・対象者の登録・登録時検体収集

地域の保健・医療行政を管轄する保健省出先機関であるカンホワ県保健局を介して、カンホワ県総合病院と地域の各コミュニティに設置されている保健所に、小児感染症への罹患を包括的にとらえるプロスペクティブ研究への協力を要請した。関係者との協議の上2,000人を目標とすることとして、カンホワ県総合病院産科においてこの目標数の出生児を約1年間の期間で登録可能な16の居住コミュニティを設定した。分娩前に妊婦とそのパートナーに対してインフォームドコンセントの手順を取ったのちに、2009年5月から2010年5月までの期間、病院検査室に分娩時の臍帯血の採取・臍帯血パフィコートの凍結保存を依頼した。同時に、ベトナム国保健省管轄の研究施設であるニャチャン・パスツール研究所に協力を要請して採取検体の調製と保管を行い、パフィコートから調製したゲノムDNAを長崎大学熱帯医学研究所へ輸送し、後述する対象者の遺伝子多型



解析に供した。

#### 研究対象者の追跡調査

2011年5月から2012年5月まで、研究対象児の満2歳誕生日から1か月以内にそれぞれの居住コミュニティの保健所にて検診を行い、身体測定、病歴・成育歴聴取、居住環境についてのアンケート調査を実施した。入院を要する疾病発症についてはカンホワ県総合病院小児科の診療情報と照合し、ICD-10分類でコード化された診断名を疾患名として登録した。

#### 遺伝子多型解析

アルコール代謝機能に影響する*ADH1B*、*ALDH2*の遺伝子多型を含む、生体機能の個人差を説明する複数の一塩基遺伝子多型 (single nucleotide polymorphisms, 以下SNPs) について、上記の臍帯血パフィコートのDNAを鋳型として標的配列オリゴヌクレオチドプライマーのマルチプレックス一塩基伸長反応を行い、その産物の分子量の相違をMALDI-TOF法で分析するMassARRAY®システム (Agena Bioscience) により一括して遺伝型を決定した。

#### データ解析

疾病登録データから急性気管支炎もしくは急性肺炎といった急性下気道感染症 (以下LRTI) の発症を選抜し、入院日の年齢 (月齢) を登録した。2歳検診での聴き取り調査から「家族に喫煙者がいるか?」という質問に「Yes」と回答があった場合に「家庭内ETS曝露あり」とした。要因曝露の有無やSNP遺伝型別の亜集団間で相対危険度 (relative risk, 以下RR) もしくはオッズ比 (odds ratio, 以下OR) を算出してLRTIリスクの大きさを評価した。また観察期間中のLRTI累積発症率についても初回入院を打ち切りとするKaplan-Meier法で分析した。さらに複数の要因の寄与については要因の有無による層別化により評価した。

### 結果

カンホワ県総合病院産科にて2009年5月から2010年5月に誕生した小児1,999名を観察集団として登録した。このうち、臍帯血パフィコートに由来するDNAは1,556名分が入手でき、*ALDH2*のSNP、rs671 (*ALDH2* c.G1510A p.Glu504Lys) と*ADH1B*のSNP、rs1229984 (*ADH1B* c.G140A p.Arg47His) の遺伝型を少数の判定不能例を除いて決定した。対象者集団の遺伝型頻度とアレル頻度を算出し、遺伝型頻度分布がHardy-Weinberg平衡から偏倚していないことを確認した (表1, 2)。観察集団の追跡調査については登録者全体の74.7%にあたる1,494名について満2歳時の健康調査が実施でき、病歴・成育歴、居住環境に関する情報を得た。2年間の追跡が完遂した1,494名のうち、874名 (58.5%) に家庭内ETSへの曝露歴があった (図3)。

生後24か月 (2年) の間に192名の観察対象児に231回の

LRTIによる入院を捉えることができ、LRTI発症率は71.6回/1,000人×年と算出された。LRTIの発症は家庭内ETSの影響を受けていた (RR=1.49、95%信頼区間: 1.08-2.07、 $p=0.017$ 、図4)。*ADH1B\*2*を規定する*ADH1B*のSNP、rs1229984のバリエーションにはLRTI発症への影響がなかった一方で、*ALDH2\*2*を規定する*ALDH2*のSNP、rs671バリエーションアレルでは顕性遺伝モデルの想定下に統計学的に有意な結果には届かないものの、点推定値ではETS曝露よりも強いLRTI発症増強の傾向が見られた (RR=1.76、95%信頼区間: 0.95-3.26、 $p=0.07$ 、表3)。対象集団を*ALDH2\*2*の顕性遺伝モデルに従って層別化、すなわち*ALDH2\*2*を有するか否かで分けてETS曝露の効果を評価すると、*ALDH2\*2*を有する小児においてはETS曝露によるLRTI発症増強を認めたが (RR=1.8、 $p=0.004$ )、*ALDH2\*2*を有しない小児においては有意な増強を認めなかった (RR=1.2、 $p>0.05$ ) (表4)。

### 考察

本研究計画の着想にいたった我々の先行研究 (文献4) では、ベトナムのカンホワ県ニャチャン市と近郊の33コミュニティの居住者におけるLRTIを含む諸疾患の発症状況とそれに関連する要因解明を目的とする横断的研究により、同地域の75,828世帯、353,525人の人口構成、喫煙者の分布、小児肺炎発症率を明らかにした。同地域の男性の51.5%、女性の1.5%に喫煙習慣があり、人口の7.0%を占める5歳未満の小児24,781人のうち、70.5%がETSに曝露される環境にあった。入院を要する小児肺炎は調査した1年の間に2.6%に生じており、多変量回帰分析の結果、家庭内ETSの肺炎への寄与は調整オッズ比で1.55と推定された。本研究においては、観察集団を2年間追跡しての結果であり、対象地域も先行研究よりも狭めているが、ETS曝露のリスクを負う対象者の割合は大きく変わらず、またその効果も同程度であったことから、この地域の居住者については家庭におけるETS曝露がLRTI発症・重症化に相当な影響があるという評価結果は確実であると思われる。

一方、多くの疾患の遺伝的要因について、ゲノムワイド関連解析などの分析技術が普及して、その知識が深まる中で (文献5, 6)、肺炎やLRTIについても発症に関連する遺伝子の役割が議論されている。北米の喫煙歴のある45歳から80歳の成人を対象とした研究ではあるが、調査対象者が16歳未満の若年期に肺炎罹患歴のあった685人と肺炎罹患歴のない5,937人の比較で遺伝子多型との関連が分析された。その結果、一般にゲノムワイドレベルの有意水準とされている $p$  value ( $5 \times 10^{-8}$ 未満) にはわずかに到達しなかったものとして、軟骨マトリクス構成タンパク質の一つであるマトリン1の遺伝子*MATN1*近傍のSNP rs16833920のドミナントアレルにオッズ比1.38の発症促進効果があったと

報告している（文献7）。われわれも本研究の観察集団において、免疫関連候補遺伝子群のSNPsを分析してToll様受容体 $TLR10$ - $TLR1$ - $TLR6$ 遺伝子領域にLRTI発症に有意な効果を示す遺伝的要因を見出しているが、効果の強さとしてはオッズ比2未満にとどまるものだった（文献8）。

$ALDH2$ 遺伝子多型は、本研究においては、それ単独でLRTI発症リスクとしてはとらえられなかったが、ETS曝露の健康被害原因物質にアルデヒド類があることから、 $ALDH2^*2$ を保有する個人と保有しない個人とではETS曝露の影響に違いがあると想定され、事実、 $ALDH2^*2$ 保有の有無で対象集団を層別化すると、 $ALDH2^*2$ 保有者でのリスクは、より上昇していた。ETS曝露は住民への健康教育を推進すれば避けることができ、また $ALDH2^*2$ 保有者は成人であれば遺伝子検査を行わなくても、皮膚のアルコールパッチテストで発赤反応が出るかで推定可能である。今後、新生児・乳児でも安全に実施できる「アルコールパッチテストのような試験」が開発されれば、高リスクの小児を同定し、予防医療を重点化して限りある医療資源の有効利用に貢献できるものと考えられる。

### 結語

ベトナムでの出生コホート研究により、家庭内ETSが生後2年間のLRTI発症リスクであることが確認された。また、このリスクがアルデヒド解毒系の活性が低いという遺伝要因の存在下に、さらに増強しており、これらの知識から高リスク群を容易に同定できれば、予防医療への貢献が期待できる。

### 謝辞

本研究は主として筆者が長崎大学・熱帯医学研究所在籍時に、科学技術振興機構（JST）科学技術振興調整費（のちに科学技術戦略推進費）、および、日本学術振興会（JSPS）科研費基盤研究（B）の補助を受け、同研究所・臨床感染症学分野と長崎大学医学部・小児科学講座、ベトナム国立衛生疫学研究所、カンホワ県保健局との共同研究として、ニャチャン・パスツール研究所、カンホワ県総合病院の協力を得て実現した。本研究の関係者へ謝意を表したい。また結果の一部は第69回米国人類遺伝学会（2019年11月）において報告した。

### 文献

- 1) Li JS, Peat JK, Xuan W, et al. Meta-analysis on the association between environmental tobacco smoke (ETS) exposure and the prevalence of lower respiratory tract infection in early childhood. *Pediatr Pulmonol* 27:5-13 (1999).
- 2) Flor LS, Anderson JA, Ahmad N, et al. Health effects associated with exposure to secondhand smoke: a

- Burden of Proof study. *Nat Med* 30(1):149-167 (2024).
- 3) Fujioka K, Shibamoto T. Determination of Toxic Carbonyl Compounds in Cigarette Smoke. *Environ Toxicol* 21:47-54 (2006).
- 4) Suzuki M, Vu DT, Yanai H, et al. Association of environmental tobacco smoking exposure with an increased risk of hospital admissions for pneumonia in children under 5 years of age in Vietnam. *Thorax* 64:484-489 (2009).
- 5) Visscher PM, Wray NR, Zhang Q, et al. 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *Am J Hum Genet* 101:5-22 (2017).
- 6) Cantor RM, Lange K, Sinsheimer JS. Prioritizing GWAS results: A review of statistical methods and recommendations for their application. *Am J Hum Genet* 86:6-22 (2010).
- 7) Hayden LP, Cho MH, McDonald M-LN, et al. Susceptibility to Childhood Pneumonia: A Genome-Wide Analysis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 56:20-28 (2017).
- 8) Miyahara R, Takahashi K, Nguyen Thi HA, et al. Exposure to paternal tobacco smoking increased child hospitalization for lower respiratory infections but not for other diseases in Vietnam. *Sci Rep* 7:45481 (2017).

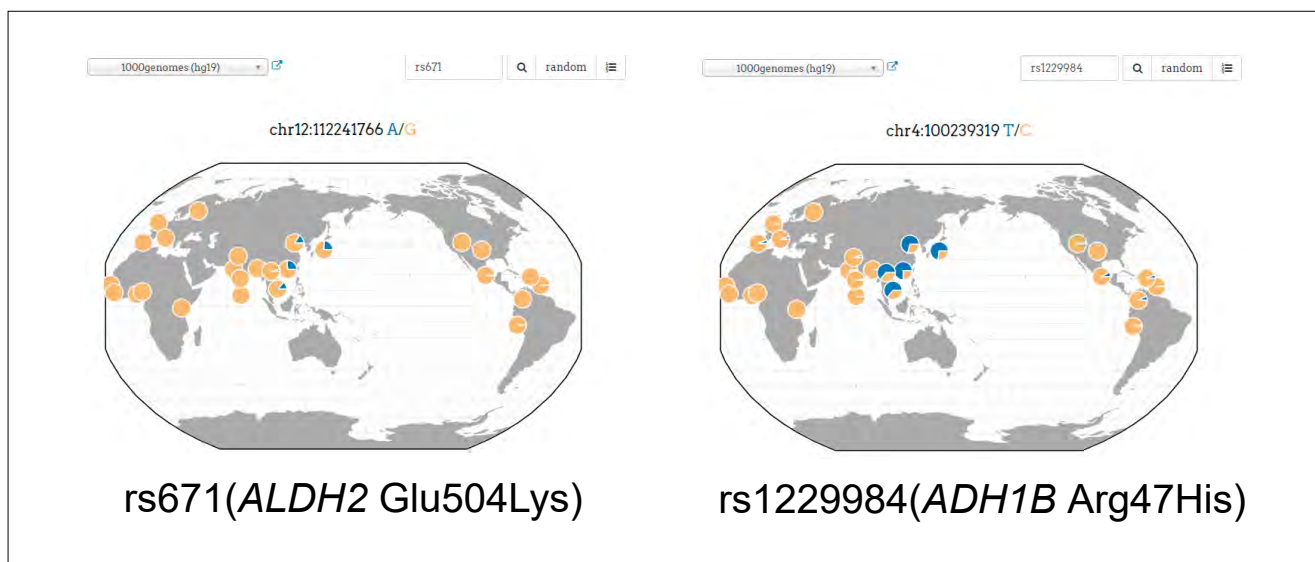


図1 *ALDH2*遺伝子、*ADH1B*遺伝子多型の地理的分布

rs671 (*ALDH2* c.G1510A p.Glu504Lys)とrs1229984 (*ADH1B* c.G140A p.Arg47His)アレル頻度を民族集団ごとの円グラフで表示する。Geography of Genetic Variants Browser (<https://popgen.uchicago.edu>)より。

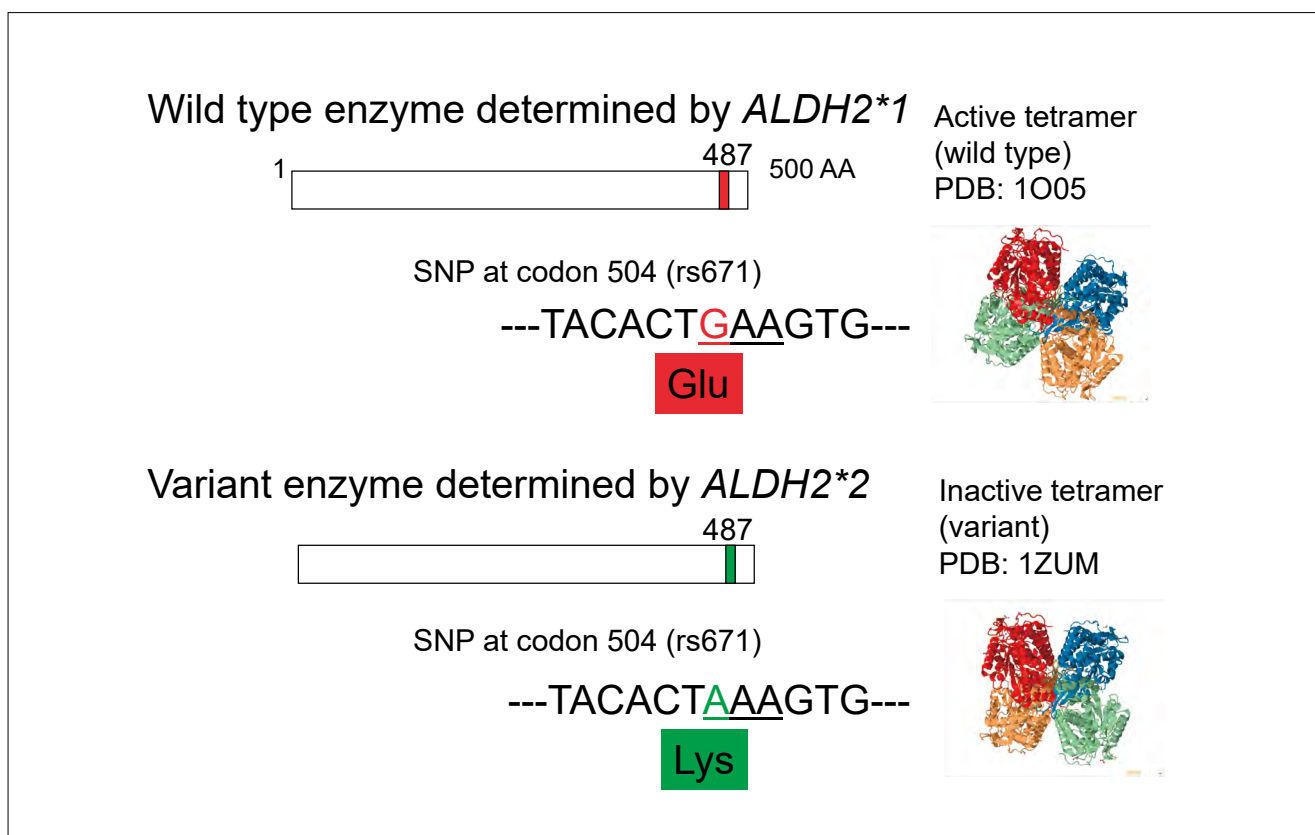


図2 *ALDH2*遺伝子多型

rs671 (*ALDH2* c.G1510A p.Glu504Lys)は504番目のコドンに位置するが、ミトコンドリアへの移行に機能するリーダ一部分が除かれた500アミノ酸残基からなる*ALDH2*成熟ポリペプチドの487番目に相当する。リジン残基への変化は酵素活性のそれ自体の低下だけでなく、*ALDH2*の四量体分子の立体構造に影響し、同SNPのヘテロ接合体において形成されている両型の混成分子も不活性となる。

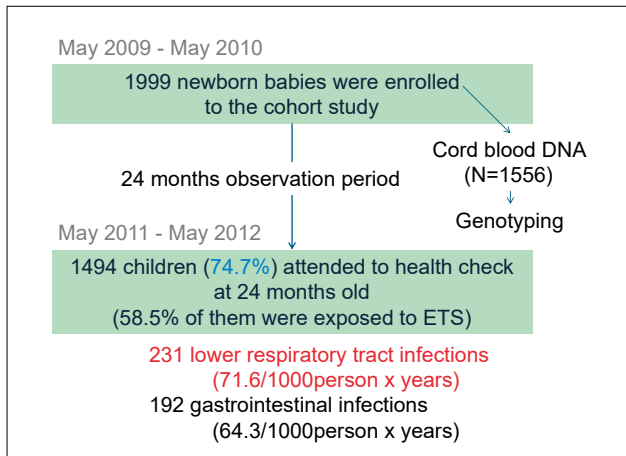


図3  
本研究の観察集団

1,999名を観察集団として登録し、登録者全体の74.7%にあたる1,494名について満2歳時に健康調査を実施し、病歴・成育歴、居住環境の関する情報を得た。

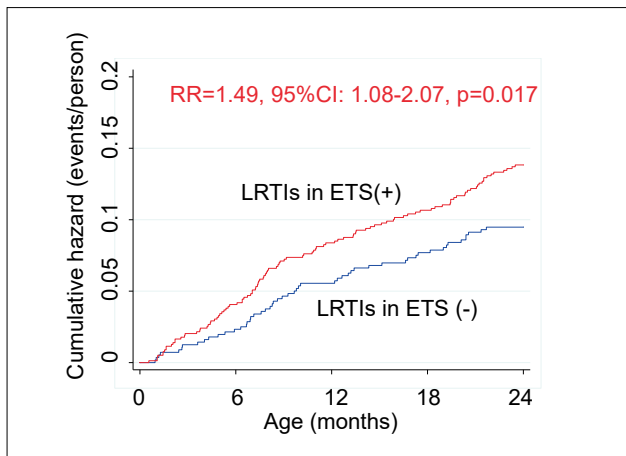


図4  
家庭内受動喫煙曝露の効果

生後2年間の下気道感染症による入院をエンドポイントとして観察集団を家庭内受動喫煙への曝露の有無で分けた亜集団の累積発症率を図示した。2集団の発症率の差異は観察期間の全体を通じて開き続けていたが、特に生後1年までの開きが大きいことがわかる。

表1  
ALDH2遺伝子多型の頻度分布

rs671	ALDH2	count	frequency	expected frequency assuming HWE
Genotype				
G/G	*1/*1	1057	0.689	0.688
A/G	*1/*2	432	0.281	0.283
A/A	*2/*2	46	0.030	0.029
N=		1535		
Allele				
G	*1	2546	0.829	
A	*2	524	0.171	
2N=		3070		

表2  
ADH1B遺伝子多型の頻度分布

rs1229984	ADH1B	count	frequency	expected frequency assuming HWE
Genotype				
A/A	*1/*1	668	0.431	0.430
G/A	*1/*2	699	0.451	0.451
G/G	*2/*2	183	0.118	0.118
N=		1550		
Allele				
A	*1	2035	0.656	
G	*2	1065	0.344	
2N=		3100		

表3  
ALDH2バリエントアレル、ADH1Bバリエントアレル、潜在遺伝モデル・顕性遺伝モデル想定下のLRTI発症への寄与

rs671	ALDH2*2	OR	95%CI	p
Genotype				
G/G+A/G vs. A/A	Recessive	0.49	0.07-3.73	0.48
G/G vs. A/G+A/A	Dominant	1.76	0.95-3.26	0.07
rs1229984				
ADH1B*2				
Genotype				
A/A+G/A vs. G/G	Recessive	0.86	0.33-2.25	0.76
A/A vs. G/A+G/G	Dominant	1.66	0.88-3.12	0.11

表4  
ALDH2\*2を有する亜集団・有しない亜集団での家庭内受動喫煙への曝露の効果

Subpopulation	Effect of ETS (RR)	p
ALDH2*2 carriers	1.8	0.004
ALDH2*2 non-carriers	1.2	>0.05

原著

# 急性下血患者の予後予測スコアリングシステム： 大規模多施設コホート研究

A novel prediction tool for mortality in patients with hematochezia requiring emergency hospitalization :  
a large multicenter study

消化器内科 富永 直之、総合臨床研究所 貞嶋 栄司

東京大学消化器内科 青木 智則、川崎医科大学検査診断学 藤田 穰、東京医科大学消化器内視鏡学 永田 尚義

【背景と目的】 長期予後の不良な患者における急性下部消化管出血は、慎重な経過観察が必要である。本研究では、急性下血患者における長期の予後予測因子を同定し、大規模データセットを用いて予後予測ツールを開発することを目的とした。

【方法】 解析の対象は、緊急入院を要した急性下血患者8,254例（CODE BLUE J-Studyより）であった。バイタルサイン、症状、初期検査所見、投薬、併存疾患、診断、入院時および入院中に関するデータを総合的に解析し、入院1年以内および入院30日以内の予後予測スコアリングシステムを作成した。

【結果】 入院1年以内死亡率は3.0%、入院30日以内死亡率は0.9%であった。CACHEXIAスコア（転移腫瘍、血液腫瘍、腫瘍出血などの担がん状態；低アルブミン血症；肝硬変；高パフォーマンスステータス；極端なやせ；C反応性蛋白および血中尿素窒素の増加；輸血が必要な貧血）と呼ばれる高精度（c-index, 0.88）の入院1年以内死亡予後予測スコアリングシステムが開発された。CACHEXIAスコアが低リスク、中リスク、高リスクの患者の入院1年以内死亡率は、それぞれ1.0%、13.4%、54.3%であった。CACHEXIAスコアは入院30日以内死亡も予測可能で、その受信者動作特性曲線下面積は0.93であった。

【結論】 急性下血患者の長期予後の指標を、多施設にわたる膨大なデータを用いて同定した、世界初の研究である。退院後であっても、高リスクと判断された患者は慎重な経過観察が必要である。

キーワード：下血、予後、悪液質

Key words : Hematochezia, Prognosis, Cachexia

## はじめに

急性下部消化管出血は緊急入院が必要で<sup>1-5)</sup>、時には重症化して致命的となり得る病態である<sup>6-8)</sup>。急性下部消化管出血による死亡リスクを評価した研究は限られており、特に長期死亡リスクの検討は皆無である<sup>5,7,9,10)</sup>。この問題を解決するためには大規模な多施設研究が必要であり、われわれは全国データを用いて、長期および短期の死亡率を評価した。さらに、長期および短期の死亡リスクを判定し、死亡リスクの高い患者を層別化するための実用的なスコアリングシステムを開発した。

## 方法

### 研究デザイン、設定、参加者

2010年1月から2019年12月にかけて、日本全国49施設に緊急入院した急性下血患者10,342名を本研究の対象とした<sup>11,12)</sup>。参加した49施設すべての倫理委員会がこの研究を承認した。この後向き多施設観察研究をオプトアウト方式で実施した。血便は繰り返す可能性がある病態で、複数回入院している症例が含まれるため、本研究では初回入院のみのデータを使用した。初回入院以外のデータ（n=2,074）と必要な情報収集が不十分なデータ（n=14）を除外した。残りの患者8,254名は、スコアリングシステムを作成するためのDerivation群と、スコアリングシステムの信頼性を評価するためのValidation群に分けられた。入院30日以内死亡（以下、30日死亡）を予測する研究には、8,254名すべての患者が登録された。入院1年以内死亡（以下、1年

死亡）を予測する研究には、入院30日以内に死亡した患者データ（n=74）と入院30日以降の必要な情報収集が不十分なデータ（n=2,096）を除外し、残りの6,084例を1年死亡率の予測に用いた（図1）。本研究の主な目的は、発症時の臨床指標を用いて死亡率を適切に予測することであったため、急性下部消化管出血ではなく急性下血（急性上部消化管出血を含む）の患者を対象とした。

### 変数と結果

データは患者ファイルと電子内視鏡データベースから収集された。入院時のデータとして、パフォーマンスステータス（PS）<sup>15)</sup>、バイタルサイン、症状、初期検査所見、投薬、併存疾患などを収集した。併存疾患はCharlson Comorbidity Index（CCI）を算出するために必要な情報が収集された<sup>16)</sup>。入院中のデータとして、出血の原因（例、憩室出血、腸炎、潰瘍性病変、痔核、がん、血管拡張症、放射線性直腸炎など）や処置（例、輸血、内視鏡治療、血管内治療、手術など）などの情報を収集した。内視鏡治療は各施設の方針に従って内視鏡医が決定し、クリッピング、凝固止血、バンド結紮などが行われた。主要転帰は入院1年以内の死亡率であり、これは入院後365日以内の何らかの理由による死亡と定義された。副次的転帰は入院30日以内の死亡率であり、入院後30日以内の何らかの理由による死亡とした。死亡の確認は施設の医療記録と死亡診断書から行い、死因は出血関連と非出血関連に分類した<sup>13)</sup>。死因は、臨床検査、画像検査、または剖検によって診断された疾患とした。

## 統計分析

全患者を乱数表を用いて2：1の割合でDerivation群とValidation群に分けた。2群間の比較は、Mann-Whitney U検定またはFisherの正確検定を用いた。統計的有意性は $P < 0.05$ とした。入院時のデータを使用して、30日死亡率を予測するためのスコアリングシステムを作成した。多変量ロジスティック解析またはCox回帰分析の精度を保つために、予測変数1つにつき8～10イベントという原則に基づいて判断した<sup>14,15</sup>。ロジスティック回帰モデルを用いて、30日死亡の粗オッズ比 (OR)、調整OR、および95%信頼区間 (CI) を算出した。30日死亡の多変量解析のためのモデル選択は、ステップワイズ法 (sle=0.10, sls=0.05) を用いて行った。最終モデルは赤池情報量規準に基づいて同定され、適合度はHosmer-Lemeshow検定を用いて検討した<sup>16</sup>。予測変数の重み付けは、モデルの回帰係数に基づいて算出した。スコアリングシステムの各ポイント値は、各係数値に基づいて割り当てられた。スコアリングシステムの識別力は、受信者動作特性 (ROC) 曲線下面積 (AUC) を用いて評価した。スコアの合計点数によって患者を3群に分け、各群の死亡率をFisherの正確検定 (Bonferroni補正) を用いて比較した。本研究で作成したスコアリングシステムを、これまでに報告されている3つの急性下部消化管出血スコア (Sengupta, Oakland, NOBLADS) と比較した。また一般的な予後予測ツールとしてCCIを用い、本研究で作成したスコアリングシステムと比較した<sup>12,10,17</sup>。なお、それぞれのAUC値の比較には、DeLong検定を用いた<sup>21</sup>。入院時のデータと入院中のデータを用いて、入院後1年死亡率を予測するスコアリングシステムを作成した。単変量解析では、Cox比例ハザードモデルを用いて1年死亡率の予測因子を評価した。この解析は粗ハザード比 (HR) と95%CIを算出するために行われた。モデル選択、予測因子の重み付け、およびスコアリングシステムの各ポイント値は、最初の解析と同じ手順で決定された。1年死亡率予測モデルの精度は、Harrellの手法を用いてc-indexにより評価した<sup>22</sup>。スコアの点数によって患者を3群に分け、Kaplan-Meier法とCox比例ハザードモデルを用いて各群の死亡率を比較した。Cox比例ハザードモデルを用いて長期死亡との関係を解析するために、入院後1年以内死亡に関する各危険因子をサブグループ解析で3つのカテゴリーに分類した。すべての統計解析にはR (バージョン4.2.2) を用いた。

## 結果

### 30日死亡の予測因子と予測スコア

解析対象は8,254例 (年齢中央値74歳、四分位範囲63-82歳、男性4,973例 [60.2%]) であった (図1)。血小板数 $< 150,000/\text{mm}^3$ 、CT使用という因子以外は、Derivation群 ( $n = 5,459$ ) とValidation群 ( $n = 2,795$ ) の間に有意差は認め

られなかった。

本研究のDerivation群における、解析に使用した因子と割合を提示する (図2)。Derivation群では、5,459例中51例 (0.9%) が30日以内に死亡し、7例 (0.1%) が出血関連死であった。単変量解析の結果、26因子が30日死亡と関連していた。多変量ロジスティック回帰分析の結果、PS $\geq 2$ 、アルブミン値 $< 3.0\text{g/dL}$ 、血中尿素窒素 (BUN) $\geq 25\text{mg/dL}$ 、C反応性蛋白 (CRP) $\geq 1.0\text{mg/dL}$ 、転移性がんの併存、肝硬変 (図3) の6因子が30日死亡の危険因子であることが示された。多変量解析の係数に基づいて、これら6因子を用いて30日死亡率を予測するための新しいスコアリングシステム (最大11点) を作成した (図3)。Derivation群における新しいスコアのAUCは0.92 (95% CI, 0.88-0.96) であり、既存のリスクスコア (AUC: Sengupta, 0.89; NOBLADS, 0.84; CCI, 0.78; Oakland, 0.71) よりも有意に高かった (図4A)。新しいスコアの値に基づいて、Derivation群の患者は低スコア $\leq 1$  ( $n = 3,927$ )、中スコア2~4 ( $n = 1,009$ )、高スコア $\geq 5$  ( $n = 132$ ) に分類された。低スコア群、中スコア群、高スコア群の30日死亡率は、それぞれ0.1% ( $n = 5$ )、2.3% ( $n = 23$ )、18.2% ( $n = 24$ ) であった (各群比較で $P < 0.001$ ) (図4B)。

Validation群では、新しいスコアのAUCは0.90 (95% CI, 0.85-0.95) であった (図4C)。低、中、高スコア群の患者の30日死亡率は、それぞれ0.2% ( $n = 4$ )、1.2% ( $n = 6$ )、20.6% ( $n = 13$ ) であった。死亡率は中スコア群で低スコア群より有意に高く、高スコア群で低・中スコア群より有意に高かった (低スコアvs 中スコア、 $P = 0.003$ ; 高スコアvs 中・低スコア、 $P < 0.001$ ) (図4D)。

### 1年死亡の予測因子と予測スコア

入院1年以内の死亡率は、2,170例を除外した6,084例で評価した (図1)。血小板数 $< 150,000/\text{mm}^3$ 、糖尿病、CT使用、止血目的の手術、がんによる出血という5つの因子を除いては、Derivation群とValidation群に有意差は認められなかった。Derivation群では、4,030例中163例 (3.0%) が1年以内に死亡した。単変量解析の結果、34因子が1年死亡率と関連していた。Cox比例ハザードモデルでは、PS $\geq 2$ 、アルブミン値 $< 3.0\text{g/dL}$ 、BUN $\geq 25\text{mg/dL}$ 、CRP $\geq 1.0\text{mg/dL}$ 、転移性がんの併存、肝硬変、Body mass index (BMI) $< 18.5$ 、入院中の輸血、血液腫瘍と固形がん、悪性腫瘍による出血 (がんによる血便) の10因子が1年死亡の危険因子であることが示された (図5)。多変量解析の係数に基づいて、1年死亡率を予測するための新しいスコアリングシステム (最大17点) を作成した (図5)。

Derivation群における新しいスコアリングシステムのc-indexは0.87 (95% CI, 0.84-0.90) であった。患者は、低スコア $\leq 4$  ( $n = 2,867$ )、中スコア5~9 ( $n = 594$ )、高スコア $\geq 10$  ( $n = 81$ ) に分類された。log-rank検定により、高スコア群の患者は低スコア群 (HR, 84.20; 95% CI, 52.6-

137.9;  $P < 0.001$ ) および中スコア群 (HR, 14.25; 95%CI, 9.32-21.8;  $P < 0.001$ ) よりも死亡率が有意に高いことが明らかになった (図6A)。低スコア群、中スコア群、高スコア群の1年死亡率は、それぞれ1.0%、13.4%、54.3%であった (すべて $P < 0.001$ ) (図6B)。

Validation群における新しいスコアリングシステムのc-indexは0.84 (95%CI, 0.80-0.89) であった。高スコア群 (HR, 33.10; 95%CI, 15.8-69.4;  $P < 0.001$ ) および中スコア群 (HR, 9.25; 95%CI, 5.6-15.3;  $P < 0.001$ ) は、低スコア群よりも死亡率が有意に高かった (図6C)。低スコア群、中スコア群、高スコア群の1年死亡率は、それぞれ1.6%、14.4%、38.5%であった (低スコア群vs中スコア群、低スコア群vs高スコア群:  $P < 0.001$ ; 中スコア群vs高スコア群:  $P = 0.012$ ) (図6D)。

1年死亡率と各予後予測因子との関連を調べるために、それぞれ3つのカテゴリーに因子を分けて群間分析を行った。Cox比例ハザードモデルでは、BMI ( $< 17.0$ , 17.0-18.4,  $\geq 18.5 \text{ kg/m}^2$ ) の低下とアルブミン値 ( $< 2.5$ , 2.5-2.9,  $\geq 3.0 \text{ g/dL}$ ) の減少は、1年死亡の確率を有意に増加させた (すべて $P < 0.001$ ) (図7A, B)。一方、PS (1, 2-3, 4)、BUN ( $< 25.0$ , 25.0-29.9,  $\geq 30.0 \text{ mg/dL}$ )、CRP ( $< 1.0$ , 1.0-2.9,  $\geq 3.0 \text{ mg/dL}$ )、輸血量 (なし, 1-7, 8単位) の増加は、1年死亡の確率を有意に増加させた (すべて $P < 0.001$ ) (図7C-F)。

## 考察

長期的な死亡リスクを算出するために、緊急入院を必要とした急性血便患者8,254人を対象とした多施設共同研究のデータを分析した。30日死亡率は0.9%、1年死亡率は3.0%と低かった。我々は、転移性がん、血液腫瘍、腫瘍からの出血などの担がん状態 (Cancer)、アルブミン (Albumin)、肝硬変 (Cirrhosis)、高PS (High PS)、低BMIすなわち極度のやせ (Extremely thin)、CRPおよびBUNの増加 (Increased CRP and BUN)、輸血が必要な貧血 (Anemia) を因子に有するCACHEXIAスコアと呼ばれる高精度 (c-index, 0.87) の長期予後スコアリングシステムを作成した (図8)。CACHEXIAスコアが低リスク、中リスク、高リスクの患者の1年死亡率は、それぞれ1.0%、13.4%、54.3%であった。短期予後の予測も行うことが可能で、低リスク、中リスク、高リスクの患者の30日死亡率は、それぞれ0.2%、1.2%、20.6%であった。われわれの結果は、出血関連因子よりもむしろ悪液質関連因子が急性血便患者の予後と高い相関があることを示した。革新的なこの予後予測スコアは、急性血便患者の死亡率が低いにもかかわらず、高リスク群を正確に層別化した。

Aokiら<sup>18)</sup> (n=342) とArrojaら<sup>19)</sup> (n=364) は、急性下部消化管出血の長期予後について、入院1年後の死亡率をそれぞれ4.2%、2.2%と報告しており、これは本研究の死亡

率 (3.0%) と同程度であった。これらの先行研究は、世界に類をみない本研究の大規模コホートによって検証されたとと言える。Senguptaら<sup>9)</sup> (n=6,104) は、急性下部消化管出血の短期予後について、入院30日以内の死亡率を10.9%と報告しており、これは本研究における0.9%よりも高かった。Senguptaらの研究では転移性腫瘍と肝硬変がそれぞれ12.3%と6.6%と多く、本研究のその割合 (それぞれ2.6%と2.1%) よりもはるかに高く、それが死亡率が高かった理由と推察する。このことは、本研究で抽出された予後不良因子が、死亡率に大きく影響を与えている可能性があることを支持する。

本研究で同定された危険因子には、悪性疾患や肝硬変など、進行性の予後不良疾患が多く含まれていた。特筆すべきは、今回同定された危険因子が、予後不良の病態である悪液質 (Cachexia) に関連する因子と一致していたことである。悪液質とは、栄養状態の悪化、体重減少、BMIの低下を客観的指標として特徴とする衰弱状態である<sup>20,21)</sup>。さらに、異化作用の亢進、がん治療抵抗性、およびPSの上昇が難治性がん悪液質と関連することが報告されている<sup>22)</sup>。がん性悪液質は全身性の炎症と関連しており、CRP値は進行がん患者の生存期間短縮と相関している<sup>23)</sup>。すなわち、今回の研究で同定された高PS、低アルブミン値、高CRP値、低BMI値などの因子は、悪液質の予後不良因子と密接に関連していると言える。

本研究で開発されたCACHEXIAスコアは、短期予後因子を包含する長期予後スコアである。この新しいスコアは、急性血便患者の長期予後を予測する世界でも初めてのスコアであり、かつ短期死亡率の予測においても他の予後スコアよりも正確である。CACHEXIAスコアが高スコアの患者は予後不良と予想され、死亡予防策の候補となりうる。薬物療法、栄養療法、運動プログラム、心理社会的介入は悪液質の進展を予防するために不可欠である<sup>24-27)</sup>。これらの治療戦略を早期に採用することで、高リスク患者の予後を改善できる可能性がある。さらに、本研究の患者の70%は悪性腫瘍、感染症、急性疾患、または併存疾患 (非悪性疾患) の増悪が原因で死亡しており、これは消化管出血で入院した患者のほとんどが、出血とは無関係の原因で死亡しているという先行研究の知見と一致している<sup>28)</sup>。したがって、感染対策や併存疾患に対する専門医の介入などで予後が改善する可能性がある。たとえ出血を繰り返したとしても、スコアが低い患者は予後が良好であると予想されるため、出血に対する積極的な治療介入の候補となりうる。

この研究の長所は、カルテ調査によりたくさんの実臨床データが収集でき、長期的な経過を評価できたことである。しかし、この研究にはいくつかの限界がある。第1に、この研究は後方視的であり、選択バイアスの影響を受ける。第2に、参加した施設はすべて病床数が多く、内視鏡検査

が即日可能な施設であった。非救急病院や他国の病院のデータは皆無であり、今回作成したスコアリングシステムが一般的に適応できるかは確認する必要がある。

結論として、急性血便患者の予後は、出血の重症度、診断、治療内容よりも、慢性疾患やそれに伴う悪液質と密接な関係があることが示された。ハイリスク患者は退院後も死亡率が高く、医療機関で重点的にフォローアップされるべきである。

謝辞

データ収集と分析にご協力いただいた島村拓弥氏、松永拓也氏、押切洋子氏に謝辞を申し上げる。

資金調達

本研究の一部は、好生館医科研究助成（研究課題番号：22-01-01）、厚生労働科学研究費補助金（19HB1003）、日本学術振興会科研費（JP17K09365および20K08366）、財団法人喫煙対策研究振興財団、財団法人武田科学振興財団、財団法人東京医科大学がん研究振興財団、財団法人東京医科大学研究振興財団、国立国際医療研究センター研究助成（29-2001、29-2004、19A1011、19A1022、19A-2015、29-1025および30-1020）の助成を受けた。資金提供者は、研究デザイン、データ解析、原稿発表の決定には一切関与していない。

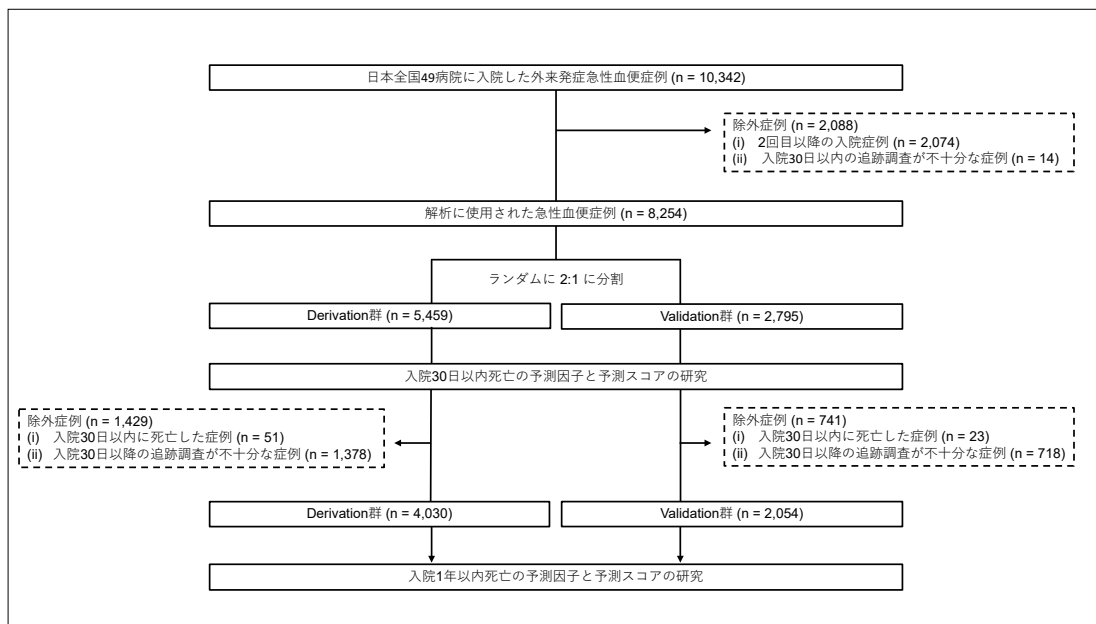


図1 フローチャート

n (%)		n (%)		n (%)	
年齢 ≥ 70 歳	3,232 (59.2)	<b>内服薬</b>		慢性肝障害	128 (2.3)
性別 (男性)	3,300 (60.5)	アスピリン	1,084 (19.9)	肝硬変	113 (2.1)
BMI ≤ 18.5	651 (12.8)	抗血小板薬 (非アスピリン)	742 (13.6)	血液腫瘍および固形癌	758 (13.9)
飲酒	2,202 (40.3)	ワーファリン	377 (6.9)	転移性がん	140 (2.6)
喫煙	910 (16.7)	DOAC	341 (6.2)	<b>画像検査</b>	
Performance Status ≥ 2	698 (12.8)	NSAIDs	637 (11.7)	CT	3,799 (69.6)
<b>バイタルサイン</b>		アセトアミノフェン	130 (2.4)	<b>治療</b>	
収縮機血圧 ≤ 100 mmHg	739 (13.5)	ステロイド	290 (5.3)	内視鏡治療	1,751 (32.1)
脈拍数 > 100 /min	1,087 (19.9)	<b>併存疾患</b>		IVR	106 (1.9)
<b>症状</b>		下部消化管出血既往	804 (14.7)	手術	90 (1.6)
意識障害	371 (6.8)	高血圧症	2,941 (53.9)	輸血	1,618 (29.6)
腹痛	1,004 (18.4)	脂質異常症	1,424 (26.1)	<b>最終診断</b>	
下痢	607 (11.1)	糖尿病	1,032 (18.9)	大腸憩室出血	3,137 (57.5)
<b>採血データ</b>		糖尿病合併症	173 (3.2)	出血性直腸潰瘍	152 (2.8)
Hb ≤ 12 g/dL	3,157 (57.8)	片麻痺	149 (2.7)	毛細血管拡張症	82 (1.5)
WBC ≥ 10000 / $\mu$ m <sup>3</sup>	1,165 (21.3)	脳血管疾患	775 (14.2)	小腸出血	109 (2.0)
Platelet ≤ 150000 / $\mu$ m <sup>3</sup>	857 (15.7)	COPD	161 (2.9)	腫瘍からの出血	132 (2.4)
Albumin ≤ 3.0 g/dL	665 (12.2)	認知症	316 (5.8)	その他	133 (2.4)
PT-INR ≥ 1.5	444 (8.1)	膠原病	235 (4.3)	<b>転帰</b>	
Hematocrit ≤ 35 %	2,939 (53.8)	虚血性心疾患	813 (14.9)	入院日数 ≥ 8日	2,514 (46.1)
BUN ≥ 25 mg/dL	1,409 (25.8)	心不全	427 (7.8)	入院中再出血	774 (14.2)
Cr ≥ 1.5 mg/dL	669 (12.3)	消化性潰瘍既往	397 (7.3)	血栓塞栓症	40 (0.7)
CRP ≥ 1.0 mg/dL	4,236 (77.6)	腎不全	751 (13.8)	30日以内死亡	51 (0.9)
		末梢動脈疾患	210 (3.8)		

図2 患者背景(Derivation群, n=5,459)



因子	*OR	(95%信頼区間)	P	係数	スコア
転移性腫瘍	10.84	(4.56–25.94)	<0.001	2.38	3
肝硬変	4.72	(1.44–15.49)	0.011	1.55	2
Performance Status $\geq 2$	5.54	(2.54–12.05)	<0.001	1.71	2
Albumin $\leq 3.0$ g/dl	5.45	(2.23–13.31)	<0.001	1.70	2
BUN $\geq 25$ mg/dl	2.57	(1.19–5.57)	0.016	0.95	1
CRP $\geq 1.0$ mg/dl	3.35	(1.41–7.92)	0.006	1.21	1

\* OR, Adjusted odds ratio

図3 30日死亡予測 (logistic regression model)

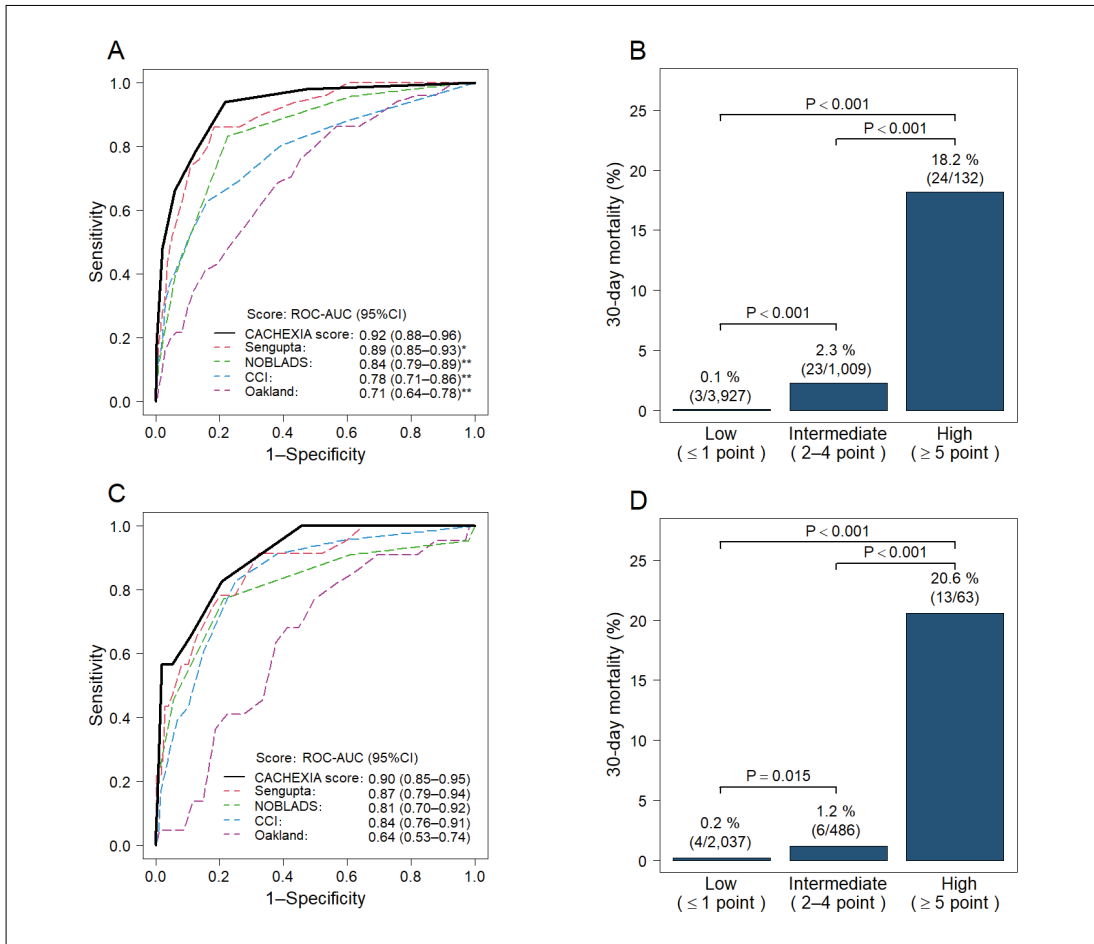


図4 30日死亡率に対するCACHEXIAスコアの予測能評価

(a) Derivation群 (n=5,459) における各スコア予測能比較。(b) Derivation群 (n=5,459) におけるリスクカテゴリー別の30日死亡率。(c) Validation群 (n=2,795) における各スコア予測能比較。(d) Validation群 (n=2,795) におけるリスクカテゴリー別の30日死亡率。P値はFisherの正確検定 (Bonferroni補正) を用いて決定した (b, d)。\*P=0.003、\*\*P<.001。

略語: ROC-AUC, 受信者動作特性-曲線下面積; CCI, Charlson comorbidity index。

## 結果 (入院1年後死亡予測 by Cox proportional hazards model)

\* HR, Adjusted hazard ratio

因子	*HR	95%信頼区間	P	係数	スコア
転移性腫瘍	4.48	(2.75-7.31)	<0.001	1.50	3
肝硬変	4.44	(2.46-8.01)	<0.001	1.49	3
固形がん・血液腫瘍	3.03	(1.97-4.66)	<0.001	1.11	2
腫瘍出血	2.61	(1.56-4.36)	<0.001	0.96	2
Performance Status $\geq 2$	2.22	(1.49-3.31)	<0.001	0.80	2
Albumin $\leq 3.0$ g/dl	2.03	(1.33-3.09)	0.001	0.71	1
BUN $\geq 25$ mg/dl	1.90	(1.32-2.73)	0.001	0.64	1
BMI $\leq 18.5$	1.80	(1.21-2.68)	0.004	0.59	1
CRP $\geq 1.0$ mg/dl	1.70	(1.15-2.51)	0.008	0.53	1
入院中輸血	1.64	(1.11-2.42)	0.013	0.49	1
Harrell's c-statistics	0.87	(0.85-0.90)			

図5 1年死亡予測(Cox proportional hazards model)

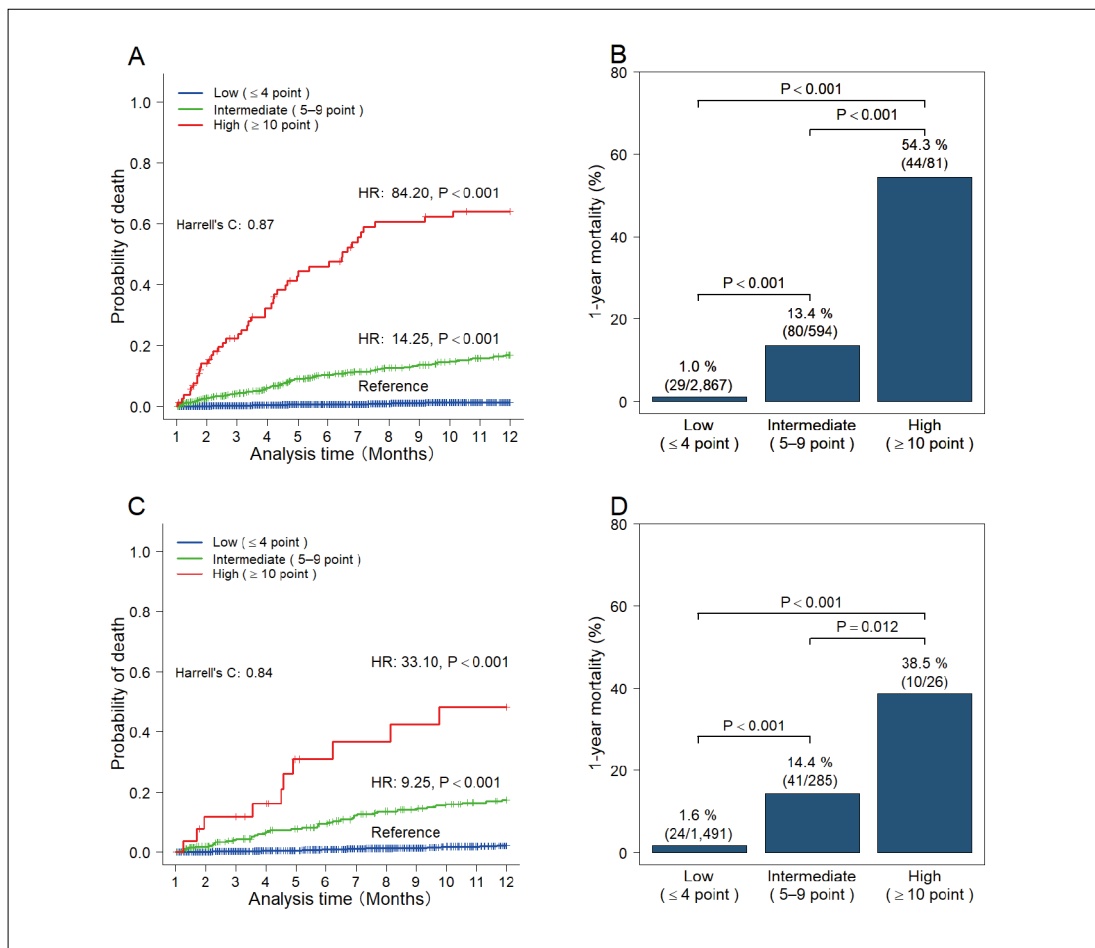


図6 1年死亡率に対するCACHEXIAスコアの予測能評価

(a) Derivation群 (n=4,030) におけるリスクカテゴリー別の累積死亡確率。(b) Derivation群 (n=4,030) におけるリスクカテゴリー別の1年死亡率。(c) Validation群 (n=2,054) におけるリスクカテゴリー別の累積死亡確率。(d) Validation群 (n=2,054) におけるリスクカテゴリー別の1年死亡率。P値はCox比例ハザードモデル(a, c)およびBonferroni補正を伴うFisherの正確検定(b, d)を用いて算出した。欠損データのある症例は全症例解析から除外した(b, d)。

略語：ROC-AUC, 受信者動作特性-曲線下面積; CCI, Charlson comorbidity index.

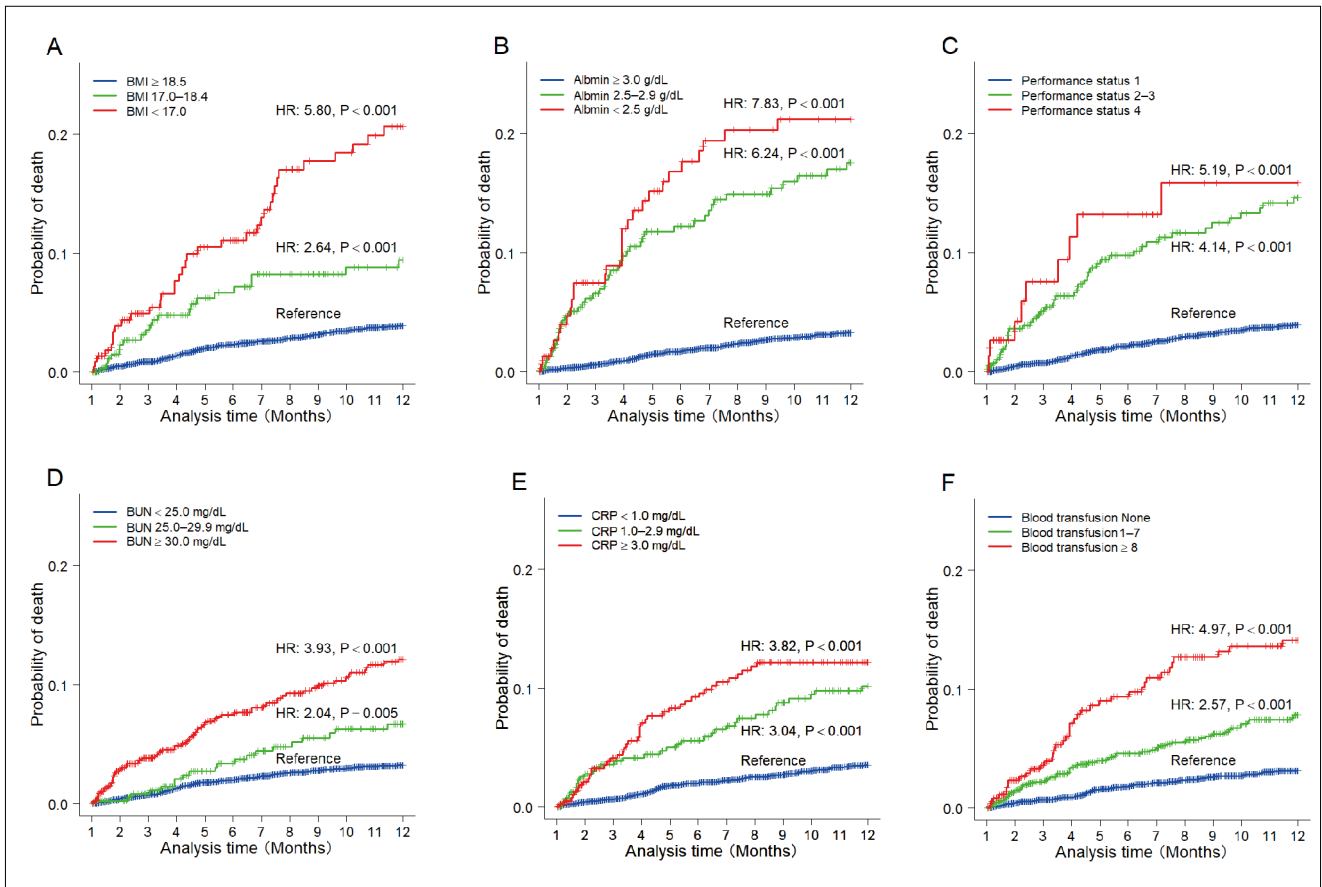


図7 Kaplan-Meier法による危険因子別の累積死亡確率

(a)BMI(<17.0、17.0~18.4、 $\geq$ 18.5)、(b)Albumin(<2.5、2.5~2.9、 $\geq$ 3.0g/dL)、(c)Performance Status(1、2~3、4)、(d)BUN(25.0未満、25.0~29.9未満、30.0mg/dL以上)、(e)CRP(1.0未満、1.0~2.9、3.0mg/dL以上)、(f)輸血量(なし、1~7単位、8単位以上)。P値はCox比例ハザードモデルを用いて算出した。略語: BMI, Body mass index; BUN, 血中尿素窒素; CRP, C反応性蛋白。

### The CACHEXIA score

Cancer (metastasis tumor, blood tumor, and bleeding from tumor)

Albumin

Cirrhosis

High PS

Exremely thin (i.e., low BMI)

Increased BUN and CRP

Anemia (i.e., blood transfusion)

Variables	30-day mortality score	1-year mortality score
Performance status $\geq$ 2	2	2
Liver cirrhosis	2	3
Malignancy metastasis	3	3
Albumin level < 3.0 g/dL	2	1
BUN $\geq$ 25 mg/dL	1	1
CRP $\geq$ 1.0 mg/dL	1	1
BMI < 18.5	-	1
Blood malignancy and nonmetastatic solid cancer	-	2
Bleeding from malignancy	-	2
Blood transfusion during hospitalization	-	1

図8 CACHEXIAスコア

## 参考文献

1. Oakland K, Jairath V, Uberoi R, et al. Derivation and validation of a novel risk score for safe discharge after acute lower gastrointestinal bleeding: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:635–643.
2. Aoki T, Nagata N, Shimbo T, et al. Development and Validation of a Risk Scoring System for Severe Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1562–1570.e2.
3. Strate LL, Orav EJ, Syngal S. Early predictors of severity in acute lower intestinal tract bleeding. *Arch Intern Med* 2003;163:838–843.
4. Velayos FS, Williamson A, Sousa KH, et al. Early predictors of severe lower gastrointestinal bleeding and adverse outcomes: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:485–490.
5. Niikura R, Yasunaga H, Yamaji Y, et al. Factors affecting in-hospital mortality in patients with lower gastrointestinal tract bleeding: a retrospective study using a national database in Japan. *J Gastroenterol* 2015;50:533–540.
6. Oakland K, Guy R, Uberoi R, et al. Acute lower GI bleeding in the UK: patient characteristics, interventions and outcomes in the first nationwide audit. *Gut* 2018;67:654–662.
7. Strate LL, Ayanian JZ, Kotler G, et al. Risk factors for mortality in lower intestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1004–10; quiz 955–.
8. Kollef MH, O'Brien JD, Zuckerman GR, et al. BLEED: a classification tool to predict outcomes in patients with acute upper and lower gastrointestinal hemorrhage. *Crit Care Med* 1997;25:1125–1132.
9. Sengupta N, Tapper EB. Derivation and Internal Validation of a Clinical Prediction Tool for 30-Day Mortality in Lower Gastrointestinal Bleeding. *Am J Med* 2017;130:601.e1–601.e8.
10. Devani K, Radadiya D, Charilaou P, et al. Trends in hospitalization, mortality, and timing of colonoscopy in patients with acute lower gastrointestinal bleeding. *Endosc Int Open* 2021;9:E777–E789.
11. Nagata N, Kobayashi K, Yamauchi A, et al. Identifying Bleeding Etiologies by Endoscopy Affected Outcomes in 10,342 Cases With Hematochezia: CODE BLUE-J Study. *Am J Gastroenterol* 2021. Available at: <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000001413>.
12. Nagata N, Kobayashi K, Yamauchi A, et al. Nationwide large-scale data of acute lower gastrointestinal bleeding in Japan uncover detailed etiologies and relevant outcomes: CODE BLUE J-Study. *medRxiv* 2021:2021.01.18.21250035.
13. Sung JJY, Ho JMW, Chan FCH, et al. Low-dose aspirin can reduce colorectal cancer mortality after surgery: A 10-year follow-up of 13 528 colorectal cancer patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:1027–1034.
14. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1373–1379.
15. Cepeda MS, Boston R, Farrar JT, et al. Comparison of logistic regression versus propensity score when the number of events is low and there are multiple confounders. *Am J Epidemiol* 2003;158:280–287.
16. Hosmer DW, Lemeshow S, Cook ED. *Applied logistic regression* 2nd edition. New York: Jhon Wiley and Sons Inc 2000.
17. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–383.
18. Aoki T, Nagata N, Niikura R, et al. Recurrence and mortality among patients hospitalized for acute lower gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:488–494.e1.
19. Arroja B, Cremers I, Ramos R, et al. Acute lower gastrointestinal bleeding management in Portugal: a multicentric prospective 1-year survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:317–322.
20. Bozzetti F, Mariani L. Defining and classifying cancer cachexia: a proposal by the SCRINIO Working Group. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33:361–367.
21. Bennani-Baiti N, Walsh D. What is cancer anorexia-cachexia syndrome? A historical perspective. *J R Coll Physicians Edinb* 2009;39:257–262.
22. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011;12:489–495.
23. Deans C, Wigmore SJ. Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8:265–269.
24. Arends J, Strasser F, Gonella S, et al. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines☆. *ESMO Open* 2021;6:100092.
25. Borg JJ, Anker SD, Rosano G, et al. Multimodal management as requirement for the clinical use of anticachexia drugs - a regulatory and a clinical perspective. *Curr Opin Support Palliat Care* 2015;9:333–345.

26. Fearon K, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10:90-99.
27. Bland KA, Harrison M, Zopf EM, et al. Quality of Life and Symptom Burden Improve in Patients Attending a Multidisciplinary Clinical Service for Cancer Cachexia: A Retrospective Observational Review. *J Pain Symptom Manage* 2021;62:e164-e176.
28. Sung JJY, Tsoi KKF, Ma TKW, et al. Causes of mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective cohort study of 10,428 cases. *Am J Gastroenterol* 2010;105:84-89.

# 免疫染色での原発巣，組織型検索のための新たな抗体の模索

Exploring new antibodies for immunostaining to search for primary sites and histological types.

病理部 増田 正憲、森 大輔

治療方法の発展とともに、腫瘍性病変の病理診断には良悪性診断以外にも、原発巣の推定、治療薬の選択のためにより厳密な組織型診断が求められるようになった。通常診療では免疫組織染色を用いることで鑑別することが多いが、神経内分泌腫瘍に対してINSM1、前立腺癌にNKX3.1という従来使用している抗体より感度、特異度が高いとされる抗体が提唱されている。今回の研究では当院環境において、新規抗体が当院で今まで使用している抗体より優れた結果を示すのか検討を行った。INSM1は神経内分泌腫瘍で94.4%の陽性率を示し、chromogranin A、synaptophysin、CD56と遜色のない陽性率を示した。NKX3.1は原発不明癌症例で33%の陽性率を示し、PSAと同様の結果を示した。今回の結果では、INSM1、NKX3.1ともに既存の抗体より優れた結果を呈することはなかったが、既存抗体と同程度の結果を示しており、今後より正確な鑑別診断が必要とされる神経内分泌腫瘍や原発不明癌の原発検索において、取り得る手段が増えるといふことは診断への一助となり、今後の診断に貢献しうると考えられる。

キーワード：INSM1、NKX3.1、免疫組織化学

Key words：INSM1、NKX3.1、immunohistochemistry

## はじめに

治療方法の発展とともに、腫瘍性病変の病理診断には良悪性診断以外にも、原発巣の推定、悪性度、コンパニオン診断薬に対応した組織型なのかどうかなどまで求められるようになり、詳細かつ正確な診断が要求されている<sup>1)</sup>。

なかでも神経内分泌腫瘍では治療方法の発展により、より厳密な診断が求められるようになっており、通常、chromogranin A (CGA)、synaptophysin (SYN)、CD56の3種類の抗体を組み合わせて使用しているが、その中でCD56は特異度が7割程度と信頼性に欠け、その他の組織型やリンパ腫や骨髄腫などその他の腫瘍でも陽性となることが多いことが知られている<sup>2)</sup>。そのため、代替抗体の必要性が議論に上がり、抗INSM1抗体 (INSM1) が注目されている。

INSM1はInsulinoma-associated protein1と特異的に反応する、染色体20p11.2上のINSM1遺伝子のコードされる510アミノ酸からなる約53kDaの転写因子であり、膵内分泌細胞の分化、神経発生に重要な役割を果たしているとされる。INSM1による免疫染色は神経内分泌腫瘍で8-9割陽性になるとの報告がある<sup>2,3)</sup>。

また、前立腺癌のマーカーとしてPSAは広く用いられてきたが、高悪性度前立腺癌や去勢抵抗性前立腺癌、ホルモン療法後などではPSA陰性症例が存在することが知られており、特に転移性腫瘍の原発巣検索時に難渋することが多い。NKX3.1は染色体8p21.1領域上にある遺伝子NKX3.1にコードされている核内アンドロゲン調整ホメオドメインタンパク質であり、前立腺形成や腫瘍抑制機能を有しているといわれている。これに対応した抗NKX3.1抗体による免

疫染色は前立腺上皮細胞に特異性が高く、前立腺癌の鑑別、原発不明癌における原発巣の特定に役立ち、PSA低値や低分化前立腺癌においても、PSAに対する反応と比較して有意な陽性率を示すという報告がある<sup>4)</sup>。

当院検査部はISO15189を導入しており、当院で新たな抗体を導入する際にはISO15189に基づいた比較、検討が必要であり、従来のものより効能や費用対効果の改善など何らかのメリットがある事を確認せねばならず<sup>5)</sup>、普段の業務のなかでは、費用、時間的面で刷新をすることが難しい。

今回の研究では当院環境において新規抗体が既存の報告に近い結果を発揮するのか、当院で導入するメリットがあるのかどうかの比較、検討を行った。

## 症例

INSM1と当院で従来使用しているCGA、SYN、CD56の比較、検討には、当院で診断された小細胞癌を主体とした神経内分泌系腫瘍18症例（組織型：高異型度神経内分泌腫瘍15例、低異型度神経内分泌腫瘍3例、採取臓器：肺6例、胸水セルブロック2例、リンパ節2例、卵巣2例、膵臓2例、肝臓1例、胃1例、前立腺1例、胸壁1例）およびHE染色上、神経内分泌系腫瘍との鑑別が困難な非神経内分泌系腫瘍12症例（採取臓器：リンパ節5例、肺2例、胸腺1例、乳腺1例、胆管1例、食道胃接合部1例、前立腺1例）を用いた。また、NKX3.1とPSAとの比較、検討には当院で診断された原発不明癌症例およびPSA低値の低分化の前立腺癌症例、計15症例（内訳：前立腺癌骨転移症例3例、前立腺癌リンパ節転移症例1例、前立腺癌尿道浸潤症例1例、原発不明癌症例5例、尿路上皮癌3例、原発性肺癌2症例）

を用いた。

一次抗体には抗INSM1抗体にニチレイバイオサイエンス社製の抗INSM1モノクローナル抗体 (A-8)、抗NKX3.1抗体にニチレイバイオサイエンス社製抗NKX3.1ウサギモノクローナル抗体 (EP356) を使い、ライカ社製BOND RX全自動免疫染色装置にて染色をおこなった。

### 結果

INSM1を使用した免疫染色では、神経内分泌腫瘍でINSM1は18例中17例が陽性となった。一方でCGAは18例中13例、SYNは18例中17例、CD56は17例中16例が陽性であり、当院が導入済みの3抗体と遜色のない陽性率が得られた。非神経内分泌系腫瘍ではINSM1は12例中1例が陽性である一方で、CGAは10例全てが陰性、SYNは12例中1例、CD56は11例中1例と特異度としても遜色のない結果が得られた (図1, 表1)。

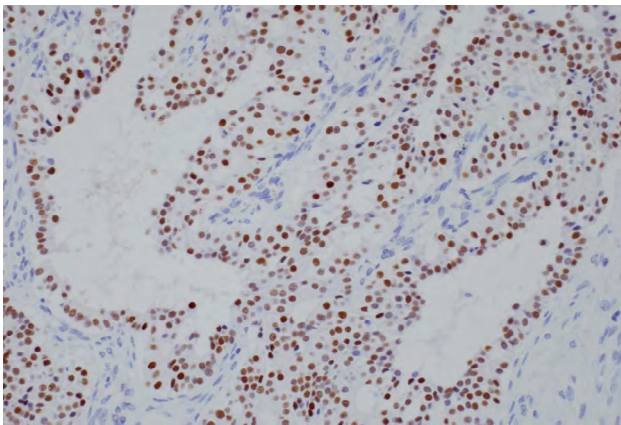


図1 卵巣カルチノイドでのINSM1陽性例  
腫瘍細胞の核に陽性所見が見られる。

表1

	CGA	SYN	CD56	INSM1
NET	13/18(72.2)	17/18(94.4)	16/17(94.1)	17/18(94.4)
非NET	0/10(0)	1/12(8.3)	1/11(9.1)	1/12(8.3)

症例ごとの比較検討ではINSM1はSYNと同様の結果をとる傾向を示し、4抗体の中で単独で陽性になる傾向にある抗体はCD56の1症例のみであった。

INSM1は当院でも感度、特異度共に良好な結果が得られたが、論文で報告されているようなCGA, SYN, CD56より優れているという結果は得られなかった。

NKX3.1を使用した免疫染色では、15症例中NKX3.1、PSAともに陽性となった症例は5例で、その内訳は前立腺癌の骨転移が3例 (図2)、腫瘍細胞の核および細胞質に陽性所見が見られる。

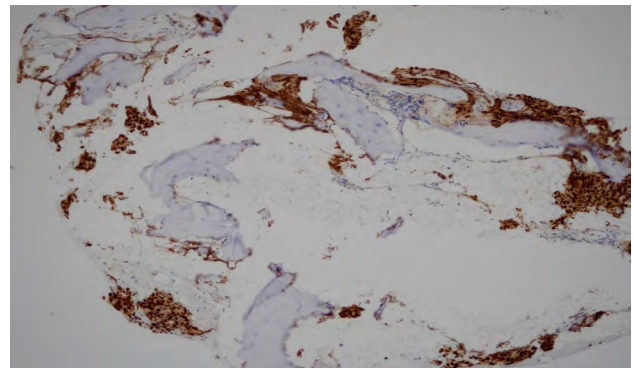


図2 骨転移症例でのNKX3.1陽性例

リンパ節転移が1例、尿道浸潤が1例であった。その他は両者ともに陰性であった。また、血中PSA値が低い前立腺癌が1例含まれていたが、同症例はNKX3.1, PSAともに陰性であった。

当院ではNKX3.1での免疫染色も前立腺癌の診断に有効であるが、論文などで報告にある様なPSAを凌駕するというデータは得られなかった。

### 考察

INSM1, NKX3.1ともに、当院での実験結果では論文などで報告されているような既存抗体より優れた結果が得られるという事に関する裏付けは得られなかった。

そのような所見の一因として、症例の選択バイアスが挙げられる。Rooperらの報告<sup>2)</sup>によれば肺の小細胞癌、大細胞癌などの高異型度神経内分泌腫瘍での陽性率はSYNが約60%、CGAは約50%、CD56が60-70%程度、低異型度神経内分泌腫瘍での陽性率はSYN, CGAは100%、CD56が90%程度と報告されているが、当院症例では小細胞癌が主体の高異型度神経内分泌腫瘍が多いにもかかわらずCGAは70%、SYN, CD56は90%を越える陽性率を呈していた。

当院で神経内分泌腫瘍と診断する際にはHE染色で神経内分泌腫瘍と疑い、かつCGA, SYN, CD56のうち1つ以上の抗体が陽性を呈した際にのみ神経内分泌腫瘍と診断しており、今回選択した症例が免疫組織学的に神経内分泌腫瘍のマーカーに陽性になる可能性が高い症例を優先して選択していたと考えられる。

NKX3.1はPSAと同様の結果を示したが、残念なことに意図した様な低分化前立腺癌に陽性とならなかった。元々低分化癌は免疫組織学的にも典型的な反応を取ることが少なく、今回の症例では残念ながら陽性とならなかったと考えられる。

INSM1, PSAともに当院で導入している抗体より優れているという結果は得られなかったが、同等の結果は得られた。このことは、今後より正確な鑑別診断が必要とされる神経内分泌腫瘍や原発不明癌の原発検索において、取り得る手段が増えるという事を示している。INSM1とNKX3.1を導入する事によって、より正確な診断への一助となり、

今後の診断、治療に貢献しうると考えられる。

### 参考文献

- 1) 安藤正志、[原発不明がんの臨床]治療の実際、病理と臨床、2017, Vol.35, No.2
- 2) 松原大祐、[肺癌] 神経内分泌腫瘍、病理と臨床、2021, Vol.39, No.7
- 3) Rooper LM, et al. INSM1 Demonstrates Superior Performance to the Individual and combined Use of Synaptophysin, Chromogranin and CD56 for Diagnosing Neuroendocrine tumors of the Thoracic Cavity. Am J Surg Pathol. 2017 Nov; 41(11):1561-1569
- 4) Bora Grel, et al. NKX3.1 as a marker of prostatic origin in metastatic tumors. Am J Surg Pathol. 2010 Aug; 34(8):1097-105
- 5) WHO Laboratory quality management system: handbook

COI開示 増田正憲

当論文に関して、好生館研究研修支援事業以下研究助成事業による研究費以外に開示すべきCOI関係にある企業はありません。



原著

# 佐賀県医療センター好生館の検体検査における パニック値報告体制の再構築と検証

Rebuilding and evaluation of the panic value report system in the clinical laboratory of Saga-ken Medical Centre Koseikan

検査部 萩尾 修平、新開 幸夫、平野 敬之、安波 道郎

パニック値 (panic value) は、1972年Lundbergにより「生命が危ぶまれるほど危険な状態にあることを示唆する異常値で、直ちに治療開始すれば救命し得るが、その診断は、臨床的な診察だけでは困難で、検査によってのみ可能である」と定義された。パニック値の迅速報告は、チーム医療における検査部門の大きな役割といえ、佐賀県医療センター好生館においても担当の臨床検査技師より電話報告を行ってきた。昨今、検査部のパニック値対応へのより積極的な関与が求められていることから、この度、「①パニック値報告対象及び報告基準の見直し」、「②パニック値電話報告先の変更」、「③臨床検査技師の電子カルテ記載の開始」の体制変更を行った。本稿では、報告体制の変更に合わせて実施した検証により、カルテ記載率の上昇など、一定の効果が確認されたこと、またその一方で、「増加した業務の効率化」や「より有効なパニック値の在り方」が新たな課題となることを報告する。

キーワード：パニック値、臨床検査、電子カルテ

Key words : panic value, clinical laboratory, electric medical record

## はじめに

パニック値 (panic value) は、1972年Lundbergにより「生命が危ぶまれるほど危険な状態にあることを示唆する異常値で、直ちに治療開始すれば救命し得るが、その診断は、臨床的な診察だけでは困難で、検査によってのみ可能である」と定義された<sup>1,2)</sup>。パニック値の迅速報告は、チーム医療における検査部門の大きな役割といえ、佐賀県医療センター好生館（以下、当館）においても検査担当技師より、依頼医又は依頼元へ電話報告を行ってきた。

一方、パニック値報告が即座に依頼医へ繋がらず、看護師へ連絡を行った場合の医師への伝達確認や診療録への記載は、各診療科へ一任しており、迅速報告完了後には検査部は関与していない現状にあった。昨今、より迅速かつ確実なパニック値報告体制が求められる中で、検査部門のより積極的な関与が必要とされている。当館においても、より迅速かつ確実なパニック値報告を実現するために、現体制の見直し・再構築が急務となっていた。

今回、当館では各診療科及び医療安全管理部門と協議のうえ、パニック値報告基準の見直しと報告体制の変更を行った。変更前後のパニック値報告を集計し、変更の効果を調査したので、その検証結果と合わせて報告する。

## パニック値報告対象項目及び報告基準

当館検体検査項目におけるパニック値報告対象及び報告基準（変更前）を表1に示す。

表1 検体検査項目パニック値一覧(2023.4.1時点)

項目	報告基準	項目	報告基準
AST(U/L)	1,000以上	Hb(g/dL)	5.0以下
ALT(U/L)	1,000以上	PLT ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	1,000以上, 30以下
LDH(U/L)	1,500以上	血液像目視	芽球又は白血病細胞の出現等
AMY(U/L)	1,000以上	PT(秒)	50以上
T-Bil(mg/dL)	20.0以上	PT-INR	3.5以上
CK(U/L)	1,000以上	APTT(秒)	200以上
BUN(mg/dL)	80以上	FIB(mg/dL)	100以下
Na(mmol/L)	155以上, 120以下	ATⅢ(%)	30以下
K(mmol/L)	6.5以上, 2.5以下	FDP ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	40以上
Cl(mmol/L)	120以上, 80以下	D-dimmer ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	20以上
Ca(mg/dL)	14.0以上, 6.0以下	尿ケトン体	3+以上
GLU(mg/dL)	500以上, 50以下	尿沈渣	男性で糞便混入
NH3( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	400以上	髄液 (糖・細胞)	糖20mg/dL以下, 異型細胞出現等
WBC ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	50.0以上, 1.0以下		

当館では検体検査項目27項目をパニック値報告対象とし、運用してきた。パニック値対象項目や基準値の設定にゴールドスタンダードは存在せず、それぞれの医療機関毎に診療体制に合わせて設定しているのが現状である。2021年12月に日本臨床検査医学会から公表された『臨床検査「パニック値」運用に関する提言書』においても、「パニッ

ク値」の設定や報告体制の構築は医療機関の実情に合わせ、検査部門と診療科・医療安全部門と協議して行うことが望ましい<sup>3)</sup>と、部門間で連携し、病院全体で取り組む必要性について記載されている。また、当館のパニック値報告対象及び基準値については、検査部発行の検査案内書に記載し、電子カルテより何時でも閲覧可能な状態としており(図1)、そのことを検査部長から定期的に院内へ周知している。

検査案内書 07-品質-0026 Ver.6

12.2 パニック値報告一覧

1) 検体検査

検査項目	材料	緊急報告値	備考
AST (GOT)	血清	1000U/L以上	
ALT (GPT)	血清	1000U/L以上	
LD (LDH)	血清	1500U/L以上	溶血検体は、除外
アミラーゼ (AMY)	血清	1000U/L以上	
総ビリルビン (T-BIL)	血清	20.0mg/dL以上	
クレアチニンキナーゼ (CK)	血清	1000U/L以上	
尿素窒素 (BUN)	血清	80mg/dL以上	透析患者は、除外
ナトリウム (Na)	血清	155mmol/L以上 120mmol/L以下	
クロール (Cl)	血清	120mmol/L以上 80mmol/L以下	
カリウム (K)	血清	6.5mmol/L以上 2.5mmol/L以下	透析患者、溶血検体は、除外
カルシウム (Ca)	血清	14.0mg/dL以上 6.0mg/dL以下	
糖 (GLU)	血漿	500mg/dL以上 50mg/dL以下	前回値とは関係なく報告する
アンモニア (NH <sub>3</sub> )	全血	400 μg/dL以上	
血液一般検査 (CBC)			
白血球数 (WBC)	全血	50.0×10 <sup>3</sup> /μL以上 1.0×10 <sup>3</sup> /μL以下	特定疾患(血液疾患など)は除く
ヘモグロビン濃度 (Hb)	全血	5.0g/dL以下	特定疾患(血液疾患など)は除く
血小板数 (PLT)	全血	1000×10 <sup>3</sup> /μL以上 30×10 <sup>3</sup> /μL以下	特定疾患(血液疾患など)は除く
血液像(目視)	全血	芽球または白血球凝塊を認めた場合	
	全血	血液外凝塊(繊維凝塊)の出現を認めた場合	
	全血	破砕赤血球や Tear Drop cell を多数認めた場合	
PT (s)	血漿	50 秒以上	
PT-INR	血漿	3.5 以上	
APTT	血漿	200 秒以上	
フィブリノーゲン (Fib)	血漿	100mg/dL 以下	
ATIII	血漿	30% 以下	
FDP	血漿	40 μg/mL 以上	
Dダイマー	血漿	20 μg/mL 以上	
尿定性	尿	ケトン体(3+)以上	
尿比重	尿	男性で薬物尿を認めた場合	
髄液検査	髄液	糖 20mg/dL 以下 細菌、真菌、真菌凝塊を認めた場合	

33/50

図1 検査案内書(パニック値報告一覧)

パニック値報告体制

検体検査項目におけるパニック値報告体制(変更前)を図2に示す。

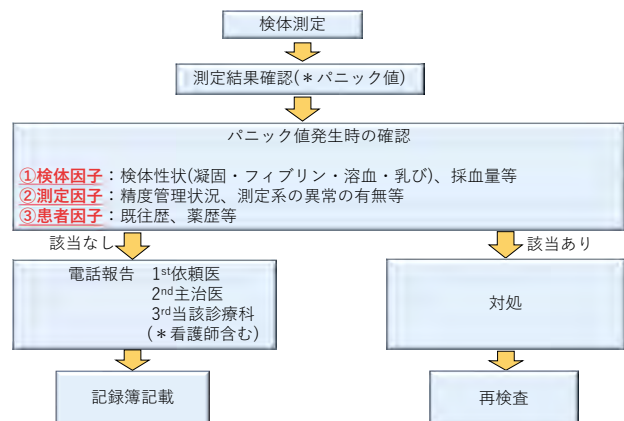


図2 検体検査項目におけるパニック値報告体制

当館の検査管理システムは、株式会社オネストのHARTLEY Ver.6.0(以下、HARTLEY)を使用している。HARTLEYでは、パニック値発生時、検査結果確認画面の背景色を変更し、検査担当者の見落とし防止を補助している(図3)。また、検査進捗確認画面においても、固有のマークを表示させる事で、パニック値の発生を一目で視認する事を可能としている(図4)。

項目コード	項目名称	状態	基準値	測定結果	異常	検体値	検体値	検体値	検体値	検体値	検体値
0001-00	AST(GOT)	2	13 ~ 30	10	1						
0002-00	ALT(GPT)	2	7 ~ 23	13	1						
0003-01	LD(LDH)	2	124 ~ 222	223	1						
0004-01	ALP (IF)	2	38 ~ 113	118	1						
0005-00	TP	2	8.6 ~ 8.1	7.6	1						
0006-00	A L B	2	4.1 ~ 5.1	3.4	1						
0006 01	A/C	2	1.32 ~ 2.23	0.81	1						
0008-00	vGT	2	9 ~ 32	44	1						
0014-00	AMY	2	84 ~ 132	134	1						
0015-00	TB	2	0.4 ~ 1.5	0.7	1						
0016-00	D-D	2	0.0 ~ 0.4	0.1	1						
0017-00	CK	2	41 ~ 153	103	1						

図3 HARTLEY検査結果確認画面(パニック値発生時)

受付日	受付時間	患者番号	患者名(フリガナ)	検査元名称	検査	生化学(00001)	血液	血液分	CN (M0901)	血液(00002)
2024/01/14									送検済 18:09	
2024/01/14									送検済 18:21	
2024/01/14									送検済 18:44	
2024/01/14									送検済 18:33	
2024/01/14									送検済 17:50	

図4 HARTLEY進捗確認画面(パニック値発生時)

パニック値が発生した場合、通常、検査担当者は、その値が真に患者の病態を反映しているか否かの判断を行うため、①検体因子：検体性状[フィブリン、溶血、乳び等]・採血量等、②測定因子：精度管理状況・測定系の異常の有無等、③患者因子：既往歴・薬歴等の3点の確認を行う。これらの確認の結果、患者病態によるものと判断した場合に電子カルテへ結果を送信し、即時に依頼医へ電話報告を行うこととしている。

電話報告の際、依頼医が不在、または連絡不能の場合は、主治医へ電話報告を行う。主治医も不在、または連絡不能の場合は、看護師を含む当該診療科職員へ報告する流れとなっている。

電話報告後は、報告内容を検査部内の記録簿へ記載し、一連のパニック値報告は終了となる。パニック値報告の記録は、平日8:30~17:15(以下、時間内)は各部門の業務作業日誌に、平日17:15~8:30及び土日祝日(以下、時間外)は共通のパニック値記録簿に記載している。当館は臨床検査室の業務の質を保証するISO15189:2012の認定を取得しているが、SO15189:2012の要求事項<sup>4)</sup>では、「確立された“警戒”または“緊急異常”範囲に入る検査結果」の場合、①日時、②責任のある検査室スタッフ、③通知を受けた者、④伝達された検査結果、⑤通知において直面したすべての問題を記録として残すべき項目として求められている。当館のパニック値報告記録もこれら全ての項目が含まれた記録内容となっている(図5)。

緊急異常値・特別報告値 連絡記録					
報告時間	検体No.	患者名	項目名:測定値	連絡先	実施者
8:26			CK: 1241		
9:24			K: 6.9		
10:19			ATP/1201		
11:35			CK: 2665		
11:47			K: 2.2		
12:06			CK: 2345		
12:34			Ca: 146		

図5 パニック値報告記録簿(時間内)

### 当館のパニック値報告体制の課題

当館のパニック値報告体制は、これまで24時間体制で報告を行ってきた。24時間対応救急指定病院における報告体制として、一定の役割を果たす一方、対応すべき課題が散見され、改善の必要性があった。当館におけるパニック値報告体制の課題を以下に示す。

#### (1) パニック値報告対象が多い

当館のパニック値報告対象は、検体検査項目：27項目で、全国平均：19.9項目<sup>5)</sup>に比較して多い。パニック値発生時は、通常の結果確認に加えて、検査過誤の否定や検体性状の確認、分析前誤差チェック、病態・患者状況の確認等、追加の作業が必要となる。パニック値報告対象が多い事で、煩雑な作業の追加が増え、業務負担となるほか、それに伴う検査過誤などのリスクの増加も懸念される。加えて、パニック値報告対象及び報告基準は定期的な見直しが行われていなかったため、現在の運用が当館の現状に沿ったものであるか不明であった。

#### (2) 電話が医師につながらない事が散見される

特に時間外については、医師へ電話報告が繋がらない事が散見されていた。医療事故情報収集等事業 第53回報告書<sup>6)</sup>においても、「パニック値の緊急連絡の遅れ」として、医師以外に連絡し、医師にパニック値が伝わらず治療が遅れた事例が2例報告されており、確実な医師への報告体制が必要とされている。また、病院機能評価においても、依頼医へ遅滞なく確実に届く仕組みがあること」が確認事項となっている。当館では、電話報告が依頼医へ繋がらなかった場合の手順は存在するが、看護師に医師への伝達を依頼した場合の報告確認については、実施しておらず、「依頼医へ遅滞なく確実に届く仕組み」として充分とは言えなかった。

#### (3) パニック値の記録が、現行の記録簿記載では不十分

ISO15189：2012の要求事項<sup>3)</sup>及び病院機能評価においても、報告がなされた記録を残すこと」が確認事項となっている。当館ではパニック値報告の記録として検査部内では記録簿に報告内容を記載しているが、より病院全体での公式なパニック値の記録として、新たな記録方法の検討が必要であった。

## パニック値報告体制の変更

上記の課題解決のため、各診療科及び医療安全管理部門と協議を重ね、対策を決定した。対策を踏まえた、新たなパニック値報告体制の主な変更点を以下に示す。

#### (1) パニック値報告対象及び報告基準の見直し

当館検体検査項目におけるパニック値報告対象27項目について、報告対象項目及び報告基準の見直しを行った結果、LDH、T-Bil、BUN、Cl、PT(秒)、ATⅢ、FDP、D-dimer、尿ケトン体の9項目をパニック値報告対象外とし、CKのパニック値報告基準を1,000U/Lから10,000U/Lに変更した。その他項目については、現行の報告基準を継続する事とした。

#### (2) パニック値電話報告先の変更

従前は、依頼医へ電話報告を行い、不在または連絡不能の場合、主治医へ、さらに不在または連絡不能の場合、看護師を含む当該診療科職員の順で電話報告を行っていた。しかし、診療科医師への報告をより確実とするために、依頼医または主治医に電話が繋がらない場合は、時間内は当該診療科医師、時間外は当該診療科オンコール医師へ電話報告先を変更した。

#### (3) 臨床検査技師の電子カルテ記載の開始

パニック値報告の記録として、検査部内での記録簿記載に加えて、臨床検査技師による電子カルテへのパニック値報告記載を開始した。記載内容は「連絡日時」、「連絡元：所属、氏名」、「連絡先：氏名」、「検査項目」である(図6)。報告項目の漏れを防ぎ、電子カルテ記載を容易に行えるようテンプレートを作成し、運用することとした。

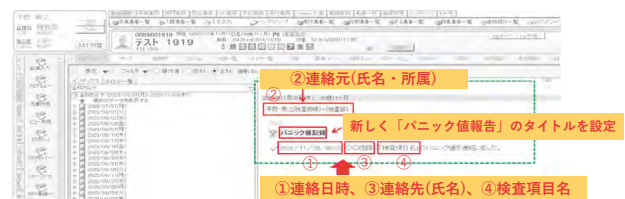


図6 臨床検査技師による電子カルテ記載

### 変更内容の周知

院内ポータルにて、検査部長よりパニック値報告体制変更を周知し、2023年11月13日より運用開始した。周知の手順は、2023年11月7日に全館職員を対象とし、院内ポータル内掲示板に掲載した。2023年11月10日に院内ポータルトーク機能にて、研修医を含めた館内医師及び検査部要員へ通達した。2023年12月1日時点で、院内ポータルトーク機能にて通達した診療科医師186名及び検査部要員46名の計232名が、通達内容を既読している事が確認され、周知が完了した事を確認した。

## 検証対象及び方法

パニック値報告体制変更前後の検証を目的に後追い調査を実施した。調査期間は、変更前を2023年4月1日～2023年11月12日、変更後を2023年11月13日～2024年2月29日とし、期間内にパニック値報告を行った検体検査項目27項目を対象とした。検査部記録（検査システム内記録、業務作業日誌、パニック値記録簿）及び電子カルテ記録より、パニック値報告件数及びパニック値報告に対する医師のカルテ記録件数・記載内容を集計・調査した。

## 検証結果

パニック値報告体制変更前後の検証結果を表2に示す。

表2 パニック値報告検証結果

	変更前 (2023年4月1日～ 2023年11月12日)	変更後 (2023年11月13日～ 2024年2月29日)
項目数	27	18
検査数	937,009件	323,030件
報告件数	1,988件	433件
1日あたりの平均報告数	8.8件/日	4.0件/日
パニック値割合(%)	0.21%	0.13%
医師のカルテ記載件数	800件	303件
医師のカルテ記載率(%)	40.2%	70.0%
医師外報告件数	156件	6件
医師報告率(%)	92.9%	98.6%

調査期間中のパニック値報告総数は変更前：1,988件、変更後：433件で、1日当たりのパニック値平均報告数は、それぞれ変更前：8.8件、変更後：4.0件であった。

パニック値報告基準を1,000U/L以上から10,000U/L以上に変更したCKについては、報告基準の変更に伴い、報告数が減少し、1日当たりの平均報告数：1.0件、パニック値割合0.60%から1日当たりの平均報告数：0.1件、パニック値割合0.03%となった（表3）。

表3 CK報告基準変更前後の比較

	変更前 (2023年4月1日～ 2023年11月12日)	変更後 (2023年11月13日～ 2024年2月29日)
報告基準	1,000U/L	10,000U/L
検査数	40,971件	20,526件
報告件数	244件	6件
1日あたりの平均報告数	1.0件/日	0.1件/日
パニック値割合(%)	0.60%	0.03%

項目別では、変更前がD-dimer（280件/14.0%）、CK（244件/12.3%）、BUN（149件/7.5%）、GLU（140件/7.0%）、FDP（132/6.6%）、以下K、PLT、尿ケトン体、Na、WBC、Cl、LDH、PT-INR、Hb、AMY、AST、APTT、ALT、Ca、FIB、NH<sub>3</sub>、PT（秒）、T-Bil、髄液、ATⅢ[\*髄液・AT

Ⅲは同数]、尿沈渣、血液像目視の順であり（図7）、パニック値報告数上位5項目（D-dimer、CK、BUN、GLU、FDP）の総数は945件（47.4%）であった。変更後は、K（74件/17.1%）、GLU（64件/14.8%）、Na（49件/11.3%）、PLT（48件/11.1%）、AMY（38件/8.8%）、以下WBC、PT-INR、APTT[\*WBC・PT-INR・APTTは同数]、AST、Hb、FIB、Ca、NH<sub>3</sub>、ALT、CK、血液像目視、尿沈渣、髄液[\*尿沈渣・髄液は同数]の順であり（図8）、パニック値報告数上位5項目（K、GLU、Na、PLT、AMY）の総数は273件（63.1%）であった。

パニック値報告対象及び報告基準の見直しにより、報告数上位であったD-dimer、BUN、FDPがパニック値報告対象外となった事、CKの報告基準が変更された事により、変更前後で項目別パニック値報告数が大きく変化した。

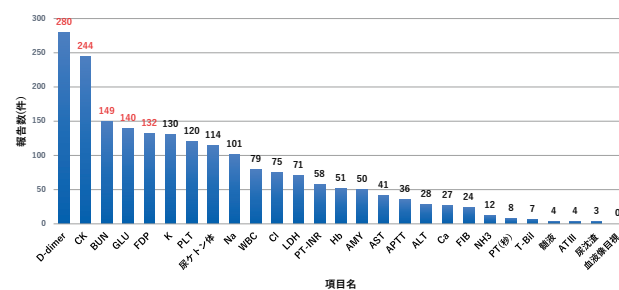


図7 項目別パニック値報告数(変更前)

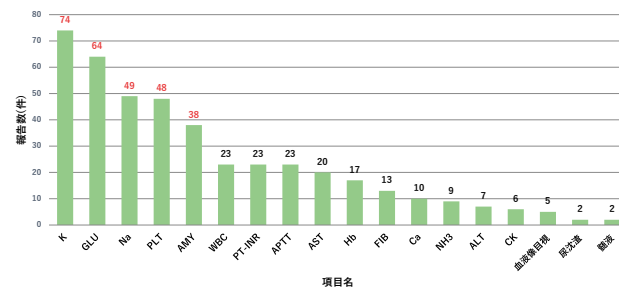


図8 項目別パニック値報告数(変更後)

診療科別では、変更前が、救急科：535件（26.9%）、血液内科：207件（10.4%）、肝胆膵内科：135件（6.8%）、循環器内科：131件（6.6%）、腎臓内科：110件（5.5%）、小児科：105件（5.3%）、消化器外科：99件（5.0%）、呼吸器内科：99件（5.0%）、整形外科：84件（4.2%）、泌尿器科：58件（2.9%）の順（以下、図9参照）であった。変更後は、救急科：96件（22.2%）、血液内科：49件（11.3%）、肝胆膵内科：45件（10.4%）、循環器内科：39件（9.0%）、消化器外科：26件（6.0%）、呼吸器内科：21件（4.8%）、心臓血管外科：18件（4.2%）、腎臓内科：16件（3.7%）、糖尿病代謝内科：14件（3.2%）、脳神経内科：14件（3.2%）（以下、図10参照）であった。

変更前後で、報告数順位が大きく変化した小児科、整形外科について詳細を調査した。変更前の小児科の内訳を確認すると、尿ケトン体：53件、GLU：20件、CK：9

件、LDH：5件、K：4件、AST：2件、FDP：2件、D-dimer：2件、APTT：2件、WBC：2件、Ca：1件、尿沈渣：1件であり、総報告数の50.5%を占めていた尿ケトン体がパニック値報告対象外となった事が理由であった。また、整形外科についても、内訳は、D-dimer：51件、CK：11件、BUN：4件、K：3件、尿ケトン体：3件、PT-INR：3件、Hb：2件、GLU：1件、PLT：1件、Cl：1件、Na：1件、WBC：1件、APTT：1件、PT(秒)：1件であり、総報告数の60.7%を占めていたD-dimerがパニック値報告対象外となった事が理由であった。

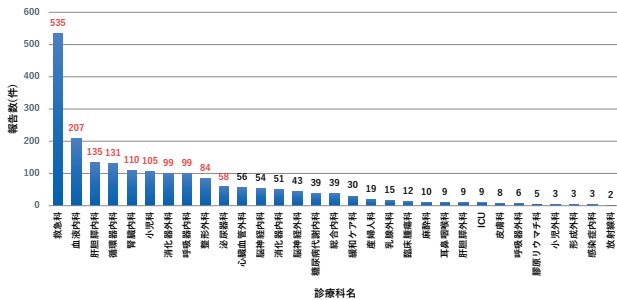


図9 診療科別パニック値報告数(変更前)

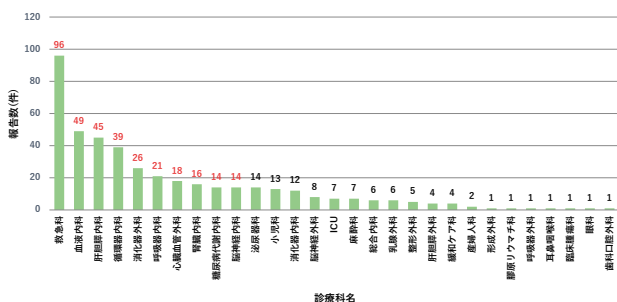


図10 診療科別パニック値報告数(変更後)

医師カルテ記載件数は、変更前：800件(記載率：40.2%)、変更後：303件(記載率：70.0%)であった(表2)。診療科別カルテ記載率を、パニック値報告数上位10診療科を対象に集計した。変更前のカルテ記載率は、救急科：23.7%、血液内科：61.4%、肝胆膵内科：45.2%、循環器内科：46.6%、腎臓内科：48.2%、小児科：48.6%、消化器外科：48.5%、呼吸器内科：53.5%、整形外科：23.8%、泌尿器科：37.9%であり、カルテ記載率50%を超えていたのは2診療科のみであった(図11)。変更後は、救急科：58.3%、血液内科：69.4%、肝胆膵内科：88.9%、循環器内科：64.1%、消化器外科：80.8%、呼吸器内科：71.4%、心臓血管外科：55.6%、腎臓内科：68.8%、糖尿病代謝内科：85.7%、脳神経内科：78.6%であり、10診療科全てでカルテ記載率50%を超えていた。

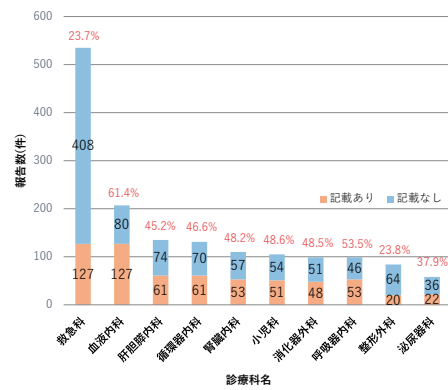


図11 診療科別カルテ記載率(変更前)

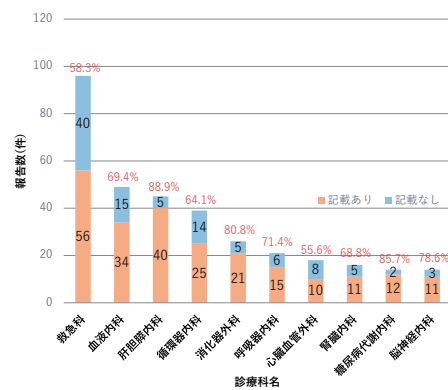


図12 診療科別カルテ記載率(変更後)

医師外報告件数は、変更前：156件、変更後：6件で、医師への報告率は、それぞれ変更前：92.9%、変更後：98.6%であった(表2)。変更後に医師に繋がらなかった事例6件について、調査を行った結果、全て変更直後の検査部内周知不十分で、看護師へ連絡を行った事例であった。

### 考察

パニック値報告体制の変更により、一定の効果を得た一方、当館の改善すべき課題として、以下の2点を考察した。

#### (1) 業務改善

パニック値報告基準の見直しにより、1日あたりのパニック値平均報告数は88件から40件に削減された。報告数の減少により、業務削減に繋がった一方、カルテ記載開始による業務負担への対策が必要である。カルテ記載の開始により、パニック値発生時は、従前の煩雑な作業に加えて、電子カルテ操作が必要となった。電子カルテは検査システムとは独立しており、「ログイン→カルテ起動→対象患者の選択→パニック値報告記録の入力」が必要である。システムの起動時間を考慮すると、システムの扱いになれた技師でも約3～4分程度作業に有する。特に時間外等、人員の減少する時間帯においては、業務負担や心理的負担の増加に伴うリスクの増加が懸念される。今後、人員配置や教育による解決だけでなく、

抜本的な解決法として、検査システムと電子カルテ連携による電子カルテ作業の省略化等、システム改修による対策も検討すべきと考える。

診療科への通知方法も検討の余地がある。現在は電話報告による通知を行っているが、それに加えて既読管理システムの導入による通知方法の変更も検討したい。既読管理システムにより、依頼医のみだけでなく、同時にその他の当該診療科医師にもパニック値の発生を通知する事も可能となり、情報の共有が推進される。また、既読管理システムは、医師への確実な報告記録としての活用も可能である。医師へ確実に報告が伝わった事の記録は、検査部の報告記録(発信記録)と医師のカルテ記録(受信記録)が揃う事で、完成するが、既読管理システムと検査システムを連携する事で、検査システムで作成したパニック値報告書を既読管理システムで確認する事が可能となる。パニック値報告書の既読管理を行う事で、確実な医師への報告の発信・受信記録となり、現行の記録簿記載は不要になる。

## (2) パニックのあり方の再検討

今回、パニック値報告対象及び報告基準の設定や検証を行うにあたり、報告数に焦点を置いた。その一方、実際に報告されたパニック値に対し、どのように対応し、どのようなアウトカムになったのかも、パニック値に関わる重要な因子である。検査部が行ったパニック値報告が、どの程度有益な情報であり、診療に寄与したかについては、報告数では把握できない。今後は、「その中身」＝「アウトカム」を考慮したパニック値の検討が必要であると考え。この「アウトカムを考慮したパニック値」が、実際に診療に寄与したパニック値であり、「患者中心のパニック値」と言えるだろう。

しかし、現在の運用では、全てのパニック値報告に対し、どのように対応され、どのようなアウトカムになったかを把握する事は困難である。また、対応及びアウトカムの情報は、現状、医師のカルテ記録より確認する他なく、医師のカルテ記載率の更なる上昇が必須となる。「アウトカムを考慮したパニック値」をどのように設定するのか、またその為のデータをどのように抽出するか、臨床・医療安全とどのように検討を進めるかは、今後の課題と考える。このように「パニック値の在り方の再検討」の為、今後もパニック値の検証の継続が必要である。

## 結語

当館検体検査項目におけるパニック値報告体制の再構築および検証結果について報告した。パニック値報告体制の変更により、急務であったより確実な臨床への連絡・報告体制が構築され、診療への寄与に繋がった。検証結果より、体制変更の一定の効果を確認した一方、「業務改善」や「パニック値のあり方の再検討」等、新たな課題が見出された。

「パニック値のあり方の再検討」の為、検証作業を継続するとともに、業務負担の軽減及び効率化の為、システム改修を含めた報告・記録管理体制の再構築を検討する。

## 参考文献

- 1) Lundberg GD: When to panic over abnormal values. *Med Lab Obs* 1972; 4: 47-54
- 2) George D. Lundberg GD: Critical Values - More than 3 decades of experience: An expert interview with George D. Lundberg. MD. *Medscape* September 04, 2007.  
<http://www.medscape.com/viewarticle/560353> (Accessed:2024.2.25)
- 3) 日本臨床検査医学会:臨床検査「パニック値」運用に関する提言書.2021年12月25日  
[https://www.jslm.org/committees/team\\_panic\\_2021.pdf](https://www.jslm.org/committees/team_panic_2021.pdf) (Accessed:2024.2.25)
- 4) 日本規格協会ISO/TC212国内検討委員会:臨床検査室：品質と能力に関する要求事項:ISO15189：国際規格.p.35, 日本規格協会, 2013.
- 5) 日本臨床検査医学会 チーム医療委員会:チーム医療における臨床検査 異常データ・パニック値の検査室対応 全国パニック値アンケート2017.2017年11月19日  
[https://www.jslm.org/committees/team\\_med/panic\\_2017.pdf](https://www.jslm.org/committees/team_med/panic_2017.pdf) (Accessed:2024.2.25)
- 6) 公益財団法人 医療事故情報収集等事業：第53回報告書(2018年1月～3月). 2018年6月  
[https://www.med-safe.jp/pdf/report\\_53.pdf](https://www.med-safe.jp/pdf/report_53.pdf) (Accessed:2024.2.25)

## 医学研究における不正

## Misconduct in Medical Research

総合臨床研究所 貞嶋 栄司

医学研究における研究不正は、科学の信頼性を損なうだけでなく、社会全体に深刻な影響を与える。日本国内では、バルタルサン（ディオバン）事件やSTAP細胞事件などが知られているが、これ以外にも多くの不正が発覚している。撤回論文数のランキングでは日本人が上位にランクされており、海外からも研究不正の多さを指摘されている。

研究不正には、特定不正行為（捏造・改ざん・盗用）と不適切な研究行為（不適正なオーサーシップ・論文の多重投稿など）があり、故意に行われるものだけでなく、認識不足により認定されるケースも多い。研究者は透明性、公正性、倫理の重要性を理解し、研究活動においてこれらの原則を守ることが、信頼性のある科学研究の基盤となる。

キーワード：不正行為、捏造、改ざん、盗用、研究公正

Key words: misconduct, fabrication, falsification, plagiarism, integrity

## 1 はじめに

研究不正の歴史は古く、過去にはガリレオ・ガリレイ、アイザック・ニュートン、グレゴール・メンデルなどの著名な科学者たちが不正行為を行ったとの疑惑がある<sup>1)</sup>。これらの事例を現代と同列に取り扱う事はできないが、たとえ結論が正しくとも不正行為があれば、論文は撤回され、処分の対象となる。また、近年では生命科学研究の再現性の低さが指摘されており、年間280億ドルの経済的損害が発生していると試算されている<sup>2)</sup>。この要因の一つとして、研究不正が挙げられており<sup>3,4)</sup>、信頼性のあるデータと結果を妨げ、医学研究の基盤を揺るがしている。

国内では、2012年バルタルサン（ディオバン）事件、2014年STAP細胞事件はメディアで連日報じられ、大きな社会問題となった。その後、各大学や研究機関で不正行為防止に対する取り組みが強化されたが、不正行為は相次いで発覚している。本稿では、研究者の立場から、医学研究の不正行為について解説する。

## 2 研究不正の概要

研究活動における不正行為に関するガイドラインは、文部科学省<sup>5)</sup>や厚生労働省<sup>6)</sup>、国立研究開発法人日本医療研究開発機構<sup>7)</sup>などで策定されている。文部科学省のガイドラインでは、不正行為を「研究活動及び成果の発表において「本質ないし本来の趣旨を歪め、研究者コミュニティの正常な科学的コミュニケーションを妨げる行為」<sup>5)</sup>と定義されている。また、「故意又は研究者としてわきまえるべき基本的な注意義務を著しく怠ったことによる、投稿論文など発表された研究成果の中に示されたデータや調査結果

等の捏造、改ざん及び盗用<sup>5)</sup>とも記されており、研究者の認識不足によって意図せず起こり得る。

## 3 不正行為の種類

研究不正は、1)特定不正行為と2)不適切な研究行為に分けられている。以下では、文部科学省のガイドライン<sup>5)</sup>における不正行為の定義を示す。

## 1) 特定不正行為

捏造（Fabrication）、改ざん（Falsification）、盗用（Plagiarism）が該当する。これらは非常に重大な不正行為であり、研究者や研究機関に対して処罰が下される。特定不正行為は、3つの頭文字をとって「FFP」や「ネカト」<sup>8)</sup>と呼ばれている。

- ①捏造（Fabrication）：存在しないデータ、研究結果等を作成すること。
- ②改ざん（Falsification）：研究資料・機器・過程を変更する操作を行い、データ又は研究活動によって得られた結果等を真正でないものに加工すること。
- ③盗用（Plagiarism）：他の研究者のアイデア、分析・解析方法・データ、研究結果、論文又は用語を当該研究者の了解又は適切な表示なく流用すること。

## 2) 不適切な研究行為

特定不正行為以外の研究者倫理に反する研究行動を指し、悪質な場合は処罰の対象となる。文部科学省のガイドライン<sup>5)</sup>では以下の2項目を具体例として挙げている。

- ①不適正なオーサーシップ：著者としての資格がない者を記載すること（ギフト・オーサーシップ、ゲスト・オーサーシップ）、著者としての要件を満たす者を省くこと（ゴースト・オーサーシップ）、本人の承諾なしに著者に加えること。

多くの学術誌では、著者としての資格に関しては、国

際医学雑誌編集委員会 (International Committee of Medical Journal Editors; ICMJE) が策定した以下の4要件<sup>9)</sup>を参考にされている。この4要件のいずれかを満たしていない貢献者は謝辞に記載する。

要件1) 研究の構想またはデザイン、あるいは研究データの取得、解析、または解釈に実質的に貢献した。

要件2) 論文を起草したか、または重要な知的内容について批評的な推敲を行った。

要件3) 出版原稿の最終承認を行った。

要件4) 研究のあらゆる部分について、その正確性または公正性に関する疑義が適切に調査され、解決されることを保証し、研究のすべての側面に対して説明責任を負うことに同意した。

②論文の多重投稿：同一のまたは内容が大幅に重複した原稿を複数の雑誌に同時に投稿すること

不適切な研究行為の定義は曖昧であり、科学コミュニティや研究者によって判断が分かれる。例えば、米国科学アカデミーでは問題のある研究行動 (Questionable Research Practice; QRP) として、上記以外に重要な研究データを一定期間保管しないこと、研究記録の不適切な管理、研究資料・研究データの提供拒絶、不適切な統計処理や測定方法を行うこと、不十分な研究指導や学生の搾取、研究成果の不誠実な発表が示されている<sup>10,11)</sup>。また、今後の社会変化や研究分野の創出などにより、新たな不正行為が出てくる可能性も考えられる。

#### 4 日本における研究不正の現状

日本では、バルタルサン事件やSTAP細胞事件以降も研究不正は発覚している。文部科学省は予算の配分又は措置により行われる研究活動において不正行為が認定された事案を公表<sup>12)</sup>しており、2015年度以降は年間10件程度が認定され、2022年度までの8年間で87件 (重複は除く) となっている (図1)。不正の種類は、捏造24件 (28.0%)、改ざん30件 (34.5%)、盗用53件 (61.0%)、不適切なオーサiership15件 (17.2%)、多重投稿14件 (16.1%) となっている。特に、盗用が不正事案の半数以上で認定されており、研究者の認識不足により認定されたケースも多い。医科学系の研究分野でみると、認定件数は39件 (44.8%) で、捏造22件 (56.4%)、改ざん24件 (61.5%)、不適切なオーサiership11件 (28.2%) が他の研究分野に比べ多い傾向がある。

研究不正による撤回論文の動向を監視するウェブサイト Retraction Watch<sup>13)</sup> によれば、撤回論文数のランキングでは上位10人中5人が日本人研究者である (図2)。また、2004年~2014年の11年間の撤回論文数の国別ランキング<sup>14)</sup> では、日本は4位にランクされている (図3)。このような状況から、Science<sup>15)</sup> やNature<sup>16)</sup> の学術誌では日本の研究不正問題が大きく取り上げられている。

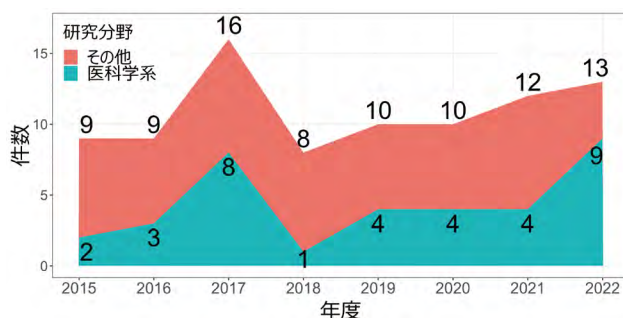


図1 文部科学省の予算の配分又は措置により行われる研究活動において不正行為が認定された件数の推移 (文献12より作成)

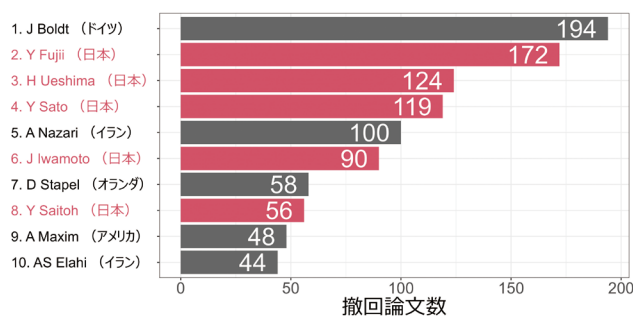


図2 個人別の撤回論文数ランキング (文献13より作成)  
日本人 (赤) は上位10名中5名を占めている。

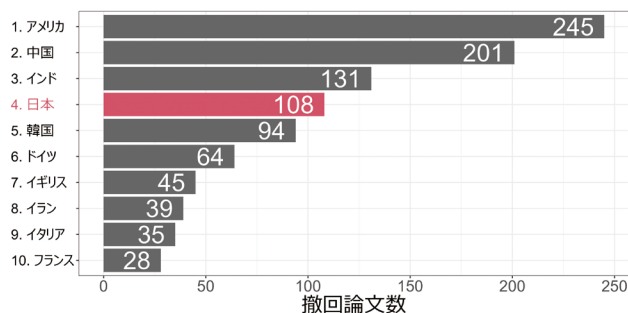


図3 国別の撤回論文数ランキング (文献14より作成)  
2004年から2014年に撤回された論文2,590編の国別のランキングで、日本は4位 (赤) にランクされている。

#### 5 研究不正の要因

近年、学術誌の電子投稿が一般的となり、画像編集ソフトウェアや統計ソフトウェアの発達もあり、容易に研究不正を行える環境にある<sup>4)</sup>。過去に認定された不正行為の要因<sup>12)</sup>には、ほぼ全ての事例で“研究公正・研究倫理の欠如、認識不足”といった研究者個人の問題が挙げられている。特に医学研究の分野では“研究者間のコミュニケーション不足”も指摘され、複数の研究者や研究機関での共同研究が多いという特徴を表している。文部科学省のガイドライン<sup>5)</sup>が出された平成26年以前に発生した不正行為には、“倫理教育や研究機関の組織体制の不備”が挙げられているが、



最近発生した事例ではほとんど挙げられていない。以上のように、研究者個人の責任が非常に重いことは言うまでもない。

研究不正の動機として、1) 知的満足感を得るため、2) 周囲から注目されたいため、3) 結論ありきで、ストーリーに沿ったデータを求める上司、あるいは本人、4) 営利企業に有利な結果を出すことによる資金獲得という誘惑があげられている<sup>17)</sup>。また、若手研究者がポストを獲得するために業績を出し続けるプレッシャーも要因になっているとされる<sup>3)</sup>。

## 6 研究不正を防ぐために

研究不正を防止するために、研究環境の改善（テニュア・トラック制度の導入、基礎的研究費の増額）、研究倫理の教材及び指針の整備、米国の研究公正局（Office Research Integrity: ORI）のような研究不正を監視する第三者機関を設置などが有効であるとされている<sup>18)</sup>。また、白楽ロックウェルは、警察による捜査や刑事罰による厳罰化<sup>8)</sup>といった踏み込んだ主張もされている。しかし、これらの対策を取り入れられている国であっても、研究不正が発生している現実がある<sup>3)</sup>。多くの事例で“認識不足”や“理解不足”が研究不正の発生要因として挙げられていることを考えると、効果は限定的だと思われる。

松澤らの調査<sup>19)</sup>によると、2016年に実施した博士課程在籍者等（499名）対象としたアンケート結果から、「自分に足りない能力」及び「博士課程で身に着きたい能力」として倫理が最下位（0.6%）であったことを報告している。この結果は、倫理に関する知識・能力が欠如しているという自覚が他の能力（語学力、プロジェクト管理能力、プレゼンテーションスキル等）に比べて相対的に乏しいことが示唆されている<sup>19)</sup>。一方で、佐藤らの学生、教員（636名）を対象としたアンケート調査<sup>17)</sup>では、研究リテラシー教育を受けた学生は、研究不正に関する意識が高い傾向があることが示されている。このことから、各研究機関が各ガイドラインに基づいた倫理教育を継続的に実施することが重要であると考えられる。

## 7 研究不正を疑われた場合の対応

インターネット環境の普及により、世界中の多くの人が学術論文を閲覧できるようになった。また、AI（Artificial Intelligence: 人工知能）技術の進歩により、今後は研究不正が発覚するまでの期間は短くなり、その件数も増加する可能性がある。研究不正の定義は曖昧な部分もあり、時代や社会環境、国、研究分野によって異なるため、意図せず研究不正の疑いをかけられるリスクも存在する。こうした場合には、科学的根拠を持って研究の正当性を示さなくてはならない。そのためには、研究成果を再現可能な状態として、関連する以下のような資料を保存しておく必要があ

る<sup>11)</sup>。

### 1) 実験ノート

研究活動の過程を詳細に記録し、実験等の操作のログやデータ取得の条件などを記載し、改変できない形で保存する。

### 2) 生データ

実験等で収集した測定データや画像等は、論文に使用していないものも含め、未編集の状態で作成する。

### 3) 論文や報告など、研究成果のもととなった研究資料

全ての発表資料や文書、図表、解析データ、解析プログラム等を再現可能な形で保存する。生データの編集・加工時には、履歴（編集日、内容等）を残し、生データとの整合性を保持する。

### 4) 研究試料（実験試料、標本）

保存・保管が可能な試料については、各研究分野のガイドライン等に従って保存する。

当該論文発表後の保存期間は、原則として研究資料10年、研究試料5年とされている<sup>20)</sup>。また、研究者が退職・異動する際には、バックアップあるいは追跡可能な状態にすることが求められている<sup>20)</sup>。研究不正の疑義をかけられた場合には、資料等の保存を怠ったことが不正認定につながる可能性もある。これらの対策は、研究者としての信頼性を確立し、研究不正の疑いを払拭するためには不可欠である。

## 8 おわりに

研究不正は科学の信頼性を損なうだけでなく、社会全体に深刻な影響を与える。そのため、研究者は透明性、公正性、倫理の重要性を理解し、研究活動においてこれらの原則を守ることが、信頼性のある科学研究の基盤となる。

## 参考文献

- 1) Broad W, Wade N, 牧野賢治 (訳), 背信の科学者たち, 講談社, 東京; 2014.
- 2) Freedman LP, Cockburn IM, Simcoe TS, The Economics of Reproducibility in Preclinical Research, PLoS Biol, 2015; 3(6): e1002165.
- 3) 榎木英介, 研究不正の構造的背景, 日本の科学者, 2016; 51(12): 38-43.
- 4) 田中智之, 誠実な研究活動のために (Part1), ファルマシア, 2016; 52(2): 131-135.
- 5) 文部科学省, 研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン (平成26年8月26日文部科学大臣決定). [https://www.mext.go.jp/a\\_menu/jinzai/fusei/index.htm](https://www.mext.go.jp/a_menu/jinzai/fusei/index.htm)
- 6) 厚生労働省, 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン. <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000071398.html>

- 7) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED), 研究活動における不正行為等への対応に関する規則. <https://www.amed.go.jp/content/000003080.pdf>
- 8) 白楽ロックウェル, 白楽の研究倫理. <https://haklak.com/>
- 9) ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. <http://www.icmje.org/recommendations/> (Up-dated ICMJE Recommendations - January, 2024)
- 10) National Academy of Sciences, Responsible Science: Ensuring the Integrity of the Research Process, Vol.1, National Academy Press, Washington DC; 1992, p.28.
- 11) 日本学術振興会「科学の健全な発展のために」編集委員会, 科学の健全な発展のために-誠実な科学者の心得-. <https://www.jsps.go.jp/file/storage/general/j-kousei/data/rinri.pdf>
- 12) 文部科学省, 文部科学省の予算の配分又は措置により行われる研究活動において不正行為が認定された事案 (一覧). [https://www.mext.go.jp/a\\_menu/jinzai/fusei/1360484.htm](https://www.mext.go.jp/a_menu/jinzai/fusei/1360484.htm)
- 13) The Retraction Watch Leaderboard. <https://retractionwatch.com/the-retraction-watch-leaderboard/>
- 14) Dollfuss H, Analysis of retracted publications in the bibliographic database Web of Science between 2004 and 2014, GMS Medizin-Bibliothek-information, 2015;15(1-2).
- 15) Kupferschmidt K, Tide of lies: researcher at center of an epic fraud remains an enigma to those who exposed him, Science, 2018; 361(6403): 636-641. DOI:10.1126/science.aav1079
- 16) Holly E, What universities can learn from one of science's biggest frauds, Nature, 2019; 570, 287. DOI:10.1038/d41586-019-01884-2y
- 17) 佐藤洋一, 相澤純, 田島克己, ほか, 科学の不正と倫理教育, 岩手医誌, 2019; 71(3): 75-87.
- 18) 山内繁, 人を対象とした研究の倫理 IV研究公正, バイオメカニズム学会誌, 2020; 44(2): 113-118.
- 19) 松澤孝明, 研究公正から見たライフサイエンス: その特徴と役割, 日本内科学会雑誌, 2018; 107(11): 2344-2350.
- 20) 日本学術会議, 回答 科学研究における健全性の向上について, 平成27年(2015年)3月6日. <https://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-23-k150306.pdf>

症  
例  
報  
告

## 心膜原発滑膜肉腫の一例

Primary pericardial synovial sarcoma : report of a case

心臓血管外科 里 学、川崎 裕満、内藤 光三

An 83-year-old man presented with a general fatigue caused by cardiac tamponade. Echocardiography showed massive pericardial effusion and computed tomography revealed multiple tumors arising from the pericardium. Surgical resection of tumors was attempted, but only partial resection could be performed. Pathological diagnosis was synovial sarcoma with pericardial origin. Patient died of tumor after 33 days of surgery.

キーワード：滑膜肉腫、心膜、心タンポナーデ

Key words : synovial sarcoma, pericardium, cardiac tamponade

## Introduction

Primary pericardial synovial sarcoma is extremely rare disease. According to an article by Ohzeki et al. only 23 cases had been reported.<sup>1)</sup> Among them complete or near total resection of the tumor was performed in only four of the reported cases. Prognosis of this disease is poor, even though patients received chemotherapy and radiotherapy.<sup>1,3)</sup>

We herein report the case of an 83-year-old man with primary pericardial synovial sarcoma.

## Case report

An 83-years-old male presented with a chief complaint of general fatigue. Echocardiography showed a massive pericardial effusion which causing a cardiac tamponade. Subsequently, pericardial centesis was performed for symptom relief. By cytology, atypical cell was noted in the pericardial effusion. Computed tomography (CT) scan revealed multiple pericardial tumors (Figure 1).

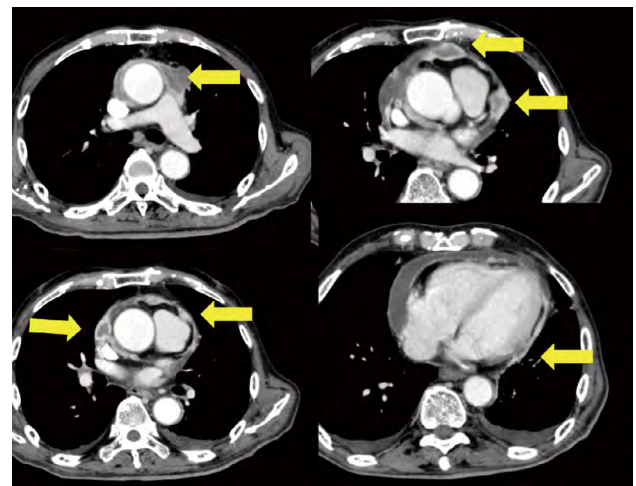


Figure 1. Computed tomography (CT) scan revealed multiple pericardial tumors indicating by arrows.

Tumors arose from the pericardium, one at the right side of ascending aorta, one at the left side of the ascending aorta, two at the left ventricle anterior wall, and one at the right ventricle anterior wall. He had been completely treated prostatic cancer by hormonal therapy in the past. Positron emission tomography-CT scan showed hot spots only in the pericardium. This finding increased the possibility that the tumor was of pericardial origin.

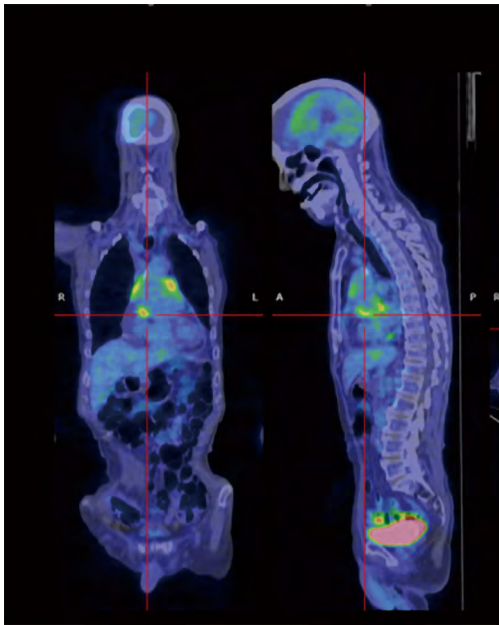


Figure 2. Positron emission tomography scan showed hot spots in the pericardium only, indicated by white circles.

Magnetic resonance image and gastro-intestinal endoscopy examination showed no other malignant disease. Surgery was performed to make a pathological diagnosis and tumor resection. At surgery, invasion of tumors into the ascending aorta and the left ventricle were so tight that could not be resected completely (Figure 3).

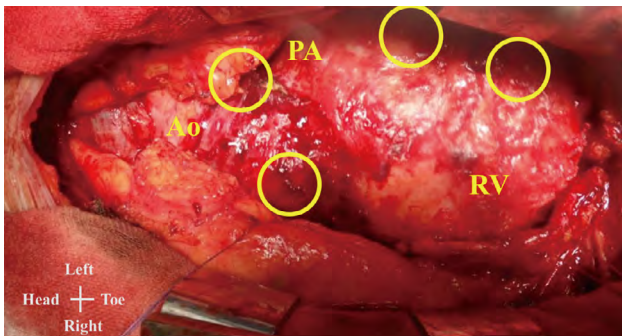


Figure 3. Operative findings. Invasion of pericardial tumors into the ascending aorta and the left ventricle were shown by circles. Ao : Ascending aorta. PA : Pulmonary artery. RV : Right ventricle.

Postoperative pathological diagnosis was synovial sarcoma with CKAE1/AE3, CK7, Vimentin and S100 positive by immune-histochemical studies (Figure 4).

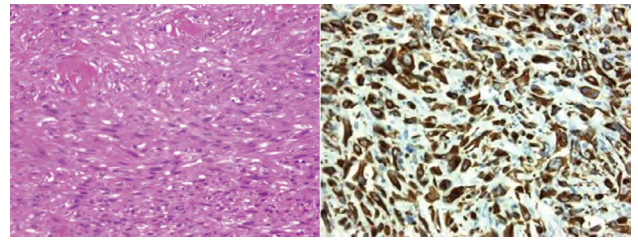


Figure 4. Pathological findings. Diagnosis was synovial sarcoma with CKAE1/AE3, CK7, Vimentin and S100 positive by immune-histochemical studies.

Because condition of the patient turned rapidly worse after surgery, adjunctive therapy was not performed. CT scan 16 days after surgery revealed tumor regrowth at the same places before surgery (Figure 5).

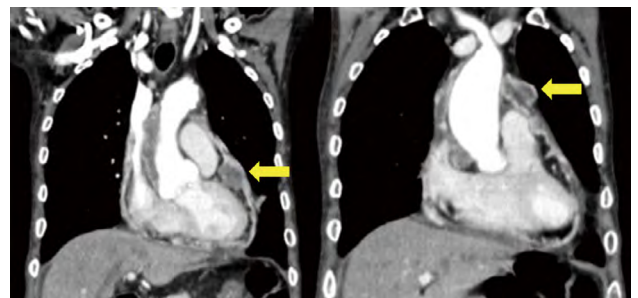


Figure 5. CT scan 16 days after surgery. Tumor regrowth at the same places before surgery indicating by arrows.

Patient died of tumor after 33 days of surgery.

## Discussion

Primary synovial sarcoma was extremely rare disease. Prognosis of this disease is very poor in previous reports.<sup>1-3)</sup> According to Ohzeki et al. only 23 cases had been reported.<sup>1)</sup> Among them complete or near total resection of the tumor was performed in only four of the reported cases.

The longest survival for more than 14 years was reported with multimodality therapy was reported by Van der Mierene et al.<sup>4)</sup> In this case, a disease-free survival was obtained after the first broad resection with negative resection margins. Five recurrences were treated by a combination of surgery, chemotherapy, and radiotherapy. Muhammad et al. reported the case of 38-year-old-female with synovial sarcoma who had near complete surgical resection.<sup>5)</sup> She underwent chemoradiotherapy but relapsed a year after surgery. She underwent a second operation 15 months after the primary operation and chemotherapy. She is alive 22 months after the primary surgery. Sassi et al. reported the case of a 45-year-old man with syno-

vial sarcoma who had complete surgical resection. No adjuvant chemotherapy was given and at five years the patient was reported to be alive.<sup>6)</sup>

In our case, due to the tight invasion of tumors into the ascending aorta and the left ventricle, complete resection was difficult without using a cardiopulmonary bypass (CPB). Since preoperative patient's very poor performance status, we had decided not to use CPB.

Because of the rarity of this entity, optimal therapy is unknown and adjuvant therapy is not standardized. As induction chemotherapy adriamycin or adriamycin and ifosfamide are recommended depending of the age and performance status of the patient, when broad resection is not possible.<sup>4)</sup> Radiotherapy is recommended with positive resection margins.<sup>7)</sup> We avoided use both chemotherapy and radiotherapy, because of patient's advanced age and poor performance status.

### Funding

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

### Conflict of interest statement

None declared.

### References

- 1) Ohzeki M, Fujita S, Miyazaki H, Morita H, Kanki S, Ozawa H, et al. A patient with primary pericardial synovial sarcoma who presented with cardiac tamponade: a case report and review of the literature. *Intern Med* 2014;53:595-601.
- 2) Cheng Y, Sheng W, Zhou X, Wang J. Pericardial synovial sarcoma, a potential for misdiagnosis. *Clinicopathologic and molecular cytogenetic analysis of three cases with literature review. Am J Clin Pathol* 2012;137:142-149.
- 3) Youn HC, Lee Y, Kim SC. Pericardial synovial sarcoma presenting with large recurrent pericardial effusion. *J Thorac Dis* 2016; Jun; 8(6): E412-E416.
- 4) Van der Mieren G, Willems S, Sciort R, Dumez H, Van Oosterom A, Flameng W, et al. Pericardial synovial sarcoma: 14-year survival with multimodality therapy. *Ann Thorac Surg* 2004;78:e41-2.
- 5) Muhammad T, Lyle J, Randolph M, Ketih K. Primary cardiac synovial sarcoma. *Interact CarcioVasc Thorac Surg.* 2010;11:490-492.
- 6) Sassi SH, Zargonoui N, Dakhliya MS, Mard K, Camoun M, Romdhane BK. Primary synovial sarcoma of the heart. A clinicopathological study of one case and review of the literature. *Pathologica* 2001;96:29-34.
- 7) Al-Rajhi N, Husain S, Coupland R, McNamee C, Jha N. Primary pericardial synovial sarcoma: a case report and literature review. *J Surg Oncol* 1999;70:194-198.

症例  
報告

# 悪性リンパ腫と骨髄異形成症候群の治療中に ヘルペス肝炎の劇症化で死亡した1剖検例

An autopsy case of a patient who died from herpes virus hepatitis during treatment for malignant lymphoma and myelodysplastic syndrome

病理部<sup>1)</sup>、血液内科<sup>2)</sup>、初期臨床研修医<sup>3)</sup>、輸血部<sup>4)</sup>

森 大輔<sup>1)</sup>、増田 正憲<sup>1)</sup>、大賀 慎太郎<sup>2)</sup>、島内 明子<sup>3)</sup>、三根 大貴<sup>3)</sup>、飯野 忠史<sup>2,4)</sup>

悪性リンパ腫と骨髄異形成症候群に罹患中の70歳代の男性。肝臓に多発低吸収域病変が出現し悪性リンパ腫や膿瘍が疑われた。肝生検が施行されたが壊死のみで原因不明であったが一旦縮小した。その後肺炎で入院となり治療中に劇症肝炎を発症し肝不全により死亡された。病理解剖では肝臓にヘルペスウイルスによる広範囲な壊死が見られヘルペス肝炎の劇症化が直接死因と考えられた。ヘルペス肝炎は劇症化を来しやすく予後不良である。早期診断と早期治療が最も重要であり、原因不明の肝障害時はヘルペス肝炎を鑑別に加え検査治療を行う必要がある。

キーワード：ヘルペス肝炎、劇症型肝炎、解剖

Key words : Herpes hepatitis, Fulminant hepatitis, Autopsy

## 症例

### 70歳代 男性

3年前に血管免疫芽球形T細胞悪性リンパ腫 (Angioimmunoblastic T-cell lymphoma, AITL) III B期の診断でCHOP療法を行い、腫瘍は一旦消失した。その後、再発と寛解を繰り返した。1年前より貧血が進行し、AITLの再発と治療関連骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome, MDS) monosomy 7の診断で、プレドニンとアザシチジンで治療介入を行った。3ヶ月前にCT検査で肝臓に多数の低吸収域結節を指摘され、悪性リンパ腫の浸潤や転移性肝癌、肝膿瘍などが疑われた (図1 a)。肝生検では一部に肝細胞の凝固壊死像が見られたが明らかな腫瘍性病変や膿瘍性病変は認めず、病原体も確認できなかった (図2)。その後のCT検査では肝多発結節は縮小傾向であった。1ヶ月前に定期受診の際、発熱があり肺炎の診断で入院となった。セフェピム (CFPM) で治療開始したが、血液培養検査でPseudomonas aeruginosaを検出し、また熱型の改善に乏しかったことから (入院後) 第3病日よりメロペネム (MEPM) に変更した。第11病日に喀痰検査でCandida glabrataを検出し、入院時より投与していたフルコナゾール (ILCZ) からミカファンギン (MCFG) に変更した。その後、熱型が増悪したため、メチルプレドニゾロン125mgに増量し熱型の改善とともに漸減した。全身の黄染、腹水貯留、著明な肝機能障害が出現し、第21病日の造影CT検査では多量の腹水と肝臓の多発低吸収域結節が増加傾向にあり、悪性リンパ腫の再燃が疑われた (図1 b)。第25病日以降の血液検査では、PT% ≤40%、PT-INR ≥1.5と劇症肝炎 (肝不全) の状態となった。第23病日頃より全

身状態が悪化し傾眠傾向となり、第27病日に亡くなった。

### 血液所見 (第25病日)

WBC 7400/ $\mu$ L, Hb 6.8g/dL, PLT 39,000/ $\mu$ L, PT 27.8%, PT-INR 2.02, AST 49IU/L, ALT 235U/L, T-Bil 12mg/dL, D-Bil 8.9mg/dL, T.P 4.0g/dL, ALB 2.3g/dL, LDH 890U/L, BUN 108.3mg/dL, Cr 2.69mg/dL, CRP 2.15mg/dL, sIL-2R 11,000U/ml (約1ヶ月前)

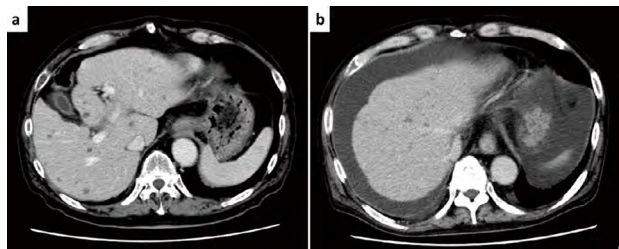


図1 CT画像

- (a) 入院3ヶ月前：肝臓に多数の低吸収域結節を指摘され、悪性リンパ腫の浸潤や転移性肝癌、肝膿瘍などが疑われた
- (b) 入院後第21病日 (死亡6日前)：多量の腹水と肝臓の多発低吸収域結節が見られ、悪性リンパ腫の再燃が疑われた

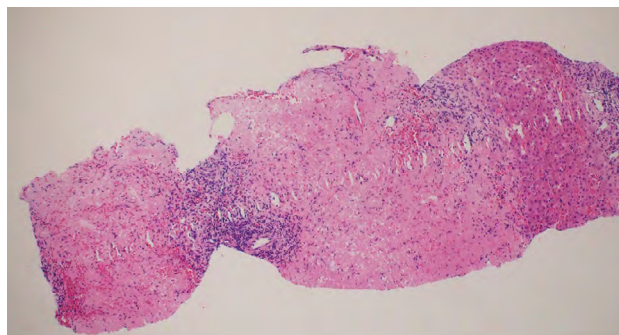


図2 肝生検(入院3ヶ月前)：肝細胞の壊死像

Department of Pathology<sup>1)</sup>, Hematology<sup>2)</sup>, Initial clinical trainee<sup>3)</sup>, Blood transfusion department<sup>4)</sup>  
Daisuke Mori<sup>1)</sup>, Masanori Masuda<sup>1)</sup>, Shintarou Ooga<sup>2)</sup>, Akiko Shimauchi<sup>3)</sup>, Daiki Mine<sup>3)</sup>, Tadafumi Iino<sup>2,4)</sup>

(病理解剖所見) 死後10時間で解剖を行った。黄色透明の腹水を4,600ml認めた。肝臓は1,600gと重量は重く、表面にやや凹凸不整あり、断面では肝臓全体に赤褐色調の病変が地図状・モザイク状に広がっていた(図3)。顕微鏡所見では赤褐色調病変は広範囲に地図状の出血と肝細胞の壊死像が見られた。その中に異型リンパ球はなく悪性リンパ腫の明らかな浸潤像は見られなかった。また、壊死の中には線維化を伴った新旧の壊死像が混在し、組織構築が比較的保たれた凝固壊死の所見であった。壊死周囲の肝細胞では核が一部でスリガラス状を呈し、免疫染色Herpes simplex virus (HSV) 陽性であったことから単純ヘルペスウイルスによる劇症型肝炎と判断した。上部食道には約1.5cmの浅い潰瘍を認め、顕微鏡では潰瘍部の扁平上皮細胞はスリガラス状核を示し免疫染色HSV陽性であった。脾臓には梗塞像と脾洞内に悪性リンパ腫(AITL)の浸潤像が見られた。骨髄には悪性リンパ腫の浸潤像はなく、微小巨核球を認めMDSに合致する所見であった。大動脈周囲リンパ節の悪性リンパ腫は消失しており治療効果と考えられた。肺は両側に桿菌による細菌性肺炎、サイトメガロウイルス感染、侵襲性アスペルギルス症がみられた。以上より、死因は悪性リンパ腫と骨髄異形成症候群を背景として肺炎とヘルペス肝炎の劇症化が加わったものとする。直接死因はヘルペス肝炎による肝不全と判断した。死後に生前の肝生検標本にて免疫染色HSVを追加したが陰性であった。

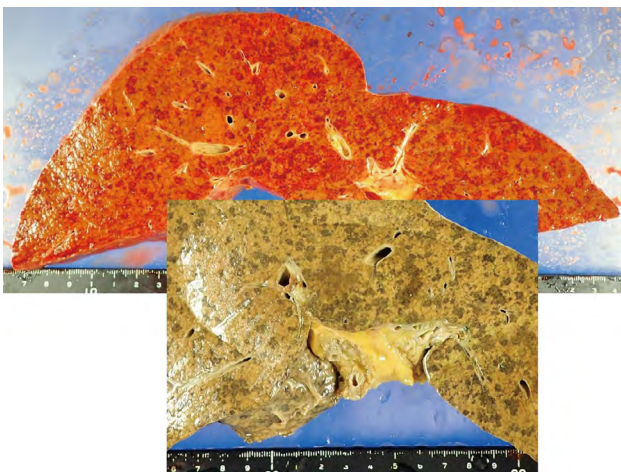


図3 上:肝臓ホルマリン固定前 下:肝臓ホルマリン固定後  
肝臓全体に赤褐色調の病変が地図状・モザイク状に広がっている

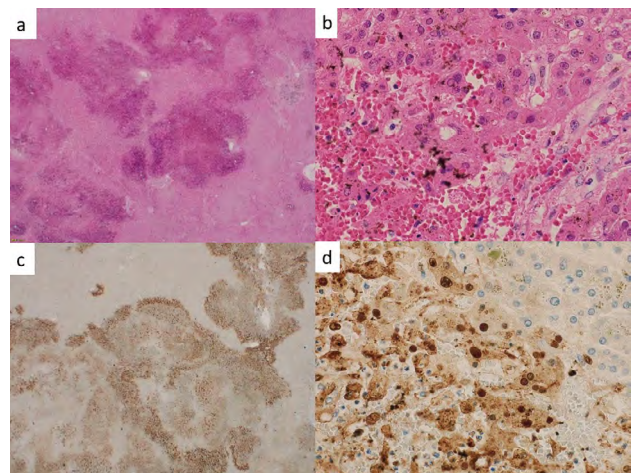


図4:解剖肝臓の顕微鏡所見

- (a) 広範囲に広がる地図状の出血と肝細胞の壊死 (x20)
- (b) 壊死周囲の肝細胞はスリガラス状を呈する (x400)
- (c) 免疫染色HSV 茶色が陽性 (x20)
- (d) 免疫染色HSV 茶色が陽性 (x400)

### まとめ

ヘルペス肝炎はヘルペス感染症の中では稀だが、多くは急速に進行し劇症型肝炎(急性肝不全)を引き起こす。急性肝不全の中の1%以下とされており、HSV-1,2共にその原因となりうる。その病態の発生機序はまだ解明されていないが、非治療時の致死率は80%を超えるとされている。

本症例の様に生前の診断確定が比較的難しく、NorvellらがまとめたHSV肝炎患者137例の検討では、最初の確定診断方法としては死後の病理解剖が79例(58%)と過半数を占め、次いで肝生検(生前)が43例(31%)、臨床診断による確定診断が11例(8%)、摘出肝(生前)が4例(3%)となっている。また臨床的にヘルペス肝炎が疑われた症例は全体の31例(23%)のみであった<sup>1)</sup>。

ヘルペス肝炎の主な臨床所見としては、トランスアミナーゼ上昇や黄疸、発熱、血液凝固障害、脳症などであり急性肝不全を引き起こす他の原因と類似している。またヘルペスウイルスに特徴的な皮膚粘膜の水疱性発疹はヘルペス肝炎の18-50%程度しか出現しない。CT画像では小さな複数の低吸収領域がびまん性に出現する。この低吸収領域は壊死を反映しているがヘルペス肝炎に特異的なものではなく、他の感染症性膿瘍、肉芽腫、悪性リンパ腫でも認められる<sup>2,3)</sup>。

ヘルペス肝炎の診断方法としては血清抗体検査(血液検査)、ウイルス核酸検出法(PCR)、肝生検などが挙げられる。治療としてはアシクロビルの早期投与が重要であるが、診断の困難さと治療の遅延により多くの症例が予後不良である。

リスクとしては、ステロイド使用中、胸腺異形成、移植後早期、癌や骨髄異形成症候群、妊娠など免疫機能が低下した状態が主に挙げられるが、免疫機能が保たれている状

態でも起こるとされている<sup>4)</sup>。

今回、生前（3ヶ月前）の肝生検を再検討した。CT画像の経過や病理解剖での肝臓の壊死の中に混在する線維化などから考えると肝生検時の壊死はヘルペス肝炎によるものであった可能性が非常に高い。一般的にヘルペス感染で見られる変化は感染細胞のスリガラス状核と時に見られるhaloを有する核内封入体（CowdryA）である。病理解剖の肝臓の壊死周囲では（感染）肝細胞の僅かなスリガラス状核のみで核内封入体は見られなかった。肝生検標本では急激な壊死と軽度の炎症細胞浸潤のみで辺縁の肝細胞に明らかなスリガラス状核は見られず、後日行った免疫染色HSVでも陰性であった。病理解剖の肝臓の免疫染色を鑑みると壊死の中心部はHSV陰性もしくは弱陽性であり、肝生検も壊死の中心部であった可能性は否定できない。病変が少量しか含まれていなかったこともあり可能であれば肝臓の再生検を依頼すべきであったかもしれない。

悪性リンパ腫と骨髄異形成症候群がベースに存在し、肺炎（細菌性、サイトメガロウイルス、アスペルギルス）を併発しており予後は厳しい状態であったが、ヘルペス肝炎劇症化（肝不全）が直接死因と考える。

ヘルペス肝炎は劇症化を来しやすく、皮膚粘膜の水疱性発疹がなくても起こりうるため早期診断が困難である。原因不明の重症肝炎の場合はヘルペスウイルス肝炎も念頭に入れ、身体所見や免疫学的検査から疑わしい場合には、積極的に肝生検を行うことで適切な治療を早期に開始できる可能性が高くなると考える。

## 文献

- 1) Novel JP, Blei AT, Jovanovic BD et al. Herpes simplex virus hepatitis: an analysis of the published literature and institutional cases. *Liver transplantation*, 2007;13:1428-1434.
- 2) Ali S, Prakash S, Murali AR. Hepatic manifestation of nonhepatotropic infectious agents including severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, adenovirus, herpes simplex virus, and coxiella burnetii. *Gastroenterol Clin North Am* 2021;50(2):383-402.
- 3) Then EO, Gayam V, Are VA et al. Herpes simplex virus hepatitis: A brief review of an oft-overlooked pathology. *Cures* 2019;11(3):1-5.
- 4) 単純ヘルペスウイルス感染から劇症肝炎・ウイルス関連血球貪食症候群を呈した一例. *日集中医誌* 2016;23:655-659.



## 症例報告

## 鎮痛薬依存症患者における重症カフェイン中毒の一例

A case of severe caffeine poisoning in a patient addicted to analgesics

救命救急センター<sup>1)</sup>、集中治療部<sup>2)</sup>吉富 有哉<sup>1,2)</sup>、朝日 美穂<sup>1)</sup>、甘利 香織<sup>1)</sup>、松本 康<sup>1)</sup>、小山 敬<sup>1)</sup>、岩村 高志<sup>1)</sup>、三溝 慎次<sup>2)</sup>

カフェインを一度に多量内服した病歴がないにもかかわらず、致死性のカフェイン中毒に至った症例を経験した。カフェイン含有鎮痛薬依存症患者である55歳女性が意識障害を主訴に来院した。脱水、低K血症、上室性頻拍を認めた。第3病日テオフィリン血中濃度上昇を認めためカフェイン中毒を疑い、活性炭吸着療法および持続的血液濾過透析を行い軽快した。来院時カフェイン血中濃度は160mg/dLと致死性の上昇を認め、症状と相関していたことが後日判明した。カフェイン血中濃度上昇の原因は併用薬によるカフェイン代謝低下、消化管内停滞による持続的なカフェイン吸収の影響と考えられた。カフェイン大量服薬の病歴がなくても致死性のカフェイン中毒を否定すべきではない。

キーワード：カフェイン中毒、CYP

Key words : caffeine poisoning, CYP

## はじめに

カフェインは解熱鎮痛薬、眠気予防薬、栄養ドリンクなどに含まれ、容易に入手可能である。過量内服によりカフェイン中毒を呈するが、カフェインの致死量は5g以上であり<sup>1)</sup>、自殺企図など大量内服によって生じる。今回、カフェイン含有鎮痛薬依存症患者において、大量内服の病歴がないにもかかわらず、致死性のカフェイン中毒を呈した1例を経験した。

## 症例

〈患者〉55歳、女性

〈主訴〉意識障害

〈生活歴〉喫煙なし。アルコール依存の既往（禁酒継続中）。

〈既往歴〉うつ病、睡眠障害。

〈内服薬〉

母管理：クエチアピン 25mg/日

自己管理：ユナリス<sup>®</sup>5錠～10錠/日ユナリス<sup>®</sup>1錠：無水カフェイン（40mg）、

イブプロフェン（75mg）、

アリルイソプロピルアセチル尿素

（30mg）

〈現病歴〉

6か月前に下剤乱用、自己嘔吐に伴う低K血症、頻脈、振戦で搬送され、補液・K補充で軽快した。3か月前から背部痛に対して市販の鎮痛薬（ユナリス<sup>®</sup>）を飲むようになった。20日前から眠気を訴えるようになり、失禁

や見当識障害を呈するようになった。

11時頃会話可能だったが、16時会話を通じない状態を発見され、自宅から救急搬送となった。発見時、市販の鎮痛薬：ユナリス錠<sup>®</sup>を5錠飲んだ形跡があった。搬送前に家族と救急隊が自宅を捜索したが、他の薬剤を飲んだ形跡は認めなかった。

〈来院時現症〉

身長148cm、体重 37kg。血圧 114/83mmHg、心拍数 150/min、呼吸数 16/min、SpO<sub>2</sub> 92%（室内気）、体温 36.3°C、GCS E2V4M6。安静が保てない。頭痛、項部硬直なし。嘔吐あり。瞳孔径は両側3.5mmで対光反射は迅速である。麻痺、感覚障害は認めない。発汗は認めない。

〈胸部レントゲン〉CTR 49%、異常所見なし。

〈12誘導心電図検査〉

心拍数 140/min、完全右脚ブロック、PSVTを認め、ATP（10mg）投与で、洞調律に復帰したがすぐにPSVTとなる（図1）。

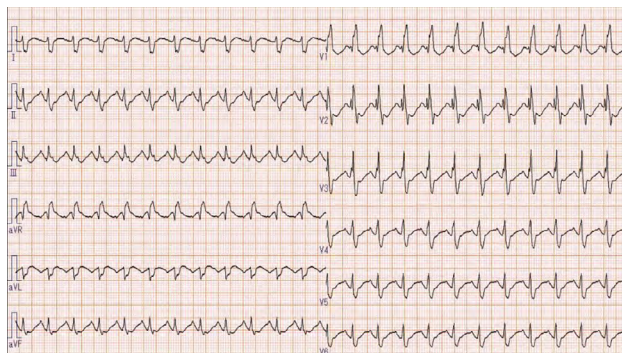


図1 12誘導心電図

〈血液生化学検査〉

肝腎機能障害、低K血症、高CK血症を認める（表1）。迅速尿中薬物検査キット（Triage DOA<sup>®</sup>）：陰性。

Emergency and critical care centre<sup>1)</sup>, Intensive care unit<sup>2)</sup>.  
Yuya Yoshidomi<sup>1,2)</sup>, Miho Asahi<sup>1)</sup>, Kaori Amari<sup>1)</sup>,  
Yasushi Matsumoto<sup>1)</sup>, Takashi Koyama<sup>1)</sup>, Takashi Iwamura<sup>1)</sup>,  
Shinji Mitsumizo<sup>2)</sup>

表1 検査結果(来院時)

【血液検査】				【静脈血液ガス】			
WBC	8400 /ul	AST	91 U/L	pH	7.570	PaCO2	56.2 mmHg
RBC	473×10 <sup>4</sup> /ul	ALT	91 U/L	PaO2	49.7 mmHg	HCO3 <sup>-</sup>	51.6 mmol/L
Hb	12.9 g/dl	LDH	404 U/L	BE	25.6 mmol/L	Anion Gap	8.0 mmol/L
Ht	37.6 %	TP	4.0 g/dl	Lactate	1.9 mmol/L	迅速尿中薬物検査キット	
PLT	33.9×10 <sup>4</sup> /ul	T-bil	0.2 mg/dl	Triage DOA <sup>®</sup>	陰性		
		CK	648 U/L				
PT-INR	0.88	BUN	46.8 mg/dl				
APTT比	0.84	Cr	1.79 mg/dl				
Fib	298 mg/dl	Na	135 mmol/L				
FDP	2.6 ug/ml	K	2.2 mmol/L				
		Cl	77 mmol/L				
TSH	1.31 ulU/ml	Mg	2.1 mg/dl				
FT4	0.74 ng/dl	Glu	126 mg/dl				
NH3	26 ug/dl	CRP	0.2 mg/dl				

〈心臓超音波検査〉

心収縮は良好。下大静脈は虚脱している。

〈頭部CT検査〉 明らかな異常なし。

〈胸腹部CT検査〉 胃壁浮腫 (図2)、小腸浮腫を認める。



図2 腹部造影CT

〈入院後経過〉

著明な脱水、低K血症、頻脈性不整脈、嘔吐を認めた。その原因としてカフェイン中毒を疑ったが、大量内服の病歴を認めず、カフェイン中毒は否定的と考えた。下剤服用、嘔吐が原因と考え、脱水補正およびK補正を行った。しかし、頻脈や低K血症は軽快しなかった。第3病日、肝腎機能の増悪およびCK増加に加え、テオフィリン血中濃度の感度以上の上昇が判明した (表2)。

表2 検査結果(第3病日)

【血液検査】				【静脈血液ガス】			
WBC	8400 /ul	AST	91 U/L	pH	7.570	PaCO2	56.2 mmHg
RBC	473×10 <sup>4</sup> /ul	ALT	91 U/L	PaO2	49.7 mmHg	HCO3 <sup>-</sup>	51.6 mmol/L
Hb	12.9 g/dl	LDH	404 U/L	BE	25.6 mmol/L	Anion Gap	8.0 mmol/L
Ht	37.6 %	TP	4.0 g/dl	Lactate	1.9 mmol/L	迅速尿中薬物検査キット	
PLT	33.9×10 <sup>4</sup> /ul	T-bil	0.2 mg/dl	Triage DOA <sup>®</sup>	陰性		
		CK	648 U/L				
PT-INR	0.88	BUN	46.8 mg/dl				
APTT比	0.84	Cr	1.79 mg/dl				
Fib	298 mg/dl	Na	135 mmol/L				
FDP	2.6 ug/ml	K	2.2 mmol/L				
		Cl	77 mmol/L				
TSH	1.31 ulU/ml	Mg	2.1 mg/dl				
FT4	0.74 ng/dl	Glu	126 mg/dl				
NH3	26 ug/dl	CRP	0.2 mg/dl				

カフェイン中毒と診断し、同日より活性炭吸着療法 (DHP) を行い、その後持続的血液濾過透析療法 (CHDF) を行ったところ血圧、脈拍の安定化を認め (図3)、第

36日軽快転院となった。後日判明した来院時カフェイン血中濃度は160μg/dLであり致死量を超えていた。症状はカフェイン血中濃度の低下と相関し軽快していた。

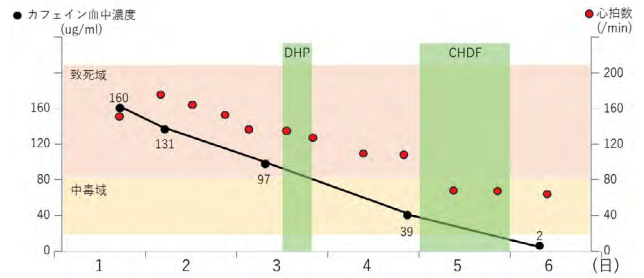


図3 経過表

考察

カフェイン大量内服の病歴がない致死性のカフェイン中毒の症例を経験した。カフェインは400mg (7mg/kg) /日までの習慣的摂取は問題ないとされる<sup>2)</sup>。1g以上のカフェイン内服で症状が出現する可能性があり、軽症～中等症のカフェイン中毒では嘔吐、振戦、頻脈など起こる。重症となれば低K血症、不整脈、痙攣発作、横紋筋融解症が起り、致死量は5～10g、致死性のカフェイン血中濃度は80～100μg/mL以上と報告されている<sup>3)</sup>。本症例での市販薬のカフェイン含有量を考慮すると致死量に達するためには薬剤125錠以上内服が必要であり、通常の使用量では致死性とはならない。本症例では来院数日前から見当識障害を認め、部屋から移動しない状態であり、かつ部屋の中にカフェインの空包がない状態で発見されたため大量内服はないと判断した。そのためカフェイン含有鎮痛薬依存状態ではあるが、致死性のカフェイン中毒は否定的と判断したために、特異的治療の開始が遅れた。想定以上のカフェイン血中濃度上昇の原因として薬物代謝遅延、消化管内停滞の機序が考えられる。

カフェインの代謝基質はCYP1A2が95%を占め、その他CYP3A4、キサンチン酸化酵素、Nアセチル転換酵素2の関与もある<sup>4)</sup>。カフェイン摂取量が500mg (7mg/kg) を超えると半減期が3～6時間から15時間まで延長する<sup>5)</sup>。これは代謝活性が飽和するためである。またCYPが代謝基質である薬剤を併用して内服することは血漿濃度が増加するため注意が必要である<sup>6)</sup>。本症例の定期内服薬であるクエチアピンの代謝基質はCYP3A4であり、カフェインと競合した結果、カフェイン代謝が阻害されたと考えられる。

またカフェイン吸収過程も考慮する必要がある。カフェインは胃・小腸から通常速やかに吸収される。しかし、消化管腔内に停滞したカフェインが再吸収され、入院後カフェイン血中濃度が再上昇した報告がある<sup>7)</sup>。本症例ではCTで胃壁浮腫が指摘され、急性胃粘膜障害の存在が考えられる。この機序としてカフェインのホスホジエステラー

ゼ阻害作用による胃酸分泌促進作用に加え、併用されているイブプロフェンのプロスタグランジン産生低下により粘膜防御能の低下をきたしたと考えられる。その結果、カフェインの速やかな吸収が阻害され、また蠕動運動低下をきたし、腸管内に停滞したカフェインが持続的に吸収され血中濃度の増加に至ったと考えられた。

今回カフェイン中毒の補助検査としてテオフィリン血中濃度を測定し、感度以上だったことが、診断の契機となった。テオフィリンはカフェインの代謝産物であり、カフェイン中毒量内服患者でも早期にテオフィリン血中濃度が上昇しているとは限らない<sup>8)</sup>。しかし当症例のような鎮痛薬依存症患者は慢性的にカフェインに暴露されているため、テオフィリン血中濃度も上昇していると考えられる。そのため、来院直後のテオフィリン濃度が有用な指標となる可能性がある。

OTC薬 (over-the counter drug) として複合鎮痛薬は容易に入手でき、その中の多くはカフェインを含有している<sup>9)</sup>。これらの依存によって引き起こされる疾患として薬剤乱用頭痛 (medication-overuse headache: MOH) がある。一般人口におけるMOHの有病率は1~2%、またその原因薬剤の半数以上がOTC薬であるという現状<sup>10)</sup>を考えると、本症例のような日常的にカフェイン暴露がある患者は多数おり、診断に至っていないカフェイン中毒患者が多数存在している可能性がある。

### 結語

過量内服の病歴がない致死性のカフェイン中毒を経験した。併用薬の影響により、予期せぬ血中濃度上昇となり、重症化する可能性を念頭に置き診療を行うべきである。

### 参考文献

- 1) 平川昭彦、日比野将也、都築誠一郎ほか: 最近のトピックス カフェイン中毒 急性カフェイン中毒の現状. 中毒研究. 2016; 29: 343-6.
- 2) European Food Safety Authority (EFSA): Scientific Opinion on the safety of caffeine EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). EFSA. 2015;13(5): 4102.
- 3) 中毒情報データベース(カフェイン). 公益財団法人日本中毒センター. <https://www.j-poison-ic.jp/system/pmasters/view3/%3Finfoid%3DO03700> (最終アクセス2024.2.29)
- 4) F Berthou, J P Flinois, D Ratanasavanh, et al: Evidence for the involvement of several cytochromes P-450 in the first steps of caffeine metabolism by human liver microsomes. Drug metab dispos. 1991;19(3): 561-567.
- 5) 福本真理子、友田吉則: 最近のトピックス カフェイ

- ン中毒カフェインの基礎毒性学. 中毒研究. 2016; 29: 339-42.
- 6) 中木敏夫: 薬物相互作用 共通の代謝酵素をもつ薬を併用する時の注意点. 日集中医誌. 2005; 12(3): 179-181.
- 7) 佐藤慧、丹保亜希仁、奥田勝博、ほか: 腸管再吸収により血中濃度が再上昇したカフェイン中毒症例. 日集中医誌. 2021; 28(5): 454-457.
- 8) 西村洋一、岩村高志、小網博之、ほか: 急性期に血液透析を施行し救命しえたカフェイン中毒の1例. 日救急医学会誌. 2013;24(9): 787-792
- 9) 柴田護: 【医療用麻薬の適正使用推進と乱用防止】薬剤の使用過多による頭痛(薬物乱用頭痛、MOH). ファルマシア. 2018;54(6): 547-549.
- 10) 石川理恵、川村強、河野順子: 「薬剤の使用過多による頭痛」における漢方薬の併用は原因薬剤からの離脱成功に寄与する. 日頭痛会誌. 2022;48(3): 585-590.

症例  
報告

# 後腹膜腫瘤にてburned-out tumorが疑われた セミノーマの一例

A case of suspicious for burned-out seminoma in the retroperitoneum

検査部<sup>1)</sup>、病理部<sup>2)</sup>

田中 祐也<sup>1)</sup>、坂井 真一<sup>1)</sup>、中村 朱<sup>1)</sup>、増田 正憲<sup>2)</sup>、森 大輔<sup>2)</sup>

症例は60歳代男性。傍大動脈領域に12cm大の腫瘤、縦隔および両鼠径リンパ節の腫大、血液検査においてLD、可溶性IL-2Rの高値を認め、悪性リンパ腫疑いで当館血液内科に紹介受診となった。腹部CTにおいても悪性リンパ腫が疑われた。その後、診断目的で施行された腫瘍生検の病理組織診断にてセミノーマのリンパ節転移と診断されたが、臨床および画像上は精巣には腫瘤性病変を認めず、セミノーマのburned-out tumorが疑われた。また、腫瘍生検組織の捺印細胞診においては、組織型の確定には至らなかったが、再鏡検すると、セミノーマに特徴的なtigroid appearanceの背景所見が確認され、しばしば鑑別に上げられる悪性リンパ腫との鑑別に有用な所見と考えた。

キーワード：精上皮腫、性腺外胚細胞性腫瘍、燃え尽き腫瘍、枯山水様背景

Key words: Seminoma, Extragenital germ cell tumor, Burned-out tumor, Tigroid appearance

## はじめに

セミノーマは精巣の胚細胞性腫瘍のうち最も高頻度の悪性腫瘍であり35～50%を占める<sup>1)</sup>。まれに、精巣には腫瘤を認めないが、性腺外組織に胚細胞性腫瘍が発生することがある。その場合、精巣の原発巣が自然消退したburned-out tumorまたは原発性の性腺外胚細胞性腫瘍が疑われる。

今回、後腹膜腫瘤にて原発巣が自然消退したburned-out tumorが疑われたセミノーマの一例を経験したので報告する。

## 症例

患者：60歳代、男性

現病歴：下肢の浮腫を主訴に近医受診後、当館循環器内科を紹介受診されたが、循環器領域での異常は見られず、経過観察となっていた。その後も症状が軽快せず、近医を再受診された際に多発リンパ節腫脹、LDや可溶性IL-2Rの上昇を認めたため、悪性リンパ腫疑いで当館血液内科に紹介受診となった。

画像診断では、腹部CTにて、傍大動脈領域に約12cm大の腫瘤が見られた。一部に壊死を疑う内部不均一で低吸収な領域を認め、悪性リンパ腫を疑う所見であった。右腎臓は水腎症を呈しており右尿管の圧排や浸潤が疑われた。また、腹部大動脈は腫瘤の内部を貫通しており、下大静脈浸潤が疑われた(図1)。縦隔、両鼠径リンパ節の腫大も認め一連の病変の可能性が疑われた。

診断目的に鼠径リンパ節および腫瘤のCTガイド下生検、その後、開腹腫瘍生検が実施され、病理組織診断においてセミノーマのリンパ節転移と診断された。臨床および画像上では精巣には腫瘤性病変は見られず、セミノーマのburned-out tumorが疑われた。

生検組織の捺印細胞診では非上皮性の悪性腫瘍(肉腫)や悪性リンパ腫、セミノーマを疑ったが確定はできな

かった。

なお、鼠径リンパ節には悪性所見は見られず、反応性腫大と考えられた。

血液検査結果：LD 597U/L、可溶性IL-2R 1,990U/mL、IgG 2,541mg/dL



図1 腹部CT画像

## 細胞所見

腫瘍生検組織の捺印を行い、パパニコロウ染色、ギムザ染色、PAS染色を実施し、細胞診標本を作製した。リンパ球、形質細胞、好酸球を背景に、類円形から不整形の核、顆粒状クロマチンの増量を認め、複数個の核小体、淡明な細胞質を有した比較的大型の異型細胞が孤立散在性にみられた。N/C比(核と細胞質の面積比)も高かった(図2)。また、背景には顆粒状物質を多数認め、非常に汚い背景所見であった。それらの顆粒状物質はPAS染色標本において陽性を示した。異型細胞は孤立散在性での出現であり、明らかな上皮様結合を思わせる構造が見られなかったことから非上皮性の悪性腫瘍(肉腫)や悪性リンパ腫、セミノーマを疑ったが組織型の確定は困難であった。

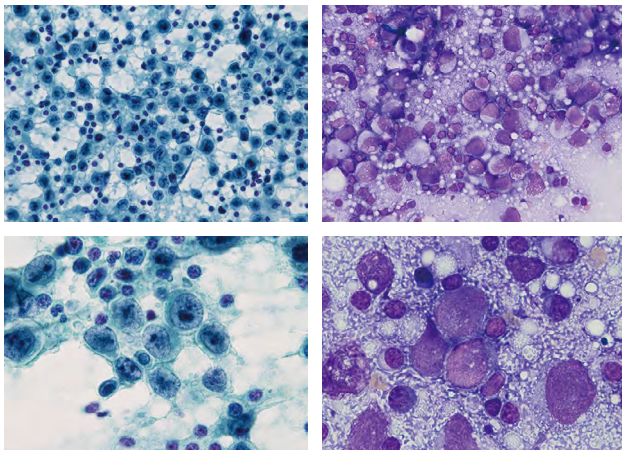


図2 腫瘍組織の捺印細胞像

左:パパニコロウ染色(上:400倍,下:1,000倍)

右:ギムザ染色(上:400倍,下:1,000倍)

### 組織所見

リンパ球、好酸球、形質細胞を背景に、類円形核で淡明な胞体を有した大型の腫瘍細胞が充実胞巣状に増生していた。免疫組織化学染色において、腫瘍細胞は上皮性由来細胞で陽性となるCytokeratin (AE1/AE3) やリンパ球由来細胞で陽性となるLCAは陰性であり、胚細胞性腫瘍で陽性となるPLAP, D2-40, SALL4, c-kitに陽性を示しセミノーマが示唆された。また、組織辺縁にはリンパ節を思わせるリンパ濾胞構造を認めたため、セミノーマのリンパ節転移と診断された(図3)。そして、画像検査において、精巣に明らかな腫瘍性病変が見られなかったことから、セミノーマのburned-out tumorが疑われた。

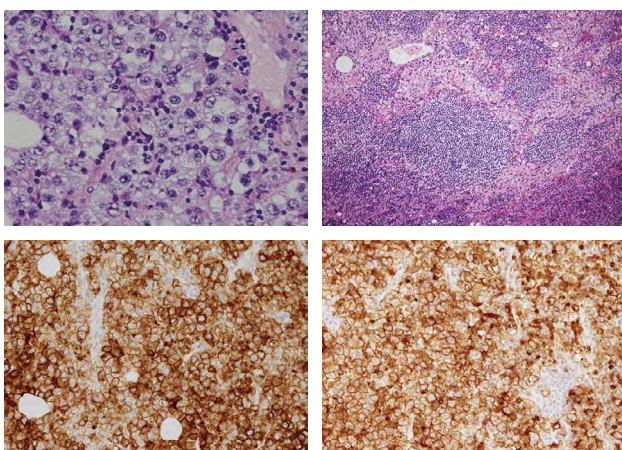


図3 腫瘍生検組織像

上段 左:腫瘍細胞(HE染色,400倍)

右:リンパ濾胞構造(HE染色,100倍)

下段 免疫組織化学 左:PLAP 右:D2-40

### 考察

本症例は、臨床および画像上は精巣に腫瘍性病変を認めないが、後腹膜腫瘤にてセミノーマのリンパ節転移と診断

されたことから、セミノーマのburned-out tumorが疑われた。

胚細胞性腫瘍において、性腺外組織のみに腫瘍細胞がみられることがある。その場合、原発性胚細胞性腫瘍または原発巣が自然消退したburned-out tumorが考えられる。好発部位として、後腹膜、縦隔、松果体などの身体の正中線上の組織に発生することが多い。burned-out tumorの発生頻度は全精巣胚細胞性腫瘍の1.9%とされており、胚細胞性腫瘍が転移する場合、ほぼ全ての症例に後腹膜リンパ節への転移が見られるとされている<sup>3)</sup>。

原発巣の自然消退した精巣のburned-out tumorの臨床的および病理組織学的特徴としては、精巣以外の性腺外組織に胚細胞性腫瘍が見られること、精巣内にはviableな腫瘍細胞は認められないが、壊死、瘢痕組織などの変化やヘマトキシリンに濃染する不定の構造(ヘマトキシリン小体)を瘢痕組織内や精細管内に認めることが挙げられる。また、burned-out tumorになりやすい組織型はセミノーマのほか、胎児性癌、絨毛癌などが多いとされている<sup>26)</sup>。

原発巣が自然消退する現象は、胚細胞性腫瘍の他に皮膚腫瘍の悪性黒色腫においてもまれに見られる。

原発巣が自然消退する機序は明確にはされていないが、腫瘍発生後、ごく早期のうちに腫瘍細胞が転移し、その後、急速な腫瘍細胞の増生による精巣への血流障害が自然消退を起こすといった機序も考えられている<sup>4)</sup>。

細胞診におけるセミノーマの腫瘍細胞の出現様式としては腫瘍細胞とリンパ球とのtwo cell patternが診断に有用な所見とされており、精巣原発巣での診断は比較的容易とされている。本症例でも背景は主にリンパ球であり、two cell patternを呈していたが、本症例のようなリンパ節転移におけるセミノーマの診断においては、出現リンパ球が腫瘍に浸潤したリンパ球なのか、リンパ節の既存のリンパ球なのかの判定は容易ではなく、診断の一助とすることは難しいと考える。

本症例の腫瘍細胞のようにN/C比(核と細胞質の面積比)が高い異型細胞が、孤立散在性に出現した場合、悪性リンパ腫が鑑別として挙げられる。

細胞診におけるセミノーマの背景所見として、ギムザ染色標本において、顆粒状で枯山水の砂礫を紫色と白色に色付けしたような縞模の構造(tigroid appearance)が観察されるという報告がある。その出現頻度はセミノーマの約38%で、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、脊索腫、glycogen rich clear cell tumorなどのグリコーゲンを豊富に有する腫瘍でもみられ、PAS染色陽性像を呈する<sup>25)</sup>。一方で、悪性リンパ腫の背景では、悪性リンパ腫細胞の破砕物であるlymphoglandular bodyが見られることがある。本症例の細胞診ギムザ染色標本を再鏡検すると、標本の背景の一部にtigroid appearanceの所見を確認可能であり、それらはPAS反応陽性を示していた(図4)。

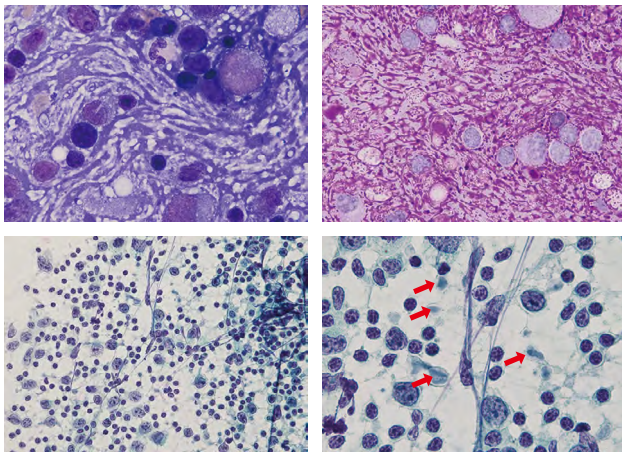


図4 捺印細胞診における背景所見の比較

上段:本症例(セミノーマ) tigroid appearance

(左:ギムザ染色 右:PAS染色)

下段:悪性リンパ腫 lymphoglandular body(矢印)

(パパニコロウ染色)

以上より、細胞診において、セミノーマの好発転移先とされる後腹膜などの原発不明の腫瘍の診断および悪性リンパ腫との鑑別には、ギムザ染色における背景所見tigroid appearanceが有用と考える。

本症例のように後腹膜に原発不明の腫瘍を認めるが、精巣には腫瘍性病変が見られない場合には、胚細胞性腫瘍のburned-out tumorの可能性も念頭に置き診断する必要がある。

本症例は、精巣に関しては画像的検索のみで病理学的検索がされていないため、burned-out tumorと確定はできない。精巣摘出後の病理組織診断において、精巣にはviableな腫瘍細胞は認められず、精巣に瘢痕組織等の腫瘍が消退した痕跡やヘマトキシリン小体などが確認できれば、本症例がburned-out tumorであったことの証明となる。

なお、本症例は第62回日本臨床細胞学会秋季大会にて症例報告を行った。

### 参考文献

- 1) 日本泌尿器学会・日本病理学会・日本医学放射線学会・日本臨床腫瘍学会, 精巣腫瘍取扱い規約 第4版, 2018年
- 2) 日本泌尿器学会・日本病理学会, 精巣腫瘍取扱い規約 第3版, 2005年
- 3) 鐵原拓雄、広川満良、有光佳苗、ほか, 後腹膜腫瘍の生検にて診断された精巣burned-out tumorの1例, 日本臨床細胞学会雑誌, 1999年;38巻:80-83
- 4) 小松原秀一、坂田安之輔、渡辺学、ほか, 辜丸に腫瘍を触れない胚細胞腫瘍症例の検討, 日泌尿会誌, 1987年;78巻:860-868
- 5) 有光佳苗、鐵原拓雄、成富真理、ほか, 精上皮腫に出現するtigroid backgroundの細胞学的検討, 日本臨床

細胞学会雑誌, 1997年;36巻:132-135

- 6) 杉山貴之、平野恭弘、牛山知己、ほか, Burned-out testicular tumorと考えられた後腹膜胚細胞腫の1例, 泌尿紀要, 2000年;46巻:829-832

## 症例報告

## ドライアイスの昇華が原因と考えられた二酸化炭素中毒の一例

A case of carbon dioxide poisoning caused by dry ice sublimation

総合教育研修センター 宇野 純加、甘利 香織

倉庫で倒れていた55歳女性が、意識障害精査目的に医師同乗車で当院へ救急搬送された。来院時、意識障害と低酸素血症の所見を認めたが、その他に有意な所見がなく低酸素血症が意識障害の原因と疑われた。低酸素血症の原因として、肺うっ血を認めるも超音波検査では心不全兆候認めなかった。再度病歴聴取を行ったところ、本患者を発見した同僚よりドライアイスの存在を聴取し、二酸化炭素中毒の診断に至ることができた。二酸化炭素中毒は高濃度では致死的となるため、迅速な診断と酸素投与が必要である。診断には症状や検査所見は有用でなく、患者を発見した現場についての状況聴取が有用となるため、病歴聴取は基本的に忠実にを行うことが重要である。

キーワード：二酸化炭素中毒、ドライアイス

Key words : carbon dioxide poisoning, dry ice

## はじめに

二酸化炭素はその分子学的特徴から密閉空間での低酸素環境を作りやすい。今回、ドライアイスが倉庫内に長時間放置されたことで二酸化炭素が充満し、入室した患者が二酸化炭素中毒を発症した症例を経験したので報告する。

## 症例

患者：55歳女性

主訴：意識障害

既往：うつ病

家族歴：父親が狭心症

現病歴：当日の午前10時より倉庫内にドライアイスとアイスクリームを収めた段ボールが置かれていた。本患者は菓子工場の事務員を務めており、ドライアイスが置かれた5時間後の午後3時に、洗濯のために一人で倉庫へ向かった。1時間経過しても戻ってこないことを心配した同僚が倉庫を捜索したところ、いびきをかいて意識消失している本患者を発見し、救急要請した。その同僚は倉庫侵入時、息苦しさや咽頭痛、咳嗽を自覚し、倉庫の窓を開けて換気を行った。

医師同乗車接触時現症：意識レベルGCS6 (E1V1M4)、SpO<sub>2</sub> 97% (リザーバー付き酸素マスクで8L酸素投与下)。両上肢と左下肢に痙攣様の不随意運動を認め、右下肢には自発運動がなかった。意識障害の精査目的で当院搬送となった。搬送中に徐々に意識レベルは改善した。

搬入時現症：意識レベルGCS14 (E3V5M6)、体温35.8℃、心拍数 108回/分、血圧 113/85mmHg、呼吸数20回/分、SpO<sub>2</sub> 97% (酸素マスクにて5L酸素投与下)。瞳孔不同や共同偏視を認めなかったが、舌縁咬傷があった。四

肢の自発運動は出現していた。

入院時検査所見：意識障害に対し、脳卒中を除外する目的で撮影した頭部CT検査では有意な所見を認めなかった。



血液ガス分析ではpH 7.265、pCO<sub>2</sub> 48.7mmHg、pO<sub>2</sub> 68.1 mmHg、HCO<sub>3</sub> 22.1mM/Lと呼吸性アシドーシスを認めた。血液検査ではWBC 19,600/μL、CRP 0.37mg/dLと炎症反応上昇を認め、またAST 101U/L、LDH 342U/Lと筋逸脱酵素上昇を認めた(表1・2)。12誘導心電図ではⅡ、Ⅲ、aVF誘導にST低下を認めたが、心臓エコー検査では明らかな左室壁運動異常を認めなかった(心電図)。胸部レントゲン及び胸部単純CT検査では肺野中心性の浸潤影と小葉間隔壁肥厚があり、肺うっ血像を認めた。

Sumika Uno, Kaori Amari

表 1

頭頸部CT撮影後、SpO<sub>2</sub>: **70%**台 (5L 酸素マスク)  
↓  
10Lリザーバー付きマスクに変更し、SpO<sub>2</sub>: **90%**台

動脈血ガス (FiO <sub>2</sub> :90%)				
pH	7.265		AnGap	13.2 mmol/L
pCO <sub>2</sub>	48.7	mmHg	O <sub>2</sub> Hb	90.0 %
pO <sub>2</sub>	68.1	mmHg	COHb	1.0 %
HCO <sub>3</sub>	22.1	mM/L	Lac	2.4 mmol/L
ABE	-5.2	mmol/L		
AnGap	13.2	mmol/L		

**以降は酸素化安定**

表 2

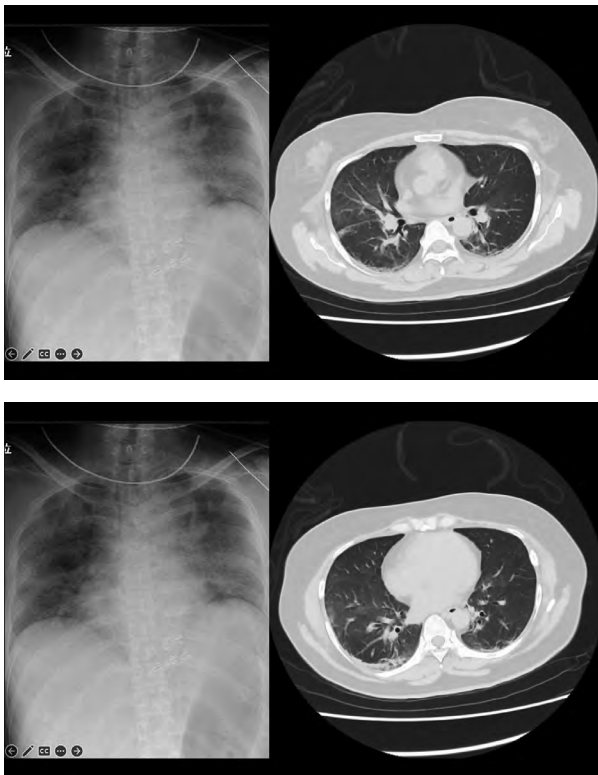
### 血液検査

血算		生化学			
WBC	19,600 /μL	AST	101 U/L	T-bil	0.3 mg/dL
Neutro	89.2 %	ALT	53 U/L	γ-GTP	51 U/L
Lympho	9.0 %	LD	342 U/L	AMY	165 U/L
RBC	441 ×10 <sup>4</sup> /μL	ALP	99 U/L	CK	131 U/L
Hb	13.1 g/dL	TP	6.7 g/dL	Na	138 mEq/L
Ht	40.0 %	Alb	4.1 g/dL	K	4.5 mEq/L
PLT	31.2 ×10 <sup>4</sup> /μL	BUN	17.3 mg/dL	Cl	102 mEq/L
<b>凝固</b>		Cre	1.16 mg/dL	CRP	0.37 mg/dL
PT-INR	0.82	UA	10.0 mg/dL		
APTT	24.3 second				
Fibrinogen	307 mg/dL				
D-dimer	3.3 μg/dL				

心電図







救急外来にて酸素投与量を漸減でき、入院時には鼻カニューラでの酸素1L投与でSpO<sub>2</sub>は94%以上を維持できた。

入院後経過：入院1日目から3日目までは酸素投与を中止するとSpO<sub>2</sub>が90%未満となったが、鼻カニューラでの酸素1L投与でSpO<sub>2</sub>を95%以上で保てる程度であった。この間に意識レベルの変化は認めなかった。入院4日目には酸素投与を中止してもSpO<sub>2</sub>低下することなく経過し、血液検査でも異常所見を認めなかったため同日に退院とした。

### 考察

二酸化炭素は大気中に約0.04%とごく僅かに存在しており、分子量44と酸素よりも重い<sup>1)</sup>。したがって、密閉空間で蓄積し、低酸素環境を作りやすいという特徴がある。そのため、二酸化炭素中毒は閉鎖空間でのドライアイス<sup>2)</sup>や消火器の使用、穀物サイロ内の作業<sup>1)</sup>などで生じ、さらには自殺目的に使用されたという事例も報告されている<sup>3)</sup>。

二酸化炭素中毒は現場の二酸化炭素濃度と重症度が比例する。二酸化炭素濃度10%以上では痙攣や昏睡から死亡、濃度30%以上では即死となる<sup>2,4)</sup>。本症例では救急隊により現場の二酸化炭素濃度が計測されていたが、濃度0%の判定であった。倉庫内はすでに同僚により換気されており、さらに二酸化炭素は拡散能が高いことから、倉庫内の二酸化炭素濃度が大気と同程度となっていたことが考えられた。そこで、倉庫内の二酸化炭素の推定濃度を計算してみる。本患者を発見した同僚によると、ドライアイスの大きさは朝と比較しておおよそ変わっていないとのことで、ド

ライアイス全体の10%が昇華したと仮定する。倉庫の大きさは22.8m<sup>3</sup> (7.6m<sup>2</sup>×3m)、ドライアイスの総量は0.0206m<sup>3</sup> (横0.21m×縦0.15m×厚さ0.02m、合計33個)、室温0℃での二酸化炭素体積は固体時の750倍であることから、倉庫内の二酸化炭素推定濃度は約6.81%と推定される。本患者では発見時に痙攣様の不随意運動を認めており、症状からは、現場の二酸化炭素濃度は10%近い数値であったと推察する。

二酸化炭素中毒の診断では傷病者が発生した状況を聴取することが唯一の鍵となる。二酸化炭素中毒では二酸化炭素蓄積による酸素欠乏及び低酸素血症に由来する所見が見られ、血液検査での筋逸脱酵素上昇、12誘導心電図での心筋虚血性変化、胸部画像での肺うっ血像として反映される<sup>2)</sup>。ただし、これらの所見は二酸化炭素中毒に非特異的であり、検査所見から診断に辿り着くことが困難である。よって、二酸化炭素が発生する要因の有無や現場の状況を関係者に聴取することが診断に重要である。

本症例では意識障害の鑑別として頭部CTで脳卒中を除外した後、低酸素血症の鑑別に難渋した。そこで同僚に本患者を発見際の状況について尋ね、倉庫内のドライアイスの存在を聴取したことが診断に寄与した。

診断後は、唯一の治療は酸素投与である<sup>2)</sup>。通常の酸素投与と高濃度酸素投与について双方とも推奨される報告があり、酸素濃度に関する一定の指針は得られていない<sup>2)</sup>。今回の症例では、SpO<sub>2</sub>の値を指標に酸素濃度を調整し、入院後は鼻カニューラでの酸素1L投与でSpO<sub>2</sub>低下なく経過した。

二酸化炭素中毒は時に致死的となるため、迅速な診断と酸素投与が必要である。低酸素血症で原因を特定できない症例では外因性の要素を考慮し、患者を発見した際の状況聴取を行うことが重要である。

また、身近にあるドライアイスも保管方法をあやまると容易に二酸化炭素中毒を惹起しかねないことを注意喚起していく必要性を感じた。

### 参考文献

- 1) Podlewski R, Plotek W, Grzeskowiak M, et al. Carbon dioxide as a potential danger to medical rescue teams at work – a case study. *Medycyna Pracy*. 2017;68(1): 135-138
- 2) Permentier K, Vercammen S, Soetaert S, Schellemans C. Carbon dioxide poisoning: a literature review of an often forgotten cause of intoxication in the emergency department. *International Journal of Emergency Medicine*. 2017;10:14
- 3) Sautter J, Gapert R, Tsokos M, Oesterhelweg L. Murder-suicide by carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) poisoning: a family case from Berlin, Germany. *Forensic Sci Med Pathol*. 2014 Mar;10(1):97-102.

- 4) 平川昭彦、波柴尉充、斉藤福樹ほか. ドライアイスによる急性二酸化炭素中毒の1例. 日職災医誌. 55:229-231, 2007

## 報告

救急外来での迅速な対応に向けたタスクシフト  
～特定行為研修修了者が行う検査の実施～Task Shift for Rapid Response in the Emergency Department  
～Examinations performed by those who have completed training in specific practices～

看護部 内田 陽一郎、馬渡 修平、北川 誠也、寺田 恭巳子

キーワード：特定行為、タスクシフト  
Key words : specific practices, Task Shift

## はじめに

厚生労働省は、医師の働き方改革を進めるためのタスクシフト/シェアの推進に関する検討会の中で、推進するものの一つに「事前に取り決めたプロトコールに基づく薬剤の投与、採血・検査の実施」を挙げている。これを受けて、A病院救急外来では、8つの病態に応じた「検査の実施に関するプロトコール」（以下プロトコール）を作成し、医師から看護師の特定行為研修修了者へのタスクシフトを行ったため報告する。

## 目的

後方的に検証し、看護師の特定行為によるタスクシフトに関連した検査オーダーの実施状況およびその効果について明らかにする。

## 方法

期間：令和5年3月～令和5年5月

対象：A病院救急外来の特定行為研修修了者6名

方法：医師と共同し作成したプロトコールに沿って検査オーダーを実施した件数およびタスクシフトの実施状況を評価する。

検査のプロトコールを表1に示す。また、対象となる8つの病態は救急看護認定看護師、救急科医師が話し合い救急外来受診で頻度の高い病態を抽出し決定した。それぞれの病態への検査には血液検査、胸部レントゲンが含まれる。（表2）

表1 検査の実施に関するプロトコール

実施場所	救急外来
実施可能な看護師	特定行為研修修了者
対象患者	8つの病態の検査項目を抽出
適用判断	ホットラインの情報、初期対応時の情報を基に医師が判断し指示を出す
実施する診療の補助等の内容及びその判断基準	患者の病態に応じた特定行為
対応可能な範囲を逸脱した場合の医師への連絡	救急外来担当の医師に口頭で連絡

表2 病態毎のオーダー内容

病態の範囲	病態毎のオーダー内容(セット)							
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧
急性腹症	●	●	●	●	●	●	●	●
急性冠症候群	●	●	●	●	●	●	●	●
脳卒中疑い	●	●	●	●	●	●	●	●
薬物中毒	●	●	●	●	●	●	●	●
呼吸不全疑い	●	●	●	●	●	●	●	●
ショック(敗血症を疑う)、発熱	●	●	●	●	●	●	●	●
ショック(感染を疑わない)	●	●	●	●	●	●	●	●
重症外傷・外傷	●	●	●	●	●	●	●	●
採血・検査セット名	急性腹症	急性冠症候群	脳卒中	意識障害	呼吸不全	発熱、敗血症	ショック	外傷
血液検査	●	●	●	●	●	●	●	●
尿検査	●					●		
痰						●		
血液培養						●		
レントゲン	●	●	●	●	●	●	●	●

## 結果

特定行為研修修了者6名が共通認識を図るために、プロトコールを共有した。プロトコールに沿った実施は、初期対応時の情報を基に医師と相談し開始した。3か月間で、重症外傷や脳卒中疑い等の患者に対し、プロトコールに沿って30件実施した。30件の検査オーダーの内訳を図1、診療科を図2に示す。

疾患別の件数では脳卒中が最も多く、次いで急性冠症候群と、発症からより早期の診断および治療介入が必要となる疾患が3/4以上を占める結果となった。

診療科は救急科が最も多かった。週末は救急科以外が救急車を担当をしているため消化器内科などの診療科もあった。看護師の特定行為により救急科以外の診療科においてもタスクシフトが実現した。

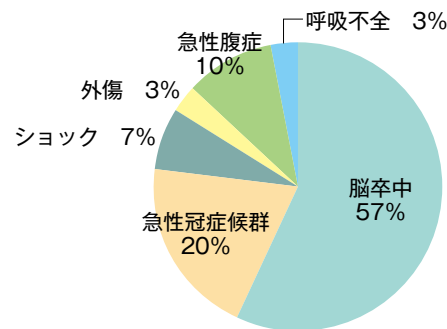


図1 疾患別検査オーダーの割合

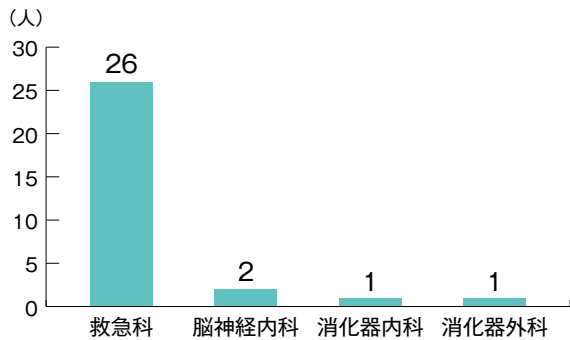


図2 診療科の件数

### 考察

発症からより早期の診断および治療介入が必要となる脳卒中と急性冠症候群における検査オーダーが3/4を占める結果となった。この結果は、医師が手を離せない状況においても、看護師の特定行為により検査結果が得られるため、迅速に診断に行き至ることができ、より迅速な治療介入に繋がったといえる。

看護の専門性の発揮に資するタスク・シフト/シェアに関するガイドライン及び活用ガイドにおいても「看護師がさらに専門性を発揮することで、患者の意思や意向に沿った医療の提供や、医療行為の実施手順、実施のタイミング等、患者にとって適時適切な医療がより一層タイムリーに提供できる」とされている。<sup>1)</sup>今回行ったタスクシフトは、医師の業務負担軽減だけでなく、迅速な診断および治療介入が必要とされる病態において診断までの時間が短縮し、より迅速に治療介入ができる体制作りの一助となった。

### 結語

看護師の特定行為研修修了者がプロトコールに基づき検査を実施し、効果的なタスクシフトが実現した。今後もこの取り組みを継続させ、患者への迅速な対応を目指していく。

### 参考文献

- 1) 公益社団法人 日本看護協会、看護の専門性の発揮に資するタスク・シフト/シェアに関するガイドライン及び活用ガイド, 2022年 ; p.7

※なお本論文の要旨は第45回佐賀救急医学会において報告した。